



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO  
CON PLEURODESIS QUÍMICA EN EL HOSPITAL  
GENERAL DE MÉXICO  
“EXPERIENCIA EN 10 AÑOS”

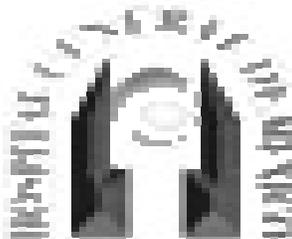
T E S I S D E P O S G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

N E U M O L O G O

P R E S E N T A :

DRA. ANGÉLICA CORONA HERNÁNDEZ



MEXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradezco a mi familia por el apoyo incondicional , por su paciencia, compromiso y cariño, lo que ha hecho posible este logro de mi vida profesional.

Sobre todo en especial a mis maestros por compartir a diario sus conocimientos:

Dr. Gabriel de la Escosura, Dr. Francisco P. Navarro, Dr. Guillermo Cueto, y Raúl Cicero Sabido.

A los médicos adscritos a la Unidad de Neumología por sus enseñanzas y por compartir conmigo su experiencia.

Dr. Alfredo Pérez Romo  
Dr. Abel Pérez  
Dra. Virginia Novelo  
Dra. Laura Escobedo  
Dra. Irma Flores  
Dr. Ángel Ramírez  
Dr. José Antonio Espinoza

Dr. Alejandro Hernández  
Dr. Rafael Páramo  
Dr. Eliseo Espinoza  
Dr. Héctor Succila  
Dr. Jesús Céspedes  
Dra. Erika Fierro

**TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO CON PLEURODESIS  
QUÍMICA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
“EXPERIENCIA EN 10 AÑOS”**

**TESIS QUE PRESENTA**

**ANGÉLICA CORONA HERNÁNDEZ**

Residente de Neumología  
Hospital General de México, O.D.

Para obtener el título de especialista en Neumología

**TUTOR:**

**DR. RAFAEL FRANCISCO PARAMO ARROYO**

Médico Adscrito al Servicio de Neumología

**CO - TUTORES:**

**DR. GABRIEL DE LA ESCOSURA ROMERO**

Profesor Titular del curso de Neumología  
Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios  
Servicio de Neumología  
Hospital General de México, O.D.

**DR. FRANCISCO PASCUAL NAVARRO REYNOSO**

Profesor Adjunto del curso de Neumología  
Director General Adjunto Médico  
Hospital General de México, O. D.

**DR. RAUL CICERO SABIDO**

Facultad de Medicina UNAM  
Servicio de Neumología  
Hospital General de México, O. D.

**DR. EVERARDO ÁLVAREZ HERNÁNDEZ**

Médico Adscrito al Servicio de Reumatología  
Análisis Estadístico

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINAS</b>
I Agradecimientos	1
II Introducción	5-15
III Justificación	16
IV Hipótesis	17
V Objetivos, Diseño	17
VI Material y Métodos	17-18
VII Resultados	19-21
VIII Discusión	22-24
IX Conclusiones	24
X Relación de tablas:	
Tabla I: Método diagnóstico utilizado en la determinación de la neoplasia.	25
Tabla 2 <sup>a</sup> : Aspecto del líquido pleural.	25
Tabla 2b: Características citológicas y químicas del líquido pleural.	25
Tabla 3: Frecuencia de las neoplasias asociadas al derrame pleural.	26
Tabla 4: Agentes esclerosantes más utilizados en pleurodesis.	26
Tabla 5: Frecuencia de complicaciones por la pleurodesis.	26
Tabla 6: Fármaco usado y número de dosis usada.	27
Tabla 7: Fármaco usado y recidivas.	27
Tabla 8: Fármaco usado y complicaciones más frecuentes.	28
XI Grafica 1: Tratamiento del derrame pleural	28
XII Figuras:	
Figura 1, 2: El paciente se sienta cómodamente y se inclina hacia delante, apoyando los brazos sobre una superficie firme	29
Figura 3, 4: Diferentes localizaciones para inserción de sonda de pleurostomía.	29
XIII Anexos	30
VIX Referencias	31-33

## ABREVIATURAS

DPM	Derrame pleural maligno
PQ	Pleurodesis química
PQx	Pleurodesis quirúrgica
LDH	Deshidrogenasa láctica
VEGF	Factor de crecimiento endotelial

## DERRAME PLEURAL

### INTRODUCCIÓN

El derrame pleural, es una entidad clínica común que se presenta en más de un millón de pacientes cada año.<sup>(1)</sup> Es el resultado de la acumulación de líquido en el espacio pleural, es un problema médico común. Este es debido a varios mecanismos, que incluyen el aumento de la permeabilidad de la membrana pleural, el aumento en la presión capilar pulmonar, la disminución de la presión negativa intrapleural, la disminución de la presión oncótica y la obstrucción del flujo linfático.<sup>(2, 3)</sup>

La acumulación de líquido en el espacio pleural, indica la presencia de enfermedad que puede ser pulmonar, pleural o extrapulmonar. Hasta el 22% de estos derrames son malignos, y más de 100,000 requieren de tratamiento anualmente.<sup>(1, 3, 4)</sup> En vista de que el diagnóstico diferencial que hay que hacer en este padecimiento, es extenso, deberá de realizarse un estudio sistemático, que incluya las características clínicas, radiográficas, bioquímicas, estudios diagnósticos invasivos, evolución clínica, donde en este caso se abordara en relación a los derrames pleurales malignos.<sup>(5, 6, 7)</sup>

La incidencia en Estados Unidos del derrame pleural, es de aproximadamente 132 casos por 100 000 habitantes.<sup>(1)</sup> Los derrames infecciosos, tuberculosos y de otras causas, continúan siendo frecuentes en los países en desarrollo, no así en los países desarrollados, en los que la insuficiencia cardíaca, el cáncer, la neumonía y el embolismo pulmonar, son las principales causas de derrame pleural no maligno. El derrame pleural maligno su principal causa es metastásico. El cáncer de mama y de pulmón constituyen más del 75% de todos los casos.<sup>(1, 6)</sup> Cualquier órgano intratorácico con afectación carcinomatosa puede dar derrame pleural maligno. Sin embargo, el espectro de enfermedades que pueden causar un derrame pleural es extenso y oscila entre complicaciones de enfermedades pulmonares y extrapulmonares manifestación de enfermedades sistémicas y enfermedades pleurales propiamente dichas.<sup>(6, 7, 8)</sup>

## ASPECTOS ANATOMICOS DEL ESPACIO PLEURAL

El espacio pleural, mide aproximadamente entre 10-20 micras de ancho, entre la pleura visceral y la parietal. En muchos mamíferos el volumen que existe de líquido pleural es de 0.1 a 0.2 ml/Kg. de peso corporal. El líquido pleural normal, esta libre, es incoloro, con proteínas < de 1.5g/dL. Contiene aproximadamente 1500 células/ml con predominio de monocitos, un pequeño número de linfocitos, macrófagos y células mesoteliales y muy escasos leucocitos polimorfonucleares, con ausencia de eritrocitos.<sup>(9)</sup>

La pleura parietal y visceral se mantienen adosadas y en el hilio son penetradas por los vasos pulmonares y bronquiales y por los bronquios principales con sus nervios y linfáticos acompañantes. El área de las dos superficies pleurales es aproximadamente de 2,000 cm<sup>2</sup>. (en un hombre de 70 Kg.) unidas las cisuras interlobares de la pleura visceral y el receso costofrénico de la pleura parietal.<sup>(10)</sup>

La pleura visceral esta formada por una sola capa de células mesoteliales, una membrana basal y capas de colágena y de tejido elástico, además de microvasos y linfáticos. La célula mesotelial es pleomórfica y varía de ser una célula plana, con un núcleo alargado que no se diferencia completamente del citoplasma, a una de forma cuboidal o columnar, con un núcleo redondo, no obstante sus diferencias, en morfología, las células mesoteliales siempre forman una sola capa en todos los sitios. Las células mesoteliales varían de grosor de 1 a 4 micras y una superficie con un diámetro de 16 a 40 micras y tienen microvellosidades en su superficie, de aproximadamente 0.1micra de diámetro y más de 3 micras de longitud. La densidad de las microvellosidades es mayor en las células mesoteliales de la pleura visceral que en las de la parietal, posiblemente para atrapar glicoproteínas ricas en ácido hialurónico, principalmente en la porción inferior del tórax, para disminuir la fricción entre el pulmón y la pared torácica.<sup>(10)</sup>

Existen aberturas entre las células mesoteliales, estomas, que miden de 2 a 12 milimicras y se observan únicamente en la superficie de la pleura parietal por microscopía electrónica. Estos estomas, comunican directamente con una laguna linfática, el techo contiene montículos de colágena. El estoma es un punto de salida de líquido pleural, proteínas y células que son removidas del espacio pleural.

La pleura parietal humana se nutre por ramas de las arterias intercostales y de la mamaria interna, la pleura mediastinal por ramas de la arteria bronquial, diafragmática superior, mamaria interna y arteria mediastinal y la pleura apical por ramas de arteria subclavia o sus colaterales. El sistema venoso de la pleura parietal drena en las venas bronquiales, la pleura diafragmática se nutre por ramas de la arteria mamaria interna de la aorta torácica y abdominal y de la arteria celiaca; y drena en la cava inferior y el tronco braquiocéfálico.

Los linfáticos de la pleura visceral, han sido estudiados mediante inyecciones de medio de contraste radio opaco. Los linfáticos del pulmón constituyen un plexo superficial situado en el tejido conectivo subpleural, y otro plexo profundo, localizado alrededor de los bronquiolos y los vasos sanguíneos.

Los linfáticos subpleurales, drenan en grandes colectores de vasos linfáticos, situados entre los segmentos y los lóbulos y son más abundantes la superficie mediastinal que en la superficie costal de los pulmones.<sup>(9)</sup>

Los linfáticos pulmonares drenan hacia el hilio, ya sea a través del pulmón o la pleura misma. Las valvas de los linfáticos son abundantes hacia el lado pleural, El drenaje linfático, del espacio pleural, tiene un impacto importante en la producción del líquido pleural, en condiciones normales y en procesos patológicos El drenaje linfático del espacio pleural, se inicia en los estomas, que tienen una densidad en el hombre de cerca de un estoma por milímetro cuadrado, miden 2 x 6 micras de ancho y están localizadas principalmente en el mediastino caudal y sobre la pleura costal y diafragmática. Los estomas conectan con las lagunas linfáticas situadas exactamente por abajo de la capa mesotelial formando valvas. Las lagunas linfáticas drenan en grandes canales linfáticos que corren a lo largo del espacio intercostal y drenan dentro del mediastino.

La pleura de la pared torácica anterior y de la porción anterior del diafragma, drena en nodos linfáticos esternales, la porción media de la pleura diafragmática drena en los nodos del mediastino medio, la porción anterior de la pleura diafragmática, drena en los nodos del mediastino anterior, la porción posterior de la pleura diafragmática drena en los nodos del mediastino posterior y la pleura parietal costal drena en los nodos linfáticos intercostales.

La mayor parte de los linfáticos de la pleura visceral drenan en los nodos linfáticos del mediastino medio, y la pleura visceral de los lóbulos inferiores fluye dentro de los nodos linfáticos del mediastino posterior. <sup>(10)</sup>

### **FORMACIÓN DEL LÍQUIDO PLEURAL**

Normalmente la entrada y salida de líquido y proteínas del espacio pleural, se encuentra en balance, y en un volumen de líquido y una concentración de proteínas constante, cuando se presentan cambios en la presión micro vascular o en la permeabilidad, este balance desaparece con la consiguiente acumulación de líquido y cambios en la concentración de proteínas.

El líquido pleural es, esencialmente líquido intersticial de la pleura parietal, se nutre por la circulación sistémica y de la presión en el espacio pleural es sub atmosférica y menor que la presión en el intersticio del espacio subpleural, existe, un gradiente de presión del intersticio pleural al espacio pleural, el endotelio micro vascular, es la única barrera importante para el intercambio de solutos y agua en el espacio pleural.

La contribución de la pleura visceral a la formación del líquido pleural y concentración de proteínas en el hombre normal, es mínima, debido a la distancia que hay entre los microvasos de la pleura y el mesotelio, también a la baja presión de filtración en la micro circulación de la pleura visceral a medida que las vénulas drenan dentro de las venas pulmonares de baja presión.

El filtrado inicial de proteínas proveniente de la circulación sistémica tiene una concentración de 0.3 a 0.4 g/dL. aproximadamente. Sin embargo mucha del agua filtrada, es absorbida rápidamente dentro de las vénulas de baja presión, concentrándose las proteínas del intersticio a 1-1.5 g/dL. <sup>(10)</sup>

La evidencia para considerar que existe un bajo promedio de filtración, se basa en estudios de equilibrio de albúmina radiomarcada, del espacio intravascular al espacio pleural, se encontró un promedio de líquido pleural de 0.01ml/(Kg/h) o de aproximadamente 7ml/kg día en ovejas de 30Kg. En el hombre la producción normal de líquido pleural es de 0.01 ml/Kg por hora, <sup>(11)</sup> La producción aumentada del líquido es determinado por el proceso inflamatorio.

## FISIOPATOGENÍA

Existen seis mecanismos responsables para la acumulación de un volumen anormal de líquido pleural.

1) Aumento en la presión hidrostática de la circulación micro vascular estudios indican que la presión venosa sistémica es el más importante determinante de la formación de líquido pleural y de su volumen.

La elevación en la presión capilar en cuña es el más importante determinante en el desarrollo del derrame pleural en la insuficiencia cardiaca; el líquido que se pierde en el intersticio pulmonar, se moviliza a través de la barrera mesotelial y por un gradiente de presión intersticio-pleura.

2) Disminución en la presión oncótica, en la circulación micro vascular: pacientes con bajos niveles de albúmina sérica pueden aumentar la tendencia a formar líquido en el intersticio pleural. Esto aumenta el ingreso de líquido bajo en proteínas de la superficie de la pleura parietal con una contribución de la pleura visceral.

3) Disminución en la presión en el espacio pleural. El aumento en la presión negativa pleural junto con un gradiente hidrostático a través de la pleura parietal aumenta la tendencia para la formación de líquido pleural. Además, la separación del pulmón y la pared torácica disminuye el movimiento del líquido del espacio pleural e inhibir el drenaje linfático óptimo. Clínicamente, un gran derrame pleural se presenta cuando existe un colapso pulmonar casi completo.

4) Aumento de la permeabilidad de la circulación microvascular. Más líquido y proteínas pueden perderse a través del pulmón y la microvasculatura pleural debido a mediadores de la inflamación. Además el drenaje linfático está disminuido en la neumonía debido a la oclusión de los estomas de la pleura parietal por fibrina, restos celulares y mesoteliales.

5) Alteración en el drenaje linfático del espacio pleural. El bloqueo en cualquier punto del sistema linfático, del estoma o de los nodos linfáticos mediastinales, secundarios a cáncer o fibrosis, da como resultado acumulación de líquido en el espacio pleural. El aumento en la formación de líquido pleural en el cáncer, puede ser producido, por alteraciones en la permeabilidad micro vascular. Sin embargo los derrames pleurales grandes, son resultado de la afección del sistema linfático.

6) Por filtración de líquido del peritoneo a la cavidad pleural. <sup>(9, 12)</sup>

En cualquiera de las condiciones que produzcan ascitis, provoca un derrame pleural por el paso del líquido a través de los linfáticos diafragmáticos; o de los defectos diafragmáticos. Estos defectos diafragmáticos son pequeños, son menores de un centímetro de diámetro.

El líquido se moviliza de la cavidad peritoneal al espacio pleural, debido a un gradiente de presión a través del diafragma, este líquido en el espacio pleural, se acumula porque excede el ritmo de salida por los linfáticos pleurales. <sup>(3, 13, 14, 15)</sup>

## DERAME PLEURAL MALIGNO (DPM)

El derrame pleural maligno (DPM) se define por la presencia de células malignas en el líquido pleural o por la demostración de neoplasias obtenidas por: biopsia percutánea, toracoscopía, toracotomía ó autopsia. <sup>(14,16)</sup>

La incidencia anual de DPM, en los Estados Unidos, se estima en más de 150.000 casos por año. En series *post mortem*, el DPM se encontró en el 15% de los pacientes que murieron con enfermedad maligna. <sup>(1, 14)</sup>

El DPM es una causa de exudado pleural; el 42 al 77% de los exudados pleurales son secundarios a malignidad y es la primera causa etiológica de DPM en pacientes mayores de 60 años. Casi todos los DPM son exudados, aunque un 10% son trasudados, y de predominio mononucleares. <sup>(14, 17, 18)</sup>

En un meta análisis, Heffner et al, encuentran que el cáncer de pulmón representa el 43% y el cáncer de mama, el 18%. <sup>(42)</sup> Tumores menos comúnmente asociados con DPM son los de ovario, gastrointestinales, hematológicos y urinarios, en menos del 5%. <sup>(6, 11, 14)</sup> En el 5 al 10% de los DPM, el tumor primario no es identificado. El mayor porcentaje de los DPM es por el tipo histológico adenocarcinoma. <sup>(12)</sup> Estudios *post mortem* sugieren que la mayoría de las metástasis pleurales provienen de émbolos tumorales en la superficie pleural visceral, que diseminan a la pleura parietal.

Existen otros mecanismos patógenos para la formación de líquido pleural en el DPM:

- 1) Por infiltración directa de las superficies pleurales, debido a tumores de la pared torácica.
- 2) Microembolias por diseminación hematógena a través de la circulación pulmonar que afecta al pulmón, y la superficie de la pleura visceral.
- 3) Diseminación linfática, secundaria a bloqueo tumoral de los nodos linfáticos mediastinales, infiltración del conducto torácico.
- 4) Por aumento en la presión negativa intrapleural.
- 5) Secundaria a la aplicación de quimioterapia o radioterapia, que condicionan la aparición del derrame pleural. <sup>(3, 4, 7, 11, 19)</sup>

Es importante diferenciar el DPM del derrame pleural paramaligno, que se refiere a aquellos derrames que no son el resultado de invasión neoplásica de la pleura, pero que se relacionan con el tumor primario, e implican un manejo terapéutico y pronóstico totalmente diferentes. Ejemplos incluyen: neumonía obstructiva con derrame asociado, obstrucción del conducto torácico con desarrollo de quilotórax, embolismo pulmonar, trasudado pleural secundario a atelectasia obstructiva y o secundario a baja presión oncótica por caquexia, por complicaciones de la terapia (radioterapia, quimioterapia). <sup>(5,6,15,20,21, 22)</sup>

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Los pacientes con DPM presentan tos, disnea y dolor torácico; de no haber tumor intra o extratorácico diagnosticado se debe insistir en los antecedentes de exposición a todo tipo de carcinógenos y, en los personales de neoplasias, inclusive aparentemente benignas, es frecuente que el derrame ocurra en etapas tumorales avanzadas; <sup>(1)</sup> la ausencia de fiebre tiene una sensibilidad de 94% y una especificidad de 35% como indicador de neoplasia maligna, la disnea es progresiva y se presenta en derrame pleural mayor de 500 ml, <sup>(1, 12, 18, 23, 24, 25)</sup> es importante la velocidad con que se acumula el líquido y el estado anatómico funcional del pulmón subyacente; puede haber tos dolorosa y dolor sordo mal localizado o lancinante, intercostal, localizado. Se puede integrar el síndrome de derrame pleural en derrames importantes sin obstrucción

bronquial o consolidación pulmonar significativas: disminución de la movilidad, de las vibraciones vocales, de la transmisión de la voz y del ruido respiratorio, submate o mate y en ocasiones, datos de desplazamiento mediastinal. <sup>(1,7,15, 24)</sup>

## DATOS DE IMAGEN

La evidencia temprana del derrame pleural con borramiento de ambos ángulos costodiafragmáticos o cardiofrénicos por medio de la tórax, se puede detectar desde 125 ml de líquido, pero esto depende de la calidad de la radiografía y de las diferentes proyecciones de la misma <sup>(1, 25)</sup>. El corazón es de tamaño normal en ausencia de cardiopatía, derrame pericárdico, etcétera. <sup>(6,7,24,25,26)</sup>

La tomografía computarizada (TC) permite evaluar patología del parénquima pulmonar, el estado de los nodos linfáticos hiliares y mediastinales, engrosamiento simple o nodular de la pleura, placas pleurales que sugieran asbestosis, presencia de líquido y metástasis hepáticas y adrenales. <sup>(1, 25, 27)</sup> El ultrasonido (US) puede ser útil para guiar la toracocentesis de pequeños derrames que se diagnostican con la radiografía anteroposterior en decúbito lateral. Actualmente un método no invasivo es la tomografía con emisión de positrones (PET) que detecta lesiones malignas menores a 1 cm. de diámetro, con una sensibilidad del 96.8% y una especificidad del 77.8%.. <sup>(1, 6, 27, 28)</sup>

## DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Ante la sospecha clínica y/o radiológica y/o datos de laboratorio del líquido pleural de la existencia de un posible DPM primario o metastásico, el diagnóstico debe establecerse por la demostración de células malignas, el líquido pleural o en el tejido pleural. Prácticamente todos los derrame pleurales malignos son exudados, con los criterios descritos por Light: Proteínas del líquido pleural/proteínas séricas >0.5, LDH del líquido pleural/LDH sérica >0.6, LDH del líquido pleural más de dos tercios del límite superior normal para el suero. Es frecuente un pH menor de 7.2, con glucosa < 60 mg/dL. Marcadores tumorales en el líquido pleural, como lo son los genes del p53, Ki67, y el factor de crecimiento endotelial (VEGF), con una sensibilidad y especificidad que puede ir desde el 30 al 96%. <sup>(1, 20, 21,24,29,30,31,32)</sup>

La citología del líquido pleural confirma generalmente el DPM, en pocos casos existen falsos positivos. <sup>(33)</sup> La citología encontrada más frecuente es el adenocarcinoma, la histología tiene una sensibilidad del 70% al 80%, y junto con la biopsia puede llegar a tener una sensibilidad y especificidad del 98%; ambas son complementarias, y una de ellas puede ser positiva mientras que la otra sea negativa (estudios han mostrado que el 7-12% de pacientes con DPM pueden ser diagnosticados por biopsia pleural cuando la citología es negativa), la sensibilidad diagnóstica con la combinación de ambas. <sup>(1, 6, 10 17,18, 21, 26, 34)</sup> La menor sensibilidad de la biopsia pleural se debe a : estadio precoz con mínima afectación pleural, distribución del tumor en áreas no tomadas durante la biopsia ciega, de la dificultad en la obtención de muestras y/o experiencia del operador para obtener la biopsia. Cada procedimiento diagnóstico de biopsia pleural se debe acompañar de un estudio citológico. <sup>(17, 21, 32, 36, 35)</sup>

Un segundo examen citológico y una nueva biopsia pleural ( sensibilidad 60%) están indicados cuando las primeras pruebas han sido negativas y se mantiene un alto nivel de sospecha de malignidad. <sup>(2, 10, 24, 25)</sup> Es muy importante la búsqueda del tumor primario que ocasionó el derrame pleural maligno habitualmente el DPM aparece como

complicación metastásica de un tumor diagnosticado previamente.<sup>(6, 25, 34)</sup> En una cuarta parte de los pacientes, el derrame es el único signo de recidiva tumoral y, aunque suele aparecer dentro de los 6 primeros años tras el descubrimiento del tumor, se han descrito derrames neoplásicos pasados 23 años del diagnóstico y tratamiento del tumor primario, y en más del 50% de los pacientes el derrame pleural fue el primer signo de cáncer (signo de enfermedad avanzada que empeora el pronóstico).<sup>(11, 28, 35,36, 37)</sup>

La fibrobroncoscopia está indicada cuando hay lesiones endobronquiales que son sospechadas por hemoptisis, atelectasia, derrame pleural con sospecha de malignidad, o previa a pleurodesis para descartar obstrucción endobronquial, pero no está indicada de rutina en derrames pleurales no diagnosticados.<sup>(29)</sup>

## **TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO**

### **PLEURODESIS**

Pleurodesis es la adherencia permanente entre la pleura parietal y la pleura visceral inducida por:

- 1) Estímulos “naturales” de tipo infeccioso, inflamatorio o traumático.
- 2) Introducción deliberada de sustancias a la cavidad pleural, pleurodesis química (PQ).
- 3) Procedimientos quirúrgicos realizados sobre las hojas pleurales, pleurodesis quirúrgica (PQx). La forma más sencilla de pleurodesis deliberada es la PQ, extracción del líquido e introducción de la sustancia esclerosante; la más compleja, PQx, sería la pleurectomía parietal.<sup>(7,9,14,19,38)</sup>

### **OBJETIVOS DE LA PLEURODESIS**

Se pretende evitar la recurrencia del derrame y la práctica de toracocentesis o inserciones repetidas de sondas evitar la morbilidad, y mejorar la calidad de vida que le resta al enfermo. La toracocentesis repetidas o la colocación de sonda pleural implican pérdida de proteínas y electrolitos, engrosamiento pleural y encarcelamiento pulmonar, empiema, lesión pulmonar, fístula bronquiolo o broncopleural y esfacelo de la piel.<sup>(6, 7, 39)</sup>

### **INDICACIONES DE LA PLEURODESIS**

La disnea atribuible a la recurrencia del derrame, es la única indicación para pensar en pleurodesis; ningún otro síntoma mejora con ella.<sup>(24, 30, 32)</sup>

Es recomendable recordar siempre que se trata de un enfermo en etapas avanzadas también, que hay enfermos con carcinoma broncogénico de células pequeñas, cáncer de mama o linfomas, cuyos derrames pleurales responden a quimioterapia, u hormonoterapia, en el caso de mama.

Se considera válida la práctica de pleurodesis desde el primer contacto con el enfermo que tiene diagnóstico de una neoplasia maligna y que desarrolla derrame pleural de la mitad o más del hemitorax, sintomático o no, sin esperar a su recurrencia y empeoramiento del estado general, en especial en casos de mesotelioma, cáncer de mama y adenocarcinoma pulmonar periférico o de células pequeñas, que frecuentemente se acompañan de derrame recurrente.<sup>(19)</sup>

La pleurodesis se indica en derrames neoplásicos recurrentes, <sup>(25)</sup> pacientes con drenajes mayores a 150 mL diarios. Líquidos con pH < 7.3, glucosa < 60 mg, descartando la posibilidad de infección pleural, lo que anteriormente se usaba como indicadores para valorar la necesidad de pleurodesis y el pronóstico de sobrevida, esto se confirma en un meta análisis de 400 pacientes donde se determinó el pH, y se concluyó que no es un predictor de sobrevida. <sup>(16, 24, 27, 32, 40)</sup> Si después de extraer 1,000-1,500 mL el enfermo presenta dolor intenso, tos intensa o aumento de la disnea, es conveniente suspender el procedimiento y tomar una radiografía de tórax ante la posibilidad de neumotórax hipertensivo o edema por expansión pulmonar rápida; el drenaje rápido se puede obviar si el líquido drena por gravedad. <sup>(6, 15, 30)</sup>

La biopsia pleural cerrada de tres cuadrantes en las porciones bajas del tórax (hecha inmediatamente después de la toracocentésis), o la biopsia con aguja guiada por tomografía, aumenta las posibilidades de obtener un resultado positivo. La biopsia y el líquido deben enviarse inmediatamente a estudio anatomopatológico.

## **CONTRAINDICACIONES DE PLEURODESIS**

Las contraindicaciones de la pleurodesis es la alteración de las pruebas de coagulación y la insuficiencia renal con creatinina > 6.0 mg; la indicación deberá ser muy cautelosa en derrames pequeños en enfermos con ventilación mecánica e insuficiencia respiratoria, particularmente cuando hay pulmón único. <sup>(16,32,41)</sup> La pleurodesis no está indicada para mejorar síntomas diferentes a la disnea, mejorar la radiografía, tranquilizar la conciencia del médico o de la familia, aumentar la estadística personal, cuando el mediastino está desplazado hacia el lado enfermo ni en enfermos terminales o agónicos. <sup>(40, 48)</sup>

## **CANDIDATO IDEAL PARA PLEURODESIS**

Los mejores resultados de la pleurodesis se obtienen cuando se realiza en un enfermo con diagnóstico confirmado de malignidad, Karnofsky mayor a 40 y esperanza de vida mayor a 3 meses, que no se beneficia con la quimioterapia, con disnea que mejora después de evacuar un derrame de más de la mitad del hemitorax, y pulmón libre de enfermedad que hace contacto con la pared después de extraer el líquido, porque no hay obstrucción bronquial ni engrosamiento pleural.

