

ESTUDIO DEL PAPEL DE LA QUIMIOTAXIS
PARA POLIMORFONUCLEARES
NEUTROFILOS EN LOS MECANISMOS DE
LA PLEURODESIS CON TALCO.

.....

AUTOR: D. ENRIQUE CALDERÓN OSUNA

TESIS DOCTORAL

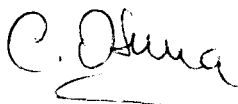
UNIVERSIDAD DE SEVILLA. 2002.

D. FRANCISCO RODRÍGUEZ PANADERO, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y D^a. CARMEN OSUNA FERNÁNDEZ, Profesora Titular del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

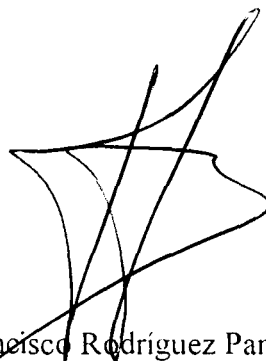
COMUNICAN:

Que el Licenciado D. Enrique Calderón Osuna, ha realizado el trabajo de investigación que lleva por título: "ESTUDIO DEL PAPEL DE LA QUIMIOTAXIS PARA POLIMORFONUCLEARES NEUTROFILOS EN LA PLEURODESIS CON TALCO", bajo nuestra dirección, reuniendo las condiciones para ser leída y defendida como tesis para optar al grado de DOCTOR EN MEDICINA.

Para que conste y a los efectos oportunos, expedimos la siguiente comunicación en Sevilla a 21 de Marzo de 2002.



Fdo.: Dra. Carmen Osuna Fernández.



Fdo.: Dr. Francisco Rodríguez Panadero

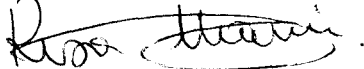


Fdo.: Enrique Calderón Osuna

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARÍA GENERAL

Comunicación de Tesis Doctoral
al folio 36 número 439 del libro
correspondiente a
Sevilla, 29-03-2002

El Jefe del Negociado de Tesis



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Departamento de

de la
de marzo de 2002 a las 10:00 de la mañana
hasta las 12:00 de la mañana

El Director de

de

AGRADECIMIENTOS

A D. Francisco Rodríguez Panadero y a D^a Carmen Osuna Fernández, por la dirección de esta tesis, y por su estímulo y apoyo constante, así como por todas las enseñanzas recibidas durante la realización de la misma.

Al Servicio de Neumología del Hospital Virgen del Rocío, y en especial a los miembros de la Unidad de Broncoscopia y Toracoscopia, por su colaboración en la realización de esta tesis doctoral.

A la Dra. Veena B. Anthony, sin cuya participación en este estudio, hubiera sido imposible que se llevara a cabo.

A Consuelo y Enrique.

A mis padres.

INDICE DE MATERIAS

	Pág.
I. INTRODUCCION	1
A. Consideraciones Anatómicas y Fisiopatológicas sobre el espacio pleural.....	2
I. Anatomía del espacio pleural.....	2
II. Fisiología del espacio pleural.....	4
III. Consideraciones fisiopatológicas del espacio pleural.....	6
B. Toracoscopia.....	7
I. Historia.....	7
II. Indicaciones.....	7
C. Pleurodesis.....	9
I. Historia.....	9
II. Indicaciones de la pleurodesis.....	9
III. Agentes sinfisantes.....	11
D. Mecanismos biológicos de la pleurodesis. Situación actual.....	16
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
A. Hipótesis.....	21
B. Objetivos.....	25
III. PACIENTES Y METODO	26
A. Pacientes.....	27
B. Técnica toracoscópica.....	28
C. Diseño del estudio.....	31
D. Análisis estadístico.....	33
E. Aprobación ética.....	34
IV. RESULTADOS	35
1. Resultados de la pleurodesis. Distribución por grupos.....	36
2. Hallazgos toracoscópicos.....	41
3. Determinaciones bioquímicas.....	43
4. Concentración celular.....	48
5. Recuento diferencial de polimorfonucleares neutrófilos (PMNs).....	51
6. Concentración de PMNs.....	54
7. Interleukina-8 (IL-8).....	55
8. Relación entre los hallazgos toracoscópicos y la Interleukina-8.....	58
9. Relación entre los hallazgos toracoscópicos y el porcentaje de PMNs.....	59
10. Relación entre los hallazgos toracoscópicos y la concentración de PMNs en el espacio pleural.....	69

11. Comparación entre los incrementos en la concentración de IL-8 y el porcentaje de PMNs.....	72
12. Comparación entre los incrementos en la concentración de IL-8 y la concentración de PMNs.....	76
13. Descripción e resultados en el grupo control.....	80
14. Relación entre los hallazgos toracoscópicos y LDH, ácido láctico y pH.....	84
V. DISCUSION.....	88
1. Resultados de la pleurodesis.....	89
2. Marcadores biológicos de la respuesta inflamatoria.....	90
3. Valor del pH.....	92
4. Hallazgos toracoscópicos.....	93
5. Polimorfonucleares neutrófilos.....	94
6. Interleukina-8.....	98
7. Lesiones neoplásicas pleurales y reclutamiento de polimorfonucleares neutrófilos.....	101
8. Análisis del grupo de pacientes neoplásicos en los que no se realizó pleurodesis con talco.....	102
9. Perspectivas futuras.....	103
10. Consecuencias prácticas.....	104
VI. CONCLUSIONES.....	105
VII. RESUMEN.....	107
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	110

INDICE DE TABLAS

	Pág.
TABLA 1. Indicaciones de toracoscopia.....	8
TABLA 2. Etiología del derrame pleural de los pacientes no evaluados.....	37
TABLA 3. Etiología del derrame pleural en el grupo EXITO.....	38
TABLA 4. Etiología del derrame pleural en el grupo FRACASO.....	39
TABLA 5. Etiología del derrame pleural en el grupo CONTROL.....	40
TABLA 6. Extensión de las lesiones pleurales, adherencias y volumen de líquido drenado durante la toracoscopia en los tres grupos de pacientes estudiados y en los pacientes fallecidos.....	42
TABLA 7. Determinaciones bioquímicas seriadas en el líquido pleural.....	45
TABLA 8. Características bioquímicas del líquido pleural en los pacientes fallecidos antes de los 30 días que siguieron a la realización de la toracoscopia.....	47

INDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Líneas de investigación en técnicas endoscópicas en Neumología. Hospital Virgen del Rocío.....	22
Figura 2. Importancia del mesotelio sano en la respuesta inflamatoria tras la pleurodesis.....	24
Figura 3. Cuantificación de la extensión de las lesiones pleurales.....	29
Figura 4. Evolución de la concentración celular en el líquido pleural.....	49
Figura 5. Incremento de la concentración celular en el líquido pleural respecto al valor basal, después de la pleurodesis.....	50
Figura 6. Evolución del recuento diferencial de PMNs en el líquido pleural.....	52
Figura 7. Incrementos del recuento diferencial de PMNs en el líquido pleural respecto al valor basal, después de la pleurodesis.....	53
Figura 8. Evolución de la concentración de PMNs en el líquido pleural.....	56
Figura 9. Incrementos de la concentración de IL-8 en el líquido pleural respecto al valor basal, después de la pleurodesis.....	57
Figura 10. Relación entre las lesiones pleurales objetivadas durante la toracoscopia y los niveles de IL-8 en líquido pleural antes de la misma, en los pacientes TALCADOS.....	59
Figura 11. Relación entre las lesiones pleurales objetivadas durante la toracoscopia y los niveles de IL-8 en líquido pleural antes de la misma en los pacientes del GRUPO FRACASO.....	60
Figura 12. Relación entre las lesiones pleurales objetivadas en la PLEURA VISCERAL durante la toracoscopia y los niveles de IL-8 en líquido pleural antes de la misma, en los pacientes del GRUPO EXITO.....	61
Figura 13. Relación entre las lesiones pleurales objetivadas durante la toracosocopia y el incremento de IL-8 respecto a sus valores basales 3 horas después del talcaje en todos los pacientes TALCADOS, y en los grupos EXITO y FRACASO por separado.....	62

Figura 14. Relación entre las lesiones pleurales objetivadas durante la toracosocopia y el incremento de IL-8 respecto a sus valores basales 24 horas después del talcaje en todos los pacientes TALCADOS, y en los grupos EXITO y FRACASO por separado.....	63
Figura 15. Relación entre las lesiones pleurales objetivadas durante la toracosocopia y el incremento de IL-8 respecto a sus valores basales 48 horas después del talcaje en todos los pacientes TALCADOS, y en los grupos EXITO y FRACASO por separado.....	64
Figura 16. Relación entre el incremento en el porcentaje de PMNs y las lesiones pleurales, a las 3 horas de la pleurodesis en los pacientes TALCADOS, y en los grupos EXITO y FRACASO por separado.....	65
Figura 17. Relación entre el incremento en el porcentaje de PMNs y las lesiones pleurales, a las 24 horas de la pleurodesis en los pacientes TALCADOS, y en los grupos EXITO y FRACASO por separado.....	67
Figura 18. Relación entre el incremento en el porcentaje de PMNs y las lesiones pleurales, a las 48 horas de la pleurodesis en los pacientes TALCADOS, y en los grupos EXITO y FRACASO por separado.....	68
Figura 19. Relación entre la concentración de PMNs en el líquido pleural antes de la realización de la toracosocopia, y las lesiones pleurales encontradas durante la misma en los pacientes TALCADOS.....	70
Figura 20. Relación entre el incremento de la concentración de PMNs en el líquido pleural respecto al valor basal 3 horas después de la realización de la toracosocopia, y las lesiones pleurales encontradas durante la misma en todos los PACIENTES TALCADOS y en los pacientes del grupo EXITO.....	71
Figura 21. Relación entre los incrementos de IL-8 y del recuento diferencial de PMNs en el grupo EXITO.....	73
Figura 22. Relación entre los incrementos de IL-8 y del recuento diferencial de PMNs en el grupo FRACASO.....	74
Figura 23. Relación entre los incrementos de IL-8 y del recuento diferencial de PMNs en el grupo CONTROL.....	75
Figura 24. Relación entre los incrementos de IL-8 y de la concentración de PMNs en el líquido pleural en el grupo EXITO.....	77
Figura 25. Relación entre los incrementos de IL-8 y del recuento diferencial de PMNs en el grupo FRACASO.....	78

Figura 26. Relación entre los incrementos de IL-8 y del recuento diferencial de PMNs en el grupo CONTROL.....	79
Figura 27. Incremento de la concentración de PMNs en el líquido pleural, respecto al valor basal, después de la pleurodesis, en los pacientes NEOPLASICOS y NO NEOPLASICOS del grupo CONTROL y comparación con el grupo EXITO.....	81
Figura 28. Incremento del recuento diferencial de PMNs en el líquido pleural, respecto al valor basal, después de la pleurodesis, en los pacientes NEOPLASICOS y NO NEOPLASICOS del grupo CONTROL y comparación con el grupo EXITO.....	82
Figura 29. Incremento de la concentración de IL-8 en el líquido pleural, respecto al valor basal, después de la pleurodesis, en los pacientes NEOPLASICOS y NO NEOPLASICOS del grupo CONTROL y comparación con el grupo EXITO.....	83
Figura 30. Relación entre la LDH y la extensión de las lesiones pleurales.....	85
Figura 31. Relación entre el ACIDO LACTICO y la extensión de las lesiones pleurales.....	86
Figura 32. Relación entre el pH y la extensión de las lesiones pleurales.....	87
Figura 33. Relación entre la persistencia de PMNs en el espacio pleural tras el talcaje y la sínfisis pleural.....	96

I. INTRODUCCION

A. CONSIDERACIONES ANATOMICAS Y FISIOPATOLOGICAS SOBRE EL ESPACIO PLEURAL.

I. ANATOMIA DEL ESPACIO PLEURAL.

La pleura es una fina membrana que recubre el pulmón con sus cisuras, el mediastino, el diafragma y la pared costal, de forma separada en cada hemitórax. Aunque clásicamente se establece una división entre pleura parietal y visceral, se trata de una membrana continua, que pasa de ser "visceral" a "parietal" a nivel del hilio pulmonar. La pleura parietal se subdivide en costal, diafragmática y mediastínica.

La cavidad pleural es un espacio real con un grosor entre 10-20 μm . El líquido pleural normal es claro e incoloro, con una concentración de proteínas menor de 1,5 g/dl. y contiene aproximadamente 1500 células/ μl con predominio de células monocíticas, linfocitos, macrófagos y células mesoteliales. Los polimorfonucleares neutrófilos son raros y habitualmente no contiene eritrocitos. El espacio pleural contiene escasa cantidad de fluido ($\approx 0,3$ mL/kg de masa corporal). Las áreas de las dos superficies pleurales son aproximadamente iguales y suponen unos 2000 cm^2 en un hombre de 70 kg^{1-4} .

Ambas hojas pleurales están compuestas por una capa mesotelial monocelular (bajo la que existe una membrana basal), una o más capas fibroelásticas y las correspondientes vascularizaciones sanguínea y linfática.

La célula mesotelial es pleomórfica y el aspecto de la membrana varía en microscopía óptica desde una fila de nucleos aplanados y elongados, ampliamente separados por citoplasma, hasta formas cuboidales o columnares con nucleos basales redondeados. El espesor de la célula mesotelial varía entre 1-4 μm con una superficie de 16 a 40 μm^2 . Estas células presentan microvellosidades en su superficie, con 0,1 μm de diámetro y 3 μm de longitud. La densidad de estas microvellosidades es mayor en la pleura visceral que en la parietal. Las microvellosidades atrapan gran cantidad de glucoproteínas ricas en ácido hialurónico, especialmente en la porción inferior del tórax, para disminuir el roce entre las dos hojas pleurales^{6,7}.

Entre las células mesoteliales existen unas aberturas (estomas), únicamente a nivel de la pleura parietal, con un tamaño que oscila entre las 2-12 μm y son visibles mediante microscopía electrónica. Estos estomas comunican directamente con lagunas linfáticas^{8,9}.

Si bien inicialmente se supuso que la pleura visceral era irrigada por vasos de la circulación pulmonar, esto ocurre únicamente en animales con una pleura visceral muy delgada¹⁰, mientras que en otros animales con pleura visceral más gruesa, como el caballo, el carnero y el hombre, la pleura visceral es irrigada por la circulación bronquial¹¹⁻¹⁵. El retorno venoso se produce a través de capilares subpleurales que

drenan en las venas pulmonares^{10,15}.

La pleura costal es irrigada por ramas procedentes de las arterias intercostales y de la mamaria interna, la pleura mediastínica por ramas de la arteria bronquial, diafragmática superior, mamaria interna y arterias mediastínicas; y la pleura apical por ramas de la arteria subclavia y sus colaterales. El sistema venoso de la pleura parietal drena en las venas bronquiales¹⁶. La pleura diafragmática es irrigada por ramas de la arteria mamaria interna, aorta abdominal y torácica y arteria celíaca; el drenaje se produce a través de la vena cava inferior y el tronco braquiocefálico¹⁶⁻¹⁸.

La red linfática del pulmón consta de un plexo superficial situado a nivel del tejido conectivo subpleural, y un plexo profundo alrededor de bronquiolos y vasos sanguíneos. La densidad de vasos linfáticos es mayor a nivel inferior que en los lóbulos superiores, probablemente debido a la mayor presión venosa a este nivel. Los linfáticos subpleurales drenan en vasos más grandes que se sitúan entre segmentos y lóbulos¹⁹.

El drenaje linfático ocurre a través de los estomas existentes a nivel de la pleura parietal. Aproximadamente existe un estoma/mm², éstos se localizan principalmente a nivel de la pleura mediastínica, diafragmática y costal. Los estomas desembocan en las lagunas linfáticas situadas por debajo de la membrana mesotelial, y finalizan en forma de válvulas unidireccionales, las cuales, como veremos a continuación, juegan un importante papel en el drenaje del líquido pleural^{7,8,14}.

II. FISILOGIA DEL ESPACIO PLEURAL.

En el individuo sano, existe un equilibrio constante entre el paso de líquido y proteínas a la cavidad pleural y su salida. La aparición de alteraciones a uno de estos dos niveles va a originar un acúmulo patológico de líquido pleural.

A) PRESIONES INTRAPLEURALES

Desde muy antiguo se conoce que el espacio pleural presenta una presión inferior a la atmosférica, lo que es debido a la existencia de dos fuerzas opuestas que actúan durante todo el ciclo respiratorio; una centrípeta, motivada por la fuerza de retracción elástica pulmonar, y otra centrífuga, como consecuencia de la retracción elástica de la caja torácica. La presión intrapleural varía durante el ciclo respiratorio, existiendo además un gradiente de aproximadamente 6 cm de H₂O entre la región apical (mayor presión negativa) y la inferior, como consecuencia del peso del propio pulmón²⁰.

Desde un punto de vista práctico se utiliza el concepto de presión pleural media ya que:

1) la presión pleural no puede determinarse directamente, pues en condiciones normales el espacio entre ambas pleuras es sólo virtual.

2) Las presiones pleurales no son uniformes debido al efecto de la gravedad. La presión pleural media es de aproximadamente -5 cm de H₂O.

B) FILTRADO DEL LIQUIDO PLEURAL.

El líquido pleural se filtra a nivel de la pleura parietal, pasando desde la microcirculación sistémica existente a este nivel, al intersticio pleural y desde aquí a la cavidad pleural, siguiendo un gradiente de presión según la ley de Starling^{21,22}:

$$J_v = K_f [(P_{H_1} - P_{H_2}) - \sigma(\pi_1 - \pi_2)]$$

Desde un punto de vista fisiológico, el mesotelio parietal puede considerarse una membrana con poros grandes aunque escasos: esto se refleja por un bajo valor de σ ($\approx 0,3$), pero también por un bajo coeficiente de permeabilidad a solutos. Esto hace posible un adecuado cribaje de proteínas, con lo que la concentración de proteínas en el líquido pleural se mantiene baja (≈ 1 g/dl). La existencia de una vascularización sistémica de la pleura visceral (ramas arteriales bronquiales) sugiere que algún filtrado puede ocurrir a este nivel, gracias a la alta presión hidrostática. Sin embargo, la presión hidrostática que determinaría el paso de líquido al espacio pleural es la existente a nivel

intersticial. En este sentido, se han realizado mediciones con técnicas de micropunción en conejos, encontrándose que ésta es subatmosférica (≈ -10 cm de H_2O). Basándonos en estos hallazgos, normalmente se produciría un paso de fluido desde la microcirculación pulmonar al intersticio, aunque no existiría ningún gradiente entre este último y la cavidad pleural que motivara el paso de fluido^{22,23}.

C) ABSORCION DEL LIQUIDO PLEURAL.

La absorción de líquido pleural a través de la pleura visceral es prácticamente despreciable, ya que el espacio pleural y el intersticio pulmonar son dos compartimentos funcionalmente separados. Esto es debido al importante grosor de la pleura visceral en el hombre, lo que implicaría una baja permeabilidad a los solutos y al agua.

Según estudios realizados con proteínas marcadas en conejos y perros, la mayor parte de la absorción del líquido pleural ($\approx 75\%$) tiene lugar a nivel de los linfáticos de la pleura parietal^{24,25}.

Los linfáticos pleurales son capaces de generar una presión subatmosférica de unos -10 cm de H_2O ²⁶. Cuando aumenta el líquido pleural como consecuencia de un incremento del filtrado, pueden aumentar hasta 20 veces el volumen que normalmente drenan²⁷. Los vasos linfáticos presentan una actividad intrínseca de tipo pulsátil, como consecuencia de la contracción de las fibras musculares lisas existentes en sus paredes. Además, la existencia de oscilaciones de presión en relación con los movimientos respiratorios, también contribuye al bombeo a través de los linfáticos (mecanismo extrínseco). Estos dos mecanismos son responsables de la absorción de líquido pleural en una proporción del 40% y 60%, respectivamente²⁴.

C) DINAMICA INTRAPLEURAL

Mediante albúmina marcada con radioisótopos y analizada mediante una gammacámara, se ha demostrado la existencia de movimiento del líquido pleural. La filtración del mismo decrece en sentido caudal, y su drenaje también aumenta en sentido caudal, hallándose principalmente localizado a nivel de las superficies diafragmática y mediastínica. De esta manera, el fluido se desplazaría en sentido caudal y hacia las caras mediastínica y diafragmática^{25, 28-30}.

III. CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS DEL ESPACIO PLEURAL

Los vasos linfáticos de la pleura parietal tienen un papel protagonista en el control de la cantidad de líquido pleural ante un aumento de su filtrado. Los linfáticos son capaces de aumentar su flujo en respuesta a un incremento del líquido filtrado, lo que supone un mecanismo de feed-back negativo³¹.

Sin embargo, la capacidad de aumentar el flujo linfático (aproximadamente unas 20 veces), es más pequeña que la el incremento potencial en el líquido filtrado que podría ocurrir como consecuencia de la ley de Starling. En el caso de que esta capacidad se vea sobrepasada, aparece un derrame pleural.

Seis mecanismos se pueden considerar responsables de la acumulación de líquido en el espacio pleural³²:

1) Aumento de la presión hidrostática. Recientes estudios sugieren que la elevación de la presión a nivel capilar en el circuito pulmonar es el factor más importante en el desarrollo del derrame pleural en el fallo cardíaco congestivo. La elevación de la presión en el intersticio pulmonar originaría un gradiente de presión, con paso de líquido hacia el espacio pleural.

2) Descenso de la presión oncótica en la microcirculación, lo que originaría un aumento de la filtración a nivel de la pleura parietal y en menor medida de la visceral.

3) Aumento de la presión negativa a nivel del espacio pleural. Su efecto se sumaría al gradiente hidrostático para aumentar el filtrado de líquido. Ocurre únicamente en caso de atelectasia pulmonar masiva.

4) Aumento de la permeabilidad en la microcirculación. Mayor cantidad de líquido y proteínas alcanzarían el espacio pleural gracias al aumento de la permeabilidad que se produce por los mediadores de la inflamación. Así mismo, el drenaje linfático podría verse dañado debido a la oclusión de los estomas por coágulos de fibrina.

5) Disminución del drenaje linfático. La existencia de un bloqueo a cualquier nivel del sistema linfático, desde los estomas hasta el mediastino, puede comprometer seriamente el drenaje del líquido pleural y originar grandes derrames.

6) Paso de líquido desde la cavidad peritoneal al espacio pleural. La existencia de pequeñas comunicaciones transdiafragmáticas, serían responsables de los derrames pleurales que ocurren en la ascitis y en los problemas pancreáticos.

B. TORACOSCOPIA.

I. HISTORIA.

La toracoscopia nació en 1910 de la mano de Hans Christian Jacobeus³³, profesor de Medicina Interna en Estocolmo, quien la desarrolló principalmente para su aplicación como técnica diagnóstica. Sin embargo, durante los siguientes 40 años se empleó en todo el mundo para la lisis de adherencias por medio de un toracocauterio, casi exclusivamente. A partir de los años 50, tras el declive de la colapsoterapia como tratamiento de la tuberculosis, comienza a extenderse el uso de esta técnica con fines diagnósticos³⁴. Un hito importante, en este sentido, es la propuesta de Lloyd³⁵ y Sutliff³⁶ de tomar muestras biopsicas pleurales bajo control visual.

En esencia la técnica utilizada hoy es la misma que desarrolló Jacobeus: él empleó un trócar e instrumentos ópticos rígidos que se introducen a través de la pared torácica. Este material en la actualidad ha sido perfeccionado y se acompaña de instrumentos especiales para la toma de muestras.

II. INDICACIONES.

Se puede considerar que la toracoscopia presenta dos tipos de indicaciones: diagnósticas y terapéuticas (tabla 1). Si bien, en el momento de establecer la indicación, en muchos casos se conjugan a veces ambos objetivos.

La indicación más frecuente de la toracoscopia diagnóstica la constituye la presencia de un derrame pleural exudativo cuya causa aun no se ha establecido con la realización de una toracocentesis y una biopsia a ciegas con aguja. En el caso de que se observen lesiones tumorales, en el mismo acto endoscópico se puede relizar pleurodesis.

El neumotórax espontáneo tanto primario como secundario también puede ser abordado mediante toracoscopia. La exploración se aplica básicamente con un objetivo terapéutico, actuando sobre los blebs pleurales y/o efectuando pleurodesis³⁷.

En los últimos años ha aumentado el interés por la utilidad de la biopsia pulmonar toracoscópica en las enfermedades pulmonares difusas. Esta técnica obtiene resultados similares a la realización de una biopsia pulmonar abierta, sin las complicaciones potenciales de la toracotomía³⁸.

TABLA 1. INDICACIONES DE TORACOSCOPIA.

DIAGNOSTICAS

1. Derrame pleural.
2. Enfermedad pulmonar difusa.
3. Otras:
 - Estudio de extensión del carcinoma pulmonar.
 - Patología de la columna dorsal.
 - Herniación diafragmática.
 - Traumatismos torácicos.
 - Valoración postoperatoria de cavidades.

TERAPEUTICAS

1. En el derrame pleural:
 - Pleurodesis.
 - Drenaje de loculaciones.
 - Eliminación de adherencias.
 - Hemostasia.
 - Extracción de cuerpos extraños.
 2. Tratamiento del neumotórax espontáneo.
 3. Drenaje y esclerosis de quistes y vesículas.
 4. Lisis de adherencias.
 5. Simpatectomía.
 6. Fenestración pericárdica.
 7. Cirugía torácica endoscópica.
-

C. PLEURODESIS.

I. HISTORIA.

Etimológicamente el término pleurodesis está formado por el prefijo pleuro (que denota relación con la pleura) y desis (en griego, fijación). Podríamos definirla como aquella acción que tiene por finalidad producir una sínfisis o unión firme y duradera entre la pleura parietal y visceral.

En 1906, Spengler hace el primer intento de pleurodesis al introducir nitrato de plata en la cavidad pleural³⁹. Ya en 1935, Bethune utiliza por primera vez el talco, en un trabajo experimental⁴⁰.

En un principio, se utilizaron diversos agentes citostáticos e isótopos radiactivos, pensando en la acción antineoplásica directa sobre la pleura. En 1945 Müller utiliza por primera el Zn⁶³⁴¹. Karnofsky, en 1948, introduce mostaza nitrogenada en las cavidades serosas⁴². Bateman utiliza la Thiotepa en 1955⁴³ y Shurland el 5-fluoruracilo en un trabajo publicado en 1965⁴⁴. Otros agentes utilizados más recientemente son la bleomicina⁴⁵⁻⁴⁷ y la adriamicina^{48,49}.

Gelhorn, en 1961, motivado por unos trabajos que demostraban la acción citotóxica de la quinacrina sobre los cultivos de tejido tumoral, la utiliza intrapleuralmente⁵⁰.

Por último, Rubinson y Bolooki, en 1972 introducen la tetraciclina como un nuevo agente esclerosante⁵¹.

II. INDICACIONES DE LA PLEURODESIS.

A) DERRAME PLEURAL MALIGNO.

Los derrames pleurales malignos son la causa más frecuente de exudado pleural en los pacientes mayores de 60 años³² y alrededor de un 75% de los mismos son sintomáticos⁵².

Los derrames pleurales recurrentes de origen tumoral, son hoy día la principal indicación de pleurodesis en la práctica clínica. Las toracocentesis repetidas son bastante molestas para el paciente y pueden provocar una importante pérdida proteica, añadiendo además el riesgo de infección de la cavidad pleural.

Otros tratamientos dirigidos al control del derrame pleural maligno sintomático como la radioterapia, la cirugía o las derivaciones pleuroperitoneales y pleurovenosas, prácticamente se han abandonado, teniendo estas últimas cierta utilidad en el manejo de quilotórax^{53,54}.

Existen varios puntos a tener en cuenta antes de establecer la indicación de pleurodesis⁵⁵:

a) Los síntomas (especialmente la disnea) deben estar relacionados directamente con el derrame pleural.

b) La pleurodesis debe de llevarse a cabo en un estadio precoz de la enfermedad pleural, ya que entonces las probabilidades de éxito de la sínfisis son mayores.

c) El pulmón en el que se realizará la pleurodesis debe ser reexpandible.

d) En aquellos pacientes con una corta expectativa de supervivencia, deberían considerarse otras medidas menos agresivas, como toracocentesis evacuadoras repetidas.

B) NEUMOTORAX ESPONTANEO

El objetivo inmediato ante un neumotorax es reexpandir el pulmón, sin embargo la recurrencia después de un primer neumotórax espontáneo es del 20-45% de los casos⁵⁶, por lo que se hace necesario un tratamiento para prevenir la recurrencia. La instilación de un agente esclerosante, junto con el drenaje del neumotórax dan lugar a una reducción significativa y clínicamente relevante de la tasa de recurrencia con respecto al drenaje simple⁵⁷⁻⁵⁹.

En los últimos años ha existido una marcada tendencia a tratar a los pacientes con neumotórax usando la videotoracoscopia quirúrgica, realizando una resección de las bullas o blebs con posterior pleurodesis mediante abrasión o aplicando algún agente esclerosante de forma localizada⁶⁰⁻⁶².

La relativamente alta incidencia de neumotórax espontáneo en sujetos jóvenes, hace necesario que se que se instile el agente esclerosante de forma localizada y en poca cantidad, menos de 3-4 g, para permitir, si fuera necesario, una toracotomía en un futuro (resección por neoplasia pulmonar, transplante)⁶³.

C) DERRAMES PLEURALES BENIGNOS RECIDIVANTES.

Aunque la principal indicación de pleurodesis son los derrames pleurales malignos, existen determinadas circunstancias en que puede ser necesaria su aplicación en determinadas patologías benignas asociadas con derrame pleural: el fallo cardiaco, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, quilotórax y lupus eritematoso sistémico.

De acuerdo con Sudduth y Sahn, tres criterios deben encontrarse: 1) el derrame pleural debe ser sintomático (disnea); 2) no debe existir un pulmón atrapado; y 3) la pleurodesis debe ser reservada para aquellos casos en los que o no existe otra terapéutica, o bien ésta ha fallado. En estos casos la pleurodesis siempre debe ir precedida de una toracoscopia⁶⁴.

Si bien en casos de derrame pleural secundario a insuficiencia cardíaca habitualmente se consigue que la pleurodesis sea un éxito, en el caso de la descompensación hidrópica del cirrótico con derrame pleural asociado suele ser más

difícil, debido a las comunicaciones existentes entre la cavidad abdominal y la pleural⁶⁵.

III. AGENTES SINFISANTES.

1. Isótopos radiactivos.

El primero en utilizarlos fue Müller en 1945⁴¹, con el Zn⁶³. Posteriormente en la década de los 50 y 60, los más utilizados fueron el oro coloidal radiactivo y el fosfato crómico^{66,67}.

Actualmente se ha abandonado por completo su utilización, ya que presentan un elevado coste, riesgo importante del personal sanitario y del paciente, y un escaso beneficio.

2. Quinacrina.

Se trata de un antimalárico de síntesis utilizado por primera vez en los derrames neoplásicos por Gelhorn en 1961⁶⁸. Los resultados de la quinacrina son buenos aproximadamente en un 80% de los casos en que se ha utilizado⁶⁹. Sin embargo, es el agente sinfisante con mayor número de efectos adversos, que incluyen excitación, alucinaciones y convulsiones, en relación con la neurotoxicidad que motiva la inhibición de la colinesterasa que produce⁷⁰⁻⁷².

Aunque en recientes estudios se ha utilizado en el neumotórax recurrente, su uso está prácticamente abandonado.

3. Quimioterápicos de acción antineoplásica.

El mecanismo de acción de estos agentes es desconocido. Podrían producir una combinación de efectos por un lado fibrogénicos, y por otro de lisis tumoral.

a) Mostaza nitrogenada.

Karnofsky es el primero en utilizarla en 1948, aunque es necesario esperar a 1954 para conseguir los primeros resultados clínicos⁴².

Inicialmente se aplicó a través de la toracocentesis, obteniéndose malos resultados. Leninger, en 1969, demuestra la necesidad de colocar un drenaje torácico que vacíe completamente la cavidad⁷³. Produce como efectos secundarios: dolor local, náuseas, vómitos, hipertermia y leucopenia transitoria.

En un 52% de los pacientes tratados los resultados fueron buenos.

También se han empleado derivados como la ciclofosfamida, el clorambucil y la mustina⁶⁹.

b)Thiotepa.

Utilizada por primera vez por Bateman en 1955⁴³. Destaca el trabajo de Anderson con 86 pacientes. Su efectividad es de un 47%⁷⁴. Sus efectos secundarios son similares a los de la mostaza nitrogenada⁶⁹.

c)Bleomicina.

Presenta una efectividad de un 54%⁶⁹. Aproximadamente el 45% de la dosis aplicada intrapleuralmente pasa a la circulación sistémica. Sus principales efectos secundarios son: fiebre (28%), dolor (24%) y nauseas (11%). El principal inconveniente de la bleomicina es su elevado costo^{47,48}.

d)Cisplatino y citarabina.

En dos estudios realizados con ambos fármacos se consiguió una efectividad del 27% con importantes efectos secundarios: vómitos (76%), dolor (66%), síntomas cardiopulmonares (54%), supresión de la médula ósea (52%) y toxicidad renal (34%)^{75,76}.

e)Doxorrubicina.

Presenta una efectividad del 24%. Diversos efectos secundarios incluyen: dolor (29%), fiebre (15%) nauseas y vómitos (29%) y anorexia (24%)⁷⁷⁻⁷⁹.

f)Fluorouracil.

Empleado por Suhrland en el año 1965, consigue una mejoría en un 66% de los pacientes tratados, considerando como tal un descenso en el número de toracocentesis requeridas o la no reaccumulación de líquido⁸⁰.

g)Mitomicina C.

Tiene una efectividad de un 41%. Sus principales efectos secundarios son: fiebre(11%), dolor (7%), disnea (7%) y leucopenia (4%)⁸¹.

h)Interferón-β.

Rosso lo utiliza consiguiendo una efectividad del 41%. Su principal efecto secundario es el prurito⁸².

4. Acetato de metilprednisolona.

Bartal et al encontraron una respuesta completa en 3 de 10 pacientes, utilizando dosis repetidas tras la evacuación del líquido pleural de forma completa⁸³.

5. Corynebacterium parvum.

Está disponible sólo en algunos países de Europa pero no en Estados Unidos. Tras conocerse su actividad antineoplásica a nivel sistémico, el *Corynebacterium Parvum* ha sido estudiado en nueve series desde 1978. Su efectividad es de un 76%, aunque ésta ha variado según los trabajos entre el 32% y el 82%. Los efectos secundarios más frecuentes son: dolor (43%), náuseas (39%) y fiebre (5%)⁸⁴⁻⁹².

6. Tetraciclina y derivados.

Es introducida por Rubinson y Booloki en 1972. Junto al talco es el agente sinfisante más utilizado⁹³.

