

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARÍA GENERAL

Que la registrada esta Tesis Doctoral
al folio 168 número 165 del libro
correspondiente

Sevilla, 7 de marzo de 2002

El Jefe del Departamento de Teles,



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DEL VALOR DE LOS MARCADORES
BIOLÓGICOS EN EL LÍQUIDO PLEURAL COMO
PREDICTORES DE LA EVOLUCIÓN DE UN
DERRAME PLEURAL MALIGNO**

Directores: Profesores D. Ramón Pérez Cano
D. F. Rodríguez Panadero

Beatriz Romero Romero
Unidad Médico – Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias
HH. UU. Virgen del Rocío de Sevilla

ÍNDICE

A-	INTRODUCCIÓN:	
I.	HISTORIA	pag. 3-5
II.	INDICACIONES DE PLEURODESIS EN DERRAMES PLEURALES MALIGNOS	pag. 3-8
III.	DISTINTAS TÉCNICAS Y AGENTES SINFISANTES EMPLEADOS PARA CONSEGUIR EL CONTROL EN DERRAMES PLEURALES MALIGNOS	pag. 9-29
IV.	FACTORES QUE INFLUYEN EN LOS RESULTADOS DE LA PLEURODESIS CON TALCO EN DERRAMES PLEURALES MALIGNOS	pag. 30-33
B-	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	pag. 34-36
C-	MATERIAL Y MÉTODO	pag. 37-47
D-	RESULTADOS	pag. 48-70
E-	DISCUSIÓN	pag. 71-89
F-	CONCLUSIONES	pag. 90-93
G-	RESUMEN	pag. 94-97
H-	BIBLIOGRAFÍA	pag. 98-119

INTRODUCCIÓN

I. HISTORIA:

La pleurodesis tiene como función fundamental el adherir las dos hojas pleurales (parietal y visceral), con el fin de que el pulmón permanezca siempre expandido, evitando así la acumulación de líquido o aire en el espacio pleural.

Spengler fue el primero en intentar una pleurodesis a principios del siglo XX: introdujo nitrato de plata y dextrosa al 30% en la cavidad pleural de un paciente con neumotórax espontáneo recidivante. En 1935, Bethune⁽¹⁾ en un trabajo experimental en el que pulverizó con talco estéril yodado las superficies pleurales, se convirtió en el precursor de la realización de la pleurodesis con talco.

A mediados del siglo XX, Müller introdujo por primera vez un isótopo radiactivo, Zn^{63} , para el tratamiento de la carcinomatosis pleural y peritoneal. Karnofsky⁽²⁾, en el año 1948, fue el primero en introducir mostaza nitrogenada en las cavidades pleural y peritoneal, tras comprobar sus efectos por vía sistémica, aunque no es hasta el año 1954⁽³⁾ cuando se obtienen los primeros resultados clínicos.

En 1958, Chambers⁽⁴⁾ aportó los primeros resultados satisfactorios en el control del derrame pleural maligno utilizando talco en suspensión, bajo anestesia local e insertando un tubo de drenaje torácico a nivel intercostal.

Gelhorn⁽⁵⁾, en 1961, motivado por diferentes estudios que demostraban la acción citotóxica de la quinacrina sobre cultivos celulares de diversos tipos de tumores, la utilizó intrapleuralmente.

En 1972, Rubinson y Bolooki⁽⁶⁾ introdujeron la tetraciclina como nuevo agente esclerosante.

Así pues, a lo largo de la historia se han empleado multitud de sustancias con

finalidad sinfisante. Walker-Renard y cols⁽⁷⁾ realizaron en 1994 una de las más detalladas revisiones acerca de estos agentes esclerosantes, y concluyeron que el talco es el agente menos costoso y más efectivo.

En los últimos años, se está cuestionando mucho el uso del talco en la pleurodesis debido a las posibles complicaciones derivadas de su uso. Por este motivo, se están utilizando nuevos agentes esclerosantes como por ejemplo el β -TGF, y también se están recuperando agentes que se habían dejado de utilizar como el Nitrato de Plata y el Hidróxido de Sodio.

II. INDICACIONES DE PLEURODESIS EN DERRAMES PLEURALES

MALIGNOS.

La presencia de un derrame pleural neoplásico implica la existencia de una enfermedad neoplásica muy avanzada, en la que ya no es posible un tratamiento curativo. Por tanto, la terapéutica se orienta sólo a paliar los síntomas y a controlar el derrame pleural, responsable en gran medida de la disnea que estos pacientes presentan.

Al plantear la necesidad o no de realizar una técnica sinfisante en un paciente con derrame pleural maligno, hay que tener en cuenta diversos factores⁽⁸⁾:

1º-. La disnea que presenta el paciente puede deberse no sólo al acúmulo de líquido en el espacio pleural. En la mayoría de los casos el pulmón está macroscópicamente o microscópicamente afectado de forma difusa (metástasis múltiples y/o linfangitis carcinomatosa), lo que naturalmente también contribuye a la disnea que presenta el paciente. Se puede esperar una mejoría aceptable del estado del enfermo con la pleurodesis cuando la disnea mejora al extraer una cantidad suficiente de líquido pleural; no obstante, por los motivos antes mencionados, esta mejoría se ha de usar como guía sólo cuando es muy evidente tras la evacuación de líquido pleural.

2º-. Otro elemento a tener en cuenta antes de realizar pleurodesis en este tipo de pacientes es si el pulmón va a ser capaz de reexpandirse tras la evacuación total del derrame. Si la superficie pulmonar está extensamente cubierta por lesiones tumorales o por una capa de fibrina, o el bronquio principal está obstruido por una masa tumoral, entonces es muy poco probable que se consiga una correcta y completa sínfisis pleural.

Light y cols^(9,10), demostraron que la presencia de un pulmón atrapado se asocia a la existencia del hallazgo de presiones pleurales muy bajas al hacer toracocentesis

previas. Así, la reexpansión pulmonar es bastante difícil si la presión pleural cae más de 20 cms de H₂O por litro de líquido extraído.

Diversos autores^(11, 12, 13) han demostrado que los pacientes con valores bajos de glucosa (< 60 mg/dl) y pH (<7,20) en el líquido pleural presentan peores resultados. Este pH pleural guarda estrecha relación con la intensidad de la afectación tumoral de la pleura, y especialmente de la hoja vical.

Hay otros autores^(14,15) que defienden que el pH no tiene ningún valor como predictor del resultado de la pleurodesis. Heffner⁽¹⁶⁾ en un trabajo recientemente publicado defiende que aunque el pH es el único valor predictivo independiente de los resultados de la pleurodesis con talco, aunque al analizarlo en profundidad afirma que no se comporta como un buen predictor de estos resultados, y por tanto no es el elemento a tener en cuenta a la hora de realizar o no pleurodesis con talco.

En 1995, en un estudio realizado en 180 pacientes con derrame pleural maligno, que fueron sometidos a toracoscopia y pleurodesis con talco, Rodríguez Panadero y cols⁽¹⁷⁾. encontraron que el pulmón atrapado estaba presente en el 36% de los pacientes con pH < 7,20, en contraposición al 9% en los que el pH fue mayor (p<0,01). Sin embargo, se consiguió una buena sínfisis pleural en 11 de los 16 pacientes con pulmón atrapado. En otro estudio publicado por este mismo grupo⁽¹⁸⁾, los resultados fueron similares, consiguiendo sínfisis eficaz en el 90% de los pacientes con pH > 7,30, sólo en el 33% de los pacientes con pH < 7,20, y resultando fallida en todos los casos en los que el pH era menor de 7,15. Con estos resultados, se puede afirmar que los niveles de pH tienen un mayor poder discriminatorio respecto al éxito/fracaso de la pleurodesis que incluso la existencia real de un pulmón atrapado. Esto sugiere que además de factores mecánicos deben existir otras implicaciones biológicas en los pacientes con bajo pH pleural y fallo de la pleurodesis.

3°. El uso de técnicas agresivas como la pleurodesis no se debería plantear en pacientes con una expectativa de vida muy corta. Ciertos parámetros clínicos que valoran lo evolucionado de la enfermedad y su repercusión en la calidad de vida del paciente (como el índice de Karnofsky⁽¹⁹⁾, por ejemplo) pueden ser de ayuda a la hora de tomar decisiones.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, Sahn ⁽¹²⁾ y Rodríguez Panadero ^(11,17,18) han establecido que las determinaciones de pH y glucosa en líquido pleural son muy útiles a la hora de seleccionar pacientes como candidatos a la pleurodesis. En el trabajo publicado por Rodríguez Panadero y cols en 1993⁽²⁰⁾, se observó que en los 125 pacientes con metástasis pleurales que presentaban pH menor de 7,20 y Glucosa menor de 60 mg/dl la expectativa de vida era muy corta (1,9 meses como media). En tales pacientes se recomienda un tratamiento más conservador a través de toracocentesis repetidas.

Burrows et al ⁽¹⁹⁾ estudiaron el valor de distintos parámetros como son pH, glucosa, extensión de las lesiones tumorales en la toracoscopía e índice de Karnofsky como predictores de la supervivencia en una serie de 85 derrames pleurales malignos. Estos autores consideran que únicamente el índice de Karnofsky es un buen predictor de supervivencia.

III. DISTINTAS TECNICAS Y AGENTES SINFISANTES EMPLEADOS PARA CONSEGUIR EL CONTROL EN DERRAMES PLEURALES MALIGNOS.

A lo largo de la Historia se han empleado diferentes técnicas, y también diferentes agentes esclerosantes para conseguir un adecuado control en los derrames pleurales malignos.

A continuación, haremos una revisión general, en función de la bibliografía disponible, de todas estas técnicas y agentes que se han venido utilizando a lo largo de los años.

A) TECNICAS DE EVACUACION DEL LIQUIDO PLEURAL:

Estas técnicas sólo persiguen la evacuación del derrame pleural, dándole salida al exterior o drenando el líquido hasta otra cavidad, ya sea natural o artificial. No buscan la obliteración del espacio pleural para evitar la recidiva del derrame.

Estas técnicas son:

+ Toracocentesis y drenaje pleural con tubo.

No existe evidencia clínica que permita recomendar la punción evacuadora simple de forma aislada, repetida o incluso como método de instilación intrapleural de algún agente sinfisante. La recidiva del derrame que se intenta controlar es lo más habitual⁽²¹⁾. La mayoría de los autores coinciden en que estos métodos deberían reservarse para pacientes neoplásicos en situación terminal, que no soportarían otras actitudes más agresivas. También estaría indicada su utilización en aquellos pacientes con disnea importante que no pueden esperar hasta el momento de la realización de la técnica definitiva.

Lambert et al⁽²²⁾ estudiaron 102 pacientes con derrame pleural maligno, de los

que 68 fueron tratados únicamente con toracocentesis, y con recidiva en todos ellos. Por otro lado, trataron 22 pacientes con tubo de drenaje, recidivando sólo tres.

Robinson et al ⁽²³⁾ utilizaron un catéter Tenckhoff en algunos casos de pleurodesis previamente fallida sin encontrar complicaciones relevantes y obteniendo una mejora significativa de los síntomas relacionados con el derrame. No obstante, la realización de toracocentesis repetidas y la colocación de un drenaje torácico no están exentos de complicaciones como son la pérdida hidroelectrolítica y proteica, además de la posibilidad de producción de neumotórax, empiemas o loculaciones pleurales que impedirían la acción eficaz y homogénea del agente esclerosante en caso de plantearse su utilización posterior.

Putnam et al ⁽²⁴⁾ realizaron un estudio retrospectivo comparando 100 pacientes (60 de manejo ambulatorio y 40 ingresados) con derrame pleural maligno tratados con un catéter pleural de drenaje de forma crónica, con otros 68 pacientes en los que se instiló un agente esclerosante. La supervivencia media fue de 3,4 meses y no difería en los dos grupos de tratamiento. La estancia media hospitalaria de los pacientes ingresados en el primer grupo y de los pacientes en los que se instiló un agente esclerosante fue la misma (7 días), los pacientes de manejo ambulatorio del primer grupo no necesitaron ningún día de hospitalización. En el grupo de pacientes tratados con un catéter insertado en cavidad pleural de forma crónica, la mortalidad relacionada con la técnica fue cero aunque presentaron complicaciones relacionadas con la misma el 19% de los pacientes. El coste económico derivado del tratamiento de los pacientes manejados de forma ambulatoria fue significativamente menor que el del resto de la población estudiada. Estos autores concluyen que el manejo ambulatorio de los pacientes con derrame pleural neoplásico mediante el drenaje a través de un catéter insertado en la cavidad pleural de forma crónica es un método seguro y eficaz.

+ **Derivación pleurovenosa.**

Existen varios trabajos publicados^(25,26) acerca de la utilización de un catéter valvulado para drenaje de líquido ascítico desde la cavidad peritoneal al torrente venoso; en todos los casos se trata de ascitis maligna recidivante. Los pacientes fallecieron entre las cuatro y las seis semanas después de la colocación de la derivación, habiéndose conseguido el control del derrame.

No pueden extraerse conclusiones acerca de esta técnica debido al escaso número de casos y a la falta de experiencia en derrames pleurales malignos.

+ **Derivación pleuroperitoneal**

El drenaje del líquido pleural hacia la cavidad peritoneal, se consigue mediante la colocación de un catéter con válvula, que lleva interpuesto un reservorio que queda anclado subcutáneamente sobre las últimas costillas, en la línea axilar anterior, y que el paciente tiene que comprimir varias veces al día para así facilitar el flujo del líquido. La colocación de los extremos del catéter, el pleural y el peritoneal y del reservorio, se realiza bajo anestesia local.

Weese y Schouten⁽²⁷⁾ utilizan este tipo de drenaje interno en cuatro pacientes con derrames pleurales neoplásicos no quilosos y consiguen el control del derrame.

Milsom et al⁽²⁸⁾ emplean posteriormente esta derivación en siete niños y un adulto con quilotórax, y consiguen el control en seis casos. Estos autores creen útil esta técnica en derrames pleurales malignos refractarios a pleurodesis, y antes de proceder al tratamiento quirúrgico del quilotórax.

Genc et al⁽²⁹⁾ utilizan la derivación pleuroperitoneal en pacientes con derrame pleural maligno y pulmón atrapado, ya que en este caso la pleurodesis con talco presenta mayores complicaciones y la efectividad es menor. De 360 pacientes con derrame pleural maligno, insertan un shunt pleuroperitoneal en 160 (44,4%). No tienen

muerres intraoperatorias, pero sí tres muertes dentro del hospital. Las complicaciones derivadas del uso de este dispositivo son, según estos autores: oclusión, ruptura, infección cutánea y en un paciente se desarrolló una siembra tumoral a lo largo de todo el trayecto del tubo. Estas complicaciones se presentaron en 21 pacientes de los 160. En el 95% de los pacientes se consiguieron paliar los síntomas. De acuerdo con estos resultados, estos autores proponen que ésta es una buena técnica alternativa a la pleurodesis con talco en el caso de la existencia de un pulmón atrapado.

Recientemente, Schulze et al⁽³⁰⁾ en un estudio realizado en 101 pacientes con derrame pleural neoplásico sometidos a pleurodesis con talco para control del derrame, y por otro lado 14 pacientes sometidos a un shunt pleuroperitoneal por la existencia de un pulmón atrapado, demostraron que ésta es una buena alternativa en este tipo de pacientes para controlar los síntomas derivados de la acumulación de líquido en la cavidad pleural.

De acuerdo con lo publicado por Tzeng y Ferguson⁽³¹⁾, una contraindicación para este sistema de drenaje es la presencia de ascitis, estos autores recomiendan en estos casos el uso de shunts pleurovenosos.

+ **Toracocentesis repetidas dirigidas a un reservorio externo.**

Mediante la implantación subcutánea de un pequeño reservorio, que lleva una membrana puncionable y que se conecta a la cavidad pleural a través de un catéter, se pretende disponer de un dispositivo fijo externo para la evacuación periódica del líquido pleural.

La aplicación de este tipo de reservorio para este fin fue propuesta por Janni et al⁽³²⁾. Esta técnica, que fue empleada en tres pacientes, dos de ellos con derrame pleural maligno, consiguió el control del derrame a razón de una toracocentesis semanal.

Varela et al⁽³³⁾ utilizaron un dispositivo de evacuación conectado a un reservorio

subcutáneo (este dispositivo en principio fue diseñado para el peritoneo). Lo emplearon en tres pacientes con derrame pleural neoplásico, no observando ninguna complicación a excepción de la obstrucción parcial del catéter que se solucionó después con Urokinasa.

B) **RADIOTERAPIA:**

En los primeros años del siglo XX, éste era una de las pocas armas de las que disponía el médico para enfrentarse al derrame pleural maligno. Su gran problema estribaba en que las dosis efectivas eran muy tóxicas, y por lo tanto acababan produciendo graves lesiones de forma secundaria, tales como lesiones dérmicas y fibrosis pulmonar/mediastínica.

Hoy en día, las indicaciones fundamentales de la radioterapia están muy restringidas y a la vez muy bien definidas:

1º-. Compromiso del drenaje linfático por adenopatías mediastínicas (fundamentalmente derrames asociados a linfomas^(34,35)).

2º-. Derrames pleurales asociados a atelectasia pulmonar por obstrucción bronquial debida a la presencia de una masa tumoral.

Mención aparte merece también el uso de la radioterapia superficial como profilaxis de la diseminación neoplásica en el trayecto de introducción del trocar para la realización de toracocentesis o biopsias^(36,37). Esta complicación es lo suficientemente frecuente (fundamentalmente en el caso de los mesoteliomas) como para recomendar sistemáticamente de forma preventiva la realización de radioterapia superficial tras la realización de las técnicas anteriormente mencionadas.

C) **CIRUGIA:**

Sus indicaciones en los derrames pleurales malignos son cada vez más restringidas.

En 1959, Ferguson y Burford⁽³⁸⁾, hablaron ya de la posibilidad de pleurectomía en aquellos casos en los que se había llegado a la toracotomía para poder saber la etiología del derrame.

Martini et al⁽³⁹⁾, en un estudio realizado en 106 pacientes, la indicaban cuando el derrame no podía ser controlado con drenaje o instilación endopleural de agentes químicos, si existía un pulmón atrapado o si el diagnóstico de derrame pleural maligno se realizaba en el transcurso de una toracotomía.

La pleurectomía es una técnica efectiva en el 99% de los casos; no obstante tiene una morbimortalidad nada despreciable (morbilidad alrededor del 23% y mortalidad cercana al 10%).

La mayoría de los autores restringen cada vez más las indicaciones de pleurectomía, reservándola para aquellos pacientes en los que no ha sido posible la pleurodesis por presentar un pulmón atrapado o numerosas adherencias pleurales, y que además tienen un estado funcional respiratorio conservado; también se reserva para aquellos pacientes en los que se hace el diagnóstico de malignidad durante la toracotomía.

En el caso de los mesoteliomas pleurales, Dogan y cols.⁽⁴⁰⁾ en el año 1988 recomendaban cirugía paliativa limitada a pleurectomía parcial con o sin decorticación y seguida de radioterapia y/o quimioterapia, en los pacientes menores de 60 años, en estadio I de los tipos fibrosarcomatoso y mixto o en los estadios II y III de cualquier otro tipo histológico. Esta actitud es discutible a la luz de la experiencia de Scarbonchi y cols.⁽³⁶⁾ que realizaron una comparación entre 14 mesoteliomas talcados por toracosopia con 14 intervenidos quirúrgicamente y obtuvieron resultados muy

similares; no obstante, en el grupo de pacientes pleurectomizados, tuvieron lugar tres fallecimientos en el postoperatorio.

Sauter et al⁽⁴¹⁾ en 1995 publicaron sus resultados en una serie de 20 pacientes con Mesotelioma pleural maligno limitado a un hemitórax sometidos a pleurectomía subtotal, comparando los resultados en los pacientes sometidos sólo a cirugía (7 pacientes) con los obtenidos en los pacientes a los que se les añadió quimioterapia intrapleural perioperatoria (13 pacientes). La única muerte relacionada con el tratamiento fue la de un paciente que desarrolló una insuficiencia renal posteriormente al tratamiento quimioterápico. La morbilidad fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron quimioterapia. La supervivencia media y el tiempo de progresión de la enfermedad fue significativamente más largo en los pacientes que no recibieron quimioterapia (21 frente a 9 meses, $p=0,04$; 12 frente a 6 meses, $p=0,01$). La conclusión de estos autores es que en el tratamiento de los mesoteliomas pleurales malignos, la quimioterapia intrapleural y sistémica después de la cirugía no aporta ningún beneficio.

En el año 1997, Soysal y cols.⁽⁴²⁾ publicaron sus resultados de pleurectomía en 100 mesoteliomas pleurales malignos en un período de 19 años. La mortalidad quirúrgica fue de 11% y la morbilidad fue del 22%. La morbilidad incluía fuga aérea prolongada, empiema, reacumulación de líquido pleural e infección de la herida. En cuanto a los resultados paliativos, todos los pacientes presentaron una importante mejoría de la disnea y la tos que en principio presentaban. El control del derrame se consiguió en 52 pacientes. Estos autores concluyeron que la pleurectomía / decorticación es una técnica segura y eficaz en la paliación de los síntomas de los síntomas de los pacientes con Mesotelioma pleural maligno.

La neumectomía extrapleural es un procedimiento muy agresivo que consiste en

la extracción en bloque del pulmón, pleura, hemidiafragma ipsilateral , y pericardio. El pericardio y el diafragma son posteriormente reconstruidos. Sugarbaker et al en un trabajo publicado en 1998⁽⁴³⁾ obtienen mejor control local en el caso de los mesoteliomas que con la pleurectomía, ya que permite la extracción de grandes masas tumorales y también el uso de altas dosis de radiación postoperatoria sin el peligro de producir neumonitis. Sin embargo, la neumectomía extrapleural conlleva una mayor mortalidad que la pleurectomía y una morbilidad no despreciable (25%).

Según todo lo anteriormente expuesto, es claro que en el manejo de los mesoteliomas pleurales malignos existen resultados muy dispares publicados. En una revisión realizada por Gary Lee et al⁽⁴⁴⁾ acerca del manejo de estos tumores, ellos concluyen que en la actualidad ningún tratamiento ha demostrado ser curativo en esta enfermedad. Sin embargo, existen algunos protocolos de tratamiento que incluyen la cirugía (pleurectomía / neumectomía extrapleural), radioterapia y quimioterapia (sistémica y/o intrapleural) que están siendo evaluados y que aunque no son curativos parece que aumentan la supervivencia y reducen significativamente el tamaño del tumor.

D) TERAPIA ENDOCAVITARIA:

*** Fármacos de acción antitumoral:**

El objetivo que se perseguía al utilizar estos productos, de eficacia probada a nivel sistémico, era conseguir el control del tumor gracias a las grandes cantidades de fármaco utilizadas de forma local. En la actualidad, los más utilizados son la Adriamicina y la Bleomicina.

A lo largo de la Historia se han usado diferentes fármacos con este fin:

- Mostaza Nitrogenada (MN):

Karnofsky⁽²⁾ fue el primero en utilizarla como tratamiento paliativo en la carcinomatosis pleural. En estudios realizados posteriormente^(45,46,47), se demostró que la MN actuaba fundamentalmente mediante una obliteración inflamatoria que hacía desaparecer el derrame, quedando los implantes tumorales en la pleura intactos tras la instilación de la MN. Se puede decir que el mecanismo de acción de este agente citostático, aplicado endopleuralmente, era una irritación de las células mesoteliales, con una proliferación posterior de los fibroblastos.

Los efectos secundarios descritos derivados de su uso son dosis-dependientes: dolor local, náuseas, vómitos, leucopenia transitoria y fiebre tras la instilación. Los resultados son muy dispares, varían desde el 52 al 62% de efectividad^(45, 48,49,50,51,52).

