

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Parámetros asociados a la eficacia de la pleurodesis y a  
la supervivencia en pacientes con derrame pleural  
maligno**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Rocío Magdalena Díaz Campos**

DIRECTORES

**María Victoria Villena Garrido  
Ángel López Encuentra**

Madrid, 2017

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**

**Programa de Doctorado en Neumología**



**PARÁMETROS ASOCIADOS A LA EFICACIA DE LA  
PLEURODESIS Y A LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES  
CON DERRAME PLEURAL MALIGNO**

Rocío Magdalena Díaz Campos

Madrid, 2015

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**

**Programa de Doctorado en Neumología**



**PARÁMETROS ASOCIADOS A LA EFICACIA DE LA  
PLEURODESIS Y A LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES  
CON DERRAME PLEURAL MALIGNO**

Rocío Magdalena Díaz Campos

Directores de la Tesis Doctoral:      María Victoria Villena Garrido

Ángel López Encuentra

Madrid, 2015

El trabajo de Tesis Doctoral titulado “Parámetros asociados a la eficacia de la pleurodesis y a la supervivencia en pacientes con derrame pleural maligno” tiene calidad suficiente para ser presentado como Tesis Doctoral.

El tema de la Tesis es clínicamente relevante, tanto por la elevada prevalencia del derrame pleural neoplásico, como por la ausencia en la literatura de datos definitivos en cuanto al tratamiento más eficaz, su utilidad clínica, y los resultados de este tratamiento a medio o largo plazo. Los objetivos están claramente definidos, tanto en lo referente a la eficacia de la pleurodesis, como a la supervivencia de los pacientes. La metodología utilizada responde a los diferentes objetivos planteados. Se definen de forma precisa las variables incluidas en el trabajo, los métodos de laboratorio utilizados, y las técnicas estadísticas empleadas en el análisis de los resultados. Los criterios de definición del diagnóstico de la enfermedad, así como de inclusión y exclusión de los pacientes se han expuesto con claridad. Los resultados responden a los objetivos, y se han analizado de forma exhaustiva, tanto en lo relacionado con la eficacia de la pleurodesis, como en el análisis de supervivencia. La discusión compara los hallazgos del presente trabajo con los datos previamente publicados, para cada apartado incluido en los resultados. Las referencias bibliográficas están actualizadas, e incluyen todos los estudios relevantes publicados sobre el tema de la Tesis Doctoral. Asimismo las conclusiones corresponden a los objetivos y resultados previamente desarrollados.

En conjunto, el presente estudio constituye un excelente trabajo de Tesis Doctoral.



Dra. María Victoria Villena Garrido

2522305-X



Dr. Ángel López Encuentra

1069243-L

Madrid, 2015

## DEDICATORIA

A mis padres y a todas aquellas  
personas que siempre están a mi lado

# A G R A D E C I M I E N T O S

A la Dra. Victoria Villena Garrido, una piedra angular en mi desarrollo como neumóloga, por su paciencia y apoyo incondicional e incansable, tanto profesional como personal, en la dirección de esta Tesis.

Al Dr. Ángel López Encuentra, por sus consejos en la dirección de esta Tesis.

Al Dr. Francisco Rodríguez Panadero, por su conocimiento y ayuda inestimable. Además, por su energía y vitalidad característica, que contagia e impulsa a seguir adelante.

A todos los médicos de los Servicios de Neumología o Cirugía Torácica, de los distintos centros participantes, por la colaboración en la recogida de datos y seguimiento de los pacientes.

A la Unidad de Epidemiología Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre, sin cuya colaboración en el análisis estadístico, no habría sido posible la finalización de esta Tesis.

Al Dr. Francisco Pozo Rodríguez, por su ayuda en el diseño del estudio.

Al Dr. Carlos Melero Moreno, también pieza fundamental en mi desarrollo profesional, por impulsarme a intentar ser cada vez mejor y vencer barreras.

# Í N D I C E

RESUMEN	1
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	11
1. Anatomía y fisiología pleural	12
2. Derrame pleural	12
2.1 Definición y prevalencia	12
2.2 Mecanismos de producción	12
2.3 Etiología	13
3. Derrame pleural maligno	13
3.1 Definición e incidencia	13
3.2 Patogénesis	14
3.3 Etiología	14
3.3.1 Tumores primarios	14
3.3.2 Tumores secundarios	14
3.4 Manifestaciones clínicas	15
3.5 Manifestaciones radiológicas	15
3.5.1 Radiografía de tórax	15
3.5.2 Tomografía axial computarizada	15
3.5.3 Ecografía de tórax	16
3.5.4 Resonancia magnética	16
3.5.5 Tomografía por emisión de positrones	16

3.6	Métodos diagnósticos	16
3.6.1	Toracocentesis diagnóstica	16
3.6.2	Biopsia pleural cerrada	17
3.6.3	Biopsia pleural por toracoscopia	17
3.6.4	Biopsia pleural por toracotomía	17
3.7	Tratamiento	17
3.7.1	Toracocentesis terapéutica	17
3.7.2	Pleurodesis	18
3.7.2.1	Definición de eficacia	18
3.7.2.2	Pleurodesis química	18
	a) Tetraciclina	19
	b) Doxiciiclina	20
	c) Bleomicina	21
	d) Talco	22
	d.1) Complicaciones	23
	d.1.1) Mecanismos relacionados	25
	d.2) Factores asociados a la eficacia de la pleurodesis y a la supervivencia	26
	e) Otros agentes sinfisantes	27
3.7.3	Catéter pleural permanente	28
3.7.4	Shunt pleuro-peritoneal	28
3.7.5	Cirugía	28

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	29
1. Hipótesis	30
2. Objetivos	30
2.1 Objetivos principales	30
2.2 Objetivos secundarios	31
MATERIALES Y MÉTODOS	32
1. Pacientes	33
1.1 Selección de la muestra	33
1.2 Criterios de participación en el estudio	33
1.2.1 Criterios de inclusión	33
1.2.2 Criterios de exclusión	33
2. Procedimientos	34
2.1 Pleurodesis	34
2.1.1 Tetraciclina	34
2.1.2 Doxiciclina	34
2.1.3 Talco seco	34
2.1.4 Talco en suspensión	34
2.2 Determinación de los parámetros bioquímicos en el líquido pleural	34
2.2.1 pH	34
2.2.2 Leucocitos y recuento celular	35
2.2.3 Lactato deshidrogenasa	35

2.2.4	Proteínas totales	35
2.2.5	Glucosa	35
3.	Metodología	36
3.1	Diseño del estudio	36
3.2	Variables	36
3.2.1	Variables generales	36
3.2.2	Variables resultado	38
3.3	Análisis estadístico	39
3.4	Financiación y desarrollo	40
	<b>RESULTADOS</b>	<b>41</b>
I.	Eficacia de la pleurodesis	43
1.	Comparación entre la población incluida y excluida	43
2.	Análisis de la eficacia de la pleurodesis	43
3.	Descripción de la eficacia según el agente pleurodésico utilizado	45
4.	Análisis en el grupo tratado con tetraciclina	46
5.	Análisis en el grupo tratado con doxiciclina	46
6.	Análisis en el grupo tratado con talco seco	47
6.1	Análisis del pH en líquido pleural según el origen del tumor	48
6.2	Análisis del pH en líquido pleural en los casos cuyo origen fue mesotelioma	49