Algunos trabajos usando dosis de 500 mg han encontrado una respuesta completa en un 45% de pacientes^{71,77,94-99}. Sin embargo, estudios posteriores en los que se utilizaron dosis de 1 g a 20 mg/kg de peso la efectividad fue de un 77%¹⁰⁰⁻¹⁰³. Los principales efectos secundarios son dolor (14%) y fiebre (10%). Para paliar el dolor producido se ha utilizado lidocaína instilada simultáneamente.

Gravelyn et al trataron 20 pacientes con 500 mg de tetraciclina y 12 con 1 g o más, obteniendo una remisión completa en sólo 5 pacientes (16%), de los cuales 4 habían recibido más de 1 g. Los efectos secundarios no guardaron relación con la dosis utilizada⁹⁹.

Landvater no encuentra diferencias en cuanto a respuesta, tras utilizar 20 mg/kg de tetraciclina en una dosis única en 25 pacientes y dos dosis de 20 mg/kg en otros 25¹⁰².

El anuncio de la suspensión de su fabricación para la utilización por vía parenteral en el año 1991¹⁰⁴, y la rápida caída del material remanente, ha producido que se ensayen derivados de la tetraciclina como la minociclina y doxiciclina.

En una serie de siete pacientes, se consiguió una respuesta completa con instilación de minociclina intrapleural en seis (86%), aunque no se especificó en que consistió ésta. Su principal efecto secundario son los síntomas vestibulares¹⁰⁵. La aparición de hemotórax después de utilizar dosis altas, se ha descrito a nivel experimental¹⁰⁶.

La doxiciclina presenta una efectividad del 72%. El principal efecto secundario es el dolor que ocurrió en un 40% de pacientes y que en ocasiones requiere la utilización de opiáceos. En ocasiones es necesaria la aplicación de varias dosis¹⁰⁷.

7. Talco.

a) Talco insuflado.

El precursor del talcaje fue Berthune, en 1935, en un trabajo experimental⁴⁰. Sin embargo, en casi todos los trabajos iniciales, el talcaje se realizó mediante toracotomía¹⁰⁸⁻¹¹³ o mediante dos drenajes torácicos^{109,114,115}. Ambos métodos se

realizaban mediante anestesia general, con una mortalidad del 9%. En 1958, Chambers propugna la técnica de instilación de talco en suspensión, a través de un drenaje torácico con anestesia local¹¹⁶. Actualmente, la mayoría de los grupos utilizan talco estéril puro, insuflado a través del toracoscopio^{69,117-124}.

Al revisar las distintas series publicadas, Walker-Renard et al encuentran una efectividad global del 93%¹²⁵. Sin embargo, la efectividad del talcaje parece guardar relación con la fase de la enfermedad. En este sentido, cabe destacar los trabajos realizados por Rodríguez-Panadero y su grupo, quienes relacionan la glucosa y el pH bajo del líquido pleural, con la mayor extensión de las lesiones pleurales, y ponen de manifiesto el valor predictivo del pH respecto al resultado de la pleurodesis. Así, en 299 talcajes realizados a través de toracoscopia encuentran un porcentaje de éxitos global del 89%, sin embargo cuando el pH es mayor de 7,30, se eleva al 95%, siendo del 76% cuando el pH es menor de 7,30¹²⁶.

Rinaldo et al, publicaron en 1983 tres casos de distrés respiratorio tras la instilación intrapleural de talco, sin embargo la dosis empleada por estos autores (10 g) podría haber resultado excesiva¹²⁷ y existen dudas respecto a la pureza del talco empleado¹²⁸. Bouchama et al publicaron en 1984 un caso de neumonitis aguda bilateral después de un talcaje, encontrando partículas de talco posteriormente en el lavado broncoalveolar y no quedando claro el mecanismo por el que se produjo, aunque pudo ser debido a la embolización de talco por alguna boca vascular que quedó abierta tras la toma de biopsias previa al talcaje¹²⁹. Tanto el grupo de Boutin¹³⁰ como el de Rodríguez-Panadero¹²⁴, no encuentran esta complicación en 599 toracoscopias con talcaje.

La aparición de dolor, tras la instilación del talco (7%) parece ser menos frecuente que con la tetraciclina (14%), y la fiebre en los 2-3 días siguientes es frecuente¹²⁵.

Varios trabajos parecen demostrar la superioridad del talco frente a otros agentes sinfisantes, como la tetraciclina^{58,97,132,133}, la doxiciclina¹⁰⁷ y la bleomicina¹³³, en la pleurodesis tanto de neumotórax como de derrames pleurales malignos, aunque se ha argumentado el empleo de dosis de 500 mg de clorhidrato de tetraciclina, que parecen ser insuficientes. En la actualidad, la mayoría de los grupos, utilizan el talco como agente sinfisante basándose en su mayor efectividad, cercana al 90%, con escasez de efectos secundarios importantes, y un menor costo^{55,125,134}.

b) Talco en suspensión.

Algunos autores utilizan el talco en suspensión salina o iodada, cuando no es posible llevar a cabo una toracoscopia para efectuar la insuflación del talco. El porcentaje de éxitos es de un 91%^{135,136}. Sin embargo, los estudios con talco en suspensión acumulan aún pocos pacientes, y algunos autores señalan algunas

desventajas respecto a la forma seca: la principal es que el talco no es soluble en agua, por lo que puede formar grumos que limiten su extensión por la superficie pleural, con lo que quedarían zonas de mesotelio indemnes, lo que podría perjudicar la sínfisis¹³⁷.

D. MECANISMOS BIOLÓGICOS DE LA PLEURODESIS: SITUACION ACTUAL.

El objetivo último de la pleurodesis es lograr la sínfisis de ambas hojas pleurales mediante la creación de adherencias que posteriormente se organizan y fibrosan, produciendo una unión íntima de la pleura parietal y visceral.

Hasta hace poco tiempo, se pensaba que era necesario un importante daño de la superficie mesotelial para conseguir la unión de ambas hojas pleurales. Frankel puso de manifiesto la aparición de granulomas de cuerpo extraño, fibrosis e infiltración por polimorfonucleares neutrófilos, linfocitos y macrófagos, con unión de ambas hojas pleurales, tras la instilación de talco en la cavidad pleural de perros¹³⁸.

Thorsrud, en 1965, estudia el efecto de varios agentes sinfisantes y del aire sobre la cavidad pleural de conejos. Este autor consigue realizar una pleurodesis completa en la mitad de los animales en los que aplicó acromicina, y formación de adherencias en la otra mitad. Macroscópicamente, encuentra que inicialmente ambas hojas pleurales se recubren de fibrina, produciendo adherencias poco consistentes. Posteriormente se produce la fibrosis de las mismas, con lo que ambas hojas se unen de una forma más estable. Al observar la superficie pleural al microscopio pone de manifiesto una intensa destrucción inicial de la capa mesotelial con infiltración por leucocitos y macrófagos, a las 72 horas, aparecen fibroblastos y en la tercera semana se comprueba una fibrosis con unión de ambas hojas pleurales¹³⁹.

El efecto de la tetraciclina en la pleura de animales de experimentación ha sido descrito por Strange y sus colaboradores. En los tres primeros días que siguen a la exposición, los fibroblastos se hacen mayores y más numerosos. Esta proliferación se produce tanto por encima como por debajo de la membrana fibroelástica e infiltran las fibras musculares a este nivel. A los cinco días se produce un marcado incremento de la elastina y a los 90 días se pueden observar como la pleura se encuentra infiltrada por capas de colágeno¹⁴⁰.

Estos hallazgos establecen los dos hechos básicos que tienen lugar tras la instilación de un agente sinfisante en la cavidad pleural. Por un lado la activación de la coagulación que desemboca en la formación de una malla de fibrina, y por otro, la respuesta celular inflamatoria que produce la aparición de fibroblastos y la fibrogenesis sobre dicho sustrato.

La célula mesotelial es la primera célula expuesta al agente sinfisante. Se trata de una célula metabólicamente activa que produce colágeno, elastina y fibronectina¹⁴¹, y que ante la presencia de un estímulo puede sintetizar diversas citoquinas entre las cuales se incluyen la interleukina-8 (IL-8)¹⁴²⁻¹⁴⁶ y el péptido quimiotáctico para monocitos-1 (MCP-1)^{146,147}.

Wiedeman et al, ponen de manifiesto en el año 1983, la capacidad de estas células para fagocitar tanto bacterias como partículas de asbesto y para liberar un factor

soluble que produce la proliferación de fibroblastos *in vitro*¹⁴⁸. Posteriormente el grupo de Antony y colaboradores, realiza una incubación de células mesoteliales de rata junto a clorhidrato de tetraciclina, comprobando como existía una mayor incorporación de timidina por parte de los fibroblastos incubados con clorhidrato de tetraciclina, respecto a aquellos que no lo estaban. Estos hallazgos implican la existencia de una actividad del tipo factor de crecimiento para fibroblastos, en aquellas células que son estimuladas por tetraciclina. La producción de dicho factor es inhibida por la cicloheximida y la actomicina D, y su actividad desaparece al exponerse a tripsina y papaína, lo que apoyaría la hipótesis de que dicho factor se trate de una proteína. Así mismo, coincide con el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) en presentar un idéntico peso molecular (31000 Daltons), y es inhibido por anticuerpos contra el PDGF. Aunque la bleomicina induce la liberación de un factor de crecimiento para fibroblastos en los macrófagos alveolares, en este estudio no encuentran una captación mayor en aquellos fibroblastos expuestos a bleomicina y células mesoteliales¹⁴⁹⁻¹⁵⁰.

Godbey et al han demostrado recientemente, que la célula mesotelial libera factor de crecimiento básico para fibroblastos (FGF-2) en respuesta al talco, y que el FGF-2 biológicamente activo se encuentra en el líquido pleural de aquellos pacientes en los que se realiza una pleurodesis con talco¹⁵¹.

Así, si bien la necesidad de lesión del mesotelio para producir una sínfisis pleural parece clara en el caso de la abrasión pleural o la pleurectomía, se está imponiendo un nuevo concepto en el que la célula mesotelial juega un papel protagonista en la serie de fenómenos que conducen a la pleurodesis¹³⁴, modulando tanto los mecanismos celulares como el equilibrio coagulación-fibrinólisis, como veremos más adelante.

En 1981, Sahn y Good, objetivaron la aparición de un intenso exudado con predominio de PMNs 12 horas después de la instilación de tetraciclinas en la cavidad pleural de conejos, que cambia a mostrar un predominio mononuclear 48 horas después¹⁵². Sin embargo, posteriormente se pone de manifiesto que la neutropenia no previene la sínfisis pleural con tetraciclinas¹⁵³.

Otros autores también han demostrado unos cambios secuenciales similares en la población celular del líquido pleural siguiendo a la pleurodesis^{144,154}.

Los cambios en los mediadores inflamatorios tanto inespecíficos, como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF), como específicos para PMNs como la IL-8, que tienen lugar tras la instilación de un agente sinfisante parecen correlacionarse con la respuesta inflamatoria^{142,155}. Tras la instilación de tetraciclina en la cavidad pleural Lin et al encuentran que a los cuatro días se produce una elevación marcada de los PMNs (74%) en el líquido pleural respecto al porcentaje basal (5,9%), decreciendo a los 14 días (22%). La IL-6, la IL-8 y el TNF experimentan una elevación al cuarto día, para volver a descender 14 días después de la pleurodesis¹⁴².

Antony et al han estudiado el papel de 2 citoquinas: la IL-8 y el péptido quimiotáctico para monocitos tipo 1 (MCP-1), en diferentes tipos de derrames

pleurales. Los niveles de IL-8 se encontraron más elevados en los derrames pleurales paraneumónicos y empiemas, existiendo una correlación entre los niveles de IL-8 y el número total de PMNs. Los derrames pleurales malignos mostraron los niveles más altos de MCP-1, y éstos se correlacionaron con la cifra total de monocitos. Aquellos pacientes que presentaron una citología positiva tuvieron una mayor cantidad de MCP-1. Estos mismos autores han demostrado posteriormente que la célula mesotelial es capaz de liberar MCP-1 en respuesta a diversas citoquinas, como TNF- α , IL-1 β , o LPS¹⁴⁶.

Goodman et al encuentran que la célula mesotelial libera IL-8 en respuesta a diferentes citoquinas: IL-1 α , IFN- μ y sobre todo con el TNF- α ¹⁴³.

Posteriormente estudios "in vitro" demuestran que la célula mesotelial puede liberar IL-8 al ser estimulada con talco^{156,157} y que esto ocurre tras la fagocitosis de las partículas de talco por las células mesoteliales¹⁵⁸.

Los PMNs son también capaces de liberar citoquinas quimiotácticas para monocitos, en respuesta a la BCG (Bacilo de Calmette-Guérin). Antony y colaboradores han demostrado que en conejos sensibilizados con BCG se produce un aflujo de PMNs seguido de monocitos al espacio pleural, tras instilar BCG intrapleuralmente. Este hecho no se produjo en aquellos conejos en los que se indujo una neutropenia mediante mostaza nitrogenada. Estos autores también encuentran una citoquina para monocitos en aquellos pacientes en los que se instila BCG pero no en los que se induce neutropenia. Así, los PMNs podrían jugar un importante papel en enfermedades inflamatorias crónicas¹⁵⁹.

Como ya referimos anteriormente la activación de la coagulación va a jugar también un papel determinante en la pleurodesis. En 1978, Good et al, ponen de manifiesto los cambios que se producen a nivel de parámetros de la coagulación, como el tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y fibrinógeno, y de fibrinólisis, como el tiempo de fibrina y de lisis de euglobina, tras realizar pleurodesis con turpentina en conejos. Estos cambios consisten en una activación de la coagulación, con aumento del fibrinógeno y un descenso de los tiempos de coagulación junto con ausencia de actividad fibrinolítica. Todo ello en relación con la formación de adherencias^{160,161}. Este mismo grupo posteriormente demuestra, que la pleurodesis experimental fracasa al añadir un agente fibrinolítico o heparina¹⁶².

Agrenius y colaboradores han demostrado que existe una disminución en la actividad fibrinolítica endopleural tras la instilación de quinacrina en pacientes con derrames pleurales malignos, y encuentran que tras colocar un tubo de drenaje endotorácico se produce un aumento del PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno) y un descenso del Dímero-D, que alcanza su máximo al instilar quinacrina¹⁶³. Estos mismos autores han encontrado también un aumento de la actividad procoagulante, con incremento en el tiempo de trombina y en el fibrinopéptido A tras la colocación del drenaje y la instilación de quinacrina¹⁶⁴. Estos hallazgos apoyarían la

hipótesis de que en los derrames pleurales malignos existiría un incremento tanto de la coagulación como de la fibrinólisis. Tras la instilación del agente sinfisante, se produciría un aumento de la actividad procoagulante y un descenso de la fibrinólisis que llevaría a la formación de fibrina. Sin embargo, los estudios referidos han sido realizados con un escaso número de pacientes, en todos se produjo un éxito de la pleurodesis y carecían de un grupo control en el que no se instilara un agente sinfisante.

Rodríguez-Panadero y su grupo han estudiado los cambios en el sistema coagulación-fibrinólisis en 52 pacientes en los que se intentó pleurodesis con talco, fracasando el talcaje en 10 de ellos. En 13 pacientes se realizó toracoscopia sin talcaje. Los pacientes en los que fracasó la pleurodesis mostraron un incremento de la actividad fibrinolítica a las 3 horas del talcaje, mientras aquellos pacientes en los que la pleurodesis fue un éxito, tuvieron un descenso de la actividad fibrinolítica marcado a las 24 horas. Un aumento de la actividad procoagulante, medida a través del complejo trombina-antitrombina (TAT), se produjo en los tres grupos^{165,166}.

Las células mesoteliales y los fibroblastos pueden participar en la regulación del sistema coagulación-fibrinólisis a través de la producción de PAI-1. Dicha producción puede estimularse al poner en contacto al mesotelio con minerales como el asbesto. Tanto las células mesoteliales como los monocitos son capaces de producir PAI-2¹⁶⁷⁻¹⁷⁰.

En la actualidad, aun son muchos los interrogantes existentes sobre el papel que juegan en la pleurodesis las distintas células y sus interacciones, así como su relación con el equilibrio coagulación-fibrinólisis.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

- A. HIPOTESIS.**
- B. OBJETIVOS.**

A. HIPOTESIS

Aunque la aplicación intrapleural de talco o tetraciclinas, los agentes sinfisantes más utilizados, debería seguirse de la sínfisis de ambas hojas pleurales en un 100% de los casos, esto no es así, sino que existe un grupo de pacientes en los cuales no se consigue. Para la obtención de la sínfisis pleural es necesario:

1) La realización de una técnica de sínfisis correcta:

1.1. Se debe conseguir una reexpansión pulmonar adecuada, para lo cual las presiones intrapleurales manejadas deben ser las justas en cada momento y mantenerse el tiempo necesario.

1.2. La distribución del talco debe ser homogénea y extenderse a toda la superficie pulmonar.

2) Se produzcan una serie de fenómenos biológicos que se inician con el estímulo inflamatorio producido por el agente sinfisante seguidos por la inflamación producida en el espacio pleural y que conducirá a la formación de adherencias entre las dos hojas pleurales.

Puesto que la técnica utilizada cuando se hace pleurodesis por toracoscopia no debería variar de un paciente a otro, al menos en un mismo grupo de trabajo, parece que el éxito de la pleurodesis está ligado a la inflamación pleural. Varias células parecen estar implicadas en la respuesta inflamatoria (células mesoteliales, monocitos/macrófagos, polimorfonucleares neutrófilos) y desde este punto de vista sería lógico pensar que los polimorfonucleares neutrófilos juegan un papel importante^{139,140,142-146,159}. Hay evidencias de que numerosos estímulos que inciden sobre el mesotelio provocan la liberación de un factor quimiotáctico para neutrófilos^{142-146,156-159,170}. Por otro lado también se ha especulado recientemente sobre la relación que podrían tener las proteinasas contenidas en los gránulos primarios de los neutrófilos (elastasa, catepsinas B, D y G) con la coagulación/fibrinólisis¹⁷¹⁻¹⁸³.

Nuestro Grupo ha iniciado varias líneas de investigación, enlazadas entre sí (figura 1) que intentan profundizar en el conocimiento de los mecanismos que actúan en la pleurodesis con talco de derrames pleurales malignos. Una de estas líneas se ha centrado en el papel que juega el polimorfonuclear neutrófilo, ya que en un estudio piloto hemos observado un rápido incremento de éstos en la cavidad pleural tras la instilación del talco, lo que podría estar en relación con la liberación de un factor quimiotáctico para neutrófilos por parte del mesotelio, que induzca su reclutamiento al espacio pleural. Algunos trabajos preliminares parecen demostrar la capacidad del mesotelio de producir IL-8, potente quimiotáctico para neutrófilos, en respuesta a la instilación de talco en la cavidad pleural¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Así mismo, hemos observado que este incremento varía de unos pacientes a otros, de manera que aquellos pacientes con éxito en la pleurodesis muestran una elevación mayor que en los que fracasa. Este último

PLEURODESIS EN DERRAMES PLEURALES MALIGNOS

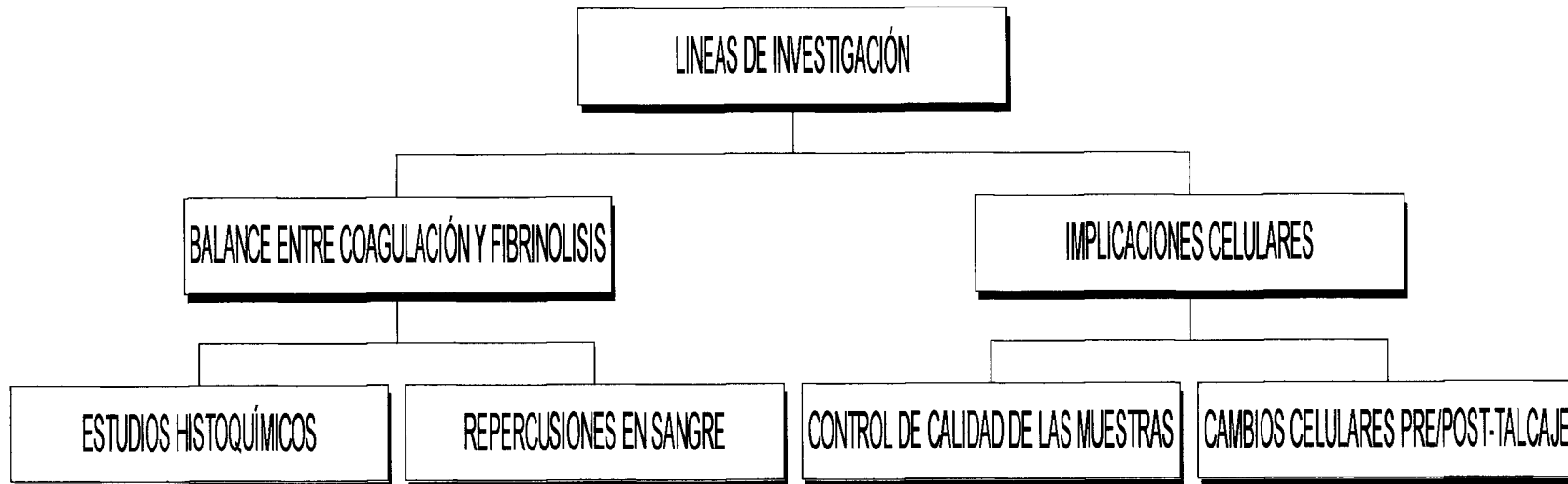


Figura 1.- Líneas de investigación en técnicas endoscópicas en Neumología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

grupo de pacientes tiene una afectación tumoral de la pleura mayor, de forma que podemos especular que la existencia de una menor proporción de mesotelio sano conlleva una menor respuesta inflamatoria, con menor producción de IL-8 y del reclutamiento de neutrófilos (figura 2).

**MECANISMOS DE LA PLEURODESIS CON TALCO
(Derrames pleurales malignos)**

EXITO



**GRAN SUPERFICIE DE
MESOTELIO SANO
BUENA RESPUESTA
INFLAMATORIA**

FRACASO



**PEQUEÑA SUPERFICIE
DE MESOTELIO SANO
MALA RESPUESTA
INFLAMATORIA**

CONCEPTO NUEVO

EL MESOTELIO SANO ES IMPORTANTE

Figura 2.- Importancia del mesotelio sano en la respuesta inflamatoria tras la pleurodesis.

B. OBJETIVOS

1) Estudiar el reclutamiento de neutrófilos hacia la cavidad pleural tras la aplicación de talco y ver si diferencias en el mismo influyen en el resultado final de la pleurodesis.

2) Contestar a las preguntas de a) si es la IL-8 producida por el mesotelio tras la instilación del talco la responsable de estas diferencias y b) si guardan relación la producción de IL-8 y la presencia de neutrófilos en la cavidad pleural con la extensión de las lesiones tumorales.

III. PACIENTES Y METODO

A. PACIENTES

Desde Septiembre de 1991 a Marzo de 1996 realizamos de forma consecutiva 130 toracoscopias, nueve pacientes fallecieron antes de un mes tras su realización y un paciente se perdió durante su seguimiento. De los 120 pacientes restantes, 66 eran varones y 54 mujeres, con edades comprendidas entre 28 y 86 años, con una media de 61 ± 12 años. Se decidió la realización de pleurodesis con talco durante la toracoscopia en aquellos pacientes en los que se objetivaron lesiones que macroscópicamente presentaban características de malignidad, o que presentaban un derrame pleural recidivante. De los 120 pacientes, 96 tenían un derrame pleural maligno de diferentes orígenes histológicos, realizándose talcaje en 88 de ellos. En 24 casos el origen del derrame pleural fue benigno, aunque también se realizó talcaje en 8 casos por ser de carácter recidivante. El grupo de pacientes que en la toracoscopia no presentaba características de malignidad macroscópicamente y no se les realizó pleurodesis, fueron incluidos como GRUPO CONTROL (16 pacientes con derrame pleural benigno y 8 neoplásicos).

B. TECNICA TORACOSCOPICA.

B.1. Equipo explorador.

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

B.2. Preparación del paciente.

Se informó a todos los pacientes de la técnica a la que iban a ser sometidos. A todos se les realizó una analítica general (glucosa, ionograma, proteinograma y bioquímica hepática) un hemograma, un electrocardiograma, un estudio de coagulación y una gasometría arterial.

Treinta minutos antes de la toracoscopia se inyectó como premedicación al paciente por vía intramuscular 1 mg de atropina y 25-50 mg de meperidina, esta última en función del peso. Además, durante la toracoscopia el paciente recibió una perfusión intravenosa lenta de 50 mg de meperidina.

B.3. Realización de la técnica.

Antes de la introducción del trócar se aplicó anestesia local, realizada por planos con mepivacaína al 2% sin vasoconstrictor, procurando que llegue a piel, tejido subcutáneo y, sobre todo, nervios intercostales. A continuación se tomó una muestra de líquido pleural (BASAL). Con el paciente en decúbito contralateral al lado enfermo, se procedió a la introducción del trócar. Una vez introducido el trócar, se realizó la aspiración del líquido pleural de forma intermitente, dejando entrar aire pasivamente y permitiendo el colapso pulmonar.

Durante la exploración se registraron la cantidad de líquido aspirado, el grado de adherencias entre las dos hojas pleurales y la extensión de las lesiones de ambas hojas pleurales. Se tomaron biopsias en caso de lesiones macroscópicamente sospechosas, las cuales fueron sometidas a estudio histológico y microbiológico.

Las lesiones se clasificaron en aisladas (1 punto), difusas (2 puntos) y masivas (3 puntos), en cada una de las tres zonas pleurales: costal, visceral y diafragmática. De este modo el total de las lesiones se cuantificó entre 0 y 9 puntos, según lo descrito previamente por nuestro grupo¹²⁵ (figura 3).

Tras la toma de muestras pleurales se realizó pleurodesis con talco en los siguientes casos:

1. Neoplasia previa confirmada.

EXTENSION DE LESIONES PLEURALES

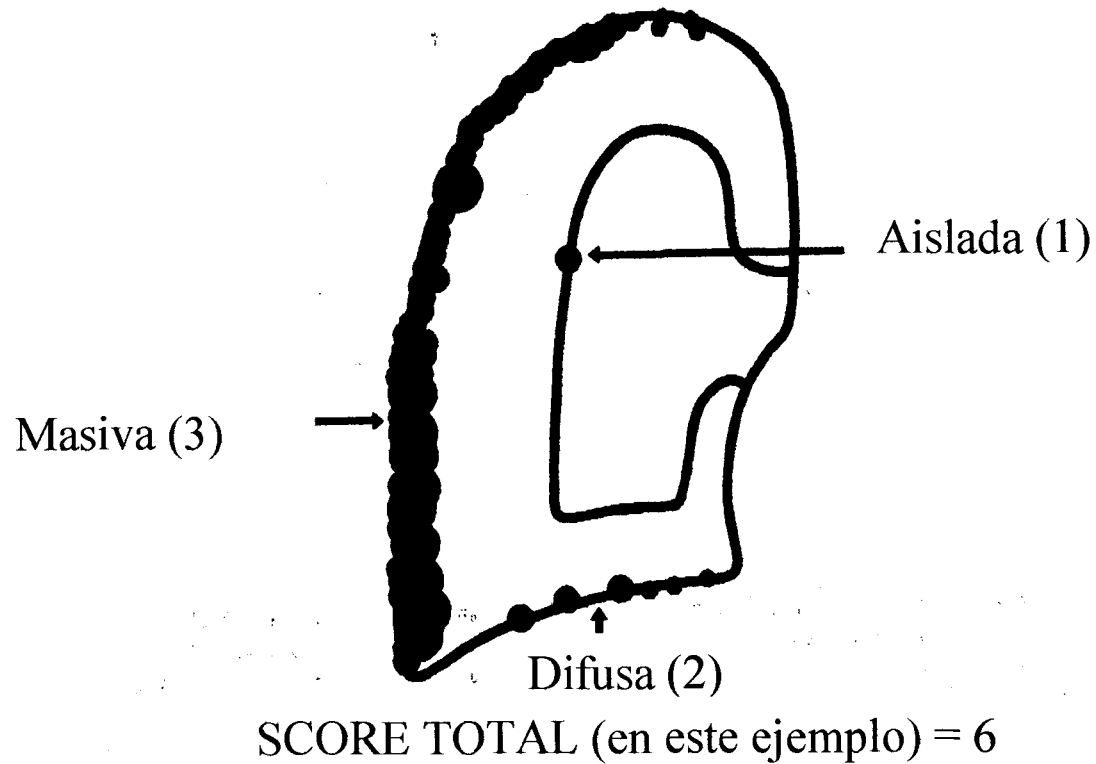


Figura 3.- Cuantificación de la extensión de las lesiones pleurales.

2. Sospecha macroscópica de neoplasia.

3. Casos recidivantes.

La pleurodesis se llevó a cabo 8-12 cc (5-7 gramos) de talco en polvo, puro y estéril, previamente preparado.

Tras la toracoscopia, se colocó a través del toracoscopio un tubo de drenaje pleural Argyle n°28, con varios orificios suplementarios. Inicialmente se aplicó un drenaje subacuático, sin aspiración, las tres primeras horas, y después una aspiración continua, cuya pauta se reguló según la situación general del paciente y el estado del pulmón, pero que de forma general, se fue aumentando 5 cm de H₂O cada 3 horas, hasta un máximo de 30-40 cm de H₂O. El drenaje se mantuvo hasta comprobar clínica y radiológicamente la reexpansión pulmonar, y el volumen diario de líquido drenado fuera inferior a 100 cc.

B.4. Valoración del éxito o fracaso de la pleurodesis.

Después de la toracoscopia los pacientes fueron revisados a los 10 y 30 días de la exploración, y cada tres meses hasta su fallecimiento.

La pleurodesis se consideró eficaz cuando desapareció por completo el derrame pleural en la radiografía de tórax a los 30 días y siempre que no reapareciera en el seguimiento posterior; estos pacientes fueron incluidos en el GRUPO EXITO. En caso de que el derrame pleural reapareciera en cualquier momento del seguimiento se consideró la pleurodesis como fallida, y estos pacientes fueron incluidos en el GRUPO FRACASO. Los pacientes en los que se realizó toracoscopia sin pleurodesis se incluyeron en el GRUPO CONTROL¹⁶⁵.

C. DISEÑO DEL ESTUDIO.

C.1. Secuencia de extracción de las muestras.

Se tomaron muestras de líquido pleural a todos los pacientes, con la siguiente secuencia:

- 1) Inmediatamente antes de la toracoscopia mediante toracocentesis (BASAL).
- 2) Tras la toma de biopsias pleurales (POST-BIOPSIA). La muestra se extrajo mediante sonda fina introducida a través de la vaina del toracoscopio.
- 3) Tres horas después de la finalización de la toracoscopia (+3 HORAS). Se extrajo mediante jeringa conectada al tubo de drenaje pleural.
- 4) Veinticuatro horas después de la finalización de la toracoscopia (+24 HORAS). Se extrajo el líquido pleural de idéntica forma.
- 5) En caso de recidiva, se extrajo el líquido pleural mediante toracoscopia, asignándosele la letra D, y un número identificativo del día que recidivó después de realizada la toracoscopia.

C.2. Procesamiento de las muestras.

Una parte de las muestras obtenidas fueron remitidas al laboratorio de nuestro hospital para la determinación de parámetros sistemáticos en el líquido pleural. Así mismo, una parte de la muestra destinada a la medición de pH fue transportada en condiciones anaerobias y en una jeringa de gasometría lavada con heparina sódica en proporción 1/1000, procesándose de forma similar a la gasometría arterial.

Para el procesamiento en nuestro laboratorio se siguieron los siguientes pasos:

1°. Todas las muestras obtenidas fueron introducidas en tubos estériles siliconados, conteniendo citrato de sodio en una proporción 1:5, respecto a la cantidad de la muestra, y se mantuvieron en nevera de 4° C.

2°. En un periodo inferior a 45 minutos se realizó su centrifugación durante 10 minutos a 400 x g. Si el pellet celular era de color rojo, se procedió a su hemolización con solución lisante (cloruro amónico) durante 15 minutos más y una nueva centrifugación.

3°. Los sobrenadantes se alicuotaron y se congelaron a -70°C.

4°. Al pellet celular se le añadió 1 ml de PBS, y a continuación se realizó el conteo celular en una cámara de Neubauer, incluyendo un análisis de la viabilidad celular mediante exclusión con Azul Tripán.

5°. Al pellet celular se le añadió el equivalente en volumen al líquido pleural, para a continuación realizar extensiones con citocentrífuga. Tras secar al aire durante 24-48 horas se procedió a su tinción con Giemsa y a realizar su conteo diferencial, con anotación del porcentaje de polimorfonucleares neutrófilos (PMNs).

6°. El sobrenadante congelado fue enviado en las condiciones adecuadas y en hielo seco al laboratorio de la Dra. Antony (Universidad de Indiana, USA) para la determinación de IL-8 mediante método de ELISA (Bio Rad Laboratories, Richmond,CA).

C.3. Variables a determinar en el líquido pleural.

A) Estudios bioquímicos sistemáticos de líquido pleural:

- Acido láctico.
- Glucosa.
- pH.
- LDH.
- Proteínas totales.

B) Concentración celular.

C) Recuento diferencial de PMNs.

D) Concentración de PMNs.

E) Interleukina 8 (IL-8).

Así mismo, se determinó el *incremento* que cada paciente experimentó respecto a sus valores basales, en la *concentración celular*, *recuento diferencial de PMNs*, *concentración de PMNs* y *concentración de IL-8*; tras la toma de biopsias, a las 3, 24 y 48 horas de la toracoscopia, y a los 7-15 días y 1 mes de la misma. El cálculo de los incrementos que de forma individual experimentó cada paciente respecto a si mismo, permite una mejor aproximación al comportamiento biológico que si consideramos los valores absolutos, los cuales suponen una mezcla de muchos valores puntuales.

Se realizó una comparación entre el incremento en el recuento diferencial de PMNs y la concentración de IL-8, y entre la concentración de PMNs y la concentración de IL-8 en el líquido pleural, considerando para ello únicamente a los pacientes en los que se había determinado las dos variables.

D.ANALISIS ESTADISTICO.

Todos los datos recogidos en este estudio fueron introducidos en la base de datos informatizada DBASE IV. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS. Realizamos un estudio de cohortes, dividiendo los grupos según el EXITO o FRACASO de la pleurodesis y comparándolos entre sí con el grupo CONTROL, en el que no se realizó pleurodesis.

Utilizamos los siguientes Tests Estadísticos:

1) Para las variables con distribución normal:

- T de Student para comparación de medias entre grupos.
- T Pareada para comparación de valores intragrupo.