- Thiotepa:

Fue utilizado por primera vez por Bateman⁽⁵³⁾ en 1955. Su mecanismo de acción y efectos secundarios son similares a la MN. Las series disponibles son en general pequeñas, y la más numerosa es la de Anderson⁽⁵⁴⁾, con 86 pacientes. La efectividad es de aproximadamente el 50%.

- 5 - Fluoracilo:

Shurland⁽⁵⁵⁾ obtiene buenos resultados en el 58% de los casos. Los principales efectos secundarios eran las náuseas y la leucopenia transitoria.

- Adriamicina:

Parece tener más baja toxicidad que al ser empleada por vía sistémica. La dosis empleada a nivel endopleural oscila entre los 10⁽⁵⁶⁾ y los 30 mg⁽⁵⁷⁾ en cada instilación. Se describe cardiotoxicidad asociada a este fármaco cuando se supera la dosis de 550 mg/m². Los efectos secundarios más frecuentes son el dolor local con la instilación y las náuseas.

- Bleomicina:

Su acción citotóxica se debe a la escisión de las cadenas y fragmentación de las moléculas de DNA. La acción fragmentadora puede estar relacionada con la capacidad que presenta de inhibir DNA ligasas, que son las enzimas implicadas en los procesos de reparación, recombinación y replicación del DNA. En trabajos experimentales no se ha podido demostrar que posea propiedades sinfisantes, aunque de forma ocasional se han descrito adherencias pleurales fibrinosas⁽⁵⁸⁾.

La dosis recomendada es de 60 mg diluidos en 100 cc de suero fisiológico. Su eficacia aproximada es de un 54% (aunque con resultados muy dispares en función de las distintas series)^(59,60,61,62,63,65,66,67,68). Tiene importante absorción sistémica (40 - 50 % del fármaco administrado), con el consiguiente riesgo de toxicidad. Y además es un fármaco muy caro. Los efectos secundarios de su uso a nivel local son fundamentalmente la fiebre tras la instilación; dolor local; náuseas o hipotensión.

- Isótopos radiactivos:

Estos productos evitan la recidiva del derrame pleural neoplásico actuando a nivel de diferentes puntos:

- ❖ Efecto letal sobre las células neoplásicas libres en el líquido pleural e implantes neoplásicos pleurales.
- ❖ Fibrosis de la superficie tumoral y serosa secundaria a la obliteración de pequeños vasos.

Su capacidad sinfisante tampoco está demostrada, aunque ocasionalmente se han descrito algunas adherencias pleurales tras su uso.

Su uso estaba muy extendido en los años 50 y 60. Los más empleados fueron el oro coloidal radiactivo^(69,70,71,72,73), el fosfato crómico^(74,75,76,77) y el ytrio⁽⁷⁸⁾.

Los resultados fueron muy dispares (25⁽⁷⁹⁾ a 80 %⁽⁷³⁾ de efectividad según los trabajos).

Con el paso de los años, estos productos se dejaron de usar debido a su elevado coste, corta vida media, dificultades en el manejo y peligro de irradiación de pacientes y personal sanitario.

- **Agentes sinfisantes:**

- Quinacrina:

Se empezó a utilizar fundamentalmente en Escandinavia, en la década de los 60. Se comprobó en diferentes estudios que producía una intensa reacción inflamatoria a nivel local junto con una gran proliferación fibrosa. Los resultados publicados oscilan entre un 60 y un 100%^(80, 81, 82, 83) de eficacia en el control del derrame neoplásico. Bjorkman y cols.⁽⁸⁴⁾ mostraron que su administración intrapleural provocaba concentraciones en plasma que eran muy superiores a lo que se consideraba rango terapéutico, siendo el tiempo medio de absorción de unos siete minutos. Esta gran absorción del producto desde el espacio pleural puede ser la responsable de la gran cantidad de efectos adversos a nivel sistémico, ya que además de producir fiebre, dolor local, náuseas, vómitos y disnea transitoria en el momento de la instilación, se ha descrito una importante neurotoxicidad a las dosis requeridas para la pleurodesis⁽⁸⁵⁾. Debido a este importante efecto adverso, la quinacrina es un producto que ya no se usa para inducir la sínfisis pleural en derrames pleurales malignos.

- Clorhidrato de Tetraciclina:

Fueron introducidas por Rubinson y Bolooki en 1972⁽⁶⁾. Su mecanismo de acción ha sido motivo de estudio en varios trabajos, elaborándose varias hipótesis:

- Poseen actividad para reducir la actividad fibrinolítica intrínseca de la pleura.⁽⁸⁶⁾

- Pueden estimular la proliferación fibroblástica, tanto “in vivo” como “in vitro” según lo publicado por Antony et al en 1992.⁽⁸⁷⁾

Sahn y Good⁽¹²⁾ llegaron a la conclusión de que la actividad sinfisante de las tetraciclinas dependía fundamentalmente de la dosis utilizada. Su efectividad media es de un 45% utilizando dosis de 500 mg; asciende a un 77% cuando se emplean dosis de 20mg/kg de peso. En este trabajo, concluyeron también que el pH de las tetraciclinas influye poco en el desarrollo de la sínfisis pleural.

El efecto indeseable más importante y frecuente es el intenso dolor local en la instilación, que es proporcional a la dosis de tetraciclina empleada. La mayoría de los grupos que la emplean, solucionan este problema con la aplicación sistemática de neuroleptoanalgesia.

Su mayor problema estriba en la suspensión de su fabricación hace algunos años. Existe un índice alto de recidiva varios meses tras su aplicación.

Existen numerosos trabajos en los que se compara la eficacia de las tetraciclinas con otros agentes esclerosantes, fundamentalmente con la bleomicina y el talco. Así, Hartman et al ⁽⁶⁵⁾ compararon la eficacia de la instilación de estos tres agentes esclerosantes en pacientes con derrames pleurales malignos. En el grupo de pacientes a los que se instiló talco, se consiguió una pleurodesis eficaz en el 97% de los pacientes a los 30 días , y 95% a los 90 días. En el grupo en el que se empleó bleomicina la proporción de éxito fue del 64% a los 30 días, y del 70% a los 90 días. En el grupo en el que se utilizaron tetraciclinas, se consiguió una pleurodesis eficaz a los 30 días sólo en el 33% de los pacientes, a los 90 días la proporción de éxito fue del 47%. Es claro a la luz de estos resultados, que estos autores concluyeron que el talco es un agente muy eficaz como inductor de la pleurodesis en derrames pleurales malignos.

Martínez – Moragón y cols. ⁽⁶⁷⁾ en un estudio prospectivo randomizado que

incluyó a 62 pacientes con derrame pleural maligno, comparó la eficacia y seguridad de las tetraciclinas y la bleomicina como agentes esclerosantes. No encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a eficacia. En los pacientes a los que se instiló tetraciclinas, el porcentaje de recidiva fue del 52%, siendo del 64% en los pacientes en los que se empleó bleomicina. En cuanto a los efectos indeseables, la fiebre fue mucho más frecuente en los pacientes en los que se usó bleomicina, y el dolor en los que se emplearon tetraciclinas. Estos autores, por tanto, no encontraron grandes diferencias entre estos dos agentes que les hicieran decantarse por uno u otro.

Emad y cols. ⁽⁶⁶⁾ no sólo compararon la eficacia de la bleomicina y las tetraciclinas como agentes esclerosantes, sino que también estudiaron la eficacia de la instilación intrapleural de una combinación de las dos. En el grupo de pacientes que se trató con los dos agentes, se consiguió una pleurodesis eficaz en el 70% de los casos, en comparación con el 35% y el 25% de éxito conseguido en los pacientes en los que se utilizó tetraciclina y bleomicina respectivamente. Estos autores concluyeron que la combinación de estos dos agentes esclerosantes resulta más eficaz que su uso por separado.

- Doxyciclina:

Propuesta como sustituto de la Tetraciclina.. Hurewitz et al⁽⁸⁸⁾ probaron en un estudio realizado en conejos que su efectividad es comparable a la de la Tetraciclina, además comprobaron también que su efecto es independiente de la acidez de la solución del producto, y que moderadas concentraciones (10mg/kg) pueden producir excelentes resultados.

Su eficacia media es de un 72%. Su principal problema es que requiere dosis repetidas, a veces durante más de dos semanas. El uso de 1 gramo en una única dosis de Doxyciclina ha sido también propuesto encontrando una repuesta completa en un 67%

en una pequeña serie de derrames pleurales malignos⁽⁸⁹⁾.

Seaton et al ⁽⁹⁰⁾propusieron su aplicación a través de un catéter de pequeño tamaño implantado en la cavidad pleural, encontrando un 81% de respuestas completas un mes después de la instilación del producto.

- Minociclina:

También propuesta como sustituto de la Tetraciclina. Las series publicadas son de muy pocos pacientes, en ellas la eficacia media es de un 86%. Puede provocar cuadros vestibulares (más frecuentemente en mujeres) a la dosis requerida para conseguir una correcta sínfisis pleural. También se han descrito reacciones de hipersensibilidad graves⁽⁹¹⁾. Al emplear dosis altas, se ha observado una alta incidencia de hemotórax en estudios experimentales⁽⁹²⁾.

- *Corynebacterium parvum*:

De uso casi exclusivo en algunos países de Europa. Se ha reportado una eficacia de hasta el 90% en pequeñas series⁽⁹³⁾. Sin embargo, en un estudio randomizado publicado por Ostrowsky et al⁽⁹⁴⁾ en 1989, comparándolo con la Bleomicina, la eficacia demostrada fue tan sólo del 32%. En un estudio experimental realizado en conejos fue ineficaz a la hora de crear una fibrosis pleural⁽⁹⁵⁾.

Habitualmente requiere dosis repetidas para mantener su efecto.

En principio se pensó que su efecto a nivel pleural se podría deber a una acción inmunomoduladora, sin embargo, posteriormente se comprobó que su mecanismo de acción era similar al de otros agentes sinfisantes.

Existen diversos trabajos en la literatura ^(14, 96) que hacen referencia al hecho de que la eficacia de la pleurodesis inducida por este agente no se afecta por el grado de acidez del líquido pleural.

- Cola de fibrina:

Para su aplicación se mezcla un componente de fibrinógeno, factor XIII y albúmina por una parte y uno de trombina por otra, que produce un coágulo de fibrina *in situ*.

Ha sido empleado con éxito en las fugas aéreas en neumotórax⁽⁹⁷⁾. Su uso en derrames pleurales es más controvertido debido a su alto coste y a la ausencia de efectividad en estudios experimentales⁽⁹⁸⁾.

Se han descrito trastornos en la coagulación sanguínea en varios pacientes a los que se les había administrado esta sustancia, a causa de la formación de anticuerpos neutralizantes.

- Talco:

Se viene utilizando en los derrames pleurales malignos desde mediados del siglo XX, y actualmente es uno de los agentes más utilizados. Su efecto sinfisante está bien comprobado (eficacia media del 93%), es barato y está ampliamente disponible.

En un principio, la aplicación fue a través de toracotomía o toracosopia convencional (dos drenajes torácicos), ambos métodos bajo anestesia general, con una mortalidad considerable. Este fue uno de los motivos por los que no se difundió más en un principio, a pesar de ser el agente que mejores resultados obtenía. La situación cambia con la popularización de la técnica propugnada por Chambers⁽⁴⁾ en 1958, que consistía en instilar talco en suspensión mediante un drenaje torácico bajo anestesia local; este último método fue revitalizado por Adler⁽⁹⁹⁾ en 1976 y, posteriormente por Sorensen⁽¹⁰⁰⁾.

En la actualidad, la técnica de elección para la mayoría de los grupos de trabajo es el uso de talco puro en polvo introducido a través de toracoscopio. Los distintos métodos utilizados para la pleurodesis con talco a lo largo de la historia, junto con sus defensores quedan recogidos en la TABLA I.

Rodriguez Panadero y cols⁽¹¹⁶⁾. en una serie de más de 300 enfermos portadores de derrame pleural neoplásico, usando un toracoscopio con entrada única, y anestesia local más analgesia con meperidina (sin sobrepasar los 100 mg) obtienen hasta un 78% de respuestas completas (desaparición clínica y radiológica del derrame durante todo el período de seguimiento), un 15% de fracasos y en el 8% restante se describe una recidiva parcial, sin síntomas atribuibles al derrame.

Para obviar el problema del toracoscopio en la pleurodesis con talco, se está utilizando en algunos centros el talco en suspensión (salina o yodada) a través de drenaje torácico, con resultados que varían entre el 74 y el 100% de efectividad⁽¹¹⁷⁾.

La dosis de talco seco necesaria para la pleurodesis en derrames pleurales malignos oscila alrededor de los 10–12 cc (aproximadamente 5-6 g)^(8,11,17,18,20,115,116).

En la actualidad se sabe que el talco no es carcinógeno, si se aplica libre de impurezas, fundamentalmente de asbesto.

Rinaldo et al⁽¹¹⁸⁾ publicaron en 1983 tres casos de distrés respiratorio tras la instilación endopleural de talco, pero estos autores emplearon una dosis excesiva (10 g).

En los últimos años, las posibles complicaciones surgidas tras la instilación endopleural de talco constituyen un tema de preocupación y estudio. Parecen existir dos mecanismos fundamentales que puedan explicar estas complicaciones:

- 1º) Embolismos de talco a distancia.
- 2º) Liberación de mediadores de la inflamación (mención especial merece la activación de la coagulación sistémica tras la instilación del agente esclerosante).

Bouchama et al⁽¹¹⁹⁾ publicaron en 1984 un caso de neumonitis aguda bilateral después de la instilación de talco, encontrando partículas del mismo en el lavado alveolar. Estos autores no precisan cómo se aplicó el talco ni la zona pleural donde se tomaron las biopsias con antelación al tratamiento sinfisante, y sólo indican que se

produjo una pequeña hemorragia (sin cuantificar en su publicación). Cabe pensar que quedó abierta alguna boca vascular por la que se produjo una embolización pulmonar por talco.

Los efectos sistémicos de la pleurodesis con talco podrían explicar algunas de las complicaciones encontradas en la literatura. En un estudio experimental realizado en conejos, Kennedy et al⁽¹¹⁷⁾ encontraron abundantes infiltrados perivasculares con células mononucleares en el pulmón subyacente, y ellos especularon que algunos mediadores de la inflamación se podrían diseminar a través de la circulación pulmonar después de la aplicación intrapleurar de talco.

Un punto importante es la posible activación de la coagulación sistémica tras la pleurodesis. Se ha demostrado un aumento de la coagulación pleural y una inhibición de la actividad fibrinolítica tras la instilación de talco^(120,121). Rodríguez Panadero y cols⁽¹¹⁵⁾. en 1995, en un estudio en el que comparaban de forma simultánea determinaciones de marcadores de coagulación/fibrinólisis en plasma y líquido pleural, pudieron observar una activación de la coagulación sistémica tras la instilación intrapleurar de talco. Este efecto puede ser parcialmente controlado con el uso de heparina profiláctica⁽¹²²⁾.

En el último año, se ha intensificado aún más la controversia alrededor del uso de talco como agente sinfisante. Sahn⁽¹²³⁾ afirma que el agente de elección (disponible en este momento) para inducir una pleurodesis química es el talco. Para hacer esta afirmación, realiza una revisión de la literatura desde el año 1966 hasta 1994, con 1168 pacientes con derrames pleurales malignos sometidos a pleurodesis con distintos agentes sinfisantes. El talco es el agente más efectivo, con un 93% de éxito. Los otros agentes sinfisantes utilizados son menos eficaces: *Corynebacterium Parvum* (67%), Doxiciclina (72%, requiriendo además múltiples dosis) y Bleomicina (54%).

El dolor torácico y la fiebre son los efectos adversos más frecuentes producidos por los agentes sinfisantes. La intensidad del dolor secundario a la instilación de talco puede variar de mínima a severa, aunque generalmente es leve. El dolor torácico con Bleomicina y Doxyciclina es típicamente más severo. La fiebre causada por el talco generalmente es inferior a 38° C y aparece normalmente en las 4 a 12 horas tras la instilación del mismo, y nunca después de las 72 horas.

Los efectos adversos graves relacionados con la instilación de talco son: empiema e insuficiencia respiratoria. La utilización de talco estéril y la asepsia en la técnica toracoscópica y de inserción del tubo de drenaje, reducen prácticamente a cero la incidencia de empiemas. En cuanto a la insuficiencia respiratoria secundaria a la instilación de este agente, es indudable que existen algunos casos de fallo respiratorio tras la introducción del mismo en la cavidad pleural (17 casos de 2939 pacientes (0,71%) con derrame pleural recidivante sometidos a pleurodesis con talco), aunque la causa de este fallo respiratorio es desconocida. Dentro de las causas posibles, este autor contempla: instauración de un síndrome de respuesta inflamatoria a la instilación de talco estéril, desarrollo de un edema pulmonar por reexpansión, dosificación excesiva de talco, sepsis debida a la contaminación bacteriana del talco o del tubo de drenaje, enfermedades subyacentes de los pacientes.

En contraposición a lo defendido por el autor anterior, Light^(123,124) defiende que el talco no debe ser usado como agente sinfisante. Para realizar esta afirmación, se basa fundamentalmente en los casos de distrés respiratorio descritos tras la instilación de este producto. La incidencia de este evento tras la administración intrapleural de talco, varía de unas series a otras. La mayor incidencia es la publicada por Rehse y cols⁽¹²⁵⁾ que realizaron un estudio retrospectivo en 78 pacientes sometidos a pleurodesis con talco. La incidencia de complicaciones respiratorias en su serie fue del 33%, ocho pacientes

desarrollaron síndrome de distrés respiratorio, un paciente falleció, seis desarrollaron disnea, y 3 pacientes presentaron un edema pulmonar por reexpansión. En función de estas complicaciones, este autor plantea si la efectividad del talco como agente sinfisante es tan alta en comparación con otros agentes, como para asumir estas complicaciones como lógicas y seguir utilizando talco como agente sinfisante.

- **Otros agentes sinfisantes usados menos frecuentemente:**

+ **Hidróxido de Sodio:** La instilación pleural de NaOH no es nueva. En 1928, Young⁽¹²⁶⁾ inyectó esta sustancia en el espacio pleural de animales de experimentación para inducir pleurodesis. La primera referencia clínica es de Bezanilla⁽¹²⁷⁾, que inyectó 20 ml de NaOH al 0,5% en 15 pacientes con derrames pleurales malignos. Se consiguió el control del derrame en 14 pacientes (93%). La única recurrencia fue 5 meses después del procedimiento. El autor comunicó las características favorables del producto: dolor discreto durante varios minutos tras la instilación, retirada del tubo de drenaje precozmente (48 a 72 horas después), poco tiempo de hospitalización.

Este producto se ha usado fundamentalmente en América del Sur. Rioseco⁽¹²⁸⁾, en la década de los 70, comunicó el control del derrame pleural por un período superior a 25 meses en pacientes con cáncer de pulmón y tiroides. En la década de los 80, Leone et al⁽¹³¹⁾, publicaron un 100% de efectividad en el control del derrame pleural maligno con Na OH al 0,5%. El efecto indeseable que comunican estos autores es el dolor tras la instilación. En 1987, Guachalla et al⁽¹³⁰⁾, estudiaron 59 pacientes con derrame pleural maligno, y obtuvieron pleurodesis eficaz en 47 (80%), parcial en 9 (15%), y fracaso en 3 (5%). Finalmente, en la década de los 90, Leone et al⁽¹³³⁾, comunicaron su experiencia con 116 pacientes con derrames pleurales malignos, de los cuales en 80 se obtuvo una pleurodesis eficaz con NaOH al 0,5%. La efectividad fue por

tanto del 88,7% con una supervivencia media de 13,9 meses sin recurrencias.

Como ya hemos dicho antes, el principal problema de esta sustancia es el dolor desencadenado tras su instilación, ésta puede ser la causa de que su uso no se haya extendido más.

+ **Nitrato de plata:** Fue el primer agente introducido en la cavidad pleural para inducir una sínfisis pleural. En la década de los 80, este producto fue sustituido por el uso de las tetraciclinas y el talco. Las razones por las que este producto se sustituyó fueron fundamentalmente la aparición de dolor tras su instilación y la necesidad de una estancia hospitalaria prolongada tras su uso. En ningún momento, se cuestionó su efectividad, que es cercana al 90%. El interés renovado por este producto que existe en los últimos años, se puede deber a la preocupación actual acerca de los posibles efectos secundarios del talco. En los últimos años, se han hecho algunos trabajos valorando su eficacia en modelos experimentales con pleura normal. Estos experimentos demuestran que la instilación de NaOH al 0,5% en la cavidad pleural tiene la misma eficacia en producir pleurodesis que las tetraciclinas a una dosis de 35ml/kg⁽¹³²⁾. Ninguno de los animales murieron y el procedimiento fue bien tolerado, sin dolor. El efecto sinfisante del nitrato de plata en conejos con pleura normal parece ser superior al del talco en suspensión. Estos datos que parecen ser tan prometedores en modelos experimentales, se están estudiando actualmente en seres humanos⁽¹³³⁾

+ **β -TGF (Transforming growth factor-beta)** : Light et al⁽¹³⁴⁾. en un modelo experimental en conejos, han observado que una única instilación intrapleural de este producto produce una pleurodesis eficaz que además es dosis-dependiente. Se necesitan investigaciones de este producto en seres humanos. Estos autores especulan con sus probables beneficios: seguridad y poco dolor tras su instilación.

TABAL I: MÉTODOS DE PLEURODESIS CON TALCO**TORACOTOMÍA**Chamision⁽¹⁰¹⁾Starkey⁽¹⁰²⁾Pearson⁽¹⁰³⁾Shedbalkar⁽¹⁰⁴⁾**DOS DRENAJES TORÁCICOS (ANESTESIA GENERAL)**Pearson⁽¹⁰³⁾Harley⁽¹⁰⁵⁾**UN DRENAJE TORACICO (ANESTESIA LOCAL)**Chambers⁽⁴⁾Adler⁽⁹⁹⁾Sorensen⁽¹⁰⁰⁾**TROCAR MÁS AEROSOL**Adler⁽¹⁰⁶⁾**TALCO EN POLVO A TRAVÉS DE TORACOSCOPIO**Boutin^(36, 107,108)Weissberg⁽¹⁰⁹⁾Miguera⁽¹¹⁰⁾Fentiman⁽¹¹¹⁾Cantó y Rivas de Andrés^(112,113,114)

Rodríguez

Panadero^(18,11,17,18,20,115,116)

IV. FACTORES QUE INFLUYEN EN LOS RESULTADOS DE LA PLEURODESIS CON TALCO EN DERRAMES PLEURALES MALIGNOS.

Cuando planteamos la necesidad de pleurodesis en un derrame pleural maligno, existen una serie de factores que van a comportarse como indicadores pronósticos del buen/mal resultado de esta técnica.

Dentro de estos factores, merecen especial mención los niveles de pH y glucosa en el líquido pleural, como ya hemos comentado en páginas anteriores.

Sahn et al⁽¹²⁾ comprobaron que los pacientes que presentaban más bajos niveles de glucosa y pH presentaban también menor tiempo de supervivencia, citología de líquido pleural más frecuentemente positiva y mayor índice de fracasos tras la realización de una técnica sinfisante. Estos autores encontraron una supervivencia media de 2 meses si el pH era menor de 7,30 y de 10 meses cuando el pH era mayor de 7,30.