6.3 Curvas COR	49
6.4 Análisis de la eficacia de la pleurodesis como éxito o fracaso	49
6.5 Análisis multivariante mediante regresión logística	50
7. Descripción de la eficacia de la pleurodesis en el grupo tratado con talco en suspensión	51
II. Supervivencia	52
1. Análisis según tumor de alto/bajo riesgo	53
2. Análisis según el origen del tumor	53
3. Análisis en el grupo tratado con tetraciclina	53
4. Análisis en el grupo tratado con doxiciclina	53
5. Análisis en el grupo tratado con talco seco	54
III. Complicaciones asociadas a la pleurodesis	54
1. Tetraciclina	54
2. Doxiciclina	54
3. Talco seco	55
4. Talco en suspensión	55
DISCUSIÓN	56
I. Eficacia de la pleurodesis	58
1. Variables relacionadas a la eficacia de la pleurodesis	59
2. Descripción de la eficacia según el agente sinfisante utilizado	61

3. Variables relacionadas a la eficacia según el agente sinfisante utilizado	62
3.1 Tetraciclina	62
3.1.1 Variables asociadas	62
3.2 Doxiciclina	63
3.2.1 Variables asociadas	64
3.3 Talco	64
3.3.1 Variables asociadas	66
3.3.2 Análisis multivariante	70
II. Supervivencia	71
III. Complicaciones	74
1. Tetraciclina	74
2. Doxiciclina	74
3. Talco	74
CONCLUSIONES	79
BIBLIOGRAFÍA	82

Í N D I C E  
DE  
T A B L A S

Tabla 1: Principales causas de derrame pleural.	104
Tabla 2: Causas indirectas de derrame pleural en pacientes con neoplasias.	105
Tabla 3: Hospitales participantes y agente sinfisante utilizado en cada centro.	106
Tabla 4: Índice de Karnofsky.	107
Tabla 5: Prueba de Kolmogorov-Smirnov de las variables cuantitativas.	108
Tabla 6: Características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico.	108
Tabla 7: Valores bioquímicos en el líquido pleural.	109
Tabla 8: Método utilizado para el diagnóstico del derrame pleural maligno.	109
Tabla 9: Dosis utilizada del agente pleurodésico para la pleurodesis.	109
Tabla 10: Comparación de las características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico, entre la muestra incluida y excluida, del análisis de eficacia de la pleurodesis.	110
Tabla 11: Comparación de los valores bioquímicos en el líquido pleural, entre la muestra incluida y excluida, del análisis de eficacia de la pleurodesis.	110
Tabla 12: Prueba de Kolmogorov-Smirnov de las variables cuantitativas, en la muestra incluida, en el análisis de eficacia de la pleurodesis.	111
Tabla 13: Análisis del índice de Karnofsky y tamaño del derrame pleural, utilizando puntos de corte, y comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.	111
Tabla 14: Características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.	112
Tabla 15: Valores bioquímicos en el líquido pleural, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.	112

Tabla 16: Análisis de los valores bioquímicos en el líquido pleural y del calibre del drenaje endotorácico, utilizando puntos de corte, y comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.	113
Tabla 17: Comparación de la eficacia de la pleurodesis, según el origen del tumor, fue mesotelioma o no.	113
Tabla 18: Eficacia de la pleurodesis según el agente sinfisante utilizado.	114
Tabla 19: Descripción de las características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico, según el agente sinfisante utilizado.	114
Tabla 20: Descripción de los valores bioquímicos en el líquido pleural, según el agente sinfisante utilizado.	115
Tabla 21: Mesotelioma, como origen del tumor, según el agente sinfisante utilizado.	115
Tabla 22: Características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico, en el grupo tratado con tetraciclina, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.	116
Tabla 23: Valores bioquímicos en el líquido pleural, en el grupo tratado con tetraciclina, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.	116
Tabla 24: Eficacia de la pleurodesis, según la dosis utilizada de tetraciclina, utilizando como punto de corte 2 gramos.	117
Tabla 25: Características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico, en el grupo tratado con doxiciclina, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.	117
Tabla 26: Valores bioquímicos en el líquido pleural, en el grupo tratado con doxiciclina, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.	117

Tabla 27: Eficacia de la pleurodesis en los casos tratados con doxiciclina, según el valor de la glucosa en el líquido pleural, utilizando 60 mg/dl como punto de corte.	118
Tabla 28: Dosis de doxiciclina utilizada para la realización de la pleurodesis.	118
Tabla 29: Características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico, en los casos tratados con talco seco, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.	118
Tabla 30: Análisis del índice de Karnofsky y tamaño del derrame pleural utilizando puntos de corte, en el grupo tratado con talco seco, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.	119
Tabla 31: Eficacia de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco, según la presencia de líquido pleural hemático o no.	119
Tabla 32: Valores bioquímicos en el líquido pleural, en el grupo tratado con talco seco, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.	119
Tabla 33: Análisis en el grupo tratado con talco seco de los valores bioquímicos en el líquido pleural y de la dosis utilizada, según puntos de corte, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.	120
Tabla 34: Eficacia de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco, según el origen del tumor fue mesotelioma o no.	120
Tabla 35: Valor del pH, según el origen del tumor, en el grupo tratado con talco seco.	121
Tabla 36: Relación entre el pH con punto de corte en 7,20, origen del tumor y la eficacia de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco (análisis estratificado).	121
Tabla 37: Odds ratio e intervalo de confianza del análisis estratificado, en el grupo tratado con talco seco.	121
Tabla 38: Odds ratio del pH utilizando 7,20 como punto de corte y la eficacia de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco.	122

Tabla 39: Valor del pH en el líquido pleural, según la eficacia de la pleurodesis, en los casos tratados con talco seco y cuyo origen del tumor fue mesotelioma.	122
Tabla 40: Área bajo la curva, error típico e intervalo de confianza al 95% del pH, glucosa y LDH en el líquido pleural, comparando éxito (parcial y completo) versus fracaso de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco.	122
Tabla 41: Sensibilidad y especificidad de los puntos de corte utilizados de pH en el líquido pleural, comparando éxito (parcial y completo) versus fracaso de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco.	123
Tabla 42: Sensibilidad y especificidad del punto de corte utilizado de glucosa en el líquido pleural, comparando éxito (parcial y completo) versus fracaso de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco.	123
Tabla 43: Sensibilidad y especificidad de los puntos de corte utilizados de LDH en el líquido pleural, comparando éxito (parcial y completo) versus fracaso de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco.	123
Tabla 44: Características demográficas y del derrame pleural, en el grupo tratado con talco seco, según la pleurodesis fue un éxito o fracaso.	124
Tabla 45: Análisis del índice de Karnofsky y del tamaño del derrame pleural, utilizando puntos de corte, según la pleurodesis fue un éxito o fracaso, en el grupo tratado con talco seco.	124
Tabla 46: Valores bioquímicos en el líquido pleural, en el grupo tratado con talco seco, según la pleurodesis fue un éxito o fracaso.	124
Tabla 47: Análisis, en el grupo tratado con talco seco, de los valores bioquímicos en el líquido pleural y de la dosis utilizada, según puntos de corte y el resultado de la pleurodesis (éxito o fracaso).	125
Tabla 48: Eficacia de la pleurodesis (éxito o fracaso) según el origen del tumor (mesotelioma u otro origen), en el grupo tratado con talco seco.	125
Tabla 49: Análisis de estimadores de máxima verosimilitud en el análisis multivariante.	126