2) Para las variables sin distribución normal:

- U de Mann-Whitney.- Comparación de grupos independientes.
- Test de Wilcoxon. Estudio de los perfiles en cada cohorte.

3) Estudios de correlación intrasujeto:

- Cuando el número de sujetos fue superior a 30 utilizamos una correlación de Pearson.
- En caso de un número de sujetos inferior a 30 se utilizó una R de

Spearman

E. APROBACION ETICA.

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

IV. RESULTADOS.

1. RESULTADOS DE LA PLEURODESIS. DISTRIBUCION POR GRUPOS.

De los 130 pacientes a los que se les realizó toracoscopia, nueve fallecieron antes un mes tras su realización (Tabla 2) y un paciente se perdió durante el seguimiento, lo que supone una pérdida del 7% de la muestra inicial.

De los 96 pacientes estudiados a los que se les realizó pleurodesis obtuvimos un resultado óptimo en 72 pacientes (GRUPO EXITO), lo que supuso un 75% del total de pacientes talcados.

En 24 pacientes la pleurodesis fracasó (GRUPO FRACASO), lo que supuso un 25% de los pacientes talcados. En el GRUPO EXITO destaca que 15 pacientes (21%) tenían una neoplasia de origen mamario y 14 pacientes un mesotelioma pleural (19%). En ocho pacientes de este grupo el origen del derrame pleural era benigno, decidiéndose la pleurodesis en siete casos por la recidiva del derrame y en otro por la existencia de un neumotórax (Tabla 3). En el GRUPO FRACASO 6 pacientes tenían una neoplasia pulmonar (25)% y 4 un mesotelioma (16%) y todos los pacientes de este grupo tenían una neoplasia con metástasis pleurales (Tabla 4).

En 24 pacientes se realizó toracoscopia sin pleurodesis con talco, al no objetivarse durante la exploración lesiones que sugirieran neoplasia (GRUPO CONTROL), de éstos 16 pacientes presentaban un derrame pleural benigno y ocho de tipo neoplásico, en dos pacientes con pleuritis inespecífica se produjo una recidiva del derrame pleural (tabla 5).

TABLA 2. ETIOLOGIA DEL DERRAME PLEURAL DE LOS PACIENTES NO EVALUADOS(n=10).

NO ACUDIO A REVISION

Ca. Epidermoide de Pulmón	1
---------------------------	---

FALLECIDOS PRECOZMENTE (<1 mes)

Ca. Epidermoide de Pulmón	3
---------------------------	---

Condrosarcoma	1
---------------	---

Mama	2
------	---

Tiroides	1
----------	---

Origen desconocido	1
--------------------	---

Origen digestivo	1
------------------	---

TABLA 3. ETIOLOGIA DEL DERRAME PLEURAL EN EL GRUPO EXITO (n=72).

NEOPLASICOS (n=64)

Pulmón	10
Adenocarcinoma	6
Epidermoide	3
Células grandes	1
Pleura	14
Mama	15
Riñón	4
Digestivo	6
Ovario	5
Linfoma	3
Ependimoma	1
Origen desconocido	6

NO NEOPLASICOS (n=8)

Insuficiencia Cardíaca	6
Cirrosis hepática	1
Neumotorax tras barotrauma	1

TABLA 4. ETIOLOGIA DEL DERRAME PLEURAL EN EL GRUPO FRACASO (n=24).

Pulmón	6
Adenocarcinoma	3
C. Epidermoide	2
Microcítico	1
Pleura	4
Mama	2
Ovario	3
Riñón	1
Tejidos blandos	2
Linfoma	1
Leucemia	1
Conducto Auditivo	1
Origen desconocido	3

TABLA 5. ETIOLOGIA DEL DERRAME PLEURAL EN EL GRUPO CONTROL(n=24).

NEOPLASICOS (n=8)

C. Epidermoide de Pulmón	1
Linfoma	2
Riñón	1
Origen desconocido	2
Piel	1
Mama	1

NO NEOPLASICOS (n=16)

Insuficiencia cardiaca	3
Amiloidosis	1
Pleuritis inespecífica	8
Insuficiencia renal	1
Empiema	1
Tuberculosis	1
Quilotorax	1

2. HALLAZGOS TORACOSCOPICOS.

En la tabla 6 se resumen los hallazgos encontrados durante la realización de la toracoscopia en los tres grupos de pacientes y en los pacientes fallecidos. Cabe destacar la mayor extensión de las lesiones objetivadas en el GRUPO FRACASO y en los pacientes fallecidos.

TABLA 6. Extensión de las lesiones pleurales, adherencias y volumen del líquido drenado durante la toracoscopia en los tres grupos de pacientes estudiados y en los pacientes fallecidos.

	<u>EXITO</u>	<u>FRACASO</u>	<u>CONTROL</u>	<u>FALLECIDOS</u>
ADHERENCIAS (0-4)	0,99±0,9	1,35±1,2	1,89±1,4	1,58±1
VOLUMEN, ml	1931±974	1525±759	787±812	1754±908
LESIONES TOTALES (0-9)	5,09±1,58†	5,73±1,73†	3,72±2,68	5,75±2,38
P. DIAFRAGMATICA (0-3)	1,44±0,81	1,58±0,76	1,07±0,92	2,27±1,01
P. PARIETAL (0-3)	2,03±0,66‡	2,42±0,58‡	1,70±0,99	2,55±0,52
P. VISCERAL (0-3)	1,60±0,72	1,73±0,83	1,70±0,92	1,82±0,87

Valores expresados como la media±desviación típica.

†La diferencia entre las medias de los grupos EXITO y FRACASO mostró una p de 0,08.

‡Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos EXITO y FRACASO, p=0,007.

3. DETERMINACIONES BIOQUIMICAS (Tabla 7).

a) pH.

En el grupo EXITO el pH medio fue de $7,35 \pm 0,08$ (media \pm desviación estándar), con un rango entre 7,15 y 7,51. En el grupo FRACASO el pH medio fue de $7,27 \pm 0,11$, con un rango entre 7,03 y 7,42. Existió una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con una $p=0,001$.

En el grupo CONTROL el pH medio de la muestra basal fue de $7,36 \pm 0,08$ (rango: 7,20-7,51). No existió diferencia significativa con el grupo EXITO, pero si con el grupo FRACASO ($p < 0,05$).

b) Glucosa.

Los valores de glucosa en líquido pleural mostraron unos valores descendentes independientemente de que se hubiera realizado pleurodesis y del resultado de la misma (tabla 5). En el caso de los pacientes talcados la glucosa alcanzó unos valores mínimos a las 48 horas, mientras que los pacientes del grupo CONTROL, alcanzaron un valor mínimo a las 24 horas para elevarse a continuación. El descenso fue estadísticamente significativo a las 24 horas en los grupos FRACASO Y CONTROL, y a las 3 horas en el grupo EXITO. Tanto los valores de glucosa obtenidos basalmente como a las 3 horas de la toracoscopia, fueron significativamente más bajos en el grupo FRACASO que en el grupo EXITO. También los valores de glucosa basal fueron significativamente menores en el grupo CONTROL que en el grupo EXITO.

c) Proteínas totales.

Existió un descenso progresivo de la cantidad de proteínas totales en los tres grupos, siendo significativo a las 3 horas en los grupos FRACASO y CONTROL, y a las 24 horas en el grupo EXITO. En aquellos pacientes en los que se produjo recidiva, los valores siguieron estando disminuidos respecto a los basales.

d) Lactato deshidrogenasa (LDH).

Los valores basales de la LDH fueron mayores ($p < 0,05$) en los pacientes talcados que en el grupo CONTROL. La LDH es un marcador de la inflamación, que se correlaciona con la destrucción celular, lo que explicaría este hecho, ya que los grupos EXITO y FRACASO estaban formados mayoritariamente por pacientes neoplásicos.

En todos los grupos se produjo un aumento marcado de la LDH, que resultó significativo a las 3 horas. Sin embargo únicamente en el grupo FRACASO persistió

este claro aumento con significación estadística a las 48 horas.

e) Acido láctico.

Al igual que la LDH, el ácido láctico se elevó tras la toracoscopia en los tres grupos, aunque esta elevación resultó significativa a las 3 y 24 horas únicamente en los grupos EXITO y FRACASO. Hubo unos mayores niveles de ácido láctico en el grupo FRACASO, que en el grupo CONTROL, basales y a las 24 horas, que resultaron estadísticamente significativos. El valor basal medio del ácido láctico también resultó estadísticamente mayor en el grupo FRACASO que en el EXITO.

f) Adenosina deaminasa (ADA)

Esta enzima, que participa en la degradación de las purinas y que está implicada en la maduración del monocito a macrófago, no presentó modificaciones importantes durante el estudio. Únicamente los pacientes del grupo CONTROL experimentaron una elevación más marcada a las tres horas, que no resultó significativa.

TABLA 7. Determinaciones bioquímicas seriadas en el líquido pleural.

	BASAL(n=115)	+3 H(n=75)	+24 H(n=35)	+48H(n=9)	7-14 d(n=7)	>1 mes(n=2)
pH						
EXITO	7,35±0,08(a)					
FRACASO	7,27±0,1					
CONTROL	7,36±0,08					
Glucosa, mg/dl						
EXITO	89±39(a)(b)	68±25†(a)	58±52	38±11		
FRACASO	55±31	54±25	35±26†	33±35	51±49	84±61
CONTROL	75±54	75±28	56±38†	94±7	113	
Proteínas totales						
EXITO	3,8±0,8	3,5±0,7	3±0,4†	2,5±0,7		
FRACASO	3,7±1,1	3,6±0,7†	3,5±1,2	2,8±0,8	3,3±0,9	3,3±1,8
CONTROL	3,9±1,2	3,3±0,4†	3,3±0,5	2,4±0,8	2	
LDH, U/L						
EXITO	785±161(b)	2124±1857†	2089±2604†	932±155		
FRACASO	619±527(c)	2114±1263†	1238±835†	2192±1002†	493±164	351
CONTROL	371±315	1386±834†	1016±905	666	205	
Acido Láctico, mg/dl						
EXITO	28±21	36±27†	51±23†	44±36		
FRACASO	41±38(a)(c)	80±137†	68±24†(c)	76±16	4,7±4,1	37±49
CONTROL	24±20	40±22	34±23	13	14	
ADA, U/L						
EXITO	15,9±8,9	13,6±7,2	12,9±11			
FRACASO	17,9±8,2	15,5±5,1	13,7±5,2	12,6	22,6±4	
CONTROL	15,9±9,6	28,1±20,6	17,2		6	

Valores expresados como la media±desviación típica.

†Diferencias significativas respecto a los valores basales.

(a)Diferencia significativa entre los grupos EXITO y FRACASO.

(b)Diferencia significativa entre los grupos EXITO y CONTROL.

(c)Diferencia significativa entre los grupos FRACASO y CONTROL.

g) Características bioquímicas del grupo de pacientes fallecidos precozmente (Tabla 8).

El grupo de pacientes fallecidos ante de un mes mostró unos parámetros bioquímicos semejantes a los del grupo FRACASO, aunque las cifras basales de LDH y ácido láctico eran más elevadas y los valores de proteínas en el líquido pleural eran inferiores a los del grupo FRACASO.

TABLA 8. Características bioquímicas del líquido pleural en los pacientes fallecidos antes de los 30 días que siguieron a la realización de la toracoscopia.

	BASAL(n=9)	+3H(n=7)	+24H(n=7)	+48H(n=1)
pH	7,25±0,1			
Glucosa,mg/dl	68±75	68±62	32±26	6
Proteínas totales, gr/dL	3,1±1,3	2,6±0,7	2,8±0,8	1,2
LDH, U/L	1899±1688	1063±602	1668±1015	2186
Acido láctico, mg/dL	61±64	63±57	78±25	5,9
ADA,U/L	18,9±14,4	18,9±9,9	18	

Valores expresados como la media±desviación típica.

4. CONCENTRACION CELULAR.

4.a). VALORES ABSOLUTOS (Figura 4).

Los valores de la concentración celular del líquido pleural antes de la toracoscopia estaban más elevados en el grupo CONTROL que en los dos grupos en los que realizamos pleurodesis, resultando estadísticamente significativa al compararlo con el grupo EXITO ($p=0,01$). Esta elevación se mantuvo también en el seguimiento posterior, con significación estadística respecto a los dos grupos a las 3 horas, y respecto al grupo EXITO a las 24 horas.

La elevada concentración celular del líquido pleural en el grupo CONTROL a las 3 y 24 horas, desaparece cuando consideramos el incremento que presenta cada paciente, de forma individual, respecto a sus propios valores basales (figura 4). Este hallazgo podría justificarse por una mayor reactividad del mesotelio pleural de los pacientes no neoplásicos del grupo CONTROL, a lo cual haremos referencia más adelante al describir los hallazgos en este grupo.

El valor medio de la concentración celular en el grupo FRACASO sufrió una elevación brusca a las 24 horas, que resultó estadísticamente significativa respecto al grupo EXITO ($p<0,05$), aunque la dispersión de los valores fue muy importante.

El valor medio de la concentración celular experimentó un aumento estadísticamente significativo respecto al valor basal, a las 24 horas en el grupo FRACASO y a las 48 horas en el grupo EXITO.

La concentración celular en aquellos pacientes que presentaron una recidiva fue menor que la basal en los grupos EXITO y CONTROL.

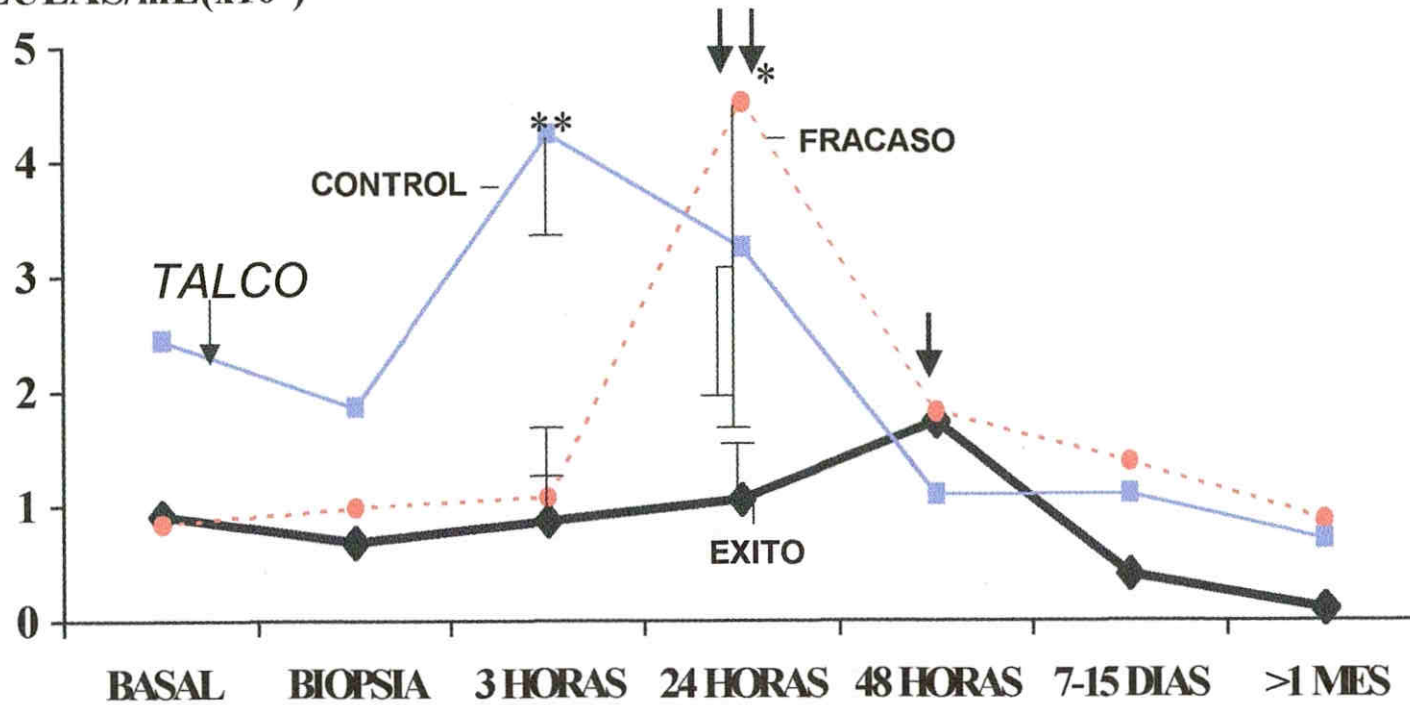
4.b. INCREMENTOS RESPECTO AL VALOR BASAL (Figura 5).

Al comparar los incrementos que cada paciente presentó respecto a su propio valor basal, encontramos como los tres grupos sufrieron una elevación sostenida hasta las 24 horas, siendo el incremento medio en el grupo EXITO significativamente mayor que el del grupo FRACASO a las 24 horas ($p<0,05$). A las 48 horas el valor del incremento en la concentración celular alcanzó un punto máximo en el grupo EXITO, sin embargo tanto en el grupo FRACASO como en el CONTROL descendió de forma marcada, sobre todo en éste último, alcanzado la diferencia significación estadística tanto respecto al grupo FRACASO, que descendió de forma menos pronunciada, como respecto al grupo EXITO.

* Diferencia significativa del grupo **FRACASO** respecto al grupo **EXITO**.

** Diferencia significativa del grupo **CONTROL**, respecto a los grupos **EXITO** y **FRACASO**.

CELULAS/mL(x10⁶)



EXITO	◆	0,913 ± 0,26	0,684 ± 0,11	0,87 ± 0,21	1,055 ± 0,22	1,728 ± 0,41	0,399 ± 0,13	0,095
FRACASO	●	0,834 ± 0,21	0,984 ± 0,55	1,074 ± 0,5	4,522 ± 2,53*	1,815 ± 0,68	1,381	0,873
CONTROL	■	2,442 ± 0,84	1,855 ± 0,45	4,246 ± 1,07**	3,254 ± 1,09	1,095 ± 0,64	1,1	0,71

↓ Incremento significativo respecto al valor basal del grupo ÉXITO.

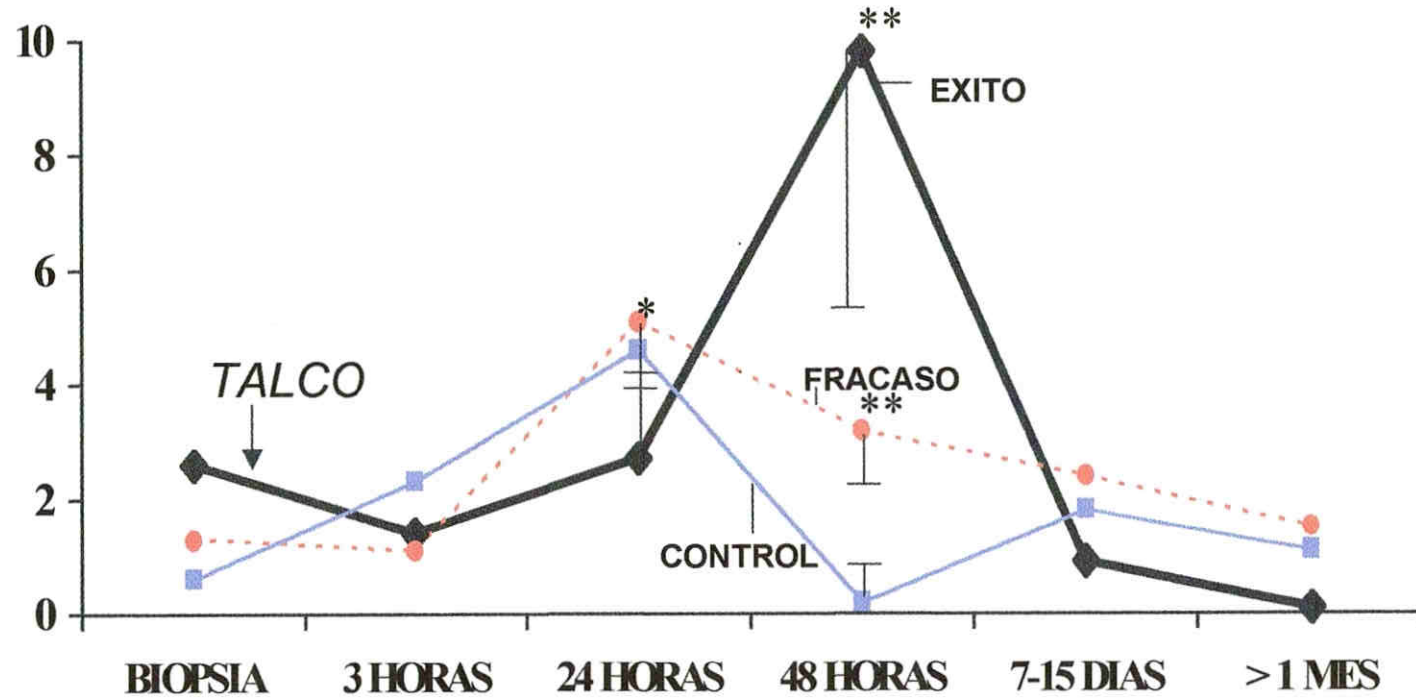
↓↓ Incremento significativo respecto al valor basal del grupo FRACASO.

Figura 4.- Evolución de la concentración celular en el líquido pleural.

* Diferencia significativa entre los grupos FRACASO y ÉXITO.

** Diferencia significativa de los grupos ÉXITO y FRACASO respecto al grupo CONTROL.

Δ CONCENTRACION
CELULAR



ÉXITO	◆	2,6 ± 1	1,4 ± 0,3	2,7 ± 1	9,8 ± 4,6 **	0,9 ± 0,2	0,1
FRACASO	●	1,3 ± 0,6	1,1 ± 0,7	5,1 ± 1,7 *	3,2 ± 1 **	2,4 ± 0,8	1,5 ± 0,9
CONTROL	■	0,6 ± 0,3	2,3 ± 1	4,6 ± 2,3	0,2 ± 0,1	1,8	1,1

Figura 5.- Incremento de la concentración celular en el líquido pleural respecto al valor basal, después de la toracoscopia.

5. RECUENTO DIFERENCIAL DE POLIMORFONUCLEARES NEUTROFILOS (PMNs).

5.a. VALORES ABSOLUTOS (Figura 6).

Todos los grupos experimentaron una elevación respecto a los valores basales de PMNs, que resultó significativa a las 3 y a las 24 horas de la toracoscopia. Cabrían resaltar los siguientes hallazgos:

1) La elevación fue mantenida en los dos grupos en los que se realizó talcaje, permaneciendo el valor medio del grupo EXITO siempre por encima del grupo FRACASO, y fue significativo a las 3 y a las 24 horas.

2) El grupo CONTROL sufrió un descenso marcado a las 48 horas de la toracoscopia.

3) Tras la toma de muestras para la biopsia, la elevación del porcentaje de PMNs fue significativamente mayor en los grupos FRACASO y CONTROL, que en el grupo EXITO.

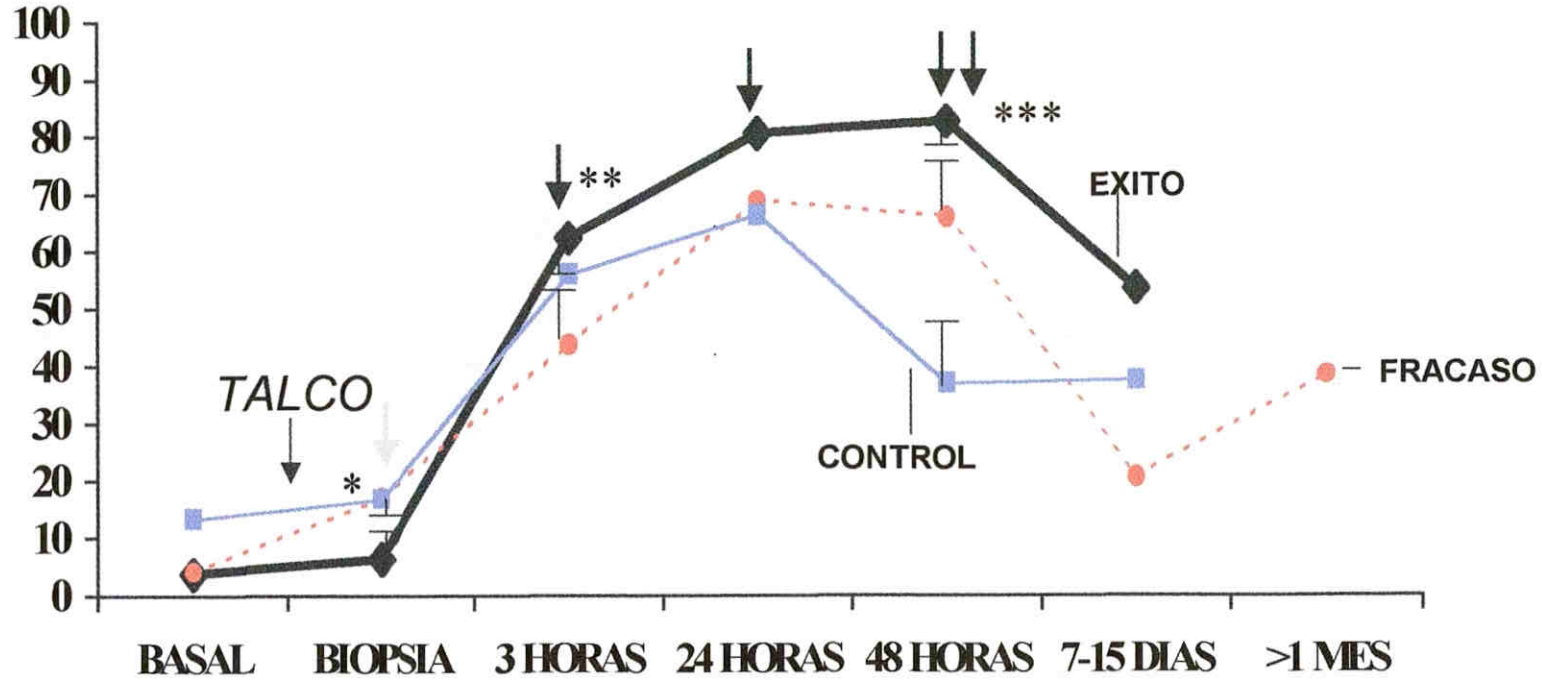
4) Los valores de los pacientes que recidivaron fueron superiores a los basales.

5.b. INCREMENTOS RESPECTO AL VALOR BASAL. (Figura 7).

Al comparar los incrementos de cada paciente respecto a su propio valor basal, resultan más evidentes los puntos 1 y 2 expuestos en el apartado anterior, los valores del grupo EXITO son superiores tanto respecto al grupo CONTROL como FRACASO hasta las 48 horas después del talcaje, siendo estas diferencias significativas. El descenso en los valores del porcentaje de PMNs en el grupo CONTROL es tan marcado que la diferencia resulta con significación estadística respecto al grupo FRACASO ($p < 0,05$).

- * Diferencia significativa de los grupos **FRACASO** y **CONTROL**, respecto al grupo **ÉXITO**.
- ** Diferencia significativa entre los grupos **ÉXITO** y **FRACASO**.
- *** Diferencia significativa entre los grupos **ÉXITO** y **CONTROL**.

% PMNs



		BASAL	BIOPSIA	3 HORAS	24 HORAS	48 HORAS	7-15 DIAS	>1 MES
EXITO	◆	3,7 ± 0,5	6,3 ± 4,1	62,3 ± 4,1 **	80,6 ± 2,7	82,7 ± 2,7 ***	53,6 ± 12,1	
FRACASO	●	4 ± 0,6	17 ± 6 *	44 ± 8,6	68,8 ± 8,8	66 ± 13,1	20,7 ± 11,1	38,5 ± 31,5
CONTROL	■	13,3 ± 6,1	16,8 ± 4,8 *	58 ± 8,3	66,4 ± 8,7	36,8 ± 11,3	37,5	

- ↑ Aumento significativo respecto a los valores basales en los grupos **FRACASO** y **CONTROL**.
- ↓ Aumento significativo respecto a los valores basales en los 3 grupos.
- ↓↓ Aumento significativo respecto a los valores basales de en los grupos **ÉXITO** y **FRACASO**.

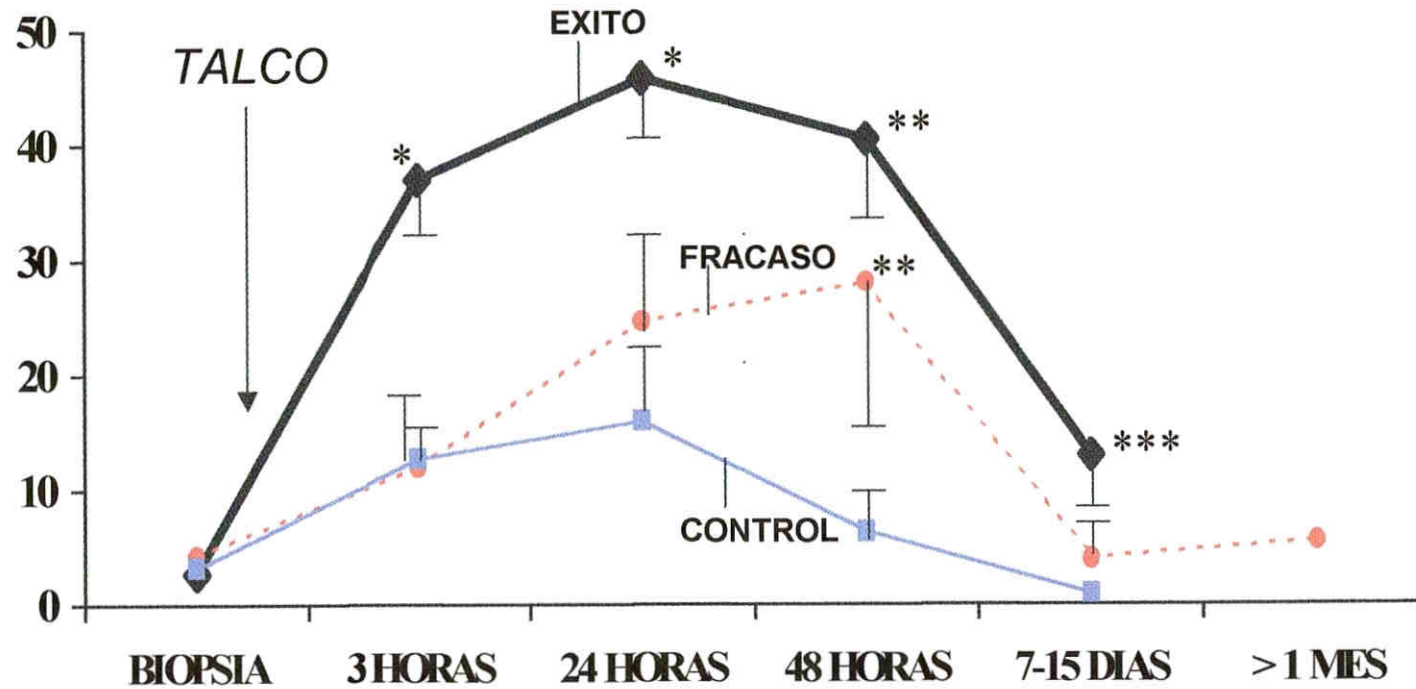
Figura 6.- Evolución del recuento diferencial de PMNs en el líquido pleural.

* Diferencia significativa del grupo ÉXITO respecto a los grupos FRACASO y CONTROL.

** Diferencia significativa de los grupos ÉXITO y FRACASO respecto al grupo CONTROL.

*** Diferencia significativa entre los grupos ÉXITO y FRACASO.

Δ %PMNs



ÉXITO	◆	2,7 ± 0,9	37 ± 5 *	45,9 ± 4,8 *	40,5 ± 5,9 **	13 ± 4,6 ***	
FRACASO	●	4,2 ± 1,9	12 ± 3,1	24,7 ± 7,4	28 ± 11,6 **	4 ± 1,8	5,5 ± 4,4
CONTROL	■	3,2 ± 0,7	12,7 ± 4,3	16 ± 4,1	6,3 ± 2,4	0,9 ± 0,4	

Figura 7.- Incremento del recuento diferencial de PMNs en el líquido pleural respecto al valor basal, después de la toracoscopia.

6. CONCENTRACION DE PMNs.

6.a. VALORES ABSOLUTOS.

En el grupo CONTROL hubo una elevación marcada que, sin embargo, no resultó válida desde el punto de vista estadístico, dada la gran dispersión de los valores tanto a las 3 horas de la toracoscopia ($2.605 \cdot 10^3 \pm 1323 \cdot 10^3$ PMNs/ml), como a las 24 horas ($2.295 \cdot 10^3 \pm 1088 \cdot 10^3$ PMNs/ml), esta elevación está directamente relacionada con el aumento que también se produce en la concentración celular y que como ya comentamos, se relacionaría con una gran reactividad del mesotelio de los pacientes NO NEOPLASICOS del grupo CONTROL.

El grupo EXITO mostró una elevación del valor medio de forma mantenida y significativa, como ocurrió con el recuento diferencial de PMNs, a las 3, 24 y 48 horas. También el grupo FRACASO mostró esta elevación, que resultó estadísticamente significativa a las 24 y 48 horas. Como en el caso del recuento diferencial de PMNs, el valor de la concentración de PMNs del grupo EXITO se mantuvo por encima del grupo FRACASO, y el grupo CONTROL experimentó un descenso marcado a las 48 horas ($p < 0,05$ respecto al grupo FRACASO).

6.b. INCREMENTOS RESPECTO AL VALOR BASAL.

Los incrementos individuales de los pacientes aumentaron en los tres grupos. Aunque en el grupo FRACASO existió un pico llamativo a las 24 horas, la dispersión fue muy importante, lo que hace que carezca de relevancia estadística (Δ PMNs = $127 \pm 99,3$). También al analizar los incrementos individuales encontramos un marcado incremento a las 24 horas en el grupo CONTROL. En las muestras de líquido pleural obtenidas tras la toma de biopsias y a las 3 horas, hubo una elevación más pronunciada en el grupo EXITO, cuya diferencia resultó significativa respecto al grupo CONTROL a las 3 horas ($p < 0,05$).

7) INTERLEUKINA-8 (IL-8).

7.a. VALORES ABSOLUTOS (Figura 8).

Antes de la toracoscopia el grupo FRACASO presentaba un valor medio de IL-8 superior a los de los grupos EXITO y CONTROL, siendo la diferencia con éste último grupo estadísticamente significativa ($p < 0,05$), estas diferencias se siguen manteniendo hasta las 3 horas. A las 24 horas los niveles de IL-8 aumentan considerablemente en el grupo FRACASO, siendo significativo el aumento respecto al valor basal. También en los otros dos grupos se produce un aumento en los niveles de IL-8 aunque menos importante.