Rodriguez Panadero et al⁽²⁰⁾, en 1993, en un estudio realizado en 125 pacientes portadores de carcinomas pleurales metastásicos, llegaron a la conclusión de que las determinaciones de pH y glucosa en líquido pleural eran muy útiles para seleccionar a los pacientes como candidatos a la pleurodesis con talco. Estos autores comprobaron que los pacientes que presentaban $\text{pH} < 7,20$ y glucosa $< 60\text{mg/dl}$ tenían una expectativa de vida menor (1,9 meses frente a los 5,7 meses de media) y peores resultados de la pleurodesis con talco, por lo que estaba indicada la realización de maniobras más conservadoras, como por ejemplo, los toracocentesis repetidas.

A pesar de que con los trabajos anteriormente mencionados, parece clara la

relación existente entre pH y resultados de la pleurodesis, Hay varios autores que defienden la idea de que no existe relación entre ambos. Así, Foresti et al⁽⁹³⁾, aplicaron *C. Parvum* como agente sinfisante a 21 pacientes con derrame pleural maligno, no encontrando relación entre niveles de pH en líquido pleural y la supervivencia y los resultados de la pleurodesis.

Aelony y cols.⁽¹⁵⁾ realizaron un estudio en 36 pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis con talco, todos ellos con pH en líquido pleural menor de 7,30; estos autores compararon la supervivencia y los resultados de la pleurodesis entre los pacientes con pH pleural menor o igual de 7,20 y los resultados de los pacientes con pH pleural entre 7,20 y 7,30. No encontraron diferencias significativas.

Bilaceroglu et al⁽⁹⁶⁾ estudiaron 204 pacientes con derrame pleural recurrente (73 benignos y 131 malignos) sometidos a pleurodesis con *Corynebacterium Parvum*. El 58% de los pacientes tenían pH bajo (< 7,20) y glucosa baja (< 60 mg/dl) en líquido pleural. En el 42% restante los niveles eran superiores a los anteriormente descritos. Estos autores no encontraron relación entre el éxito / fracaso de la pleurodesis con *C. Parvum* y los niveles de pH y Glucosa en líquido pleural. Tampoco encontraron relación de estos valores y la supervivencia de los pacientes.

Recientemente, Heffner et al⁽¹⁶⁾ han publicado un metaanálisis realizado acerca del valor de la determinación de estos parámetros (pH, glucosa) en líquido pleural. Para ello, recopilan todos los datos a este respecto llegando a la conclusión de que el pH es un indicador de muy escaso valor (aunque también es el único parámetro de los analizados por este autor que tiene valor predictivo independiente) para predecir los resultados de la pleurodesis, y por tanto, debería ser utilizado con mucha precaución. En este estudio, se incluyen un total de 29 mesoteliomas, aunque no se tiene en cuenta el impacto de este grupo etiológico dentro del análisis total de datos.

También recientemente, Burrows et al⁽¹⁹⁾ han realizado un estudio en 85 pacientes con derrame pleural maligno, sometidos a pleurodesis posteriormente. Ellos llegan a la conclusión de que los niveles de pH, glucosa y la extensión de las lesiones tumorales vistas durante la exploración toracoscópica no son buenos índices pronósticos del buen/mal resultado de la técnica sinfisante ni tampoco de la supervivencia de los pacientes. El mejor índice pronóstico, según estos investigadores, es el índice de Karnofsky.

Para la consecución de una sínfisis pleural completa, es necesario desencadenar una reacción inflamatoria difusa en el espacio pleural que conduzca posteriormente a la formación de fibrina tras la instilación del agente esclerosante.

Good et al⁽¹³⁵⁾ demostraron que la adición de heparina al espacio pleural impedía la sínfisis pleural inducida por el uso de tetraciclina como agente esclerosante. El mismo grupo demostró en un modelo experimental que la pleurodesis fallaba cuando se introducían agentes fibrinolíticos en la cavidad pleural.⁽⁸⁶⁾

Agrenius et al⁽¹²¹⁾ en el año 1985, demostraron que la actividad fibrinolítica se ve disminuida tras añadir quinacrina a nivel endopleural como agente esclerosante. Esta misma investigadora también demostró un aumento de la coagulación a nivel endopleural después de la instilación de quinacrina y la inserción de un tubo de drenaje torácico⁽¹²⁰⁾. El principal problema que presentaba este estudio es que en el mismo se estudiaba un pequeño grupo de pacientes sometidos a pleurodesis, siendo ésta un éxito en todos los casos; no existía un grupo de fracasos ni tampoco un grupo control, por lo que en ningún momento se podía llegar a establecer cómo los cambios en el equilibrio coagulación/fibrinólisis a nivel endopleural podían afectar la evolución de los pacientes sometidos a la técnica sinfisante.

Este era el objetivo fundamental del estudio que Rodríguez Panadero et al

⁽¹²²⁾publicaron en 1995. Estudiaron 75 pacientes a los que se les realizó toracoscopia., 62 de los cuales presentaban derrames malignos; el resto (13), presentaban derrames benignos de diferentes etiologías. La pleurodesis eficaz se obtuvo en el 81% de los pacientes. Observaron una fuerte activación de la coagulación endopleural y de la producción de PAI-1 (potente inhibidor de la fibrinólisis) en todos estos pacientes. La actividad fibrinolítica (cuantificada por los niveles de Dímero-D en el líquido pleural) mostraba una clara caída 24 horas después de la instilación del talco en aquellos pacientes con buen resultado posterior, en contraposición a los que presentaban mal resultado y al grupo control (no talcaje) en los que estos niveles se mantenían altos. Ellos concluyeron que la actividad fibrinolítica a nivel endopleural está asociada con un fallo de la pleurodesis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuando existe un derrame pleural maligno, nos encontramos ya ante una enfermedad diseminada sin posibilidad de tratamiento definitivo, y la acumulación de líquido en el espacio pleural es responsable de muchos de los síntomas que presentan estos pacientes. En estas circunstancias, el único tratamiento posible es el paliativo, dentro del cual ocupa un lugar preponderante la pleurodesis.

La evolución de los derrames malignos no sigue un patrón de comportamiento uniforme en todos los pacientes neoplásicos: así, mientras que algunos permanecen con el derrame pleural estabilizado durante mucho tiempo, e incluso no requieren la realización de pleurodesis en ningún momento de su evolución, otros pacientes presentan derrames rápidamente progresivos, requiriendo la realización de toracocentesis reiteradas y posterior pleurodesis. En este segundo grupo también existen diferentes patrones de comportamiento, de forma que en algunos casos desde un principio el derrame ha mostrado un comportamiento agresivo, con tendencia a la recidiva, mientras que en otros casos el derrame ha ido aumentando de forma más lenta, manifestando por tanto un comportamiento de agresividad intermedia. Dentro de los derrames sometidos a pleurodesis con talco, también existen diferentes respuestas a la pleurodesis, de modo que algunos no han recidivado tras la sínfisis pleural y sin embargo otros lo han hecho, ya sea de forma precoz o tardía.

Ante estos diferentes tipos de evolución se nos plantea la cuestión -que consideramos de gran relevancia para el manejo clínico de los enfermos- de si existe algún tipo de factor cuya determinación en el líquido pleural nos pueda señalar a priori el comportamiento posterior del derrame, y por tanto la actitud a tomar ante el mismo (pleurodesis como planteamiento inicial o no). Especial interés tendría el conocer sí los

pacientes con derrame pleural neoplásico inicialmente asintomático serían subsidiarios de uno u otro planteamiento.

Los objetivos fundamentales de este estudio son:

- 1º) Estudiar la posible existencia de factores cuya determinación en líquido pleural pueda servir para predecir la posterior evolución del derrame pleural neoplásico.

- 2º) Establecer patrones de actuación médica en función de la determinación de estos factores (pleurodesis como aproximación inicial o no, ante un derrame pleural de naturaleza neoplásica conocida).

MATERIAL Y MÉTODO

I. Características de los pacientes:

Durante un período de 7 años (año 1993-2000), hemos realizado un estudio prospectivo longitudinal, en el que se han incluido 100 pacientes (56 mujeres (55,4%) y 44 varones (44,6%)) con diagnóstico confirmado de derrame pleural de naturaleza neoplásica mediante biopsia y/o citología. En 32 pacientes (31,7%) el tumor primario causante de la enfermedad permaneció desconocido, la mama fue el origen de la neoplasia en 26 pacientes (25,8%), el pulmón fue el origen en 17 pacientes (16,8%), los tumores de estirpe hematológica (leucemia, linfoma) fueron el origen en 8 casos (7,9%), y tumores pleurales primarios fueron encontrados en 6 pacientes (5,9%). Otros orígenes menos frecuentes fueron: colon, estómago, oído, ovario, próstata, riñón.

Las diferentes etiologías quedan recogidas en la TABLA II.

La población estudiada se dividió en dos grupos de pacientes:

- Pacientes con diagnóstico de derrame pleural maligno confirmado, y que a lo largo de su evolución no requirieron la aplicación de pleurodesis en ningún momento, por no presentar tendencia al aumento y/o recidiva tras la toracocentesis evacuadora (n = 40 pacientes).

- Pacientes con derrame pleural maligno recidivante, que obligó a la aplicación de pleurodesis con talco (n = 60 pacientes). Este grupo lo podríamos dividir en dos subgrupos:

- Pacientes en los que el derrame recidivó tras la pleurodesis (n = 12).
- Pacientes en los que la pleurodesis fue efectiva (n = 46).

Todos los pacientes incluidos en este estudio presentaban derrame pleural con una cuantía total inferior a 2/3 de un hemitorax. Los pacientes con un derrame

pleural de cuantía mayor eran considerados como claros candidatos a la pleurodesis, y por tanto excluidos del estudio. La extensión del derrame se evaluó como porcentaje del volumen del hemitorax afecto en la radiografía de tórax. Cuando existía desplazamiento mediastínico hacia el lado contrario, la ocupación se cuantificó como 133% del hemitórax..

En ninguno de los pacientes se realizó la pleurodesis como primera medida. En todos ellos se realizaron toracocentesis reiteradas (en función de la clínica del paciente) con determinaciones de rutina en las muestras de líquido pleural extraídas. La indicación de pleurodesis fue realizada en aquellos pacientes con significativa recurrencia del derrame tras la evacuación. Todo esto queda recogido en la figura 1.

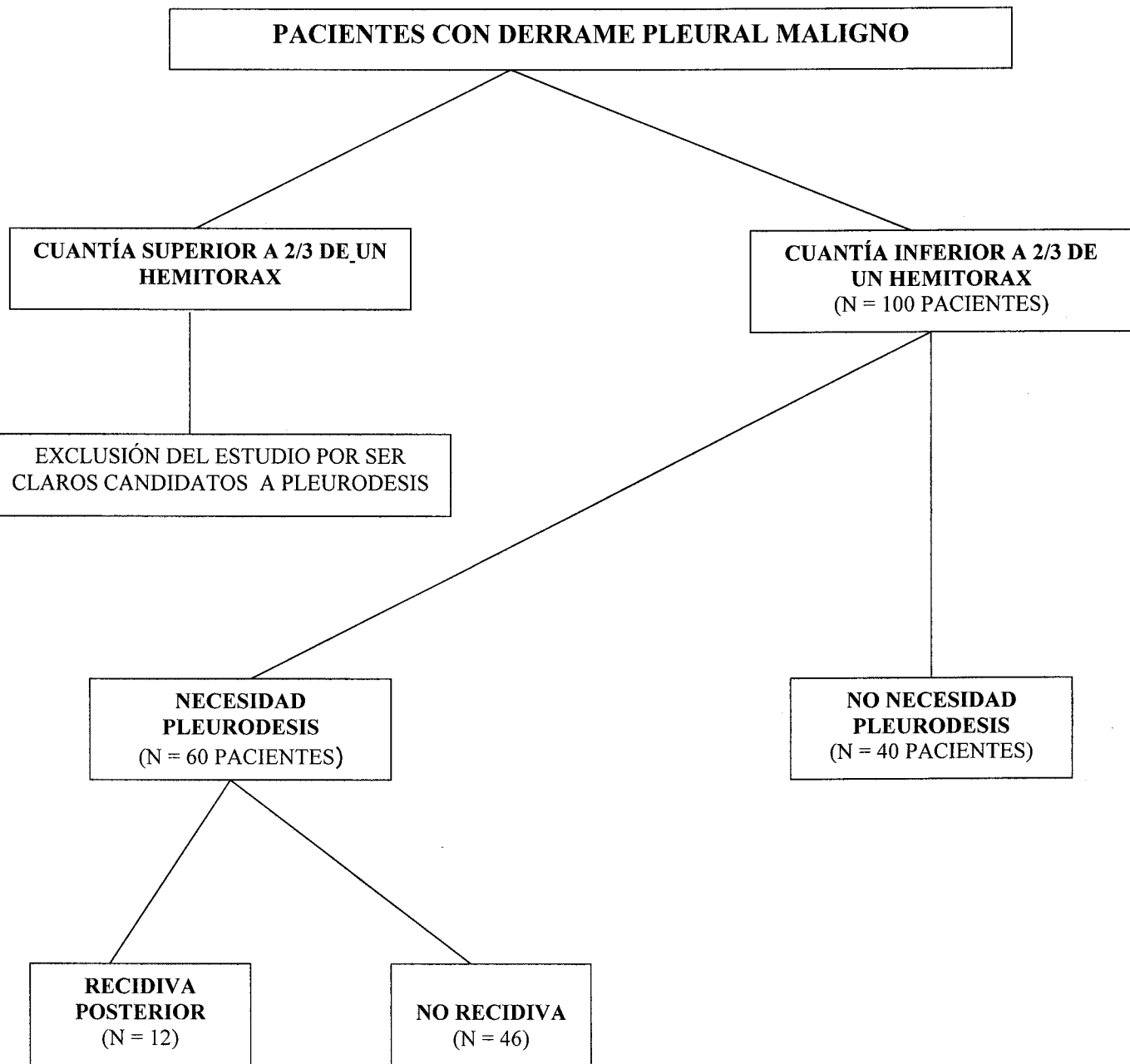


FIG. 1

II. Técnica empleada en la realización de la toracoscopia

Utillaje:

En todos los casos se utilizó un toracoscopio Wolf de 10 mm con una sola entrada y canal para toma de muestras, conectado a una fuente de luz fría con doble cable de fibra óptica.

Preparación del paciente:

Como premedicación se utilizó 1 mg IM de atropina más 25-50 mg IM de dolantina 30 minutos antes de la toracoscopia, a lo que se añadieron otros 25-50 mg de dolantina IV (diluida en suero fisiológico) inmediatamente antes de la aplicación intrapleural del talco.

Realización de la toracoscopia:

La técnica se realizó siempre en la sala de endoscopia respiratoria bajo anestesia local con mepivacaina al 2% sin vasoconstrictor, utilizando 30 ml como cantidad promedio (rango: 10 – 40 ml).

Con el paciente monitorizado (ECG y SaO₂), siempre con oxígeno suplementario y en decúbito lateral, se introdujo el toracoscopio a través del 3° a 8° espacio intercostal (generalmente en el 5°- 6°) a nivel de la línea axilar anterior, media o posterior, según la localización radiológica de las lesiones pleurales y tratando siempre de eludir la mama. Seguidamente a la introducción del trocar se procedió a evacuar el líquido pleural de forma intermitente para dejar pasar aire pasivamente al interior de la cavidad pleural y así conseguir el colapso pulmonar. En ningún caso se aplicaron presiones positivas (superiores a la atmosférica) en el interior de la cavidad pleural.

Las lesiones se clasificaron en: aisladas, difusas y masivas, en cada una de las zonas pleurales. Estas lesiones fueron valoradas en una escala de 0 a 3 en cada zona; se asignó 1 punto al hallazgo de lesiones aisladas en una superficie pleural, 2 puntos al

hallazgo de lesiones difusas y 3 puntos al hallazgo de lesiones masivas, especificando en cada uno de los casos si se trataba de pleura visceral, costal o diafragmática. De este modo, el total de lesiones se cuantificó de 0 a 9 puntos (Figura 2).

Tras el examen visual, la toma de biopsias de las zonas sospechosas y la evacuación de todo el líquido pleural se procedió a realizar pleurodesis con talco en el mismo acto toracoscópico. El volumen promedio de talco utilizado fue de 10 ml, equivalente aproximadamente a 6 gramos de talco en polvo (rango: 4-8), esterilizado en nuestro hospital mediante calor.

La pulverización se llevó a cabo con ayuda de una jeringa de las usadas para alimentación. A la jeringa se acopló una sonda de polietileno cuyo extremo se introdujo hasta el vértice pleural, pulverizando después el talco al tiempo que se movía dicha sonda dentro de la cavidad pleural con movimientos de zig-zag, con objeto de favorecer la dispersión intrapleural de talco.

Finalizado el talcaje se colocó un tubo endopleural Argyle nº 28 al que se le practicaron varios orificios suplementarios para facilitar la evacuación del líquido que posteriormente se formase. En un principio dejamos el drenaje en sistema subacuático sin aspiración y después de tres horas empezamos a aplicar succión progresiva hasta alcanzar una presión negativa de unos 20 cm de H₂O (como promedio), aunque en alguna ocasión llegamos a 30 – 40 cm de H₂O. Para evitar una re-expansión pulmonar demasiado rápida, y así la existencia de fuga aérea, incrementamos progresiva y cuidadosamente la presión (5 – 10 cms de H₂O) cada 3 horas hasta alcanzar esa presión negativa de 20 cms de H₂O. Dicho drenaje se mantuvo hasta que se comprobó la reexpansión pulmonar y el volumen de líquido drenado por día no superó los 100ml.

En cada caso se practicaron radiografías torácicas de control inmediatamente después de la colocación del drenaje y previamente a la retirada del mismo. También en

cada caso, se realizó una cuidadosa vigilancia del paciente en las horas siguientes a la realización del procedimiento por el propio toracoscopista que había realizado el mismo

III. Evaluación de los resultados de la pleurodesis con talco:

La evaluación de los resultados de la pleurodesis con talco se realizó después de un mes de realizada la misma, teniendo en cuenta la clínica, el examen físico y radiológico. Para evaluar los resultados, se emplearon las siguientes definiciones, de acuerdo con el reciente documento de consenso ATS/ERS⁽¹³⁶⁾:

- **Pleurodesis eficaz:** ausencia total de síntomas relacionados con la presencia de derrame pleural, con ausencia de reacumulación de líquido en la radiografía de tórax hasta el éxitus del paciente.
- **Pleurodesis parcialmente eficaz:** disminución de la disnea relacionada con el derrame, con sólo reacumulación parcial del líquido en la radiografía de tórax (menos del 50% de la cantidad de líquido evidenciada en la radiografía inicial), sin necesidad de toracocentesis terapéuticas durante el resto de la vida del paciente.
- **Pleurodesis fallida:** Falta de efectividad, tal como ha sido definida arriba.
- Si el paciente falleció antes de un mes tras la toracosopia (**Éxitus precoz**), los resultados de la pleurodesis se consideraron **No valorables**

IV. Determinaciones de rutina realizadas en las muestras seriadas de líquido pleural:

En todas las muestras de líquido pleural obtenidas se realizaron las siguientes determinaciones de rutina:

- pH.
- Glucosa.

- Lactato deshidrogenasa (LDH).
- Recuento celular.
- Adenosíndesaminasa (ADA).
- Proteínas totales.
- Niveles de Dímero-D (D-D) en líquido pleural.
- Citología.

Las deteminaciones de pH, LDH, ADA, A. Láctico y proteínas en líquido pleural fueron realizadas de forma centralizada en el laboratorio de nuestro hospital.

Las muestras de líquido pleural donde se midió el pH fueron transportadas rápidamente bajo condiciones anaerobias en una jeringa lavada con heparina.

En todos los casos se realizaron también cultivos para aerobios, anaerobios, micobacterias y hongos con el fin de descartar patología infecciosa pleural.

La determinación de Dímero – D se realizó mediante técnica de Micro Elisa (Nycocard, NYCOMED PHARMA AS, Diagnostics). Las características fundamentales de este test son:

1º Uso de anticuerpos monoclonales específicos frente a un antígeno situado en la estructura molecular del Dímero –D, por tanto se puede considerar como específico frente a los productos de degradación de la fibrina.

2º Los resultados se pueden ver interferidos por el empleo de muestras muy hemáticas, con alto contenido de lípidos o con alta viscosidad. En estos casos las cifras de Dímero D suelen ser superiores a la realidad. Estas muestras deberían ser centrifugadas una vez más antes de la realización de una nueva determinación.

V. Estudio del balance coagulación-fibrinólisis en las muestras de líquido pleural:

Aparte de la medición rutinaria de Dímero – D que se realizó en el líquido pleural de todos los pacientes, se realizaron también determinaciones de las fracciones

solubles del activador del Plasminógeno tipo Urokinasa (uPA) y de su receptor (uPAR) en las muestras de líquido pleural de 32 pacientes.

El activador del plasminógeno tipo Urokinasa (uPA) es una proteasa envuelta en la degradación de la matriz extracelular tumoral. Ha sido implicado en la proliferación celular, invasión y metástasis en el cáncer. Es secretada en una forma inactiva o Pro - uPA , que se activa al unirse a los receptores que existen en la superficie de las células tumorales (uPAR).

La cuantificación de uPA y uPAR en las muestras de líquido pleural se realizó mediante técnica cuantitativa de ELISA.

VI. Estudio estadístico:

Los tests estadísticos utilizados fueron:

- El test de Chi - Cuadrado para comparación de variables cuantitativas.
- La T pareada para las comparaciones intra - grupo. En los casos en los que la muestra no seguía una distribución normal se utilizó el test de Wilcoxon.
- La T de Student no pareada para la comparación de medias en los datos con igual varianza en las comparaciones inter - grupos y la U de Mann-Whitney cuando las varianzas eran desiguales.
- El coeficiente r de correlación de Pearson para estudiar la relación entre variables numéricas.