Sin embargo, cavidades pleurales relativamente pequeñas pueden ocluirse por fibrosis después de la aplicación del agente esclerosante. <sup>(7, 9, 14)</sup>

## **AGENTES QUÍMICOS PARA REALIZAR LA PLEURODESIS:**

El agente ideal para PQ debe ser barato, de fácil acceso, efectivo en cortos periodos de exposición, permitir la deambulación mientras actúa, no producir morbilidad local, no absorberse y, por tanto, no producir morbilidad sistémica y no acompañarse de recurrencia de líquido. <sup>(9)</sup>

Los numerosos agentes que se han empleado para inducir pleurodesis se pueden agrupar en:

- 1) Antibióticos como la doxiciclina y la minociclina; la tetraciclina, muy empleada en otra época, ya no está disponible en algunos países
- 2) Antisépticos locales como la yodopovidona y el nitrato de plata <sup>(42)</sup>
- 3) Quimioterápicos, como bleomicina, doxorubicina, mitoxantrona y 5 Fluoracilo 14

- 4) Polvos, como talco (3 MgO, 4Si and H<sub>2</sub>O) (la primera referencia de éste como agente inductor de pleurodesis data de 1935) <sup>(1, 8,31,42,43,44)</sup>
- 5) Antipalúdicos, como la quinacrina.
- 6) Otros, como la terapia génica, inmunomoduladores. <sup>(7, 12, 24).</sup>

No es fácil hacer una comparación objetiva de los resultados de los diferentes agentes descritos en la literatura porque hay gran variabilidad en el diseño de los estudios, dosis, método de administración y tiempo de exposición del agente, así como de los criterios de efectividad usados para medir el resultado; por ejemplo, el talco se emplea en polvo y en solución con diversas soluciones, introducido por toracoscopia, toracotomía, sonda o catéter, en dosis de 1 a 14 gramos. <sup>(31, 46)</sup>

En general, la pleurodesis da buenos resultados en el 66±18%. El talco en polvo, 73±17%; solución de talco, 68±17%; bleomicina, 62±16%; doxiciclina, 61±19%, y la yodopovidona del 64 al 100%, para mencionar a los más usados y de accesibilidad casi universal. <sup>(1, 8, 15,42, 44, 45)</sup>

## TÉCNICA DE LA PLEURODESIS

Se puede realizar en la cama del enfermo, en la sala de urgencias, en los cubículos de consulta, en la sala de procedimientos o en un quirófano de hospital. La pleurodesis se puede hacer inmediatamente después de la toracocentésis y la biopsia pleural. Se debe evitar el dolor para facilitar las maniobras y mantener estrictas condiciones de asepsia y antisepsia. <sup>(37)</sup>

La toracocentésis se puede realizar con un catéter pleural o vascular delgado, de una o varias vías o con una sonda delgada, aspirando lentamente la mayor cantidad de líquido, o drenaje por gravedad, hasta lograr contacto entre pulmón y pared confirmado con una radiografía de tórax; luego se introduce la sustancia esclerosante.

En México, la pleurodesis es practicada casi siempre por el neumólogo, el cirujano de tórax y a veces por el oncólogo médico; en otros países, el neumólogo y el cirujano de tórax, aunque, el imagenólogo intervencionista introduce catéteres finos o sondas de pequeño calibre con ayuda de ultrasonido para drenar derrames libres o loculados y luego realiza PQ. <sup>(7,9,32,35)</sup>

Si se va a instalar de primera intención, se emplea una sonda multifenestrada de calibre 24 a 30 Fr, pero puede ser más delgada o más gruesa, siempre en el sitio de mayor declive, dirigida hacia atrás y conectada a un equipo de drenaje pleural con succión de 10 a 20 cm de H<sub>2</sub>O; la succión puede ser intermitente para evitar el edema pulmonar por expansión rápida. La expansión pulmonar se confirma con radiografías seriadas; la sonda se retira cuando el drenaje es de 100 mL o menos durante dos días seguidos. Cuando el drenaje es superior a 150 mL diarios se puede repetir la introducción del agente esclerosante tomado siempre en cuenta las dosis máximas aconsejables. <sup>(26, 31, 44, 46, 37, 38, 54)</sup>

La PQx se realiza en una sala de procedimientos con mediastinoscopio o toracoscopia de canal de trabajo amplio, por un solo acceso, bajo anestesia local y sedación. <sup>(1)</sup> Primero se toman biopsias de las áreas sospechosas, se despegan adherencias y retiran natas de fibrina que limitan la expansión pulmonar; la sensibilidad diagnóstica de la biopsia toracoscópica, hasta 95%, es muy superior a la de la toracocentésis o la biopsia pleural cerrada. Se introduce entonces el agente esclerosante, se coloca una sonda de drenaje y se expande el pulmón para cerrar el acceso a la cavidad. <sup>(7, 21).</sup>

El talco se emplea en dosis de 4 a 5 gramos como polvo dispersado por una jeringa asepto o un dispositivo comercial en el quirófano, en la sala de procedimientos directamente sobre las superficies pleurales, la solución de yodopovidona o Isodine se puede usar diluida o no, en la misma forma. <sup>(34)</sup> La videotoracoscopia realizada bajo anestesia general y ventilando solamente un pulmón permite acceder a la cavidad pleural por varios sitios y realizar procedimientos más complejos de pleurodesis como la abrasión mecánica o térmica. <sup>(24, 43, 44)</sup> Por otra parte, se lava la cavidad antes de cerrar el tórax; emplean yodopovidona para pleurodesis, realizando primero abrasión de la pleura parietal con gasa, seguida de la introducción de 100 mL de yodopovidona diluida o sin diluir, que se aspira al quedar cerrado el tórax y se conecta a la succión. <sup>(21)</sup>

## **PLEURODESIS “CERRADA”**

La técnica de la PQ varía de un lugar a otro y no hay evidencia sobre cuál es la mejor. Existen varias técnicas:

Lo primero es la colocación adecuada del paciente ( figura 1 y 2), y sitio sitio ideal para la punción y/o colocación de sonda endopleural( figura 3 y 4) <sup>(54)</sup>

1) Se introduce una sonda 24 a 30 Fr multifenestrada o empleamos la que ya tiene el enfermo, con drenaje superior a 100 mL por día; el pulmón debe estar en contacto con la pared. De 20 a 100 mL de yodopovidona, 4 a 5 gramos de talco o 60 U de bleomicina se llevan a 50 ó 100 mL con solución salina isotónica; la yodopovidona se puede usar sin diluir. Si se usa bleomicina o yodopovidona, instilamos primero 2 mg/kg de peso ideal de lidocaína diluida en solución salina isotónica; el talco se agita enérgicamente para lograr una lechada sin grumos que puedan obstruir la sonda. La mezcla se introduce por la sonda con una jeringa asepto evitando la entrada de aire, se pinza cuatro horas, permitiendo deambulación; luego se despinza la sonda, conecta a succión de -15 a -20 cm. de agua hasta que el drenaje disminuye a 100-150 mL durante dos días consecutivos y se retira. <sup>(2, 17, 34, 53)</sup>

Pero si el drenaje es superior, repetir la aplicación de yodopovidona hasta en cinco ocasiones, aumentar su concentración, o bien, agregar talco; en el caso de la bleomicina, se usa una segunda dosis de 30 U. Con el uso de yodopovidona y/o talco los resultados son cercanos al 100% de efectividad. <sup>(35, 36, 42, 49)</sup>

2) Desde 1997 se evacua el tórax con un catéter pleural o vascular de 3 a 5 mm de diámetro y se verifica que el pulmón esté expandido, se introduce la yodopovidona o la bleomicina y se ocluye estérilmente durante cuatro a seis horas, en las que se permite movilidad libre del enfermo; luego, se aspira la mayor cantidad de líquido y se toma control radiográfico; de acuerdo con el volumen aspirado y la imagen radiográfica se decide extraer el catéter o repetir la maniobra durante varios días, hasta obtener menos de 100 mL de líquido. <sup>(35, 37, 41, 49)</sup>

Lo más importante en la decisión de la aplicación del agente pleurodesico, más allá del volumen del drenaje diario es la adecuada aposición pleural, que se evidencia en las placas de tórax. La aplicación de pleurodesis sin la presencia de una adecuada coaptación pleural constituye un elevado riesgo de fracaso.

## **VENTAJAS DE LA PLEURODESIS QUÍMICA**

La PQ no operatoria es mucho menos onerosa que la realizada en una sala de procedimientos o un quirófano; los mejores agentes, <sup>(1)</sup> el talco estéril libre de asbesto y la yodopovidona están disponibles en todas partes, son efectivos y baratos, tienen baja

morbilidad si se emplean correctamente y permiten contener costos. <sup>(33)</sup> En algunos países existe gran experiencia con el uso de talco; sin embargo, puede ser tóxico, por lo que se considera mejor la yodopovidona. <sup>(20, 21)</sup>

## **EFFECTOS COLATERALES Y COMPLICACIONES DE LA PQ**

Las complicaciones después de la pleurodesis pueden variar considerablemente, estas pueden ser desde malestar intrascendente hasta la muerte. <sup>(30)</sup> Se han comunicado dolor, náusea, taquicardia, taquipnea, síndrome febril, encarcelamiento pulmonar por engrosamiento de la pleura antes de lograr la expansión completa, edema pulmonar por reexpansión rápida, insuficiencia respiratoria, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva, neumonitis, atelectasia, empiema simple y loculado, fístula broncopleurales, nefrotoxicidad, y activación de mecanismos de coagulación con inhibición de fibrinólisis, que pueden ser responsables de algunas muertes tempranas secundarias a embolias pulmonares. <sup>(30, 33, 36, 41)</sup> Algunas de las complicaciones se deben a la absorción sistémica del agente y pueden depender de la dosis. En el caso del talco, parecen relacionarse al tamaño de las partículas y/o la presencia de contaminantes; las principales complicaciones sistémicas son las cardiovasculares, dolor torácico, arritmias, e hipotensión, otras como daño pulmonar agudo y neumonitis aguda. <sup>(1)</sup> Se han comunicado mortalidades desde 0 hasta 32% <sup>(25,34)</sup> aunque esta mortalidad puede tener relación con el mal estado general de los enfermos.

## **DERRAME PERSISTENTE**

Si se sigue acumulando líquido que produce disnea, el caso debe ser revalorado individual y juiciosamente para buscar la razón de la falla y el mejor procedimiento para ese enfermo en particular. Se puede recurrir a:

- 1) Nuevos intentos de PQ con otro agente.
  - 2) Toracocentesis repetidas, especialmente en enfermos con mal estado general y breve esperanza de vida.
  - 3) Si el pulmón está encarcelado, colocar una derivación pleuroperitoneal bajo anestesia local; la derivación es aparatosa, y puede ocluirse hasta en el 12% de los casos. <sup>(32)</sup>
  - 4) Usar la sonda existente o colocar una de pequeño calibre y conectarla en colectores temporales o definitivos que permitan la evacuación periódica de líquido con jeringa, o bien mediante sistemas de succión domiciliarios (Pleurx); sin preocuparse ya por lograr pleurodesis <sup>(1, 30)</sup>
  - 5) Por mini toracotomía o toracoscopía intentar decorticación de la pleura visceral, y luego producir abrasión física, de la pleura parietal, sin llegar a la toracotomía formal y la pleurectomía parietal. La decorticación quirúrgica de la pleura visceral frecuentemente produce fugas aéreas en un enfermo con neoplasia en etapa final; por tanto, se debe ser muy juicioso antes de intentar procedimientos de resultados inciertos en el mejor de los casos y frecuentemente mortales en el mundo real <sup>(2,1, 31)</sup>
- El empleo de esteroides es un factor condicionante de pleurodesis fallida. <sup>(15)</sup>

## JUSTIFICACION:

El incremento de las enfermedades neoplásicas en México en los últimos años es cada vez más importante, multiplicándose exponencialmente, encontrando que una de las manifestaciones clínicas principales es el derrame pleural y desgraciadamente se ha encontrado que la mayoría de los derrames pleurales neoplásicos están presentes en estadios finales de la enfermedad. <sup>(32)</sup> Uno de los principales tratamientos paliativos para dicha sintomatología es el empleo de la pleurodesis.

Actualmente se disponen de varios fármacos económicos para lograr la adherencia de ambas pleuras. La eficacia de los agentes pleurodesicos ha sido discutida en diversos artículos publicados; con escasa referencia al uso del 5 Fluoracilo, muy utilizado en nuestro medio.

No se cuenta con estadísticas del manejo del derrame pleural maligno con pleurodesis en los últimos años en el Hospital General de México. Es importante conocer la eficacia y seguridad de los diferentes agentes esclerosantes utilizados en la pleurodesis química y describir la experiencia que se tiene en su uso en nuestro medio para tener un mejor soporte en las recomendaciones de su uso.

Además contar con estos datos pueden servir como base para el desarrollo de otros trabajos de investigación de tipo prospectivo.

## **HIPOTESIS DE TRABAJO:**

Por el tipo de diseño no lleva hipótesis.

## **OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Describir la experiencia en el servicio de Neumología en el uso de los agentes esclerosantes para la corrección del derrame pleural maligno

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Evaluar la eficacia y seguridad de los diferentes medicamentos empleados para la pleurodesis.
- Identificar la frecuencia de neoplasias comúnmente asociadas al derrame pleural maligno en nuestro medio.

### **DISEÑO:**

Estudio observacional descriptivo y retrospectivo.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **LUGAR:**

El estudio se realizó en la Unidad Neumología del Hospital General de México, que es una Institución de tercer nivel de atención, perteneciente a la Secretaría de Salud y que atiende a pacientes de diversos estados de la República Mexicana.

### **POBLACIÓN:**

- Expedientes clínicos de pacientes sometido a pleurodesis, ingresados en el servicio de neumología en el Hospital General de México, con diagnóstico de derrame pleural maligno en un periodo de 1995 al 2005.

### **RECURSOS:**

- Expediente clínico de donde se obtendrán los datos del paciente
- Hoja de recopilación de datos
- Equipo de computo

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer en algún sitio con derrame pleural asociado y citología del líquido pleural positiva para malignidad.
- Pacientes en los que se empleo pleurodesis como tratamiento del derrame pleural maligno.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Expedientes incompletos

## **VARIABLES DEL ESTUDIO:**

- Sexo
- Edad
- Tipo de neoplasia asociada derrame
- Enfermedades asociadas no neoplásicas
- Método de diagnóstico
- Tratamiento del derrame pleural maligno
- Tiempo de recidiva del derrame después de su tratamiento.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se realizó estadística descriptiva con determinación de medias y desviación estándar para variables numéricas con distribución normal, con medianas y rangos, para variables no numéricas no paramétricas y frecuencias o porcentajes para variables cualitativas; para comparaciones se usó t de Student para variables paramétricas y chi cuadrada o prueba exacta de Fisher o prueba de Kruskal-Wallis para las no paramétricas. Se utilizó el programa estadístico SPSS12. <sup>(56)</sup>

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

Al ser un estudio retrospectivo en el que no se hizo modificación alguna de las variables fisiológicas, psicológicas ni sociales de los pacientes, se considera una investigación con riesgo menor al mínimo, motivo por el cual el consentimiento de los pacientes puede obtenerse sin formularse por escrito. Además se mantendrá la confidencialidad de los pacientes estudiados.

## RESULTADOS:

En una tesis realizada en 1994, en la unidad de Neumología del Hospital General de México en el lapso de 1971 a 1990, se registraron 923 casos de cáncer broncogénico.<sup>(57)</sup> En el presente estudio se estudiaron 387 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de cualquier índole, y derrame pleural ingresados a la unidad de Neumología de Enero de 1995 a Enero del 2005. Se excluyeron 243 expedientes por no reunir los criterios de inclusión. El universo de estudio fue representado por 144 casos (100%) que reunieron los criterios de inclusión.

Del total de casos la distribución por género fue: 113 casos (78.5%) del sexo femenino y 31 (21.5%) masculino. La media de edad al momento del ingreso fue 55.04 años  $\pm$  14.

Además del diagnóstico de neoplasia, en el 32.6% (n=47) de los casos coexistía alguna otra comorbilidad, destacando la diabetes e hipertensión, en 41% y 54% respectivamente.

El 100% de los pacientes tuvo derrame pleural al momento de su ingreso; en 127 casos (88.2%) se presentó de forma unilateral; en 17 casos (11.8%) fue bilateral. La distribución anatómica fue 78 (54.2%) localizado al hemitórax derecho; 51 (35.4%) presente en el izquierdo y el resto (10.4%), en ambos hemitórax.

En todos los casos se corroboró la presencia de células malignas en el líquido pleural y/o en la pleura. El medio para su detección fue variable, y se expresa en la tabla 1.

En todos los casos se sometió al paciente a toracocentesis al momento de su ingreso obteniendo líquido pleural para su estudio citológico, citoquímico, y determinación de pH. Las principales variables se condensan en las tablas 2a y 2b. El pH determinado fue con una media de  $7.7 \pm 0.4$ .

La categorización en exudado o trasudado fue posible en el 60 % de los casos. (N= 87) de acuerdo con los criterios de Light.

El diagnóstico histológico obtenido de las muestras del líquido pleural y/o biopsia pleural así como su distribución estadística se muestran en la tabla 3. En ésta serie el cáncer de mama fue la primera causa (38.9%) de derrame pleural maligno, seguida por el cáncer broncogénico (22.9%) y el mesotelioma (8.3%). Estas entidades representaron más del 70% de todas las causas de derrame pleural maligno en nuestro medio.

El intervalo de tiempo desde el momento del diagnóstico de cáncer hasta la presentación y diagnóstico del derrame pleural maligno fue de una mediana de 2 días con rangos que van desde 0 a 4745 días. Encontrando que sólo en 3 pacientes tenían un intervalo de tiempo de 13 años.

La resolución del derrame pleural se efectuó mediante la colocación de sonda pleural en 130 casos (90.3%), 14 casos (9.7%) fueron resueltos mediante toracocentesis evacuadora. En todos los casos se aplicó algún agente pleurodesico.

En los casos en los que se colocó sonda pleural la media de estancia en cavidad fue de 16.45 días± 13 días. La estancia máxima en cavidad de sonda pleural fue de 60 días.

La pleurodesis se efectuó de acuerdo con los criterios descritos previamente. El fármaco más utilizado en esta serie fue el 5 Fluoracilo ( n=74) en el 51.4% de los casos; seguido por la yodopovidona intrapleurales en el 43.8% ( n=63). Otros agentes fueron el talco la tetraciclina y combinaciones alternas de 2 o más agentes. tabla 4

Tras la aplicación del agente esclerosante intrapleurales, los pacientes manifestaron, alguno de los siguientes efectos colaterales o complicaciones asociados al procedimiento. Destacando la fiebre y el dolor como los datos más frecuentemente encontrados. Ningún paciente desarrollo complicaciones letales asociadas al procedimiento. La loculación del derrame y el sangrado se presentaron en menos del 10% de los casos. Se observa una diferencia significativa entre el fármaco y las complicaciones por agente esclerosante  $P < 0.042$ . representada en la tabla 5.

En 115 casos (79.9%) la aplicación de una sola dosis de agente esclerosante intrapleurales fue suficiente para la pleurodesis. Casi un 20% de los casos requirieron dos o más dosis de uno o más agentes. tabla 6.

Tras la aplicación del agente intrapleurales se evaluó la incidencia de recidiva del derrame pleural en todos los casos y se asoció con el agente utilizado en la primera aplicación. Los resultados se expresan en la tabla 7. Teniendo un porcentaje de recidiva para todos los casos del 22.2%, teniendo la mayor tasa de recidiva 31.1% (n=74) para aquellos que fueron sometidos a pleurodesis con 5 Fluoracilo y sólo del 11.1% (n=63) para los que fueron sometidos a pleurodesis con Yodopovidona.

El agente más reutilizado fue el 5 Fluoracilo con 15 casos (10.4%) requiriendo una segunda aplicación, comparado contra yodopovidona requerida solo en 4.9% (n=7) de los casos. Sólo tres casos requirieron la aplicación de una tercera dosis de pleurodesis y sólo en un caso se recurrió a una cuarta dosis.

En el análisis de la relación entre agente usado y recidiva en el grupo total se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p = 0.006$ ) mientras que al comparar solo yodopovidona y 5-FU se encontró una diferencia significativa ( $p= 0.005$ ) (7/56 11.1% vs 23/51 31.3%). Donde se encontró que en los pacientes con recidiva presentaban una mayor cantidad de proteínas en el líquido pleural que en los que no tuvieron recidiva, este hecho solo pudo ser valorado en 31 pacientes (21.5%).

En cuanto a la relación del agente utilizado con el número de dosis usadas no se encontraron diferencias significativas de forma grupal ( $p=0.142$ ). Tomando en cuenta solo los dos fármacos más utilizados que fueron yodopovidona y 5-FU se encontró que en el primero en 9/63 pacientes (14.3%) y en el segundo en 17/74 pacientes (23.1%) se utilizaron más de una dosis sin una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.326$ )

Debido a la poca frecuencia del uso del talco y tetraciclina en nuestro medio con solo 5 pacientes ( 5.4%) predominando las complicaciones de dolor y fiebre, se analizarán los dos fármacos más frecuentes; como son la yodopovidona y 5 Fluoracilo 136 (100%),. En pacientes con 5FU predomino la fiebre en 48 (65%) no siendo así para la yodopovidona 34 (54.8%), en cuanto al dolor los pacientes con 5 Fluoracilo presentaron dolor en 59 (79.8%) comparado con los pacientes con yodopovidona 40 (64.5%), con respecto al sangrado, los pacientes con yodopovidona 9 (14.5%) presentaron mayor sangrado comparado con el 5 Fluoracilo 7 (9.5%).

Y por ultimo en relación a la loculación fue más frecuente con el 5 Fluoracilo 5 (6.8%) que con la yodopovidona 4 (6.5%), esto representa una diferencia estadísticamente significativa global (  $p= 0.044$ ). (Tabla 8).

El seguimiento de los pacientes tras la resolución del derrame, aplicación del agente esclerosante fué solo posible en 12 pacientes por no encontrarse expedientes completos y mostró una mediana de 135 días ( rango 30 a 900 días).

## DISCUSIÓN:

El derrame pleural maligno es un problema médico común en los pacientes con enfermedad neoplásica. <sup>(30)</sup> Light, lo describe como la tercera causa de internamiento por derrame pleural en Estados Unidos, <sup>(8)</sup> en Bohemia Central esta sola entidad constituyó el 21% de todos los casos de derrame. Valdés y cols en un estudio prospectivo a cinco años, investigaron la etiología del derrame pleural en una población de 530,000 habitantes con alta incidencia de tuberculosis, encontrando que el 22% de los pacientes el derrame pleural era de origen neoplásico. <sup>(11)</sup> Por el tipo de estudio, no fue posible el cálculo de la incidencia del derrame pleural en nuestro medio.

La literatura describe al derrame pleural neoplásico predominando en el sexo femenino en edades mayores de 60 años. <sup>(11)</sup> El presente estudio, arroja resultados similares en cuanto al predominio en el sexo femenino que en éste caso estuvo presente en el 78% del total de casos y con una edad promedio de presentación de 55.04 años  $\pm$  4.

Los derrame pleurales malignos definidos así por la presencia de células malignas en el líquido pleural están asociadas con todos los tipos de carcinoma pulmonar, siendo el cáncer de mama la etiología más frecuente, seguido del carcinoma broncogénico coincidiendo con la mayoría de las publicaciones <sup>(8, 21)</sup> aunque en otras series reportadas, la causa principal del derrame fue el cáncer broncogénico. <sup>(34)</sup>

La etiología del derrame pleural maligno en el presente estudio coincidió con la distribución reportada a nivel mundial, encontrando una incidencia para el cáncer de mama del 38.9%, seguida del cáncer broncogénico en el 22% y el mesotelioma en el 8.3%. estas entidades representaron más del 70% de todas las causas del derrame pleural maligno en nuestro medio.

La frecuencia de trasudados en nuestra serie, es comparable con la de otras reportadas en la literatura <sup>(53, 54)</sup> ya que en el presente estudio se encontró una frecuencia de trasudados del 40%; tradicionalmente se ha descrito el derrame pleural maligno como un exudado, situación que en el presente estudio no fue excluyente para los criterios tradicionalmente descritos en la sospecha de derrame pleural maligno ; situación que ya ha sido descrita en la literatura; <sup>(29, 11)</sup> este hecho refleja en cierta medida una mayor exigencia de la sospecha de otras enfermedades concomitantes ( infecciones, tromboembolia pulmonar etc.). La presencia de enfermedades crónicas degenerativas, trastornos metabólicos, y estados de depleción proteica pueden estar asociados a líquidos pleurales con bajos niveles proteicos. Este hecho pudo ser determinado en 31 casos (21.5%). En nuestro estudio 32.6 % de los pacientes el derrame pleural neoplásico coexistía con alguna otra enfermedad asociada a estos patrones.

La citología del líquido pleural es el método diagnóstico más simple y menos invasivo. Su eficiencia diagnóstica depende de las series publicadas y las muestras tomadas, con un rango de sensibilidad del 65 al 88% según diversos autores <sup>(16, 29, 33)</sup>

En nuestro medio el método diagnóstico más frecuente fue la citología del líquido pleural (50%) en muestra obtenida por toracocentesis, seguido de la cirugía y biopsia en el 23.6%.

En el estudio de Heffner y colaboradores, basado en la relación que existe con la determinación del pH del líquido pleural y la sobrevida de los pacientes menciona que es un factor independiente que modifica la sobrevida, ya que esto depende del estadio de la enfermedad y de las condiciones clínicas del paciente. <sup>(42)</sup> Algunos autores han descrito tasas altas de fracaso en la pleurodesis con pH de líquido pleural por debajo de 7.28. En el presente estudio se encontró que los valores de pH oscilaron entre  $7.7 \pm 4$ , donde no hubo una relación directa en cuanto a la sobrevida y fallo en el uso de la pleurodesis.

Los fármacos empleados actualmente para la pleurodesis destacan la yodopovidona y el talco, <sup>(13,20)</sup> no siendo así en nuestro medio, encontrándose como los dos fármacos más usados que fueron la yodopovidona y el 5 Fluoracilo, donde destacan que existen muchos menores efectos adversos con el uso de la yodopovidona que con el 5 Fluoracilo dichos resultados en nuestro estudio concuerdan con lo encontrado en la literatura.

El talco es uno de los agentes que menos recidivas de derrame pleural pueden causar, pero que indudablemente las complicaciones pulmonares están presentes en más del 60% de los pacientes, <sup>(34)</sup> en nuestro estudio no fue posible el valorar la tasa de recidiva del derrame pleural con el uso de este agente ya que el uso en nuestra unidad es de sólo el 2.8%, el agente más utilizado en nuestro medio fue el 5 Fluoracilo (53%), en segundo lugar la yodopovidona (43%) pero con una incidencia de recidiva del 23% y del 7%, respectivamente (gráfica 1).

### **Comentario:**

En el presente estudio, las variables de género, grupo etario, etiología y comportamiento bioquímico del derrame pleural maligno fueron concordantes con lo reportado en la literatura mundial por lo que las conclusiones de dichos estudios pueden ser extrapoladas a nuestra población reuniendo características similares.

La utilización de los diversos fármacos depende de las condiciones del paciente, la disponibilidad de los mismos y los recursos para su correcta utilización. El presente estudio hace énfasis en la aplicación de agentes esclerosantes mediante técnicas de mínima invasión, por lo que la aplicación de talco intrapleural se ve restringida. El estudio compara fundamentalmente los dos agentes más utilizados en estas condiciones (yodopovidona y 5 fluoracilo), siendo uno de los pocos estudios en los que se valora la utilidad de este último. Los resultados comparativos y el análisis estadístico de las frecuencias de complicaciones y recidivas señalan que:

- a) Ambos fármacos son de fácil accesibilidad y aplicación sencilla.
- b) La yodopovidona tiene como ventajas una frecuencia menor de recidivas y menos efectos adversos en cuanto a fiebre y dolor pero no así con sangrado.
- c) La reincidencia de derrame pleural y la necesidad de aplicaciones múltiples fue mayor en los pacientes con uso de 5 FU.