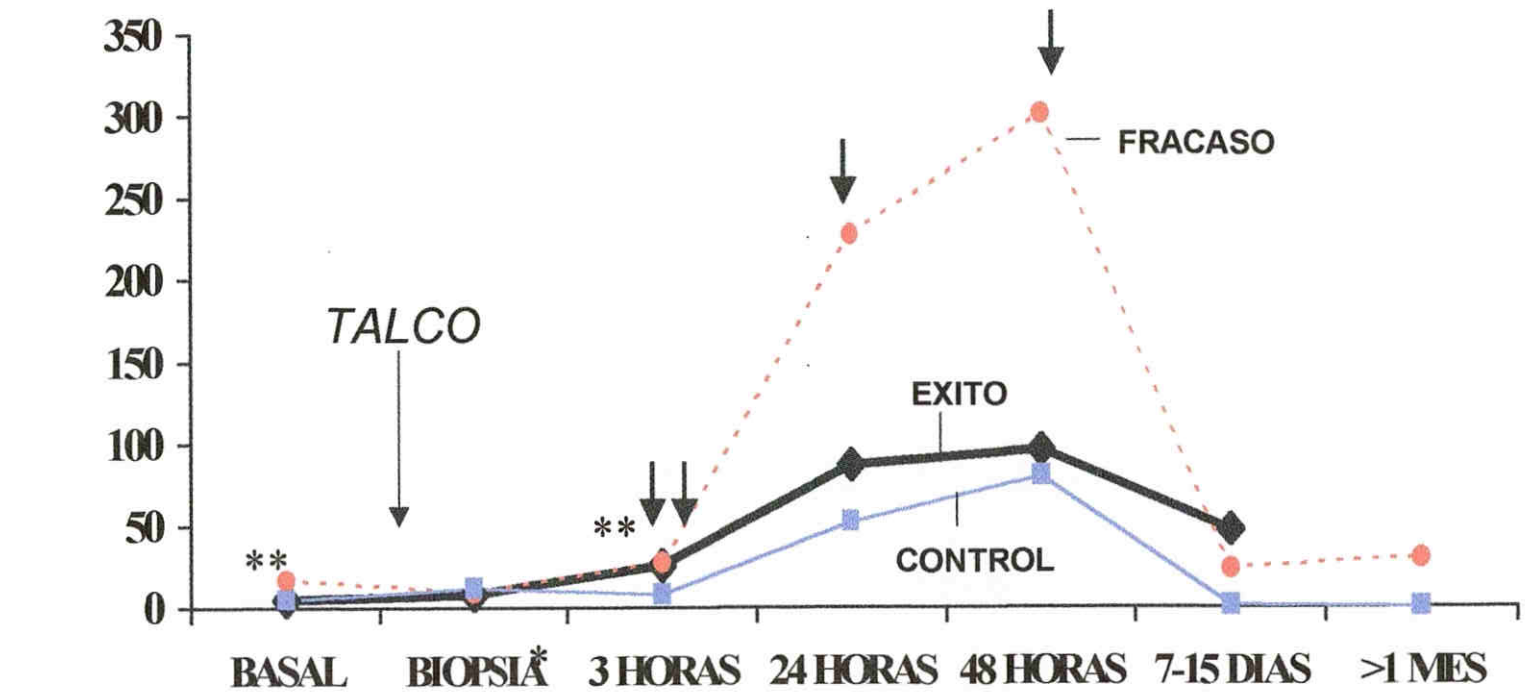
Los valores de IL-8 en las recidivas presentan unos valores similares a los basales en los grupos FRACASO y CONTROL, y más elevado en el grupo EXITO.

7.b. INCREMENTOS RESPECTO AL VALOR BASAL (Figura 11).

En el gráfico de la figura 8 se analizan los incrementos de los valores de IL-8 que sufren los pacientes de forma individual respecto a sus valores basales, vemos como existen sustanciales diferencias respecto a los resultados comentados en el apartado anterior.

El incremento más marcado e importante se produjo en el grupo EXITO, siendo la diferencia significativa respecto al grupo FRACASO a las 3 ($p < 0,05$) y 24 ($p < 0,05$) horas de la pleurodesis. El grupo CONTROL mostró unos valores intermedios entre estos dos grupos. Los tres grupos alcanzaron un incremento máximo a las 48 horas.

** Diferencia significativa de los grupos EXITO y FRACASO, respecto al grupo CONTROL.
 ↓ Aumento significativo de los 3 grupos respecto a los valores basales.
 ↓↓ Aumento significativo respecto a los valores basales del grupo EXITO.

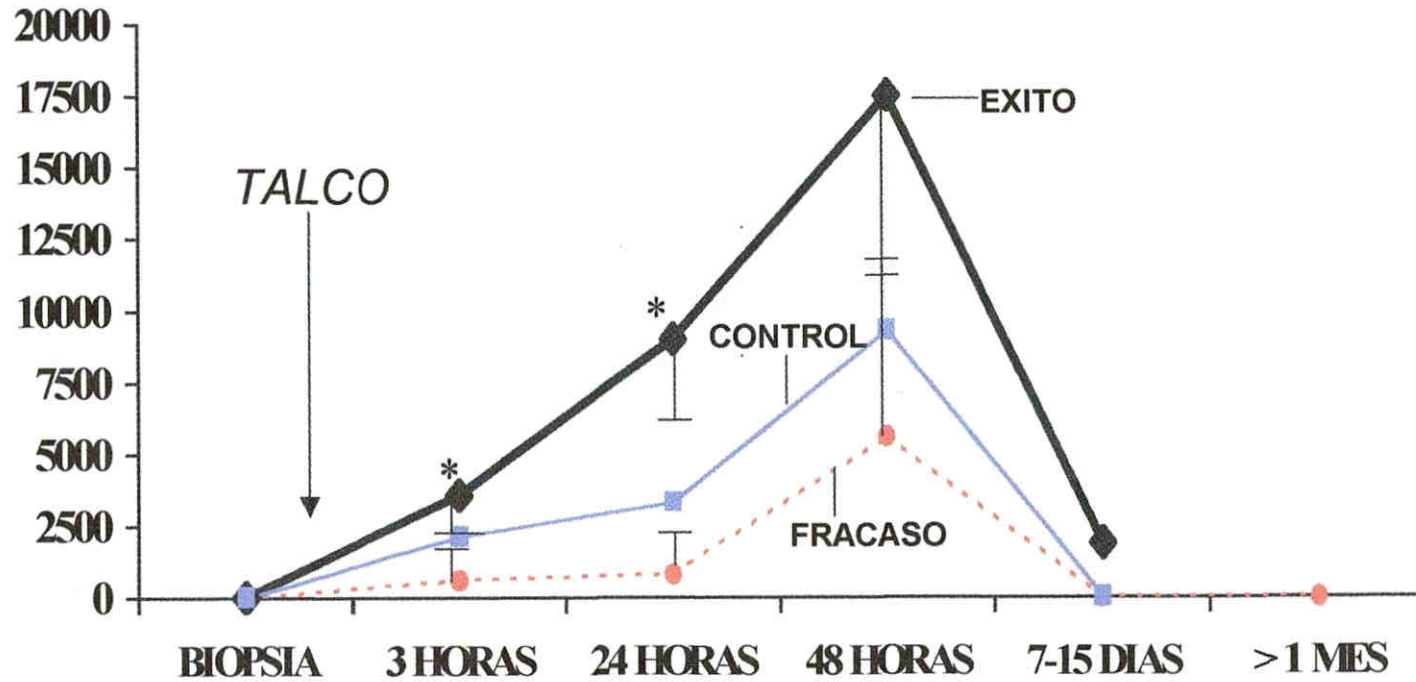


EXITO	◆	2,4 ± 1,7	**	8,1 ± 3,6	25,7 ± 4,6	**	87 ± 16,4	96,7 ± 23	47,2 ± 35,3	
FRACASO	●	17 ± 10,8	**	9,3 ± 6	27,9 ± 12,8	**	228 ± 97,2	302 ± 135	23,5 ± 18	30 ± 21
CONTROL	■	4,6 ± 3,8		11,9 ± 10,6	8,2 ± 3,1		52 ± 17,7	80 ± 40,4	0,089	

Figura 8.- Evolución de la concentración de PMNs en el líquido pleural.

* Diferencia significativa entre los grupos ÉXITO y FRACASO.

Δ IL-8/mL



ÉXITO	◆	5 ± 3	3567 ± 951 *	9023 ± 2855 *	17515 ± 6684	1894 ± 1877	
FRACASO	●	1 ± 0,5	586 ± 574	802 ± 728	5611 ± 5417	6 ± 3	4
CONTROL	■	1	2102	3291	9287	1	

Figura 9.- Incremento de la concentración de IL-8 en el líquido pleural respecto al valor basal, después de la toracoscopia.

8. RELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS TORACOSCÓPICOS Y LA INTERLEUKINA- 8.

Los niveles de IL-8 en el líquido pleural antes de la toracoscopia mostraron una correlación significativa con la extensión de las lesiones pleurales objetivadas durante la misma (figura 10). Esta correlación se mantuvo cuando consideramos de forma aislada a los pacientes del GRUPO FRACASO (figura 11), sin embargo no ocurrió lo mismo al considerar únicamente al GRUPO EXITO, en el cual no existió esta correlación entre las lesiones neoplásicas pleurales y el nivel de IL-8 basal. Sin embargo, en éste último grupo sí hubo una relación entre la afectación tumoral de la pleura visceral y los niveles de IL-8, antes de la toracoscopia (figura 12).

El incremento en la concentración de IL-8 de cada paciente respecto a su valor basal a las 3 horas de realizar el talcaje, también guardó una correlación significativa e inversa con la extensión de las lesiones pleurales. Dicha correlación también se dió en el grupo FRACASO pero no en el grupo EXITO (figura 13).

A las 24 de la pleurodesis continuó existiendo una correlación inversa entre lesiones pleurales y concentración de IL-8 en el líquido pleural en el grupo FRACASO (figura 14), y una tendencia a la significación a las 48 horas ($p=0,06$) (figura 15).

En el GRUPO EXITO no existió esta correlación (figuras 13 , 14 y 15).

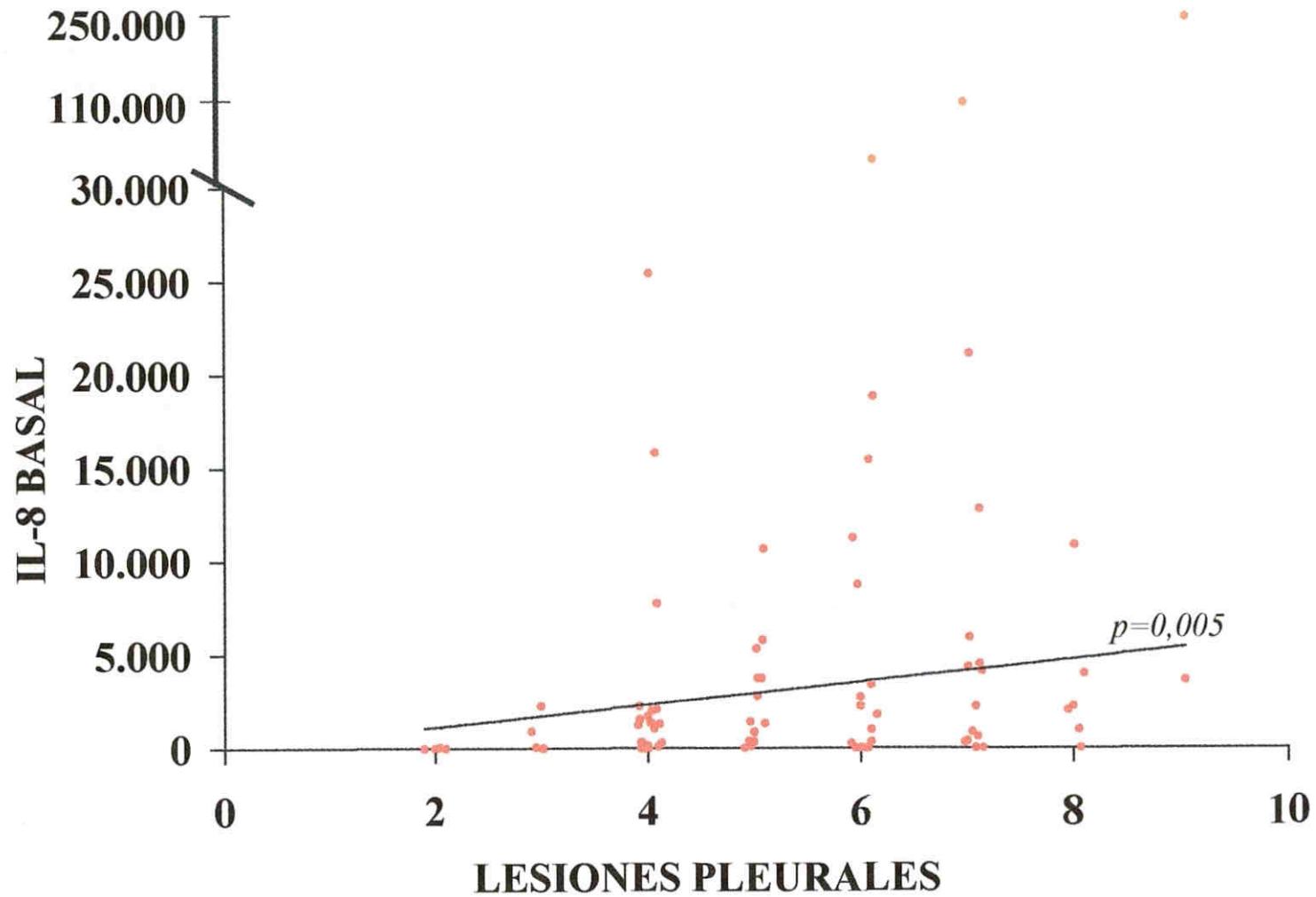


Figura 10.- Relación entre las lesiones pleurales objetivadas durante la toracoscopia y los niveles de IL-8 en el líquido pleural antes de la misma, en los **PACIENTES TALCADOS**.

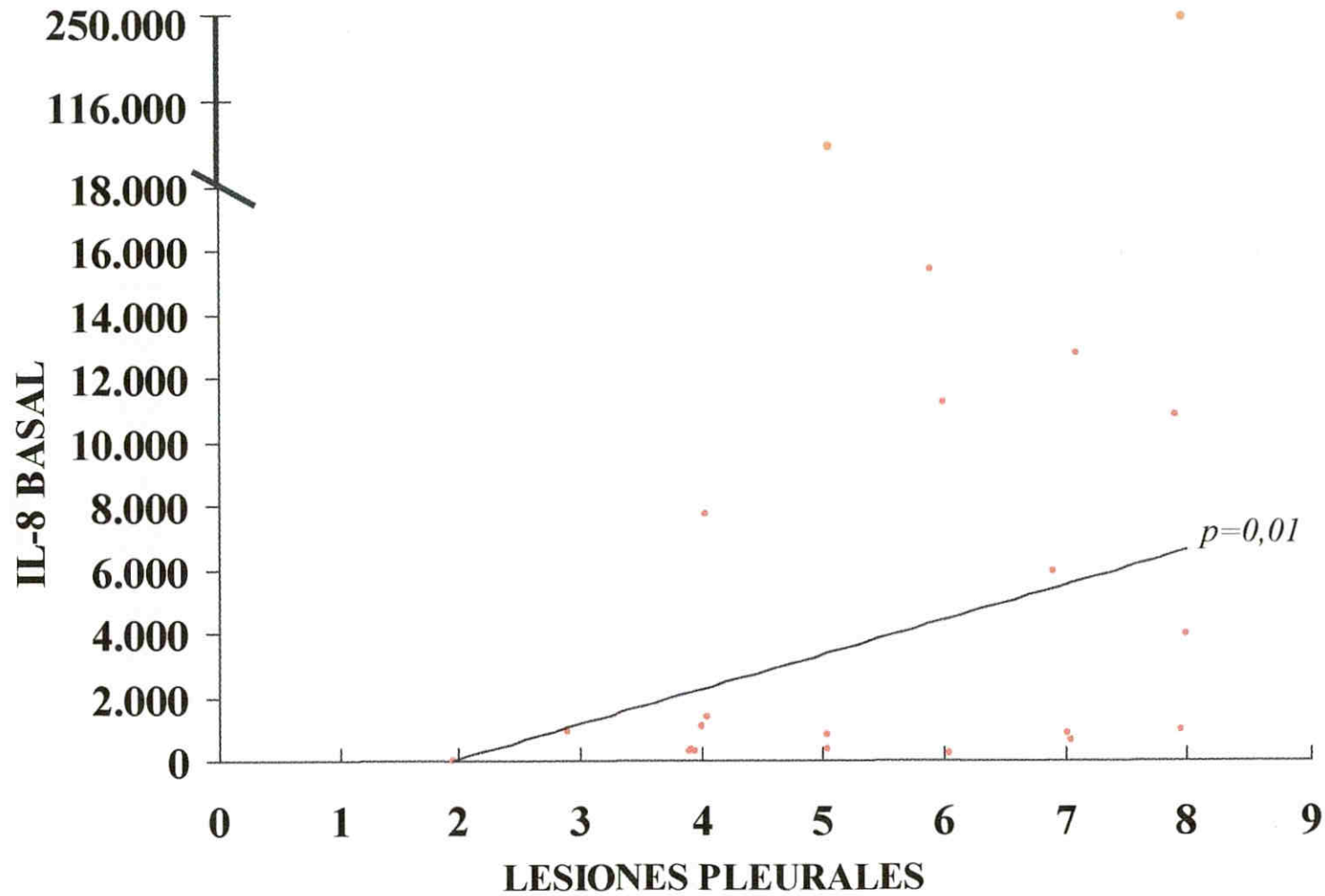


Figura 11.- Relación entre las lesiones pleurales objetivadas durante la toracoscopia y los niveles de IL-8 en líquido pleural antes de la misma en los pacientes del **GRUPO FRACASO**.

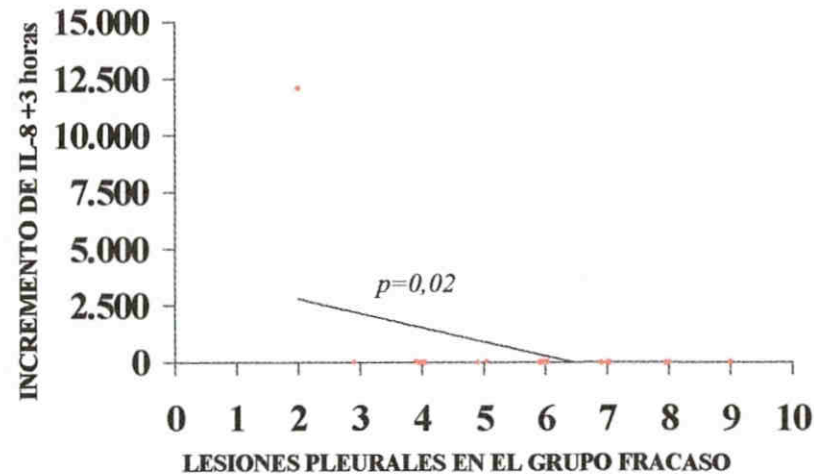
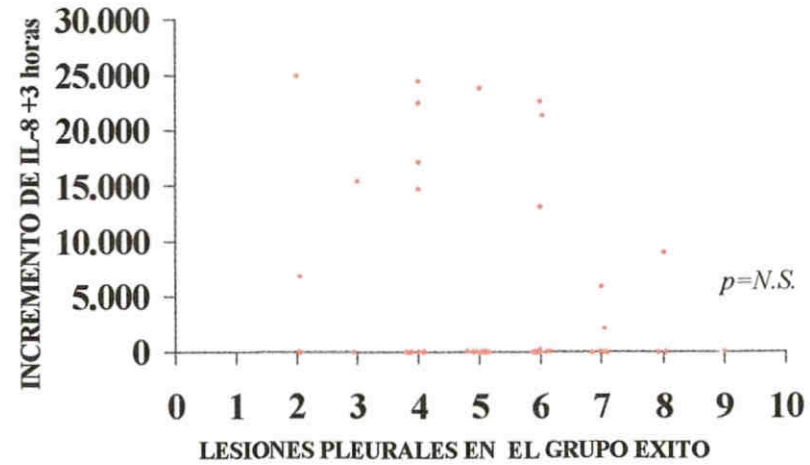
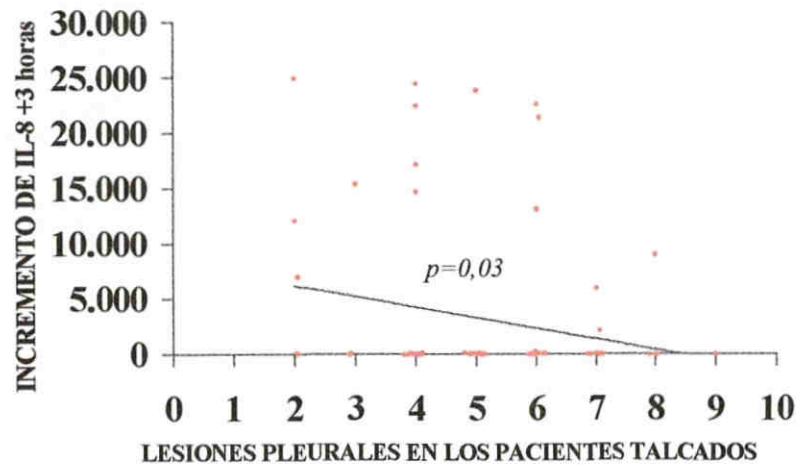


Figura 13.- Relación entre las lesiones pleurales objetivadas durante la toracoscopia y el incremento de IL-8 respecto a sus valores basales **3 horas** después del talcaje en todos los pacientes **TALCADOS**, y en los grupos **EXITO** y **FRACASO** por separado.

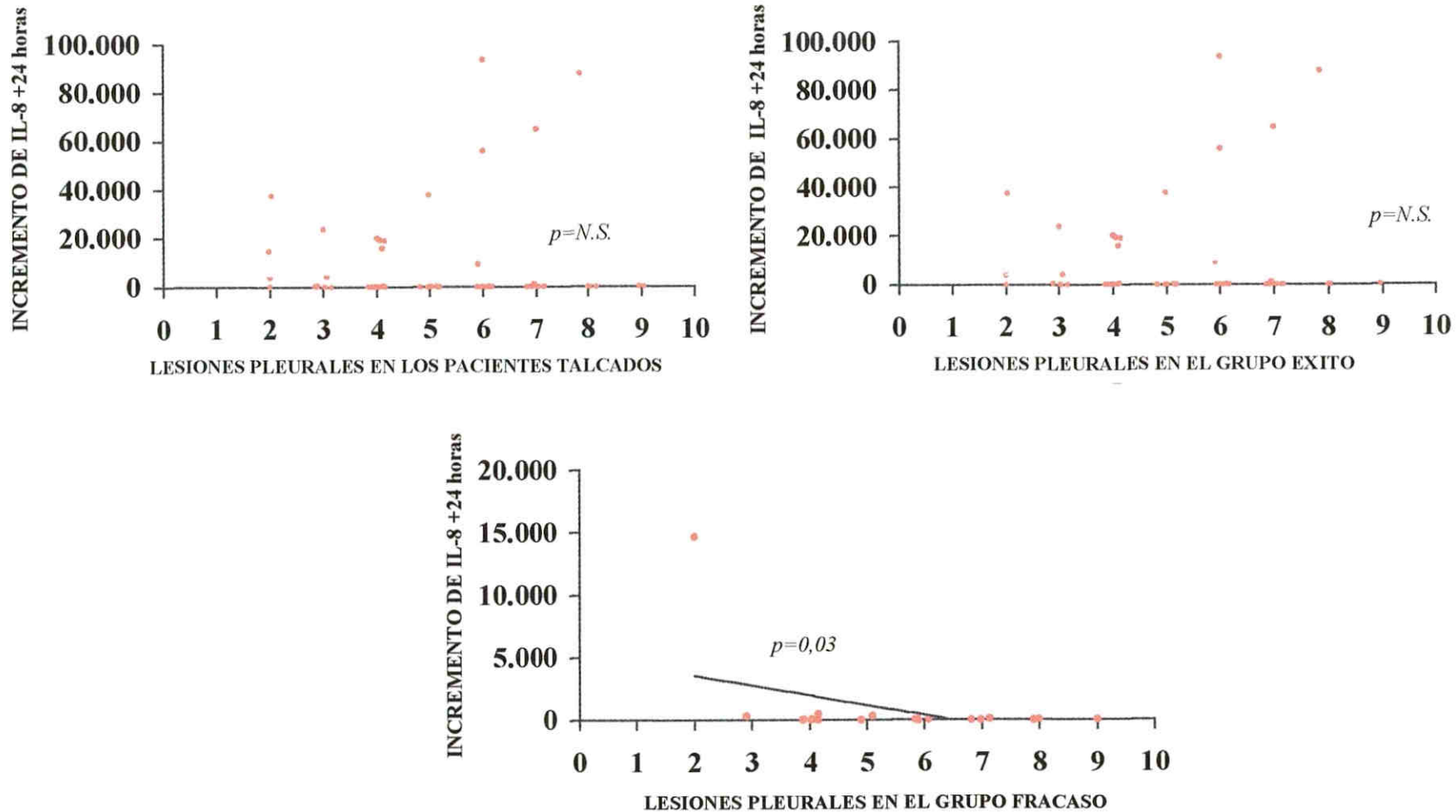


Figura 14.- Relación entre las lesiones pleurales objetivadas durante la toracoscopia y el incremento de IL-8, 24 horas después de la pleurodesis en los pacientes **TALCADOS**, y en los grupos **EXITO** y **FRACASO** por separado.

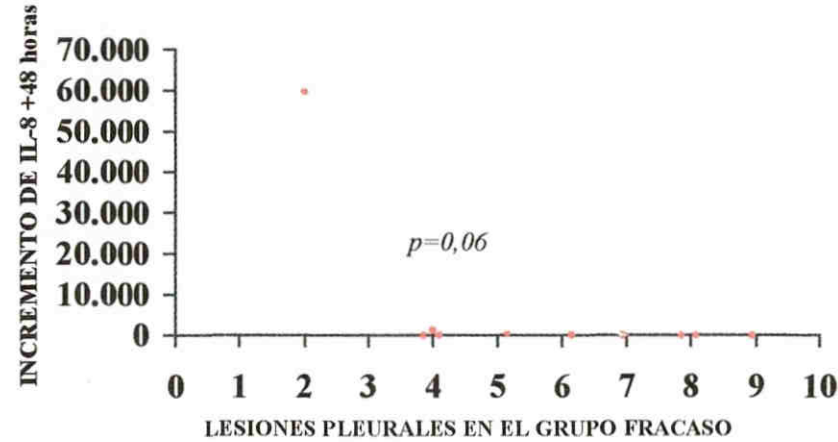
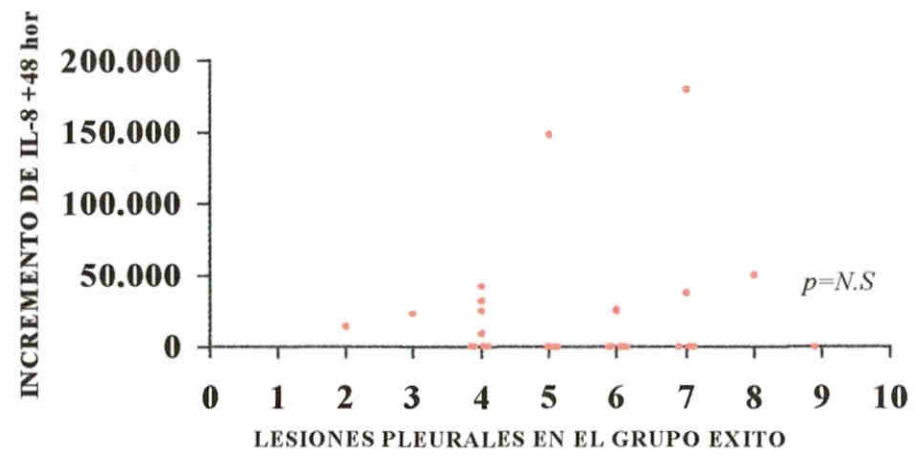
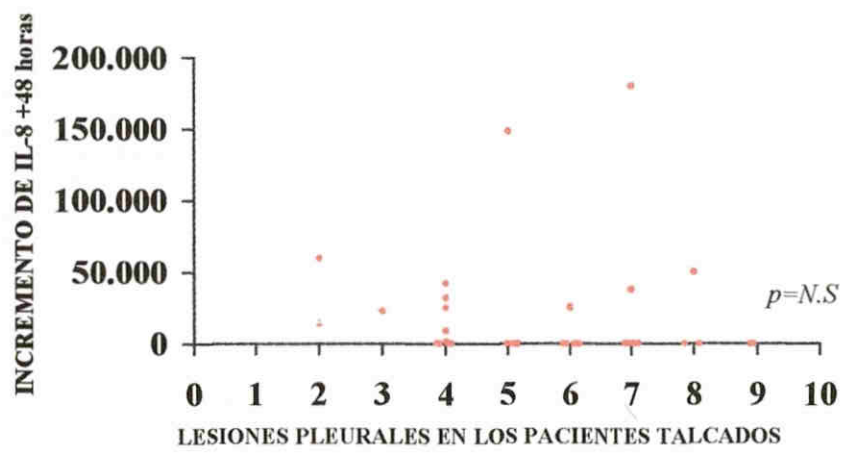


Figura 15.- Relación entre las lesiones pleurales objetivadas durante la toracoscopia y el incremento de IL-8 48 horas después de la pleurodesis en los pacientes TALCADOS, y en los grupos EXITO y FRACASO por separado.

9. RELACION ENTRE LOS HALLAZGOS TORACOSCOPICOS Y EL PORCENTAJE DE PMNs.

La extensión de las lesiones pleurales se correlacionó de forma significativa e inversa, con el incremento en el porcentaje de PMNs de cada paciente respecto a su valor basal 3 horas después del talcaje. Esta correlación también apareció en el grupo EXITO pero no en el grupo FRACASO (figura 16).

A las 24 horas de la pleurodesis también encontramos esta correlación tanto en el grupo global de pacientes talcados, como en el grupo EXITO (figura 17).

A las 48 horas continuó existiendo un tendencia a la significación estadística tanto en los pacientes talcados como en el grupo EXITO (figura 18).

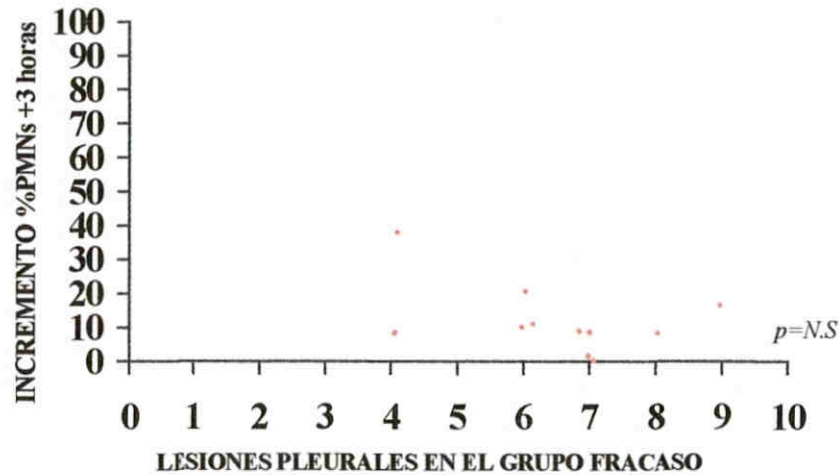
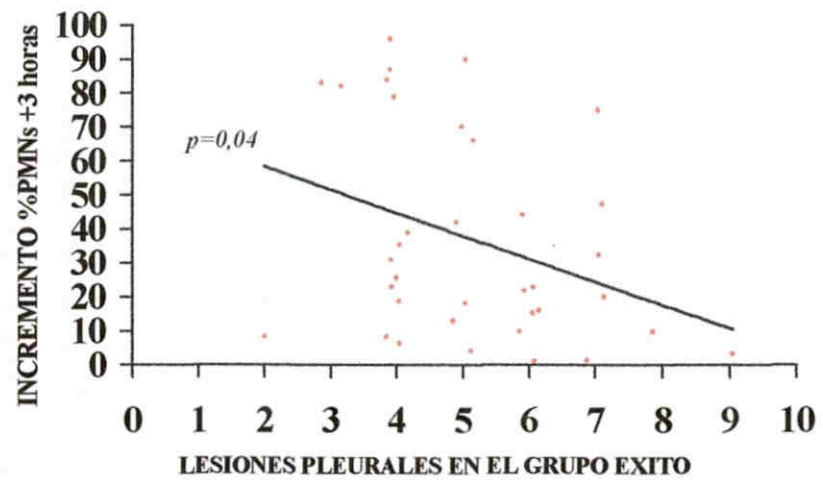
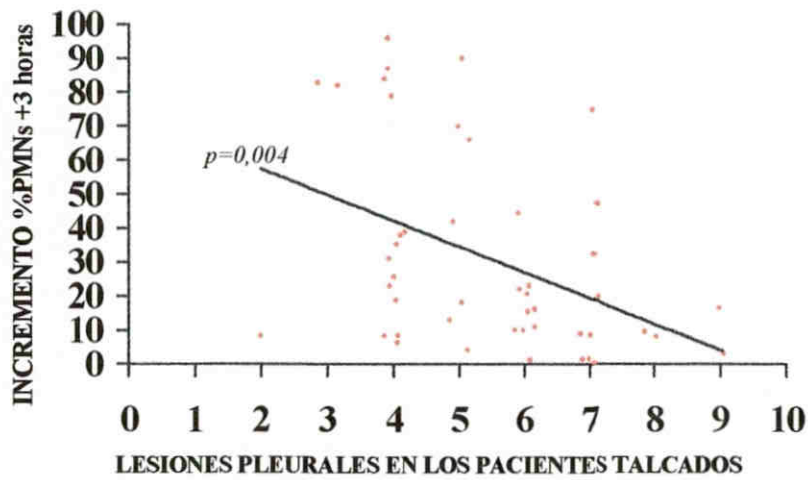


Figura 16.- Relación entre el incremento en el porcentaje de PMNs y las lesiones pleurales, a las 3 horas de la pleurodesis en los **PACIENTES TALCADOS**, y en los grupos **EXITO** y **FRACASO** por separado.