FIG. 2: CUANTIFICACIÓN DE LAS LESIONES EN LA CAVIDAD PLEURAL

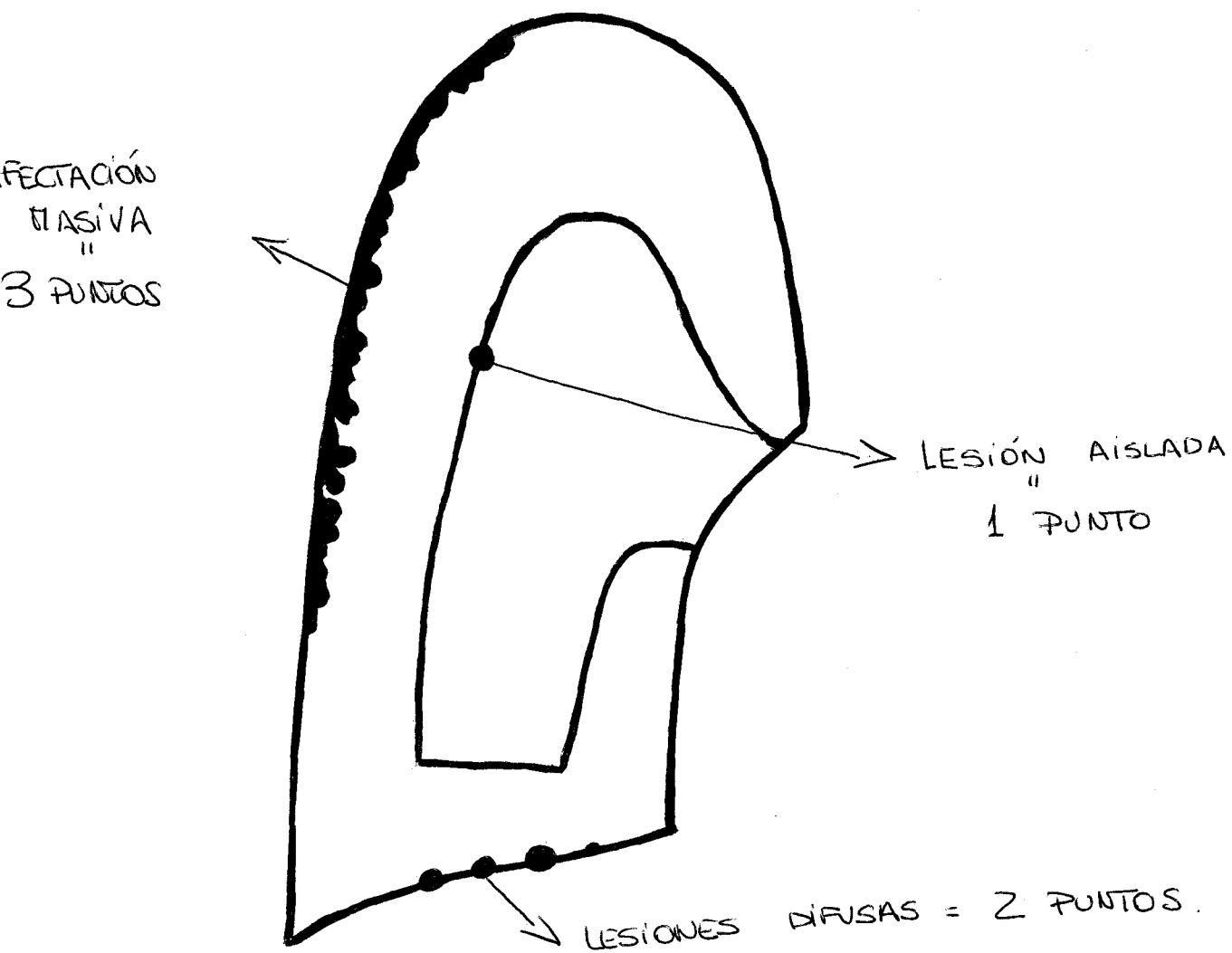


TABLA II: ORIGEN DE LAS NEOPLASIAS

ORIGEN	Nº PACIENTES
Desconocido	32
Mama	26
Pulmón	17
Hematológicos	8
Pleura	6
Otros*	11

* Colon, estómago, oído, ovario, próstata, riñón.

RESULTADOS

1. NECESIDAD DE PLEURODESIS CON TALCO

La población total estudiada fue de 100 pacientes, todos ellos con derrame pleural neoplásico confirmado. De todos estos pacientes, 40 no requirieron pleurodesis con talco para el control del derrame pleural a lo largo de su evolución. La supervivencia media de estos pacientes (a partir de la 1ª toracocentesis diagnóstica) fue de 80 días. El control del derrame se obtuvo en 26 de estos 40 pacientes sin pleurodesis (65%), y fue fallido en 14 pacientes (35%). (TABLA III).

Los 14 pacientes en los que no se consiguió el control del derrame no fueron sometidos a pleurodesis debido a su situación terminal y la supervivencia media de este grupo de pacientes fue de 47 días; sin embargo en el grupo en el que el derrame se controló de forma conservadora la supervivencia media fue de 187 días.

Sesenta pacientes requirieron pleurodesis con talco para el control de los síntomas. La supervivencia media de estos pacientes a partir del momento de la toracoscopia y pleurodesis fue de 175 días.

2. RESULTADOS DE LA PLEURODESIS CON TALCO

La pleurodesis fue **eficaz** en 48 pacientes (80%), fue **parcialmente eficaz** en otros 6 pacientes (10%), y fue **fallida** en 6 pacientes (10%). Atendiendo a estos resultados, se puede decir que el control clínico del derrame se consiguió en 54 (90% de los pacientes sometidos a pleurodesis con talco). (TABLA IV).

3. ESTIRPE TUMORAL Y PLEURODESIS CON TALCO

Al estudiar la relación entre la estirpe tumoral y la necesidad o no de realizar

pleurodesis no encontramos diferencias estadísticamente significativas que nos confirmen que determinados tumores necesitan más la instilación intrapleural de talco, para el control del derrame. En el caso de los mesoteliomas pleurales tampoco observamos que exista una relación entre esta estirpe tumoral y la necesidad de realizar más pleurodesis con talco.

Tampoco observamos ninguna relación entre el tipo de tumor y los resultados de la pleurodesis.

4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y PLEURODESIS CON TALCO

De los 100 pacientes estudiados, 56 eran varones (55,4%) y 45 eran mujeres (44,6%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el control del derrame.

El intervalo de edad en los pacientes que no requirieron pleurodesis con talco estaba comprendido entre 18 y 85 años, con una media de edad de 62 años (SD=12,7). En el grupo que requirió pleurodesis con talco las edades extremas eran de 20 y 78 años, siendo la edad media de 60 años (SD=15,3). No observamos diferencias significativas en el control del derrame teniendo en cuenta la edad de los pacientes.

Tampoco observamos ninguna relación entre la edad y sexo de los pacientes y los resultados de la pleurodesis con talco.

5. pH Y PLEURODESIS CON TALCO

Los 60 pacientes que requirieron pleurodesis con talco, presentaron un decremento en los valores de pH de $-0,002/\text{día}$. El valor medio del pH en la 1ª muestra extraída en estos pacientes fue de $7,37 \pm 0,01$, y en la última toracocentesis previa a la

toracoscopia fue de $7,32 \pm 0,02$, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre estos dos valores ($p < 0,003$). Sin embargo, en los pacientes en los que no se realizó pleurodesis con talco, los valores de pH presentaron un incremento positivo de 0,003 UI/día. En estos pacientes no existía diferencia significativa entre los valores de pH de la primera toracocentesis y la última, $7,36 \pm 0,02$ en la primera y $7,35 \pm 0,02$ en la última. (TABLA V). (Fig. 2)

De los 40 pacientes en los que no se realizó pleurodesis con talco, en 26 se controló el derrame y en 14 no. Estos catorce pacientes no fueron sometidos a pleurodesis química a causa de su situación clínica terminal. Los valores de pH en las distintas toracocentesis realizadas mostraron diferencias significativas entre los dos grupos, así el pH de la 1ª muestra fue de $7,39 \pm 0,01$ en los pacientes en los que el derrame se controló y de $7,25 \pm 0,03$ en los pacientes sin control ($p = 0,034$). En la 2ª muestra extraída, el pH fue de $7,38 \pm 0,01$ en los pacientes con control del derrame y en el segundo grupo fue de $7,27 \pm 0,03$ ($p = 0,03$). (TABLA VI). (fig. 3)

En los pacientes en los que se realizó pleurodesis con talco, ésta fue eficaz en 48 pacientes; en estos pacientes las cifras de pH en la 1ª toracocentesis fueron de $7,33 \pm 0,01$ y en la extracción inmediatamente anterior a la toracoscopia de $7,35 \pm 0,02$. En los pacientes en los que la pleurodesis fue fallida, las cifras de pH iniciales eran más bajas, $7,27 \pm 0,06$ y además continuaban bajando durante el seguimiento, de forma que en la toracocentesis previa a la toracoscopia era de $7,23 \pm 0,04$, encontrando una diferencia significativa entre estas cifras de pH y las de los pacientes en los que la pleurodesis fue eficaz en el mismo momento ($p < 0,001$). (TABLA VII). (fig. 4)

6. GLUCOSA Y PLEURODESIS CON TALCO

No encontramos diferencias significativas entre las cifras de Glucosa en el líquido pleural de los pacientes que requirieron pleurodesis con talco y de aquellos en los que ésta no se realizó. Así, en el primer grupo encontramos que en las toracocentesis seriadas las cifras fueron $96,72 \pm 5,91$ mg/dl; $88,3 \pm 5,68$ mg/dl y $82,8 \pm 9,32$ mg/dl. En el grupo de los pacientes en los que no se realizó talcaje, las cifras fueron $98,25 \pm 9,12$ mg/dl; $86,83 \pm 5,68$ mg/dl y $85,45 \pm 6,24$ mg/dl. (TABLA V).

En función de los resultados de la pleurodesis, encontramos diferencias significativas en las cifras de Glucosa desde la primera toracocentesis. En el grupo de pacientes en el que la pleurodesis fue un éxito, el valor de Glucosa en la 1ª toracocentesis fue $108,2 \pm 11,3$ mg/dl; este valor basal en el grupo cuyo talcaje falló fue $66,63 \pm 18,5$ mg/dl, siendo la diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p < 0,04$). En la toracocentesis previa a la toracoscopia, también encontramos una diferencia significativa entre los valores de Glucosa en los dos grupos ($91,3 \pm 9,7$ mg/dl frente a $43,5 \pm 14,4$ mg/dl, $p < 0,04$). (TABLA VII).

Los 26 pacientes en los que el derrame pleural se controló sin necesidad de pleurodesis con talco mostraron cifras de Glucosa significativamente superiores a las encontradas en el líquido pleural de los pacientes en los que el derrame no se controló y no se intentó pleurodesis química ($92,25 \pm 9,12$ mg/dl frente a $65,55 \pm 9,34$ mg/dl, $p = 0,022$ en la 1ª toracentesis y $86,83 \pm 6,5$ /dl frente a $60,64 \pm 7,45$ mg/dl, $p = 0,035$ en la 2ª toracentesis). (TABLA VI).

7. DÍMERO D (D-D) Y PLEURODESIS CON TALCO

Los 60 pacientes que requirieron pleurodesis con talco presentaron un incremento de los niveles medios de D-D de 0,09/día, en comparación con los pacientes que no requirieron pleurodesis con talco; en estos pacientes se observó un decremento

de los niveles de D-D de $-0,03$ /día ($p=0,05$). (fig. 5)

El D-D basal (1ª toracocentesis) de los pacientes en los que se realizó pleurodesis química fue de $60 \pm 5,68$ mg/L. En los pacientes en los que no se realizó esta técnica, las cifras basales de D-D fueron de $40 \pm 4,97$ mg/L. (TABLA IV).

De los 40 pacientes en los que no se realizó pleurodesis química, en 26 el derrame se controló de forma conservadora. En estos pacientes, las cifras de D-D basales fueron de $42 \pm 9,48$ mg/L, mientras que en el grupo de los 14 pacientes en los que no se controló el derrame el D-D promedio fue de $99 \pm 16,35$ mg/l, siendo la diferencia entre los dos grupos significativa ($p=0,035$). En la segunda toracocentesis realizada a estos pacientes se mantiene esta diferencia significativa, de forma que las cifras de D-D en el primer grupo son de $47 \pm 9,84$ mg/L y en el segundo grupo de $87 \pm 15,14$ mg/L ($p= 0,044$). (fig. 6).

En los pacientes en los que se realizó pleurodesis con talco y ésta fue eficaz, las cifras de D-D en la toracocentesis inicial fueron de $50,2 \pm 9,06$ mg/L, siendo en la toracocentesis previa a la toracoscopia de $52,2 \pm 8,26$ mg/L. En los pacientes en los que la pleurodesis fracasó, la cifra inicial es más baja ($34 \pm 10,63$ mg/L). Sin embargo se observa un aumento progresivo durante el período de seguimiento, ya que las cifras previas a la toracoscopia son de $40,6 \pm 11,58$. (TABLA VII).

En los pacientes en los que se realizó pleurodesis con talco, encontramos una correlación significativa entre los niveles de Dímero D en el líquido pleural en el momento de realizar la toracoscopia y la presencia de adherencias en la cavidad pleural ($r = 0,37$, $p = 0,001$).

8. PROTEINAS TOTALES Y PLEURODESIS CON TALCO

No hubo correlación entre la necesidad de realizar pleurodesis con talco para

controlar el derrame y el contenido de proteínas totales en líquido pleural en las diferentes toracocentesis realizadas. Así, en la toracocentesis basal de los pacientes en los que el derrame se controló de forma conservadora, la cifra de proteínas en líquido pleural fue de $3,8 \pm 0,3$ g/dL, y en la siguiente toracocentesis de $3,9 \pm 0,3$ g/dL. En los 14 pacientes en los que el derrame no se controló y no se realizó pleurodesis a causa de la situación terminal del paciente, la cifra inicial de proteínas totales fue de $3,6 \pm 0,4$ g/dL y la final de $4,4 \pm 0,4$ g/dL. En los pacientes en los que se realizó pleurodesis con talco y ésta fue eficaz, la cantidad de proteínas en líquido pleural fue de $4,43 \pm 0,13$ g/dL, y en los pacientes en los que la pleurodesis fue fallida, la cifra fue de $3,95 \pm 0,3$. En la toracocentesis previa a la toracoscopia las cifras de proteínas totales fueron de $3,55 \pm 0,19$ g/dL en los pacientes con pleurodesis eficaz, y de $4 \pm 0,39$ g/dL en los que la pleurodesis fracasó. Tampoco se encontró relación entre la cantidad de proteínas en líquido pleural en los pacientes a los que se realizó pleurodesis con talco y los resultados de la misma. (TABLA VIII)

9. LÁCTICO DESHIDROGENASA (LDH) Y PLEURODESIS CON TALCO

El valor medio de LDH en líquido pleural en la toracocentesis basal en los pacientes en los que el derrame se controló sin necesidad de pleurodesis con talco, las cifras de LDH en líquido pleural fueron $579,2 \pm 158,8$ U/L en la toracocentesis basal y $571,2 \pm 189,2$ U/L en la final. En los 14 pacientes en los que el derrame no se controló y no se realizó pleurodesis a causa de la situación clínica terminal, la cifra inicial de LDH fue $1001 \pm 328,24$ y la final de $1875,7 \pm 847,4$. Encontramos diferencias significativas entre las cifras finales de LDH en los dos grupos ($p=0,003$).

En los pacientes sometidos a pleurodesis con talco, siendo ésta eficaz, la cifra

basal de LDH fue de $802 \pm 184,95$ U/L y la previa a la toracoscopia fue $758 \pm 125,37$ U/L. En los pacientes en los que la pleurodesis fue fallida la cifra inicial de LDH fue $2443,2 \pm 1889,6$ U/L, siendo la previa a la toracoscopia $2610 \pm 1608,8$ U/L. No encontramos relación entre el contenido de LDH en líquido pleural de los pacientes sometidos a pleurodesis con talco y el resultado de la misma. (TABLA VIII).

10. RECUENTO CELULAR Y PLEURODESIS CON TALCO

No encontramos correlación entre el recuento celular en líquido pleural en los pacientes en los que se controló el derrame de forma conservadora: la celularidad total fue de $989,8 \pm 135,5$ en la muestra basal , y de $796,7 \pm 196,8$ en la última muestra.

En el grupo de pacientes en los que el derrame no se controló, pero que no fueron sometidos a pleurodesis con talco a causa de su situación clínica terminal, el recuento celular total fue de $967,5 \pm 302,4$ en la primera muestra, y de $1149,8 \pm 292,5$ en la última. Tampoco encontramos correlación entre la necesidad de pleurodesis química y el porcentaje de linfocitos y polimorfos nucleares en las distintas muestras de líquido pleural, tal como queda reflejado en la TABLA VIII.

Los pacientes sometidos a pleurodesis química, siendo ésta eficaz presentaron una celularidad basal de $890,7 \pm 230,43$; en el líquido pleural de los pacientes en los que la pleurodesis fracasó la celularidad basal fue de $1165,7 \pm 560,7$. En la toracocentesis previa a la toracoscopia la celularidad en el líquido de los pacientes con pleurodesis eficaz fue $737,9 \pm 145,61$; en los pacientes con pleurodesis fallida fue $1471,7 \pm 773,1$.

No encontramos relación entre la celularidad en el líquido pleural de los pacientes sometidos a pleurodesis con talco y los resultados de la misma. (TABLA VIII).

11. CUANTIFICACIÓN DE LESIONES EN EL ACTO

TORACOSCÓPICO Y RESULTADOS DE LA PLEURODESIS CON TALCO.

Tal como hemos explicado anteriormente, durante la realización de la toracoscopia se llevó a cabo una cuantificación de las lesiones neoplásicas existentes en pleura visceral, parietal y diafragmática siguiendo el método descrito previamente descrito por nuestro grupo⁽²⁰⁾.

En los 48 pacientes con pleurodesis eficaz, la cuantificación de lesiones fue $4,41 \pm 0,26$; los pacientes en los que la pleurodesis fue fallida presentaron un número mayor de lesiones, $5,38 \pm 0,67$. Encontramos relación entre el número de lesiones cuantificadas en el acto toracoscópico y los resultados de la pleurodesis con talco ($p=0,05$) (TABLA VIII).

12. MARCADORES DEL BALANCE COAGULACIÓN-FIBRINOLISIS (uPA Y uPAR) EN LÍQUIDO PLEURAL Y RESULTADOS DE LA PLEURODESIS CON TALCO

Las determinaciones de uPA y uPAR en las diferentes muestras de líquido pleural fueron realizadas en 32 pacientes, no siendo valorables los resultados de pleurodesis en 8 de ellos por éxitus precoz. Por lo tanto, los siguientes resultados hacen referencia a 24 pacientes sometidos a pleurodesis con talco.

En la toracocentesis inicial, los niveles de uPA en el líquido pleural de los pacientes en los que la pleurodesis fue eficaz eran $1,05 \pm 0,16 \mu\text{g/L}$, y en los pacientes en los que la pleurodesis falló eran $0,69 \pm 0,17 \mu\text{g/L}$ (no hay que olvidar que lo que medimos en líquido pleural es la fracción soluble de uPA).

En cuanto a los niveles de uPAR, en el líquido pleural de los pacientes en los que la pleurodesis fue un éxito, éstos fueron $1,76 \pm 0,34 \mu\text{g/L}$, y en los pacientes

en los que la pleurodesis falló, los niveles de uPAR fueron $2,6 \pm 0,37\mu$ g/L. Encontramos una diferencia significativa entre los niveles de uPAR en líquido pleural en función del éxito o fracaso de la pleurodesis con talco ($p < 0,05$). (TABLA IX). (fig 7).

Para ver si realmente el incremento / decremento de los niveles de D-D en líquido pleural se comportan como un buen indicador del balance coagulación / fibrinólisis a nivel pleural, estudiamos la correlación existente entre la variación de esos niveles de D-D y la variación observada en los valores de uPA. La correlación fue positiva, aunque no muy intensa ($p = 0,04$, $r = 0,5$).

**TABLA III: PACIENTES NO SOMETIDOS A PLEURODESIS CON TALCO.
PORCENTAJES EN FUNCIÓN DEL CONTROL O NO DEL DERRAME
PLEURAL**

TOTAL PACIENTES NO SOMETIDOS A PLEURODESIS CON TALCO = 40

SUPERVIVENCIA MEDIA = 80 DÍAS
(a partir de la toracocentesis diagnóstica)

CONTROL DEL DERRAME	NO CONTROL DEL DERRAME
26 (65%)	14 (35%)

TABLA IV: RESULTADOS DE LA PLEURODESIS CON TALCO.

TOTAL PACIENTES SOMETIDOS A PLEURODESIS CON TALCO = 60 (60%).

SUPERVIVENCIA MEDIA = 175 DÍAS
(a partir de la toracoscopia)

CONTROL COMPLETO (N = 48)	NO CONTROL (N = 6)	CONTROL PARCIAL (N = 6)
48 (80%)	6 (10%)	6 (10%)

CONTROL CLÍNICO DEL DERRAME = CONTROL TOTAL DEL DERRAME + CONTROL
PARCIAL DEL MISMO → **54 (90%)**

TABLA V: COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE pH EN LAS MUESTRAS SERIADAS DE LÍQUIDO PLEURAL, SU INCREMENTO / DECREMENTO POSTERIOR DE LOS NIVELES BASALES DE D-D Y SU INCREMENTO / DECREMENTO POSTERIOR EN FUNCIÓN DE LA NECESIDAD O NO DE PLEURODESIS CON TALCO.

PLEURODESIS CON TALCO (N = 60)		NO PLEURODESIS CON TALCO (N =40)
pH 1º muestra	7,37 ± 0,01 *	7,36 ± 0,02
pH 2ª muestra	7,37 ± 0,01	7,36 ± 0,02
pH 3ª muestra	7,32 ± 0,02 *	7,35 ± 0,02.
Incremento pH/día	-0,002	0,003
Glucosa 1ª muestra	96,72 ± 5,91	98,25 ± 9,12
Glucosa 2ª muestra	88,3 ± 5,68	86,83 ± 6,5
Glucosa 3ª muestra	82,82 ± 9,32	85,45 ± 6,24
D-D basal (mg/L)	60 ± 5,68	40 ± 9,47
Incremento D-D/día	0,09 **	-0,03 **

* p<0,003

** p=0,05

RESULTADOS EXPRESADOS EN MEDIA ± ERROR ESTANDAR

TABLA VI: COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE pH Y GLUCOSA EN LAS MUESTRAS SERIADAS DE LÍQUIDO PLEURAL DE LOS PACIENTES EN LOS QUE NO SE REALIZÓ PLEURODESIS CON TALCO EN FUNCIÓN DEL CONTROL O NO DEL DERRAME

	CONTROL DERRAME (N = 26)	NO CONTROL DERRAME (N = 14)
pH 1ª muestra	7,39 ± 0,02 *	7,25 ± 0,03 *
pH 2ª muestra	7,38 ± 0,01 **	7,27 ± 0,03 **
Glucosa 1ª muestra	98,25 ± 9,12 ***	65,55 ± 9,34 ***
Glucosa 2ª muestra	86,83 ± 6,5 ****	60,64 ± 7,45 ****

* p = 0,034

** p = 0,027

*** p = 0,022

**** p = 0,035

RESULTADOS EXPRESADOS EN MEDIA ± ERROR ESTANDAR

TABLA VII: COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE pH, GLUCOSA Y DÍMERO-D EN LAS MUESTRAS SERIADAS DE LÍQUIDO PLEURAL DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A PLEURODESIS CON TALCO, EN FUNCION DE LOS RESULTADOS DE LA MISMA

	PLEURODESIS EFICAZ (N=48)	PLEURODESIS FALLIDA (N=6)
pH 1ª TORACOCENTESIS VS. TORACOSCOPIA	7,33 + 0,01 7,35 + 0,02 *	7,27 + 0,06 7,23 + 0,04 *
GLUCOSA 1ª TORACOCENTESIS VS. TORACOSCOPIA	108,2 + 11,3 ** 91,3 + 9,7 ***	66,63 + 18,5 ** 43,5 + 14,4 ***
DIMERO-D 1ª TORACOCENTESIS VS. TORACOSCOPIA	50,2 + 9,06 52,2 + 8,26	34 + 10,63 40,6 + 11,58

* p < 0,001 ** p < 0,04 *** p < 0,04

RESULTADOS EXPRESADOS EN MEDIA ± ERROR ESTÁNDAR

TABLA VIII: COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE D-D EN LAS MUESTRAS SERIADAS DE LÍQUIDO PLEURAL EN PACIENTES EN LOS QUE NO SE REALIZÓ PLEURODESIS CON TALCO EN FUNCIÓN DEL CONTROL O NO DEL DERRAME

	CONTROL DERRAME (N = 26)	NO CONTROL DERRAME (N = 14)
D-D 1º muestra	42 + 9,48 *	99 + 16,35 *
D-D 2ª muestra	47 + 9,84 **	87 + 15,14 **

* p = 0,035 ** p = 0,04

RESULTADOS EXPRESADOS EN MEDIA ± ERROR ESTÁNDAR

TABLA IX: COMPARACIÓN DE OTROS PARÁMETROS ANALIZADOS EN LAS SUCESIVAS MUESTRAS DE LÍQUIDO PLEURAL EN FUNCION DE LA NECESIDAD O NO DE PLEURODESIS CON TALCO Y DE LOS RESULTADOS DE LA MISMA

	NO PLEURODESIS		PLEURODESIS CON TALCO	
	CONTROL (N = 26)	NO CONTROL (N = 14)	EFICAZ (N = 48)	FALLIDA (N = 6)
PROTEINAS				
1ª TORACOCENTESIS	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4	4,43 ± 0,13	3,95 ± 0,3
2ª TORACOCENTESIS	3,9 ± 0,3	4,4 ± 0,4	4,18 ± 0,21	3,74 ± 0,41
TORACOSCOPIA			3,55 ± 0,19	4,00 ± 0,39
LDH				
1ª TORACOCENTESIS	579,2 ± 158,8	1001 ± 328,24	802,3 ± 184,95	2443,2 ± 1889,6
2ª TORACOCENTESIS	571,2 ± 189,2**	1875,7 ± 847,4**	752,3 ± 193,92	3010,7 ± 2330,2
TORACOSCOPIA			758 ± 125,37	2610,8 ± 1608,8
CÉLULARIDAD				
1º TORACOCENTESIS	989,8 ± 135,5	967,5 ± 302,4	890,7 ± 230,43	1165,7 ± 560,7
2ª TORACOCENTESIS	796,7 ± 196,8	1149,8 ± 292,5	555 ± 89,44	1136 ± 711
TORACOSCOPIA			737,9 ± 145,61	1471,7 ± 773,1
% LINFOCITOS				
1ª TORACOCENTESIS	67,4 ± 7	67,3 ± 9,9	67,4 ± 5,04	49 ± 11,9
2ª TORACOCENTESIS	70,6 ± 7	55 ± 8,7	62,6 ± 8,46	43,8 ± 20,95
TORACOSCOPIA			65,4 ± 4,67	58,2 ± 15,68
% PMN				
1º TORACOCENTESIS	28,1 ± 6,4	19,3 ± 6,3	28,4 ± 4,45	34,7 ± 11,4
2ª TORACOCENTESIS	26,2 ± 6,8	30,8 ± 8,7	27,9 ± 6,43	47,5 ± 18,9
TORACOSCOPIA			28,3 ± 4,41	23,2 ± 11,75
LESIONES TORACOSCOPIA			4,41 ± 0,26 *	5,38 ± 0,67 *

* p = 0,05 ** p = 0,003

RESULTADOS EXPRESADOS EN MEDIA + ERROR ESTÁNDAR DE LA MEDIA

TABLA X: VALOR DE LOS NIVELES BASALES DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO (uPA) Y DE SU RECEPTOR (uPAR) EN LÍQUIDO PLEURAL COMO PREDICTORES DE LOS RESULTADOS DE LA PLEURODESIS CON TALCO EN DERRAMES PLEURALES MALIGNOS

NÚMERO TOTAL DE PACIENTES EN LOS QUE SE REALIZARON ESTAS DETERMINACIONES = 32 PACIENTES (8 PACIENTES NO VALORABLES POR ÉXITUS PRECOZ).