Tabla 50: Odds ratio e intervalos de confianza de las variables incluidas en el análisis multivariante.	126
Tabla 51: Estudio de la capacidad predictiva del modelo elegido mediante regresión logística.	126
Tabla 52: Características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico, en los casos tratados con talco en suspensión, según el resultado de la pleurodesis.	127
Tabla 53: Análisis descriptivo de los valores bioquímicos en el líquido pleural, en los casos tratados con talco en suspensión, según el resultado de la pleurodesis.	127
Tabla 54: Eficacia de la pleurodesis, realizada con talco en suspensión, según el origen del tumor fue mesotelioma o no.	128
Tabla 55: Características de la población incluida en el análisis de supervivencia.	128
Tabla 56: Supervivencia según el origen del tumor.	128
Tabla 57: Supervivencia según el índice de Karnofsky, el pH y la glucosa en el líquido pleural.	129
Tabla 58: Supervivencia según el tumor fue de alto/bajo riesgo, glucosa < 60 mg/dl y pH < 7,20 en el líquido pleural.	129
Tabla 59: Supervivencia según el origen del tumor fue mesotelioma o no.	129
Tabla 60: Supervivencia en el grupo tratado con tetraciclina, según variables clínicas y del derrame pleural, utilizando puntos de corte.	130
Tabla 61: Supervivencia en el grupo tratado con doxiciclina, según variables clínicas y del derrame pleural, utilizando puntos de corte.	130
Tabla 62: Supervivencia en el grupo tratado con talco seco, según variables clínicas y del derrame pleural, utilizando puntos de corte.	131
Tabla 63: Complicaciones en el grupo tratado con tetraciclina.	131

Tabla 64: Complicaciones en el grupo tratado con doxiciclina.	132
Tabla 65: Complicaciones en el grupo tratado con talco seco.	132
Tabla 66: Complicaciones en el grupo tratado con talco en suspensión.	133

Í N D I C E  
D E  
F I G U R A S

Figura 1: Aspecto del líquido pleural, de la muestra incluida, en el análisis de eficacia de la pleurodesis.	135
Figura 2: Origen del tumor, de la muestra incluida, en el análisis de eficacia de la pleurodesis.	135
Figura 3: Histología del derrame pleural maligno, de la muestra incluida, en el análisis de eficacia de la pleurodesis.	136
Figura 4: Agente pleurodésico utilizado para la pleurodesis, en pacientes con derrame pleural maligno.	136
Figura 5: Comparación del origen del tumor, entre la muestra incluida y excluida, del análisis de eficacia de la pleurodesis.	137
Figura 6: Comparación de la histología del tumor, entre la muestra incluida y excluida, del análisis de eficacia de la pleurodesis.	137
Figura 7: Comparación del agente pleurodésico utilizado, entre la muestra incluida y excluida, del análisis de eficacia de la pleurodesis.	138
Figura 8: Distribución de la eficacia de la pleurodesis realizada en pacientes con derrame pleural maligno.	138
Figura 9: Curva COR del pH, en el líquido pleural, para la eficacia de la pleurodesis realizada con talco seco.	139
Figura 10: Curva COR de la glucosa, en el líquido pleural, para la eficacia de la pleurodesis realizada con talco seco.	140
Figura 11: Curva COR de la LDH, en el líquido pleural, para la eficacia de la pleurodesis realizada con talco seco.	141
Figura 12: Supervivencia según el origen del tumor.	142
Figura 13: Supervivencia según el índice de Karnofsky.	143
Figura 14: Supervivencia según el valor de la glucosa en el líquido pleural.	144

Figura 15: Supervivencia, según el índice de Karnofsky, en el grupo tratado con doxiciclina.	145
Figura 16: Supervivencia, según el índice de Karnofsky, en el grupo tratado con talco seco.	146
Figura 17: Supervivencia, según el valor del pH en el líquido pleural, en el grupo tratado con talco seco.	147
Figura 18: Supervivencia, según el valor de la glucosa en el líquido pleural, en el grupo tratado con talco seco.	148
Figura 19: Supervivencia, según los valores de pH y glucosa en el líquido pleural, en el grupo tratado con talco seco.	149

# R E S U M E N

## INTRODUCCIÓN

La pleurodesis química es una opción terapéutica para pacientes sintomáticos con derrame pleural maligno (DPM) y una expectativa de vida >2-3 meses. La guía americana sobre el manejo del DPM, en el año 2000, estableció los criterios de eficacia de la pleurodesis actualmente vigentes, por lo que muchos de los trabajos realizados sobre eficacia y factores predictores de respuesta a la pleurodesis, no siguen estas recomendaciones. En cuanto a la supervivencia en estos pacientes, existen datos contradictorios sobre los posibles factores asociados.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### Hipótesis:

Determinados parámetros pueden estar asociados a la eficacia clínico-radiológica de la pleurodesis o a la supervivencia en pacientes con DPM.

### Objetivos:

#### *Principales*

- Analizar las variables asociadas a la eficacia clínico-radiológica de la pleurodesis en pacientes con DPM, según el agente sinfisante utilizado: tetraciclina, doxiciclina y talco.
- Analizar las variables asociadas a la supervivencia de los pacientes con DPM sometidos a pleurodesis.

#### *Secundarios*

- Conocer la eficacia de la pleurodesis, en pacientes con DPM, con los diferentes agentes sinfisantes utilizados: tetraciclina, doxiciclina y talco.
- Describir las complicaciones de la pleurodesis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron pacientes consecutivos con DPM, atendidos en alguno de los 11 hospitales de España participantes, en los que se realizó pleurodesis con el agente sinfisante y la dosis utilizada de forma habitual. Los criterios de inclusión fueron edad > 18 años o con autorización del apoderado legal, derrame pleural que haya requerido drenaje o pleurodesis por disnea, neoplasia pleural probada por citología y/o histología y firma del consentimiento informado.

Se utilizaron las pruebas estadísticas correspondientes para analizar las variables cualitativas y cuantitativas. Fue estadísticamente significativo una  $p < 0,05$ . Los puntos de corte de las variables cuantitativas se seleccionaron mediante análisis según terciles, cuartiles y la curva COR (Característica Operacional). Para el análisis multivariante se utilizó una regresión logística, y para el de supervivencia, el método de Kaplan-Meier.

## RESULTADOS

Se incluyeron 474 casos (48% varones), con una mediana de edad de 64 años, y de índice de Karnofsky de 80. El origen más frecuente fue el pulmón, seguido por la mama y el mesotelioma. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma, seguido por el mesotelioma y el carcinoma epidermoide. Se utilizó talco seco en 327 casos, doxiciclina en 67, tetraciclina en 59 y talco en suspensión en 21.