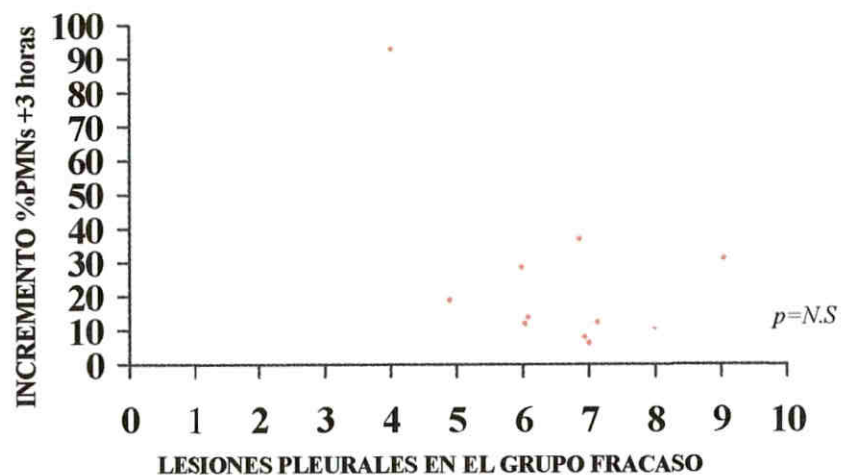
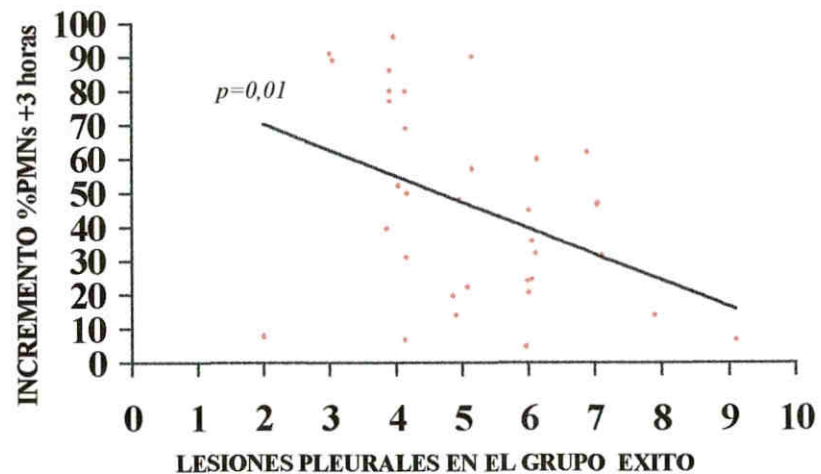
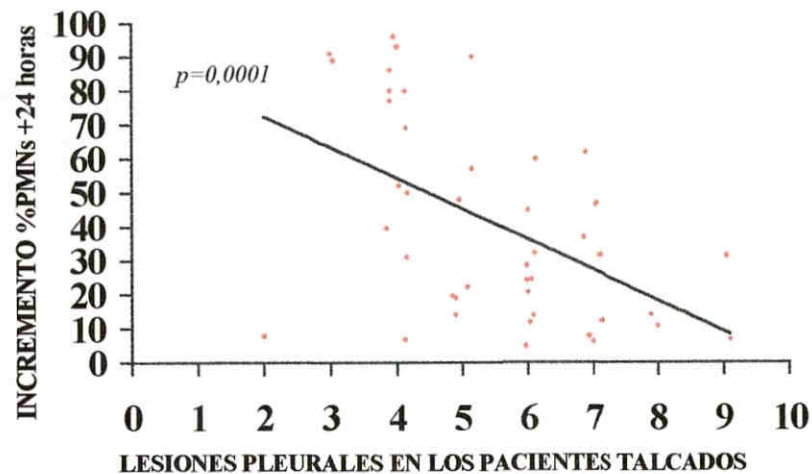


Figura 17.- Relación entre el incremento en el porcentaje de PMNs y las lesiones pleurales, a las 24 horas de la pleurodesis en los **PACIENTES TALCADOS**, y en los grupos **EXITO** y **FRACASO** por separado.

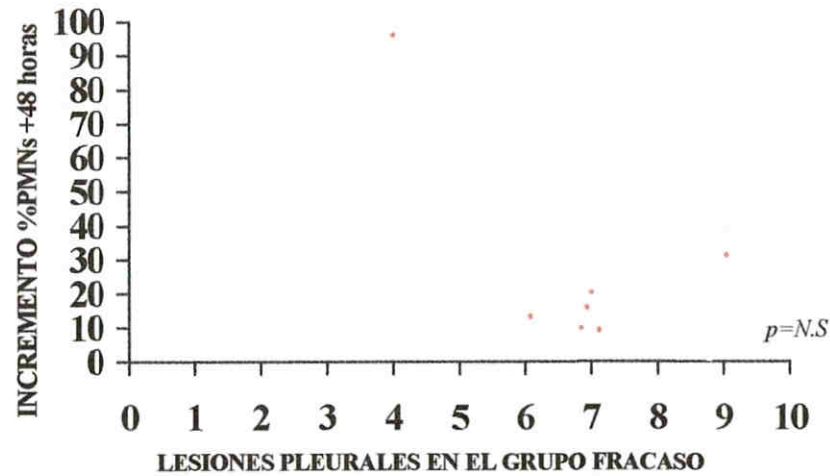
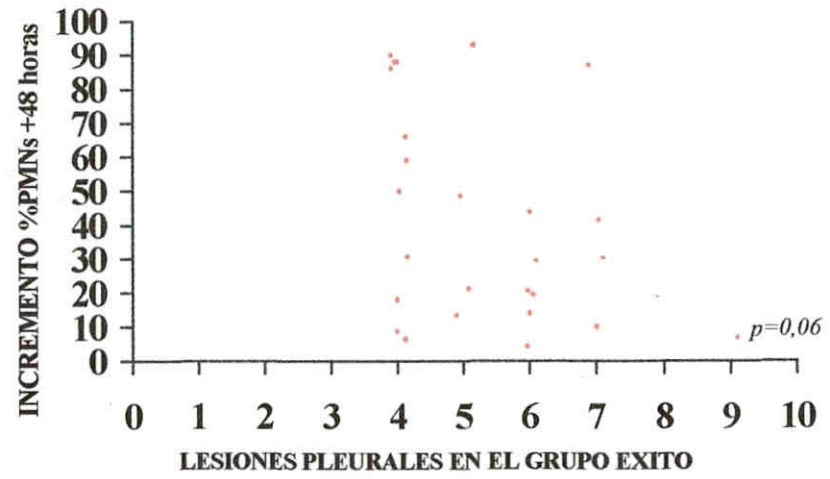
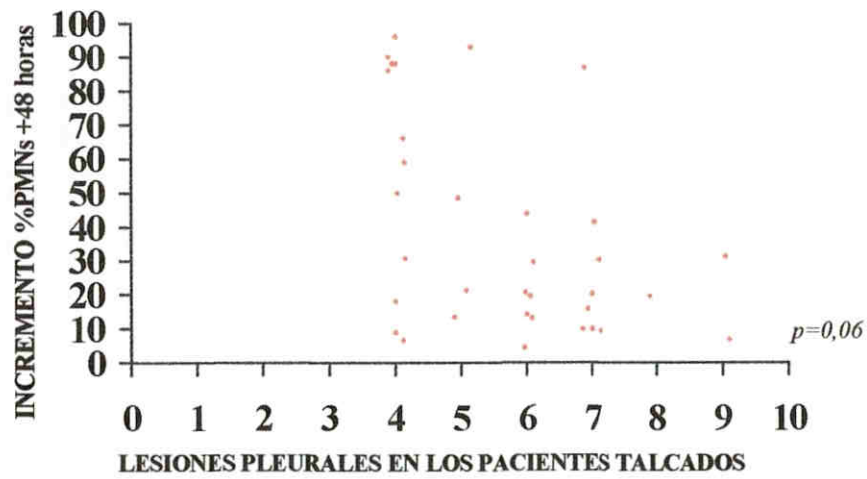


Figura 18.- Relación entre el incremento en el porcentaje de PMNs y las lesiones pleurales, a las 48 horas de la pleurodesis en los **PACIENTES TALCADOS**, y en los grupos **EXITO** y **FRACASO** por separado.

10. RELACION ENTRE LOS HALLAZGOS TORACOSCOPICOS Y LA CONCENTRACION DE PMNs EN EL LIQUIDO PLEURAL.

La concentración de PMNs en el líquido pleural antes de la toracoscopia se correlacionó significativamente con la extensión de las lesiones pleurales (figura 19). Existió una correlación significativa e inversa entre el incremento en la concentración de PMNs a las 3 horas de la toracoscopia y la extensión de las lesiones pleurales en los pacientes tlcados, que también apareció al considerar únicamente al GRUPO EXITO (figura 20).

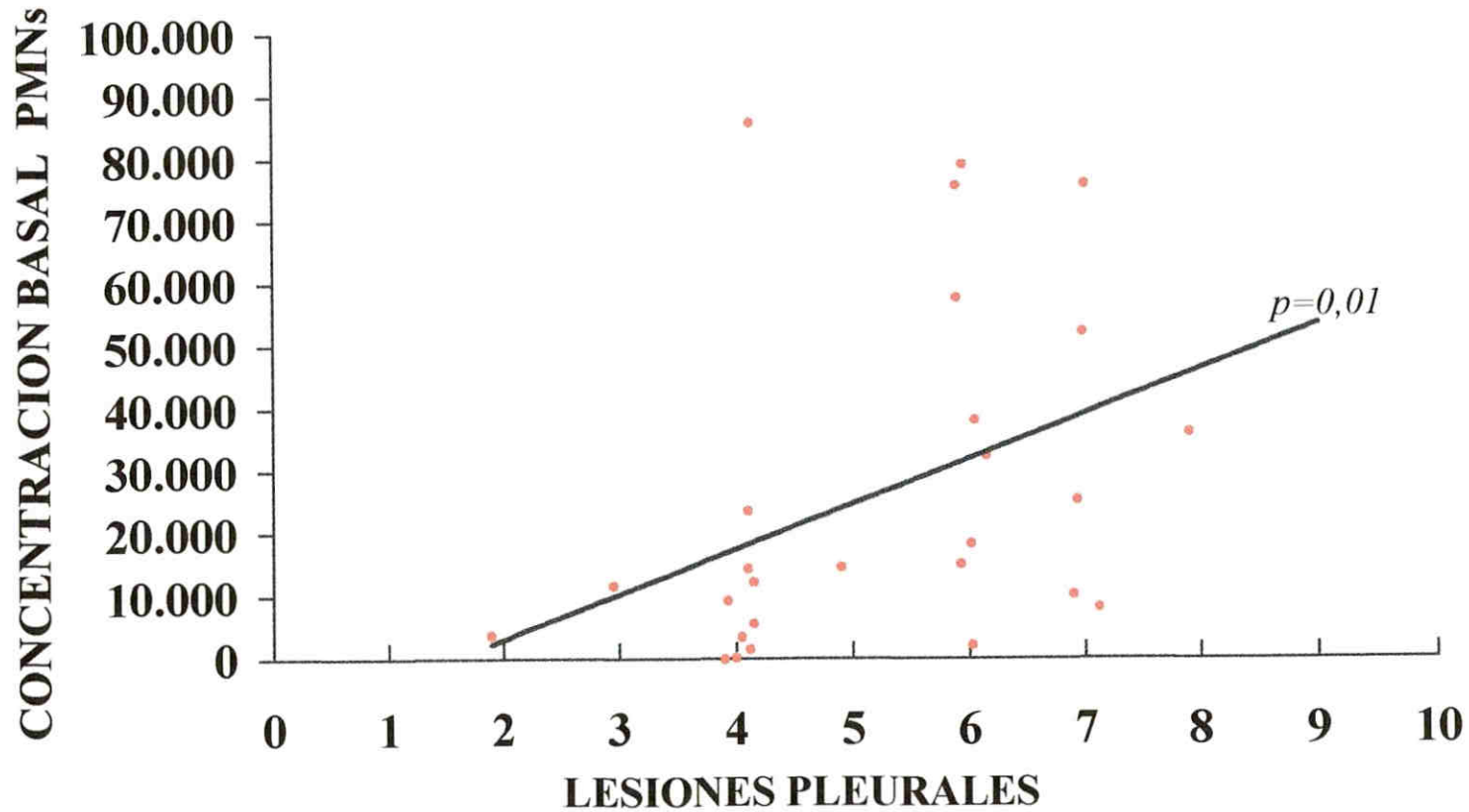


Figura 19.- Relación entre la concentración de PMNs en el líquido pleural antes de la realización de la toracosopia, y las lesiones pleurales encontradas durante la misma en los **PACIENTES TALCADOS**.

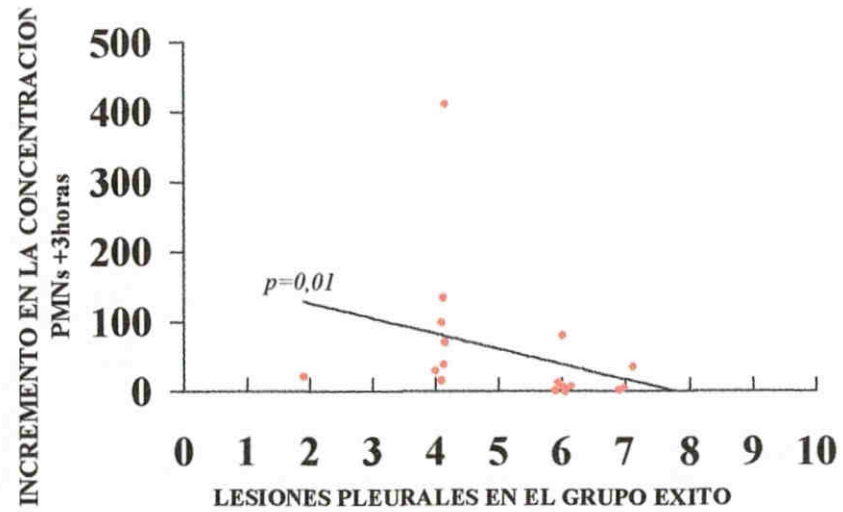
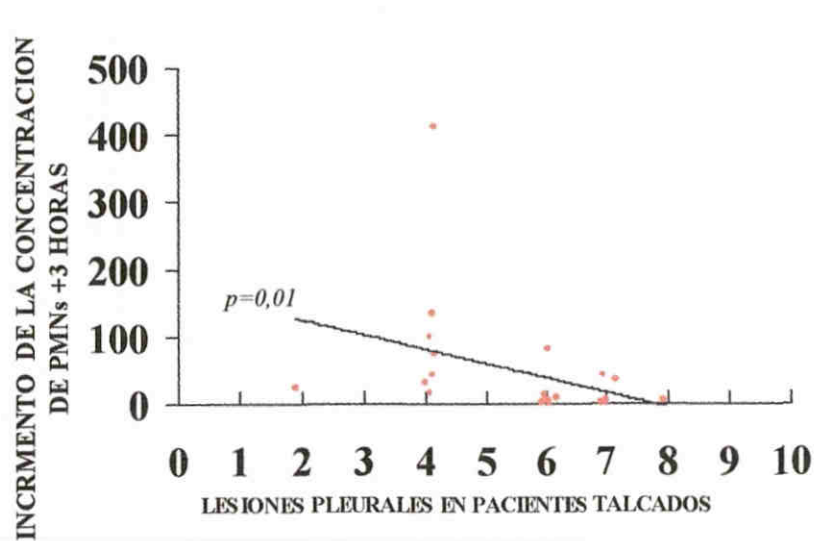
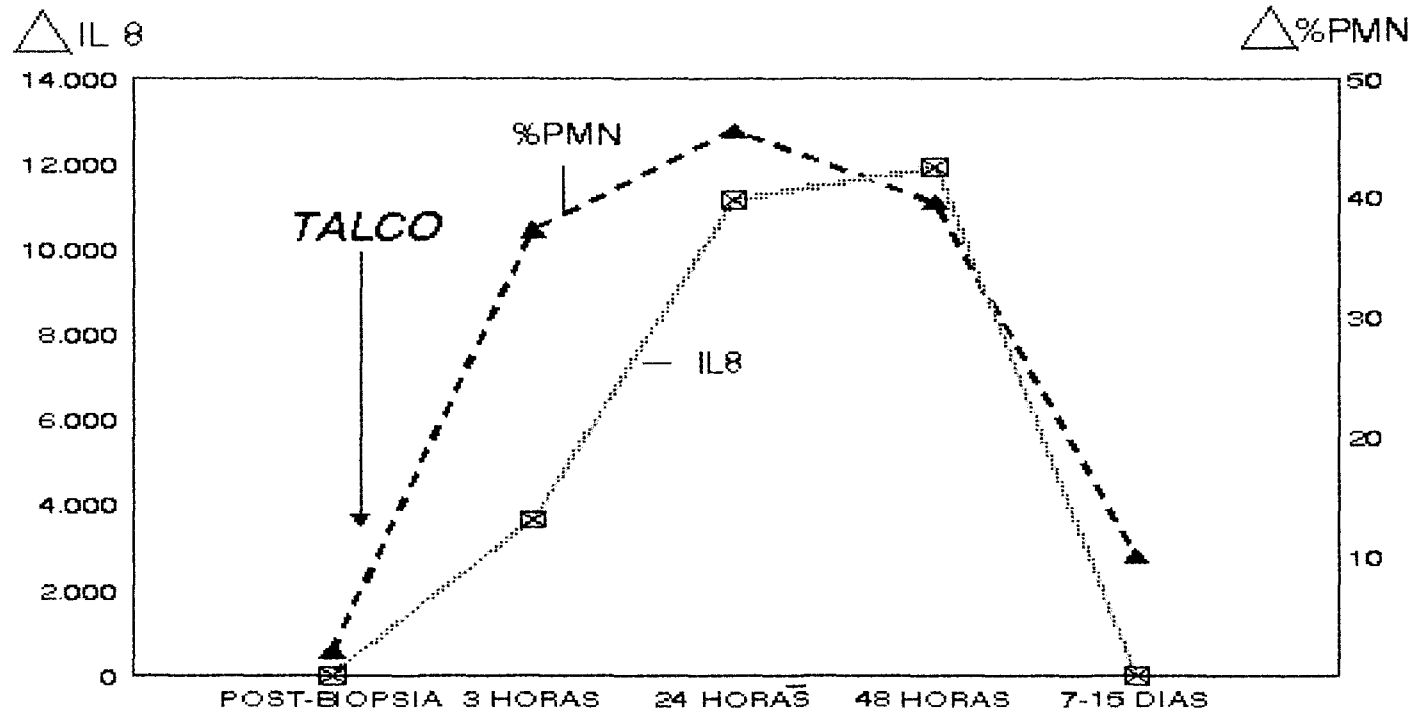


Figura 20.- Relación entre el incremento de la concentración de PMNs en el líquido pleural respecto al valor basal **3 horas** después de la realización de la pleurodesis, y las lesiones pleurales encontradas durante la misma en todos los **PACIENTES TALCADOS** y en los pacientes del **GRUPO EXITO**.

11.COMPARACIÓN ENTRE LOS INCREMENTOS EN LA CONCENTRACION DE IL-8 Y EL PORCENTAJE DE PMNs.

Los incrementos en la concentración de IL-8 y el porcentaje de PMNs respecto a los valores basales, alcanzaron valores similares a las 24 horas en el grupo EXITO (figura 21) y en el grupo FRACASO (figura 22). Sin embargo, cabe resaltar como a las 3 horas de realizar el talcaje, existiera un incremento notable a nivel del porcentaje de PMNs, pero no en la concentración de IL-8. Esta aparente discrepancia podría guardar relación con la existencia de otro quimiotáctico implicado y de acción más rápida que la IL-8.

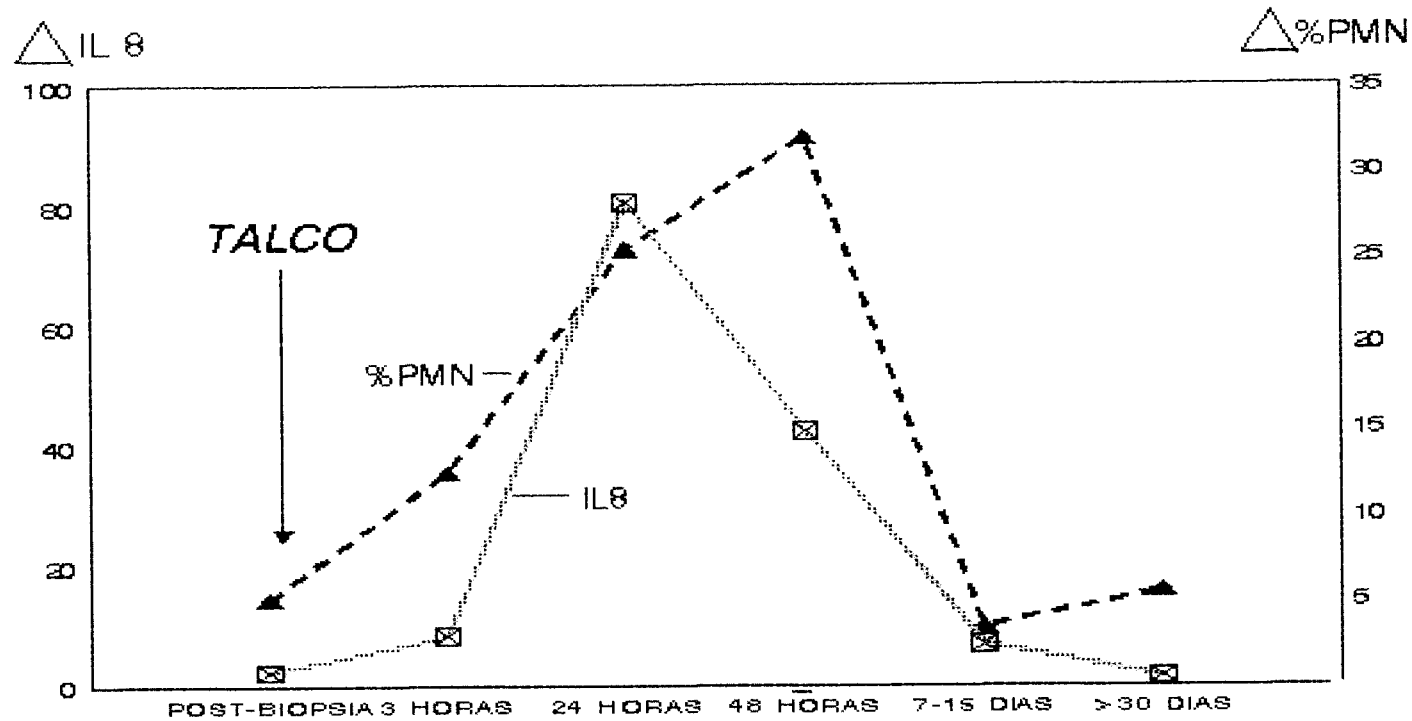
En el grupo CONTROL el incremento en el porcentaje de PMNs fue mayor que en el caso de la IL-8, aunque en esta última fue máximo a las 48 horas, descendiendo en ese momento el porcentaje de PMNs respecto a los basales (figura 23).



	POST-BIOPSIA	3 HORAS	24 HORAS	48 HORAS	7-15 DIAS	>30 DIAS
Δ IL-8	1,3±0,3	3655±1289	11133±4077	11888±7292	3,8	
Δ %PMN	2±0,6	37,3±5,2	45,6±5	39,5±30,2	10	

Valores expresados como la media ± error típico.

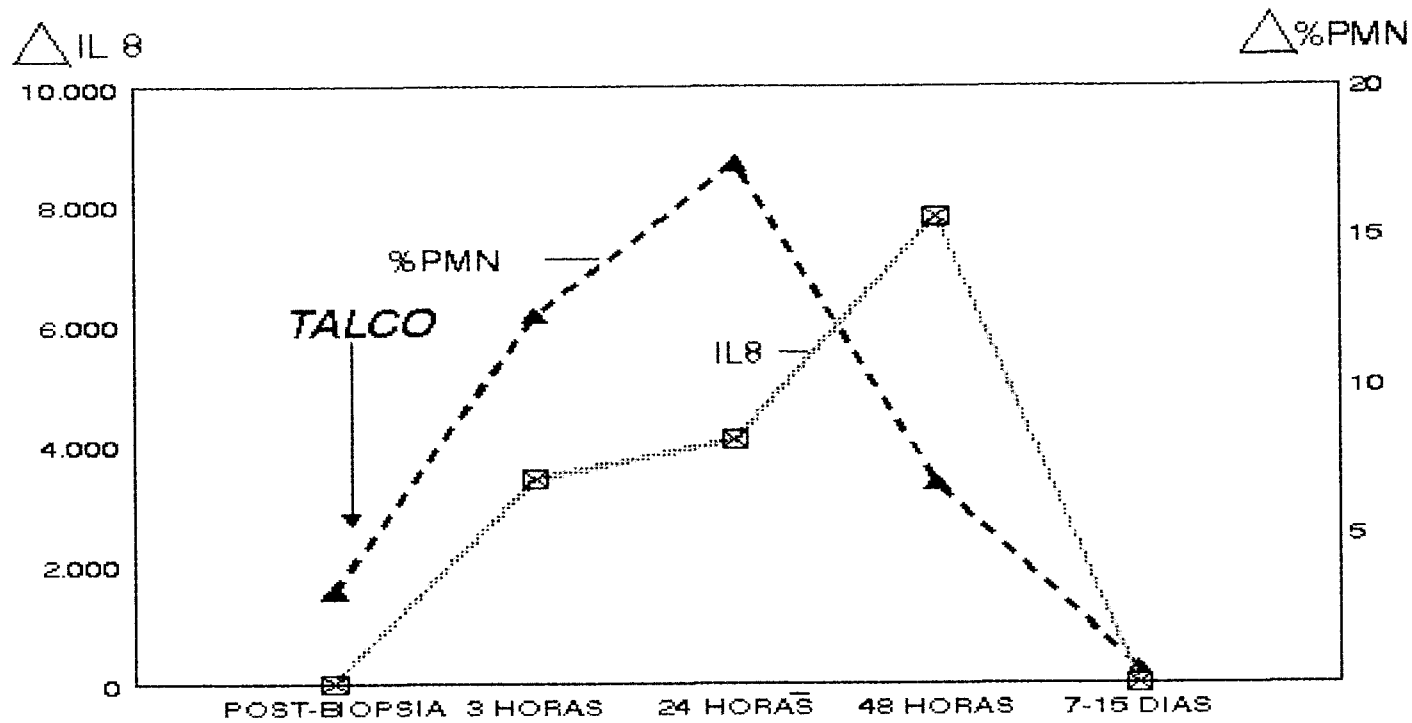
Figura 21.- Relación entre el incremento de IL-8 y del recuento diferencial de PMNs en el grupo EXITO.



	POST-BIOPSIA	3 HORAS	24 HORAS	48 HORAS	7-15 DIAS	>30 DIAS
Δ IL-8	2,2±1,1	8,1±3,9	80,4±50,7	42,3±17,6	6,7±3,2	1,5±0,2
Δ %PMNs	5±2,9	12,4±3,4	25,4±8,8	31,9±16,4	3,4±2,1	5,5±1,1

Valores expresados como la media ± error típico.

Figura 22.- Relación entre el incremento de IL-8 y del recuento diferencial de PMNs en el líquido pleural en el grupo **FRACASO**.



	POST-BIOPSIA	3 HORAS	24 HORAS	48 HORAS	7-15 DIAS	>30 DIAS
Δ IL-8	1±0,1	3427±1465	4079±2491	7808±4835	1,2	
Δ %PMNs	3,1±0,9	12,3±4,8	17,4±4,2	6,7±2,9	0,5	

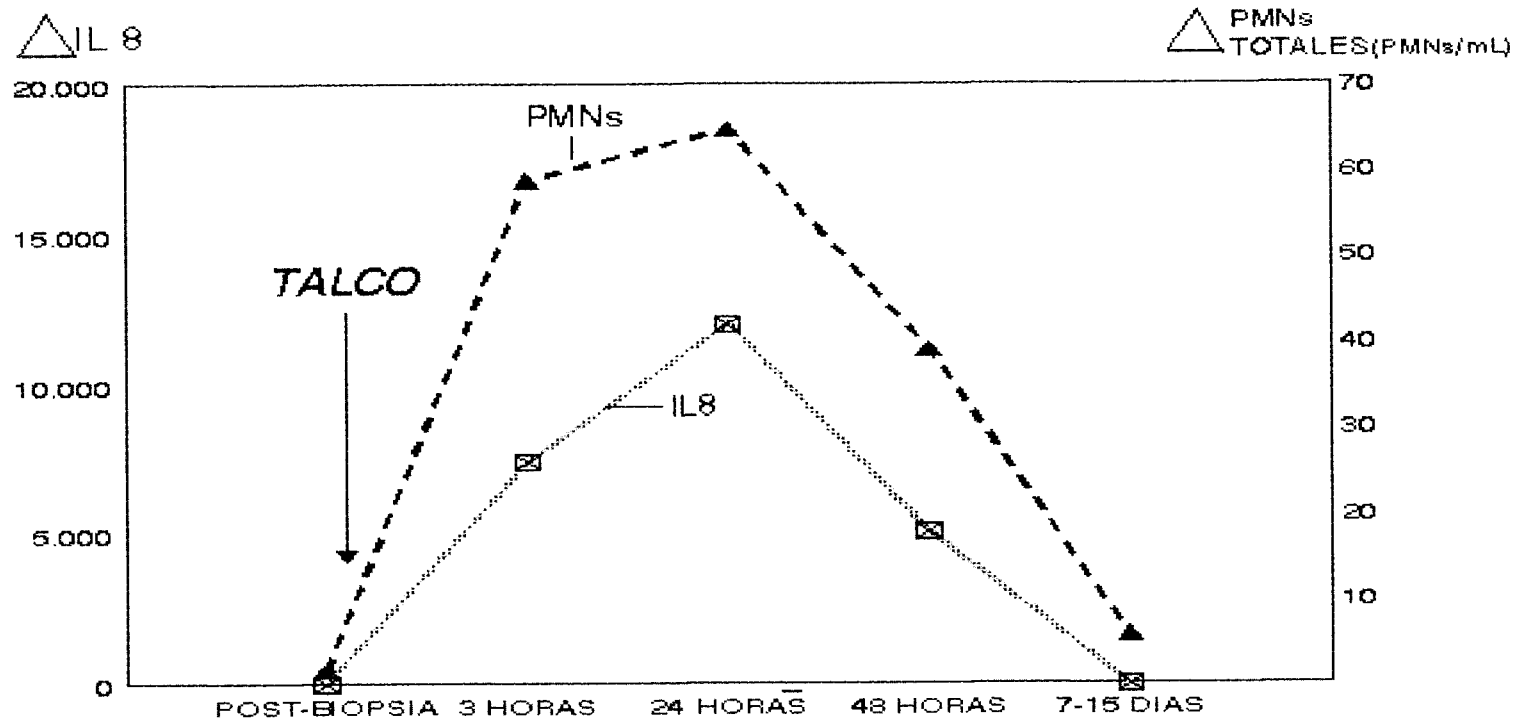
Valores expresados como la media ± error típico.

Figura 23.- Relación entre el incremento de IL-8 y del recuento diferencial de PMNs en el líquido pleural en el grupo CONTROL.

12.COMPARACION ENTRE LOS INCREMENTOS EN LA CONCENTRACION DE IL-8 Y LA CONCENTRACION DE PMNs.

En el grupo EXITO, el incremento que experimentó la concentración de IL-8 fue siempre inferior al que sufrió la concentración de PMNs en el líquido pleural (figura 24). En el grupo FRACASO, los incrementos en la concentración de IL-8 y de PMNs alcanzaron unos valores similares a las 3 y 24 horas, aunque a las 48 horas de nuevo resultó discordante (figura 25).

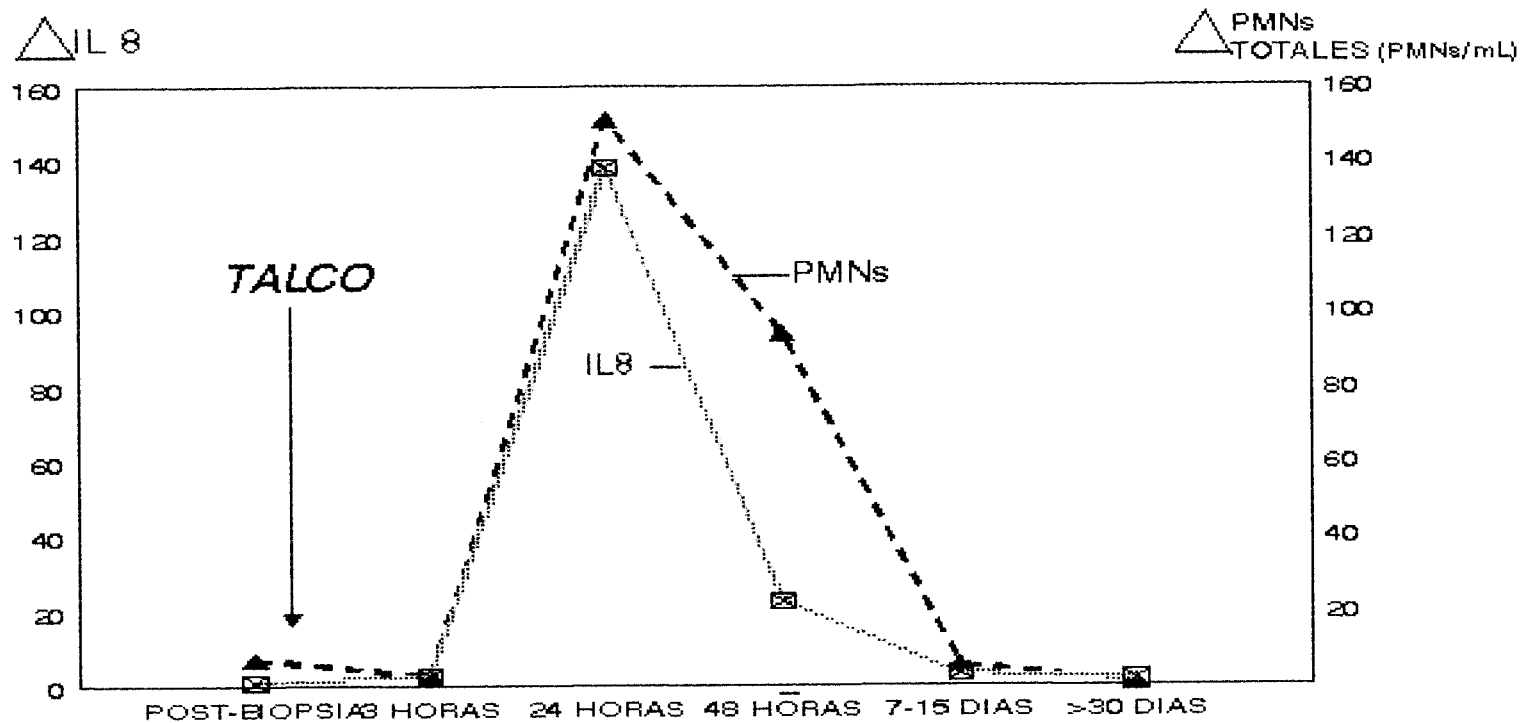
En el grupo CONTROL el incremento fue máximo a las 48 horas, con un incremento mínimo de la concentración de PMNs a las 3 y 48 horas (figura 26).