	ÉXITO (N = 14)	FRACASO (N = 10)
uPA (ugr/l)	1,05 ± 0,16	0,69 ± 0,17
uPAR (ugr/l)	1,76 ± 0,34 *	2,6 ± 0,37 *

*p < 0,05

RESULTADOS EXPRESADOS EN MEDIA ± ERROR ESTÁNDAR.

Fig 2: NIVELES DE pH EN LAS MUESTRAS SERIADAS DE LÍQUIDO PLEURAL EN FUNCIÓN DE LA NECESIDAD O NO DE PLEURODESIS

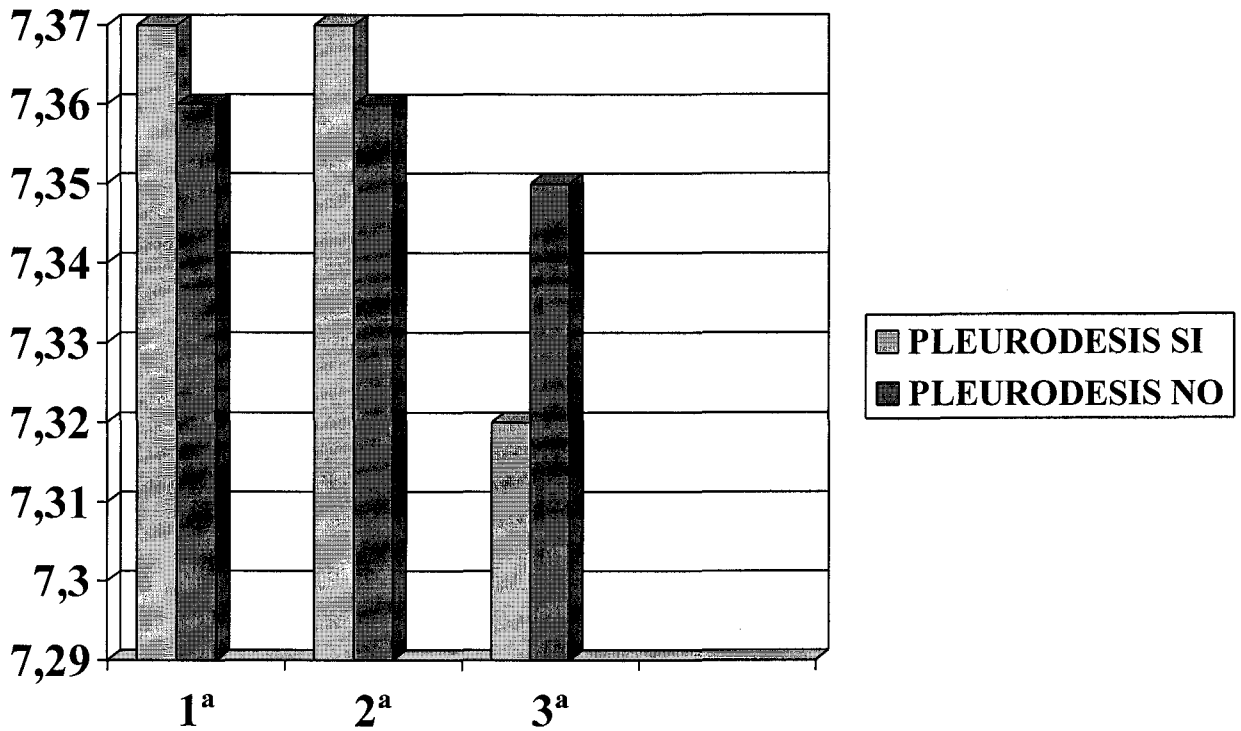


Fig 3: COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE PH EN LAS MUESTRAS SERIADAS DE LÍQUIDO PLEURAL DE LOS PACIENTES EN LOS QUE NO SE REALIZÓ PLEURODESIS CON TALCO EN FUNCIÓN DEL CONTROL O NO DEL DERRAME

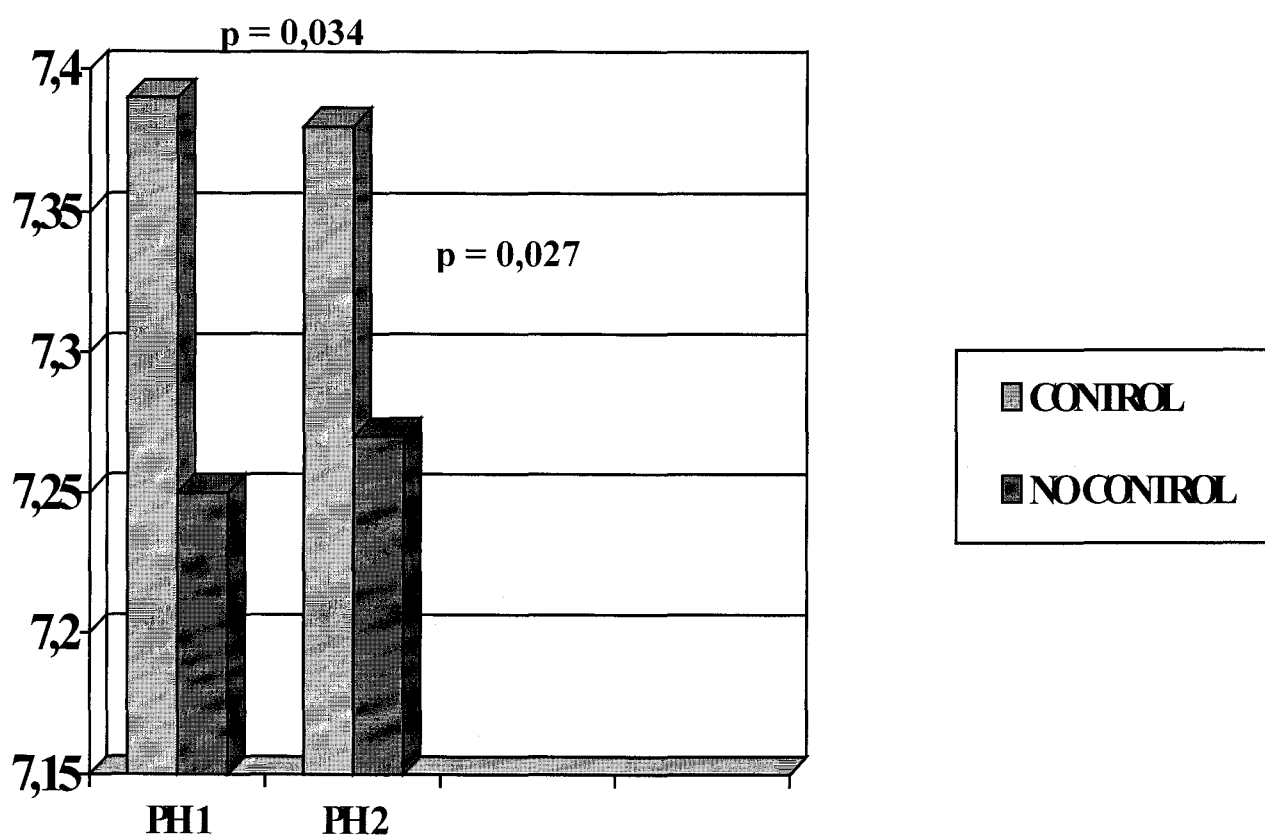


Fig. 4: INCREMENTO pH / DÍA EN FUNCIÓN DE LA NECESIDAD O NO DE PLEURODESIS

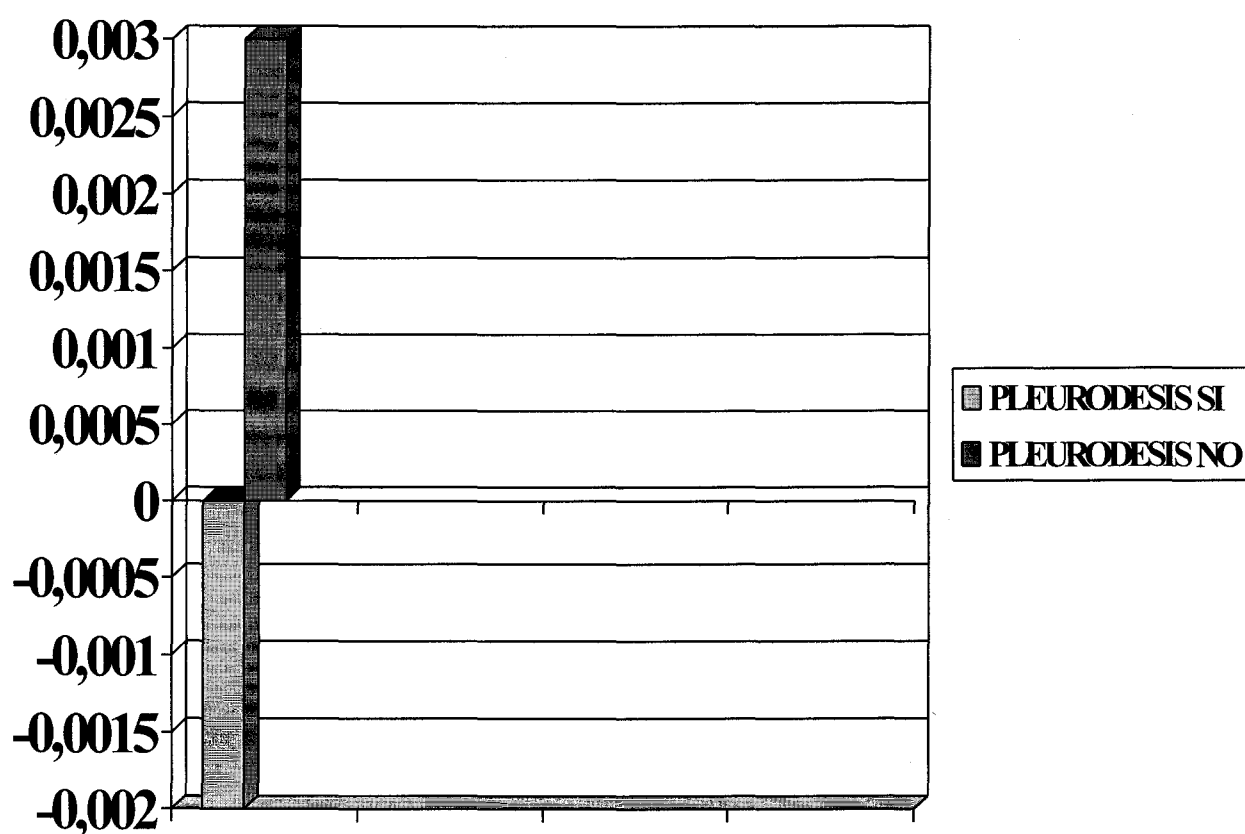


Fig. 5: INCREMENTO D-D/ DÍA EN FUNCIÓN DE LA NECESIDAD O NO DE PLEURODESIS

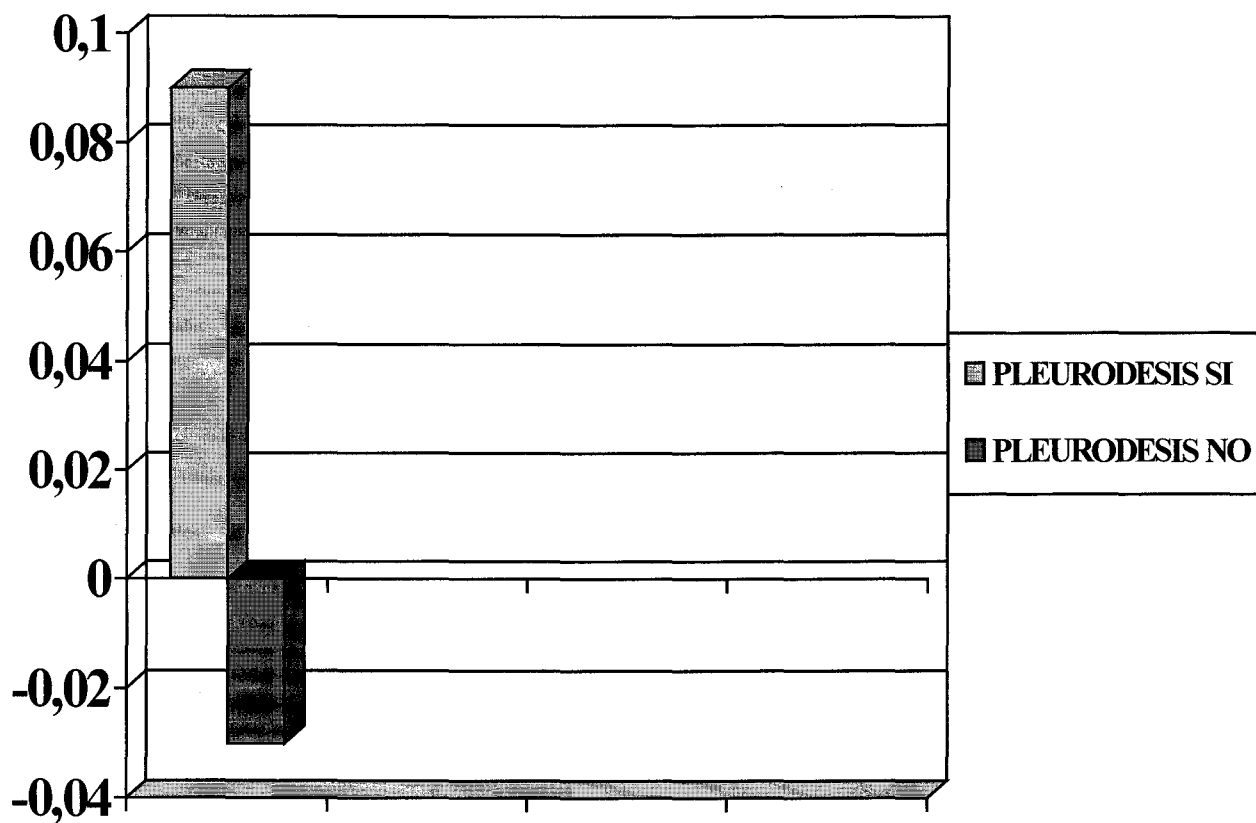


Fig. 6: COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE D-D EN LAS MUESTRAS SERIADAS DE LÍQUIDO PLEURAL DE LOS PACIENTES EN LOS QUE NO SE REALIZÓ PLEURODESIS CON TALCO EN FUNCIÓN DEL CONTROL O NO DE LOS SÍNTOMAS

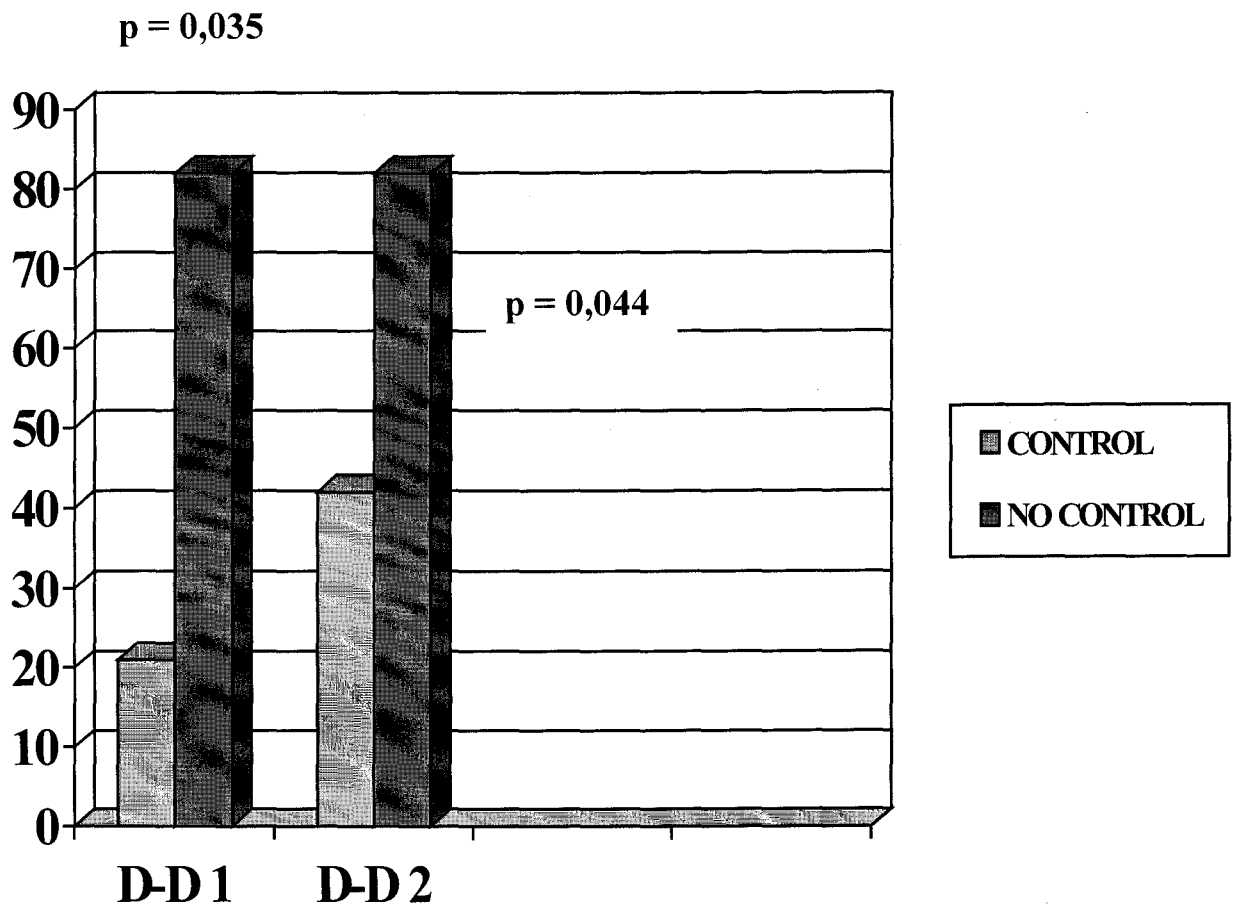
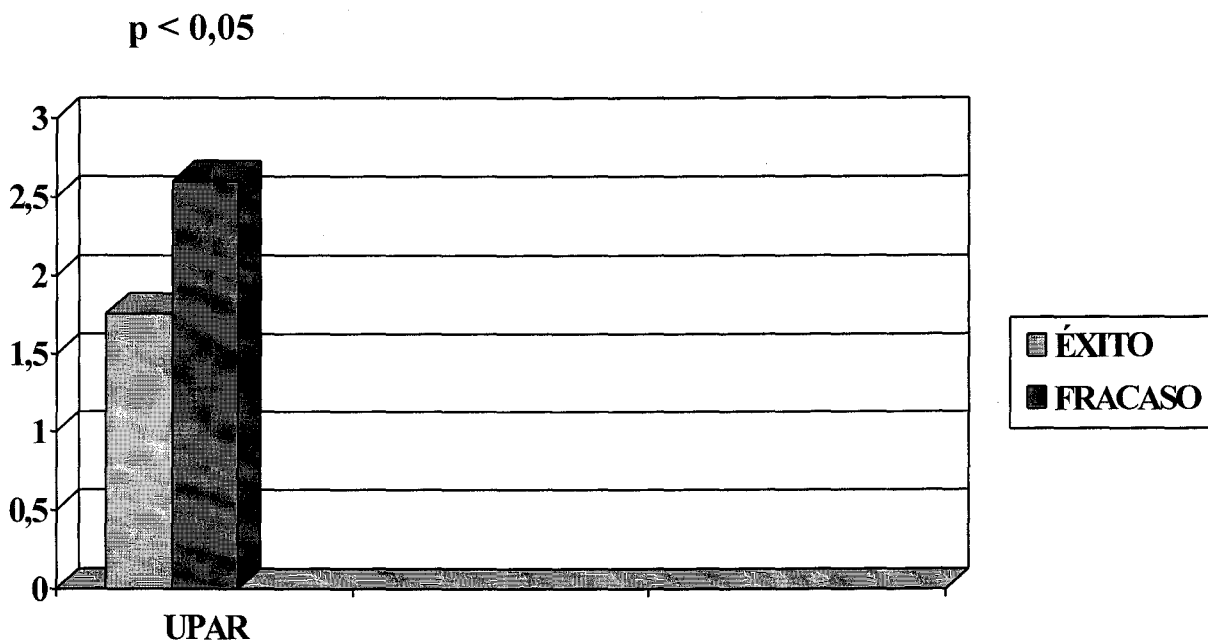


Fig. 7: VALOR DE LOS NIVELES BASALES DEL RECEPTOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO (uPAR) EN LÍQUIDO PLEURAL COMO PREDICTORES DE LOS RESULTADOS DE LA PLEURODESIS CON TALCO EN DERRAMES PLEURALES MALIGNOS



DISCUSIÓN

Aunque no es objeto de la presente tesis la discusión sobre la sustancia empleada para inducir sínfisis pleural, creo conveniente destacar que la elección del talco como agente sinfisante se ha hecho en base a su mayor rentabilidad y también en base a su seguridad.