En base a los resultados del estudio es recomendable la evaluación particular de cada caso para la decisión de la aplicación de uno u otro agente esclerosante. Será necesario la realización de estudios con mayor nivel de evidencia que valoren la efectividad y seguridad del 5 fluoracilo como agente esclerosante.

**TABLAS:**

**Tabla 1: Método diagnóstico utilizado en la determinación de la neoplasia:**

Método Diagnóstico	Frecuencia	%
Citológico	72	50.0
Cirugía	34	23.6
Biopsia	34	23.6
Citológico y Cirugía	3	2.1
Cirugía y Biopsia por aspiración	1	0.7
Total	144	100.0

**Tabla 2a: Aspecto del líquido pleural:**

Color del Líquido Pleural	Frecuencia	Porcentaje
NE*	68	47.2
Amarillo	1	0.7
Turbio	53	36.8
Hemático	18	12.5
Claro	4	2.8
Total	144	100.0

\* NE= No especificado

**Tabla 2b: Características citológicas y químicas del líquido pleural:**

Característica	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	N
pH	7.7	0.4	6.8	9.0	108
DHL	725	941	120	5195	78
Proteínas	3073	2063	57	9440	82
PMN%	40	45	4	126	9
MN%	52	34	3	96	12
Linfocitos	80	21	10	100	104
Neutrófilos	28	21	2	90	72
Glucosa	104	28	19	199	87
Cloro	105	16	10	138	88

**Tabla 3: Frecuencia de las neoplasias asociadas al derrame pleural:**

Tipo de Cáncer	Frecuencia	Porcentaje
Mesotelioma	12	8.3
Ca broncogénico	33	22.9
Ca Mama	56	38.9
Ca Ovario	7	4.9
Linfoma	9	6.3
Ca metastásico desconocido	3	2.1
Ca vesícula	3	2.1
Ca tiroides	6	4.2
Ca Cu	8	5.6
Ca recto	1	0.7
Ca renal	3	2.1
Ca prostático	2	1.4
Sarcoma sinovial	1	0.7
Total	144	100.0

**Tabla 4: Agentes esclerosantes más utilizados en pleurodesis**

Fármacos usados	Frecuencia	Porcentaje
Yodopovidona	63	43.8
5-FU	74	51.4
Talco	4	2.8
Tetraciclina	1	0.7
Combinado	2	1.4
Total	144	100.0

**Tabla 5: Frecuencia de complicaciones por la pleurodesis:**

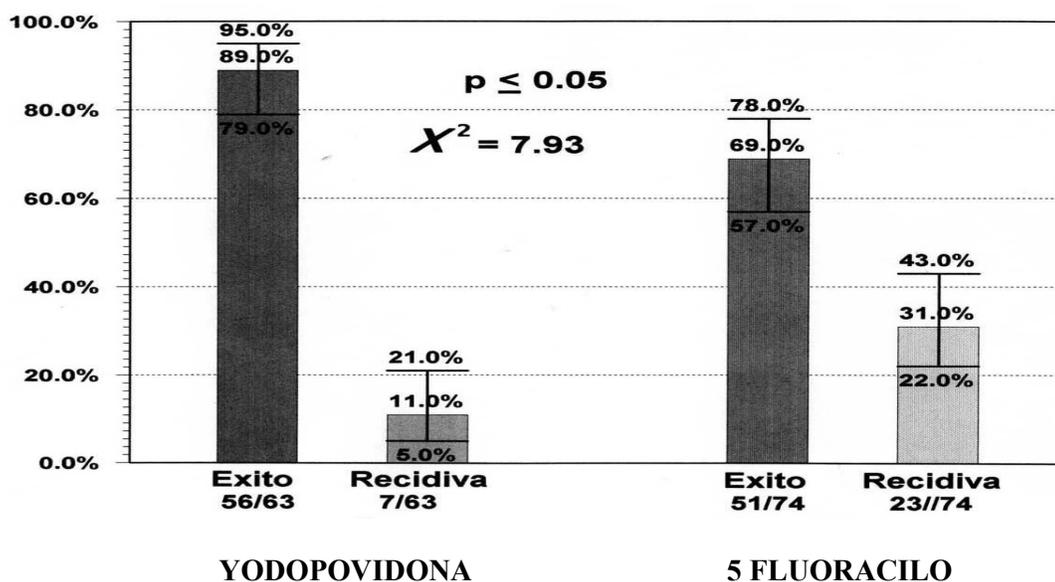
Complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
Fiebre	12	8.3
Dolor	32	22.2
Sangrado	14	9.7
Loculación	10	6.9
Fiebre / Dolor	72	50.0
Sangrado / Loculación	3	2.1
SE*	1	0.7
Total	144	100.0

\* Sin especificar

**Tabla 8: Fármaco usado y complicaciones más frecuentes:**

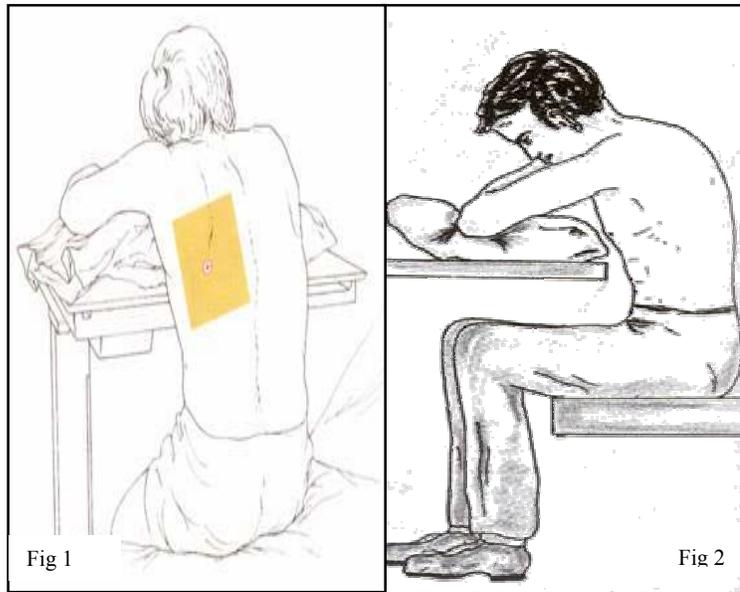
FÁRMACO USADO	COMPLICACIONES						TOTAL
	Fiebre	Dolor	Sangrado	Loculación	Fiebre Y Dolor	Sangrado Y Fiebre	
Yodopovidona N % de fármaco usado	9 14.5%	15 24.2%	9 14.5%	4 6.5%	25 40.3%	0 0.0%	62 100.0%
5-Fluoracilo N % de fármaco usado	3 4.1%	17 23.0%	4 5.4%	5 6.8%	42 56.8%	3 4.1%	74 100.0%
Talco N % de fármaco usado	0 .0%	0 .0%	0 .0%	1 25.0%	3 75.0%	0 .0%	4 100.0%
Tetraciclina N % de fármaco usado	0 .0%	0 .0%	0 .0%	0 .0%	1 100.0%	0 .0%	1 100.0%
Yodopovidona Y 5 Fluoracilo N % de fármaco usado	0 .0%	0 .0%	1 50.0%	0 .0%	1 50.0%	0 .0%	2 100.0%
Total N % de fármaco usado	12 8.4%	32 22.4%	14 9.8%	10 7.0%	72 50.3%	3 2.1%	143 100.0%

**Grafica 1: TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL**

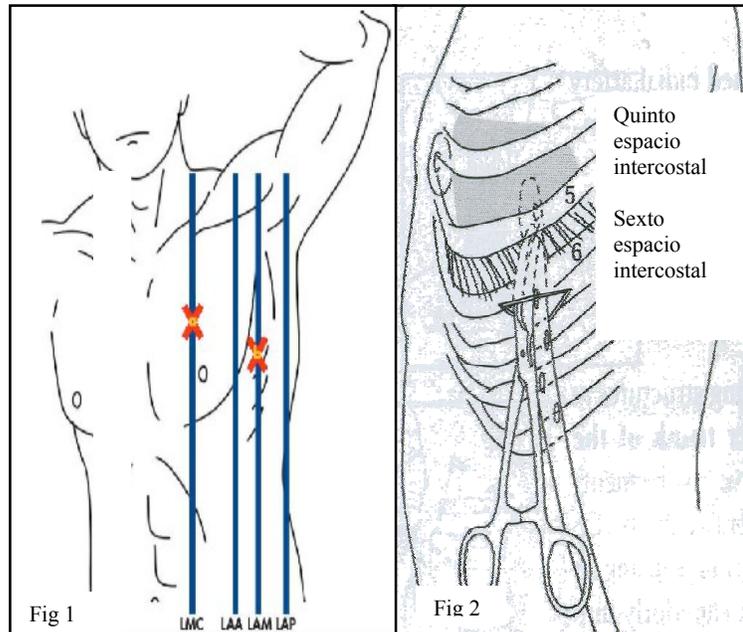


FIGURAS:

**Figura 1, 2: El paciente se sienta cómodamente inclinado hacia adelante, apoyando los brazos sobre una superficie firme. <sup>(55)</sup>**



**Figura 3, 4: Diferentes localizaciones para inserción de sonda de pleurostomía  
LAM: Línea axilar media LAA: línea axilar anterior, LAP Línea axilar posterior. <sup>(8)</sup>**



**Tabla 6: Fármaco usado y número de dosis usada:**

Fármaco usado		dosis				total
		1	2	3	4	
Yodopovidona	N	54	7	2	0	63
	% de fármaco usado	85.7%	11.1%	3.2%	0.0%	100%
5-FU	N	57	15	1	1	74
	% de fármaco usado	77.0%	20.3%	1.4%	1.4%	100.0%
Talco	N	3	1	0	0	4
	% de fármaco usado	75.0%	25.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Tetraciclina	N	1	0	0	0	1
	% de fármaco usado	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Yodopovidona Y 5 Fluoracilo	N	0	2	0	0	2
	% de fármaco usado	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Total	N	115	25	3	1	144
	% de fármaco usado	79.9%	17.4%	2.1%	0.7%	100.0%

**Tabla 7: Fármaco usado y recidivas:**

Fármaco usado	N %	recidiva		Total
		no	si	
Yodopovidona	N	56	7	63
	%	88.9%	11.1%	100.0%
5-Fluoracilo	N	51	23	74
	%	68.9%	31.1%	100.0%
Talco	N	4	0	4
	%	100.0%	0.0%	100.0%
Tetraciclina	N	1	0	1
	%	100.0%	0.0%	100.0%
Yodopovidona y 5 Fluoracilo	N	0	2	2
	%	0.0%	100.0%	100.0%
Total	N	112	32	144
	%	77.8%	22.2%	100.0%

**Apéndice I****HOJA DE REGISTRO DE DATOS:****FICHA CLÍNICA:**

<b>Nombre:</b>		<b>Expediente</b>	
<b>Edad:</b>		<b>Ocupación:</b>	
<b>Sexo:</b>		<b>L de residencia:</b>	

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:**

<b>Diabetes Mellitas</b>	<b>Hipertensión</b>	<b>Otros</b>

**DERRAME PLEURAL:**

<b>Unilateral</b>	<b>Bilateral:</b>

**ANTECEDENTES DE CÁNCER:**

<b>Tipo Cáncer</b>		<b>Tiempo Dx</b>	
<b>Método dx del Ca:</b>			
<b>1) Cirugía</b>	<b>2) Citológico</b>	<b>3) Trucut / biopsia</b>	<b>4)Otros</b>
<b>Citoquimico del líquido pleural:</b>			
<b>Ph:</b>	<b>DHL:</b>	<b>Prot:</b>	<b>Diferencial:</b>

**SONDA PLEURAL:**

<b>SI</b>		<b>NO</b>	
<b>Tiempo:</b>			

**COMPLICACIONES:**

<b>Fiebre</b>	<b>Dolor</b>	<b>Sangrado</b>	<b>Anafilaxia</b>	<b>Otros</b>

**PLEURODESIS:**

<b>Fármaco:</b>	<b>Dosis:</b>	<b>No. Aplicaciones:</b>	<b>Recidiva</b>	<b>Tiempo</b>

**SOBREVIDA:**

<b>Tiempo:</b>	
----------------	--

## BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Demmy TL, Nwogn Ch: Malignant pleural and pericardial effusions. En Sabiston & Spencer. Surgery of the Chest. 7ma Ed, Editorial Elsevier, New York:2005; 447-469.
- 2) Hill K.M., Muers M. F :Palliative care for patients with non-malignant end stage respiratory disease. Thorax 2000;55:979-981.
- 3) Sahn SA, Pleural effusions in lung cancer. Clin Chest Med 1993; 14: 189-200.
- 4) Bernard A. de Dompure RM, Hagry O. et al: Early and late mortality after pleurodesis for malignant pleural effusion. Ann Thorac Surg 2002; 74: 213-217.
- 5) Hott J.W.: Malignant pleural effusions. Seminars in Resp and Crit Care Med. 1995; 16 (4): 333- 340.
- 6) Ibarra C. Pleurodesis en el derrame pleural maligno. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2005; 18(2): 123-131.
- 7) Wu W., Teixeira L.R, Light R.L. et al: Doxycycline pleurodesis in rabbits. CHEST 1998; 114:563- 568.
- 8) Light W. R. Pleural Diseases. Lippincott Williams & Wilkins. 4a Edición 2001.
- 9) Páez I.A., Pino P.P., Rodríguez J.C.: Derrame pleural: Marcadores bioquímicos en el enfoque diagnóstico. Rev Cubana Med 1998;37(2):93-99.
- 10) Fenton K.N, Richardson J.D ;, Ketuchy L. : Diagnosis and management of malignant pleural effusions. Am J Surg 1995 ; 170 :69-74.
- 11) García M.P., Salazar M. A.: Etiología del derrame pleural en el instituto de enfermedades respiratorias. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 1999; 12 (2): 97-100.
- 12) Alexandrakis G, Freda H, Passan F., Kiriakou K. et al: Pleural effusions in hematologic malignancies. CHEST 2004; 125: 1546-1555
- 13) Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N, et al; British Thoracic Society Standards of Care Committe. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. Thorax 2003; 58 Sup II, ii29-ii38
- 14) British Thoracic Society Standards of Care Committe: BTS guidelines for investigation of unilateral pleural effusions in adults. Thorax 2003;58 (2) : ii8 – ii17.
- 15) Sterman D. H., Kaiser L.R., Albelda S. M. et al: Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. CHEST 1999; 116:504-520.
- 16) Ong K.C, Indumathi V, Poh W.T. The diagnostic yield of pleural cytology in malignant pleural effusions. Singapore Med J 2000 ; 41(1) : 19-23.
- 17) Johnston W.W. : The malignant pleural effusion. Cancer 1985 ; 56 : 905-909.
- 18) Gary Y.C. , Light R.W.: Management of malignant pleural effusions. Respirology 2004; 9:148-156.
- 19) Marel M., Epidemiology of pleural effusion. Eu Respir Mon 2002; 22: 146-156.
- 20) Chian Ch. F., Su W. L., Soh L. H., et al: Echogenic swirling pattern as a predictor of malignant pleural effusions in patients with malignancies. CHEST 2004; 126: 129-134.
- 21) Villena V., López A., Echave J., y cols; Estudio prospectivo de 1,000 pacientes consecutivos con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes. Arch Bronconeumol 2002; 38 (1): 21-26.

- 22) Aelony Y, King R, Boutin C: Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for chronic recurrent pleural effusions. *Ann Intern Med* 1991; 115:778-782.
- 23) Brant A, Eaton T: Serious complications with talc slurry pleurodesis. *Respirology* 2001; 6: 181- 185.
- 24) Pertuze J., Rámirez R. A.: Derrame pleural Neoplásico. *Boletín Patol PCEU* 1997; 26(2):1-10.
- 25) Mrel M, Stastny B., Melinova L., et al: Diagnosis of pleural effusions: Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *CHEST* 1995; 107:1598-1603.
- 26) Sahn S.A. Malignant pleural effusions. *Eu Respir Mon* 2002; 22: 177-188.
- 27) Traill Z. C., Davies R.J.O., Gleeson F.V, et al: Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. *Clinical Radiology* 2001; 53: 193-196.
- 28) Cohen M., Sahn S. A.: Resolution of pleural effusions. *CHEST* 2001;119;1547-1562.
- 29) Assi Z., Caruso J. L., Herdon J., et al : Cytologically proved malignant pleural effusions. Distribution of trasudates and exudates. *CHEST* 1998; 113: 1302-1304.
- 30) López E., Salazar M. A.: Métodos diagnósticos en el derrame pleural maligno. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2003;16 (2): 70-73.
- 31) Xie C. , Teixeira L. R. , McGovern J.P. et al: Systemic corticosteroids decrease the effectiveness of talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 157:1441-1444.
- 32) Bonomo I, Feragalli B, Sacco R, et al: Malignant pleural disease. *Eur J Radiol* 2000; 34:98-118
- 33) Imlay S.P., Raab S.S.: Pleural fluid cytology: Immunocytochemistry usage patterns and significance of nondefinitive diagnoses. *Diagnostic Cytopathology* 1999; 22(5): 281- 285.
- 34) Rodriguez F, Antony V.B. Therapeutic local procedures : pleurodesis. *Eu Respir Mon* 2002; 22: 311-326.
- 35) Chan M. H., . Chow K. M., Chan A., et al: Quantitative análisis of pleural fluid cell-free DNA as a tool for the classification of pleural effusions. *Clinical Chemistry* 2003; 49 (5) 740-745.
- 36) American Thoracic Society. Management of Malignant Pleural Effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; Vol 162, pp1987-2001.
- 37) Ligth R.W., MacGregor M.I Luschinger P :C. et al : Pleural effusions : the separation of trasudates and exudates. *Ann Intern Med* 1992 ; 77 : 507 -513.
- 38) Spiegler P. A., Hurewitz A.N., Groth M.L., et al : Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions. *CHEST* 2003 ; 123 : 1895- 1898.
- 39) Rodríguez F. malignant pleural diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 200 ;55(1) : 17-9.
- 40) Guo Y.B., Kalomenidis I., Hawthore M., et al: Pleurodesis is inhibited by anti-vascular endothelial growth factor antibody. *CHEST* 2005; 128: 1790-17797.
- 41) Antunes G, Neville E.: Management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2000 ;55 :981-983.
- 42) Heffner J. E., Nietert P. J., Barberi C.: Pleural fluid ph as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *CHES* 2000; 177: 79-86.
- 43) Light R W. Pleural effusion. *N Eng J Med* 2002; 346 (25): 1971- 1977.
- 44) Anton V.B., Nasreen N. Mohammed K.A. et al: Talc pleurodesis *CHEST* 2004;126:1522-1528.
- 45) Kennedy L., Harley R. A., Sahn A.A., et al Talc slurry pleurodesis. *CHEST* 1995; 107: 1707-1712.

- 46) Aelony Y, King R, Boutin C.: Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis in malignant pleural effusions: effective pleurodesis despite low pleural pH. *Chest* 1998 ;113 : 1007- 1012
- 47) Olivares C.A., Laborin R.A, García C.Ch, et al: Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusions. *CHEST* 2004; 122:581- 583.
- 48) Diacon A. H., Wyser C., Bolliger C.T., et al: Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1445-1449.
- 49) Xie C, McGovern J.P, Wu W. et al Comparisons of pleurodesis induced by talc with o without thymol lidide in rabbits. *CHEST* 1998;113:795-799.
- 50) Steven A. Sahn, MD : The diagnostic value of pleural fluid analysis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1995; 16 (4): 269- 277.
- 51) Bard M. P., Hegmans J. P., Luidier T.M., et al: Proteomic Analysis of exosomes islated from human malignant pleural effusions. *Am J Respir Cell Mol Biol*: 2004; 31:114-121.
- 52) Borrous C.M, Mathews W. C., Colt H.C. Predicting survival in patient with recurrent syntomatic malignant pleural effusions *CHEST* 2000; 117: 73-78..
- 53) Heffner JE, Brown L.K. Barberi CA . Diagnostic value of test discriminate between exudative and trasudative pleural effusions. *CHEST* 1997; 111:970-980.
- 54) Heffner J.E. Discriminating between trasudates and exudates. *Clin Chest Med*: 2006; 241-252.
- 55) Pertuze R. J., Aparicio R. R. Derrame pleural neoplásico. *Boletín de la escuela de medicina*. 1997; 26: 53-60.
- 56) Kume H. Herramientas estadísticas básicas para el mejoramiento de la calidad. Ed Norma, México DF 1994; 158-189.
- 57) Herrera B.P. Tesis de posgrado en Neumología. Cáncer broncogénico en pacientes menores de 40 años de edad y revisión de aspectos relevantes de la literatura en el servicio de neumología del hospital general de México. Universidad Autónoma de México. Septiembre 2004.

**CONTENIDO****PÁGINAS**

I	Agradecimientos	1
II	Introducción	5-15
III	Justificación	16
IV	Hipótesis	17
V	Objetivos, Diseño	17
VI	Material y Métodos	17-18
VII	Resultados	19-21
VIII	Discusión	22-24
IX	Conclusiones	24
X	Relación de tablas:	
	Tabla I: Método diagnóstico utilizado en la determinación de la neoplasia.	25
	Tabla 2 <sup>a</sup> : Aspecto del líquido pleural.	25
	Tabla 2b: Características citológicas y químicas del líquido pleural.	25
	Tabla 3: Frecuencia de las neoplasias asociadas al derrame pleural.	26
	Tabla 4: Agentes esclerosantes más utilizados en pleurodesis.	26
	Tabla 5: Frecuencia de complicaciones por la pleurodesis.	26
	Tabla 6: Fármaco usado y número de dosis usada.	27
	Tabla 7: Fármaco usado y recidivas.	27
	Tabla 8: Fármaco usado y complicaciones más frecuentes.	28
XI	Grafica 1: Tratamiento del derrame pleural	28
XII	Figuras:	
	Figura 1, 2: El paciente se sienta cómodamente y se inclina hacia delante, apoyando los brazos sobre una superficie firme	29
	Figura 3, 4: Diferentes localizaciones para inserción de sonda de pleurostomía.	29
XIII	Anexos	30
VIX	Referencias	31-33

## ABREVIATURAS

DPM	Derrame pleural maligno
PQ	Pleurodesis química
PQx	Pleurodesis quirúrgica
LDH	Deshidrogenasa láctica
VEGF	Factor de crecimiento endotelial

## DERRAME PLEURAL

### INTRODUCCIÓN

El derrame pleural, es una entidad clínica común que se presenta en más de un millón de pacientes cada año.<sup>(1)</sup> Es el resultado de la acumulación de líquido en el espacio pleural, es un problema médico común. Este es debido a varios mecanismos, que incluyen el aumento de la permeabilidad de la membrana pleural, el aumento en la presión capilar pulmonar, la disminución de la presión negativa intrapleural, la disminución de la presión oncótica y la obstrucción del flujo linfático.<sup>(2, 3)</sup>

La acumulación de líquido en el espacio pleural, indica la presencia de enfermedad que puede ser pulmonar, pleural o extrapulmonar. Hasta el 22% de estos derrames son malignos, y más de 100,000 requieren de tratamiento anualmente.<sup>(1, 3, 4)</sup> En vista de que el diagnóstico diferencial que hay que hacer en este padecimiento, es extenso, deberá de realizarse un estudio sistemático, que incluya las características clínicas, radiográficas, bioquímicas, estudios diagnósticos invasivos, evolución clínica, donde en este caso se abordara en relación a los derrames pleurales malignos.<sup>(5, 6, 7)</sup>

La incidencia en Estados Unidos del derrame pleural, es de aproximadamente 132 casos por 100 000 habitantes.<sup>(1)</sup> Los derrames infecciosos, tuberculosos y de otras causas, continúan siendo frecuentes en los países en desarrollo, no así en los países desarrollados, en los que la insuficiencia cardíaca, el cáncer, la neumonía y el embolismo pulmonar, son las principales causas de derrame pleural no maligno. El derrame pleural maligno su principal causa es metastásico. El cáncer de mama y de pulmón constituyen más del 75% de todos los casos.<sup>(1, 6)</sup> Cualquier órgano intratorácico con afectación carcinomatosa puede dar derrame pleural maligno. Sin embargo, el espectro de enfermedades que pueden causar un derrame pleural es extenso y oscila entre complicaciones de enfermedades pulmonares y extrapulmonares manifestación de enfermedades sistémicas y enfermedades pleurales propiamente dichas.<sup>(6, 7, 8)</sup>

## ASPECTOS ANATOMICOS DEL ESPACIO PLEURAL

El espacio pleural, mide aproximadamente entre 10-20 micras de ancho, entre la pleura visceral y la parietal. En muchos mamíferos el volumen que existe de líquido pleural es de 0.1 a 0.2 ml/Kg. de peso corporal. El líquido pleural normal, esta libre, es incoloro, con proteínas < de 1.5g/dL. Contiene aproximadamente 1500 células/ml con predominio de monocitos, un pequeño número de linfocitos, macrófagos y células mesoteliales y muy escasos leucocitos polimorfonucleares, con ausencia de eritrocitos.<sup>(9)</sup>

La pleura parietal y visceral se mantienen adosadas y en el hilio son penetradas por los vasos pulmonares y bronquiales y por los bronquios principales con sus nervios y linfáticos acompañantes. El área de las dos superficies pleurales es aproximadamente de 2,000 cm<sup>2</sup>. (en un hombre de 70 Kg.) unidas las cisuras interlobares de la pleura visceral y el receso costofrénico de la pleura parietal.<sup>(10)</sup>

La pleura visceral esta formada por una sola capa de células mesoteliales, una membrana basal y capas de colágena y de tejido elástico, además de microvasos y linfáticos. La célula mesotelial es pleomórfica y varía de ser una célula plana, con un núcleo alargado que no se diferencia completamente del citoplasma, a una de forma cuboidal o columnar, con un núcleo redondo, no obstante sus diferencias, en morfología, las células mesoteliales siempre forman una sola capa en todos los sitios. Las células mesoteliales varían de grosor de 1 a 4 micras y una superficie con un diámetro de 16 a 40 micras y tienen microvellosidades en su superficie, de aproximadamente 0.1micra de diámetro y más de 3 micras de longitud. La densidad de las microvellosidades es mayor en las células mesoteliales de la pleura visceral que en las de la parietal, posiblemente para atrapar glicoproteínas ricas en ácido hialurónico, principalmente en la porción inferior del tórax, para disminuir la fricción entre el pulmón y la pared torácica.<sup>(10)</sup>

Existen aberturas entre las células mesoteliales, estomas, que miden de 2 a 12 milimicras y se observan únicamente en la superficie de la pleura parietal por microscopía electrónica. Estos estomas, comunican directamente con una laguna linfática, el techo contiene montículos de colágena. El estoma es un punto de salida de líquido pleural, proteínas y células que son removidas del espacio pleural.

La pleura parietal humana se nutre por ramas de las arterias intercostales y de la mamaria interna, la pleura mediastinal por ramas de la arteria bronquial, diafragmática superior, mamaria interna y arteria mediastinal y la pleura apical por ramas de arteria subclavia o sus colaterales. El sistema venoso de la pleura parietal drena en las venas bronquiales, la pleura diafragmática se nutre por ramas de la arteria mamaria interna de la aorta torácica y abdominal y de la arteria celiaca; y drena en la cava inferior y el tronco braquiocéfálico.

Los linfáticos de la pleura visceral, han sido estudiados mediante inyecciones de medio de contraste radio opaco. Los linfáticos del pulmón constituyen un plexo superficial situado en el tejido conectivo subpleural, y otro plexo profundo, localizado alrededor de los bronquiolos y los vasos sanguíneos.