	POST-BIOPSIA	3 HORAS	24 HORAS	48 HORAS	7-15 DIAS	>30 DIAS
Δ IL-88	1,4±0,5	7387±2344	11974±5793	5081±2984	3,8	
Δ PMN/ml	1,6±0,8	58,7±25,5	64,7±24	39±17,1	10	

Valores expresados como la media ± error típico.

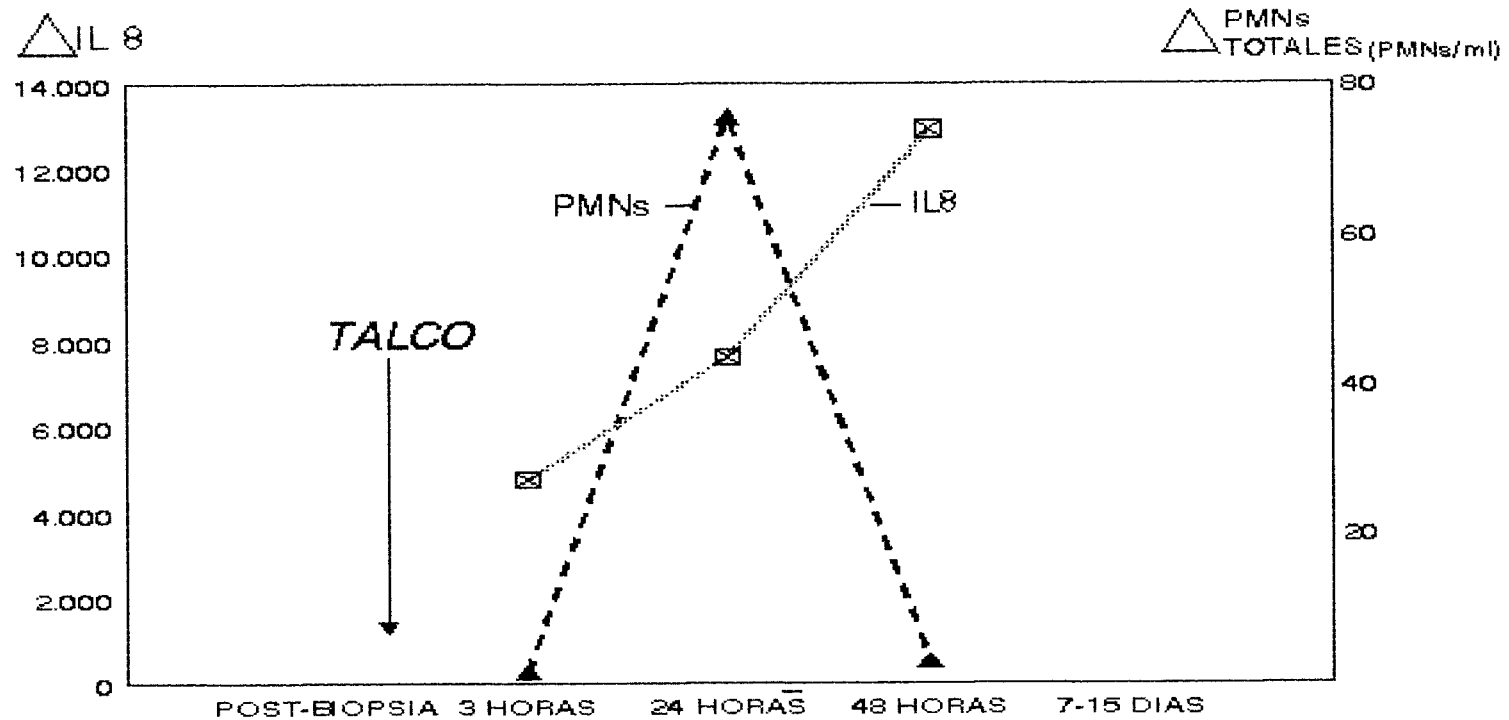
Figura 24.- Relación entre el incremento de IL-8 y de la concentración de PMNs en el líquido pleural en el grupo EXITO.



	POST-BIOPSIA	3 HORAS	24 HORAS	48 HORAS	7-15 DIAS	>30 DIAS
Δ IL-8	1,2	2,8 \pm 0,8	138 \pm 114	22,6 \pm 1,9	3,5	2,1
Δ PMN/ml	7,3	2,8 \pm 1,5	151,5 \pm 124,2	94,4 \pm 76,7	5,7	1,2

Valores expresados como la media \pm error típico.

Figura 25.- Relación entre el incremento de IL-8 y de la concentración de PMNs en el líquido pleural en el grupo **FRACASO**.



	POST-BIOPSIA	3 HORAS	24 HORAS	48 HORAS	7-15 DIAS	>30 DIAS
Δ IL-8		4772±2210	7617±4629	12921±6727	1,2	
Δ PMN/ml		1,6±0,6	75,5±65,3	3,1±2,9	0,5	

Valores expresados como la media ± error típico.

Figura 26.- Relación entre el incremento de IL-8 y de la concentración de PMNs en el líquido pleural en el grupo **CONTROL**.

13. DESCRIPCION DE RESULTADOS EN EL GRUPO CONTROL.

La diferente etiología del derrame pleural en los pacientes del grupo CONTROL, hace necesario que describamos con más detalle los resultados de este grupo, dividiendo a los pacientes en aquéllos que tenían un derrame pleural de tipo neoplásico y aquéllos con un derrame pleural benigno.

13.A) CONCENTRACION DE PMNs.

Tanto el grupo CONTROL NEOPLASICO como NO NEOPLASICO mostró unos incrementos de la concentración de PMNs inferiores a los del grupo EXITO. Sin embargo, a las 24 horas del talcaje, los incrementos en el grupo NO NEOPLASICO alcanzaron un pico, con valores superiores a los del grupo EXITO (figura 27). Los pacientes del grupo NO NEOPLASICO, con un mesotelio completamente preservado presentarían un gran reactividad frente a la agresión que supone la toracosopia, con paso de gran cantidad de células implicadas en la respuesta inflamatoria al espacio pleural. Debido a que la concentración de PMNs se relaciona de forma directa con la concentración celular, podríamos explicar este hallazgo.

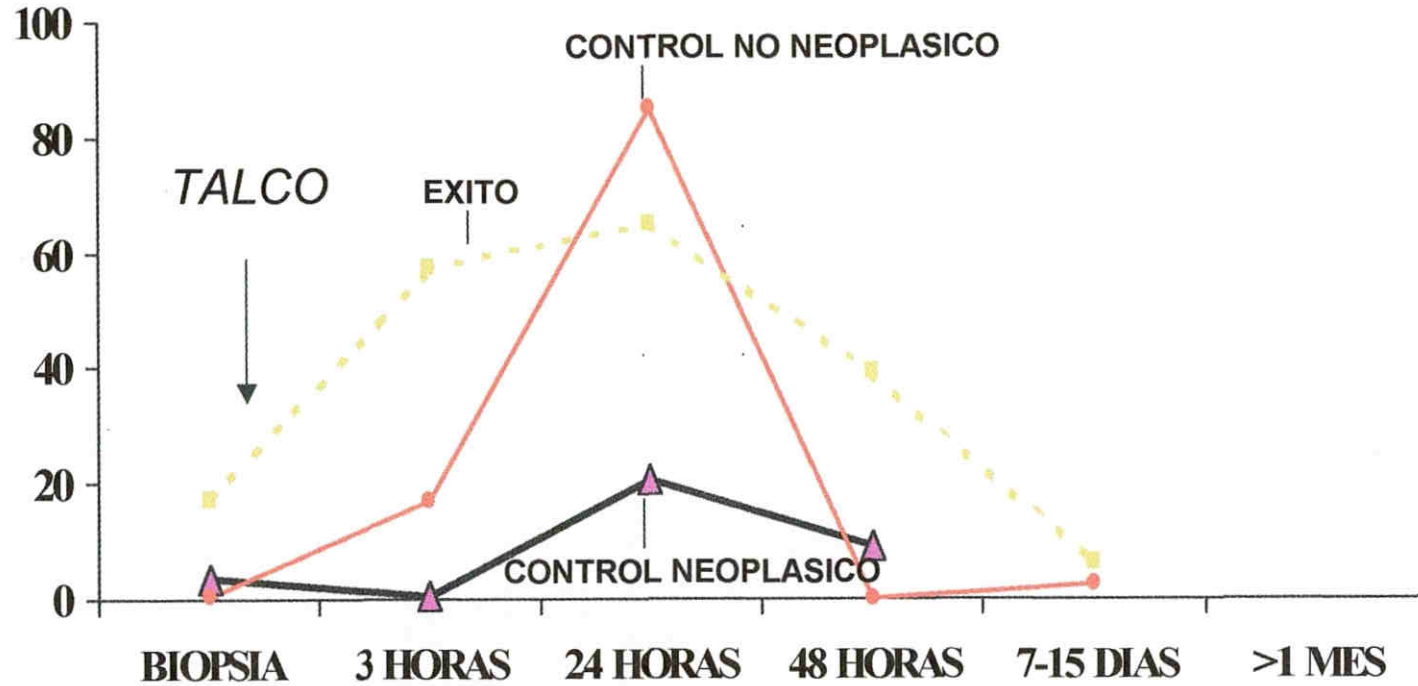
13.B) RECUENTO DIFERENCIAL DE PMNs.

Los incrementos respecto a los valores basales fueron siempre inferiores a los del grupo EXITO, tanto en los pacientes neoplásicos como no neoplásicos del grupo CONTROL (figura 28).

13.C) INTERLEUKINA-8.

El incremento de IL-8 fue superior en el grupo EXITO, tanto respecto a los pacientes neoplásicos como no neoplásicos del grupo CONTROL (figura 29).

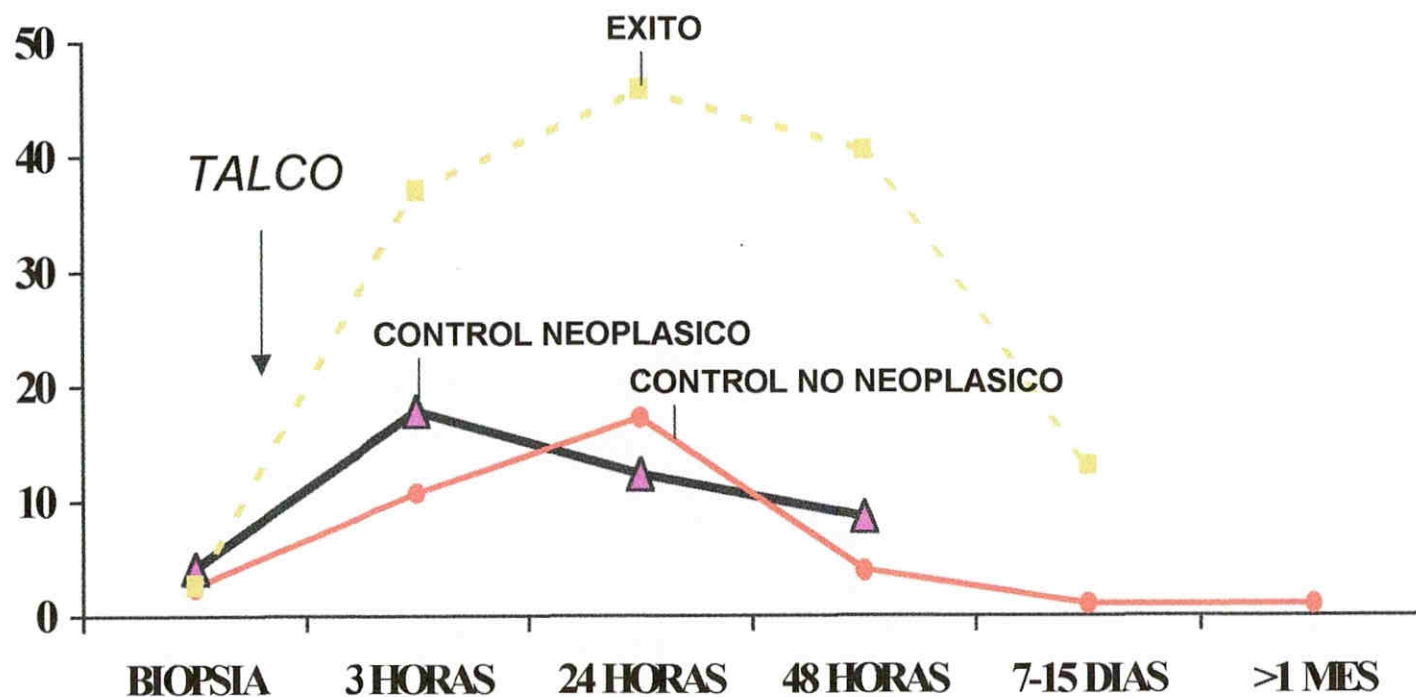
Δ PMNs/mL



C. NEOPLASICO	3,7 ± 3,2	0,6	20,7 ± 13,8	9		
C.NO NEOPLASICO	0,7 ± 0,3	16,9 ± 15	84,9 ± 83,6	0,2 ± 0,1	2,6	
EXITO	17,2 ± 10,7	57,5 ± 24	64,7 ± 24	39 ± 14,1	5,8 ± 3,9	

Figura 27.- Incremento de la concentración de PMNs en el líquido pleural, respecto al valor basal, después de la toracoscopia, en los pacientes **NEOPLASICOS** y **NO NEOPLASICOS** del grupo **CONTROL**, y comparación con el grupo **ÉXITO**.

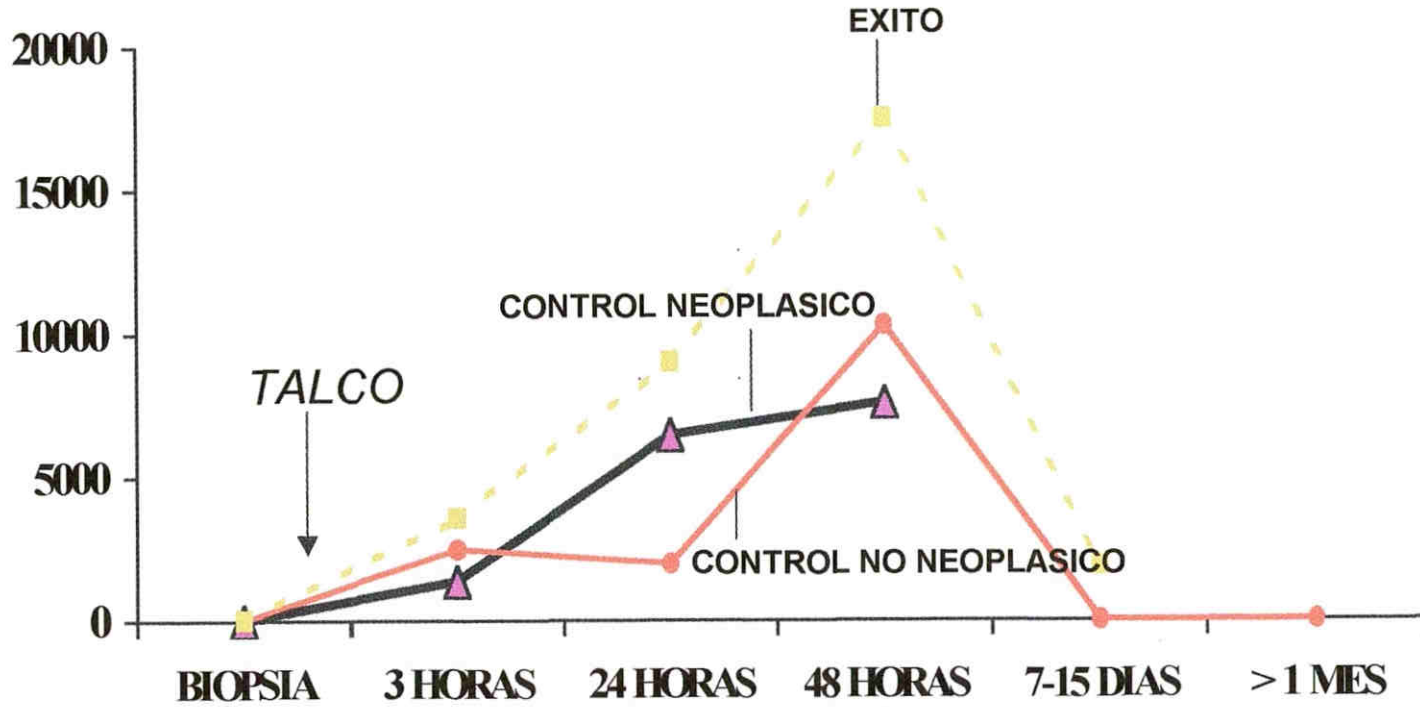
Δ %PMNs



C. NEOPLASICO	4,1 ± 1,5	17,8 ± 12,5	12,3 ± 4,8	8,6 ± 3,6		
C. NO NEOPLASICO	2,5 ± 0,5	10,6 ± 4	17,3 ± 5,4	4 ± 3,4	1	1
EXITO	2,7 ± 1	37 ± 5	45,9 ± 4,8	40,5 ± 5,9	13 ± 4,6	

Figura 28.- Incremento del recuento diferencial de PMNs en el líquido pleural, respecto al valor basal, después de la toracoscopia, en los pacientes **NEOPLASICOS** y **NO NEOPLASICOS** del grupo **CONTROL**, y comparación con el grupo **ÉXITO**.

Δ IL-8



C. NEOPLASICO	1 ± 0,3	1350 ± 1130	6436 ± 3955	7573 ± 6528		
C. NO NEOPLASICO	1 ± 0,1	2448 ± 1088	1980 ± 1607	10315 ± 6933	1	1
EXITO	5 ± 3	3567 ± 951	9023 ± 2855	17515 ± 6684	1894 ± 1877	

Figura 29.- Incremento de la concentración de IL-8 en el líquido pleural, respecto al valor basal, después de la toracoscopia, en los pacientes **NEOPLASICOS** y **NO NEOPLASICOS** del grupo **CONTROL**, y comparación con el grupo **ÉXITO**.

14. RELACION ENTRE LOS HALLAZGOS TORACOSCÓPICOS Y LDH, ACIDO LACTICO Y pH.

Hallamos una correlación entre la extensión de las lesiones pleurales y los niveles de LDH y ácido láctico en el líquido pleural (figuras 30 y 31).

Así mismo, existió una correlación negativa entre el número de lesiones halladas durante la toracoscopia y el valor del pH (figura 32).

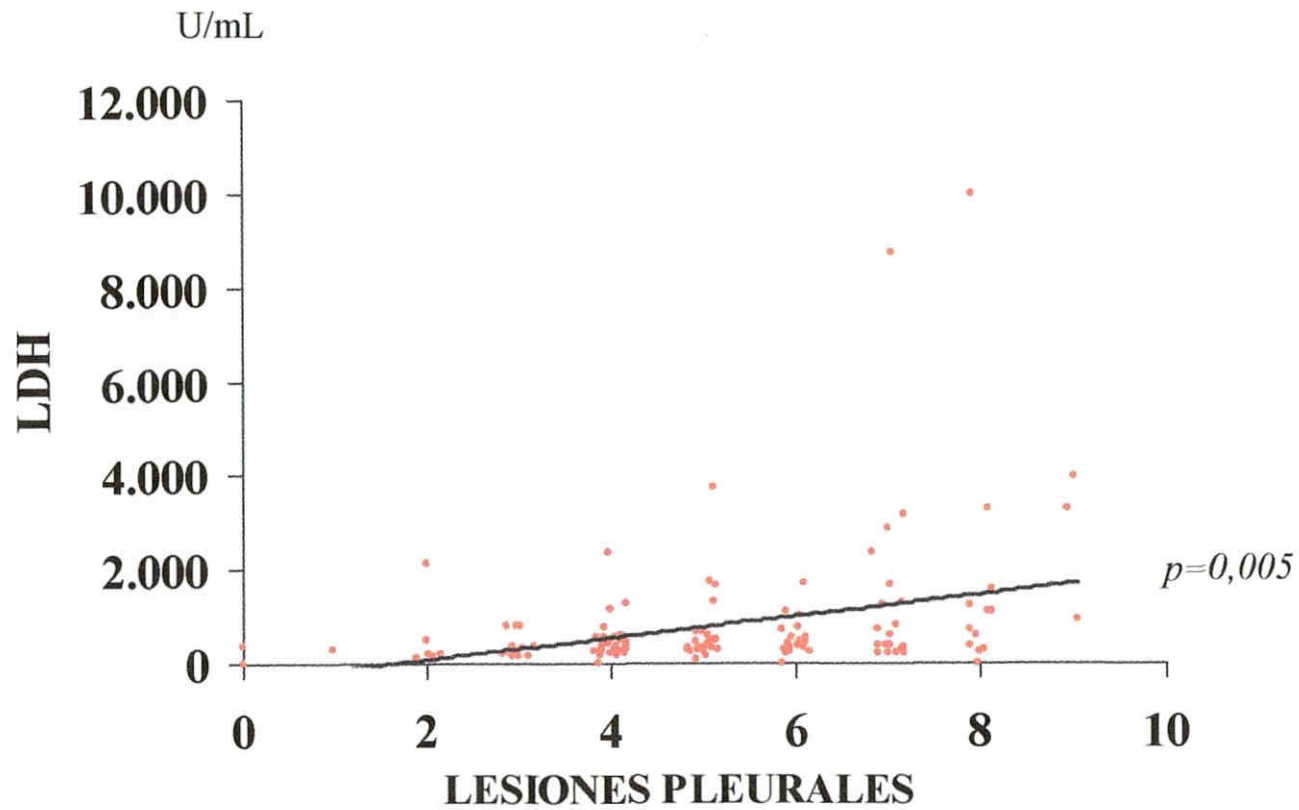


Figura 30.- Relación entre la LDH y la extensión de las LESIONES PLEURALES.

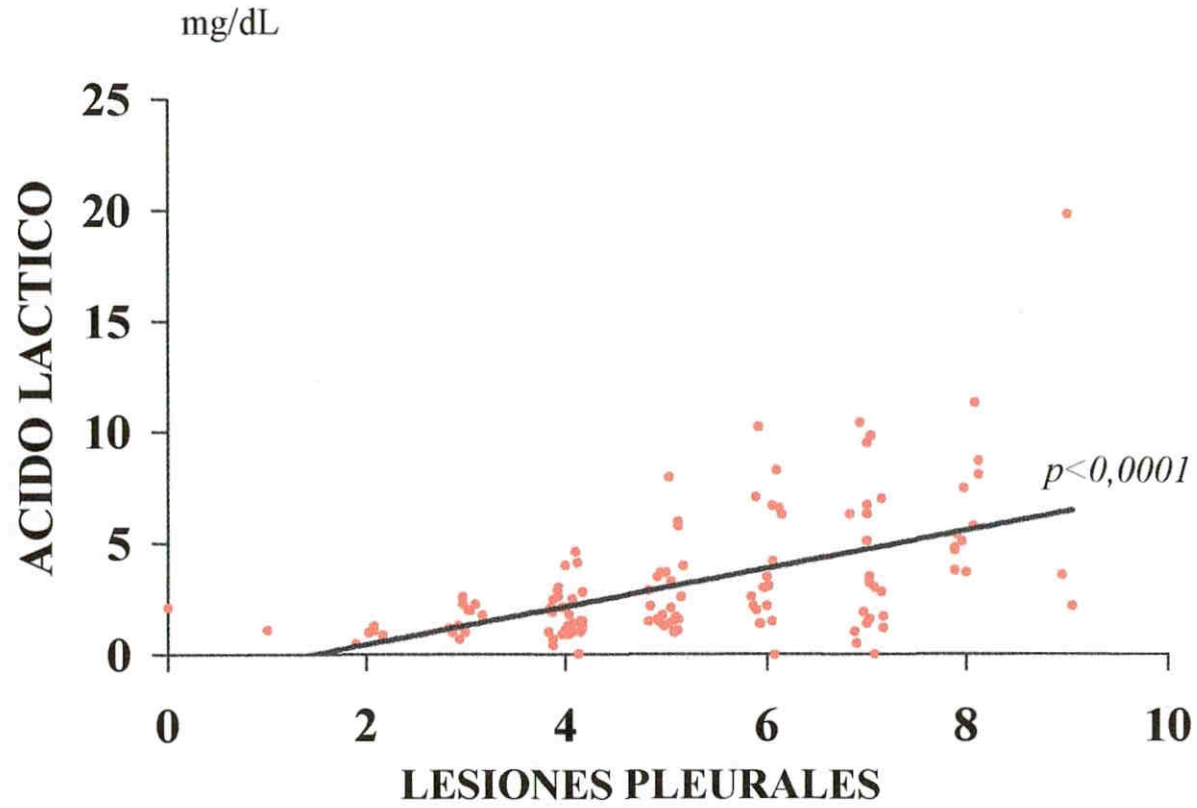


Figura 31.- Relación entre el **ACIDO LACTICO** y la extensión de las **LESIONES PLEURALES**.

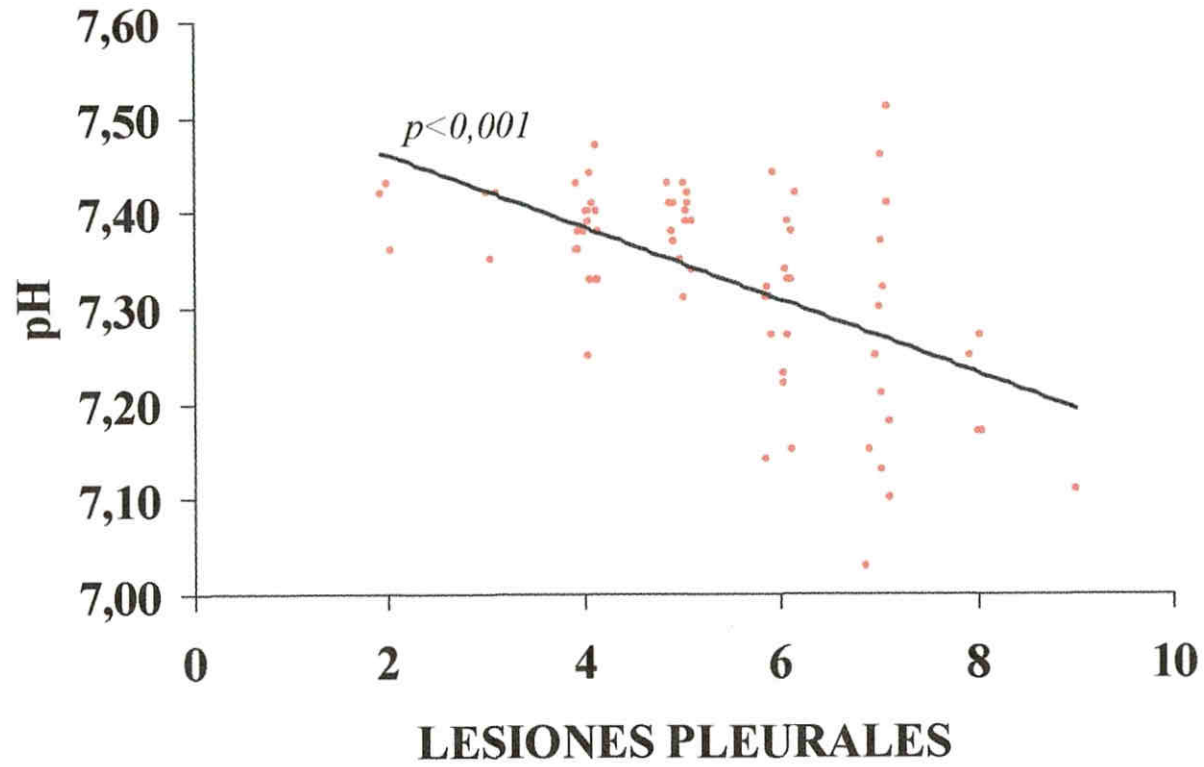


Figura 32.- Relación entre el pH y la extensión de las LESIONES PLEURALES.

V. DISCUSION.

1. RESULTADOS DE LA PLEURODESIS.

En nuestro trabajo, la pleurodesis resultó eficaz en el 75% de los pacientes en los que se intentó. Esta efectividad varía según las series, dependiendo de cuando se considere que la pleurodesis es eficaz. En nuestro estudio hemos incluido también en el grupo FRACASO, a aquellos pacientes en los que la pleurodesis resultó parcialmente eficaz, es decir, en los que la pleurodesis produjo una clara mejoría de la disnea y una disminución del derrame pleural por debajo del 10% de un hemitórax (n=13), aunque éste no desapareciera por completo, después de un mes de realizar el talcaje, ya que la alta efectividad nos hubiera impedido contar con un grupo significativo de pacientes con fracaso completo de la misma. Esta eficacia es similar a la recogida en series previas^{55,97,109,124, 184-187}.

2. MARCADORES BIOLÓGICOS DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA.

La producción de una respuesta inflamatoria por parte del mesotelio pleural jugará un papel determinante en la génesis de la sínfisis de las dos hojas pleurales^{139,188}, objetivo fundamental del talcaje. En nuestro estudio encontramos como varios marcadores biológicos de la inflamación como son la glucosa, la LDH, el ácido láctico y las proteínas, se modifican tras la instilación del talco y de forma diferente en los tres grupos de pacientes.

Los valores basales de la glucosa en el líquido pleural fueron significativamente más bajos en el grupo FRACASO que en el grupo EXITO. Este hecho, ya puesto de manifiesto por diversos autores y por nuestro grupo, parece estar en relación con el bloqueo de la transferencia de glucosa desde la sangre al espacio pleural, originado por la afectación neoplásica, y se correlaciona con el descenso del pH^{126,189-192}. Tras la instilación del talco se produjo un descenso marcado de la glucosa en los tres grupos, posiblemente debido a un aumento de la actividad metabólica, en relación con la inflamación, y también este descenso fue más precoz -3 horas- y más marcado, en el grupo FRACASO. La existencia de una mayor extensión de las lesiones pleurales, mediante el mecanismo que hemos comentado anteriormente, explicaría estas diferencias.

La LDH basal se encontró más elevada en los pacientes talcados y sufrió una elevación más marcada en éstos que en el grupo CONTROL, probablemente debido al carácter de marcador de necrosis y destrucción celular de esta enzima. En este sentido, también cabría esperar una mayor elevación de la LDH en el grupo FRACASO, en el que el grado de afectación pleural era mayor y sin embargo esto no fue así. En cuanto al ácido láctico, sí encontramos unos valores basales superiores en el grupo FRACASO respecto al grupo CONTROL y también al grupo EXITO, a diferencia en este último caso de la LDH. En nuestra serie se ha puesto de manifiesto la correlación de la extensión de las lesiones pleurales con la LDH y el ácido láctico (figuras 30 y 31).

Las proteínas del líquido pleural sufrieron un descenso en los tres grupos después de la toracoscopia, siendo el grupo EXITO en el que el descenso en los niveles de proteínas es más marcado. Este hecho llama poderosamente la atención, puesto que el incremento de la actividad inflamatoria debería producir justamente lo contrario, un aumento de la permeabilidad a nivel capilar, que teóricamente debería aumentar el paso de proteínas al espacio pleural. Una sugerente explicación sería que el nuevo líquido formado después de evacuar el ya existente e instilar el talco, tuviera una mayor proporción de agua inicialmente, por no haber dado tiempo a que otros elementos, tanto procedentes de la circulación como formados "in situ", llegaran al espacio pleural, lo que daría lugar a un "efecto dilucional".

La elevación de los marcadores de la inflamación se produce tanto en los pacientes que reciben talco como en aquéllos en los que no se realizó pleurodesis. Este

hecho se debe a la agresión que supone la introducción de un tubo endotorácico en el espacio pleural, y ha sido demostrado de forma experimental por Carvalho y colaboradores¹⁹⁴. La modificación de los marcadores biológicos de la inflamación es, sin embargo, menos marcada en el grupo CONTROL que en los dos grupos de pacientes que recibieron talco, independientemente del resultado de la pleurodesis.

3. VALOR DEL pH.

En varios estudios previos se ha puesto de manifiesto la relación entre la existencia de un pH bajo en el líquido pleural y el fracaso de la pleurodesis^{127,191,192}. En uno de estos trabajos llevado a cabo por nuestro grupo encontramos cómo un 50% de los pacientes con un pH inferior a 7,30 presentaban un fracaso de la pleurodesis, lo que confiere al pH basal un alto valor predictivo positivo para el fracaso de la sínfisis pleural^{126,166}.

Con estos precedentes, no sorprenden los resultados de este estudio, en el que encontramos como existe una diferencia significativa entre el pH del líquido pleural previo a la instilación del talco entre los grupos EXITO y FRACASO.

Al igual que en el caso de la glucosa también existió una correlación negativa entre el número de lesiones halladas durante la toracoscopia y el valor del pH (figura 32). Estos resultados se pueden explicar si se tiene en cuenta la relación entre los niveles de glucosa en el líquido pleural y el pH del mismo, el bloqueo del paso de glucosa desde la sangre al espacio pleural motivado por la afectación neoplásica, y la dificultad para la salida de los productos finales del metabolismo de la glucosa, que originaría la acidosis^{191,192}.

4. HALLAZGOS TORACOSCOPICOS.

Los hallagos toracoscópicos de todos los pacientes estudiados se resumen en la tabla 5.

El mayor volumen extraído durante la toracoscopia en los grupos EXITO, FRACASO y en los pacientes fallecidos, es debido únicamente a la etiología neoplásica del derrame pleural en estos pacientes, lo que produjo derrames más cuantiosos.

Al analizar la extensión de las lesiones pleurales nos encontramos como aunque existió una clara tendencia a ser mayor en el grupo FRACASO, la diferencia no llega a ser significativa, sin embargo cuando analizamos por separado la extensión de las lesiones en ambas hojas pleurales encontramos cómo la pleura parietal está claramente más afectada en el grupo FRACASO (Grupo FRACASO: $2,42 \pm 0,58$ vs Grupo EXITO: $2,03 \pm 0,66$; $p=0,007$), siendo la afectación a nivel visceral sólo algo superior (Grupo FRACASO: $1,73 \pm 0,83$ vs Grupo EXITO: $1,60 \pm 0,72$; $p=N.S.$). Así pues, nos encontramos que estas diferencias entre los dos grupos se producen gracias a la mayor afectación por el proceso neoplásico de la pleura parietal.

5. POLIMORFONUCLEARES NEUTRÓFILOS.

A la luz de los hallazgos expuestos hasta ahora parece claro que el paso de PMNs que se produce desde el torrente circulatorio hasta la cavidad pleural tras la realización de una toracoscopia, va a presentar unas características diferentes si instilamos talco durante la misma. Además, los pacientes en los que fracasa el intento de pleurodesis, como ya hemos visto, también tienen un comportamiento diferente a aquéllos en que es efectiva.