Para el análisis de la eficacia de la pleurodesis, se incluyeron 406 casos. El 60% de la muestra tuvo éxito completo, el 22% éxito parcial y el 18% fracaso. Se asociaron a fracaso un índice de Karnofsky < 80 ( $p=0,000$ ); tamaño del derrame pleural  $\geq 80\%$  ( $p=0,041$ ); pH pleural bajo, como valor continuo ( $p=0,000$ ) o con punto de corte en 7,20 ( $p=0,002$ ) o 7,31 ( $p=0,000$ ); glucosa pleural baja, como valor continuo ( $p=0,000$ ) o con punto de corte en 60 mg/dl ( $p=0,000$ ); proteínas pleurales  $\leq 3$  mg/l ( $p=0,019$ ) y lactato deshidrogenasa (LDH) pleural elevada, como valor continuo ( $p=0,003$ ) o con punto de corte en 550 U/l ( $p=0,014$ ) o 600 U/l ( $p=0,012$ ).

En el grupo tratado con tetraciclina (n=51), el 42% tuvo éxito completo, el 29% éxito parcial y el 29% fracaso. Las proteínas pleurales presentaron una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,034$ ) según el resultado de la pleurodesis. Una dosis  $\leq 2$  gramos, se asoció a éxito completo ( $p=0,011$ ).

En el grupo tratado con doxiciclina (n=62), el 48% tuvo éxito completo, el 25% éxito parcial y el 27% fracaso. Solo se asoció a éxito completo la glucosa pleural  $> 60$  mg/dl ( $p=0,036$ ).

En el grupo tratado con talco seco (n=277), el 68% tuvo éxito completo, el 18% éxito parcial y el 14% fracaso. Se asociaron a fracaso un índice de Karnofsky  $< 80$  ( $p=0,000$ ), tamaño del derrame pleural  $\geq 80\%$  ( $p=0,029$ ), aspecto hemático del líquido ( $p=0,003$ ), pH pleural bajo como valor continuo ( $p=0,000$ ) o con punto de corte en 7,20 ( $p=0,000$ ) o 7,31 ( $p=0,000$ ), glucosa pleural baja como valor continuo ( $p=0,000$ ) o con punto de corte en 60 mg/dl ( $p=0,000$ ), proteínas pleurales  $\leq 3$  mg/l ( $p=0,003$ ), LDH pleural elevada como valor continuo ( $p=0,002$ ) o con punto de corte en 550 U/l ( $p=0,009$ ) o 600 U/l ( $p=0,016$ ), mesotelioma como origen del tumor ( $p=0,027$ ) y el uso de una dosis  $\leq 5$  gramos ( $p=0,006$ ). El pH pleural fue el parámetro con mayor área bajo la curva ROC para la eficacia de la pleurodesis (éxito vs fracaso). En el análisis multivariable, las variables predictoras fueron el índice de Karnofsky, el mesotelioma como origen del tumor y el pH pleural.

En el análisis de supervivencia se incluyeron 469 casos. La mediana de supervivencia fue 8,6 meses. La mama fue el origen con mayor supervivencia, seguida por el mesotelioma y el ovario. Se asociaron con mayor supervivencia el índice de Karnofsky  $\geq 80$  ( $p=0,000$ ) y la glucosa pleural  $> 60$  mg/dl ( $p=0,008$ ). En el análisis según el agente pleurodésico, en el grupo de tetraciclina no hubo parámetros asociados a mayor supervivencia; en el grupo de doxiciclina, el índice de Karnofsky  $\geq 80$  ( $p=0,011$ ) se asoció a mayor supervivencia; y en el grupo tratado con talco seco, el índice de Karnofsky  $\geq 80$  ( $p=0,000$ ), el pH  $\geq 7,20$  ( $p=0,010$ ), la glucosa  $> 60$  mg/dl ( $p=0,004$ ) y el pH  $> 7,20$  asociado a la glucosa  $> 60$  mg/dl ( $p=0,042$ ) se asociaron a mayor supervivencia.

En cuanto a las complicaciones hubo 114 complicaciones en 92/469 pacientes y la distribución fue tetraciclina con 3 complicaciones en 59 casos; doxiciclina con 33 complicaciones en 28/67 casos; talco seco con 70 complicaciones en 56/322 casos y talco en suspensión con 8 complicaciones en 5/21.

## CONCLUSIONES

- Las variables asociadas a fracaso de la pleurodesis fueron un índice de Karnofsky  $< 80$ , tamaño del derrame pleural  $\geq 80\%$ , valores bajos de pH y glucosa pleural, proteínas pleurales  $< 3$  mg/l y valores elevados de LDH pleural. No se encontraron variables asociadas al resultado de la pleurodesis con tetraciclina y doxiciclina. En el grupo tratado con talco seco se asociaron a fracaso un índice de Karnofsky  $< 80$ , el aspecto hemático del líquido pleural, el mesotelioma como origen del tumor, tamaño del derrame  $\geq 80\%$ , valores bajos de pH y glucosa pleural, proteínas pleurales  $< 3$  mg/l, valores elevados de LDH pleural y dosis  $\leq 5$  gramos. En el análisis multivariante, las variables predictoras de eficacia de la pleurodesis fueron el índice de Karnofsky, el mesotelioma como origen del tumor y el pH pleural.
- Las variables asociadas a peor supervivencia fueron un índice de Karnofsky  $< 80$ , pH pleural  $< 7,20$  y glucosa pleural  $< 60$  mg/dl.
- El 60% de los casos tuvo éxito completo, 22% éxito parcial y 18% fracaso. En el grupo de tetraciclina, 42% tuvo éxito completo, 29% éxito parcial y 29% fracaso; en el grupo de doxiciclina, 48% tuvo éxito completo, 25% éxito parcial y 27% fracaso; en el grupo de talco seco, 68% tuvo éxito completo, 18% éxito parcial y 14% fracaso; y en el grupo de talco en suspensión, 37,5% tuvo éxito completo, 37,5% éxito parcial y 25% fracaso.
- La tasa de complicaciones, asociada a la pleurodesis, fue del 19,62%.

# A B S T R A C T

## BACKGROUND

Chemical pleurodesis is a therapeutic option for symptomatic patients with malignant pleural effusion (MPE) and a life expectancy greater than 2-3 months. The American guideline of MPE management, published in 2000, established the pleurodesis efficacy criteria currently in use. This is the reason why many studies about predictor factors and efficacy of pleurodesis, done earlier, did not use these criteria. Contradictory data exists about factors associated with survival in these patients.

## HYPOTHESIS AND OUTCOMES

### Hypothesis:

Certain parameters can be associated with the clinical-radiological efficacy of pleurodesis or survival in patients with MPE.

### Outcomes:

#### *Primary outcomes*

- To analyze the variables associated with the clinical-radiological efficacy of pleurodesis in patients with MPE, according to the sclerosing agent used: tetracycline, doxycycline and talc.
- To analyze the variables associated with survival of patients with MPE undergoing pleurodesis.