Los linfáticos subpleurales, drenan en grandes colectores de vasos linfáticos, situados entre los segmentos y los lóbulos y son más abundantes la superficie mediastinal que en la superficie costal de los pulmones.<sup>(9)</sup>

Los linfáticos pulmonares drenan hacia el hilio, ya sea a través del pulmón o la pleura misma. Las valvas de los linfáticos son abundantes hacia el lado pleural, El drenaje linfático, del espacio pleural, tiene un impacto importante en la producción del líquido pleural, en condiciones normales y en procesos patológicos El drenaje linfático del espacio pleural, se inicia en los estomas, que tienen una densidad en el hombre de cerca de un estoma por milímetro cuadrado, miden 2 x 6 micras de ancho y están localizadas principalmente en el mediastino caudal y sobre la pleura costal y diafragmática. Los estomas conectan con las lagunas linfáticas situadas exactamente por abajo de la capa mesotelial formando valvas. Las lagunas linfáticas drenan en grandes canales linfáticos que corren a lo largo del espacio intercostal y drenan dentro del mediastino.

La pleura de la pared torácica anterior y de la porción anterior del diafragma, drena en nodos linfáticos esternales, la porción media de la pleura diafragmática drena en los nodos del mediastino medio, la porción anterior de la pleura diafragmática, drena en los nodos del mediastino anterior, la porción posterior de la pleura diafragmática drena en los nodos del mediastino posterior y la pleura parietal costal drena en los nodos linfáticos intercostales.

La mayor parte de los linfáticos de la pleura visceral drenan en los nodos linfáticos del mediastino medio, y la pleura visceral de los lóbulos inferiores fluye dentro de los nodos linfáticos del mediastino posterior. <sup>(10)</sup>

### **FORMACIÓN DEL LÍQUIDO PLEURAL**

Normalmente la entrada y salida de líquido y proteínas del espacio pleural, se encuentra en balance, y en un volumen de líquido y una concentración de proteínas constante, cuando se presentan cambios en la presión micro vascular o en la permeabilidad, este balance desaparece con la consiguiente acumulación de líquido y cambios en la concentración de proteínas.

El líquido pleural es, esencialmente líquido intersticial de la pleura parietal, se nutre por la circulación sistémica y de la presión en el espacio pleural es sub atmosférica y menor que la presión en el intersticio del espacio subpleural, existe, un gradiente de presión del intersticio pleural al espacio pleural, el endotelio micro vascular, es la única barrera importante para el intercambio de solutos y agua en el espacio pleural.

La contribución de la pleura visceral a la formación del líquido pleural y concentración de proteínas en el hombre normal, es mínima, debido a la distancia que hay entre los microvasos de la pleura y el mesotelio, también a la baja presión de filtración en la micro circulación de la pleura visceral a medida que las vénulas drenan dentro de las venas pulmonares de baja presión.

El filtrado inicial de proteínas proveniente de la circulación sistémica tiene una concentración de 0.3 a 0.4 g/dL. aproximadamente. Sin embargo mucha del agua filtrada, es absorbida rápidamente dentro de las vénulas de baja presión, concentrándose las proteínas del intersticio a 1-1.5 g/dL. <sup>(10)</sup>

La evidencia para considerar que existe un bajo promedio de filtración, se basa en estudios de equilibrio de albúmina radiomarcada, del espacio intravascular al espacio pleural, se encontró un promedio de líquido pleural de 0.01ml/(Kg/h) o de aproximadamente 7ml/kg día en ovejas de 30Kg. En el hombre la producción normal de líquido pleural es de 0.01 ml/Kg por hora, <sup>(11)</sup> La producción aumentada del líquido es determinado por el proceso inflamatorio.

## FISIOPATOGENÍA

Existen seis mecanismos responsables para la acumulación de un volumen anormal de líquido pleural.

1) Aumento en la presión hidrostática de la circulación micro vascular estudios indican que la presión venosa sistémica es el más importante determinante de la formación de líquido pleural y de su volumen.

La elevación en la presión capilar en cuña es el más importante determinante en el desarrollo del derrame pleural en la insuficiencia cardiaca; el líquido que se pierde en el intersticio pulmonar, se moviliza a través de la barrera mesotelial y por un gradiente de presión intersticio-pleura.

2) Disminución en la presión oncótica, en la circulación micro vascular: pacientes con bajos niveles de albúmina sérica pueden aumentar la tendencia a formar líquido en el intersticio pleural. Esto aumenta el ingreso de líquido bajo en proteínas de la superficie de la pleura parietal con una contribución de la pleura visceral.

3) Disminución en la presión en el espacio pleural. El aumento en la presión negativa pleural junto con un gradiente hidrostático a través de la pleura parietal aumenta la tendencia para la formación de líquido pleural. Además, la separación del pulmón y la pared torácica disminuye el movimiento del líquido del espacio pleural e inhibir el drenaje linfático óptimo. Clínicamente, un gran derrame pleural se presenta cuando existe un colapso pulmonar casi completo.

4) Aumento de la permeabilidad de la circulación microvascular. Más líquido y proteínas pueden perderse a través del pulmón y la microvasculatura pleural debido a mediadores de la inflamación. Además el drenaje linfático está disminuido en la neumonía debido a la oclusión de los estomas de la pleura parietal por fibrina, restos celulares y mesoteliales.

5) Alteración en el drenaje linfático del espacio pleural. El bloqueo en cualquier punto del sistema linfático, del estoma o de los nodos linfáticos mediastinales, secundarios a cáncer o fibrosis, da como resultado acumulación de líquido en el espacio pleural. El aumento en la formación de líquido pleural en el cáncer, puede ser producido, por alteraciones en la permeabilidad micro vascular. Sin embargo los derrames pleurales grandes, son resultado de la afección del sistema linfático.

6) Por filtración de líquido del peritoneo a la cavidad pleural. <sup>(9, 12)</sup>

En cualquiera de las condiciones que produzcan ascitis, provoca un derrame pleural por el paso del líquido a través de los linfáticos diafragmáticos; o de los defectos diafragmáticos. Estos defectos diafragmáticos son pequeños, son menores de un centímetro de diámetro.

El líquido se moviliza de la cavidad peritoneal al espacio pleural, debido a un gradiente de presión a través del diafragma, este líquido en el espacio pleural, se acumula porque excede el ritmo de salida por los linfáticos pleurales. <sup>(3, 13, 14, 15)</sup>

## DERAME PLEURAL MALIGNO (DPM)

El derrame pleural maligno (DPM) se define por la presencia de células malignas en el líquido pleural o por la demostración de neoplasias obtenidas por: biopsia percutánea, toracoscopía, toracotomía ó autopsia. <sup>(14,16)</sup>

La incidencia anual de DPM, en los Estados Unidos, se estima en más de 150.000 casos por año. En series *post mortem*, el DPM se encontró en el 15% de los pacientes que murieron con enfermedad maligna. <sup>(1, 14)</sup>

El DPM es una causa de exudado pleural; el 42 al 77% de los exudados pleurales son secundarios a malignidad y es la primera causa etiológica de DPM en pacientes mayores de 60 años. Casi todos los DPM son exudados, aunque un 10% son trasudados, y de predominio mononucleares. <sup>(14, 17, 18)</sup>

En un meta análisis, Heffner et al, encuentran que el cáncer de pulmón representa el 43% y el cáncer de mama, el 18%. <sup>(42)</sup> Tumores menos comúnmente asociados con DPM son los de ovario, gastrointestinales, hematológicos y urinarios, en menos del 5%. <sup>(6, 11, 14)</sup> En el 5 al 10% de los DPM, el tumor primario no es identificado. El mayor porcentaje de los DPM es por el tipo histológico adenocarcinoma. <sup>(12)</sup> Estudios *post mortem* sugieren que la mayoría de las metástasis pleurales provienen de émbolos tumorales en la superficie pleural visceral, que diseminan a la pleura parietal.

Existen otros mecanismos patógenos para la formación de líquido pleural en el DPM:

- 1) Por infiltración directa de las superficies pleurales, debido a tumores de la pared torácica.
- 2) Microembolias por diseminación hematógena a través de la circulación pulmonar que afecta al pulmón, y la superficie de la pleura visceral.
- 3) Diseminación linfática, secundaria a bloqueo tumoral de los nodos linfáticos mediastinales, infiltración del conducto torácico.
- 4) Por aumento en la presión negativa intrapleural.
- 5) Secundaria a la aplicación de quimioterapia o radioterapia, que condicionan la aparición del derrame pleural. <sup>(3, 4, 7, 11, 19)</sup>

Es importante diferenciar el DPM del derrame pleural paramaligno, que se refiere a aquellos derrames que no son el resultado de invasión neoplásica de la pleura, pero que se relacionan con el tumor primario, e implican un manejo terapéutico y pronóstico totalmente diferentes. Ejemplos incluyen: neumonía obstructiva con derrame asociado, obstrucción del conducto torácico con desarrollo de quilotórax, embolismo pulmonar, trasudado pleural secundario a atelectasia obstructiva y o secundario a baja presión oncótica por caquexia, por complicaciones de la terapia (radioterapia, quimioterapia). <sup>(5,6,15,20,21, 22)</sup>

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Los pacientes con DPM presentan tos, disnea y dolor torácico; de no haber tumor intra o extratorácico diagnosticado se debe insistir en los antecedentes de exposición a todo tipo de carcinógenos y, en los personales de neoplasias, inclusive aparentemente benignas, es frecuente que el derrame ocurra en etapas tumorales avanzadas; <sup>(1)</sup> la ausencia de fiebre tiene una sensibilidad de 94% y una especificidad de 35% como indicador de neoplasia maligna, la disnea es progresiva y se presenta en derrame pleural mayor de 500 ml, <sup>(1, 12, 18, 23, 24, 25)</sup> es importante la velocidad con que se acumula el líquido y el estado anatómico funcional del pulmón subyacente; puede haber tos dolorosa y dolor sordo mal localizado o lancinante, intercostal, localizado. Se puede integrar el síndrome de derrame pleural en derrames importantes sin obstrucción

bronquial o consolidación pulmonar significativas: disminución de la movilidad, de las vibraciones vocales, de la transmisión de la voz y del ruido respiratorio, submate o mate y en ocasiones, datos de desplazamiento mediastinal. <sup>(1,7,15, 24)</sup>

## DATOS DE IMAGEN

La evidencia temprana del derrame pleural con borramiento de ambos ángulos costodiafragmáticos o cardiofrenicos por medio de la tele de tórax, se puede detectar desde 125 ml de líquido, pero esto depende de la calidad de la radiografía y de las diferentes proyecciones de la misma <sup>(1, 25)</sup>. El corazón es de tamaño normal en ausencia de cardiopatía, derrame pericárdico, etcétera. <sup>(6,7,24,25,26)</sup>

La tomografía computarizada (TC) permite evaluar patología del parénquima pulmonar, el estado de los nodos linfáticos hiliares y mediastinales, engrosamiento simple o nodular de la pleura, placas pleurales que sugieran asbestosis, presencia de líquido y metástasis hepáticas y adrenales. <sup>(1, 25, 27)</sup> El ultrasonido (US) puede ser útil para guiar la toracocentesis de pequeños derrames que se diagnostican con la radiografía anteroposterior en decúbito lateral. Actualmente un método no invasivo es la tomografía con emisión de positrones (PET) que detecta lesiones malignas menores a 1 cm. de diámetro, con una sensibilidad del 96.8% y una especificidad del 77.8%.. <sup>(1, 6, 27, 28)</sup>

## DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Ante la sospecha clínica y/o radiológica y/o datos de laboratorio del líquido pleural de la existencia de un posible DPM primario o metastásico, el diagnóstico debe establecerse por la demostración de células malignas, el líquido pleural o en el tejido pleural. Prácticamente todos los derrame pleurales malignos son exudados, con los criterios descritos por Light: Proteínas del líquido pleural/proteínas séricas >0.5, LDH del líquido pleural/LDH sérica >0.6, LDH del líquido pleural más de dos tercios del límite superior normal para el suero. Es frecuente un pH menor de 7.2, con glucosa < 60 mg/dL. Marcadores tumorales en el líquido pleural, como lo son los genes del p53, Ki67, y el factor de crecimiento endotelial (VEGF), con una sensibilidad y especificidad que puede ir desde el 30 al 96%. <sup>(1, 20, 21,24,29,30,31,32)</sup>

La citología del líquido pleural confirma generalmente el DPM, en pocos casos existen falsos positivos. <sup>(33)</sup> La citología encontrada más frecuente es el adenocarcinoma, la histología tiene una sensibilidad del 70% al 80%, y junto con la biopsia puede llegar a tener una sensibilidad y especificidad del 98%; ambas son complementarias, y una de ellas puede ser positiva mientras que la otra sea negativa (estudios han mostrado que el 7-12% de pacientes con DPM pueden ser diagnosticados por biopsia pleural cuando la citología es negativa), la sensibilidad diagnóstica con la combinación de ambas. <sup>(1, 6, 10 17,18, 21, 26, 34)</sup> La menor sensibilidad de la biopsia pleural se debe a : estadio precoz con mínima afectación pleural, distribución del tumor en áreas no tomadas durante la biopsia ciega, de la dificultad en la obtención de muestras y/o experiencia del operador para obtener la biopsia. Cada procedimiento diagnóstico de biopsia pleural se debe acompañar de un estudio citológico. <sup>(17, 21, 32, 36, 35)</sup>

Un segundo examen citológico y una nueva biopsia pleural ( sensibilidad 60%) están indicados cuando las primeras pruebas han sido negativas y se mantiene un alto nivel de sospecha de malignidad. <sup>(2, 10, 24, 25)</sup> Es muy importante la búsqueda del tumor primario que ocasionó el derrame pleural maligno habitualmente el DPM aparece como

complicación metastásica de un tumor diagnosticado previamente.<sup>(6, 25, 34)</sup> En una cuarta parte de los pacientes, el derrame es el único signo de recidiva tumoral y, aunque suele aparecer dentro de los 6 primeros años tras el descubrimiento del tumor, se han descrito derrames neoplásicos pasados 23 años del diagnóstico y tratamiento del tumor primario, y en más del 50% de los pacientes el derrame pleural fue el primer signo de cáncer (signo de enfermedad avanzada que empeora el pronóstico).<sup>(11, 28, 35,36, 37)</sup>

La fibrobroncoscopia está indicada cuando hay lesiones endobronquiales que son sospechadas por hemoptisis, atelectasia, derrame pleural con sospecha de malignidad, o previa a pleurodesis para descartar obstrucción endobronquial, pero no está indicada de rutina en derrames pleurales no diagnosticados.<sup>(29)</sup>

## **TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO**

### **PLEURODESIS**

Pleurodesis es la adherencia permanente entre la pleura parietal y la pleura visceral inducida por:

- 1) Estímulos “naturales” de tipo infeccioso, inflamatorio o traumático.
- 2) Introducción deliberada de sustancias a la cavidad pleural, pleurodesis química (PQ).
- 3) Procedimientos quirúrgicos realizados sobre las hojas pleurales, pleurodesis quirúrgica (PQx). La forma más sencilla de pleurodesis deliberada es la PQ, extracción del líquido e introducción de la sustancia esclerosante; la más compleja, PQx, sería la pleurectomía parietal.<sup>(7,9,14,19,38)</sup>

### **OBJETIVOS DE LA PLEURODESIS**

Se pretende evitar la recurrencia del derrame y la práctica de toracocentesis o inserciones repetidas de sondas evitar la morbilidad, y mejorar la calidad de vida que le resta al enfermo. La toracocentesis repetidas o la colocación de sonda pleural implican pérdida de proteínas y electrolitos, engrosamiento pleural y encarcelamiento pulmonar, empiema, lesión pulmonar, fístula bronquiolo o broncopleural y esfacelo de la piel.<sup>(6, 7, 39)</sup>

### **INDICACIONES DE LA PLEURODESIS**

La disnea atribuible a la recurrencia del derrame, es la única indicación para pensar en pleurodesis; ningún otro síntoma mejora con ella.<sup>(24, 30, 32)</sup>

Es recomendable recordar siempre que se trata de un enfermo en etapas avanzadas también, que hay enfermos con carcinoma broncogénico de células pequeñas, cáncer de mama o linfomas, cuyos derrames pleurales responden a quimioterapia, u hormonoterapia, en el caso de mama.

Se considera válida la práctica de pleurodesis desde el primer contacto con el enfermo que tiene diagnóstico de una neoplasia maligna y que desarrolla derrame pleural de la mitad o más del hemitorax, sintomático o no, sin esperar a su recurrencia y empeoramiento del estado general, en especial en casos de mesotelioma, cáncer de mama y adenocarcinoma pulmonar periférico o de células pequeñas, que frecuentemente se acompañan de derrame recurrente.<sup>(19)</sup>

La pleurodesis se indica en derrames neoplásicos recurrentes, <sup>(25)</sup> pacientes con drenajes mayores a 150 mL diarios. Líquidos con pH < 7.3, glucosa < 60 mg, descartando la posibilidad de infección pleural, lo que anteriormente se usaba como indicadores para valorar la necesidad de pleurodesis y el pronóstico de sobrevida, esto se confirma en un meta análisis de 400 pacientes donde se determinó el pH, y se concluyó que no es un predictor de sobrevida. <sup>(16, 24, 27, 32, 40)</sup> Si después de extraer 1,000-1,500 mL el enfermo presenta dolor intenso, tos intensa o aumento de la disnea, es conveniente suspender el procedimiento y tomar una radiografía de tórax ante la posibilidad de neumotórax hipertensivo o edema por expansión pulmonar rápida; el drenaje rápido se puede obviar si el líquido drena por gravedad. <sup>(6, 15, 30)</sup>

La biopsia pleural cerrada de tres cuadrantes en las porciones bajas del tórax (hecha inmediatamente después de la toracocentésis), o la biopsia con aguja guiada por tomografía, aumenta las posibilidades de obtener un resultado positivo. La biopsia y el líquido deben enviarse inmediatamente a estudio anatomopatológico.

## **CONTRAINDICACIONES DE PLEURODESIS**

Las contraindicaciones de la pleurodesis es la alteración de las pruebas de coagulación y la insuficiencia renal con creatinina > 6.0 mg; la indicación deberá ser muy cautelosa en derrames pequeños en enfermos con ventilación mecánica e insuficiencia respiratoria, particularmente cuando hay pulmón único. <sup>(16,32,41)</sup> La pleurodesis no está indicada para mejorar síntomas diferentes a la disnea, mejorar la radiografía, tranquilizar la conciencia del médico o de la familia, aumentar la estadística personal, cuando el mediastino está desplazado hacia el lado enfermo ni en enfermos terminales o agónicos. <sup>(40, 48)</sup>

## **CANDIDATO IDEAL PARA PLEURODESIS**

Los mejores resultados de la pleurodesis se obtienen cuando se realiza en un enfermo con diagnóstico confirmado de malignidad, Karnofsky mayor a 40 y esperanza de vida mayor a 3 meses, que no se beneficia con la quimioterapia, con disnea que mejora después de evacuar un derrame de más de la mitad del hemitorax, y pulmón libre de enfermedad que hace contacto con la pared después de extraer el líquido, porque no hay obstrucción bronquial ni engrosamiento pleural.

Sin embargo, cavidades pleurales relativamente pequeñas pueden ocluirse por fibrosis después de la aplicación del agente esclerosante. <sup>(7, 9, 14)</sup>

## **AGENTES QUÍMICOS PARA REALIZAR LA PLEURODESIS:**

El agente ideal para PQ debe ser barato, de fácil acceso, efectivo en cortos periodos de exposición, permitir la deambulación mientras actúa, no producir morbilidad local, no absorberse y, por tanto, no producir morbilidad sistémica y no acompañarse de recurrencia de líquido. <sup>(9)</sup>

Los numerosos agentes que se han empleado para inducir pleurodesis se pueden agrupar en:

- 1) Antibióticos como la doxiciclina y la minociclina; la tetraciclina, muy empleada en otra época, ya no está disponible en algunos países
- 2) Antisépticos locales como la yodopovidona y el nitrato de plata <sup>(42)</sup>
- 3) Quimioterápicos, como bleomicina, doxorubicina, mitoxantrona y 5 Fluoracilo 14

- 4) Polvos, como talco (3 MgO, 4Si and H<sub>2</sub>O) (la primera referencia de éste como agente inductor de pleurodesis data de 1935) <sup>(1, 8,31,42,43,44)</sup>
- 5) Antipalúdicos, como la quinacrina.
- 6) Otros, como la terapia génica, inmunomoduladores. <sup>(7, 12, 24).</sup>

No es fácil hacer una comparación objetiva de los resultados de los diferentes agentes descritos en la literatura porque hay gran variabilidad en el diseño de los estudios, dosis, método de administración y tiempo de exposición del agente, así como de los criterios de efectividad usados para medir el resultado; por ejemplo, el talco se emplea en polvo y en solución con diversas soluciones, introducido por toracoscopia, toracotomía, sonda o catéter, en dosis de 1 a 14 gramos. <sup>(31, 46)</sup>

En general, la pleurodesis da buenos resultados en el 66±18%. El talco en polvo, 73±17%; solución de talco, 68±17%; bleomicina, 62±16%; doxiciclina, 61±19%, y la yodopovidona del 64 al 100%, para mencionar a los más usados y de accesibilidad casi universal. <sup>(1, 8, 15,42, 44, 45)</sup>

## TÉCNICA DE LA PLEURODESIS

Se puede realizar en la cama del enfermo, en la sala de urgencias, en los cubículos de consulta, en la sala de procedimientos o en un quirófano de hospital. La pleurodesis se puede hacer inmediatamente después de la toracocentésis y la biopsia pleural. Se debe evitar el dolor para facilitar las maniobras y mantener estrictas condiciones de asepsia y antisepsia. <sup>(37)</sup>

La toracocentésis se puede realizar con un catéter pleural o vascular delgado, de una o varias vías o con una sonda delgada, aspirando lentamente la mayor cantidad de líquido, o drenaje por gravedad, hasta lograr contacto entre pulmón y pared confirmado con una radiografía de tórax; luego se introduce la sustancia esclerosante.

En México, la pleurodesis es practicada casi siempre por el neumólogo, el cirujano de tórax y a veces por el oncólogo médico; en otros países, el neumólogo y el cirujano de tórax, aunque, el imagenólogo intervencionista introduce catéteres finos o sondas de pequeño calibre con ayuda de ultrasonido para drenar derrames libres o loculados y luego realiza PQ. <sup>(7,9,32,35)</sup>

Si se va a instalar de primera intención, se emplea una sonda multifenestrada de calibre 24 a 30 Fr, pero puede ser más delgada o más gruesa, siempre en el sitio de mayor declive, dirigida hacia atrás y conectada a un equipo de drenaje pleural con succión de 10 a 20 cm de H<sub>2</sub>O; la succión puede ser intermitente para evitar el edema pulmonar por expansión rápida. La expansión pulmonar se confirma con radiografías seriadas; la sonda se retira cuando el drenaje es de 100 mL o menos durante dos días seguidos. Cuando el drenaje es superior a 150 mL diarios se puede repetir la introducción del agente esclerosante tomado siempre en cuenta las dosis máximas aconsejables. <sup>(26, 31, 44, 46, 37, 38, 54)</sup>

La PQx se realiza en una sala de procedimientos con mediastinoscopio o toracoscopia de canal de trabajo amplio, por un solo acceso, bajo anestesia local y sedación. <sup>(1)</sup> Primero se toman biopsias de las áreas sospechosas, se despegan adherencias y retiran natas de fibrina que limitan la expansión pulmonar; la sensibilidad diagnóstica de la biopsia toracoscópica, hasta 95%, es muy superior a la de la toracocentésis o la biopsia pleural cerrada. Se introduce entonces el agente esclerosante, se coloca una sonda de drenaje y se expande el pulmón para cerrar el acceso a la cavidad. <sup>(7, 21).</sup>

El talco se emplea en dosis de 4 a 5 gramos como polvo dispersado por una jeringa asepto o un dispositivo comercial en el quirófano, en la sala de procedimientos directamente sobre las superficies pleurales, la solución de yodopovidona o Isodine se puede usar diluida o no, en la misma forma. <sup>(34)</sup> La videotoracoscopia realizada bajo anestesia general y ventilando solamente un pulmón permite acceder a la cavidad pleural por varios sitios y realizar procedimientos más complejos de pleurodesis como la abrasión mecánica o térmica. <sup>(24, 43, 44)</sup> Por otra parte, se lava la cavidad antes de cerrar el tórax; emplean yodopovidona para pleurodesis, realizando primero abrasión de la pleura parietal con gasa, seguida de la introducción de 100 mL de yodopovidona diluida o sin diluir, que se aspira al quedar cerrado el tórax y se conecta a la succión. <sup>(21)</sup>

## **PLEURODESIS “CERRADA”**

La técnica de la PQ varía de un lugar a otro y no hay evidencia sobre cuál es la mejor. Existen varias técnicas:

Lo primero es la colocación adecuada del paciente ( figura 1 y 2), y sitio sitio ideal para la punción y/o colocación de sonda endopleural( figura 3 y 4) <sup>(54)</sup>

1) Se introduce una sonda 24 a 30 Fr multifenestrada o empleamos la que ya tiene el enfermo, con drenaje superior a 100 mL por día; el pulmón debe estar en contacto con la pared. De 20 a 100 mL de yodopovidona, 4 a 5 gramos de talco o 60 U de bleomicina se llevan a 50 ó 100 mL con solución salina isotónica; la yodopovidona se puede usar sin diluir. Si se usa bleomicina o yodopovidona, instilamos primero 2 mg/kg de peso ideal de lidocaína diluida en solución salina isotónica; el talco se agita enérgicamente para lograr una lechada sin grumos que puedan obstruir la sonda. La mezcla se introduce por la sonda con una jeringa asepto evitando la entrada de aire, se pinza cuatro horas, permitiendo deambulación; luego se despinza la sonda, conecta a succión de -15 a -20 cm. de agua hasta que el drenaje disminuye a 100-150 mL durante dos días consecutivos y se retira. <sup>(2, 17, 34, 53)</sup>

Pero si el drenaje es superior, repetir la aplicación de yodopovidona hasta en cinco ocasiones, aumentar su concentración, o bien, agregar talco; en el caso de la bleomicina, se usa una segunda dosis de 30 U. Con el uso de yodopovidona y/o talco los resultados son cercanos al 100% de efectividad. <sup>(35, 36, 42, 49)</sup>

2) Desde 1997 se evacua el tórax con un catéter pleural o vascular de 3 a 5 mm de diámetro y se verifica que el pulmón esté expandido, se introduce la yodopovidona o la bleomicina y se ocluye estérilmente durante cuatro a seis horas, en las que se permite movilidad libre del enfermo; luego, se aspira la mayor cantidad de líquido y se toma control radiográfico; de acuerdo con el volumen aspirado y la imagen radiográfica se decide extraer el catéter o repetir la maniobra durante varios días, hasta obtener menos de 100 mL de líquido. <sup>(35, 37, 41, 49)</sup>

Lo más importante en la decisión de la aplicación del agente pleurodesico, más allá del volumen del drenaje diario es la adecuada aposición pleural, que se evidencia en las placas de tórax. La aplicación de pleurodesis sin la presencia de una adecuada coaptación pleural constituye un elevado riesgo de fracaso.

## **VENTAJAS DE LA PLEURODESIS QUÍMICA**

La PQ no operatoria es mucho menos onerosa que la realizada en una sala de procedimientos o un quirófano; los mejores agentes, <sup>(1)</sup> el talco estéril libre de asbesto y la yodopovidona están disponibles en todas partes, son efectivos y baratos, tienen baja

morbilidad si se emplean correctamente y permiten contener costos. <sup>(33)</sup> En algunos países existe gran experiencia con el uso de talco; sin embargo, puede ser tóxico, por lo que se considera mejor la yodopovidona. <sup>(20, 21)</sup>

## **EFFECTOS COLATERALES Y COMPLICACIONES DE LA PQ**

Las complicaciones después de la pleurodesis pueden variar considerablemente, estas pueden ser desde malestar intrascendente hasta la muerte. <sup>(30)</sup> Se han comunicado dolor, náusea, taquicardia, taquipnea, síndrome febril, encarcelamiento pulmonar por engrosamiento de la pleura antes de lograr la expansión completa, edema pulmonar por reexpansión rápida, insuficiencia respiratoria, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva, neumonitis, atelectasia, empiema simple y loculado, fístula broncopleural, nefrotoxicidad, y activación de mecanismos de coagulación con inhibición de fibrinólisis, que pueden ser responsables de algunas muertes tempranas secundarias a embolias pulmonares. <sup>(30, 33, 36, 41)</sup> Algunas de las complicaciones se deben a la absorción sistémica del agente y pueden depender de la dosis. En el caso del talco, parecen relacionarse al tamaño de las partículas y/o la presencia de contaminantes; las principales complicaciones sistémicas son las cardiovasculares, dolor torácico, arritmias, e hipotensión, otras como daño pulmonar agudo y neumonitis aguda. <sup>(1)</sup> Se han comunicado mortalidades desde 0 hasta 32% <sup>(25,34)</sup> aunque esta mortalidad puede tener relación con el mal estado general de los enfermos.