El reclutamiento de PMNs a la cavidad pleural se va a producir en todos los pacientes en los que se realiza la toracoscopia, tanto si instilamos el talco en el transcurso de la misma como si no. Como ya referimos anteriormente, este hecho se debe a la agresión que supone la introducción de un tubo endotorácico en el espacio pleural y ha sido demostrado de forma experimental¹⁹⁴.

Sin embargo, el comportamiento de la pleura varía cuando consideramos los distintos grupos por separado. En el grupo EXITO, el reclutamiento de PMNs que se produce de forma inmediata tras las biopsias pleurales, es de menor cuantía que en los grupos FRACASO y CONTROL. A partir de las 3 horas la respuesta alcanza un nivel netamente superior a la que se produce en los pacientes de estos dos grupos. Este reclutamiento de PMNs al espacio pleural se mantiene a las 48 horas del talcaje; sin embargo en el grupo CONTROL, en el que no instilamos el agente sinfisante, la respuesta se agota a las 48 horas (figuras 6, 7, 8 y 9).

El papel del talco al inducir una respuesta inflamatoria con paso de PMNs al espacio pleural adquiere pues, un papel fundamental como perpetuador de dicha respuesta en los pacientes talcados. Por otra parte, la respuesta al mismo, en el grupo de pacientes en los que la pleurodesis es efectiva es mucho mayor, tanto si consideramos el porcentaje de PMNs en términos absolutos (figura 6), como al evaluar los incrementos que los pacientes tienen respecto a sus valores basales (figura 7). Al considerar la concentración de PMNs en el espacio pleural y no su recuento diferencial, obtenemos resultados similares, si bien: 1) la respuesta post-biopsia en el grupo EXITO es más intensa, siendo significativamente superior a la del grupo CONTROL y 2) a las 24 y 48 horas el incremento de la concentración de PMNs en el grupo FRACASO es superior a la del grupo CONTROL. El primer punto podría ser explicado por el reclutamiento inicial de otras células además de los PMNs; este reclutamiento inicial, principalmente células mononucleares, haría que la proporción de PMNs fuera menor. El segundo hallazgo creemos que no resulta significativo, al contrario que los referentes al recuento diferencial, ya que existe una gran dispersión de los valores en los diferentes pacientes (figura 9).

La relación entre la persistencia del reclutamiento de PMNs desde el torrente circulatorio, -ya que debemos recordar que la vida media del PMN es de unas 3 horas, por lo que el incremento que cuantificamos a las 3, 24 y 48 horas supone la llegada de

nuevos PMNs al espacio pleural- y la sinfisis de las dos hojas pleurales puede establecerse a dos niveles (figura 33):

1) PMNs y monocitos.

Por un lado, el péptido quimiotáctico para monocitos (MCP-1) parece jugar un papel preponderante en el reclutamiento de monocitos al espacio pleural en derrames pleurales de diversas etiologías, incluida la neoplásica¹⁴⁷. El MCP-1 es una proteína de 8,4 kDa, que puede ser producida por varios tipos celulares como células mononucleares¹⁹⁴, endoteliales, epiteliales^{195,196} y varios tipos de células tumorales^{197,198}. Además, en un estudio realizado por Antony y colaboradores se sugiere que los PMNs podrían participar en el reclutamiento de monocitos al espacio pleural y al desarrollo de granulomas. Encuentran como se produce un factor quimiotáctico para monocitos en conejos a los que se instila intrapleuralmente BCG, lo que no ocurría en conejos neutropénicos¹⁵⁹. En un reciente trabajo Antony y colaboradores han establecido que la liberación de MCP-1 por las células mesoteliales puede jugar un papel importante en el reclutamiento de monocitos al espacio pleural. En dicho trabajo encuentran que la liberación de MCP-1 por las células mesoteliales es máxima a las 4 horas de estimular su producción mediante LPS, TNF- α o IL-1 β ¹⁴⁷. Este hecho enlazaría con la discordancia existente entre el incremento post-biopsia de la concentración el líquido pleural y su recuento diferencial en el grupo EXITO; el escaso incremento de este último se debería principalmente al reclutamiento de células mononucleares de forma precoz.

2) PMNs y sistema coagulación/fibrinólisis.

En segundo lugar, cabe preguntarse si la interrelación de los PMNs con el sistema de coagulación/fibrinólisis, haría que en el grupo EXITO el mayor reclutamiento de PMNs se relacionara con un incremento de la actividad procoagulante. Strange y colaboradores demostraron que la trombina incrementa la permeabilidad del mesotelio para productos implicados en la respuesta inflamatoria como la IL-1 y el TNF- α , los cuales inducirían la producción de IL-8 por parte de las células mesoteliales¹⁹⁹. Previamente nuestro grupo ha demostrado que tanto en los pacientes en los que se realiza un talcaje como en los que se efectúa una toracoscopia sin talcaje se produce un aumento de la actividad procoagulante, medida a través del complejo trombina-antitrombina (TAT), y que los pacientes en los que fracasa la pleurodesis muestran un incremento de la actividad fibrinolítica a las 3 horas del talcaje, mientras que aquellos pacientes en los que la pleurodesis es un éxito, tienen un descenso de la actividad fibrinolítica a las 24 horas^{165,166}.

Recordemos que los PMNs contienen enzimas proteolíticas que pueden ser

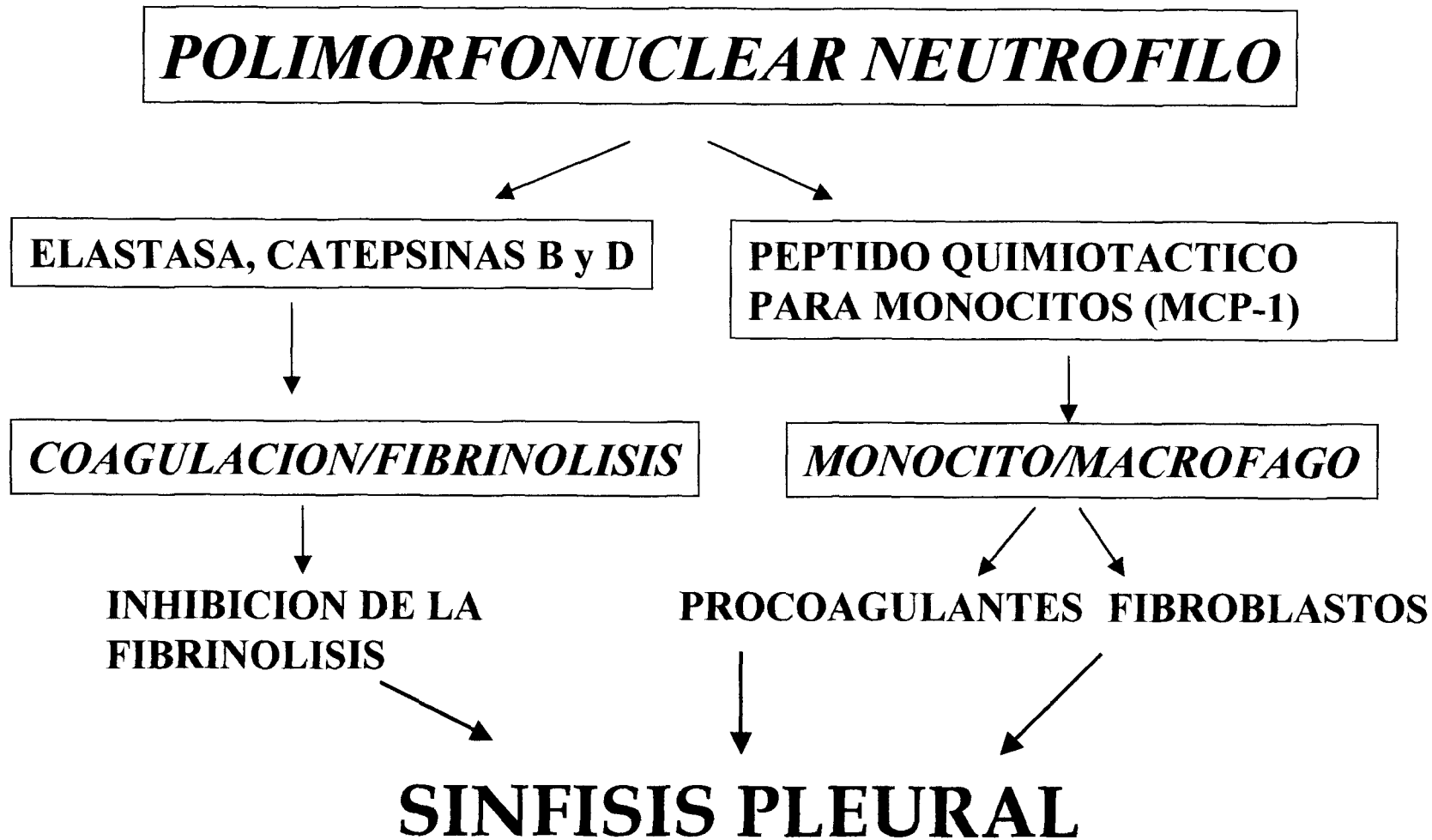


Figura 33.- Relación entre la persistencia de PMNs en el espacio pleural tras el talcaje y la sínfisis pleural.

liberadas a la circulación o al intersticio mediante secreción o lisis celular. Entre estas enzimas se encuentran la elastasa y las catepsinas B y D.

La elastasa leucocitaria posee capacidad fibrinógeno y fibrinolítica, y adicionalmente es capaz de convertir el plasminógeno en mini-plasminógeno, el cual es más sensible que el plasminógeno a la activación por el t-PA^{172,173-175,178,179}. Al favorecer la degradación de la fibrina, la liberación de esta enzima se opondría al proceso de la sínfisis pleural, sin embargo gracias a los trabajos de Basch-Gansmo y colaboradores hoy sabemos que esta enzima, además, tiene la capacidad de reducir el efecto estimulante que el depósito de fibrina ejerce sobre el activador tisular del plasminógeno (t-PA)¹⁸¹. Cuando dicho grupo ha investigado el efecto neto de estas dos acciones opuestas encontró que, en presencia de grandes cantidades de elastasa, tras estimular la liberación de t-PA por oclusión venosa se produce un predominio del efecto procoagulante y se hipotetiza que este efecto se pueda producir “in vivo” en determinadas circunstancias: por ejemplo, en la sepsis, con incremento masivo de estas células, o cuando existe una estrecha proximidad entre la elastasa y sus substratos, principalmente el fibrinógeno, circunstancia en la cual parece disminuir el acceso de antiproteasas plasmáticas¹⁸². ¿Se dan estas circunstancias en el espacio pleural?. Nosotros pensamos que esta es una hipótesis muy atractiva, aunque sería necesaria, sin duda, la determinación de la elastasa leucocitaria en el espacio pleural de los pacientes talcados para aportar nuevos datos en este sentido.

Las catepsinas B y D reducen los antígenos del t-PA e incrementan tanto el nivel de antígenos como la actividad del PAI-1 en cultivos de células endoteliales de vena umbilical, por lo cual muestran una tendencia procoagulante¹⁸³.

6. INTERLEUKINA-8.

Estudios realizados con microscopía intravital han identificado una serie de fases que afectan a la emigración de los leucocitos desde el torrente circulatorio hasta el espacio extravascular. En un primer momento las células leucocitarias ruedan sobre las células endoteliales de las vénulas postcapilares, adyacentes al espacio extravascular de la inflamación. A continuación algunas de estas células se adhieren firmemente a las células endoteliales y se produce la diapédesis entre dichas células, con migración al tejido subendotelial. La fase de rodamiento (“rolling”) es mediada por interacciones de baja afinidad entre la L-selectina y carbohidratos, presentes en la membrana leucocitaria, y el ligando para la L-selectina, y las selectinas P y E presentes en la membrana de la célula endotelial. En la adhesión y posterior diapédesis se producirán uniones de alta afinidad entre las integrinas B₁, B₂ y B₃, de la membrana leucocitaria y las proteínas de adhesión de la célula endotelial (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, MadCAM-1 y PECAM-1)²⁰⁰. El reclutamiento selectivo de un determinado subtipo leucocitario parece depender de la combinación de las tres selectinas y sus múltiples ligandos carbohidratados, y de las integrinas y sus moléculas de adhesión, la expresión en la membrana de estas moléculas es determinada por la presencia de una determinada citokina. Así, en el caso de los PMNs la presencia de IL-8 determinará que el reclutamiento sea selectivo para este subtipo leucocitario y la creación de un gradiente quimiotáctico transendotelial producirá la fase de migración transendotelial²⁰⁰⁻²⁰².

En el caso del espacio pleural es necesaria la presencia de este gradiente quimiotáctico para que se produzca el reclutamiento de PMNs. Trabajos previos ponen de manifiesto la capacidad de las células mesoteliales para crear un gradiente quimiotáctico al producir IL-8 de forma polarizada en respuesta a estímulos inflamatorios inespecíficos^{143,203}. Estudios “in vitro” demuestran que la instilación de talco en el espacio pleural induce la producción de IL-8 por las células mesoteliales^{156,157}, y el mecanismo por el que este hecho se produce está relacionado con la fagocitosis de las partículas de talco por las células mesoteliales¹⁵⁸.

Cuando consideramos de forma global a todos los pacientes que fueron talcados durante la toracoscopia encontramos que la extensión de las lesiones neoplásicas en el espacio pleural se correlacionó de forma significativa con:

- 1) La concentración basal de PMNs en el líquido pleural (figura 12).
- 2) La concentración basal de IL-8 en el líquido pleural (figura 21).

Así, podemos pensar que el mesotelio de estos pacientes presentaba un estado basal de activación que estaría determinado por la presencia de células neoplásicas y relacionado con su extensión.

La IL-8 se elevó en los tres grupos de pacientes, pero esta elevación comenzó a

ser significativa a las 24 horas del talcaje (figuras 10 y 11). El hecho de que la elevación ocurriera también en el grupo CONTROL, nos hace suponer que la presencia de estímulos inespecíficos inflamatorios también contribuye a la producción de IL-8 por la célula mesotelial, además del estímulo que supone el talco. Diversos estudios establecen que la IL-8 es el principal agente quimiotáctico para PMNs en los derrames pleurales, pero no el único^{142,155,170,205}. La discordancia existente entre el paso de PMNs al espacio pleural y la producción de IL-8 después de la realización de las biopsias y a las 3 horas de la toracoscopia, podría justificarse por la existencia de otro agente quimiotáctico para PMNs en esta fase precoz de la respuesta al talco. En las figuras 23, 24 y 25 se puede apreciar como en los tres grupos existe un incremento menor en la producción de IL-8 de forma precoz, y un paso importante de PMNs al espacio pleural tanto si consideramos el recuento diferencial como los valores absolutos de concentración (figuras 26, 27 y 28). Antony y colaboradores han determinado como las células mesoteliales son capaces de producir la Proteína Activadora de Neutrófilos (ENA-78), un potente agente quimiotáctico para PMNs, que parece ser responsable hasta del 65% de la actividad quimiotáctica en derrames paraneumónicos. Cabría hipotetizar si la ENA-78, o bien otra citokina, puede actuar en un primer momento antes de que aparezca la IL-8²⁰⁴.

El incremento máximo ocurrió en los tres grupos a las 48 horas y fue superior en el grupo EXITO. El grupo FRACASO tuvo un incremento medio inferior a los otros dos grupos (figura 11). Así pues, es posible que la capacidad del mesotelio de estos pacientes para producir IL-8 sea inferior. Este hecho podría explicarse por dos motivos:

1) Los pacientes del grupo FRACASO mostraban una mayor extensión de las lesiones pleurales, por lo cual la extensión de mesotelio sano sería inferior en este grupo (tabla 5).

2) Que el mesotelio sano de este grupo de pacientes tuviera una capacidad inferior al de los otros grupos para producir IL-8. El grupo FRACASO mostró una IL-8 basal mayor que los otros dos grupos (figura 10). Estos valores de IL-8 se correlacionaron positivamente con la extensión de las lesiones pleurales (figura 13), lo que no ocurrió en los demás grupos aunque sí al considerar de forma conjunta a todos los pacientes talcados (grupo EXITO + grupo FRACASO) (figura 12). En este mismo grupo encontramos como el incremento medio de IL-8 que experimentaron los pacientes a las 3 y 24 horas (figuras 15 y 16) del talcaje presentó una correlación significativa e inversa, con la extensión de las lesiones neoplásicas, siendo esta correlación casi significativa a las 48 horas ($p=0,06$) (figura 17). Es decir, cuanto mayor extensión de la superficie pleural ocupó el tumor, menor fue el incremento de IL-8 en el espacio pleural que sufrió el paciente. Esto sugiere que el mesotelio sano de estos pacientes estaría estimulado hasta un umbral submáximo para producir IL-8, y que tras la instilación del talco la célula mesotelial fuera incapaz de responder de una forma adecuada, lo que podríamos denominar “agotamiento funcional” de la célula mesotelial.

En el grupo FRACASO encontramos como a las 48 horas del talcaje existió una neta diferencia entre el incremento de IL-8 respecto al valor basal y el incremento de PMNs, que fue inferior (figuras 24 y 27). Esta discordancia no existió en el grupo EXITO por lo que cabría preguntarse qué factores, además de la IL-8 producen la persistencia del aflujo de PMNs al espacio pleural en los pacientes con pleurodesis fallida. Debemos preguntarnos si el talco generaría un agente quimiotáctico diferente de la IL-8 cuyo efecto persistiera en el tiempo. De igual forma, en el grupo CONTROL también hallamos una discordancia entre el incremento de IL-8, que es superior, y el incremento a nivel de PMNs a las 48 de la realización de la toracoscopia (figuras 25 y 28).

7. LESIONES NEOPLÁSICAS PLEURALES Y RECLUTAMIENTO DE POLIMORFONUCLEARES NEUTROFILOS

Al analizar de forma global a todos los pacientes talcados encontramos como el reclutamiento de PMNs al espacio pleural, tanto al valorar el recuento diferencial como en valores absolutos, se correlacionó de forma inversa con la extensión de las lesiones neoplásicas (figuras 18, 19, 20 y 22). Podríamos pensar que esta capacidad para reclutar PMNs al espacio pleural en respuesta al talco guardara relación con la producción de un potente agente quimiotáctico como la IL-8. Sin embargo al medir el incremento en la producción de esta interleukina no hallamos correlación significativa con la extensión de las lesiones.

Cuando analizamos por separado los pacientes talcados, vemos como mientras en el grupo EXITO la extensión de las lesiones neoplásicas de la pleura se correlaciona de forma inversa con el reclutamiento de PMNs (figuras 18, 19 y 20), pero no con la producción de IL-8 que tiene lugar después del talcaje (figuras 15, 16 y 17), en el grupo FRACASO se da una correlación inversa con la producción de IL-8 pero no con el reclutamiento de PMNs. En el grupo EXITO, donde existe un mesotelio relativamente conservado, la extensión de las lesiones no parece interferir en la capacidad de producción de IL-8 por parte del mismo; sin embargo, sí que interfiere con el paso de PMNs a la cavidad pleural. En el grupo FRACASO, con una mayor afectación de la pleura, sobre todo la pleura parietal (tabla 5), y una menor cantidad de mesotelio sano, una mayor extensión del tumor sí afecta la capacidad de producción de IL-8 pero no el reclutamiento de PMNs. Para explicar estos hallazgos, podemos referirnos de nuevo al “agotamiento funcional” que parece existir en los pacientes con un escaso mesotelio sano (grupo FRACASO): en ellos una mayor afectación pleural se correlacionará con un descenso de la IL-8, pero el reclutamiento de PMNs, menos intenso en este grupo, no parece afectarse. En el grupo EXITO aunque la producción de IL-8 se conserve relativamente indemne, el reclutamiento de PMNs sí se modificará por la extensión de las lesiones; esto es debido a que aunque la IL-8 es un factor muy importante en el reclutamiento de los PMNs, como ya referimos, otros factores como los locales propios del endotelio vascular (moléculas de adhesión), también intervienen en las distintas fases del reclutamiento, así como otras interleukinas. En este sentido el mesotelio pleural, podría jugar también un papel en el reclutamiento de PMNs al espacio pleural. En un reciente trabajo Holm y colaboradores establecen cómo el paso de PMNs a la cavidad pleural dependerá de la expresión por estas células de ICAM-1²⁰⁶. En este sentido, en un trabajo realizado por Hoffmann y colaboradores se encontró que existían niveles elevados de las formas solubles de LFA-3 e ICAM-1 en derrames pleurales malignos, y se hipotetiza que podrían actuar bloqueando los receptores leucocitarios y disminuyendo la citotoxicidad de estas células²⁰⁷.

8. ANALISIS DEL GRUPO DE PACIENTES NEOPLÁSICOS EN LOS QUE NO SE REALIZÓ PLEURODESIS CON TALCO

Es indudable que la presencia de afectación neoplásica del espacio pleural produce una activación del fenómeno inflamatorio diferente a la que ocurre en otras enfermedades de la pleura no neoplásicas. Cabría preguntarnos de qué forma responde la pleura en aquellos pacientes con una neoplasia pleural secundaria, cuando realizamos una toracoscopia sin pleurodesis. ¿Sería suficiente para desencadenar el proceso que lleva a la sínfisis de las dos hojas pleurales?. Un estudio previo responde a esta pregunta: el drenaje por sí solo puede conseguir hasta un 60% de eficacia en la sínfisis pleural, aunque en el mismo trabajo se consigue una eficacia del 100% empleando talco²⁰⁸.

Cuando dividimos el grupo CONTROL, según la etiología del derrame pleural en este grupo de pacientes, observamos que la capacidad para producir IL-8 sigue un curso en el tiempo paralelo, pero inferior, al que presenta el grupo EXITO (figura 31). Al valorar el paso de PMNs al espacio pleural vemos, cómo este grupo de pacientes neoplásicos muestra unos resultados claramente inferiores a los del grupo EXITO (figuras 29 y 30), de ahí que podamos deducir que el talco tendrá no solamente un efecto en la *persistencia de la respuesta inflamatoria* sino en la *intensidad de la misma*, que será determinante para conseguir la sínfisis de las dos hojas pleurales.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

A la luz de los resultados ya comentados en el texto quedan por dilucidar dos preguntas:

1) ¿Podrían las enzimas contenidas en los gránulos de los PMNs (elastasa, catepsinas) que pasan al espacio pleural, ejercer una actividad procoagulante en alguna circunstancia?

2) ¿Qué factor quimiotáctico es el responsable del reclutamiento inmediato y precoz de PMNs al espacio pleural?

Además de estas cuestiones que se plantean en el terreno de la investigación básica, y puesto que parece que el aflujo de PMNs al espacio pleural y sobre todo su persistencia en el mismo se relacionan con la efectividad de la sínfisis pleural, una futura línea de investigación podría centrarse en la utilidad de inducir el paso de PMNs al espacio pleural mediante agentes con poder quimiotáctico como la IL-8.

Si asumimos la existencia de un mesotelio agotado en los pacientes en los que falla la pleurodesis, podríamos pensar que eliminando tejido tumoral antes de realizar la misma, sin dañar al mesotelio, produciríamos: a) por un lado un descenso del estímulo que supone la existencia del tejido tumoral sobre la activación de dicho mesotelio sano, con lo que conseguiríamos una disminución del “agotamiento funcional”, al que ya nos hemos referido a lo largo del texto; y b) un aumento de la cantidad de mesotelio disponible para participar en la respuesta inflamatoria. A este respecto, no parece de utilidad la utilización de una quimioterapia adyuvante “pre-talcaje”, ya que se produce una necrosis del tejido tumoral que no se ve sustituido por mesotelio sano, con aparición tras la toracoscopia de complicaciones como fistulas broncopleurales, que dificultan la re-expansión del pulmón y por lo tanto la pleurodesis. La investigación de otros tratamientos antitumorales más selectivos, y menos agresivos para el mesotelio sano, podría ser de utilidad en el futuro.

10. CONSECUENCIAS PRACTICAS

La utilidad práctica de los hallazgos encontrados en este estudio radica en su valor para monitorizar los resultados de la pleurodesis “in vivo”

En el momento actual nuestro grupo de trabajo, ya está utilizando de forma práctica el recuento diferencial de PMNs combinado con los valores de Dímero-D, para monitorizar la marcha del proceso sinfisante. En aquellos pacientes en los que se observa una elevación marcada en el recuento diferencial de PMNs junto con una caída del Dímero-D a las 24-48 horas es de esperar un resultado satisfactorio en la sínfisis pleural; sin embargo, en los que no se producen estos dos hechos es poco probable que consigamos la sínfisis de las dos hojas pleurales, por lo que deberemos tener precaución antes de decidir la retirada del drenaje torácico, y quizá se debería mantener éste por más tiempo y con una pauta de aspiración más intensa.

VI. CONCLUSIONES

1) *La toracoscopia induce una respuesta inflamatoria tanto si se instila talco durante la misma como si no, aunque en algunos pacientes, ésta no va a ser suficiente para lograr la pleurodesis.*

2) *Aquellos pacientes en los que se consigue la sínfisis de las dos hojas pleurales van a presentar un incremento significativo en la producción de IL-8 y en el paso de PMNs al espacio pleural, más intenso que el que se produce en pacientes en los que falla la pleurodesis y en los pacientes en los que no se instila talco.*

3) *En los pacientes con **pleurodesis fallida** existe una **mayor producción de IL-8** antes de la toracoscopia que en aquéllos en los que tiene éxito, lo que parece estar relacionado con una mayor afectación tumoral.*

4) *El mesotelio de éstos pacientes **produce menos IL-8** en respuesta al talco, lo que parece estar en relación con un agotamiento funcional de las células mesoteliales y posiblemente, con una menor extensión del mesotelio sano.*

5) *En las primeras horas que siguen a la instilación del talco en la superficie pleural existe una discordancia entre el incremento en la IL-8 y el reclutamiento de PMNs, y es posible que en este período otra citoquina sea la responsable del reclutamiento de PMNs al espacio pleural.*

6) *Aunque en valores absolutos no hemos encontrado ninguna correlación entre la IL-8 y los PMNs, ni a nivel del recuento diferencial ni de concentración en líquido pleural, sí la hemos establecido entre los incrementos que se producen respecto a los valores basales entre **IL-8 y concentración de PMNs a las 24 horas del talcaje.***

7) *El mesotelio de los pacientes con pleurodesis eficaz es capaz de producir IL-8 adecuadamente en respuesta al talco, de manera que una mayor extensión neoplásica no provoca una menor producción de IL-8 en este subgrupo.*

8) *El talco parece ser responsable, no sólo de una mayor respuesta inflamatoria, sino de la persistencia en el tiempo de esta respuesta.*

9) *El reclutamiento de PMNs al espacio pleural se va a relacionar con la eficacia de la sínfisis pleural. La producción de IL-8 por la célula mesotelial va a jugar un papel importante, pero no el único, en este resultado.*

VII. RESUMEN.

Partiendo del hecho de que la respuesta inflamatoria juega un papel fundamental en la pleurodesis con talco, y de que el mesotelio pleural sano representa un paso fundamental en la génesis de la misma y en la llegada de las células inflamatorias, principalmente polimorfonucleares neutrófilos (PMNs), al espacio pleural, nos hemos planteado si la capacidad para producir interleukina 8 (IL-8) por las células mesoteliales y reclutar PMNs a la cavidad pleural, tiene algún papel en el fracaso o el éxito de la pleurodesis con talco.

Así, hemos determinado de forma seriada la concentración celular, el recuento diferencial de PMNs, la concentración de PMNs y los niveles de IL-8, tras la toma de biopsias, a las 3, 24 y 48 horas; y a los 7-15 días y 1 mes de la misma. Y los incrementos de estos valores respecto a los valores basales, previos a la realización de la toracoscopia.

Se incluyeron 130 pacientes en el estudio, de los cuales 10 fueron excluidos. De los 96 pacientes en los que se realizó una pleurodesis obtuvimos un resultado óptimo en 72 pacientes que constituyeron el GRUPO EXITO. En 24 pacientes la pleurodesis fracasó (GRUPO FRACASO). Los 24 pacientes en los que se realizó toracoscopia sin pleurodesis constituyeron el GRUPO CONTROL.

En los tres grupos encontramos como se produce un paso de PMNs al espacio pleural, tanto si realizamos una pleurodesis como si no. En el GRUPO EXITO el recuento diferencial de PMNs en valores absolutos fue significativamente mayor que en el GRUPO FRACASO a las 3 y 24 horas. Los incrementos respecto a los valores basales fueron significativamente mayores que en el GRUPO FRACASO a las 3 y 24 horas y respecto al GRUPO CONTROL a las 48 horas.

Los niveles basales de IL-8 fueron mayores en el GRUPO FRACASO que en los otros dos grupos, siendo la diferencia estadísticamente significativa respecto al GRUPO CONTROL. El incremento de IL-8 respecto a sus valores basales fué mayor en el GRUPO EXITO, alcanzando una diferencia significativa respecto al GRUPO FRACASO a las 3 y 24 horas.

Encontramos una discordancia en los tres grupos después de la realización de las biopsias y a las tres horas de la pleurodesis, de manera que existió un incremento menor en la producción de IL-8 y un paso importante de PMNs al espacio pleural, lo que nos hace pensar en la posibilidad de algún agente quimiotáctico diferente a la IL-8, sea responsable del reclutamiento de PMNs de forma más precoz.

La extensión de las lesiones neoplásicas en la cavidad pleural se correlacionó con los niveles de IL-8 y el recuento diferencial de PMNs basales y de forma inversa con el incremento en los niveles de IL-8 y de PMNs a las 3 horas de la pleurodesis, lo cual apoya la importancia del mesotelio sano en este sentido. Al considerar de forma aislada los grupos FRACASO y EXITO, en el primero se mantuvo esta correlación inversa respecto al incremento de IL-8 a las 3 y 24 horas; y en el segundo respecto al incremento en el recuento diferencial de PMNs a las 3 horas.

Así, en aquellos pacientes en los que la pleurodesis es eficaz se produce una respuesta inflamatoria más potente, como parece apoyar el mayor incremento en IL-8 y PMNs.

En aquellos pacientes en los que falla la pleurodesis existe una mayor producción de IL-8 y un mayor recuento diferencial de PMNs antes de la toracoscopia que en aquellos en los que es eficaz y esto se correlaciona con la extensión de las lesiones pleurales. Además la producción de IL-8 por el mesotelio sano en respuesta a la instilación de talco en estos pacientes está disminuida, lo que podría estar en relación con un agotamiento funcional de la célula mesotelial y una menor extensión del mesotelio sano.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. **Agostoni E, D'Angelo E.** Thickness and pressure of the pleural liquid at various heights and with various hydrothoraces. *Respir Physiol* 1969; 6: 330-342.
2. **Agostoni E.** Mechanics of the pleural space. *Physiol Rev* 1972; 52: 57-128.
3. **Staub NC, Wiener-Kronish JP, Albertine KH.** Transport through the pleura. Physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space. In: *Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. The pleura in health and disease. New York: Marcel Dekker, 1985; 169-193.*
4. **Stauffer JL, Potts DE, Sahn SA.** Cellular content of the normal rabbit pleural space. *Acta Cytol* 1978; 22:570-574.
5. **Cooray GH.** Defense mechanisms in the mediastinum with special reference to the mechanics of pleural absorption. *J Pathol Bacteriol* 1949; 6: 551-567.
6. **Andrews PM, Porter KR.** The ultrastructural morphology and possible functional significance of mesothelial microvilli. *Anat Rec* 1973; 177: 409-426.
7. **Wang NS.** The regional difference of pleural mesothelial cells in rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 623-633.
8. **Leak LV, Rahil L.** Permeability of the diaphragmatic mesothelium: the ultrastructural basis for stomata. *Am J Anat* 1978; 151: 557-594.
9. **Wang NS.** The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 12-20.
10. **Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Roos JP, Staub NC.** Structure, blood supply and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. *Am J Anat* 1982; 165: 227-294.
11. **McLaughlin RF, Tyler WS, Canada RO.** A study of the subgross pulmonary anatomy in various animals. *Am J Anat* 1961; 108: 149-165.
12. **McLaughlin RF.** Bronchial artery distribution in various animals and humans. 1983; 128: 557-558.
13. **McLaughlin RF, Tyler WS, Canada RO.** Subgross pulmonary anatomy of the rabbit, rat, and guinea pig with additional notes on the human lung. *Am Rev Respir Dis* 1966; 94: 380-387.
14. **Miller WS.** *The lung. 2nd ed. Springfield IL: Charles C Thomas, 1947; 89:118.*
15. **Naigaishi C.** Functional anatomy and histology of the lung. *Baltimore: Univ Park Press, 1972; 79-179.*

16. **Testut L.** *Traité d'anatomie humaine. Tome 3, 8th ed. Paris: Doin, 1930; 1003.*
17. **Testut L, Jacob O.** *Traité d'anatomie topographique. Vol I, 5th ed. Paris: Doin 1928; 841.*
18. **Leak LV.** Gross and ultrastructural morphologic features of the diaphragm. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: S3-S21.
19. **Bernaudin JF, Fleury J.** Anatomy of the blood and lymphatic circulation of the pleural serosa. *In: Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. The pleura in health and disease. New York: Marcel Dekker, 1985; 101-124.*
20. **Altose MD.** Mecánica pulmonar. *In: Fishman, ed. Tratado de Neumología. Capítulo 12. Ediciones Doyma, 1991; pp. 158-170.*
21. **Miserocchi G.** Pleural pressures and fluid transport. *In: Crystal RG, West JB, ed. The Lung: Scientific Foundations. Chapter 5.1.1.7. New York. Raven Press, 1991; pp. 885-893.*
22. **Negrini D.** Integration of capillary, interstitial and lymphatic function in the pleural space. *In: Reed RK, McHale NG, Bert JL, Winlove CP, Laine GA, eds. Interstitium Connective Tissues and Lymphatics. London. Portland Press, 1995; pp 283-299.*
23. **Miserocchi G, Negrini D, Gonano C.** Direct measurements of interstitial pulmonary pressure in situ lung with intact pleural space. *J Appl Physiol* 1990; 69: 2168-2174.
24. **Negrini D, Ballard ST, Benoit JN.** Contribution of lymphatic myogenic activity and of respiratory movements to pleural lymph flow. *J Appl Physiol* 1994; 76: 2267-2274.
25. **Negrini D, Pistolesi M, Miniati M, Bellina CR, Giuntilli C, Miserocchi G.** Regional protein absorption rates from the pleural cavity in dogs. *J Appl Physiol* 1985; 58: 2062-2067.
26. **Miserocchi G, Negrini D, Mukenge S, Turconi P, Del Fabbro M.** Liquid drainage through the peritoneal diaphragmatic surface. *J Appl Physiol* 1989; 66: 1579-1585.
27. **Miserocchi G, Negrini D.** Contribution of Starling and lymphatics flows to pleural liquid exchange in anesthetized rabbits. *J Appl Physiol* 1986; 61: 325-330.
28. **Miserocchi G, Pistolesi M, Miniati M, Bellina CR, Negrini D, Giuntilli C.** Pleural liquid pressure gradients and intrapleural distribution of injected bolus. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1984; 56: 526-532.
29. **Miserocchi G, Venturoli D, Negrini D, Gilardi MC, Bellina RC.** Intrapleural fluid movements described by a porous flow model. *J Appl Physiol* 1992; 73: 2511-2516.