En los últimos años, existe una gran controversia acerca del uso de talco como agente esclerosante debido a las posibles complicaciones derivadas de su uso.

Nuestro grupo ha realizado un estudio en una serie de 345 pacientes con derrame pleural maligno que fueron sometidos a pleurodesis con talco mediante toracoscopia para el control del derrame⁽¹³⁷⁾. En esta serie, se consigue una pleurodesis eficaz en el 74,5% de los pacientes, parcialmente eficaz en el 16% y fallida en el 9,7% restante. Según estos resultados, el control clínico del derrame se consiguió en el 90,3% de los pacientes. Estos resultados son superponibles a los publicados en anteriores trabajos⁽¹⁰³⁻¹¹⁷⁾, y a los obtenidos en esta tesis.

La complicación más frecuentemente encontrada en este grupo de pacientes fue el dolor torácico tras la instilación del talco. Sin embargo, este dolor fue controlado totalmente con la analgesia conveniente en cada caso. La segunda complicación más frecuente fue la existencia de fuga aérea. Dentro de los pacientes que presentaron esta complicación llama la atención que el 42% habían recibido quimioterapia antes de la realización de la toracoscopia, frente al 14% que también presentó fuga aérea y no había recibido quimioterapia previa. Pensamos que la causa de la fuga aérea pudo ser la ruptura de implantes metastásicos en la superficie pleural (nódulos necróticos después de la quimioterapia) durante la re-expansión pulmonar. No obstante, se encontraron 18 pacientes que no fueron sometidos a quimioterapia y que presentaron fuga aérea y pensamos que la causa de ésta pudo ser una re-expansión pulmonar demasiado rápida.

Por esta razón, y para realizar dicha re-expansión, intentamos que el proceso fuera lento y cuidadoso, aumentando 5 – 10 cms H₂O cada 3 horas hasta alcanzar una presión negativa de aproximadamente 20 cms de H₂O.

Otro tema importante es la aparición de eventos tromboembólicos después de la técnica. Nosotros sólo observamos un 2,3% dentro de la serie global. En estudios previos, se ha demostrado un aumento de la actividad pro-coagulante (tanto a nivel pleural como sistémico) después de la aplicación de talco⁽¹²²⁾. Según esto, parece razonable que la profilaxis con heparina sea aconsejable, al menos en los días previos y siguientes a la realización de la técnica.

Sólo hubo un caso de insuficiencia respiratoria aguda con infiltrados pulmonares bilaterales, que necesitó intubación y conexión a ventilación mecánica. Esta cifra es sensiblemente inferior a la publicada por otros grupos^(117, 118, 120, 123, 124, 125, 138, 139, 140). Sahn⁽¹²³⁾ en una revisión publicada recientemente sobre las posibles complicaciones asociadas a la pleurodesis con talco, considera que la causa de los casos de insuficiencia respiratoria atribuida al talco es en realidad desconocida, aunque como posibles causas contempla: la instauración de un síndrome de respuesta inflamatoria a la instilación de talco estéril, el desarrollo de un edema pulmonar por reexpansión, la dosificación excesiva de talco, la sepsis debida a la contaminación bacteriana del talco o del tubo de drenaje, además de la existencia de enfermedades subyacentes de los pacientes.

Existen también varios trabajos en la literatura que hablan del hallazgo de partículas de talco en órganos distantes a la cavidad pleural^(117, 123, 124, 139, 141). En el estudio al que nos estamos refiriendo realizado por nuestro grupo, se realizó estudio necrópsico en cuatro pacientes, buscando partículas de talco en diferentes órganos y no se hallaron estas partículas en ninguno de los órganos estudiados. El tamaño de las

partículas utilizadas por nuestro grupo es relativamente grande (12 x 6 μm de media) lo que podría explicar la ausencia de estas partículas en otros órganos. En la mayoría de los trabajos en los que se habla de diseminación sistémica de las partículas de talco no se habla del tamaño de las mismas⁽¹⁴¹⁾. Es fundamental llegar a un consenso internacional acerca del tamaño adecuado de las partículas del talco utilizado como agente esclerosante.

Otro elemento a tener en cuenta es la forma de aplicación del talco. En nuestro estudio se aplica mediante pulverización a través del toracoscopio. Existen numerosos trabajos que defienden su aplicación en suspensión (talc slurry)^(117, 119, 138, 139, 140, 141); sin embargo nosotros hemos elegido la forma pulverizada a través del toracoscopio porque garantiza una mejor distribución de la sustancia a nivel de toda la cavidad pleural, que cuando se aplica en suspensión líquida. Es importante también señalar que en la mayoría de publicaciones en las que se habla de la diseminación sistémica de partículas de talco, la forma de aplicación del mismo es en suspensión. La explicación a este hecho puede ser que para introducir la sustancia de esta forma se necesita aplicar una mayor presión, lo que puede favorecer que algunas partículas se desplacen a distancia a través de algunas entradas vasculares abiertas en la cavidad pleural.

A la luz de todos los resultados anteriores, hemos utilizado talco como agente sinfisante en derrames pleurales malignos porque pensamos que es un agente eficaz y seguro, teniendo siempre en cuenta que el talco usado esté libre de impurezas y sus partículas sean de un tamaño suficientemente grande.

El objetivo fundamental de esta tesis ha sido encontrar determinados parámetros en el líquido pleural que nos sirvan como indicadores del comportamiento posterior del derrame, fundamentalmente si se va a necesitar o no pleurodesis con talco, y la respuesta a esta pleurodesis. Los resultados obtenidos nos indican que aquellos

pacientes en los que observamos una caída progresiva del pH y un aumento de las cifras de Dímero-D necesitarán precozmente la realización de una pleurodesis con talco. En cuanto a los resultados de la misma, éstos serán mejores en los pacientes con cifras de pH y Dímero-D estables durante todo el período de seguimiento desde la 1ª toracocentesis realizada.

pH , Glucosa y pleurodesis con talco

Existen numerosos estudios que nos hablan del papel del pH y la glucosa en líquido pleural como predictores de los resultados de la pleurodesis con distintos agentes esclerosantes, y sin embargo no existe ningún trabajo en la literatura que nos hable de su papel como indicadores del comportamiento del derrame sin pleurodesis.

En el año 1985, Good et al⁽¹⁴²⁾ estudiaron el mecanismo por el que se llegaba a producir un pH bajo en el líquido pleural en derrames pleurales malignos. Ellos observaron que los implantes tumorales en las membranas pleurales alteran el transporte a través de las mismas y también su permeabilidad, empeorando el flujo desde el espacio pleural hasta el torrente sanguíneo de Lactato y CO₂. La acumulación de iones H⁺ procedente del acúmulo de estos dos productos hace que progresivamente vaya disminuyendo el pH en el líquido pleural. Por tanto, la relación entre el pH en el líquido pleural y la supervivencia de los pacientes puede relacionarse con la acumulación de productos finales de la glicólisis en el espacio pleural, causados por extensos implantes tumorales, lo que significa un estadio terminal o una neoplasia muy agresiva con una pobre supervivencia.

Esta hipótesis concuerda con lo publicado posteriormente por diversos autores. Así, en el año 1988, Sahn⁽¹²⁾ demostró en un estudio realizado en 60 pacientes con derrame pleural neoplásico, que la supervivencia media en los pacientes con pH pleural menor de 7,30 era sólo de 2 meses, en comparación con los 10 meses de supervivencia

media en los pacientes con pH pleural mayor o igual a 7,30. También encontraron que los pacientes en los que el pH era más bajo, el estudio citológico era más frecuente y precozmente positivo (a la luz de la hipótesis de Good, por el mayor número de implantes tumorales), además de presentar una peor respuesta a la pleurodesis con tetraciclinas.

En el año 1989, Rodríguez Panadero y cols.⁽¹¹⁾ encontraron en un estudio realizado en 50 pacientes con derrame pleural maligno que aquellos pacientes con pH menor de 7,30 y glucosa menor de 60 mg/dl tenían una supervivencia media menor que los pacientes con pH y Glucosa en rangos normales (1,4 meses frente a 5,4 meses). De nuevo, estos autores establecen una relación directa entre las lesiones pleurales neoplásicas encontradas en la toracoscopia y los niveles de pH y Glucosa en líquido pleural, además también encuentran una relación inversa entre el número de lesiones y la supervivencia de los pacientes. En el año 1993⁽²⁰⁾, este mismo grupo de investigadores aumenta su serie de derrames pleurales malignos a 125 pacientes. Siguieron encontrando una relación directa entre las cifras bajas de pH y Glucosa y la menor supervivencia de los pacientes. En este estudio, sin embargo, el punto de corte en lo que se refiere al pH es inferior al publicado en el trabajo anterior y se establece en 7,20. También en esta ocasión observan que los pacientes en los que se detecta un mayor número de implantes metastásicos, tienen menor pH y menor supervivencia, aunque en esta ocasión la relación no es estadísticamente significativa. Es lógico pensar que el aumento significativo del número de pacientes –con diversificación de los distintos tipos de neoplasia- de una serie a otra es la causa de estas diferencias en las dos publicaciones, aunque en las dos se defiende la misma idea de la relación entre supervivencia corta – mayor número de lesiones tumorales en las hojas pleurales – niveles bajos de pH y Glucosa en líquido pleural.

Sin embargo, también han existido publicaciones en las que se defiende que no existe relación significativa entre las cifras bajas de pH y Glucosa en líquido pleural, la supervivencia de los pacientes y la mala respuesta a la instilación del agente esclerosante. En el año 1990, Foresti et al⁽¹⁴⁾ en una serie de 21 pacientes sometidos a pleurodesis con *Corynebacterium Parvum*, no encontraron relación entre pH y resultados de la pleurodesis con este agente. La principal crítica a este trabajo es que no se pueden extraer conclusiones de una serie tan pequeña de pacientes. En el año 1998 Aelony et al⁽¹⁵⁾ estudiaron un grupo de 26 pacientes con derrame pleural maligno, todos ellos con pH menor o igual de 7,30, comparando la supervivencia entre los pacientes con pH menor o igual de 7,20 y aquellos con pH entre 7,20 y 7,30 y concluyeron que el pH no tiene la relevancia que en otros trabajos se le atribuye.. Al hacer esta afirmación este autor no tiene en cuenta que dentro de los 26 pacientes con pH menor o igual a 7,30 hay 7 casos de Mesoteliomas pleurales malignos, infravalorando por tanto el impacto que estos tumores pueden tener en los resultados globales. Los mesoteliomas provocan con su desarrollo un marcado engrosamiento de las hojas pleurales, por lo que es de esperar un rápido descenso de las cifras de pH si tenemos en cuenta lo expuesto anteriormente. Rodríguez Panadero et al⁽¹⁴³⁾ compararon la supervivencia de pacientes con Mesotelioma pleural maligno (23 pacientes) con aquellos con carcinomas metastásicos (103 pacientes) a partir del momento de la toracoscopia, encontrando una diferencia significativa (14 meses en los Mesoteliomas frente a 6 meses en los carcinomas metastásicos).

También en el año 1998, Bilaceroglu et al⁽⁹⁶⁾ estudiaron 204 pacientes con derrame pleural recidivante (73 benignos y 131 malignos) que fueron sometidos a pleurodesis con *Corynebacterim Parvum*. En los derrames malignos no encontraron diferencia en la supervivencia de los pacientes con pH y Glucosa bajas comparados con

aquellos que presentaban estos parámetros normales (9,9 meses frente a 8,7 meses respectivamente). Tampoco encontraron diferencias en cuanto a la respuesta a la pleurodesis con *C. Parvum*, controlándose el 79% de los derrames con pH y glucosa bajos frente al 87% con pH y Glucosa normales. De nuevo en este trabajo se infravalora el poder de la presencia de los mesoteliomas en la serie global de pacientes (no hay que olvidar que Turquía es una zona donde existe un gran número de estos tumores).

En el año 2000, Burrows et al⁽¹⁹⁾ publicaron una serie de 85 derrames pleurales malignos con evaluación de distintos parámetros como predictores de supervivencia (pH, Glucosa, extensión de las lesiones tumorales en la toracoscopia, índice de Karnofsky). Estos autores llegan a la conclusión de que únicamente el índice de Karnofsky, como marcador del impacto de la enfermedad en la situación general del paciente, tiene valor predictivo de la supervivencia de un paciente con derrame pleural neoplásico. En este trabajo, los autores recogen cifras de pH en líquido pleural que van desde 7 hasta 8,50, lo que resulta altamente sorprendente porque nunca se ha descrito un pH pleural tan alto en la literatura. Probablemente un error en la manipulación y la conservación de las muestras de líquido ha llevado a la obtención de estas cifras de pH, que lógicamente alteran (y podrían invalidar) todos los resultados. Por otro lado, estos autores llegan también a la conclusión de que el número de lesiones en las hojas pleurales tampoco es indicador de la supervivencia posterior del paciente, y sin embargo refieren que, aunque han intentado realizar esta cuantificación en todos los casos, han existido algunos en los que por hallar numerosas adherencias pleurales esta cuantificación ha sido imposible. Esto mismo nos ha ocurrido a nosotros ocasionalmente, y esos casos han sido excluidos del estudio.

También en el año 2000, Heffner et al.^(16, 144) publicaron un metaanálisis teniendo en cuenta todos los datos que pudieron obtener (publicados y no publicados)

acerca del pH en líquido pleural como indicador de la supervivencia posterior y de la respuesta a la pleurodesis (con distintos agentes) de estos pacientes. Estos autores llegan a la conclusión que el pH es el único valor predictivo independiente en cuanto a supervivencia y respuesta a la pleurodesis, y sin embargo tiene escasa potencia individual en cuanto a estas predicciones, por lo que no recomienda su uso de forma sistemática en los pacientes con derrame pleural maligno. En los resultados globales manejados por estos autores, de nuevo encontramos un gran número de mesoteliomas, por lo que la presencia de estos tumores puede haber alterado los resultados finales.

En nuestro trabajo, también nosotros encontramos que en los pacientes en los que se realiza pleurodesis química y ésta es eficaz, las cifras de pH en el momento de la toracoscopia son significativamente superiores a las que presentan los pacientes en que falla la pleurodesis (7,35 vs. 7,23, $p < 0,001$). Los pacientes a los que se realizó toracoscopia presentan una supervivencia media mayor que los pacientes en los que esta técnica no se planteó (175 días frente a 80 días respectivamente). En el grupo en el que no se instiló talco, encontramos dos subgrupos: aquellos en los que el derrame se controló únicamente con la realización de toracocentesis seriadas y aquellos en los que el derrame no se controló, pero no se realizó pleurodesis por diversas razones. En el primer subgrupo la supervivencia media fue de 184 días, frente a los 47 días de supervivencia media en el segundo, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Encontramos una clara relación entre las cifras de pH en líquido pleural y la supervivencia posterior de los pacientes, así los pacientes con menor supervivencia (aquellos en los que el derrame no se controló y no se realizó pleurodesis con talco) presentaron cifras de pH sensiblemente inferiores a las observadas tanto en el grupo de pacientes en los que el derrame se controló espontáneamente como en los que necesitaron pleurodesis química. Todos estos resultados están de acuerdo con lo

publicado anteriormente por Good, Sahn y Rodríguez Panadero.

Es importante destacar también que los pacientes en los que no se requirió pleurodesis con talco mantuvieron en las toracocentesis repetidas cifras de pH estables, y sin embargo en los pacientes en los que se necesitó pleurodesis, observamos una caída media de pH de 0,002 unidades / día. Según todo lo expuesto anteriormente, este resultado parece lógico, ya que el pH del líquido pleural empieza a caer en el momento en el que existe un mayor número de implantes tumorales en las superficies pleurales, lo que hace también más difícil el control total del derrame de forma conservadora al estar las hojas pleurales afectadas más extensamente, de forma que la sínfisis espontánea es mucho más difícil al haber una desestructuración del mesotelio normal debido a la existencia de implantes neoplásicos. Si este resultado lo ponemos en relación con el hecho de que la pleurodesis falla en los pacientes en los que el pH es bajo (7,23 frente a 7,35 en los que la pleurodesis es eficaz) parece lógico pensar que la decisión de realizar pleurodesis química se tiene que tomar de una forma precoz, evitando así la caída excesiva de las cifras de pH, para de esta forma asegurar en lo posible una buena respuesta tras la instilación de talco. No obstante, la decisión de realizar pleurodesis pensamos que no se debe tomar teniendo en cuenta sólo las cifras de pH en el líquido pleural sino que tenemos que tener en cuenta también la situación clínica general del paciente al ser la toracoscopia una técnica agresiva. La monitorización del pH es un indicador más que nos ayuda a tomar la decisión de realizar o no la pleurodesis y, como hemos visto anteriormente, el momento en que ésta debe ser realizada para obtener mejores resultados.

En cuanto a las cifras de Glucosa en líquido pleural, de nuevo observamos que los pacientes en los que la pleurodesis es eficaz presentan cifras de Glucosa sensiblemente superiores a aquellos en los que la pleurodesis falla. Sin embargo, nos

llama la atención que al comparar la necesidad o no de pleurodesis con talco, no encontramos diferencias significativas entre el grupo que la necesita para controlar el derrame y el grupo que no la precisa. Rodríguez Panadero et al⁽¹¹⁾, en un trabajo previo, hablan de la buena correlación que existe entre los valores de pH y Glucosa cuando ésta es inferior a 60 mg/dl, pero por encima de este valor existe una gran dispersión y una pobre correlación entre las cifras de estos dos parámetros; por esta razón el pH en líquido pleural se considera mejor indicador de la posible respuesta a la pleurodesis con talco (mejor nivel de significación estadística en la relación entre los resultados de la pleurodesis con el pH que con las cifras de Glucosa; $p < 0,001$ frente a $p < 0,04$). Pensamos que quizás la Glucosa no se comporta como un buen marcador de la necesidad o no de realizar pleurodesis con talco porque la variación en sus cifras puede ser más tardía y más brusca que en el caso del pH, convirtiéndose por tanto en un mal monitor de lo que está sucediendo en la cavidad pleural.

Nº de lesiones en la toracoscopia y pleurodesis

Encontramos que los pacientes en los que la pleurodesis es eficaz presentan menor número de lesiones metastásicas que aquellos en los que la pleurodesis falla (4,41 frente a 5,38, $p=0,05$). Estos resultados concuerdan con lo publicado por Rodríguez Panadero en 1993⁽²⁰⁾, y nos confirman también la relación existente entre las cifras de pH en líquido pleural y el nº de lesiones tumorales en las hojas pleurales. Este hallazgo también nos hace pensar que el momento ideal para realizar una pleurodesis con talco es obviamente cuando la enfermedad no está muy avanzada (no existen muchos implantes neoplásicos en la cavidad pleural). Al existir una relación entre las cifras de pH y el nº de lesiones, se podría decir que el momento ideal de realizar una pleurodesis con talco sería cuando por primera vez evidenciamos en las determinaciones seriadas que existe una caída en las cifras de pH.

LDH y pleurodesis

Además de su importancia en el diagnóstico diferencial de exudados y trasudados (junto con otros parámetros en líquido pleural), anteriormente se ha publicado que existen niveles más altos de LDH en los pacientes en los que la pleurodesis falla y la relación existente entre sus niveles y la existencia de adherencias pleurales en la exploración toracoscópica⁽¹⁸⁾. En nuestro trabajo observamos que efectivamente existen cifras mayores de LDH en el líquido pleural de los pacientes en los que la pleurodesis falla, pero la diferencia encontrada no es estadísticamente significativa y la explicación puede ser la gran variabilidad observada en las mediciones de LDH realizadas.

Según Light et al⁽¹⁴⁵⁾, en la mayor parte de los derrames pleurales malignos con niveles de LDH elevados existe un aumento de los isoenzimas LDH-4 y LDH-5 en comparación con los niveles séricos; estas isoenzimas probablemente se originan en los leucocitos polimorfonucleares presentes en el líquido pleural.

Como ya se ha dicho antes, se ha descrito anteriormente la relación existente entre las cifras altas de LDH y la visualización de mayor número de adherencias pleurales, que a su vez se relaciona con una proporción mayor de fallos en la pleurodesis. Esto es comprensible ya que, aunque la pleurodesis pretenda la obliteración del espacio pleural, la existencia de adherencias no homogéneas previas al talcaje impide el adecuado reparto del agente sinfisante o incluso el acceso del mismo, quedando cámaras aisladas que condicionan la recidiva del derrame en dichas áreas.

Otro hecho importante es que hemos encontrado una diferencia significativa entre las cifras de LDH de los pacientes en los que se controló el derrame sin necesidad de pleurodesis y aquellos en los que no se controló el derrame y tampoco se instiló talco (571 frente a 1875 respectivamente). Esta diferencia se puede explicar en base a

diferentes razonamientos. En primer lugar, los pacientes en los que no se realizó pleurodesis con talco y el derrame no se controló, tuvieron una supervivencia posterior muy corta (40 días), por lo que es de suponer que su enfermedad neoplásica estaba muy avanzada. Los niveles de LDH en sangre periférica tienden a estar muy elevados en los pacientes con enfermedad neoplásica muy avanzada, por consiguiente los niveles en líquido pleural también lo estarán.

En segundo lugar, según los razonamientos que antes hemos realizado, es lógico pensar que aquellos pacientes en los que el derrame se controla sin necesidad de pleurodesis con talco son los que desarrollan menos adherencias pleurales y menos loculaciones, por tanto los que tienen menores cifras de LDH.

Celularidad y pleurodesis

No hemos encontrado diferencias significativas en el porcentaje de linfocitos y polimorfonucleares entre los pacientes en los que existe la necesidad de pleurodesis con talco y los que no, tampoco hemos encontrado diferencias significativas en estos porcentajes en función de los resultados de dicha pleurodesis. Sin embargo, observamos un mayor número de linfocitos inicialmente en los pacientes en los que la pleurodesis es un éxito, y a la vez un mayor número inicial de neutrófilos en los pacientes en los que la técnica falla. Estos resultados concuerdan con otros anteriormente publicados por nuestro Grupo en 1993⁽²⁰⁾. De la misma forma encontramos que el grupo en el que se hace necesaria la pleurodesis presenta un porcentaje medio de linfocitos menor que aquellos en los que el derrame se controla de forma espontánea. En cuanto al porcentaje de neutrófilos, los resultados son a la inversa de los anteriormente mencionados. Estos resultados tampoco se contraponen a los publicados por Rodríguez Panadero et al⁽¹¹⁵⁾, que indican que existe un aumento importante de los neutrófilos en los derrames pleurales malignos tras la instilación de talco, siendo este aumento mayor en los casos

en los que la pleurodesis es eficaz. Los resultados del presente estudio son datos previos a la instilación de talco, y es lógico pensar que la aplicación del agente sinfisante produzca una inflamación importante a nivel pleural que conduzca al aumento del número de neutrófilos.

Marcadores del balance coagulación-fibrinólisis y pleurodesis

Aunque los mecanismos de la pleurodesis todavía no han sido explicados de una forma definitiva, sin embargo la inflamación difusa a nivel pleural y la formación de fibrina tras la instilación del agente esclerosante se considera un hecho fundamental para la consecución de una pleurodesis eficaz.

Desde que se asumió que la formación de un coágulo de fibrina es un paso necesario para el reclutamiento de fibroblastos y su proliferación en el espacio pleural, se han hecho varias investigaciones que partían de la hipótesis de que una disminución en la formación de fibrina o un aumento en la fibrinólisis endopleural podría llevar a un fallo de la pleurodesis.