## **DERRAME PERSISTENTE**

Si se sigue acumulando líquido que produce disnea, el caso debe ser revalorado individual y juiciosamente para buscar la razón de la falla y el mejor procedimiento para ese enfermo en particular. Se puede recurrir a:

- 1) Nuevos intentos de PQ con otro agente.
  - 2) Toracocentesis repetidas, especialmente en enfermos con mal estado general y breve esperanza de vida.
  - 3) Si el pulmón está encarcelado, colocar una derivación pleuroperitoneal bajo anestesia local; la derivación es aparatosa, y puede ocluirse hasta en el 12% de los casos. <sup>(32)</sup>
  - 4) Usar la sonda existente o colocar una de pequeño calibre y conectarla en colectores temporales o definitivos que permitan la evacuación periódica de líquido con jeringa, o bien mediante sistemas de succión domiciliarios (Pleurx); sin preocuparse ya por lograr pleurodesis. <sup>(1, 30)</sup>
  - 5) Por mini toracotomía o toracoscopía intentar decorticación de la pleura visceral, y luego producir abrasión física, de la pleura parietal, sin llegar a la toracotomía formal y la pleurectomía parietal. La decorticación quirúrgica de la pleura visceral frecuentemente produce fugas aéreas en un enfermo con neoplasia en etapa final; por tanto, se debe ser muy juicioso antes de intentar procedimientos de resultados inciertos en el mejor de los casos y frecuentemente mortales en el mundo real <sup>(2,1, 31)</sup>
- El empleo de esteroides es un factor condicionante de pleurodesis fallida. <sup>(15)</sup>

## JUSTIFICACION:

El incremento de las enfermedades neoplásicas en México en los últimos años es cada vez más importante, multiplicándose exponencialmente, encontrando que una de las manifestaciones clínicas principales es el derrame pleural y desgraciadamente se ha encontrado que la mayoría de los derrames pleurales neoplásicos están presentes en estadios finales de la enfermedad. <sup>(32)</sup> Uno de los principales tratamientos paliativos para dicha sintomatología es el empleo de la pleurodesis.

Actualmente se disponen de varios fármacos económicos para lograr la adherencia de ambas pleuras. La eficacia de los agentes pleurodesicos ha sido discutida en diversos artículos publicados; con escasa referencia al uso del 5 Fluoracilo, muy utilizado en nuestro medio.

No se cuenta con estadísticas del manejo del derrame pleural maligno con pleurodesis en los últimos años en el Hospital General de México. Es importante conocer la eficacia y seguridad de los diferentes agentes esclerosantes utilizados en la pleurodesis química y describir la experiencia que se tiene en su uso en nuestro medio para tener un mejor soporte en las recomendaciones de su uso.

Además contar con estos datos pueden servir como base para el desarrollo de otros trabajos de investigación de tipo prospectivo.

## **HIPOTESIS DE TRABAJO:**

Por el tipo de diseño no lleva hipótesis.

## **OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Describir la experiencia en el servicio de Neumología en el uso de los agentes esclerosantes para la corrección del derrame pleural maligno

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Evaluar la eficacia y seguridad de los diferentes medicamentos empleados para la pleurodesis.
- Identificar la frecuencia de neoplasias comúnmente asociadas al derrame pleural maligno en nuestro medio.

## **DISEÑO:**

Estudio observacional descriptivo y retrospectivo.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **LUGAR:**

El estudio se realizó en la Unidad Neumología del Hospital General de México, que es una Institución de tercer nivel de atención, perteneciente a la Secretaría de Salud y que atiende a pacientes de diversos estados de la República Mexicana.

### **POBLACIÓN:**

- Expedientes clínicos de pacientes sometido a pleurodesis, ingresados en el servicio de neumología en el Hospital General de México, con diagnóstico de derrame pleural maligno en un periodo de 1995 al 2005.

### **RECURSOS:**

- Expediente clínico de donde se obtendrán los datos del paciente
- Hoja de recopilación de datos
- Equipo de computo

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer en algún sitio con derrame pleural asociado y citología del líquido pleural positiva para malignidad.
- Pacientes en los que se empleo pleurodesis como tratamiento del derrame pleural maligno.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Expedientes incompletos

## **VARIABLES DEL ESTUDIO:**

- Sexo
- Edad
- Tipo de neoplasia asociada derrame
- Enfermedades asociadas no neoplásicas
- Método de diagnóstico
- Tratamiento del derrame pleural maligno
- Tiempo de recidiva del derrame después de su tratamiento.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se realizó estadística descriptiva con determinación de medias y desviación estándar para variables numéricas con distribución normal, con medianas y rangos, para variables no numéricas no paramétricas y frecuencias o porcentajes para variables cualitativas; para comparaciones se usó t de Student para variables paramétricas y chi cuadrada o prueba exacta de Fisher o prueba de Kruskal-Wallis para las no paramétricas. Se utilizó el programa estadístico SPSS12. <sup>(56)</sup>

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

Al ser un estudio retrospectivo en el que no se hizo modificación alguna de las variables fisiológicas, psicológicas ni sociales de los pacientes, se considera una investigación con riesgo menor al mínimo, motivo por el cual el consentimiento de los pacientes puede obtenerse sin formularse por escrito. Además se mantendrá la confidencialidad de los pacientes estudiados.

## RESULTADOS:

En una tesis realizada en 1994, en la unidad de Neumología del Hospital General de México en el lapso de 1971 a 1990, se registraron 923 casos de cáncer broncogénico.<sup>(57)</sup> En el presente estudio se estudiaron 387 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de cualquier índole, y derrame pleural ingresados a la unidad de Neumología de Enero de 1995 a Enero del 2005. Se excluyeron 243 expedientes por no reunir los criterios de inclusión. El universo de estudio fue representado por 144 casos (100%) que reunieron los criterios de inclusión.

Del total de casos la distribución por género fue: 113 casos (78.5%) del sexo femenino y 31 (21.5%) masculino. La media de edad al momento del ingreso fue 55.04 años  $\pm$  14.

Además del diagnóstico de neoplasia, en el 32.6% (n=47) de los casos coexistía alguna otra comorbilidad, destacando la diabetes e hipertensión, en 41% y 54% respectivamente.

El 100% de los pacientes tuvo derrame pleural al momento de su ingreso; en 127 casos (88.2%) se presentó de forma unilateral; en 17 casos (11.8%) fue bilateral. La distribución anatómica fue 78 (54.2%) localizado al hemitórax derecho; 51 (35.4%) presente en el izquierdo y el resto (10.4%), en ambos hemitórax.

En todos los casos se corroboró la presencia de células malignas en el líquido pleural y/o en la pleura. El medio para su detección fue variable, y se expresa en la tabla 1.

En todos los casos se sometió al paciente a toracocentesis al momento de su ingreso obteniendo líquido pleural para su estudio citológico, citoquímico, y determinación de pH. Las principales variables se condensan en las tablas 2a y 2b. El pH determinado fue con una media de  $7.7 \pm 0.4$ .

La categorización en exudado o trasudado fue posible en el 60 % de los casos. (N= 87) de acuerdo con los criterios de Light.

El diagnóstico histológico obtenido de las muestras del líquido pleural y/o biopsia pleural así como su distribución estadística se muestran en la tabla 3. En ésta serie el cáncer de mama fue la primera causa (38.9%) de derrame pleural maligno, seguida por el cáncer broncogénico (22.9%) y el mesotelioma (8.3%). Estas entidades representaron más del 70% de todas las causas de derrame pleural maligno en nuestro medio.

El intervalo de tiempo desde el momento del diagnóstico de cáncer hasta la presentación y diagnóstico del derrame pleural maligno fue de una mediana de 2 días con rangos que van desde 0 a 4745 días. Encontrando que sólo en 3 pacientes tenían un intervalo de tiempo de 13 años.

La resolución del derrame pleural se efectuó mediante la colocación de sonda pleural en 130 casos (90.3%), 14 casos (9.7%) fueron resueltos mediante toracocentesis evacuadora. En todos los casos se aplicó algún agente pleurodesico.

En los casos en los que se colocó sonda pleural la media de estancia en cavidad fue de 16.45 días± 13 días. La estancia máxima en cavidad de sonda pleural fue de 60 días.

La pleurodesis se efectuó de acuerdo con los criterios descritos previamente. El fármaco más utilizado en esta serie fue el 5 Fluoracilo ( n=74) en el 51.4% de los casos; seguido por la yodopovidona intrapleurales en el 43.8% ( n=63). Otros agentes fueron el talco la tetraciclina y combinaciones alternas de 2 o más agentes. tabla 4

Tras la aplicación del agente esclerosante intrapleurales, los pacientes manifestaron, alguno de los siguientes efectos colaterales o complicaciones asociados al procedimiento. Destacando la fiebre y el dolor como los datos más frecuentemente encontrados. Ningún paciente desarrollo complicaciones letales asociadas al procedimiento. La loculación del derrame y el sangrado se presentaron en menos del 10% de los casos. Se observa una diferencia significativa entre el fármaco y las complicaciones por agente esclerosante  $P < 0.042$ . representada en la tabla 5.

En 115 casos (79.9%) la aplicación de una sola dosis de agente esclerosante intrapleurales fue suficiente para la pleurodesis. Casi un 20% de los casos requirieron dos o más dosis de uno o más agentes. tabla 6.

Tras la aplicación del agente intrapleurales se evaluó la incidencia de recidiva del derrame pleural en todos los casos y se asoció con el agente utilizado en la primera aplicación. Los resultados se expresan en la tabla 7. Teniendo un porcentaje de recidiva para todos los casos del 22.2%, teniendo la mayor tasa de recidiva 31.1% (n=74) para aquellos que fueron sometidos a pleurodesis con 5 Fluoracilo y sólo del 11.1% (n=63) para los que fueron sometidos a pleurodesis con Yodopovidona.

El agente más reutilizado fue el 5 Fluoracilo con 15 casos (10.4%) requiriendo una segunda aplicación, comparado contra yodopovidona requerida solo en 4.9% (n=7) de los casos. Sólo tres casos requirieron la aplicación de una tercera dosis de pleurodesis y sólo en un caso se recurrió a una cuarta dosis.

En el análisis de la relación entre agente usado y recidiva en el grupo total se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p = 0.006$ ) mientras que al comparar solo yodopovidona y 5-FU se encontró una diferencia significativa ( $p= 0.005$ ) (7/56 11.1% vs 23/51 31.3%). Donde se encontró que en los pacientes con recidiva presentaban una mayor cantidad de proteínas en el líquido pleural que en los que no tuvieron recidiva, este hecho solo pudo ser valorado en 31 pacientes (21.5%).

En cuanto a la relación del agente utilizado con el número de dosis usadas no se encontraron diferencias significativas de forma grupal ( $p=0.142$ ). Tomando en cuenta solo los dos fármacos más utilizados que fueron yodopovidona y 5-FU se encontró que en el primero en 9/63 pacientes (14.3%) y en el segundo en 17/74 pacientes (23.1%) se utilizaron más de una dosis sin una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.326$ )

Debido a la poca frecuencia del uso del talco y tetraciclina en nuestro medio con solo 5 pacientes ( 5.4%) predominando las complicaciones de dolor y fiebre, se analizarán los dos fármacos más frecuentes; como son la yodopovidona y 5 Fluoracilo 136 (100%),. En pacientes con 5FU predomino la fiebre en 48 (65%) no siendo así para la yodopovidona 34 (54.8%), en cuanto al dolor los pacientes con 5 Fluoracilo presentaron dolor en 59 (79.8%) comparado con los pacientes con yodopovidona 40 (64.5%), con respecto al sangrado, los pacientes con yodopovidona 9 (14.5%) presentaron mayor sangrado comparado con el 5 Fluoracilo 7 (9.5%).

Y por ultimo en relación a la loculación fue más frecuente con el 5 Fluoracilo 5 (6.8%) que con la yodopovidona 4 (6.5%), esto representa una diferencia estadísticamente significativa global (  $p= 0.044$ ). (Tabla 8).

El seguimiento de los pacientes tras la resolución del derrame, aplicación del agente esclerosante fué solo posible en 12 pacientes por no encontrarse expedientes completos y mostró una mediana de 135 días ( rango 30 a 900 días).

## DISCUSIÓN:

El derrame pleural maligno es un problema médico común en los pacientes con enfermedad neoplásica. <sup>(30)</sup> Light, lo describe como la tercera causa de internamiento por derrame pleural en Estados Unidos, <sup>(8)</sup> en Bohemia Central esta sola entidad constituyó el 21% de todos los casos de derrame. Valdés y cols en un estudio prospectivo a cinco años, investigaron la etiología del derrame pleural en una población de 530,000 habitantes con alta incidencia de tuberculosis, encontrando que el 22% de los pacientes el derrame pleural era de origen neoplásico. <sup>(11)</sup> Por el tipo de estudio, no fue posible el cálculo de la incidencia del derrame pleural en nuestro medio.

La literatura describe al derrame pleural neoplásico predominando en el sexo femenino en edades mayores de 60 años. <sup>(11)</sup> El presente estudio, arroja resultados similares en cuanto al predominio en el sexo femenino que en éste caso estuvo presente en el 78% del total de casos y con una edad promedio de presentación de 55.04 años  $\pm$  4.

Los derrame pleurales malignos definidos así por la presencia de células malignas en el líquido pleural están asociadas con todos los tipos de carcinoma pulmonar, siendo el cáncer de mama la etiología más frecuente, seguido del carcinoma broncogénico coincidiendo con la mayoría de las publicaciones <sup>(8, 21)</sup> aunque en otras series reportadas, la causa principal del derrame fue el cáncer broncogénico. <sup>(34)</sup>

La etiología del derrame pleural maligno en el presente estudio coincidió con la distribución reportada a nivel mundial, encontrando una incidencia para el cáncer de mama del 38.9%, seguida del cáncer broncogénico en el 22% y el mesotelioma en el 8.3%. estas entidades representaron más del 70% de todas las causas del derrame pleural maligno en nuestro medio.

La frecuencia de trasudados en nuestra serie, es comparable con la de otras reportadas en la literatura <sup>(53, 54)</sup> ya que en el presente estudio se encontró una frecuencia de trasudados del 40%; tradicionalmente se ha descrito el derrame pleural maligno como un exudado, situación que en el presente estudio no fue excluyente para los criterios tradicionalmente descritos en la sospecha de derrame pleural maligno ; situación que ya ha sido descrita en la literatura; <sup>(29, 11)</sup> este hecho refleja en cierta medida una mayor exigencia de la sospecha de otras enfermedades concomitantes ( infecciones, tromboembolia pulmonar etc.). La presencia de enfermedades crónicas degenerativas, trastornos metabólicos, y estados de depleción proteica pueden estar asociados a líquidos pleurales con bajos niveles proteicos. Este hecho pudo ser determinado en 31 casos (21.5%). En nuestro estudio 32.6 % de los pacientes el derrame pleural neoplásico coexistía con alguna otra enfermedad asociada a estos patrones.

La citología del líquido pleural es el método diagnóstico más simple y menos invasivo. Su eficiencia diagnóstica depende de las series publicadas y las muestras tomadas, con un rango de sensibilidad del 65 al 88% según diversos autores <sup>(16, 29, 33)</sup>

En nuestro medio el método diagnóstico más frecuente fue la citología del líquido pleural (50%) en muestra obtenida por toracocentesis, seguido de la cirugía y biopsia en el 23.6%.

En el estudio de Heffner y colaboradores, basado en la relación que existe con la determinación del pH del líquido pleural y la sobrevida de los pacientes menciona que es un factor independiente que modifica la sobrevida, ya que esto depende del estadio de la enfermedad y de las condiciones clínicas del paciente. <sup>(42)</sup> Algunos autores han descrito tasas altas de fracaso en la pleurodesis con pH de líquido pleural por debajo de 7.28. En el presente estudio se encontró que los valores de pH oscilaron entre  $7.7 \pm 4$ , donde no hubo una relación directa en cuanto a la sobrevida y fallo en el uso de la pleurodesis.

Los fármacos empleados actualmente para la pleurodesis destacan la yodopovidona y el talco, <sup>(13,20)</sup> no siendo así en nuestro medio, encontrándose como los dos fármacos más usados que fueron la yodopovidona y el 5 Fluoracilo, donde destacan que existen muchos menores efectos adversos con el uso de la yodopovidona que con el 5 Fluoracilo dichos resultados en nuestro estudio concuerdan con lo encontrado en la literatura.

El talco es uno de los agentes que menos recidivas de derrame pleural pueden causar, pero que indudablemente las complicaciones pulmonares están presentes en más del 60% de los pacientes, <sup>(34)</sup> en nuestro estudio no fue posible el valorar la tasa de recidiva del derrame pleural con el uso de este agente ya que el uso en nuestra unidad es de sólo el 2.8%, el agente más utilizado en nuestro medio fue el 5 Fluoracilo (53%), en segundo lugar la yodopovidona (43%) pero con una incidencia de recidiva del 23% y del 7%, respectivamente (gráfica 1).

### **Comentario:**

En el presente estudio, las variables de género, grupo etario, etiología y comportamiento bioquímico del derrame pleural maligno fueron concordantes con lo reportado en la literatura mundial por lo que las conclusiones de dichos estudios pueden ser extrapoladas a nuestra población reuniendo características similares.

La utilización de los diversos fármacos depende de las condiciones del paciente, la disponibilidad de los mismos y los recursos para su correcta utilización. El presente estudio hace énfasis en la aplicación de agentes esclerosantes mediante técnicas de mínima invasión, por lo que la aplicación de talco intrapleural se ve restringida. El estudio compara fundamentalmente los dos agentes más utilizados en estas condiciones (yodopovidona y 5 fluoracilo), siendo uno de los pocos estudios en los que se valora la utilidad de este último. Los resultados comparativos y el análisis estadístico de las frecuencias de complicaciones y recidivas señalan que:

- a) Ambos fármacos son de fácil accesibilidad y aplicación sencilla.
- b) La yodopovidona tiene como ventajas una frecuencia menor de recidivas y menos efectos adversos en cuanto a fiebre y dolor pero no así con sangrado.
- c) La reincidencia de derrame pleural y la necesidad de aplicaciones múltiples fue mayor en los pacientes con uso de 5 FU.

En base a los resultados del estudio es recomendable la evaluación particular de cada caso para la decisión de la aplicación de uno u otro agente esclerosante. Será necesario la realización de estudios con mayor nivel de evidencia que valoren la efectividad y seguridad del 5 fluoracilo como agente esclerosante.

**TABLAS:**

**Tabla 1: Método diagnóstico utilizado en la determinación de la neoplasia:**

Método Diagnóstico	Frecuencia	%
Citológico	72	50.0
Cirugía	34	23.6
Biopsia	34	23.6
Citológico y Cirugía	3	2.1
Cirugía y Biopsia por aspiración	1	0.7
Total	144	100.0

**Tabla 2a: Aspecto del líquido pleural:**

Color del Líquido Pleural	Frecuencia	Porcentaje
NE*	68	47.2
Amarillo	1	0.7
Turbio	53	36.8
Hemático	18	12.5
Claro	4	2.8
Total	144	100.0

\* NE= No especificado

**Tabla 2b: Características citológicas y químicas del líquido pleural:**

Característica	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	N
pH	7.7	0.4	6.8	9.0	108
DHL	725	941	120	5195	78
Proteínas	3073	2063	57	9440	82
PMN%	40	45	4	126	9
MN%	52	34	3	96	12
Linfocitos	80	21	10	100	104
Neutrófilos	28	21	2	90	72
Glucosa	104	28	19	199	87
Cloro	105	16	10	138	88

**Tabla 3: Frecuencia de las neoplasias asociadas al derrame pleural:**

Tipo de Cáncer	Frecuencia	Porcentaje
Mesotelioma	12	8.3
Ca broncogénico	33	22.9
Ca Mama	56	38.9
Ca Ovario	7	4.9
Linfoma	9	6.3
Ca metastásico desconocido	3	2.1
Ca vesícula	3	2.1
Ca tiroides	6	4.2
Ca Cu	8	5.6
Ca recto	1	0.7
Ca renal	3	2.1
Ca prostático	2	1.4
Sarcoma sinovial	1	0.7
Total	144	100.0

**Tabla 4: Agentes esclerosantes más utilizados en pleurodesis**

Fármacos usados	Frecuencia	Porcentaje
Yodopovidona	63	43.8
5-FU	74	51.4
Talco	4	2.8
Tetraciclina	1	0.7
Combinado	2	1.4
Total	144	100.0

**Tabla 5: Frecuencia de complicaciones por la pleurodesis:**

Complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
Fiebre	12	8.3
Dolor	32	22.2
Sangrado	14	9.7
Loculación	10	6.9
Fiebre / Dolor	72	50.0
Sangrado / Loculación	3	2.1
SE*	1	0.7
Total	144	100.0

\* Sin especificar

**Tabla 6: Fármaco usado y número de dosis usada:**

Fármaco usado		dosis				total
		1	2	3	4	
Yodopovidona	N	54	7	2	0	63
	% de fármaco usado	85.7%	11.1%	3.2%	0.0%	100%
5-FU	N	57	15	1	1	74
	% de fármaco usado	77.0%	20.3%	1.4%	1.4%	100.0%
Talco	N	3	1	0	0	4
	% de fármaco usado	75.0%	25.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Tetraciclina	N	1	0	0	0	1
	% de fármaco usado	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Yodopovidona Y 5 Fluoracilo	N	0	2	0	0	2
	% de fármaco usado	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Total	N	115	25	3	1	144
	% de fármaco usado	79.9%	17.4%	2.1%	0.7%	100.0%

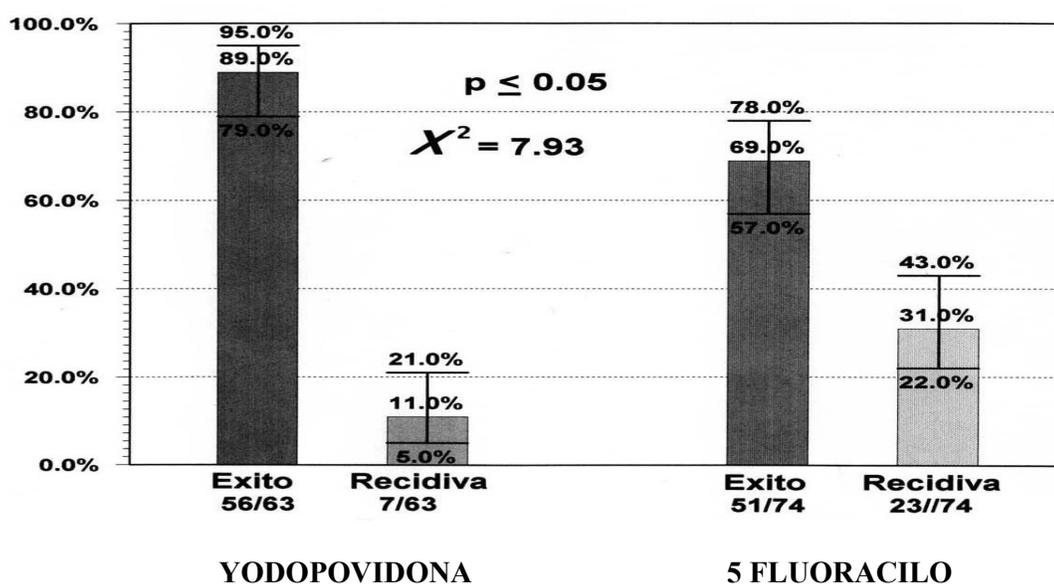
**Tabla 7: Fármaco usado y recidivas:**

Fármaco usado	N %	recidiva		Total
		no	si	
Yodopovidona	N	56	7	63
	%	88.9%	11.1%	100.0%
5-Fluoracilo	N	51	23	74
	%	68.9%	31.1%	100.0%
Talco	N	4	0	4
	%	100.0%	0.0%	100.0%
Tetraciclina	N	1	0	1
	%	100.0%	0.0%	100.0%
Yodopovidona y 5 Fluoracilo	N	0	2	2
	%	0.0%	100.0%	100.0%
Total	N	112	32	144
	%	77.8%	22.2%	100.0%

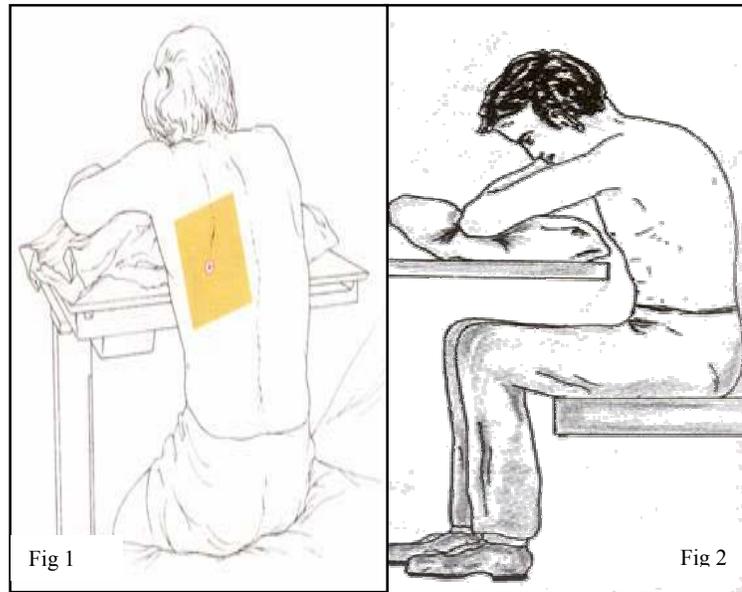
**Tabla 8: Fármaco usado y complicaciones más frecuentes:**

FÁRMACO USADO	COMPLICACIONES						TOTAL
	Fiebre	Dolor	Sangrado	Loculación	Fiebre Y Dolor	Sangrado Y Fiebre	
Yodopovidona N % de fármaco usado	9 14.5%	15 24.2%	9 14.5%	4 6.5%	25 40.3%	0 0.0%	62 100.0%
5-Fluoracilo N % de fármaco usado	3 4.1%	17 23.0%	4 5.4%	5 6.8%	42 56.8%	3 4.1%	74 100.0%
Talco N % de fármaco usado	0 .0%	0 .0%	0 .0%	1 25.0%	3 75.0%	0 .0%	4 100.0%
Tetraciclina N % de fármaco usado	0 .0%	0 .0%	0 .0%	0 .0%	1 100.0%	0 .0%	1 100.0%
Yodopovidona Y 5 Fluoracilo N % de fármaco usado	0 .0%	0 .0%	1 50.0%	0 .0%	1 50.0%	0 .0%	2 100.0%
Total N % de fármaco usado	12 8.4%	32 22.4%	14 9.8%	10 7.0%	72 50.3%	3 2.1%	143 100.0%