#### *Secondary outcomes*

- Know the effectiveness of pleurodesis, in patients with MPE, with the different sclerosing agents used: tetracycline, doxycycline and talc.
- Describe the complications of pleurodesis.

## MATERIAL AND METHODS

It is a prospective observational study that included consecutive patients with MPE, evaluated in any of the 11 participating hospitals in Spain, in which pleurodesis was performed with the sclerosing agent and the dose used regularly in each center. Inclusion criteria were age > 18 years old or authorized by the legal tutor, pleural effusion that required drainage or pleurodesis because of dyspnea, pleural malignancy proved by cytology and/or histology and signed informed consent.

Statistical tests were used to analyze the qualitative and quantitative variables. It was statistically significant a  $p < 0.05$ . The cutoff points of quantitative variables were selected by analysis according to tertiles, quartiles and the ROC curve (Receiver Operating Characteristic). For multivariate analysis, logistic regression was used and for the survival, the Kaplan-Meier method.

## RESULTS

474 cases were included (48% male) with a median age of 64 years old and a median Karnofsky performance status of 80. The most frequent origin was the lung, followed by breast and mesothelioma. The most common histological type was adenocarcinoma, followed by mesothelioma and squamous cell carcinoma. Talc poudrage was used in 327 cases, doxycycline in 67, tetracycline in 59 and talc slurry in 21.

In the analysis of pleurodesis efficacy, 406 cases were included. 60% of the sample had complete success, 22% partial success and 18% failure. Factors associated with pleurodesis failure were Karnofsky performance status < 80 ( $p=0.000$ ); pleural effusion size  $\geq 80\%$  ( $p=0.041$ ); low pleural pH as a continuous value ( $p=0.000$ ) or with a cutoff at 7.20 ( $p=0.002$ ) or 7.31 ( $p=0.000$ ); low pleural glucose as a continuous value ( $p=0.000$ ) or with cutoff at 60 mg/dl ( $p=0.000$ ); pleural proteins  $\leq 3$  mg/l ( $p=0.019$ ); and elevated pleural lactate dehydrogenase (LDH) as a continuous value ( $p=0.003$ ) or with a cutoff at 550 U/l ( $p=0.014$ ) or 600 U/l ( $p=0.012$ ).

In the group treated with tetracycline (n=51), 42% had complete success, 29% partial success and 29% failure. Pleural proteins showed a statistically significant difference (p=0.034) according the result of pleurodesis. The use of a dose  $\leq$  2g was associated with complete success (p=0.011).

In the group treated with doxycycline (n=62), 48% had complete success, 25% partial success and 27% failure. Pleural glucose  $>$  60 mg/dl (p = 0.036) was the only parameter associated with complete success.

In the group treated with talc poudrage (n=277), 68% had complete success, 18% partial success and 14% failure. Factors associated with pleurodesis failure were Karnofsky performance status  $<$  80 (p=0.000), pleural effusion size  $\geq$  80% (p=0.029), bloody pleural fluid (p=0.003), low pleural pH as a continuous value (p=0.000) or with a cutoff at 7.20 (p=0.000) or 7.31 (p=0.000), low pleural glucose as a continuous value (p = 0.000) or with a cutoff at 60 mg/dl (p=0.000), pleural proteins  $\leq$  3 mg/l (p=0.003), elevated pleural LDH as a continuous value (p = 0.002) or with a cutoff at 550 U/l (p=0.009) or 600 U/l (p=0.016), mesothelioma as tumor origin (p=0.027), and a dose used  $\leq$  5 g (p=0.006). The pleural pH was the parameter with the largest area under the ROC curve for efficacy of pleurodesis (success vs failure). In the multivariate analysis, the predictive variables were Karnofsky performance status, mesothelioma as tumor origin and pleural pH.

In the survival analysis, 469 cases were included. The median survival time was 8.6 months. Breast was the origin with greater survival, followed by mesothelioma and ovary. Factors associated with increased survival were Karnofsky performance status  $\geq$  80 (p=0.000) and pleural glucose  $>$  60 mg/dl (p=0.008).

The analysis considering the sclerosing agent used showed that in the tetracycline group there were no parameters associated with longer survival; in the doxycycline group, the Karnofsky performance status  $\geq$  80 (p=0.011) was the only parameter associated with longer survival; and in the talc poudrage group, Karnofsky performance status  $\geq$  80 (p=0.000), pleural pH  $\geq$  7.20 (p=0.010), pleural glucose  $>$  60 mg/dl (p=0.004) and pleural pH  $>$  7.20 with pleural glucose  $>$  60 mg/dl (p=0.042) were associated with longer survival.

There were 114 complications in 92/469 patients and the distribution was tetracycline 3 complications in 59 cases; doxycycline 33 complications in 28/67 cases; talc poudrage 70 complications in 56/322 cases; and talc slurry 8 complications in 5/21 cases.

## CONCLUSIONS

- The variables associated with pleurodesis failure were Karnofsky performance status  $< 80$ , pleural effusion size  $\geq 80\%$ , low pleural pH and glucose, pleural proteins  $< 3$  mg/l and elevated pleural LDH. There were no variables associated with the outcome of pleurodesis done with tetracycline and doxycycline. In the group treated with talc poudrage, factors associated with pleurodesis failure were Karnofsky performance status  $< 80$ , bloody pleural fluid, mesothelioma as tumor origin, pleural effusion size  $\geq 80\%$ , low pleural pH and glucose, pleural proteins  $< 3$  mg/l, elevated pleural LDH and a dose used  $\leq 5$ g. In multivariate analysis, the predictors of pleurodesis efficacy were Karnofsky performance status, mesothelioma as tumor origin and pleural pH.
- The variables associated with worse survival were Karnofsky performance status  $< 80$ , pleural pH  $< 7.20$  and pleural glucose  $< 60$  mg/dl.
- 60% of patients had complete success, 22% partial success and 18% failure. In the tetracycline group, 42% had complete success, 29% partial success and 29% failure; in the doxycycline group, 48% had complete success, 25% partial success and 27% failure; in the talc poudrage group, 68% had complete success, 18% partial success and 14% failure; and in the group of talc slurry, 37.5% had complete success, 37.5% partial success and 25% failure.
- The complication rate associated with pleurodesis was 19.62%.

# INTRODUCCIÓN

## 1. ANATOMIA Y FISIOLÓGIA PLEURAL

La pleura es la membrana serosa que recubre el pulmón, el mediastino, el diafragma y la pared costal. Está constituida por una doble hoja: la pleura visceral que recubre el pulmón, y la pleura parietal que recubre la cavidad torácica. El espacio entre ambas membranas se denomina espacio pleural<sup>1</sup>. En ovejas, las cuales presentan una anatomía pleural similar a la de los humanos, se ha demostrado que ambas membranas no tienen contacto directo por lo que, en realidad, existe un espacio entre ellas y mide 18-20 µm de ancho<sup>2</sup>.

Entre ambas superficies pleurales se encuentra el líquido pleural que actúa como lubricante. El líquido pleural puede originarse en los capilares pleurales (principalmente parietales), el espacio intersticial pulmonar, los linfáticos, los vasos sanguíneos intratorácicos o la cavidad peritoneal. Su reabsorción se realiza principalmente a través de los linfáticos de la pleura parietal<sup>1</sup>.