Good et al⁽¹³⁵⁾ demostraron que la introducción de heparina en el espacio pleural prevenía la sínfisis pleural tras la instilación de tetraciclinas. Estos mismos autores encontraron, en un trabajo experimental, que la pleurodesis fallaba cuando se añadían fibrinolíticos al espacio pleural.

Agrenius et al^(120, 121), en un estudio realizado utilizando Quinacrina como agente esclerosante, demostraron un aumento de la coagulación a nivel pleural y una inhibición de la actividad fibrinolítica después de su aplicación. Sin embargo estos investigadores sólo estudiaron un pequeño grupo de pacientes, todos ellos sometidos a pleurodesis, siendo ésta eficaz en todos ellos. Al no tener un grupo control, no podían establecer cómo los cambios en la coagulación pleural y el sistema fibrinolítico podrían afectar el resultado de la pleurodesis en estos pacientes. Rodríguez Panadero et al⁽¹²²⁾ en el año

1995 también demostraron similares efectos en derrames pleurales tras la pleurodesis con talco. Estudiaron 75 pacientes, incluyendo un grupo de pacientes en los que se aplicó talco y un grupo control. Estos autores observaron que el complejo TAT (complejo Trombina - Antitrombina) aumentaba en todos los pacientes tras la toma de biopsias, con un pico a las 24 horas, volviendo a su situación basal a los 14 días de realizada la técnica. Observaron también que existía un aumento de la actividad de PAI -1 (Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo 1) en todos los pacientes, con un claro pico 24 horas después de la toracoscopia y un rápido descenso después. Los pacientes en los que existió un fallo de la pleurodesis tenían un pico algo más bajo que el resto de los pacientes, pero sin significación estadística. Los niveles de D - D (Dímero D) presentaban un significativo descenso ($p < 0,001$) 24 horas después de la aplicación del talco en los pacientes en los que la pleurodesis fue eficaz, retornando a sus valores basales a los 15 días. Se observó una fuerte correlación negativa entre los niveles de D - D y los de PAI - 1 en los pacientes con pleurodesis eficaz, que sugería un potente efecto anti - fibrinolítico del PAI - 1 en este grupo de pacientes. El balance coagulación / fibrinólisis (relación entre el complejo TAT y el D - D) fue claramente alto en pacientes con pleurodesis eficaz, en comparación con el grupo en el que ésta falló o el grupo control. Por tanto, estos autores llegaron a la conclusión de que el aumento de actividad fibrinolítica en la pleura está asociado con un fallo en la pleurodesis con talco. El hallazgo de un descenso de las cifras de Dímero D en el grupo de pleurodesis eficaz tras la instilación de talco, hace que consideremos este marcador como un buen monitor de los fenómenos que están ocurriendo en la pleura tras la instilación de talco. Otro hecho que es importante destacar en esta publicación es el hallazgo de niveles altos de D - D en las muestras basales de líquido pleural de todos los pacientes, y este dato concuerda también con lo publicado por Agrenius^(120, 121).

Estos niveles de D – D guardan relación con el hallazgo poco usual de adherencias pleurales en el momento de realizar una toracoscopia en derrames pleurales malignos, por lo que los autores llegan a la conclusión de que la actividad fibrinolítica basal (en el momento de realizar la toracoscopia), cuantificada por las cifras de D – D, no es un buen predictor de los resultados de la pleurodesis con talco. En el presente trabajo, encontramos una correlación significativa entre los niveles de D – D en el momento de realizar la toracoscopia y la presencia de adherencias en la cavidad pleural. Este hallazgo puede ser interpretado de muchas formas, ya que unos niveles de D – D elevados podrían hacer pensar en una gran actividad pro – coagulante que conduce a la formación de fibrina, la cual se degrada después y da lugar a este producto; o bien, podríamos pensar que existe una gran actividad fibrinolítica que conduce a la degradación de la fibrina formando D – D. Por consiguiente, lo que debería quedar claro es que la presencia de niveles altos de D – D indica que se ha formado fibrina, que en parte o totalmente está siendo eliminada por el sistema fibrinolítico endógeno. Todo esto, nos lleva también a nosotros a afirmar que los niveles de D – D en el momento de realizar la toracoscopia no son el parámetro ideal para evaluar la posible respuesta a la pleurodesis con talco. En nuestra experiencia, la variación de los niveles de D –D en el tiempo (en las diferentes toracocentesis realizadas) nos da una información más completa de los distintos fenómenos que están ocurriendo en la cavidad pleural.

Nuestro grupo ha investigado también el origen de la hiperfibrinólisis pleural en los casos de pleurodesis fallida. En un principio se pensó que las células tumorales implantadas en la cavidad pleural eran las responsables de la hiperproducción de agentes fibrinolíticos. La base de esta hipótesis eran algunas publicaciones en las que se asocia esta hiperactividad fibrinolítica con el peor pronóstico de los tumores^(146, 147, 148,149, 150). Mediante técnicas de inmunohistoquímica nuestro grupo ha demostrado que

las células tumorales encontradas en la cavidad pleural producen en efecto grandes cantidades de activador del plasminógeno tipo Urokinasa (uPA), del receptor para ésta (uPAR), y también del activador tisular del plasminógeno (tPA). Como ocurre en otros medios y circunstancias, la actividad fibrinolítica desarrollada por estos agentes se encuentra modulada principalmente por el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI – 1). Lo sorprendente de estos resultados es que el tejido pleural no tumoral adyacente a los implantes neoplásicos parece jugar un papel más fundamental que las propias células malignas en relación con la modulación del balance coagulación / fibrinólisis que conduce al éxito o fracaso de la pleurodesis⁽¹⁵¹⁾. Estos mismos resultados se han obtenido después con muestras de mesotelio indemne no adyacente a las lesiones tumorales⁽¹⁵²⁾.

Los resultados obtenidos en esta tesis concuerdan con todo lo anteriormente expuesto. Encontramos diferencias significativas entre los niveles de D – D en las diferentes toracocentesis realizadas entre los pacientes en los que el derrame pleural se controló de forma conservadora, y aquellos en los que el derrame no se controló y no se realizó pleurodesis con talco debido a su situación terminal. Observamos unas cifras superiores de D – D en el segundo grupo. Parece lógico pensar que aquellos pacientes en los que existe una situación clínica terminal presenten unas cifras de D – D superiores, ya que como he dicho antes se ha establecido la relación entre la existencia de una hiperactividad fibrinolítica y un peor pronóstico. También parece lógico que aquellos pacientes en los que tiende a producirse una sínfisis espontánea, tengan menores cifras de D – D (como marcador de fibrinólisis) ya que lo que tiende a formarse es un coágulo de fibrina que mantiene unidas las dos hojas pleurales para conseguir una sínfisis eficaz.

Los pacientes que requirieron pleurodesis con talco presentaron un aumento de

las cifras de D – D durante el período de seguimiento, sin embargo aquellos pacientes en los que no se realizó pleurodesis las cifras de D – D bajaron. Si tenemos en cuenta que la hiperactividad fibrinolítica se asocia con una mayor agresividad de la neoplasia en cuestión y por tanto con peor pronóstico, es lógico que los derrames neoplásicos que necesitan pleurodesis con talco para su control sean aquellos en los que se produce un aumento de esta actividad fibrinolítica, medida a través de los niveles de D – D. Estos pacientes son los que presentan mayor número de lesiones neoplásicas (por tanto menos mesotelio indemne, que es el encargado de la modulación del balance coagulación / fibrinólisis), una caída en las cifras de pH (según lo visto anteriormente) y una mayor actividad fibrinolítica. De nuevo, se puede concluir que lo lógico a la hora de realizar una pleurodesis con talco es hacerla precozmente, antes de que exista un daño generalizado del mesotelio que se traduzca en un pH excesivamente bajo y una hiperactividad fibrinolítica (cifras de D – D aumentadas), para de esta forma garantizar la mejor respuesta al agente esclerosante.

Respecto a los resultados de la pleurodesis con talco, al igual que en estudios anteriormente publicados, encontramos que los niveles de D- D de forma aislada en el momento de la toracoscopia están altos tanto en los pacientes en los que la pleurodesis falla como en aquellos en los que es eficaz^(120, 121, 122). Si utilizamos los niveles de uPAR en el líquido pleural previo a la instilación de talco, vemos que están en los pacientes en los que el talcaje falla, confirmándose de nuevo que aquellos pacientes en los que se observa un aumento de la actividad fibrinolítica son aquellos en los que la pleurodesis falla. Una cuestión que se plantea a la luz de estos resultados es por qué existe correlación entre los resultados de la pleurodesis con los niveles de uPAR y no con los de uPA. Se sabe que la fracción soluble de uPA (que es la que nosotros medimos) se mantiene inactiva hasta su unión con su receptor en las células

mesoteliales y tumorales, por tanto es lógico que exista esa correlación uPAR – resultados de la pleurodesis, ya que es este receptor el que marca la actividad⁽¹³⁶⁾.

En resumen, podríamos decir que la decisión de realizar o no pleurodesis con talco se debe tomar de forma precoz, antes de que exista una caída excesiva de las cifras de pH y un aumento exagerado de las cifras de D –D, para así garantizar unos mejores resultados tras la instilación del agente esclerosante.

CONCLUSIONES

- 1-. LA RESPUESTA A LA PLEURODESIS QUÍMICA EN LOS DERRAMES PLEURALES MALIGNOS DEPENDE DE MÚLTIPLES FACTORES: SITUACIÓN GENERAL DEL PACIENTE, GRADO DE INVASIÓN DE LA CAVIDAD PLEURAL Y TAMBIÉN DE ALGUNOS FACTORES DEL PROPIO LÍQUIDO PLEURAL COMO PH, GLUCOSA, NIVELES DE DÍMERO D Y LDH.
- 2-. EXISTE UNA CLARA CORRELACIÓN ENTRE EL GRADO DE AFECTACIÓN DE LAS HOJAS PLEURALES (CUANTIFICACIÓN DE LAS LESIONES REALIZADA EN EL ACTO TORACOSCÓPICO), EL NIVEL DE PH Y DE GLUCOSA Y TAMBIÉN LOS NIVELES DE DÍMERO D EN LÍQUIDO PLEURAL, DE MANERA QUE A MAYOR NÚMERO DE LESIONES OBSERVADAS, EXISTEN UNAS CIFRAS MÁS BAJAS DE PH Y GLUCOSA EN LÍQUIDO PLEURAL, Y SIN EMBARGO, LOS NIVELES DE DÍMERO D SON MAYORES.
- 3-. LOS PACIENTES QUE PRESENTAN UN MAYOR NÚMERO DE LESIONES, UNAS CIFRAS DE PH Y GLUCOSA MÁS BAJAS Y UNAS CIFRAS DE DÍMERO D MÁS ELEVADAS TIENEN EN GENERAL UNA SUPERVIVENCIA MÁS CORTA (POR TANTO, PEOR PRONÓSTICO).
- 4-. LOS DERRAMES PLEURALES MALIGNOS TIENEN UNA EVOLUCIÓN VARIABLE, NO REQUIRIENDO TODOS ELLOS LA INSTILACIÓN DE

UN AGENTE SINFISANTE EN LA CAVIDAD PLEURAL PARA CONSEGUIR SU CONTROL. SÓLO UN 60% DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA NECESITÓ PLEURODESIS CON TALCO PARA EL CONTROL DEL DERRAME EN NUESTRO ESTUDIO.

- 5-. EL HALLAZGO DE UNA CAÍDA DE LAS CIFRAS DE PH EN LÍQUIDO PLEURAL Y UN AUMENTO DE LAS CIFRAS DE DÍMERO D EN LAS DETERMINACIONES SERIADAS (CAÍDA PROMEDIO DE 0,002/DÍA Y AUMENTO DE 0,09/DÍA -RESPECTIVAMENTE- EN NUESTRO ESTUDIO) SON INDICADORES DE LA NECESIDAD DE PLEURODESIS CON TALCO EN LOS DERRAMES PLEURALES MALIGNOS.
- 6-. LOS PACIENTES CON DERRAMES PLEURALES MALIGNOS QUE MUESTRAN DURANTE EL PERÍODO DE SEGUIMIENTO UNA MAYOR CAÍDA EN LAS CIFRAS DE PH Y GLUCOSA Y UN AUMENTO TAMBIÉN MARCADO EN LAS CIFRAS DE DÍMERO D, PRESENTARÁN POSTERIORMENTE UNA MALA RESPUESTA A LA PLEURODESIS CON TALCO.
- 7-. LOS PACIENTES EN LOS QUE LAS CIFRAS DE PH Y GLUCOSA Y D – D SE MANTIENEN ESTABLES TENDRÁN POSTERIORMENTE UNA BUENA RESPUESTA A LA INSTILACIÓN DE TALCO ENDOPLEURAL.
- 8-. EL MOMENTO IDEAL PARA REALIZAR UNA PLEURODESIS CON TALCO EN UN DERRAME PLEURAL MALIGNO QUE NO SE

CONTROLA MEDIANTE TORACOCENTESIS EVACUADORAS REPETIDAS ESTÁ DETERMINADO POR EL PUNTO DE INFLEXIÓN EN QUE SE INICIA LA CAIDA EN LAS CIFRAS DE PH Y GLUCOSA Y LA ELEVACIÓN EN LAS CIFRAS DE DÍMERO D.

RESUMEN

A lo largo de la historia se han utilizado distintos agentes sinfisantes en la cavidad pleural, para intentar controlar los derrames pleurales malignos. Al existir una gran variedad de agentes sinfisantes, con diferente mecanismo de acción y con diferentes problemas asociados a su uso, la elección es difícil. Nuestro Grupo utiliza desde hace ya más de 20 años el talco como agente sinfisante y hemos podido confirmar que es un agente seguro y eficaz, siendo la tasa de complicaciones bastante reducida, y consiguiendo el control clínico en aproximadamente el 90% de los pacientes. Sin embargo, la evolución de los derrames pleurales malignos no sigue un comportamiento uniforme en todos los casos: en algunos de ellos el derrame se controla simplemente mediante toracocentesis repetidas y en otros, sin embargo, se requiere la realización de pleurodesis, siendo la respuesta también diferente según el paciente. Ante este hecho, nos planteamos la cuestión de si existe algún factor cuyo estudio en el líquido pleural nos pueda señalar a priori el comportamiento posterior del derrame, y por tanto la actitud a tomar ante el mismo (pleurodesis como planteamiento inicial o no). Los objetivos fundamentales de este estudio han sido por consiguiente:

- 1) Estudiar la posible existencia de factores cuya determinación en líquido pleural pueda servir para predecir la posterior evolución del derrame pleural neoplásico.
- 2) Establecer patrones de actuación médica en función de la determinación de estos factores (pleurodesis como aproximación inicial o no, ante un derrame de naturaleza neoplásica conocida).

Durante un período de 7 años (año 1993 – 2000), hemos realizado un estudio prospectivo longitudinal, en el que se han incluido 100 pacientes (56 mujeres y 44 varones con diagnóstico confirmado de derrame pleural neoplásico, y con volumen del derrame inferior a 2/3 del hemitórax). La población estudiada fue dividida en dos

grupos de pacientes:

- 1) Pacientes que a lo largo de su evolución no requirieron la aplicación de pleurodesis en ningún momento (n = 40), por no presentar tendencia al aumento y / o recidiva del derrame tras la toracocentesis evacuadora.
- 2) Pacientes en los que se realizó pleurodesis con talco (n = 60). Este grupo se divide en dos subgrupos:
 - Pacientes en los que el derrame recidivó tras la pleurodesis (n = 12).
 - Pacientes en los que la pleurodesis fue efectiva en el primer intento (n = 46).

En ninguno de los pacientes se realizó pleurodesis como primer paso antes de observar la evolución del derrame. En todos ellos se hicieron toracocentesis repetidas (en función de la situación clínica) con determinaciones de rutina en las muestras de líquido pleural extraídas (pH, glucosa, lactato deshidrogenasa, recuento celular total, adenosíndesaminasa, proteínas totales, niveles de Dímero D en líquido pleural y citología). Se estableció indicación de pleurodesis en aquellos pacientes con significativa recurrencia del derrame tras la evacuación.

En los casos en los que se realizó pleurodesis con talco, siempre se hizo mediante toracoscopia bajo anestesia local y analgesia parenteral. La cantidad promedio de talco utilizada fue de 10 cc, equivalente aproximadamente a 6 gramos de talco seco (rango: 4 – 8 gramos), esterilizado mediante calor en nuestro hospital. Las lesiones encontradas en el acto toracoscópico se clasificaron en: aisladas, difusas y masivas en cada una de las zonas pleurales, y se valoraron en una escala global de 0 a 9, según método previamente publicado por nuestro Grupo.

Los resultados de la pleurodesis con talco fueron valorados de acuerdo con los criterios publicados en Noviembre del año 2000 en el documento de consenso American

Thoracic Society / European Respiratory Society.

De los 40 pacientes no sometidos a pleurodesis, en 26 se controló el derrame de forma completa y en 14 no se controló, pero no se realizó pleurodesis en estos últimos a causa de su situación terminal. La supervivencia media de los pacientes en los que no se realizó talcaje fue de 80 días a partir de la primera toracocentesis diagnóstica.

Sesenta pacientes fueron sometidos a pleurodesis con talco y en 48 de ellos se consiguió el control completo del derrame, en 6 se consiguió el control parcial y en otros 6 la pleurodesis fracasó. Los 60 pacientes que requirieron pleurodesis presentaron un decremento de los valores de pH en las toracocentesis repetidas de $-0,002$ unidades / día. Sin embargo, en los pacientes en los que no se realizó pleurodesis, los valores de pH presentaron un incremento de $0,003$ unidades / día. En los pacientes en los que el talcaje no se realizó se encontraron diferencias significativas entre el pH de los pacientes en los que el derrame se controló y el de aquellos en que recidivó (1ª muestra: $7,39 \pm 0,01$ vs. $7,25 \pm 0,03$ respectivamente, con $p = 0,034$ y 2ª muestra: $7,38 \pm 0,01$ vs. $7,27 \pm 0,03$ respectivamente con $p = 0,03$). En los pacientes en los que se realizó pleurodesis encontramos diferencias significativas en las cifras de pH seriado, siendo éstas inferiores en los pacientes en los que la pleurodesis falló.

No encontramos diferencias significativas en la glucosa pleural de los pacientes con y sin pleurodesis. Los 26 pacientes en los que el derrame pleural se controló sin necesidad de pleurodesis mostraron cifras de glucosa significativamente superiores a las encontradas en el líquido pleural de los pacientes en los que el derrame no se controló sin pleurodesis química ($92,3 \pm 9,1$ mg / dl vs. $65,6 \pm 9,3$ mg / dl con $p = 0,022$ en la 1ª toracocentesis, y $86,9 \pm 6,5$ mg / dl vs. $60,7 \pm 7,4$ mg / dl con $p = 0,035$ en la 2ª toracocentesis).

En función de los resultados de la pleurodesis, encontramos diferencias

significativas en las cifras de glucosa en todas las toracocentesis realizadas, siendo menores en los pacientes en los que la pleurodesis falló ($91,3 \pm 9,7$ mg / dl vs. $43,5 \pm 14,4$ mg / dl con $p < 0,04$ en la toracocentesis previa a la toracoscopia).

Los 60 pacientes que requirieron pleurodesis con talco presentaron un incremento en los niveles medios de Dímero D de $0,09$ unidades / día, en comparación con los pacientes que no requirieron pleurodesis, en los que se observó un decremento de los niveles de Dímero D de $-0,03$ unidades / día.

Encontramos un mayor número de lesiones tumorales en los pacientes en los que la pleurodesis falló respecto a aquellos en los que fue eficaz ($5,4 \pm 0,7$ vs. $4,4 \pm 0,3$).

Llegamos a las siguientes conclusiones:

Aproximadamente un tercio de los derrames pleurales malignos tienen una evolución favorable sin requerir realización de pleurodesis para su control. Los derrames pleurales que necesitan pleurodesis para su control son aquellos en los que se evidencia un descenso en los niveles de pH y un aumento en las cifras de Dímero D en las toracocentesis repetidas (caída promedio de $0,002$ /día y aumento de $0,09$ /día – respectivamente- en el presente estudio). Cuando la enfermedad neoplásica está muy extendida en la cavidad pleural, se evidencian unos niveles bajos de pH y glucosa, y por el contrario unos niveles elevados de Dímero D. Es lógico, por tanto, el hallazgo de que los pacientes con estos niveles bajos de pH, glucosa y altos de Dímero D presentan una supervivencia menor. También se desprende de lo expuesto anteriormente que el momento en que hay que hacer pleurodesis -en un derrame pleural maligno que no se controla mediante toracocentesis evacuadoras- viene determinado por el inicio de la caída en las cifras de pH y glucosa, y la elevación en las cifras de Dímero D en el líquido pleural.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-. 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 – 61.
- 2-. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948, 1: 634 – 56.
- 3-. Albertelli J, Monaco H, O'Connor T. Mostaza nitrogenada en cavidades serosas para el tratamiento de tumores malignos avanzados. *Prensa Med Argent* 1954; 41: 201 – 5.
- 4-. Chambers JS. Palliative treatment of neoplastic pleural effusion with intercostal intubation and talc instillation. *West J Surg Obstet Gynecol* 1958; 66: 26 – 28.
- 5-. Gelhorn A, Zaienwer J, Ultman J, Hirscherg E. The use of atebrine (quinacrine) in the control of recurrent neoplastic effusions. *Dis Chest* 1961; 39: 165 – 76.
- 6-. Rubinson RM, Bolooki H. Intrapleural tetracycline for control of malignant pleural effusions: a preliminary report. *South Med J* 1972; 65: 847 – 9.
- 7-. Walker Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994; 120: 56 – 64.
- 8 -. Rodríguez Panadero F. Patología pleural. *Monografías clínicas en neumología*. 1993. Ed. Doyma.

- 9-. Light RW, Jenkinson SG, Minh V, George RB. Observations on pleural pressures as fluid is withdrawn during thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 1980;121: 799 – 804.
- 10-. Light RW, Stansbury DW, Brown SE. The relationship between pleural pressures and changes in pulmonary function after therapeutic thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 658 – 661.
- 11-. Rodriguez Panadero F, López Mejías L. Low glucose and pH levels in malignant effusions; diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 663 – 667.
- 12-. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions: diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988; 108: 345 – 349.
- 13-. Martinez Moragón E, Aparicio J, Sanchís J, Merendez R, Cruz Rogado M, Sanchiz F. Malignant pleural effusions: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 patients. *Respiration* 1998; 65: 108 – 113.
- 14-. Foresti V, Scolari N, Villa A, Parisio E, De Filippo G, Guareschi G. Malignant pleural effusions: meaning of pleural –fluid pH determination. *Oncology* 1990; 47: 62 – 64.
- 15-. Aelony Y, King RR, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusions: effective pleurodesis despite low pleural pH. *Chest* 1998; 113: 1007 –

1012.

16-. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure. Analysis of primary data. *Chest* 2000; 117: 87 – 95).

17-. Segado A, Rodriguez Panadero F, Martín Juan J, Ayerbe R, Fernández Guerra J, Valenzuela F. Trapped lung, pH and outcome of talc pleurodesis in malignant effusions. *Eur Respir j* 1994; 7 (suppl 218): 270s.

18-. Rodriguez Panadero F, Sánchez Gil R, Martín Juan J, Castillo Gómez J. Prediction of results of talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med*; 149: (4,2): A1103.

19-. Burrows CM, Mathews C, Colt H. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 2000; 117: 73 – 78.

20-. Sánchez Armengol A, Rodriguez Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. Report of 125 cases. *Chest* 1993; 104: 1482 – 1485.

21-. Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 1974; 33: 916 – 22.

22-. Lambert CJ, Shah HH, Urschel HC. The treatment of malignant pleural effusions by closed trocar tube drainage. *Ann Thorac Surg* 1967; 3: 1 – 5.