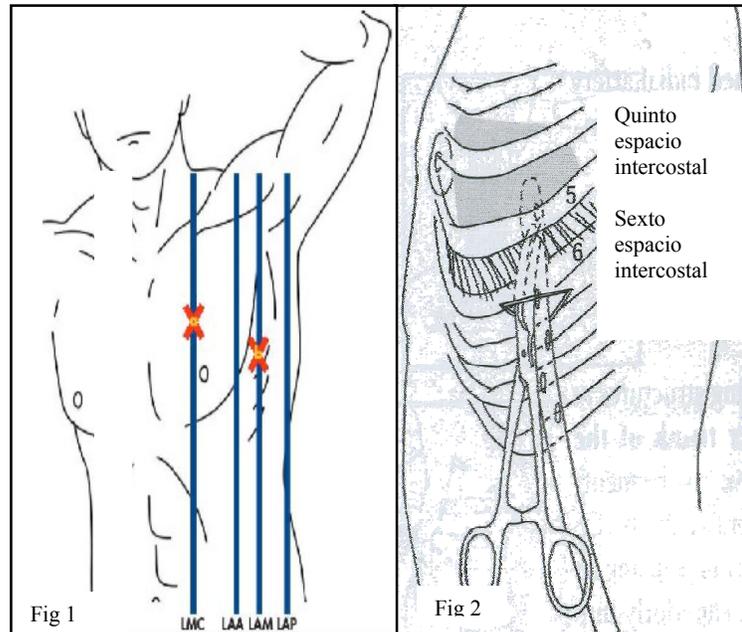
**Grafica 1: TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL**



**Figura 1, 2: El paciente se sienta cómodamente inclinado hacia adelante, apoyando los brazos sobre una superficie firme. <sup>(55)</sup>**



**Figura 3, 4: Diferentes localizaciones para inserción de sonda de pleurostomía  
LAM: Línea axilar media LAA: línea axilar anterior, LAP Línea axilar posterior. <sup>(8)</sup>**



**Apéndice I****HOJA DE REGISTRO DE DATOS:****FICHA CLÍNICA:**

<b>Nombre:</b>		<b>Expediente</b>	
<b>Edad:</b>		<b>Ocupación:</b>	
<b>Sexo:</b>		<b>L de residencia:</b>	

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:**

<b>Diabetes Mellitas</b>	<b>Hipertensión</b>	<b>Otros</b>

**DERRAME PLEURAL:**

<b>Unilateral</b>	<b>Bilateral:</b>

**ANTECEDENTES DE CÁNCER:**

<b>Tipo Cáncer</b>		<b>Tiempo Dx</b>	
<b>Método dx del Ca:</b>			
<b>1) Cirugía</b>	<b>2) Citológico</b>	<b>3) Trucut / biopsia</b>	<b>4)Otros</b>
<b>Citoquimico del líquido pleural:</b>			
<b>Ph:</b>	<b>DHL:</b>	<b>Prot:</b>	<b>Diferencial:</b>

**SONDA PLEURAL:**

<b>SI</b>		<b>NO</b>	
<b>Tiempo:</b>			

**COMPLICACIONES:**

<b>Fiebre</b>	<b>Dolor</b>	<b>Sangrado</b>	<b>Anafilaxia</b>	<b>Otros</b>

**PLEURODESIS:**

<b>Fármaco:</b>	<b>Dosis:</b>	<b>No. Aplicaciones:</b>	<b>Recidiva</b>	<b>Tiempo</b>

**SOBREVIDA:**

<b>Tiempo:</b>	
----------------	--

## BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Demmy TL, Nwogn Ch: Malignant pleural and pericardial effusions. En Sabiston & Spencer. Surgery of the Chest. 7ma Ed, Editorial Elsevier, New York:2005; 447-469.
- 2) Hill K.M., Muers M. F :Palliative care for patients with non-malignant end stage respiratory disease. Thorax 2000;55:979-981.
- 3) Sahn SA, Pleural effusions in lung cancer. Clin Chest Med 1993; 14: 189-200.
- 4) Bernard A. de Dompure RM, Hagry O. et al: Early and late mortality after pleurodesis for malignant pleural effusion. Ann Thorac Surg 2002; 74: 213-217.
- 5) Hott J.W.: Malignant pleural effusions. Seminars in Resp and Crit Care Med. 1995; 16 (4): 333- 340.
- 6) Ibarra C. Pleurodesis en el derrame pleural maligno. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2005; 18(2): 123-131.
- 7) Wu W., Teixeira L.R, Light R.L. et al: Doxycycline pleurodesis in rabbits. CHEST 1998; 114:563- 568.
- 8) Light W. R. Pleural Diseases. Lippincott Williams & Wilkins. 4a Edición 2001.
- 9) Páez I.A., Pino P.P., Rodríguez J.C.: Derrame pleural: Marcadores bioquímicos en el enfoque diagnóstico. Rev Cubana Med 1998;37(2):93-99.
- 10) Fenton K.N, Richardson J.D ;, Ketuchy L. : Diagnosis and management of malignant pleural effusions. Am J Surg 1995 ; 170 :69-74.
- 11) García M.P., Salazar M. A.: Etiología del derrame pleural en el instituto de enfermedades respiratorias. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 1999; 12 (2): 97-100.
- 12) Alexandrakis G, Freda H, Passan F., Kiriakou K. et al: Pleural effusions in hematologic malignancies. CHEST 2004; 125: 1546-1555
- 13) Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N, et al; British Thoracic Society Standards of Care Committe. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. Thorax 2003; 58 Sup II, ii29-ii38
- 14) British Thoracic Society Standards of Care Committe: BTS guidelines for investigation of unilateral pleural effusions in adults. Thorax 2003;58 (2) : ii8 – ii17.
- 15) Sterman D. H., Kaiser L.R., Albelda S. M. et al: Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. CHEST 1999; 116:504-520.
- 16) Ong K.C, Indumathi V, Poh W.T. The diagnostic yield of pleural cytology in malignant pleural effusions. Singapore Med J 2000 ; 41(1) : 19-23.
- 17) Johnston W.W. : The malignant pleural effusion. Cancer 1985 ; 56 : 905-909.
- 18) Gary Y.C. , Light R.W.: Management of malignant pleural effusions. Respirology 2004; 9:148-156.
- 19) Marel M., Epidemiology of pleural effusion. Eu Respir Mon 2002; 22: 146-156.
- 20) Chian Ch. F., Su W. L., Soh L. H., et al: Echogenic swirling pattern as a predictor of malignant pleural effusions in patients with malignancies. CHEST 2004; 126: 129-134.
- 21) Villena V., López A., Echave J., y cols; Estudio prospectivo de 1,000 pacientes consecutivos con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes. Arch Bronconeumol 2002; 38 (1): 21-26.

- 22) Aelony Y, King R, Boutin C: Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for chronic recurrent pleural effusions. *Ann Intern Med* 1991; 115:778-782.
- 23) Brant A, Eaton T: Serious complications with talc slurry pleurodesis. *Respirology* 2001; 6: 181- 185.
- 24) Pertuze J., Rámirez R. A.: Derrame pleural Neoplásico. *Boletín Patol PCEU* 1997; 26(2):1-10.
- 25) Mrel M, Stastny B., Melinova L., et al: Diagnosis of pleural effusions: Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *CHEST* 1995; 107:1598-1603.
- 26) Sahn S.A. Malignant pleural effusions. *Eu Respir Mon* 2002; 22: 177-188.
- 27) Traill Z. C., Davies R.J.O., Gleeson F.V, et al: Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. *Clinical Radiology* 2001; 53: 193-196.
- 28) Cohen M., Sahn S. A.: Resolution of pleural effusions. *CHEST* 2001;119;1547-1562.
- 29) Assi Z., Caruso J. L., Herdon J., et al : Cytologically proved malignant pleural effusions. Distribution of trasudates and exudates. *CHEST* 1998; 113: 1302-1304.
- 30) López E., Salazar M. A.: Métodos diagnósticos en el derrame pleural maligno. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2003;16 (2): 70-73.
- 31) Xie C. , Teixeira L. R. , McGovern J.P. et al: Systemic corticosteroids decrease the effectiveness of talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 157:1441-1444.
- 32) Bonomo I, Feragalli B, Sacco R, et al: Malignant pleural disease. *Eur J Radiol* 2000; 34:98-118
- 33) Imlay S.P., Raab S.S.: Pleural fluid cytology: Immunocytochemistry usage patterns and significance of nondefinitive diagnoses. *Diagnostic Cytopathology* 1999; 22(5): 281- 285.
- 34) Rodriguez F, Antony V.B. Therapeutic local procedures : pleurodesis. *Eu Respir Mon* 2002; 22: 311-326.
- 35) Chan M. H., . Chow K. M., Chan A., et al: Quantitative análisis of pleural fluid cell-free DNA as a tool for the classification of pleural effusions. *Clinical Chemistry* 2003; 49 (5) 740-745.
- 36) American Thoracic Society. Management of Malignant Pleural Effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; Vol 162, pp1987-2001.
- 37) Ligth R.W., MacGregor M.I Luschinger P :C. et al : Pleural effusions : the separation of trasudates and exudates. *Ann Intern Med* 1992 ; 77 : 507 -513.
- 38) Spiegler P. A., Hurewitz A.N., Groth M.L., et al : Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions. *CHEST* 2003 ; 123 : 1895- 1898.
- 39) Rodríguez F. malignant pleural diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 200 ;55(1) : 17-9.
- 40) Guo Y.B., Kalomenidis I., Hawthore M., et al: Pleurodesis is inhibited by anti-vascular endothelial growth factor antibody. *CHEST* 2005; 128: 1790-17797.
- 41) Antunes G, Neville E.: Management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2000 ;55 :981-983.
- 42) Heffner J. E., Nietert P. J., Barberi C.: Pleural fluid ph as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *CHES* 2000; 177: 79-86.
- 43) Light R W. Pleural effusion. *N Eng J Med* 2002; 346 (25): 1971- 1977.
- 44) Anton V.B., Nasreen N. Mohammed K.A. et al: Talc pleurodesis *CHEST* 2004;126:1522-1528.
- 45) Kennedy L., Harley R. A., Sahn A.A., et al Talc slurry pleurodesis. *CHEST* 1995; 107: 1707-1712.

- 46) Aelony Y, King R, Boutin C.: Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis in malignant pleural effusions: effective pleurodesis despite low pleural pH. *Chest* 1998 ;113 : 1007- 1012
- 47) Olivares C.A., Laborin R.A, García C.Ch, et al: Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusions. *CHEST* 2004; 122:581- 583.
- 48) Diacon A. H., Wyser C., Bolliger C.T., et al: Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1445-1449.
- 49) Xie C, McGovern J.P, Wu W. et al Comparisons of pleurodesis induced by talc with o without thymol lidide in rabbits. *CHEST* 1998;113:795-799.
- 50) Steven A. Sahn, MD : The diagnostic value of pleural fluid analysis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1995; 16 (4): 269- 277.
- 51) Bard M. P., Hegmans J. P., Luidier T.M., et al: Proteomic Analysis of exosomes islated from human malignant pleural effusions. *Am J Respir Cell Mol Biol*: 2004; 31:114-121.
- 52) Borrous C.M, Mathews W. C., Colt H.C. Predicting survival in patient with recurrent syntomatic malignant pleural effusions *CHEST* 2000; 117: 73-78..
- 53) Heffner JE, Brown L.K. Barberi CA . Diagnostic value of test discriminate between exudative and trasudative pleural effusions. *CHEST* 1997; 111:970-980.
- 54) Heffner J.E. Discriminating between trasudates and exudates. *Clin Chest Med*: 2006; 241-252.
- 55) Pertuze R. J., Aparicio R. R. Derrame pleural neoplásico. *Boletín de la escuela de medicina*. 1997; 26: 53-60.
- 56) Kume H. Herramientas estadísticas básicas para el mejoramiento de la calidad. Ed Norma, México DF 1994; 158-189.
- 57) Herrera B.P. Tesis de posgrado en Neumología. Cáncer broncogénico en pacientes menores de 40 años de edad y revisión de aspectos relevantes de la literatura en el servicio de neumología del hospital general de México. Universidad Autónoma de México. Septiembre 2004.

## DERRAME PLEURAL

### INTRODUCCIÓN

El derrame pleural, es una entidad clínica común que se presenta en más de un millón de pacientes cada año.<sup>(1)</sup> Es el resultado de la acumulación de líquido en el espacio pleural, es un problema médico común. Este es debido a varios mecanismos, que incluyen el aumento de la permeabilidad de la membrana pleural, el aumento en la presión capilar pulmonar, la disminución de la presión negativa intrapleural, la disminución de la presión oncótica y la obstrucción del flujo linfático.<sup>(2, 3)</sup>

La acumulación de líquido en el espacio pleural, indica la presencia de enfermedad que puede ser pulmonar, pleural o extrapulmonar. Hasta el 22% de estos derrames son malignos, y más de 100,000 requieren de tratamiento anualmente.<sup>(1, 3, 4)</sup> En vista de que el diagnóstico diferencial que hay que hacer en este padecimiento, es extenso, deberá de realizarse un estudio sistemático, que incluya las características clínicas, radiográficas, bioquímicas, estudios diagnósticos invasivos, evolución clínica, donde en este caso se abordara en relación a los derrames pleurales malignos.<sup>(5, 6, 7)</sup>

La incidencia en Estados Unidos del derrame pleural, es de aproximadamente 132 casos por 100 000 habitantes.<sup>(1)</sup> Los derrames infecciosos, tuberculosos y de otras causas, continúan siendo frecuentes en los países en desarrollo, no así en los países desarrollados, en los que la insuficiencia cardíaca, el cáncer, la neumonía y el embolismo pulmonar, son las principales causas de derrame pleural no maligno. El derrame pleural maligno su principal causa es metastásico. El cáncer de mama y de pulmón constituyen más del 75% de todos los casos.<sup>(1, 6)</sup> Cualquier órgano intratorácico con afectación carcinomatosa puede dar derrame pleural maligno. Sin embargo, el espectro de enfermedades que pueden causar un derrame pleural es extenso y oscila entre complicaciones de enfermedades pulmonares y extrapulmonares manifestación de enfermedades sistémicas y enfermedades pleurales propiamente dichas.<sup>(6, 7, 8)</sup>

## ASPECTOS ANATOMICOS DEL ESPACIO PLEURAL

El espacio pleural, mide aproximadamente entre 10-20 micras de ancho, entre la pleura visceral y la parietal. En muchos mamíferos el volumen que existe de líquido pleural es de 0.1 a 0.2 ml/Kg. de peso corporal. El líquido pleural normal, esta libre, es incoloro, con proteínas < de 1.5g/dL. Contiene aproximadamente 1500 células/ml con predominio de monocitos, un pequeño número de linfocitos, macrófagos y células mesoteliales y muy escasos leucocitos polimorfonucleares, con ausencia de eritrocitos.<sup>(9)</sup>

La pleura parietal y visceral se mantienen adosadas y en el hilio son penetradas por los vasos pulmonares y bronquiales y por los bronquios principales con sus nervios y linfáticos acompañantes. El área de las dos superficies pleurales es aproximadamente de 2,000 cm<sup>2</sup>. (en un hombre de 70 Kg.) unidas las cisuras interlobares de la pleura visceral y el receso costofrénico de la pleura parietal.<sup>(10)</sup>

La pleura visceral esta formada por una sola capa de células mesoteliales, una membrana basal y capas de colágena y de tejido elástico, además de microvasos y linfáticos. La célula mesotelial es pleomórfica y varía de ser una célula plana, con un núcleo alargado que no se diferencia completamente del citoplasma, a una de forma cuboidal o columnar, con un núcleo redondo, no obstante sus diferencias, en morfología, las células mesoteliales siempre forman una sola capa en todos los sitios. Las células mesoteliales varían de grosor de 1 a 4 micras y una superficie con un diámetro de 16 a 40 micras y tienen microvellosidades en su superficie, de aproximadamente 0.1micra de diámetro y más de 3 micras de longitud. La densidad de las microvellosidades es mayor en las células mesoteliales de la pleura visceral que en las de la parietal, posiblemente para atrapar glicoproteínas ricas en ácido hialurónico, principalmente en la porción inferior del tórax, para disminuir la fricción entre el pulmón y la pared torácica.<sup>(10)</sup>

Existen aberturas entre las células mesoteliales, estomas, que miden de 2 a 12 milimicras y se observan únicamente en la superficie de la pleura parietal por microscopía electrónica. Estos estomas, comunican directamente con una laguna linfática, el techo contiene montículos de colágena. El estoma es un punto de salida de líquido pleural, proteínas y células que son removidas del espacio pleural.

La pleura parietal humana se nutre por ramas de las arterias intercostales y de la mamaria interna, la pleura mediastinal por ramas de la arteria bronquial, diafragmática superior, mamaria interna y arteria mediastinal y la pleura apical por ramas de arteria subclavia o sus colaterales. El sistema venoso de la pleura parietal drena en las venas bronquiales, la pleura diafragmática se nutre por ramas de la arteria mamaria interna de la aorta torácica y abdominal y de la arteria celiaca; y drena en la cava inferior y el tronco braquiocéfálico.

Los linfáticos de la pleura visceral, han sido estudiados mediante inyecciones de medio de contraste radio opaco. Los linfáticos del pulmón constituyen un plexo superficial situado en el tejido conectivo subpleural, y otro plexo profundo, localizado alrededor de los bronquiolos y los vasos sanguíneos.

Los linfáticos subpleurales, drenan en grandes colectores de vasos linfáticos, situados entre los segmentos y los lóbulos y son más abundantes la superficie mediastinal que en la superficie costal de los pulmones.<sup>(9)</sup>

Los linfáticos pulmonares drenan hacia el hilio, ya sea a través del pulmón o la pleura misma. Las valvas de los linfáticos son abundantes hacia el lado pleural, El drenaje linfático, del espacio pleural, tiene un impacto importante en la producción del líquido pleural, en condiciones normales y en procesos patológicos El drenaje linfático del espacio pleural, se inicia en los estomas, que tienen una densidad en el hombre de cerca de un estoma por milímetro cuadrado, miden 2 x 6 micras de ancho y están localizadas principalmente en el mediastino caudal y sobre la pleura costal y diafragmática. Los estomas conectan con las lagunas linfáticas situadas exactamente por abajo de la capa mesotelial formando valvas. Las lagunas linfáticas drenan en grandes canales linfáticos que corren a lo largo del espacio intercostal y drenan dentro del mediastino.

La pleura de la pared torácica anterior y de la porción anterior del diafragma, drena en nodos linfáticos esternales, la porción media de la pleura diafragmática drena en los nodos del mediastino medio, la porción anterior de la pleura diafragmática, drena en los nodos del mediastino anterior, la porción posterior de la pleura diafragmática drena en los nodos del mediastino posterior y la pleura parietal costal drena en los nodos linfáticos intercostales.

La mayor parte de los linfáticos de la pleura visceral drenan en los nodos linfáticos del mediastino medio, y la pleura visceral de los lóbulos inferiores fluye dentro de los nodos linfáticos del mediastino posterior. <sup>(10)</sup>

### **FORMACIÓN DEL LÍQUIDO PLEURAL**

Normalmente la entrada y salida de líquido y proteínas del espacio pleural, se encuentra en balance, y en un volumen de líquido y una concentración de proteínas constante, cuando se presentan cambios en la presión micro vascular o en la permeabilidad, este balance desaparece con la consiguiente acumulación de líquido y cambios en la concentración de proteínas.

El líquido pleural es, esencialmente líquido intersticial de la pleura parietal, se nutre por la circulación sistémica y de la presión en el espacio pleural es sub atmosférica y menor que la presión en el intersticio del espacio subpleural, existe, un gradiente de presión del intersticio pleural al espacio pleural, el endotelio micro vascular, es la única barrera importante para el intercambio de solutos y agua en el espacio pleural.

La contribución de la pleura visceral a la formación del líquido pleural y concentración de proteínas en el hombre normal, es mínima, debido a la distancia que hay entre los microvasos de la pleura y el mesotelio, también a la baja presión de filtración en la micro circulación de la pleura visceral a medida que las vénulas drenan dentro de las venas pulmonares de baja presión.

El filtrado inicial de proteínas proveniente de la circulación sistémica tiene una concentración de 0.3 a 0.4 g/dL. aproximadamente. Sin embargo mucha del agua filtrada, es absorbida rápidamente dentro de las vénulas de baja presión, concentrándose las proteínas del intersticio a 1-1.5 g/dL. <sup>(10)</sup>

La evidencia para considerar que existe un bajo promedio de filtración, se basa en estudios de equilibrio de albúmina radiomarcada, del espacio intravascular al espacio pleural, se encontró un promedio de líquido pleural de 0.01ml/(Kg/h) o de aproximadamente 7ml/kg día en ovejas de 30Kg. En el hombre la producción normal de líquido pleural es de 0.01 ml/Kg por hora, <sup>(11)</sup> La producción aumentada del líquido es determinado por el proceso inflamatorio.

## FISIOPATOGENÍA

Existen seis mecanismos responsables para la acumulación de un volumen anormal de líquido pleural.

1) Aumento en la presión hidrostática de la circulación micro vascular estudios indican que la presión venosa sistémica es el más importante determinante de la formación de líquido pleural y de su volumen.

La elevación en la presión capilar en cuña es el más importante determinante en el desarrollo del derrame pleural en la insuficiencia cardiaca; el líquido que se pierde en el intersticio pulmonar, se moviliza a través de la barrera mesotelial y por un gradiente de presión intersticio-pleura.

2) Disminución en la presión oncótica, en la circulación micro vascular: pacientes con bajos niveles de albúmina sérica pueden aumentar la tendencia a formar líquido en el intersticio pleural. Esto aumenta el ingreso de líquido bajo en proteínas de la superficie de la pleura parietal con una contribución de la pleura visceral.

3) Disminución en la presión en el espacio pleural. El aumento en la presión negativa pleural junto con un gradiente hidrostático a través de la pleura parietal aumenta la tendencia para la formación de líquido pleural. Además, la separación del pulmón y la pared torácica disminuye el movimiento del líquido del espacio pleural e inhibir el drenaje linfático óptimo. Clínicamente, un gran derrame pleural se presenta cuando existe un colapso pulmonar casi completo.

4) Aumento de la permeabilidad de la circulación microvascular. Más líquido y proteínas pueden perderse a través del pulmón y la microvasculatura pleural debido a mediadores de la inflamación. Además el drenaje linfático está disminuido en la neumonía debido a la oclusión de los estomas de la pleura parietal por fibrina, restos celulares y mesoteliales.

5) Alteración en el drenaje linfático del espacio pleural. El bloqueo en cualquier punto del sistema linfático, del estoma o de los nodos linfáticos mediastinales, secundarios a cáncer o fibrosis, da como resultado acumulación de líquido en el espacio pleural. El aumento en la formación de líquido pleural en el cáncer, puede ser producido, por alteraciones en la permeabilidad micro vascular. Sin embargo los derrames pleurales grandes, son resultado de la afección del sistema linfático.

6) Por filtración de líquido del peritoneo a la cavidad pleural. <sup>(9, 12)</sup>

En cualquiera de las condiciones que produzcan ascitis, provoca un derrame pleural por el paso del líquido a través de los linfáticos diafragmáticos; o de los defectos diafragmáticos. Estos defectos diafragmáticos son pequeños, son menores de un centímetro de diámetro.

El líquido se moviliza de la cavidad peritoneal al espacio pleural, debido a un gradiente de presión a través del diafragma, este líquido en el espacio pleural, se acumula porque excede el ritmo de salida por los linfáticos pleurales. <sup>(3, 13, 14, 15)</sup>

## DERAME PLEURAL MALIGNO (DPM)

El derrame pleural maligno (DPM) se define por la presencia de células malignas en el líquido pleural o por la demostración de neoplasias obtenidas por: biopsia percutánea, toracoscopía, toracotomía ó autopsia. <sup>(14,16)</sup>

La incidencia anual de DPM, en los Estados Unidos, se estima en más de 150.000 casos por año. En series *post mortem*, el DPM se encontró en el 15% de los pacientes que murieron con enfermedad maligna. <sup>(1, 14)</sup>

El DPM es una causa de exudado pleural; el 42 al 77% de los exudados pleurales son secundarios a malignidad y es la primera causa etiológica de DPM en pacientes mayores de 60 años. Casi todos los DPM son exudados, aunque un 10% son trasudados, y de predominio mononucleares. <sup>(14, 17, 18)</sup>

En un meta análisis, Heffner et al, encuentran que el cáncer de pulmón representa el 43% y el cáncer de mama, el 18%. <sup>(42)</sup> Tumores menos comúnmente asociados con DPM son los de ovario, gastrointestinales, hematológicos y urinarios, en menos del 5%. <sup>(6, 11, 14)</sup> En el 5 al 10% de los DPM, el tumor primario no es identificado. El mayor porcentaje de los DPM es por el tipo histológico adenocarcinoma. <sup>(12)</sup> Estudios *post mortem* sugieren que la mayoría de las metástasis pleurales provienen de émbolos tumorales en la superficie pleural visceral, que diseminan a la pleura parietal.