30. **Negrini D, Miserocchi G.** Size-related differences in parietal extrapleural and pleural liquid pressure distribution. *J Appl Physiol* 1989; 67: 1967-1972.
31. **Miserocchi G, Venturoli D, Negrini D, Del Fabbro M.** Model of pleural fluid turnover. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1798-1806.
32. **Sahn SA.** The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 184-234.
33. **Jacobaeus HC.** Über die möglichkeit die zystoskopie beim untersuchung seroser hohlungen anzuwenden. *Munch. Med. Wschr.* 1910; 40: 2090.
34. **Sebastián F, Salvatierra A, López J.** La toracosopia. *Madrid: Jarpyo Editores* 1985; 14-15.
35. **Lloyd P.** Thoracoscopy and biopsy in the diagnosis of pleurisy with effusion. *Bull Sea View Hosp.*, 1953; 14: 128-133.
36. **Sutliff WD, Huges F, Richie M.** Pleural biopsy. *Dis Chest* 1954; 331-557.
37. **Loscertales J.** Indicaciones quirúrgicas del neumotórax espontáneo. En: Loscertales J, Ayarra FJ, García Díaz FJ, Arenas C, Rico A. Eds. Neumotórax espontáneo. *Madrid: Elba SA* 1988; 131-133.
38. **Schaberg T, Loddenkemper R.** Toracosopia. Un método útil para el diagnóstico de las enfermedades pulmonares difusas. En: *Rodríguez-Panadero F. (Ed). Patología pleural. Monografías Clínicas en Neumología nº7. Barcelona: Doyma.* 1993; 19-27.
39. **Spengler L.** Zur Chirurgie des pneumothorax: Mitteilung über 10 eigene fälle von geheilten tuberkulösen Pneumothorax, verbunden in 6 Fällen mit gleichzeitiger Heilung der lungentuberkulose. *Beitr Z. Klin Chir* 1906; 49: 68-89.
40. **Bethune N.** Pleural poudrage. A new technique for the deliberate production of pleural adhesions as a preliminary to lobectomy. *J Thorac Surg* 1935; 4: 251-261.
41. **Müller JH.** Über die Verwendung von künstlichen radioaktiven Isotopen zur Erzielung von localisierten biologischen Strahlenwinkurgen. *Experientia* 1945; 1: 199-200.
42. **Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF.** The use of the nirogen mustards in the palliative treatment of carcinoma: with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948; 1: 634-656.
43. **Bateman JC, Moulton B, Larsen NJ.** Control of neoplastic effusion by phosphoramide chemoterapy. *AMA Arch Intern Med* 1955; 95: 713-719.

44. **Shurland LG, Weisberger AS.** Intracavitary 5-fluoruracil in malignant effusions. *Arch Intern Med* 1965; 116: 431-433.
45. **Cunnigham TJ, Olson KB, Horton J.** A clinical trial of intravenous and cavity bleomycin. *Cancer* 1972; 29: 1413-1419.
46. **Cunnigham TJ, Horton H, Olson KB.** Intracavitary bleomycin in the treatment of malignant effusions. *Proc Am Soc Clin Oncol (abstract)* 1972; 496:194.
47. **Paladine W, Cunnigham TJ, Sponzo R, Donaven M, Olson KB, Horton J.** Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. *Cancer* 1976; 38: 1903-1908.
48. **Bitran JD, Brown C, Desser RK, Kozloff MF, Shapiro C, Billings A.** Intracavitary bleomycin for the control of malignant effusions. *J Surg Oncol* 1981; 16: 273-277.
49. **Tattersall MH, Fox RM, Newlandas ES, Woods RL.** Intracavitary doxorubicin in malignant effusions. *Lancet* 1979; i:390.
50. **Desal SD, Figueredo A.** Intracavitary doxorubicin in malignant effusions. *Lancet* 1979; 1(8121): 872.
51. **Rubinson RM, Bolooki H.** Intrapleural tetracycline for control of malignant pleural effusion: a preliminary report. *South Med J* 1972; 65: 847-849.
52. **Rodríguez-Panadero F, Borderas F, López-Mejías J.** Pleural metastatic tumors effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. *Eur Respir J* 1989; 2: 366-369.
53. **Milsom JW, Krom IL, Rheuban KS, Rodgers BM.** Chylothorax: an assessment of current surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 221-227.
54. **Hussain SA.** Pleuroperitoneal shunt. *J Thorac Cardiovasc* 1985; 90: 795.
55. **Rodríguez-Panadero F, Sánchez-Gil R.** Pleurodesis en derrames pleurales malignos. En: *Rodríguez-Panadero F. (Ed). Patología pleural. Monografías Clínicas en Neumología nº7. Barcelona: Doyma. 1993; 19-27.*
56. **Andersen B, Nielsen J.** Recurrence risk in spontaneous pneumothorax. *Acta Chir Scand* 1965, suppl, 356: 160-166.
57. **Wied U, Andersen K, Schultz A, Rasmussen E, Watt-Boelsen S.** Silver nitrate pleurodesis in spontaneous pneumothorax. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1981; 15: 305-307.

58. **Almind M, Lange P, Viskum K.** Spontaneous pneumothorax: Comparison of simple drainage, talc pleurodesis and tetracycline pleurodesis. *Thorax* 1989; 44: 627-630.
59. **Wied U, Halkier E, Hoier-Madsen K, Plucnar B, Rasmussen E, Sparup J.** Tetracycline versus silver nitrate pleurodesis in spontaneous pneumothorax. *J Thorax Cardiovasc Surg* 1983; 86: 591-593.
60. **Donahue DM, Wright CD, Viale G, Mathisen DJ.** Resection of pulmonary blebs and pleurodesis for spontaneous pneumothorax. *Chest* 1993; 104: 1767-1769.
61. **Liu HP, Lin PJ, Hsieh MJ, Chang JP, Chang CH.** Thoracoscopic surgery as a routine procedure for spontaneous pneumothorax: results from 82 patients. *Chest* 1995; 107: 559-562.
62. **Janssen JP, Van Mourik J, Cuesta Valentin M, Sutedja G, Gigengack K, Postmus PE.** Treatment of patients with spontaneous pneumothorax during videothoracoscopy. *Eur Respir J* 1994; 7: 1281-1284.
63. **Harrison LH Jr.** In some cases-avoid talc pleurodesis. *Chest* 1995; 108: 289.
64. **Sudduth C, Sahn SA.** Pleurodesis for nonmalignant pleural effusions. Recommendations. *Chest* 1992; 102: 1855-1860.
65. **Cantó A, Gonzáles A, Moya J et al.** La pleurodesis con talco en los derrames pleurales masivos y recidivantes de las cirrosis hepáticas. *Arch Bronchoneumol* 1989; 25: 256-258.
66. **Izbicki R, Weihing BT, Baker L, Caoili EM, Vaitkevicius VK.** Pleural effusion in cancer patients. A prospective randomized study of pleural drainage with the addition of radioactive phosphorous to the pleural space vs. Pleural drainage alone. *Cancer* 1975; 36: 1511-1518.
67. **Croll MN, Brady LW.** Intracavitary uses of colloids. *Sem Nucl Med* 1979; 9: 108-113.
68. **Gelhorn A, Zaidenweber J, Ultman J, Hirschberg E.** The use of atabrine (Quinacrine) in the control of recurrent neoplastic effusions. *Dis Chest* 1961; 39: 165-176.
69. **Rivas de Andrés JJ.** Pleurodesis. En: *Sebastián F, Salvatierra A, López J. La toracosopia. Madrid: Jarpyo Editores* 1985; 14-15.
70. **Taylor SA, Hooton NS, McArthur AM.** Quinacrine in the management of malignant pleural effusions. *Br J Surg* 1977; 64: 52-53.
71. **Bayly TC, Kisner OL, Sybert A.** Tetracycline and quinacrine in control of malignant pleural effusions. *Cancer* 1978; 41: 1188-1192.

72. **Stiksa G, Korsgaard R, Simonsson BG.** Treatment of recurrent pleural effusion by pleurodesis with quinacrine. Comparison between instillation by repeated thoracenteses and by tube drainage. *Scand J Resp Dis* 1979; 60: 197-205.
73. **Leininger BJ, Barker WL, Langton HT.** A simplified method for management of malignant pleural effusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 58: 758-763.
74. **Anderson AP, Brincker H.** Intracavitary Thio-Tepa in malignant pleural and peritoneal effusions. *Acta Radiol* 1968; 7: 369-378.
75. **Markman M, Cleary S, King ME, Howell SB.** Cisplatin and cytarabine administered intrapleurally as treatment of malignant effusions. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13: 191-193.
76. **Rusch VW, Figlin R, Gidwin D, Piantadosi S.** Intrapleural cisplatin and cytarabine in the management for malignant pleural effusions: a lung cancer study group trial. *J Clin Oncol* 1991; 9: 313-319.
77. **Kefford RF, Woods RL, Fox RM, Tattersall MH.** Intracavitary adriamycin, nitrogen mustard and tetracycline in the control of malignant effusions: a randomized study. *Med J Aust* 1980; 2: 447-448.
78. **Desai SD, Figueredo A.** Intracavitary doxorubicin in malignant effusions [Letter]. *Lancet* 1979; 1: 872.
79. **Masuno T, Kishimoto S, Ogura T, Homna T, Niitani H, Fukuoka M, et al.** A comparative trial of LC9018 plus doxorubicin and doxorubicin alone for the treatment of malignant pleural effusions secondary to lung cancer. *Cancer* 1991; 68: 1495-1500.
80. **Suhrland LG, Weisberger AS.** Intracavitary 5-fluoruracil in malignant effusions. *Arch Intern Med* 1965; 116: 431-433.
81. **Luh KT, Yang PC, Kuo SH, Chang DB, Yu CJ, Lee LN.** Comparison of OK-432 and mitomycin C pleurodesis for malignant pleural effusions caused by lung cancer. *Cancer* 1992; 69: 674-679.
82. **Rosso R, Rimoldi R, Salvati F, De Palma M, Cinquegrana A, Nicolo G, et al.** Intrapleural natural beta interferon in the treatment of malignant pleural effusions. *Oncology* 1988; 45: 253-256.
83. **Bartal AH, Gazitt Y, Zidan G, Vermeulen B, Robinson E.** Clinical and flow cytometry characteristics of malignant pleural effusions in patients after the administration of methylprednisolone acetate. *Cancer* 1991; 67: 3136-3140.

84. **Leahy BC, Honeybourne D, Brear SG, Carroll KB, Thatcher N, Stretton TB.** Treatment of malignant pleural effusions with intrapleural *Corynebacterium parvum* or tetracycline. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 50-54.
85. **Hillerdal G, Kiviloog J, Nou E, Teinholtz L.** *Corynebacterium parvum* in malignant pleural effusion. A randomized and prospective study. *Eur Respir Dis* 1986; 69: 204-206.
86. **Ostrowski MJ, Priestman 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.
87. **Webb HE, Oaten SW, Pike CP.** Treatment of malignant ascitic and pleural effusions with *Corynebacterium parvum*. *Br Med J* 1978; 1: 338-140.
88. **Rossi GA, Felletti R, Balbi B, Sacco O, Cosulich E, Risso A, et al.** Symptomatic treatment of recurrent malignant pleural effusions with intrapleurally administered *Corynebacterium parvum*. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 885-890.
89. **Millar JW, Hunter AM, Horne NW.** Intrapleural immunotherapy with *Corynebacterium parvum* in recurrent malignant pleural effusions. *Thorax* 1979; 35: 56-58.
90. **Felletti R, Ravazzoni C.** Intrapleural *Corynebacterium parvum* in malignant pleural effusion. *Thorax* 1985; 40: 515-518.
91. **McLeod DT, Calverley PM, Millar JW, Horne NW.** Further experience of *Corynebacterium parvum* in malignant pleural effusion. *Thorax* 1985; 40: 515-518.
92. **Casali A, Gionfra T, Rinaldi M, Tonachella R, Tropea F, Ventura E, et al.** Treatment of malignant pleural effusions with intracavitary *Corynebacterium parvum*. *Cancer* 1988; 62: 806-811.
93. **Rubinson RM y Bolooki H.** Intrapleural tetracycline for control of malignant pleural effusion: a preliminary report. *South Med J* 1972; 65: 847-849.
94. **Chernow B, Sahn SA.** Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63: 695-702.
95. **Wallach HW.** Intrapleural tetracycline for malignant pleural effusions. *Chest* 1975; 68: 510-512.
96. **Zaloznik AJ, Oswald SG, Langin M.** Intrapleural tetracycline in malignant pleural effusions. *Cancer* 1983; 51: 752-755.

97. **Fentiman IS, Rubens RD, Hayward JL.** A comparison of intracavitary talc and tetracycline for the control of pleural effusions secondary to breast cancer. *Eur J Cancer Oncol* 1986; 22: 1079-1081.
98. **Kessinger A, Wigton RS.** Intracavitary bleomycin and tetracycline in the management of malignant pleural effusions: a randomized study. *J Surg Oncol* 1987; 36: 81-83.
99. **Garvelyn TR, Michelson MK, Gross BH, Sitrin RG.** Tetracycline pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cancer* 1987; 59: 1973-1977.
100. **Lees AW, Hoy W.** Management of pleural effusions in breast cancer. *Chest* 1979; 75: 51-53.
101. **Sherman S, Grady KJ, Seidman JC.** Clinical experience with tetracycline pleurodesis of malignant pleural effusions. *South Med J* 1987; 80: 716-719.
102. **Landvater L, Hix WR, Mills M, Siegal RS, Aaron BL.** Malignant pleural effusions treated by tetracycline sclerotherapy. *Chest* 1988; 93: 1196-1198.
103. **Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, Einhorn LH, Mandelbaum I, Koeller J, et al.** Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. *Chest* 1991; 100: 1528-1535.
104. **Heffner JE, Unruh LC.** Tetracycline pleurodesis adios, farewell, adieu. *Chest* 1992; 101: 5-7.
105. **Hatta T, Tsubuota N, Yoshimura M, Yanagawa M.** Effect of intrapleural administration of minocycline on postoperative air leakage and malignant pleural effusion. *Kyobu Geka* 1990; 43: 283-286.
106. Mynocycline hydrochloride. In: *McEvoy GK; ed. AHFS Drug Information 92. Bethesda, Maryland: American Society of Hospital Pharmacists; 1992: 318-319.*
107. **Muir JF, Defouilloy C, Ndarurinze S, Hermant A, Quequet PM, Broussier PM, et al.** The use of intrapleural doxycycline by lavage-drainage in recurrent effusions of neoplastic origin. *Rev Mal Respir* 1987; 4: 29-33.
108. **Starkey GW.** Recurrent malignant pleural effusions. *N Engl J Med* 1964; 270: 436-438.
109. **Pearson FG, MacGregor DC.** Talc poudrage for malignant pleural effusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 51: 732-738.
110. **Haupt GJ, Camishion RC, Templeton JY.** Treatment of malignant pleural effusion by talc poudrage. *JAMA* 1960; 172: 918-921.

111. **Camishion RC, Gibbson JH, Nealon TF.** Talc poudrage in the treatment of pleural effusion due to cancer. *Surg Clin North Am* 1962; 42: 1521-1526.
112. **Shedbalkar AR, Head LR, Murphy DF, Mason JH.** Evaluation of talc pleural symphysis in the management of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61: 492-497.
113. **Pizzocaro G, Ravasi GL, Bozzatti F, Vagliani M, La Monica G.** L'intalciamento del cavo pleurico nel trattamento dei versamenti neoplastici recidivanti. *Tumori* 1973; 59: 287-293.
114. **Teijeira J, Sánchez I, Rodríguez JM, Gómez Durán CM.** Símfisis pleural química como tratamiento de los derrames pleurales malignos recidivantes. *Cirugía Española* 1974; 24: 81-84.
115. **Harley HRS.** Malignant pleural effusions and their treatment by intercostal talc pleurodesis. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 173-177.
116. **Chambers JS.** Palliative treatment of neoplastic pleural effusion with intercostal intubation and talc instillation. *West J Surg Obstet Gynecol* 1958; 66: 26-28.
117. **Cantó A, Blasco E, Casillas M, Zarza A, Padilla J, Pastor J, Tarazona V, París F.** Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusion. *Thorax* 1977; 32: 550-554.
118. **Weissberg D.** Talc pleurodesis: a controversial issue. *Poumon-Coeur* 1981; 37: 291-294.
119. **Miguères J, Jover A.** Indications du talcage de pléure sous pleuroscopie au cours des pleurésies malignes récidivantes. *Poumon-Coeur* 1981; 37: 295-297.
120. **Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farise P.** Thoracoscopy in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 588-592.
121. **Viallat JR, Tbianá N, Boutin C, Farisse P, Lejeune C, Carcassone Y.** Pleurésies des hémopaties: Intéret de talcage thoracoscopique. *Rev Pneumol Cin* 1986; 42: 274-278.
122. **Fentiman IS, Rubens RD, Hayward JL.** Control of pleural effusions in patients with breast cancer. A randomized trial. *Cancer* 1983; 52: 737-739.
123. **Cantó A, Rivas J, Moya J, Saumench J, Pac J, Morera E, Ferrer G.** Derrames pleurales de etiología maligna. Utilización del talco, mediante la toracoscopia, como método eficaz de pleurodesis. *Med Clin* 1985; 84: 806-808.
124. **Sanchez-Armengol A, Rodríguez-Panadero F.** Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. *Chest* 1993; 104: 1482-1485.

125. **Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA.** Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994; 120: 56-64.
126. **Rodríguez Panadero F, López Mejías J.** Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 663-667.
127. **Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM.** Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 523-526.
128. **Weissberg D.** Talc and adult respiratory distress syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 474.
129. **Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, Soler P, Gibert C.** Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest* 1984; 86: 795-797.
130. **Boutin C, Viallat JR, Rey F.** A propos du talcage pleural. *Presse Med* 1986; 15: 123.
131. **Almind M, Lange P, Mortensen J.** Long term sequelae after talc pleurodesis for spontaneous pneumothorax. *Pneumologie* 1989; 43: 105-106.
132. **Boutin C, Rey F, Viallat JR.** Etude randomisée de l'efficacité du talcage thoracoscopique et de l'instillation de tétracycline dans le traitement des pleurésies cancéreuses récidivantes. *Rev Mal Resp* 1985; 2: 374.
133. **Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN.** Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 743-748.
134. **Rodríguez-Panadero F, Antony VB.** Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J* 1997; 10: 1648-1654.
135. **Kennedy L, Sahn SA.** Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest* 1994; 106: 1215-1222.
136. **Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg R, Sahn SA.** Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994; 106: 342-346.
137. **Aelony Y.** Talc pleurodesis: talc slurry vs talc poudrage. *Chest* 1995; 108: 289.
138. **Frankel A, Krasna I, Baronofsky ID.** An experimental study of pleural symphysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 42: 43-51.

139. **Thorsrud GK.** Pleural reactions to irritants. An experimental study with special reference to pleural adhesions and concrescence in relation to pleural turnover of fluid. *Acta Chir Scand* 1965; *Suppl* 355: 1-74.
140. **Strange C, Tomlinson JR, Wilson C, Harley R, Miller KS, Sahn SA.** The histology of experimental pleural injury with tetracycline, empyema and carrageenan. *Exp Mol Pathol* 1989; *51*: 205-219.
141. **Rennard SI, Jaurand J, Bignon J, Ferrans VJ, Crystal RG.** Connective tissue matrix of the pleura. In: *Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. The pleura in health and disease. Vol 3. New York: Marcel Dekker; 69-82.*
142. **Lin C, Liu C, Lin C.** Changes in cell population and tumor necrosis factor, interleukin-6 and interleukin-8 in malignant pleural effusions after treatment with intrapleural tetracycline. *Am Rev Respir Dis* 1993; *147*: 1503-1506.
143. **Goodman RB, Wood RG, Martin TR, Hanson-Painton O, Kinasewitz GT.** Cytokine-stimulated human mesothelial cells produce chemotactic activity for neutrophils including NAP-1/IL-8. *J Immunol* 1992; *148*: 457-465.
144. **Antony VB, Owen CL, Hadley KJ.** Pleural mesothelial cells stimulated by asbestos release chemotactic activity for neutrophils in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1989; *139*: 199-206.
145. **Boylan AM, Rüegg C, Kim KJ, Hébert C, Hoeffel JM, Pytela R, Sheppard D, Goldstein IM, Broaddus VC.** Evidence of a role for mesothelial cell-derived interleukin-8 in the pathogenesis of asbestos-induced pleurisy in rabbits. *J Clin Invest* 1992; *89*: 1257-1267.
146. **Antony VB, Godbey SW, Kunkel SL, Hott JW, Hartman DL, Burdick MD, Strieter RM.** Recruitment of inflammatory cells to the pleural space. Chemotactic cytokines, IL-8, and monocyte chemotactic peptide-1 in human pleural fluids. *J Immunol* 1993; *151*: 7216-7223.
147. **Antony VB, Godbey SW, Kunkel SL, Hott JW, Hartman DL, Burdick MD, Strieter RM.** Mesothelial cell release of MCP-1: modulation by inflammatory cytokines. *Am Rev Respir Dis* 1993; *147(4) Part 2 of 2, Suppl*:: A751.
148. **Wiedeman HP, Gee JBL, Lewbuga-MuRasa J.** Mesothelial cell derived soluble factor stimulates fibroblast DNA synthesis (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1983; *127: Suppl*: A279.
149. **Antony VB, Rothfuss KJ, Godbey SW, Sparks JA, Hott JW.** Mechanism of the tetracycline-hydrochloride-induced pleurodesis. Tetracycline-hydrochloride-stimulated mesothelial cells produce a growth-factor-like activity for fibroblasts. *Am Rev Respir Dis* 1992; *146*: 1009-1013.

150. **Denholm, Phan S.** The effects of bleomycin on alveolar macrophage growth factor secretion. *Am J Pathol* 1989; 134: 355-363.
151. **Godbey SW, Holm KA, Yu L, Hott JW, Panadero FR, Antony VB.** Role of mesothelial cell in pleural fibrosis following successful talc poudrage: identification of basic fibroblast growth factor (FGF-2) in pleural fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151, 4 (part 2): A353.
152. **Sahn SA, Good JT Jr.** The of common sclerosing agents on the rabbit pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 65-67.
153. **Good JT Jr, Sahn SA.** Does neutropenia prevents tetracycline induced pleural symphysis (fibrosis)?. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:141.
154. **Rossi GA, Felletti R, Balbi B, Sacco O, Cosulich E, Risso A, et al.** Symptomatic of recurrent malignant pleural effusions with intrapleurally administered *Corynebacterium parvum*. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 885-890.
155. **Miller EJ, Idell S, Tyler TX.** Interleukin-8 in tetracycline-induced pleuritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155, 4 (part 2): A150.
156. **Hartman DL Antony VB, Hott JW , Godbey SW, Yu L, Rodríguez-Panadero F.** Thoracoscopic talc insufflation increases pleural fluid IL-8 levels in patients with malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149, 4 (part 2): A974.
157. **Hartman DL, Godbey SW, Yu L, Antony VB.** Talc stimulates interleukin-8 (IL-8) release by human pleural mesothelial cells (HPMC) in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147, 4 (part 2): A797
158. **Hartman DL, Harger-Allen DC, Godbey SW, Hott L, Yu L, Antony VB.** Phagocytosis of talc particles by human pleural mesothelial cells (HPMC) correlates with IL-8 production. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149, 4 (part 2): A845.
159. **Antony VB, Sahn SA, Antony AC, Repine JE.** Bacillus Calmette-Guérin-stimulated neutrophils release chemotaxins for monocytes in rabbit pleural spaces and in vitro. *J Clin Invest* 1985; 76: 1514-1521.
160. **Good JT, Taryle DA, Hyers TM, Sahn SA.** Clotting and fibrinolytic activity of pleural fluid in a model of pleural adhesions. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 903-908.
161. **Good JT, Hyers TM, Maulitz RM, Kaplan RL, Sahn SA.** An hypothesis for tetracycline induced pleural symphysis: impairment of the fibrinolytic system. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119 Suppl: A118.

162. **Good JT, Jr, Hyers TM, Sahn SA.** Intrapleural heparin prevents tetracycline induced pleural symphysis. *Clin Res* 1980; 28: A56.
163. **Agrenius V, Chmielewska J, Widström O, Blombäck M.** Pleural fibrinolytic activity is decreased in inflammation as demonstrated in quinacrine pleurodesis treatment of malignant pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1381-1385.
164. **Agrenius V, Chmielewska J, Widström O, Blombäck M.** Increased coagulation activity of the pleura after tube drainage and quinacrine instillation in malignant pleural effusion. *Eur Respir J* 1991; 4: 1135-1139.
165. **Rodríguez-Panadero F, Segado A, Martín Juan J, Ayerbe R, Torres I.** Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 785-790.
166. **Segado A.** Estudio de la influencia del equilibrio coagulación-fibrinólisis endopleural en la pleurodesis con talco. *Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla* 1995.
167. **Lenz SP, Green FHY, Murphy PG, Lee M, Hart DA.** Expression of plasminogen activator and plasminogen inhibitor by rat mesothelioma induced by asbestos. *Cancer Lett* 1993; 68: 119-127.
168. **Whawell SA, Wang Y, Fleming KA, Thompson EM, Thompson JN.** Localization of plasminogen activator inhibitor-1 production in inflamed appendix by in situ mRNA hybridization. *J Pathol* 1993; 169: 67-71.
169. **Idell S, Zwieb C, Kumar A, Koenig KB, Johnson AR.** Pathways of fibrin turnover of human pleural mesothelial cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 7: 414-426.
170. **Miller EJ, Idell S.** Interleukin-8: an important neutrophil chemotaxin in some cases of exudative pleural effusions. *Exp Lung Research* 1993; 19: 589-601.
171. **Plow EF, Edgington TS.** An alternative pathway for fibrinolysis. *J Clin Invest* 1975; 56: 30-38.
172. **Moroz LA.** Mini-plasminogen: a mechanism for leukocyte modulation of plasminogen activation by urokinase. *Blood* 1981; 58: 97-104.
173. **Brower MS, Harpel PC.** Proteolytic cleavage and inactivation of α_2 -plasmin inhibitor and C1 inactivator by human polymorphonuclear leukocyte elastase. *J Biol Chem* 1982; 257: 9849-9854.

174. **Plow EF.** Leukocyte elastase release during blood coagulation. A potential mechanism for activation of the alternative fibrinolytic pathway. *J Clin Invest* 1982; 69: 564-572.
175. **Weitz JI, Huang AJ, Landman SL, Nicholson SC, Silverstein SC.** Elastase-mediated fibrinogenolysis by chemoattractant-stimulated neutrophils occurs in the presence of physiologic concentrations of antiproteases. *J Exp Med* 1987; 166: 1836-1850.
176. **Reilly TM, Green G, Timmemans PB.** Tissue plasminogen activator induced secretion of type-1 plasminogen activator in cultured human fibroblasts. *Thromb Res* 1989; 55: 619-625.
177. **Cohen JR, Sarfati I, Birnbaum E, Benacquista T, Wise L.** The inactivation of antithrombin III by serum elastase in patients with surgical infections. *Am Surg* 1990; 56: 668.
178. **Edwards RL, Rickles FR.** The role of leukocytes in the activation of blood coagulation. *Sem Hematol* 1992; 29: 202-212.
179. **Kolev K, Léránt I, Tenekejiev K, Machovich R.** Regulation of fibrinolytic activity of neutrophil leukocyte elastase, plasmin, and miniplasmin by plasma protease inhibitors. *J Biol Chem* 1994; 269(25): 17030-17034.
180. **Basch-Gansmo ET, Halvorsen S, Godal HC, Skjonsberg OH.** Impaired coagulation of fibrinogen due to digestion of the c-terminal end of the A α -chain by human neutrophil elastase. *Thromb Res* 1994; 73: 61-68.
181. **Basch-Gansmo ET, Halvorsen S, Godal HC, Skjonsberg OH.** Degradation of the α -chain of fibrin by human neutrophil elastase reduces the stimulating effect of fibrin on plasminogen activation. *Thromb Res* 1994; 75: 307-317.
182. **Basch-Gansmo ET, Halvorsen S, Godal HC, Skjonsberg OH.** Impaired clot lysis in the presence of human neutrophil elastase. *Thromb Res* 1995; 80: 153-159.
183. **Kimura Y, Yokoi-Hayashi K.** Polymorphonuclear leukocyte lysosomal proteases, cathepsins B and D affect the fibrinolytic system in human umbilical vein endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1310:1-4.
184. **Rodríguez-Panadero F.** Talc pleurodesis for treating malignant pleural effusions. *Chest* 1995; 108: 1178-1179.
185. **Aelony Y, King R, Boutin C.** Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for chronic recurrent pleural effusions. *Ann Intern Med* 1991; 115: 778-782.
186. **Webb WR, Ozmen V, Moulder PV, Shabahang B, Breaux J.** Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 885-886.

187. **Daniel TM, Tribble CG, Rodgers BM.** Thoracoscopy and talc poudrage for pneumothoraces and effusions. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 186-189.
188. **Antony VB, Sahn SA, Repine JE.** Experimental models of inflammation in the pleural space. In: *Chrétien J, Bignon J, Hirsch A eds. The pleura in health and disease. New York: Marcel Dekker 1985; 387-400.*
189. **Sánchez Gil R.** Pleurodesis con talco en los derrames pleurales recidivantes. *Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla 1990.*
190. **Sahn SA, Good JT Jr.** Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988; 108: 345-349.
191. **Good JT Jr, Taryle DA, Sahn SA.** The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 737-741.
192. **Taryle DA, Good JT Jr, Sahn SA.** Acid generation by pleural fluid: possible role in the determination of pleural fluid pH. *J Lab Clin Med* 1979; 93: 1041-1046.
193. **Carvalho P, Kirk W, Butler J, Charan NB.** Effects of tube thoracostomy on pleural fluid characteristics in sheep. *J Appl Physiol* 1993; 74(6): 2782-2787.
194. **Yoshimura T, Robinson EA, Tanaka S, Appella E, Leonard EJ.** Purification and amino acid analysis of two human monocyte chemoattractants produced by phytohemagglutinin-stimulated human blood mononuclear leukocytes. *J Immunol* 1989; 142: 1956.
195. **Elnor SG, Strieter RM, Elnor MV, Rollins BJ, Del Monte MA, Kunkel SL.** Monocyte chemotactic protein gene expression by cytokine-treated human retinal epithelial cells. *Lab Invest* 1991; 64: 819.
196. **Standiford TJ, Kunkel SL, Phan SH, Rollins BJ, Strieter RM.** Alveolar macrophage-derived cytokines induce monocyte chemoattractant protein-1 expression from human pulmonary type II-like epithelial cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 9912.
197. **Graves DT, Jiang YL, Williamson MJ, Valente AJ.** Identification of monocyte chemotactic activity produced by malignant cells. *Science* 1989; 245: 1490.
198. **Mukaida NC, Zacharie CO, Gusella GL, Matushima K.** Dexamethasone inhibits the induction of monocyte chemotactic activating factor production by IL-1 or tumor necrosis factor. *J Immunol* 1991; 146: 1212.
199. **Strange C, Sahn SA.** Rat pleural mesothelial cells impose a barrier to albumin flux that is decreased by free thrombin.. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143, 4 (part 2): A766.

200. **Carlos TM, Harlan JM.** Leukocyte-Endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068-2101.
201. **Butcher EC.** Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell* 1991; 67: 1033.
202. **Schweighoffer T, Shaw S.** Adhesion cascades: diversity through combinatorial strategies. *Curr Opin Cell Biol* 1992; 4: 824.
203. **Zeillemaker AM, Mul FPJ, Van Papendrecht AAGM, Kuijpers TW, Roos D, Leguit P, Verbrugh HA.** Polarized secretion of interleukin-8 by human mesothelial cells: a role in neutrophil migration. *Immunology* 1995; 84: 227-232.
204. **Antony VB, Godbey SW, Holm KA, Hott JW, Burdick MD, Strieter RM.** Mesothelial Cell derived Epithelial Neutrophil activating protein-78 (ENA-78): a major neutrophil chemokine in paraneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153, 4 (part 2): A44.
205. **Boylan AM, Hébert CA, Sadick M, Wong WL, Chuntharapai A, Hoeffel JM, Hartiala KT, Broaddus C.** Interleukin-8 is a major component of pleural liquid chemotactic activity in a rabbit model of endotoxin pleurisy. *Am J Physiol* 1994; 267: L137-L144.
206. **Holm KA, Godbey SW, Yu L, Hott W, Antony VB.** Neutrophil movement through the mesothelial cell(MC) monolayer is dependent on MC expression of ICAM-1. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151, 4 (part 2): A354.
207. **Yanagawa H, Yano S, Haku T, Ohmoto Y, Sone S.** Interleukin-1 receptor antagonist in pleural effusion due to inflammatory and malignant lung disease. *Eur Respir J* 1996; 9(6): 1211-1216.
208. **Sorensen PG, Svendsen TL, Enk B.** Treatment of malignant pleural effusion with drainage with and without instillation of talc. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 131-135.

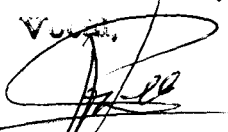
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Reunido el Consejo de Investigación Científica y Tecnológica el día de la fecha, se acordó lo siguiente:

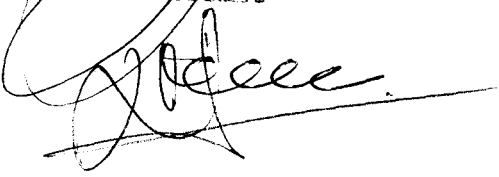
El Dr. Enrique Calderín Osuna
encargado del estudio del papel de la quinostasis
para polimeros nucleares neutros en los
mecanismos de la pleurosis con talco
sobreabundante en la medida
por una limitación

El día 25 de Julio de 2003

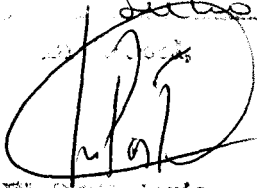
El Vocal,



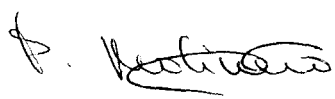
El Presidente



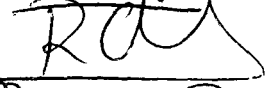
El Secretario,



El Secretario,



El Vocal,



El Doctorado,