- 23-. Robinson RD, Fullerton DA, Albert JD, Sorensen J, Johnston MR. Use of pleural Tenckhoff catheter to palliative malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 286 – 288.
- 24-. Putnam JB, Walsh GL, Swisher SG, Roth JA, Suell Dm, Vaporciyan AA, Smythe WR, Merriman KW, DeFord LL. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling pleural catheter. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(2): 369 – 75.
- 25-. Pollock AV. The treatment of resistant malignant ascites by insertion of a peritoneo-atrial Holter valve. *Br J Surg* 1975; 62: 104 – 7.
- 26-. Oosterlee J. Peritoneovenous shunting for ascites in cancer patients. *Br J Surg* 1980; 67: 663 – 6.
- 27-. Weese JL, Schouten JT. Pleural peritoneal shunts for the treatment of malignant pleural effusions. *Surg Gynec Obstet* 1982; 154: 391 – 92.
- 28-. Milsom JW, Krom IL, Rheuban KS, Rodgers BM. Chylothorax: an assessment of current surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 221 – 7.
- 29-. Genc O, Petrou M, Ladas G, Goldstraw P. The long term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18(2): 143 – 6.

- 30-. Schulze M, Boehle AS, Kurdow R, Dohrman P, Henne-Bruns D. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thoroscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(6): 1809 – 12.
- 31-. Tzeng E, Ferguson MK. Pleurodesis failure following shunting of pleural effusions. *Chest* 1990; 98: 890 – 93.
- 32-. Janni A, Dini P, Macchiarini P, Menconi GF, Ricagna F. A new device permanently implanted in pleural effusion relapse. En Stam J, Siebelink J, Vandershueren R, Wagenaar J (Eds.). The lung and the environment. 6th Congress of the European Society of Pneumology (SEP). Amsterdam, 1987; Abstract 488;194.
- 33-. Varela G. The description of a method for performing repeated evacuatory thoracentesis in patients with untreatable malignant pleural effusion. *Arch Bronconeumol* 1994; 30(1): 16 – 8.
- 34-. Brueneau R, Rubin P. The management of pleural effusions and chylothorax in lymphoma. *Radiology* 1965; 85: 1085 – 92.
- 35-. Weick JR, Kiely JM, Harrison Jr EG, Carr DT, Sacanlon PW. Pleural effusion in lymphoma. *Cancer* 1973; 31: 848 – 53.
- 36-. Scarbonchi J, Boutin C, Cagnino P, Scarbonchi-Efimieff T. Le talcage pleural dans les pleurésies cancéreuses. *Poumon-Coeur* 1981; 37: 283 – 9.

- 37-. Boutin C, Viallat JR, Carginino P, Irisson M, Rey F, Velardoccio JM. Thoracoscopy. In: Chretien J, Bignon J, Hirsch A, Eds. *The pleura in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1985; 587 – 622.
- 38-. Ferguson TB, Burford TH. The role of surgery in the management of unilateral pleural effusion. *Ann Int Med* 1959; 50: 981 – 98.
- 39-. Martini N, Bains MS, Beattle Ej. Indications for pleurectomy in malignant effusions. *Cancer* 1975; 35: 734 – 38.
- 40-. Dogan, Cetin G, Moldibi B, Alp M, Ucanok K, Kaya S, Ünlü M. Traitement chirurgical du mésothéliome pleural. *Rev Pneumol Clin* 1988; 44: 57 – 63.
- 41-. Sauter ER, Langer C, Coia LR, Goldberg M, Keller SM. Optimal management of malignant mesothelioma after subtotal pleurectomy: revisiting the role of intrapleural chemotherapy and postoperative radiation. *J Surg Oncol* 1995; 60(2): 100 – 5.
- 42-. Soysal O, Karaoglanoglu N, Demicaran S, Topcu S, Tastepe I, Kaya S, Unlu M, Cetin G. Pleurectomy/decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma: results of surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11(2): 210 – 3.
- 43-. Sugarbaker DJ, Richards WG, García JP. Extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma. *Adv Surg* 1998; 31: 252 – 270.
- 44-. Gary Lee YC, Light RW, Musk AW. Management of malignant pleural

mesothelioma: a critical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 267 – 274.

45-. Mark JB; Goldberg IS, Montague AC. Intrapleural mechlorethamine hydrochloride therapy for malignant pleural effusion. *JAMA* 1964; 187: 858 – 60.

46-. Pearson FG, McGregor DC. Talc poudrage for malignant pleural effusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 51: 732 – 38.

47-. Leininger BJ, Barker WL, Langton HT. A simplified method for management of malignant pleural effusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 58: 758 – 63.

48-. Frhia A Knapper W, Carey J, Farrow J. Intrapleural chemotherapy for effusion from metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1970; 26: 626 – 29.

49-. Austin Eh, Flye NW. The treatment of recurrent malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 1979; 28: 190 – 203.

50-. Weisberger AS, Levine B, Storaasli JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *JAMA* 1955; 159: 1704 – 7.

51-. Taylor L. A catheter technique for intrapleural administration of alkilating agents: a report of ten cases. *Am J Med Sci* 1962; 244: 706 – 16.

52-. Levinson VB. Nitrogen mustard in palliation of malignant effusions. *Br Med J* 1961; 5233: 1143 – 45.

- 53-. Bateman JC, Moulton B, Larsen NJ. Control of neoplastic effusion by phosphoramidate chemotherapy. *AMA Arch Intern Med* 1955; 95: 713 – 19.
- 54-. Anderson AP, Brincker H. Intracavitary Thio-Tepa in malignant pleural and peritoneal effusions. *Acta Radiol* 1968; 7: 369 – 78.
- 55-. Shurland LG, Weisberger AS. Intracavitary 5-fluoracil in malignant effusions. *Arch Intern Med* 1965; 116: 431 – 33.
- 56-. Desai SD, Figueredo A. Intracavitary doxorubicin in malignant effusions. *Lancet* 1979; 1:872.
- 57-. Tatterstal MHN, Fox RM, Newlands ES, Woods RL. Intracavitary doxorubicin in malignant effusions. *Lancet* 1979, 1: 390.
- 58-. Vargas FS, Wang N-S, Lee HM, Gruer SE, Sassoon CSH, Light RW. Effectiveness of bleomycin in comparison to tetracyclines as pleural sclerosing agent in rabbits. *Chest* 1993; 104: 1582 – 84.
- 59-. Cunningham TJ, Olson KB, Horton J, Wright A, Hussain M, Davies JNP. A clinical trial of intravenous and intracavitary bleomycin. *Cancer* 1972; 29: 1413 – 19.
- 60-. Paladine W, Cunningham TL, Sponzo R, Donovan M. Intracavitary bleomycin in the management of malignant pleural effusions: a multicenter study. *Cancer* 1982;38: 1903 – 8.
- 61-. Ostrowsky MJ, Hasall GM. Intracavitary bleomycin in the management of

malignant pleural effusions: a multicenter study. *Cancer* 1982; 66: 1903 – 7.

62-. Lippman AJ, Cohen FB, Custodio MC. A clinical trial of intracavitary bleomycin. *Proc Am Assoc Cancer Res and ASCO* 1975; 16: 1 – 104.

63-. Gupta N, Opfell RW, Padora J, Margileth D. Intrapleural bleomycin versus tetracycline for control of malignant pleural effusions: a randomized study. *Proc Am Assoc Cancer Res ad ASCO* 1980; 21: 189.

64-. Biltran JD, Brown C, Desser RK, RozloffMF, Shapiro C, Billings AA. Intracavitary bleomycin for the control of malignant pleural effusions. *J Surg Oncol* 1981; 16: 273 – 77.

65-. 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(4): 743 – 47.

66-. Emad A, Rezaian GR. Treatment of malignant pleural effusions with a combination of bleomycin and tetracycline. A comparison of bleomycin or tetracycline alone versus a combination of bleomycin and tetracycline. *Cancer* 1996; 15; 78(12): 2498 – 501.

67-. Martinez Moragón E, Aparicio J, Rogado MC, Sanchís F, Gil – Suay V. Pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomized study of tetracycline versus

bleomycin. *Eur Respir J* 1997; 10(10): 2380 – 83.

68-. Diacon AH, Wyser C, Bollinger CT, Tamn M, Pless M, Perruchoud AP, Soler M. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (4 Pt 1): 1445 – 49.

69-. Seaman WB, Sherman AI, Bonebrake M. Radioactive gold in the treatment of malignant effusions. *JAMA* 1953; 153: 630 – 33.

70-. Kent EM, Moses C, Ford WB, Kutz ER, George RS. Radioactive isotopes in management of carcinomatosis of serous body cavities. *Arch Int Med* 1954; 94: 334 – 40.

71-. Mackay N. Radioactive colloidal gold in the treatment of pleural and peritoneal effusions of malignant origin (review of 235 cases). *Lancet* 1957; 2: 761 – 64.

72-. Rose RG. Intracavitary radioactive colloidal gold. Results in 257 cancer patients. *J Nucl Med* 1962; 3: 323 – 31.

73-. Bostford TW. Experiences with radioactive colloidal gold in the treatment of pleural effusion caused by metastatic cancer of the breast. *N Engl J Med* 1964; 270: 552 – 55.

74-. Jaffe HI. Treatment of malignant serous effusions with radioactive colloidal

chromic phosphate. *Am J Roentgen* 1955; 74: 657 – 66.

75-. Lange RH, Shields JL, Rozendaal Hm. Colloidal radioactive chromic phosphate in the control of malignant effusions. *NYSJ Med* 1956; 56: 1928 – 31.

76-. Jacobs ML. Radioactive colloidal chromic phosphate to control pleural effusions and ascites. *JAMA* 1958; 166: 597 – 99.

77-. Nori D, Moorthy CR, Milaris BS, Batata MA, Chu F, Martini N. Intrapleural instillation of radioactive chromic phosphate in malignant pleural effusion. *Indian J Cancer* 1981; 18: 288 – 91.

78-. Siegel EP, Hart HE, Brothers M, Spencer H, Laszlo D. Radioytrium (Y90) for the palliative treatment of effusions due to malignancy. *JAMA* 1956; 161: 499 503.

79-. Meyer PC. Metastatic carcinoma of the pleura. *Thorax* 1966; 21: 437 – 43.

80-. Ultman JE, Gellhorn A, Osnos M, Hirschberg E. The effect of quinacrine on neoplastic effusions and certain of their enzymes. *Cancer* 1963; 16: 283 – 88.

81-. Dollinger MR, Krakoff IH, Karnoffsky DA. Quinacrine (atabrine) in the treatment of neoplastic effusions. *Ann Intern Med* 1967; 66: 249 – 57.

82-. Hickman JA, Jones MC. Treatment of neoplastic pleural effusions with local instillation of quinacrine hydrochloride. *Thorax* 1970, 25: 226 – 29.

- 83-. Stiska 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 Respir Dis* 1979; 60: 197 – 205.
- 84-. Bjorkman S, Elisson LO, Gabrielsson J. Pharmacokinetics of quinacrine after intrapleural instillation in rabbits and man. *J Pharm Pharmacol* 1989; 41: 160 – 63.
- 85-. Borda I, Krant M. Convulsions following intrapleural administration of quinacrine hydrochloride. *JAMA* 1967; 201: 1049 – 50.
- 86-. Good JT Jr, 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 suppl 118.
- 87-. 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(4): 1009 –13.
- 88-. Hurewitz An, Lidonici K, Wu Cl, Reim D, Zucker S. Histologic changes of doxycycline pleurodesis in rabbits: Effect of concentration and pH. *Chest* 1994; 106: 1241 – 45.
- 89-. Herrington JD, Gora-Harper ML, Salley RK. Chemical pleurodesis with

doxycycline 1g. *Pharmacotherapy* 1996; 16(2): 280 – 85.

90-. Seaton KG, Patz EF Jr, Goodman PC. Palliative treatment of malignant pleural effusions: Value of small-bore catheter thoracostomy and doxycycline sclerotherapy.

Am J Roentgenol 1995; 164: 589 – 91.

91-. Knowles SR, Shapiro L, Shear NH. Serious adverse reactions induced by minocycline. Report of 13 patients and review of the literature. *Arch Dermatol* 1996, 132: 934 – 39.

92-. Light RW, Wang NS, Sassoon CSH, Gruer SE, Vargas FS. Comparison of the effectiveness of tetracycline and minocycline as pleural sclerosing agent in rabbits.

Chest 114; 106: 577 – 82.

93-. Foresti V. Intrapleural *Corynebacterium parvum* for recurrent malignant pleural effusions. *Respiration* 1995; 62: 21 – 26.

94-. 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.

95-. Vargas FS, Wang NS, Teixeira LR, Carmo AO, Silva LMMF, Light RW. *Corynebacterium parvum* versus tetracycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Eur Respir J* 1995;8: 2174 – 2177.

96-. Bilaceroglu S, Cagirici U, Perim K, Ozacar R. *Corynebacterium parvum*

pleurodesis and survival is not significantly influenced by pleural pH and glucose level.

Monaldi Arch Chest Dis 1998; 53(1): 14 – 22.

97-. Hauck H, Bull PG, Pridun N. Complicated pneumothorax: short and long-term results of endoscopic fibrin pleurodesis. *World J Surg* 1991; 15: 146 – 50.

98-. Seitz B, Delpierre S, Choux R, Lama A, Boutin C. Etude experimentale des effets pleuraux de la pulvérisation, sous contrôle thoracoscopique, d'une colle de fibrine (Tissucol). *Rev Mal Respir* 1989; 6: 537 - 42.

99-. Adler RH, Sayek I. Treatment of malignant pleural effusion: a method using tube thoracostomy and talc. *Ann Thorac Surg* 1976; 22: 8 – 15.

100-. Sorensen PG, Suendsen TL, Enk B. Treatment of malignant pleural effusion with drainage, with and without instillation of talc. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 131 – 35.

101-. Chamision RC, Gibbon Jr JH, Nealon Jr TF. Talc poudrage in the treatment of pleural effusion due to cancer. *Surg Clin North Am* 1962; 42: 1521 – 26.

102-. Starkey GW. Recurrent malignant pleural effusions. *N Engl J Med* 1964; 270: 436 – 38.

103-. Pearson FG, Mc Gregor DC. Talc poudrage for malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 51: 7312 – 38.

104-. Shedbalkar AR, Head JM, Head LR, Murphy DJ, Mason JH. Evaluation of talc

pleural symphysis in management of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61: 492 – 97.

105-. Harley HRS. Malignant pleural effusions and their treatment by intercostal talc pleurodesis. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 173 – 77.

106-. Adler Rh, Rappole BW. Recurrent malignant pleural effusions and talc powder aerosol treatment. *Surgery* 1967; 62(6): 1000 – 1006.

107-. Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farise P. Thoracoscopy in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 588 – 92.

108-. Viallat JR, Tubiana N; Boutin C, Farise P, Lejeune C, Carcassonne Y. Pleurésies des hémopathies: intérêt du talcage thoracoscopique. *Rev Pneumol Clin* 1986; 42:274 – 78. .

109-. Weissberg D. Talc pleurodesis: a controversial issue. *Poumon-Coeur* 1981; 37: 291 – 94.

110-. Miguères J, Jover A. Indications du talcage de plevre sous pleuroscopie au cours des pleurésies malignes récidivantes. *Poumon-Coeur* 1981; 37: 295 – 97.

111-. Fentiman IS, Rubens RD, Hayward JL. Control of pleural effusions in patient with breast cancer. A randomized trial. *Cancer* 1983; 52: 737 – 39.

- 112-. Cantó A, Blasco E, Casillas M, Zarza AG, Padilla J, Pastor J, Tarazona U, París F. Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusions. *Thorax* 1977; 32: 550 – 64.
- 113-. Rivas de Andrés JJ, Cantó A, Moya J. Pleurodesis: indicaciones, técnicas y resultados. *Arch Bronconeumol* 1984; 20: 256 – 63.
- 114-. Rivas de Andrés JJ. Pleurodesis. Indicaciones. Técnica y resultados. Talcaje por toracoscopía. *Sebastián Quetglas F, Salvatierra Velázquez A, López Pujol J, eds. La Toracoscopía. Madrid: Jarpyo Editores, 1985: 137 – 50.*
- 115-. Rodríguez Panadero F, Segado A, Martín Juan J, Ayerbe R, Torres García I, Castillo J. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 785 – 90.
- 116-. Rodríguez Panadero F, Antony VB. Pleurodesis: state of the art. *Eur Resp J* 1997; 10: 1648 – 54.
- 117-. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg R, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994; 106: 342 – 46.
- 118-. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 523 – 26.
- 119-. Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, Soler P, Gilbert C. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest* 1984; 86: 795 – 97.

- 120-. Agrenius V, Chmielewska J, Widström O, Blömback M. Increased coagulation activity of the pleura after tube drainage and quinacrine instillation in malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 191; 4: 1135 –39.
- 121-. Agrenius V, Chmielewska J, Widström O, Blömback 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 – 85.
- 122-. Rodriguez Panadero F, Segado A, Martín Juan J, Sánchez JF, calderón E, Castillo J. Activation of systemic coagulation in talc poudrage can be (partially) controlled with prophylactic heparin. *Am J respir Crit Care Med* 1996; 153: 4(2): A458.
- 123-. Sahn SA, Light RW. Talc should be used for pleurodesis / Talc shouldn't be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2023 – 26.
- 124-. Light RW. Diseases of the pleura: the use of talc for pleurodesis. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 255 – 58.
- 125-. Rehse DH, Aye RW., Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg* 1999; 177: 437 – 40.
- 126-. Thorsrud GK. Pleural reaction to irritants. An experimental study with special reference to pleural adhesions and concrescence in relation to pleural turnover of fluid. *Acta Chir Scand* 1965; 355: 1 – 74.

- 127-. Bezanilla Ar. Treatment for malignant pleural effusions. *Chest* 1976; 70: 408.
- 128-. Rioseco A. More about NaOH in the management of malignant pleural effusions. *Chest* 1980; 77: 813.
- 129-. Leone RR, Vicario GP. Estudio clínico experimental en la sínfisis pleural por acción del hidróxido de sodio. *Rev Argent Cirug* 1985; 48: 143 – 48.
- 130-. Guachalla JU, Herrera MH, Nuñez HR.. Evaluación de la pleurodesis con hidróxido de sodio en el derrame pleural maligno. *Rev Chil Cir* 1987; 39: 288 – 92.
- 131-. Leone RR, Jacovella PF, Vicario GF, Pisoni M. Derrame pleural neoplásico. *Rev Argent Cirug* 1990; 58: 74 – 81.
- 132-. Vargas FS, Teixeira LR, Silva LMMF. Comparison of silver nitrate and tetracycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Chest* 1995; 108: 1080 – 83.
- 133-. Paschoalini MS, Pereira JR, Abdo EF. Silver nitrate versus talc slurry for pleurodesis in patients with malignant pleural effusions. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159: A384.
- 134-. Light RW, Lane K, Cheng DS, Rogers J. A single intrapleural injection of Transforming Growth Factor Beta (TGF β) induces an excellent pleurodesis in rabbits. *Chest* 1999; 116: 269S.

- 135-. Good JT, Hyers TM, Maulitz RM, Sahn SA. Intrapleural heparin prevents tetracycline induced pleural symphysis. *Clin Res* 1980; 28: A56.
- 136-. ATS/ERS. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987 – 2001.
- 137-. Romero B, Díaz - Cañaveral L, Hernández A, Martín J, Castillo J, Rodriguez Panadero F. Complications of talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *CHEST*, (en prensa).
- 138-. Lineau C, LeCoz A, Quinquenel ML. Acute respiratory insufficiency after pleural talcage of pneumothorax: apropos of a case. *Rev Pneumol Clin* 1993; 49: 153.
- 139-. Ribas C Milanes, Vargas FS, Filomeno LB. Intrapleural talc for the treatment of malignant pleural effusions secondary to breast cancer. *Cancer* 1995; 75: 2688 – 92.
- 140-. Ribas Milanez J, Campos Werebe E, Vargas FS, Biscegli Jatene F, Light WR. Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet* 1997; 349: 251 – 52 (letter).
- 141-. Campos Werebe E, Pazetti R, Ribas Milanes de Campos J. Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. *Chest* 1999; 115: 190 – 193.
- 142-. Good JT Jr, Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH in malignant effusions. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 737 – 41.

- 143-. Rodriguez Panadero F, Del Rey Pérez JJ. Survival of malignant pleural mesothelioma as compared to metastatic carcinomas. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 11, 208 – 210.
- 144-. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 2000; 117: 79 – 86.
- 145-. Light RW, Ball WC Jr. Lactate dehydrogenase isoenzyme in pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 660 – 64.
- 146-. Andreasen PA, Kjoller L, Christensen L, Duffy MJ. The urokinase – type plasminogen activator system in cancer metastasis: a review. *Int J Cancer* 1997; 72. 1 – 22.
- 147-. Grondahl-Hansen J, Christensen IJ, Rosenquist C, Brüner N, Moeridsen 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 Research* 1993; 53: 2513 – 21.
- 148-. 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 – 40.
- 149-. Fernö M, Bendahl PO, Brundell J, Hirschberg L, Olsson H, Killander D. Urokinase plasminogen activator, a strong independent prognostic factor in breast

cancer, analysed in steroid receptor cytosols with a luminometric immunoassay. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 793 – 801.

150-. Holst-Hansen C, Johannessen B, Hoyer-Hansen G, Romer J, Ellis V, Brünner N. Urokinase-type plasminogen activation in three human breast cancer cell lines correlates with their in vitro invasiveness. *Clin Exp Metastasis* 1996; 14: 297 – 307.

151-. Rodriguez Panadero F, Gómez Izquierdo L, Martín Juan J, Borderas F, Sánchez JF, Segura I. The balance between expresión of plasminogen activators and their inhibitor (PAI – 1) in pleural tissue is associated to outcome of talc pleurodesis. *Am J respir Crit Care Med* 1997; 155: 4(2): A739.

152-. Rodriguez Panadero F, Gómez Izquierdo L, Martín Juan J, Borderas F, Segura I. Expression of markers for fibrinolysis by non – tumoral pleural cells that are adjacent to tumor nests does not differ from the expresión by the distant ones. *Am J Respir Crit Care med* 1998; 157, 3(2): A63.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

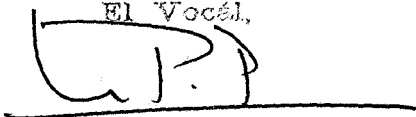
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de

o BENITIZ ROMERO ROMERO
titulada ESTUDIO DEL VACOR/ SE LOS PARCAIMED/
BIOLÓGICO EN EL LIQUIDO PLEURAL COMO PREACTIVO
DE LA EVOLUCIÓN DE UN SERPENTE PLEURAL TALKING

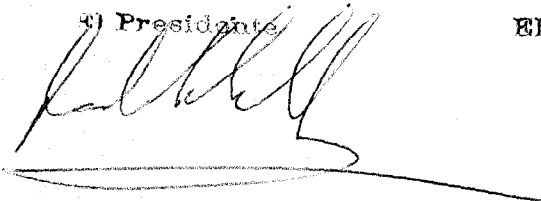
se acordó otorgarle la calificación de SOBRESALIENTE CUM
LAUDE POR UNANIMIDAD

Sevilla, 31 de MAYO 2022

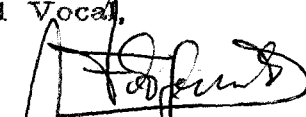
El Vocal,



El Presidente



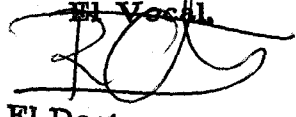
El Vocal,



El Secretario,



El Vocal,



El Doctorado,