Existen otros mecanismos patógenos para la formación de líquido pleural en el DPM:

- 1) Por infiltración directa de las superficies pleurales, debido a tumores de la pared torácica.
- 2) Microembolias por diseminación hematógena a través de la circulación pulmonar que afecta al pulmón, y la superficie de la pleura visceral.
- 3) Diseminación linfática, secundaria a bloqueo tumoral de los nodos linfáticos mediastinales, infiltración del conducto torácico.
- 4) Por aumento en la presión negativa intrapleural.
- 5) Secundaria a la aplicación de quimioterapia o radioterapia, que condicionan la aparición del derrame pleural. <sup>(3, 4, 7, 11, 19)</sup>

Es importante diferenciar el DPM del derrame pleural paramaligno, que se refiere a aquellos derrames que no son el resultado de invasión neoplásica de la pleura, pero que se relacionan con el tumor primario, e implican un manejo terapéutico y pronóstico totalmente diferentes. Ejemplos incluyen: neumonía obstructiva con derrame asociado, obstrucción del conducto torácico con desarrollo de quilotórax, embolismo pulmonar, trasudado pleural secundario a atelectasia obstructiva y o secundario a baja presión oncótica por caquexia, por complicaciones de la terapia (radioterapia, quimioterapia). <sup>(5,6,15,20,21, 22)</sup>

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Los pacientes con DPM presentan tos, disnea y dolor torácico; de no haber tumor intra o extratorácico diagnosticado se debe insistir en los antecedentes de exposición a todo tipo de carcinógenos y, en los personales de neoplasias, inclusive aparentemente benignas, es frecuente que el derrame ocurra en etapas tumorales avanzadas; <sup>(1)</sup> la ausencia de fiebre tiene una sensibilidad de 94% y una especificidad de 35% como indicador de neoplasia maligna, la disnea es progresiva y se presenta en derrame pleural mayor de 500 ml, <sup>(1, 12, 18, 23, 24, 25)</sup> es importante la velocidad con que se acumula el líquido y el estado anatómico funcional del pulmón subyacente; puede haber tos dolorosa y dolor sordo mal localizado o lancinante, intercostal, localizado. Se puede integrar el síndrome de derrame pleural en derrames importantes sin obstrucción

bronquial o consolidación pulmonar significativas: disminución de la movilidad, de las vibraciones vocales, de la transmisión de la voz y del ruido respiratorio, submate o mate y en ocasiones, datos de desplazamiento mediastinal. <sup>(1,7,15, 24)</sup>

## DATOS DE IMAGEN

La evidencia temprana del derrame pleural con borramiento de ambos ángulos costodiafragmáticos o cardiofrénicos por medio de la tórax, se puede detectar desde 125 ml de líquido, pero esto depende de la calidad de la radiografía y de las diferentes proyecciones de la misma <sup>(1, 25)</sup>. El corazón es de tamaño normal en ausencia de cardiopatía, derrame pericárdico, etcétera. <sup>(6,7,24,25,26)</sup>

La tomografía computarizada (TC) permite evaluar patología del parénquima pulmonar, el estado de los nodos linfáticos hiliares y mediastinales, engrosamiento simple o nodular de la pleura, placas pleurales que sugieran asbestosis, presencia de líquido y metástasis hepáticas y adrenales. <sup>(1, 25, 27)</sup> El ultrasonido (US) puede ser útil para guiar la toracocentesis de pequeños derrames que se diagnostican con la radiografía anteroposterior en decúbito lateral. Actualmente un método no invasivo es la tomografía con emisión de positrones (PET) que detecta lesiones malignas menores a 1 cm. de diámetro, con una sensibilidad del 96.8% y una especificidad del 77.8%.. <sup>(1, 6, 27, 28)</sup>

## DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Ante la sospecha clínica y/o radiológica y/o datos de laboratorio del líquido pleural de la existencia de un posible DPM primario o metastásico, el diagnóstico debe establecerse por la demostración de células malignas, el líquido pleural o en el tejido pleural. Prácticamente todos los derrame pleurales malignos son exudados, con los criterios descritos por Light: Proteínas del líquido pleural/proteínas séricas >0.5, LDH del líquido pleural/LDH sérica >0.6, LDH del líquido pleural más de dos tercios del límite superior normal para el suero. Es frecuente un pH menor de 7.2, con glucosa < 60 mg/dL. Marcadores tumorales en el líquido pleural, como lo son los genes del p53, Ki67, y el factor de crecimiento endotelial (VEGF), con una sensibilidad y especificidad que puede ir desde el 30 al 96%. <sup>(1, 20, 21,24,29,30,31,32)</sup>

La citología del líquido pleural confirma generalmente el DPM, en pocos casos existen falsos positivos. <sup>(33)</sup> La citología encontrada más frecuente es el adenocarcinoma, la histología tiene una sensibilidad del 70% al 80%, y junto con la biopsia puede llegar a tener una sensibilidad y especificidad del 98%; ambas son complementarias, y una de ellas puede ser positiva mientras que la otra sea negativa (estudios han mostrado que el 7-12% de pacientes con DPM pueden ser diagnosticados por biopsia pleural cuando la citología es negativa), la sensibilidad diagnóstica con la combinación de ambas. <sup>(1, 6, 10 17,18, 21, 26, 34)</sup> La menor sensibilidad de la biopsia pleural se debe a : estadio precoz con mínima afectación pleural, distribución del tumor en áreas no tomadas durante la biopsia ciega, de la dificultad en la obtención de muestras y/o experiencia del operador para obtener la biopsia. Cada procedimiento diagnóstico de biopsia pleural se debe acompañar de un estudio citológico. <sup>(17, 21, 32, 36, 35)</sup>

Un segundo examen citológico y una nueva biopsia pleural ( sensibilidad 60%) están indicados cuando las primeras pruebas han sido negativas y se mantiene un alto nivel de sospecha de malignidad. <sup>(2, 10, 24, 25)</sup> Es muy importante la búsqueda del tumor primario que ocasionó el derrame pleural maligno habitualmente el DPM aparece como

complicación metastásica de un tumor diagnosticado previamente.<sup>(6, 25, 34)</sup> En una cuarta parte de los pacientes, el derrame es el único signo de recidiva tumoral y, aunque suele aparecer dentro de los 6 primeros años tras el descubrimiento del tumor, se han descrito derrames neoplásicos pasados 23 años del diagnóstico y tratamiento del tumor primario, y en más del 50% de los pacientes el derrame pleural fue el primer signo de cáncer (signo de enfermedad avanzada que empeora el pronóstico).<sup>(11, 28, 35,36, 37)</sup>

La fibrobroncoscopia está indicada cuando hay lesiones endobronquiales que son sospechadas por hemoptisis, atelectasia, derrame pleural con sospecha de malignidad, o previa a pleurodesis para descartar obstrucción endobronquial, pero no está indicada de rutina en derrames pleurales no diagnosticados.<sup>(29)</sup>

## **TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO**

### **PLEURODESIS**

Pleurodesis es la adherencia permanente entre la pleura parietal y la pleura visceral inducida por:

- 1) Estímulos “naturales” de tipo infeccioso, inflamatorio o traumático.
- 2) Introducción deliberada de sustancias a la cavidad pleural, pleurodesis química (PQ).
- 3) Procedimientos quirúrgicos realizados sobre las hojas pleurales, pleurodesis quirúrgica (PQx). La forma más sencilla de pleurodesis deliberada es la PQ, extracción del líquido e introducción de la sustancia esclerosante; la más compleja, PQx, sería la pleurectomía parietal.<sup>(7,9,14,19,38)</sup>

### **OBJETIVOS DE LA PLEURODESIS**

Se pretende evitar la recurrencia del derrame y la práctica de toracocentesis o inserciones repetidas de sondas evitar la morbilidad, y mejorar la calidad de vida que le resta al enfermo. La toracocentesis repetidas o la colocación de sonda pleural implican pérdida de proteínas y electrolitos, engrosamiento pleural y encarcelamiento pulmonar, empiema, lesión pulmonar, fístula bronquiolo o broncopleural y esfacelo de la piel.<sup>(6, 7, 39)</sup>

### **INDICACIONES DE LA PLEURODESIS**

La disnea atribuible a la recurrencia del derrame, es la única indicación para pensar en pleurodesis; ningún otro síntoma mejora con ella.<sup>(24, 30, 32)</sup>

Es recomendable recordar siempre que se trata de un enfermo en etapas avanzadas también, que hay enfermos con carcinoma broncogénico de células pequeñas, cáncer de mama o linfomas, cuyos derrames pleurales responden a quimioterapia, u hormonoterapia, en el caso de mama.

Se considera válida la práctica de pleurodesis desde el primer contacto con el enfermo que tiene diagnóstico de una neoplasia maligna y que desarrolla derrame pleural de la mitad o más del hemitorax, sintomático o no, sin esperar a su recurrencia y empeoramiento del estado general, en especial en casos de mesotelioma, cáncer de mama y adenocarcinoma pulmonar periférico o de células pequeñas, que frecuentemente se acompañan de derrame recurrente.<sup>(19)</sup>

La pleurodesis se indica en derrames neoplásicos recurrentes, <sup>(25)</sup> pacientes con drenajes mayores a 150 mL diarios. Líquidos con pH < 7.3, glucosa < 60 mg, descartando la posibilidad de infección pleural, lo que anteriormente se usaba como indicadores para valorar la necesidad de pleurodesis y el pronóstico de sobrevida, esto se confirma en un meta análisis de 400 pacientes donde se determinó el pH, y se concluyó que no es un predictor de sobrevida. <sup>(16, 24, 27, 32, 40)</sup> Si después de extraer 1,000-1,500 mL el enfermo presenta dolor intenso, tos intensa o aumento de la disnea, es conveniente suspender el procedimiento y tomar una radiografía de tórax ante la posibilidad de neumotórax hipertensivo o edema por expansión pulmonar rápida; el drenaje rápido se puede obviar si el líquido drena por gravedad. <sup>(6, 15, 30)</sup>

La biopsia pleural cerrada de tres cuadrantes en las porciones bajas del tórax (hecha inmediatamente después de la toracocentésis), o la biopsia con aguja guiada por tomografía, aumenta las posibilidades de obtener un resultado positivo. La biopsia y el líquido deben enviarse inmediatamente a estudio anatomopatológico.

## **CONTRAINDICACIONES DE PLEURODESIS**

Las contraindicaciones de la pleurodesis es la alteración de las pruebas de coagulación y la insuficiencia renal con creatinina > 6.0 mg; la indicación deberá ser muy cautelosa en derrames pequeños en enfermos con ventilación mecánica e insuficiencia respiratoria, particularmente cuando hay pulmón único. <sup>(16,32,41)</sup> La pleurodesis no está indicada para mejorar síntomas diferentes a la disnea, mejorar la radiografía, tranquilizar la conciencia del médico o de la familia, aumentar la estadística personal, cuando el mediastino está desplazado hacia el lado enfermo ni en enfermos terminales o agónicos. <sup>(40, 48)</sup>

## **CANDIDATO IDEAL PARA PLEURODESIS**

Los mejores resultados de la pleurodesis se obtienen cuando se realiza en un enfermo con diagnóstico confirmado de malignidad, Karnofsky mayor a 40 y esperanza de vida mayor a 3 meses, que no se beneficia con la quimioterapia, con disnea que mejora después de evacuar un derrame de más de la mitad del hemitorax, y pulmón libre de enfermedad que hace contacto con la pared después de extraer el líquido, porque no hay obstrucción bronquial ni engrosamiento pleural.

Sin embargo, cavidades pleurales relativamente pequeñas pueden ocluirse por fibrosis después de la aplicación del agente esclerosante. <sup>(7, 9, 14)</sup>

## **AGENTES QUÍMICOS PARA REALIZAR LA PLEURODESIS:**

El agente ideal para PQ debe ser barato, de fácil acceso, efectivo en cortos periodos de exposición, permitir la deambulación mientras actúa, no producir morbilidad local, no absorberse y, por tanto, no producir morbilidad sistémica y no acompañarse de recurrencia de líquido. <sup>(9)</sup>

Los numerosos agentes que se han empleado para inducir pleurodesis se pueden agrupar en:

- 1) Antibióticos como la doxiciclina y la minociclina; la tetraciclina, muy empleada en otra época, ya no está disponible en algunos países
- 2) Antisépticos locales como la yodopovidona y el nitrato de plata <sup>(42)</sup>
- 3) Quimioterápicos, como bleomicina, doxorubicina, mitoxantrona y 5 Fluoracilo 14

- 4) Polvos, como talco (3 MgO, 4Si and H<sub>2</sub>O) (la primera referencia de éste como agente inductor de pleurodesis data de 1935) <sup>(1, 8,31,42,43,44)</sup>
- 5) Antipalúdicos, como la quinacrina.
- 6) Otros, como la terapia génica, inmunomoduladores. <sup>(7, 12, 24).</sup>

No es fácil hacer una comparación objetiva de los resultados de los diferentes agentes descritos en la literatura porque hay gran variabilidad en el diseño de los estudios, dosis, método de administración y tiempo de exposición del agente, así como de los criterios de efectividad usados para medir el resultado; por ejemplo, el talco se emplea en polvo y en solución con diversas soluciones, introducido por toracoscopia, toracotomía, sonda o catéter, en dosis de 1 a 14 gramos. <sup>(31, 46)</sup>

En general, la pleurodesis da buenos resultados en el 66±18%. El talco en polvo, 73±17%; solución de talco, 68±17%; bleomicina, 62±16%; doxiciclina, 61±19%, y la yodopovidona del 64 al 100%, para mencionar a los más usados y de accesibilidad casi universal. <sup>(1, 8, 15,42, 44, 45)</sup>

## TÉCNICA DE LA PLEURODESIS

Se puede realizar en la cama del enfermo, en la sala de urgencias, en los cubículos de consulta, en la sala de procedimientos o en un quirófano de hospital. La pleurodesis se puede hacer inmediatamente después de la toracocentésis y la biopsia pleural. Se debe evitar el dolor para facilitar las maniobras y mantener estrictas condiciones de asepsia y antisepsia. <sup>(37)</sup>

La toracocentésis se puede realizar con un catéter pleural o vascular delgado, de una o varias vías o con una sonda delgada, aspirando lentamente la mayor cantidad de líquido, o drenaje por gravedad, hasta lograr contacto entre pulmón y pared confirmado con una radiografía de tórax; luego se introduce la sustancia esclerosante.

En México, la pleurodesis es practicada casi siempre por el neumólogo, el cirujano de tórax y a veces por el oncólogo médico; en otros países, el neumólogo y el cirujano de tórax, aunque, el imagenólogo intervencionista introduce catéteres finos o sondas de pequeño calibre con ayuda de ultrasonido para drenar derrames libres o loculados y luego realiza PQ. <sup>(7,9,32,35)</sup>

Si se va a instalar de primera intención, se emplea una sonda multifenestrada de calibre 24 a 30 Fr, pero puede ser más delgada o más gruesa, siempre en el sitio de mayor declive, dirigida hacia atrás y conectada a un equipo de drenaje pleural con succión de 10 a 20 cm de H<sub>2</sub>O; la succión puede ser intermitente para evitar el edema pulmonar por expansión rápida. La expansión pulmonar se confirma con radiografías seriadas; la sonda se retira cuando el drenaje es de 100 mL o menos durante dos días seguidos. Cuando el drenaje es superior a 150 mL diarios se puede repetir la introducción del agente esclerosante tomado siempre en cuenta las dosis máximas aconsejables. <sup>(26, 31, 44, 46, 37, 38, 54)</sup>

La PQx se realiza en una sala de procedimientos con mediastinoscopio o toracoscopia de canal de trabajo amplio, por un solo acceso, bajo anestesia local y sedación. <sup>(1)</sup> Primero se toman biopsias de las áreas sospechosas, se despegan adherencias y retiran natas de fibrina que limitan la expansión pulmonar; la sensibilidad diagnóstica de la biopsia toracoscópica, hasta 95%, es muy superior a la de la toracocentésis o la biopsia pleural cerrada. Se introduce entonces el agente esclerosante, se coloca una sonda de drenaje y se expande el pulmón para cerrar el acceso a la cavidad. <sup>(7, 21).</sup>

El talco se emplea en dosis de 4 a 5 gramos como polvo dispersado por una jeringa asepto o un dispositivo comercial en el quirófano, en la sala de procedimientos directamente sobre las superficies pleurales, la solución de yodopovidona o Isodine se puede usar diluida o no, en la misma forma. <sup>(34)</sup> La videotoracoscopia realizada bajo anestesia general y ventilando solamente un pulmón permite acceder a la cavidad pleural por varios sitios y realizar procedimientos más complejos de pleurodesis como la abrasión mecánica o térmica. <sup>(24, 43, 44)</sup> Por otra parte, se lava la cavidad antes de cerrar el tórax; emplean yodopovidona para pleurodesis, realizando primero abrasión de la pleura parietal con gasa, seguida de la introducción de 100 mL de yodopovidona diluida o sin diluir, que se aspira al quedar cerrado el tórax y se conecta a la succión. <sup>(21)</sup>

## **PLEURODESIS “CERRADA”**

La técnica de la PQ varía de un lugar a otro y no hay evidencia sobre cuál es la mejor. Existen varias técnicas:

Lo primero es la colocación adecuada del paciente ( figura 1 y 2), y sitio sitio ideal para la punción y/o colocación de sonda endopleural( figura 3 y 4) <sup>(54)</sup>

1) Se introduce una sonda 24 a 30 Fr multifenestrada o empleamos la que ya tiene el enfermo, con drenaje superior a 100 mL por día; el pulmón debe estar en contacto con la pared. De 20 a 100 mL de yodopovidona, 4 a 5 gramos de talco o 60 U de bleomicina se llevan a 50 ó 100 mL con solución salina isotónica; la yodopovidona se puede usar sin diluir. Si se usa bleomicina o yodopovidona, instilamos primero 2 mg/kg de peso ideal de lidocaína diluida en solución salina isotónica; el talco se agita enérgicamente para lograr una lechada sin grumos que puedan obstruir la sonda. La mezcla se introduce por la sonda con una jeringa asepto evitando la entrada de aire, se pinza cuatro horas, permitiendo deambulación; luego se despinza la sonda, conecta a succión de -15 a -20 cm. de agua hasta que el drenaje disminuye a 100-150 mL durante dos días consecutivos y se retira. <sup>(2, 17, 34, 53)</sup>

Pero si el drenaje es superior, repetir la aplicación de yodopovidona hasta en cinco ocasiones, aumentar su concentración, o bien, agregar talco; en el caso de la bleomicina, se usa una segunda dosis de 30 U. Con el uso de yodopovidona y/o talco los resultados son cercanos al 100% de efectividad. <sup>(35, 36, 42, 49)</sup>

2) Desde 1997 se evacua el tórax con un catéter pleural o vascular de 3 a 5 mm de diámetro y se verifica que el pulmón esté expandido, se introduce la yodopovidona o la bleomicina y se ocluye estérilmente durante cuatro a seis horas, en las que se permite movilidad libre del enfermo; luego, se aspira la mayor cantidad de líquido y se toma control radiográfico; de acuerdo con el volumen aspirado y la imagen radiográfica se decide extraer el catéter o repetir la maniobra durante varios días, hasta obtener menos de 100 mL de líquido. <sup>(35, 37, 41, 49)</sup>

Lo más importante en la decisión de la aplicación del agente pleurodesico, más allá del volumen del drenaje diario es la adecuada aposición pleural, que se evidencia en las placas de tórax. La aplicación de pleurodesis sin la presencia de una adecuada coaptación pleural constituye un elevado riesgo de fracaso.

## **VENTAJAS DE LA PLEURODESIS QUÍMICA**

La PQ no operatoria es mucho menos onerosa que la realizada en una sala de procedimientos o un quirófano; los mejores agentes, <sup>(1)</sup> el talco estéril libre de asbesto y la yodopovidona están disponibles en todas partes, son efectivos y baratos, tienen baja

morbilidad si se emplean correctamente y permiten contener costos. <sup>(33)</sup> En algunos países existe gran experiencia con el uso de talco; sin embargo, puede ser tóxico, por lo que se considera mejor la yodopovidona. <sup>(20, 21)</sup>

## **EFFECTOS COLATERALES Y COMPLICACIONES DE LA PQ**

Las complicaciones después de la pleurodesis pueden variar considerablemente, estas pueden ser desde malestar intrascendente hasta la muerte. <sup>(30)</sup> Se han comunicado dolor, náusea, taquicardia, taquipnea, síndrome febril, encarcelamiento pulmonar por engrosamiento de la pleura antes de lograr la expansión completa, edema pulmonar por reexpansión rápida, insuficiencia respiratoria, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva, neumonitis, atelectasia, empiema simple y loculado, fístula broncopleural, nefrotoxicidad, y activación de mecanismos de coagulación con inhibición de fibrinólisis, que pueden ser responsables de algunas muertes tempranas secundarias a embolias pulmonares. <sup>(30, 33, 36, 41)</sup> Algunas de las complicaciones se deben a la absorción sistémica del agente y pueden depender de la dosis. En el caso del talco, parecen relacionarse al tamaño de las partículas y/o la presencia de contaminantes; las principales complicaciones sistémicas son las cardiovasculares, dolor torácico, arritmias, e hipotensión, otras como daño pulmonar agudo y neumonitis aguda. <sup>(1)</sup> Se han comunicado mortalidades desde 0 hasta 32% <sup>(25,34)</sup> aunque esta mortalidad puede tener relación con el mal estado general de los enfermos.

## **DERRAME PERSISTENTE**

Si se sigue acumulando líquido que produce disnea, el caso debe ser revalorado individual y juiciosamente para buscar la razón de la falla y el mejor procedimiento para ese enfermo en particular. Se puede recurrir a:

- 1) Nuevos intentos de PQ con otro agente.
  - 2) Toracocentesis repetidas, especialmente en enfermos con mal estado general y breve esperanza de vida.
  - 3) Si el pulmón está encarcelado, colocar una derivación pleuroperitoneal bajo anestesia local; la derivación es aparatosa, y puede ocluirse hasta en el 12% de los casos. <sup>(32)</sup>
  - 4) Usar la sonda existente o colocar una de pequeño calibre y conectarla en colectores temporales o definitivos que permitan la evacuación periódica de líquido con jeringa, o bien mediante sistemas de succión domiciliarios (Pleurx); sin preocuparse ya por lograr pleurodesis <sup>(1, 30)</sup>
  - 5) Por mini toracotomía o toracoscopía intentar decorticación de la pleura visceral, y luego producir abrasión física, de la pleura parietal, sin llegar a la toracotomía formal y la pleurectomía parietal. La decorticación quirúrgica de la pleura visceral frecuentemente produce fugas aéreas en un enfermo con neoplasia en etapa final; por tanto, se debe ser muy juicioso antes de intentar procedimientos de resultados inciertos en el mejor de los casos y frecuentemente mortales en el mundo real <sup>(2,1, 31)</sup>
- El empleo de esteroides es un factor condicionante de pleurodesis fallida. <sup>(15)</sup>

## JUSTIFICACION:

El incremento de las enfermedades neoplásicas en México en los últimos años es cada vez más importante, multiplicándose exponencialmente, encontrando que una de las manifestaciones clínicas principales es el derrame pleural y desgraciadamente se ha encontrado que la mayoría de los derrames pleurales neoplásicos están presentes en estadios finales de la enfermedad. <sup>(32)</sup> Uno de los principales tratamientos paliativos para dicha sintomatología es el empleo de la pleurodesis.

Actualmente se disponen de varios fármacos económicos para lograr la adherencia de ambas pleuras. La eficacia de los agentes pleurodesicos ha sido discutida en diversos artículos publicados; con escasa referencia al uso del 5 Fluoracilo, muy utilizado en nuestro medio.

No se cuenta con estadísticas del manejo del derrame pleural maligno con pleurodesis en los últimos años en el Hospital General de México. Es importante conocer la eficacia y seguridad de los diferentes agentes esclerosantes utilizados en la pleurodesis química y describir la experiencia que se tiene en su uso en nuestro medio para tener un mejor soporte en las recomendaciones de su uso.

Además contar con estos datos pueden servir como base para el desarrollo de otros trabajos de investigación de tipo prospectivo.

## **HIPOTESIS DE TRABAJO:**

Por el tipo de diseño no lleva hipótesis.

## **OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Describir la experiencia en el servicio de Neumología en el uso de los agentes esclerosantes para la corrección del derrame pleural maligno

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Evaluar la eficacia y seguridad de los diferentes medicamentos empleados para la pleurodesis.
- Identificar la frecuencia de neoplasias comúnmente asociadas al derrame pleural maligno en nuestro medio.

## **DISEÑO:**

Estudio observacional descriptivo y retrospectivo.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **LUGAR:**

El estudio se realizó en la Unidad Neumología del Hospital General de México, que es una Institución de tercer nivel de atención, perteneciente a la Secretaría de Salud y que atiende a pacientes de diversos estados de la República Mexicana.

### **POBLACIÓN:**

- Expedientes clínicos de pacientes sometido a pleurodesis, ingresados en el servicio de neumología en el Hospital General de México, con diagnóstico de derrame pleural maligno en un periodo de 1995 al 2005.

### **RECURSOS:**

- Expediente clínico de donde se obtendrán los datos del paciente
- Hoja de recopilación de datos
- Equipo de computo

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer en algún sitio con derrame pleural asociado y citología del líquido pleural positiva para malignidad.
- Pacientes en los que se empleo pleurodesis como tratamiento del derrame pleural maligno.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Expedientes incompletos

## **VARIABLES DEL ESTUDIO:**

- Sexo
- Edad
- Tipo de neoplasia asociada derrame
- Enfermedades asociadas no neoplásicas
- Método de diagnóstico
- Tratamiento del derrame pleural maligno
- Tiempo de recidiva del derrame después de su tratamiento.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se realizó estadística descriptiva con determinación de medias y desviación estándar para variables numéricas con distribución normal, con medianas y rangos, para variables no numéricas no paramétricas y frecuencias o porcentajes para variables cualitativas; para comparaciones se usó t de Student para variables paramétricas y chi cuadrada o prueba exacta de Fisher o prueba de Kruskal-Wallis para las no paramétricas. Se utilizó el programa estadístico SPSS12. <sup>(56)</sup>

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

Al ser un estudio retrospectivo en el que no se hizo modificación alguna de las variables fisiológicas, psicológicas ni sociales de los pacientes, se considera una investigación con riesgo menor al mínimo, motivo por el cual el consentimiento de los pacientes puede obtenerse sin formularse por escrito. Además se mantendrá la confidencialidad de los pacientes estudiados.

## RESULTADOS:

En una tesis realizada en 1994, en la unidad de Neumología del Hospital General de México en el lapso de 1971 a 1990, se registraron 923 casos de cáncer broncogénico.<sup>(57)</sup> En el presente estudio se estudiaron 387 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de cualquier índole, y derrame pleural ingresados a la unidad de Neumología de Enero de 1995 a Enero del 2005. Se excluyeron 243 expedientes por no reunir los criterios de inclusión. El universo de estudio fue representado por 144 casos (100%) que reunieron los criterios de inclusión.

Del total de casos la distribución por género fue: 113 casos (78.5%) del sexo femenino y 31 (21.5%) masculino. La media de edad al momento del ingreso fue 55.04 años  $\pm$  14.

Además del diagnóstico de neoplasia, en el 32.6% (n=47) de los casos coexistía alguna otra comorbilidad, destacando la diabetes e hipertensión, en 41% y 54% respectivamente.

El 100% de los pacientes tuvo derrame pleural al momento de su ingreso; en 127 casos (88.2%) se presentó de forma unilateral; en 17 casos (11.8%) fue bilateral. La distribución anatómica fue 78 (54.2%) localizado al hemitórax derecho; 51 (35.4%) presente en el izquierdo y el resto (10.4%), en ambos hemitórax.

En todos los casos se corroboró la presencia de células malignas en el líquido pleural y/o en la pleura. El medio para su detección fue variable, y se expresa en la tabla 1.

En todos los casos se sometió al paciente a toracocentesis al momento de su ingreso obteniendo líquido pleural para su estudio citológico, citoquímico, y determinación de pH. Las principales variables se condensan en las tablas 2a y 2b. El pH determinado fue con una media de  $7.7 \pm 0.4$ .

La categorización en exudado o trasudado fue posible en el 60 % de los casos. (N= 87) de acuerdo con los criterios de Light.

El diagnóstico histológico obtenido de las muestras del líquido pleural y/o biopsia pleural así como su distribución estadística se muestran en la tabla 3. En ésta serie el cáncer de mama fue la primera causa (38.9%) de derrame pleural maligno, seguida por el cáncer broncogénico (22.9%) y el mesotelioma (8.3%). Estas entidades representaron más del 70% de todas las causas de derrame pleural maligno en nuestro medio.

El intervalo de tiempo desde el momento del diagnóstico de cáncer hasta la presentación y diagnóstico del derrame pleural maligno fue de una mediana de 2 días con rangos que van desde 0 a 4745 días. Encontrando que sólo en 3 pacientes tenían un intervalo de tiempo de 13 años.

La resolución del derrame pleural se efectuó mediante la colocación de sonda pleural en 130 casos (90.3%), 14 casos (9.7%) fueron resueltos mediante toracocentesis evacuadora. En todos los casos se aplicó algún agente pleurodesico.

En los casos en los que se colocó sonda pleural la media de estancia en cavidad fue de 16.45 días± 13 días. La estancia máxima en cavidad de sonda pleural fue de 60 días.

La pleurodesis se efectuó de acuerdo con los criterios descritos previamente. El fármaco más utilizado en esta serie fue el 5 Fluoracilo ( n=74) en el 51.4% de los casos; seguido por la yodopovidona intrapleurales en el 43.8% ( n=63). Otros agentes fueron el talco la tetraciclina y combinaciones alternas de 2 o más agentes. tabla 4

Tras la aplicación del agente esclerosante intrapleurales, los pacientes manifestaron, alguno de los siguientes efectos colaterales o complicaciones asociados al procedimiento. Destacando la fiebre y el dolor como los datos más frecuentemente encontrados. Ningún paciente desarrollo complicaciones letales asociadas al procedimiento. La loculación del derrame y el sangrado se presentaron en menos del 10% de los casos. Se observa una diferencia significativa entre el fármaco y las complicaciones por agente esclerosante  $P < 0.042$ . representada en la tabla 5.

En 115 casos (79.9%) la aplicación de una sola dosis de agente esclerosante intrapleurales fue suficiente para la pleurodesis. Casi un 20% de los casos requirieron dos o más dosis de uno o más agentes. tabla 6.

Tras la aplicación del agente intrapleurales se evaluó la incidencia de recidiva del derrame pleural en todos los casos y se asoció con el agente utilizado en la primera aplicación. Los resultados se expresan en la tabla 7. Teniendo un porcentaje de recidiva para todos los casos del 22.2%, teniendo la mayor tasa de recidiva 31.1% (n=74) para aquellos que fueron sometidos a pleurodesis con 5 Fluoracilo y sólo del 11.1% (n=63) para los que fueron sometidos a pleurodesis con Yodopovidona.

El agente más reutilizado fue el 5 Fluoracilo con 15 casos (10.4%) requiriendo una segunda aplicación, comparado contra yodopovidona requerida solo en 4.9% (n=7) de los casos. Sólo tres casos requirieron la aplicación de una tercera dosis de pleurodesis y sólo en un caso se recurrió a una cuarta dosis.

En el análisis de la relación entre agente usado y recidiva en el grupo total se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p = 0.006$ ) mientras que al comparar solo yodopovidona y 5-FU se encontró una diferencia significativa ( $p= 0.005$ ) (7/56 11.1% vs 23/51 31.3%). Donde se encontró que en los pacientes con recidiva presentaban una mayor cantidad de proteínas en el líquido pleural que en los que no tuvieron recidiva, este hecho solo pudo ser valorado en 31 pacientes (21.5%).