## 2. DERRAME PLEURAL

*2.1 Definición y prevalencia.*- Es la acumulación patológica de líquido en el espacio pleural<sup>3</sup>. Su prevalencia es de aproximadamente 400/100000 habitantes<sup>4</sup> y representa cerca del 10% de todas las enfermedades hospitalarias atendidas en los servicios de neumología y medicina interna<sup>5</sup>.

*2.2 Mecanismos de producción.*- Son múltiples y entre ellos se incluyen<sup>5</sup>:

1. Aumento del líquido intersticial pulmonar secundario a una presión hidrostática aumentada. Este es el mecanismo que predomina en la insuficiencia cardiaca.
2. Incremento de la permeabilidad de la microcirculación. La llegada de líquido al espacio pleural se favorece por la presencia de mediadores inflamatorios que aumentan la permeabilidad vascular.
3. Disminución de la presión intrapleural. El aumento de la presión negativa en el espacio pleural puede favorecer el paso de líquido hacia él.

4. Reducción de la presión oncótica del plasma. Los pacientes con hipoproteinemia presentan una tendencia a la acumulación de líquido intersticial.
5. Obstrucción del drenaje linfático en cualquier punto, desde los estomas de la pleura parietal hasta los ganglios linfáticos mediastínicos.
6. Presencia de un defecto diafragmático con comunicación peritoneopleural, como en presencia de ascitis de cualquier causa.
7. Rotura del conducto torácico.
8. Traumatismo torácico.

2.3 *Etiología*.- Puede ser trasudado o exudado dependiendo del mecanismo fisiopatológico implicado<sup>5</sup>:

1. Trasudado.- Es un ultrafiltrado del plasma que resulta del desequilibrio entre la fuerza hidrostática y la oncótica sobre una superficie pleural sana. Se produce por un número limitado de causas, entre las que destaca la insuficiencia cardíaca (> 75%) y la cirrosis hepática (15%).
2. Exudado.- Implica una pérdida de integridad de la membrana pleural, con un aumento de la permeabilidad vascular o una alteración de los mecanismos fisiológicos de reabsorción linfática. Las causas más frecuentes son el cáncer (40%), la neumonía (25%) y la tuberculosis pulmonar (13%).

Las principales causas de derrame pleural se mencionan en la Tabla 1<sup>6</sup>.

### 3. DERRAME PLEURAL MALIGNO

3.1 *Definición e incidencia*.- El derrame pleural maligno es el producto de la infiltración directa de la pleura por células cancerígenas<sup>7,8</sup>. Mientras que el derrame pleural paramaligno está relacionado al tumor primario pero no es ocasionado por la infiltración neoplásica de la pleura<sup>9</sup> y puede tener distintas causas mencionadas en la Tabla 2<sup>10</sup>.

La incidencia anual de derrame pleural maligno en Estados Unidos de Norteamérica es alrededor de 150000-175000 casos por año y en el Reino Unido más de 40000 casos por año<sup>10-13</sup>. Entre el 42-77% de los derrames pleurales tipo exudado son secundarios a neoplasias<sup>11,14</sup>.

*3.2 Patogénesis.*- Se han propuesto diversos mecanismos:

1. Alteración en la absorción del líquido en el espacio pleural debido a la obstrucción de los linfáticos del mediastino encargados del drenaje de la pleura parietal. Los tumores con metástasis en los ganglios mediastínicos (como el cáncer de pulmón, mama o linfoma) son la principal causa de derrame neoplásico<sup>15,16</sup>.
2. Invasión directa del tumor como en el cáncer de pulmón, de mama y neoplasias de la pared torácica<sup>10,15,16</sup>.
3. Diseminación hematógena a la pleura parietal<sup>10,15,16</sup>.
4. Émbolos tumorales a la superficie de la pleura visceral con siembra secundaria en la pleura parietal<sup>17</sup>.

Los cambios inflamatorios locales secundarios a la invasión tumoral pueden incrementar la permeabilidad capilar, produciendo derrame pleural<sup>10,15</sup>. Estudios moleculares demuestran que la producción de derrame pleural maligno se asocia con la capacidad de las células tumorales de invadir la pleura y expresar altos niveles de factor de crecimiento del endotelio vascular (en inglés: Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) que incrementa la permeabilidad vascular<sup>18,19</sup>.

*3.3 Etiología.*- Pueden ser tumores primarios (con origen en la pleura) o secundarios (metástasis tumorales de otros órganos)<sup>7</sup>.

*3.3.1 Tumores primarios.*- Representan el 10% de los derrames pleurales malignos y la causa más frecuente es el mesotelioma<sup>7</sup>.

*3.3.2 Tumores secundarios.*- El cáncer de pulmón es la principal causa de derrame pleural maligno y el adenocarcinoma el tipo histológico más frecuente, seguido por el cáncer de mama<sup>7,8,10</sup>. Ambas etiologías, representan entre el 50-75% de todos los derrames pleurales neoplásicos<sup>16,20,21</sup>. Otras causas incluyen el linfoma,

el cáncer de ovario y el gástrico (en orden decreciente de frecuencia)<sup>7,16</sup>. En el 5-10% de casos no se identifica el tumor primario<sup>8,10,16,20</sup>.

*3.4 Manifestaciones clínicas.*- La mayoría de pacientes presentan síntomas; sin embargo, hasta un 25% están asintomáticos y el diagnóstico se realiza por un hallazgo casual en la exploración física o radiografía de tórax<sup>21</sup>.

Los síntomas más frecuentes son:

- Disnea.- Ocurre en más del 50% de los casos. Refleja una *compliance* reducida de la pared torácica, depresión del diafragma ipsilateral, desplazamiento del mediastino y disminución del volumen pulmonar<sup>7,10,21,22</sup>.
- Dolor torácico.- La intensidad es variable, puede ser difuso o localizado, y ocasionalmente es de tipo pleurítico<sup>7,8,21</sup>.
- Tos seca<sup>6-8,16</sup>.
- Síntomas constitucionales.- Es provocado por el avanzado estadio de la enfermedad primaria<sup>10</sup>. Incluye el malestar general, la anorexia y la pérdida de peso<sup>8,10,21</sup>.

La exploración física es inespecífica, con matidez a la percusión y disminución del *fremitus* táctil en la zona del derrame pleural. En la auscultación pulmonar puede encontrarse disminución o abolición del murmullo vesicular, disminución de la transmisión de las vibraciones vocales y roce pleural<sup>6-8</sup>.

*3.5 Manifestaciones radiológicas.*-

*3.5.1 Radiografía de tórax.*- Puede detectar 50 ml de líquido pleural en la proyección lateral y 200 ml en la postero-anterior<sup>7,8</sup>. La mayoría de pacientes con derrame pleural maligno, presentan derrames moderados o grandes con volúmenes entre 500-2000 ml. Solo el 10% debuta como derrame pleural masivo<sup>23</sup>.

*3.5.2 Tomografía axial computarizada (TAC).*- Muestra la presencia de pequeños derrames pleurales, no visibles en la radiografía de tórax. Útil en la valoración de ganglios mediastínicos, parénquima pulmonar e identificación de metástasis<sup>24</sup>.

Puede ayudar a distinguir entre un derrame pleural benigno y maligno con una sensibilidad del 72% y una especificidad del 83%<sup>7</sup>. Los hallazgos característicos del derrame pleural neoplásico en la TAC torácica son<sup>25,26</sup>:

- Engrosamiento circunferencial de la pleura.
- Engrosamiento nodular de la pleura.
- Engrosamiento de la pleura parietal de más de 1 centímetro.
- Afectación de la pleura mediastínica o evidencia del tumor primario.

La especificidad de estos hallazgos oscila entre el 22-56% y la sensibilidad oscila entre el 88-100%<sup>25,26</sup>.

*3.5.3 Ecografía de tórax.*- Permite identificar lesiones pleurales en pacientes con derrame pleural maligno, dirigir la realización de la biopsia pleural y la toracocentesis<sup>27,28</sup>.

*3.5.4 Resonancia magnética (RM).*- Su rol en el estudio del derrame pleural maligno es limitado aunque puede ayudar a evaluar la afectación de la pared costal y el diafragma<sup>7,29</sup>.

*3.5.5 Tomografía por emisión de positrones (PET).*- Ha demostrado su utilidad para la estadificación del mesotelioma<sup>22,30</sup>.

### *3.6 Métodos diagnósticos.*-

*3.6.1 Toracocentesis diagnóstica.*- En todo paciente con derrame pleural unilateral o bilateral con una silueta cardiaca dentro del rango normal en la radiografía de tórax, se debe sospechar neoplasia, realizar una toracocentesis diagnóstica<sup>10,22</sup>, y analizar en el líquido pleural distintos parámetros como el recuento celular, las proteínas totales, el lactato deshidrogenasa (LDH), la glucosa, el pH, la amilasa y la citología<sup>7,10,22</sup>.

El derrame pleural maligno suele ser exudado<sup>31</sup> (aunque el 3-10% puede ser trasudado) y de predominio linfocítico<sup>8</sup>. Entre el 12-24% de derrames pleurales eosinofílicos pueden ser neoplásicos<sup>32,33</sup>.

Aproximadamente un tercio de los derrames pleurales malignos tienen valores bajos de pH (menor de 7,30) y glucosa (menor de 60 mg/dl)<sup>34</sup> lo que se asocia a mayor rentabilidad de la citología, menor supervivencia y peor respuesta a la pleurodesis<sup>34,35</sup>. Sin embargo, meta-análisis realizados demuestran que estos parámetros tienen un valor limitado para predecir supervivencia y respuesta a la pleurodesis<sup>36,37</sup>.

La rentabilidad diagnóstica de la citología en líquido pleural varía entre el 62-90%<sup>28,38</sup> y depende de la extensión de la enfermedad, tipo histológico del tumor y habilidad del patólogo<sup>10,22</sup>.

*3.6.2 Biopsia pleural cerrada.*- En los derrames neoplásicos, la biopsia cerrada es menos sensible que la citología del líquido pleural<sup>10,22</sup>. Su rentabilidad diagnóstica oscila entre el 40-75%, y depende del estadio del tumor, la afectación de la pleura parietal, el número de muestras representativas y de la experiencia del profesional que la realiza<sup>10,28</sup>.

*3.6.3 Biopsia pleural por toracoscopia.*- Tiene una rentabilidad diagnóstica entre el 90-100%<sup>22,39</sup>. Se realiza a través de videotoracoscopia con anestesia general e inducción de neumotórax (puede no ser tolerado por pacientes con patología pulmonar)<sup>8</sup> o por toracoscopia médica que solo necesita anestesia local o sedación y se puede realizar en una sala de endoscopia (menos invasivo y menos costoso)<sup>10</sup>.

*3.6.4 Biopsia pleural por toracotomía.*- En aquellos casos donde no se llegue al diagnóstico por toracoscopia, se puede indicar la realización de biopsia pleural por toracotomía<sup>7</sup>.

*3.7 Tratamiento.*- La elección del tratamiento se determina por diversos factores: síntomas y estado funcional del paciente, expectativa de vida, tipo de tumor primario, respuesta a la terapia sistémica y grado de re-expansión pulmonar<sup>10,15,21</sup>. En la mayoría de los pacientes, el manejo es paliativo<sup>8</sup> y su objetivo es aliviar la disnea<sup>7,10</sup>.

*3.7.1 Toracocentesis terapéutica.*- El primer paso en el manejo del derrame pleural maligno es determinar si hay mejoría sintomática tras el drenaje de líquido pleural y el grado de recurrencia<sup>7,8,15,16</sup>. Las toracocentesis repetidas se recomiendan para pacientes con mal pronóstico, pobre expectativa de vida (1-3

meses), no subsidiarios de procedimientos invasivos o con ritmo de reaccumulación de líquido lento<sup>7,15,16,28</sup>. Es un procedimiento puramente paliativo que no debería utilizarse como control a largo plazo del derrame pleural y cuyos riesgos son el neumotórax y las infecciones<sup>16</sup>.

*3.7.2 Pleurodesis.-* Consiste en la instilación de sustancias esclerosantes en la cavidad pleural que producen inflamación en las superficies pleurales con activación local del sistema de coagulación, fibrosis secundaria y sínfisis del espacio pleural<sup>28,40</sup>. El aumento de la actividad fibrinolítica en la cavidad pleural se ha asociado a fracaso del procedimiento<sup>41</sup>. La pleurodesis está indicada en pacientes sintomáticos, con una expectativa de vida mayor de 2-3 meses, que el derrame pleural no mejora tras quimioterapia (si indicada) y que haya re-expansión pulmonar<sup>28,42</sup>.

#### 3.7.2.1 Definición de eficacia.-

1. Éxito completo.- Alivio de los síntomas relacionados con el derrame pleural a largo plazo, sin reaccumulación de líquido en la radiografía de tórax hasta la muerte<sup>10,21</sup>.
2. Éxito parcial.- Disminución de la disnea relacionada al derrame pleural con reaccumulación parcial de líquido en la radiografía de tórax pero sin requerir una nueva toracocentesis terapéutica<sup>10,21</sup>.
3. Fracaso.- Falta de éxito<sup>10</sup>.

*3.7.2.2 Pleurodesis química.-* En 1901, Spengler inyectó nitrato de plata en la cavidad pleural de un paciente con neumotórax recurrente, considerada como la primera pleurodesis inducida por un agente químico<sup>43</sup>.

Las características ideales de un agente sinfisante son alto peso molecular, aclaramiento local lento, pero sistémico rápido, y buena tolerancia con mínimos o sin efectos secundarios<sup>21</sup>. Su elección se determina por su eficacia, disponibilidad, seguridad, facilidad en su administración, costo y número de administraciones necesarias para obtener una respuesta completa<sup>21,22</sup>.