En cuanto a la relación del agente utilizado con el número de dosis usadas no se encontraron diferencias significativas de forma grupal ( $p=0.142$ ). Tomando en cuenta solo los dos fármacos más utilizados que fueron yodopovidona y 5-FU se encontró que en el primero en 9/63 pacientes (14.3%) y en el segundo en 17/74 pacientes (23.1%) se utilizaron más de una dosis sin una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.326$ )

Debido a la poca frecuencia del uso del talco y tetraciclina en nuestro medio con solo 5 pacientes ( 5.4%) predominando las complicaciones de dolor y fiebre, se analizarán los dos fármacos más frecuentes; como son la yodopovidona y 5 Fluoracilo 136 (100%),. En pacientes con 5FU predomino la fiebre en 48 (65%) no siendo así para la yodopovidona 34 (54.8%), en cuanto al dolor los pacientes con 5 Fluoracilo presentaron dolor en 59 (79.8%) comparado con los pacientes con yodopovidona 40 (64.5%), con respecto al sangrado, los pacientes con yodopovidona 9 (14.5%) presentaron mayor sangrado comparado con el 5 Fluoracilo 7 (9.5%).

Y por ultimo en relación a la loculación fue más frecuente con el 5 Fluoracilo 5 (6.8%) que con la yodopovidona 4 (6.5%), esto representa una diferencia estadísticamente significativa global (  $p= 0.044$ ). (Tabla 8).

El seguimiento de los pacientes tras la resolución del derrame, aplicación del agente esclerosante fué solo posible en 12 pacientes por no encontrarse expedientes completos y mostró una mediana de 135 días ( rango 30 a 900 días).

## DISCUSIÓN:

El derrame pleural maligno es un problema médico común en los pacientes con enfermedad neoplásica. <sup>(30)</sup> Light, lo describe como la tercera causa de internamiento por derrame pleural en Estados Unidos, <sup>(8)</sup> en Bohemia Central esta sola entidad constituyó el 21% de todos los casos de derrame. Valdés y cols en un estudio prospectivo a cinco años, investigaron la etiología del derrame pleural en una población de 530,000 habitantes con alta incidencia de tuberculosis, encontrando que el 22% de los pacientes el derrame pleural era de origen neoplásico. <sup>(11)</sup> Por el tipo de estudio, no fue posible el cálculo de la incidencia del derrame pleural en nuestro medio.

La literatura describe al derrame pleural neoplásico predominando en el sexo femenino en edades mayores de 60 años. <sup>(11)</sup> El presente estudio, arroja resultados similares en cuanto al predominio en el sexo femenino que en éste caso estuvo presente en el 78% del total de casos y con una edad promedio de presentación de 55.04 años  $\pm$  4.

Los derrame pleurales malignos definidos así por la presencia de células malignas en el líquido pleural están asociadas con todos los tipos de carcinoma pulmonar, siendo el cáncer de mama la etiología más frecuente, seguido del carcinoma broncogénico coincidiendo con la mayoría de las publicaciones <sup>(8, 21)</sup> aunque en otras series reportadas, la causa principal del derrame fue el cáncer broncogénico. <sup>(34)</sup>

La etiología del derrame pleural maligno en el presente estudio coincidió con la distribución reportada a nivel mundial, encontrando una incidencia para el cáncer de mama del 38.9%, seguida del cáncer broncogénico en el 22% y el mesotelioma en el 8.3%. estas entidades representaron más del 70% de todas las causas del derrame pleural maligno en nuestro medio.

La frecuencia de trasudados en nuestra serie, es comparable con la de otras reportadas en la literatura <sup>(53, 54)</sup> ya que en el presente estudio se encontró una frecuencia de trasudados del 40%; tradicionalmente se ha descrito el derrame pleural maligno como un exudado, situación que en el presente estudio no fue excluyente para los criterios tradicionalmente descritos en la sospecha de derrame pleural maligno ; situación que ya ha sido descrita en la literatura; <sup>(29, 11)</sup> este hecho refleja en cierta medida una mayor exigencia de la sospecha de otras enfermedades concomitantes ( infecciones, tromboembolia pulmonar etc.). La presencia de enfermedades crónicas degenerativas, trastornos metabólicos, y estados de depleción proteica pueden estar asociados a líquidos pleurales con bajos niveles proteicos. Este hecho pudo ser determinado en 31 casos (21.5%). En nuestro estudio 32.6 % de los pacientes el derrame pleural neoplásico coexistía con alguna otra enfermedad asociada a estos patrones.

La citología del líquido pleural es el método diagnóstico más simple y menos invasivo. Su eficiencia diagnóstica depende de las series publicadas y las muestras tomadas, con un rango de sensibilidad del 65 al 88% según diversos autores <sup>(16, 29, 33)</sup>

En nuestro medio el método diagnóstico más frecuente fue la citología del líquido pleural (50%) en muestra obtenida por toracocentesis, seguido de la cirugía y biopsia en el 23.6%.

En el estudio de Heffner y colaboradores, basado en la relación que existe con la determinación del pH del líquido pleural y la sobrevida de los pacientes menciona que es un factor independiente que modifica la sobrevida, ya que esto depende del estadio de la enfermedad y de las condiciones clínicas del paciente. <sup>(42)</sup> Algunos autores han descrito tasas altas de fracaso en la pleurodesis con pH de líquido pleural por debajo de 7.28. En el presente estudio se encontró que los valores de pH oscilaron entre  $7.7 \pm 4$ , donde no hubo una relación directa en cuanto a la sobrevida y fallo en el uso de la pleurodesis.

Los fármacos empleados actualmente para la pleurodesis destacan la yodopovidona y el talco, <sup>(13,20)</sup> no siendo así en nuestro medio, encontrándose como los dos fármacos más usados que fueron la yodopovidona y el 5 Fluoracilo, donde destacan que existen muchos menores efectos adversos con el uso de la yodopovidona que con el 5 Fluoracilo dichos resultados en nuestro estudio concuerdan con lo encontrado en la literatura.

El talco es uno de los agentes que menos recidivas de derrame pleural pueden causar, pero que indudablemente las complicaciones pulmonares están presentes en más del 60% de los pacientes, <sup>(34)</sup> en nuestro estudio no fue posible el valorar la tasa de recidiva del derrame pleural con el uso de este agente ya que el uso en nuestra unidad es de sólo el 2.8%, el agente más utilizado en nuestro medio fue el 5 Fluoracilo (53%), en segundo lugar la yodopovidona (43%) pero con una incidencia de recidiva del 23% y del 7%, respectivamente (gráfica 1).

### **Comentario:**

En el presente estudio, las variables de género, grupo etario, etiología y comportamiento bioquímico del derrame pleural maligno fueron concordantes con lo reportado en la literatura mundial por lo que las conclusiones de dichos estudios pueden ser extrapoladas a nuestra población reuniendo características similares.

La utilización de los diversos fármacos depende de las condiciones del paciente, la disponibilidad de los mismos y los recursos para su correcta utilización. El presente estudio hace énfasis en la aplicación de agentes esclerosantes mediante técnicas de mínima invasión, por lo que la aplicación de talco intrapleural se ve restringida. El estudio compara fundamentalmente los dos agentes más utilizados en estas condiciones (yodopovidona y 5 fluoracilo), siendo uno de los pocos estudios en los que se valora la utilidad de este último. Los resultados comparativos y el análisis estadístico de las frecuencias de complicaciones y recidivas señalan que:

- a) Ambos fármacos son de fácil accesibilidad y aplicación sencilla.
- b) La yodopovidona tiene como ventajas una frecuencia menor de recidivas y menos efectos adversos en cuanto a fiebre y dolor pero no así con sangrado.
- c) La reincidencia de derrame pleural y la necesidad de aplicaciones múltiples fue mayor en los pacientes con uso de 5 FU.

En base a los resultados del estudio es recomendable la evaluación particular de cada caso para la decisión de la aplicación de uno u otro agente esclerosante. Será necesario la realización de estudios con mayor nivel de evidencia que valoren la efectividad y seguridad del 5 fluoracilo como agente esclerosante.

**TABLAS:**

**Tabla 1: Método diagnóstico utilizado en la determinación de la neoplasia:**

Método Diagnóstico	Frecuencia	%
Citológico	72	50.0
Cirugía	34	23.6
Biopsia	34	23.6
Citológico y Cirugía	3	2.1
Cirugía y Biopsia por aspiración	1	0.7
Total	144	100.0

**Tabla 2a: Aspecto del líquido pleural:**

Color del Líquido Pleural	Frecuencia	Porcentaje
NE*	68	47.2
Amarillo	1	0.7
Turbio	53	36.8
Hemático	18	12.5
Claro	4	2.8
Total	144	100.0

\* NE= No especificado

**Tabla 2b: Características citológicas y químicas del líquido pleural:**

Característica	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	N
pH	7.7	0.4	6.8	9.0	108
DHL	725	941	120	5195	78
Proteínas	3073	2063	57	9440	82
PMN%	40	45	4	126	9
MN%	52	34	3	96	12
Linfocitos	80	21	10	100	104
Neutrófilos	28	21	2	90	72
Glucosa	104	28	19	199	87
Cloro	105	16	10	138	88

**Tabla 3: Frecuencia de las neoplasias asociadas al derrame pleural:**

Tipo de Cáncer	Frecuencia	Porcentaje
Mesotelioma	12	8.3
Ca broncogénico	33	22.9
Ca Mama	56	38.9
Ca Ovario	7	4.9
Linfoma	9	6.3
Ca metastásico desconocido	3	2.1
Ca vesícula	3	2.1
Ca tiroides	6	4.2
Ca Cu	8	5.6
Ca recto	1	0.7
Ca renal	3	2.1
Ca prostático	2	1.4
Sarcoma sinovial	1	0.7
Total	144	100.0

**Tabla 4: Agentes esclerosantes más utilizados en pleurodesis**

Fármacos usados	Frecuencia	Porcentaje
Yodopovidona	63	43.8
5-FU	74	51.4
Talco	4	2.8
Tetraciclina	1	0.7
Combinado	2	1.4
Total	144	100.0

**Tabla 5: Frecuencia de complicaciones por la pleurodesis:**

Complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
Fiebre	12	8.3
Dolor	32	22.2
Sangrado	14	9.7
Loculación	10	6.9
Fiebre / Dolor	72	50.0
Sangrado / Loculación	3	2.1
SE*	1	0.7
Total	144	100.0

\* Sin especificar

**Tabla 6: Fármaco usado y número de dosis usada:**

Fármaco usado		dosis				total
		1	2	3	4	
Yodopovidona	N	54	7	2	0	63
	% de fármaco usado	85.7%	11.1%	3.2%	0.0%	100%
5-FU	N	57	15	1	1	74
	% de fármaco usado	77.0%	20.3%	1.4%	1.4%	100.0%
Talco	N	3	1	0	0	4
	% de fármaco usado	75.0%	25.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Tetraciclina	N	1	0	0	0	1
	% de fármaco usado	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Yodopovidona Y 5 Fluoracilo	N	0	2	0	0	2
	% de fármaco usado	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Total	N	115	25	3	1	144
	% de fármaco usado	79.9%	17.4%	2.1%	0.7%	100.0%

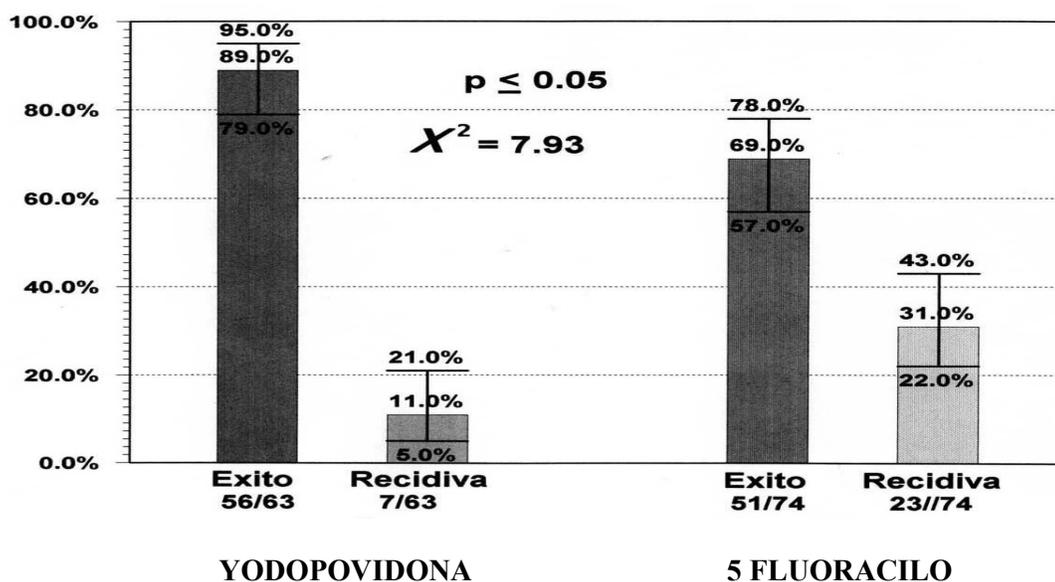
**Tabla 7: Fármaco usado y recidivas:**

Fármaco usado	N %	recidiva		Total
		no	si	
Yodopovidona	N	56	7	63
	%	88.9%	11.1%	100.0%
5-Fluoracilo	N	51	23	74
	%	68.9%	31.1%	100.0%
Talco	N	4	0	4
	%	100.0%	0.0%	100.0%
Tetraciclina	N	1	0	1
	%	100.0%	0.0%	100.0%
Yodopovidona y 5 Fluoracilo	N	0	2	2
	%	0.0%	100.0%	100.0%
Total	N	112	32	144
	%	77.8%	22.2%	100.0%

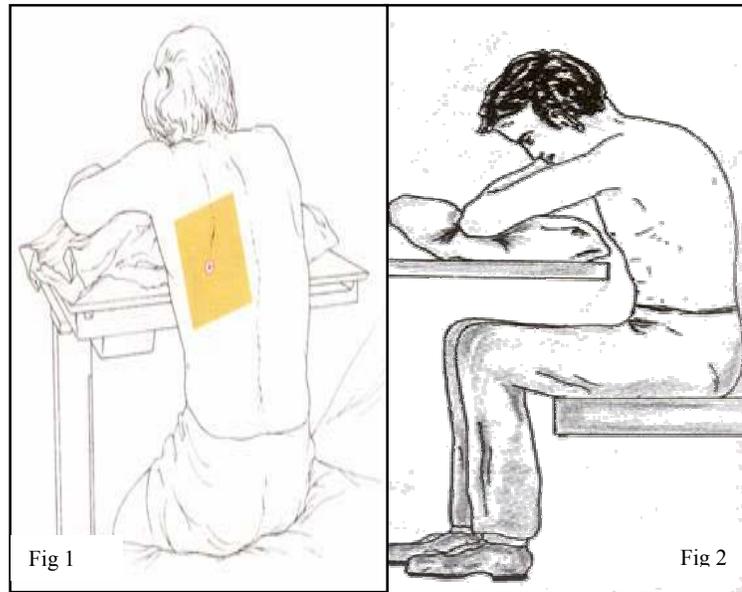
**Tabla 8: Fármaco usado y complicaciones más frecuentes:**

FÁRMACO USADO	COMPLICACIONES						TOTAL
	Fiebre	Dolor	Sangrado	Loculación	Fiebre Y Dolor	Sangrado Y Fiebre	
Yodopovidona N % de fármaco usado	9 14.5%	15 24.2%	9 14.5%	4 6.5%	25 40.3%	0 0.0%	62 100.0%
5-Fluoracilo N % de fármaco usado	3 4.1%	17 23.0%	4 5.4%	5 6.8%	42 56.8%	3 4.1%	74 100.0%
Talco N % de fármaco usado	0 .0%	0 .0%	0 .0%	1 25.0%	3 75.0%	0 .0%	4 100.0%
Tetraciclina N % de fármaco usado	0 .0%	0 .0%	0 .0%	0 .0%	1 100.0%	0 .0%	1 100.0%
Yodopovidona Y 5 Fluoracilo N % de fármaco usado	0 .0%	0 .0%	1 50.0%	0 .0%	1 50.0%	0 .0%	2 100.0%
Total N % de fármaco usado	12 8.4%	32 22.4%	14 9.8%	10 7.0%	72 50.3%	3 2.1%	143 100.0%

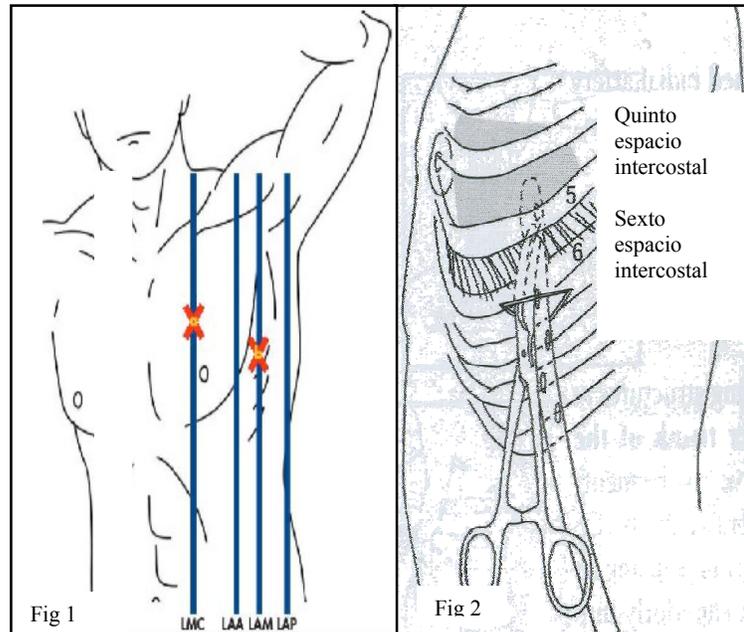
**Grafica 1: TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL**



**Figura 1, 2: El paciente se sienta cómodamente inclinado hacia adelante, apoyando los brazos sobre una superficie firme. <sup>(55)</sup>**



**Figura 3, 4: Diferentes localizaciones para inserción de sonda de pleurostomía  
LAM: Línea axilar media LAA: línea axilar anterior, LAP Línea axilar posterior. <sup>(8)</sup>**



**Apéndice I****HOJA DE REGISTRO DE DATOS:****FICHA CLÍNICA:**

<b>Nombre:</b>		<b>Expediente</b>	
<b>Edad:</b>		<b>Ocupación:</b>	
<b>Sexo:</b>		<b>L de residencia:</b>	

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:**

<b>Diabetes Mellitas</b>	<b>Hipertensión</b>	<b>Otros</b>

**DERRAME PLEURAL:**

<b>Unilateral</b>	<b>Bilateral:</b>

**ANTECEDENTES DE CÁNCER:**

<b>Tipo Cáncer</b>		<b>Tiempo Dx</b>	
<b>Método dx del Ca:</b>			
<b>1) Cirugía</b>	<b>2) Citológico</b>	<b>3) Trucut / biopsia</b>	<b>4)Otros</b>
<b>Citoquimico del líquido pleural:</b>			
<b>Ph:</b>	<b>DHL:</b>	<b>Prot:</b>	<b>Diferencial:</b>

**SONDA PLEURAL:**

<b>SI</b>		<b>NO</b>	
<b>Tiempo:</b>			

**COMPLICACIONES:**

<b>Fiebre</b>	<b>Dolor</b>	<b>Sangrado</b>	<b>Anafilaxia</b>	<b>Otros</b>

**PLEURODESIS:**

<b>Fármaco:</b>	<b>Dosis:</b>	<b>No. Aplicaciones:</b>	<b>Recidiva</b>	<b>Tiempo</b>

**SOBREVIDA:**

<b>Tiempo:</b>	
----------------	--

## BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Demmy TL, Nwogn Ch: Malignant pleural and pericardial effusions. En Sabiston & Spencer. Surgery of the Chest. 7ma Ed, Editorial Elsevier, New York:2005; 447-469.
- 2) Hill K.M., Muers M. F :Palliative care for patients with non-malignant end stage respiratory disease. Thorax 2000;55:979-981.
- 3) Sahn SA, Pleural effusions in lung cancer. Clin Chest Med 1993; 14: 189-200.
- 4) Bernard A. de Dompure RM, Hagry O. et al: Early and late mortality after pleurodesis for malignant pleural effusion. Ann Thorac Surg 2002; 74: 213-217.
- 5) Hott J.W.: Malignant pleural effusions. Seminars in Resp and Crit Care Med. 1995; 16 (4): 333- 340.
- 6) Ibarra C. Pleurodesis en el derrame pleural maligno. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2005; 18(2): 123-131.
- 7) Wu W., Teixeira L.R, Light R.L. et al: Doxycycline pleurodesis in rabbits. CHEST 1998; 114:563- 568.
- 8) Light W. R. Pleural Diseases. Lippincott Williams & Wilkins. 4a Edición 2001.
- 9) Páez I.A., Pino P.P., Rodríguez J.C.: Derrame pleural: Marcadores bioquímicos en el enfoque diagnóstico. Rev Cubana Med 1998;37(2):93-99.
- 10) Fenton K.N, Richardson J.D ;, Ketuchy L. : Diagnosis and management of malignant pleural effusions. Am J Surg 1995 ; 170 :69-74.
- 11) García M.P., Salazar M. A.: Etiología del derrame pleural en el instituto de enfermedades respiratorias. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 1999; 12 (2): 97-100.
- 12) Alexandrakis G, Freda H, Passan F., Kiriakou K. et al: Pleural effusions in hematologic malignancies. CHEST 2004; 125: 1546-1555
- 13) Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N, et al; British Thoracic Society Standards of Care Committe. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. Thorax 2003; 58 Sup II, ii29-ii38
- 14) British Thoracic Society Standards of Care Committe: BTS guidelines for investigation of unilateral pleural effusions in adults. Thorax 2003;58 (2) : ii8 – ii17.
- 15) Sterman D. H., Kaiser L.R., Albelda S. M. et al: Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. CHEST 1999; 116:504-520.
- 16) Ong K.C, Indumathi V, Poh W.T. The diagnostic yield of pleural cytology in malignant pleural effusions. Singapore Med J 2000 ; 41(1) : 19-23.
- 17) Johnston W.W. : The malignant pleural effusion. Cancer 1985 ; 56 : 905-909.
- 18) Gary Y.C. , Light R.W.: Management of malignant pleural effusions. Respirology 2004; 9:148-156.
- 19) Marel M., Epidemiology of pleural effusion. Eu Respir Mon 2002; 22: 146-156.
- 20) Chian Ch. F., Su W. L., Soh L. H., et al: Echogenic swirling pattern as a predictor of malignant pleural effusions in patients with malignancies. CHEST 2004; 126: 129-134.
- 21) Villena V., López A., Echave J., y cols; Estudio prospectivo de 1,000 pacientes consecutivos con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes. Arch Bronconeumol 2002; 38 (1): 21-26.

- 22) Aelony Y, King R, Boutin C: Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for chronic recurrent pleural effusions. *Ann Intern Med* 1991; 115:778-782.
- 23) Brant A, Eaton T: Serious complications with talc slurry pleurodesis. *Respirologý* 2001; 6: 181- 185.
- 24) Pertuze J., Rámirez R. A.: Derrame pleural Neoplásico. *Boletín Patol PCEU* 1997; 26(2):1-10.
- 25) Mrel M, Stastny B., Melinova L., et al: Diagnosis of pleural effusions: Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *CHEST* 1995; 107:1598-1603.
- 26) Sahn S.A. Malignant pleural effusions. *Eu Respir Mon* 2002; 22: 177-188.
- 27) Traill Z. C., Davies R.J.O., Gleeson F.V, et al: Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. *Clinical Radiology* 2001; 53: 193-196.
- 28) Cohen M., Sahn S. A.: Resolution of pleural effusions. *CHEST* 2001;119;1547-1562.
- 29) Assi Z., Caruso J. L., Herdon J., et al : Cytologically proved malignant pleural effusions. Distribution of trasudates and exudates. *CHEST* 1998; 113: 1302-1304.
- 30) López E., Salazar M. A.: Métodos diagnósticos en el derrame pleural maligno. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2003;16 (2): 70-73.
- 31) Xie C. , Teixeira L. R. , McGovern J.P. et al: Systemic corticosteroids decrease the effectiveness of talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 157:1441-1444.
- 32) Bonomo I, Feragalli B, Sacco R, et al: Malignant pleural disease. *Eur J Radiol* 2000; 34:98-118
- 33) Imlay S.P., Raab S.S.: Pleural fluid cytology: Immunocytochemistry usage patterns and significance of nondefinitive diagnoses. *Diagnostic Cytopathology* 1999; 22(5): 281- 285.
- 34) Rodriguez F, Antony V.B. Therapeutic local procedures : pleurodesis. *Eu Respir Mon* 2002; 22: 311-326.
- 35) Chan M. H., . Chow K. M., Chan A., et al: Quantitative análisis of pleural fluid cell-free DNA as a tool for the classification of pleural effusions. *Clinical Chemistry* 2003; 49 (5) 740-745.
- 36) American Thoracic Society. Management of Malignant Pleural Effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; Vol 162, pp1987-2001.
- 37) Ligth R.W., MacGregor M.I Luschinger P :C. et al : Pleural effusions : the separation of trasudates and exudates. *Ann Intern Med* 1992 ; 77 : 507 -513.
- 38) Spiegler P. A., Hurewitz A.N., Groth M.L., et al : Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions. *CHEST* 2003 ; 123 : 1895- 1898.
- 39) Rodríguez F. malignant pleural diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 200 ;55(1) : 17-9.
- 40) Guo Y.B., Kalomenidis I., Hawthore M., et al: Pleurodesis is inhibited by anti-vascular endothelial growth factor antibody. *CHEST* 2005; 128: 1790-17797.
- 41) Antunes G, Neville E.: Management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2000 ;55 :981-983.
- 42) Heffner J. E., Nietert P. J., Barberi C.: Pleural fluid ph as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *CHES* 2000; 177: 79-86.
- 43) Light R W. Pleural effusion. *N Eng J Med* 2002; 346 (25): 1971- 1977.
- 44) Anton V.B., Nasreen N. Mohammed K.A. et al: Talc pleurodesis *CHEST* 2004;126:1522-1528.
- 45) Kennedy L., Harley R. A., Sahn A.A., et al Talc slurry pleurodesis. *CHEST* 1995; 107: 1707-1712.

- 46) Aelony Y, King R, Boutin C.: Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis in malignant pleural effusions: effective pleurodesis despite low pleural pH. *Chest* 1998 ;113 : 1007- 1012
- 47) Olivares C.A., Laborin R.A, García C.Ch, et al: Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusions. *CHEST* 2004; 122:581- 583.
- 48) Diacon A. H., Wyser C., Bolliger C.T., et al: Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1445-1449.
- 49) Xie C, McGovern J.P, Wu W. et al Comparisons of pleurodesis induced by talc with o without thymol lidide in rabbits. *CHEST* 1998;113:795-799.
- 50) Steven A. Sahn, MD : The diagnostic value of pleural fluid analysis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1995; 16 (4): 269- 277.
- 51) Bard M. P., Hegmans J. P., Luidier T.M., et al: Proteomic Analysis of exosomes islated from human malignant pleural effusions. *Am J Respir Cell Mol Biol*: 2004; 31:114-121.
- 52) Borrous C.M, Mathews W. C., Colt H.C. Predicting survival in patient with recurrent syntomatic malignant pleural effusions *CHEST* 2000; 117: 73-78..
- 53) Heffner JE, Brown L.K. Barberi CA . Diagnostic value of test discriminate between exudative and trasudative pleural effusions. *CHEST* 1997; 111:970-980.
- 54) Heffner J.E. Discriminating between trasudates and exudates. *Clin Chest Med*: 2006; 241-252.
- 55) Pertuze R. J., Aparicio R. R. Derrame pleural neoplásico. *Boletín de la escuela de medicina*. 1997; 26: 53-60.
- 56) Kume H. Herramientas estadísticas básicas para el mejoramiento de la calidad. Ed Norma, México DF 1994; 158-189.
- 57) Herrera B.P. Tesis de posgrado en Neumología. Cáncer broncogénico en pacientes menores de 40 años de edad y revisión de aspectos relevantes de la literatura en el servicio de neumología del hospital general de México. Universidad Autónoma de México. Septiembre 2004.