La valoración de la eficacia es complicada debido a la variabilidad en los estudios existentes tanto en los criterios de eficacia, como en las técnicas empleadas y periodos de seguimiento<sup>10,21</sup>.

a) Tetraciclina.- Su administración intrapleural produce inflamación, daño a las células mesoteliales, engrosamiento del tejido conectivo subpleural y adhesiones entre las superficies de la pleura visceral y parietal<sup>44</sup>. Existen diversas teorías sobre su mecanismo de acción:

- Estimula las células mesoteliales con un efecto similar al factor de crecimiento de los fibroblastos, jugando un rol importante en la fibrosis pleural<sup>45</sup>.
- Las metaloproteinasas (*MMP*, siglas en inglés) degradan principalmente el colágeno tipo IV y la gelatina de la matriz celular. Las MMP-2 y MMP-9 se producen en la pleura, aunque el tipo de célula que las sintetiza no ha sido identificada, y participan de la destrucción de las adhesiones pleurales y fibrosis. Su actividad es dependiente de la presencia de zinc en el centro de la molécula por lo cual los quelantes de metales, como las tetraciclinas, son inhibidores efectivos de las MMP. El efecto de la tetraciclina para inhibir las MMP es dosis dependiente e independiente de su propiedad antibiótica<sup>44,46</sup>.
- La pleurodesis con tetraciclina es efectiva a pH neutro lo que sugiere un mecanismo de acción independiente al daño mesotelial producido por la acidez<sup>47</sup>.

Su eficacia varía entre el 40-90%<sup>44</sup>. Los efectos secundarios son pocos y los más frecuentes son la fiebre y el dolor torácico pleurítico. Se ha descrito un caso de insuficiencia renal aguda no oligúrica<sup>48</sup> y otro de quemadura química de la pleura asociado al uso de altas dosis de tetraciclina<sup>49</sup>.

Un estudio muestra que la menor duración del drenaje torácico, no afecta la eficacia de la pleurodesis y reduce la estancia hospitalaria<sup>50</sup>. Además, se ha demostrado que la realización de movimientos rotatorios al paciente, no ofrece beneficios en el resultado de la pleurodesis<sup>51,52</sup>.

Actualmente, en muchos países no se comercializa la tetraciclina parenteral<sup>46,53</sup>. Bilaceroglu et al<sup>46</sup>, en un estudio realizado en conejos, demostraron que la tetraciclina y la doxiciclina oral disuelta en suero salino estéril son tan efectivas y seguras como la doxiciclina parenteral.

b) Doxiciclina.- Es un análogo de la tetraciclina, se empezó a utilizar en su reemplazo<sup>10</sup>, tiene un mecanismo de acción similar<sup>44</sup>, y presenta buenos resultados de la pleurodesis al utilizarse a dosis de 10 mg/kg<sup>54</sup>. Produce daño de la superficie mesotelial con depósito de fibrina en el espacio pleural y en el tejido conectivo submesotelial<sup>54</sup>. La fibrina, probablemente proviene de la mayor permeabilidad vascular a los factores de la coagulación del plasma, incluido el fibrinógeno<sup>55</sup>. El depósito de colágeno se correlaciona con la infiltración de fibroblastos, que depende de la fibrinólisis producida en el espacio pleural<sup>54</sup>.

Heffner et al<sup>56</sup> describieron un éxito del 78% a corto plazo (durante el ingreso hospitalario) y del 65% a largo plazo (a los 3 meses del procedimiento o hasta la muerte) de la pleurodesis, utilizando una dosis inicial de 500-1000 mg y una segunda aplicación de 500 mg cuando el drenaje era mayor de 100 ml/d durante las 24-72 horas posteriores al procedimiento. Se obtuvo mayor éxito a largo plazo cuando la dosis inicial fue de 1000 mg, aunque sin alcanzar significación estadística. Herrington et al<sup>57</sup> evaluaron la utilidad de una dosis única de 1000 mg de doxiciclina, aunque no solo incluyeron pacientes con derrame pleural maligno, sino también con derrame pleural no maligno y neumotórax refractario. Al mes, de los pacientes con derrame pleural maligno reevaluados (n=12), el 66% obtuvo respuesta completa, el 17% respuesta parcial y el 17% fracasó. Prevost et al<sup>58</sup> utilizaron dosis mayores de 2000 mg en 16 casos con derrame pleural maligno. Al mes de seguimiento (n=11), el 46% obtuvo respuesta completa mientras que el 36% respuesta parcial. Pulsiripunya et al<sup>59</sup> realizaron pleurodesis con 500 mg de doxiciclina en pacientes con derrame pleural maligno y obtuvieron una eficacia del 100% al mes y del 92% a los 3 meses. Pocos pacientes sobrevivieron a los 6 y 12 meses para poder realizar una valoración.

El uso de catéteres de pequeño calibre es útil y produce menos molestias al paciente<sup>60-61</sup>.

El dolor es el efecto secundario más frecuente por lo que se recomienda utilizar analgesia<sup>56,59</sup>. Otras reacciones adversas, menos comunes, son la fiebre, la tos y la hemoptisis<sup>59</sup>. DiBardino et al<sup>62</sup> reportaron un caso de fracaso respiratorio agudo después de la aplicación de 300 mg de doxiciclina. Un estudio realizado en conejos<sup>63</sup> mostró alteración de las enzimas hepáticas y toxicidad del tejido pulmonar secundario a la aplicación de doxiciclina.

c) Bleomicina.- Es un derivado del *Streptomyces verticillus* que se une al ácido desoxirribonucleico (ADN), lo destruye e inhibe su síntesis<sup>21</sup>. A pesar que el 45% de la bleomicina administrada se absorbe de forma sistémica, causa mínima o ninguna mielosupresión<sup>64</sup>. La dosis recomendada es de 60 UI diluida en 50-100cm<sup>3</sup> de suero salino estéril<sup>10</sup> y ha demostrado una eficacia entre el 20-85% en producir pleurodesis en pacientes con derrame pleural maligno<sup>21,65</sup>.

Vargas et al<sup>66</sup> encontraron que la bleomicina (1,5-3 UI/kg) no produjo fibrosis en la cavidad pleural de conejos sanos, por lo que no recomendaron su uso en pacientes con patología pleural no neoplásica. Se plantearon diferentes hipótesis sobre la ineficacia del fármaco, en este modelo animal, como una dosis insuficiente, un mecanismo de acción directamente asociado a su efecto antitumoral o la posibilidad de que la pleura con patología tumoral esté alterada y que esto favorezca la fibrosis.

Sobre su eficacia en relación a otros agentes sinfisantes, existen estudios que no muestran diferencias con la doxiciclina<sup>67</sup>, ni con la tetraciclina<sup>68,69</sup>. El estudio aleatorizado de Emad et al<sup>70</sup> que comparó la tetraciclina, la bleomicina y ambos agentes juntos, mostró que la respuesta a la combinación de ambos agentes sinfisantes era superior a la alcanzada por cada uno de ellos de forma aislada.

Los efectos secundarios más frecuentes son la fiebre, el dolor torácico, la tos, los escalofríos, las náuseas, la hemoptisis y la diarrea<sup>67,68,71</sup>. Audu et al<sup>72</sup> describieron un caso de daño alveolar difuso después de la administración de bleomicina en una paciente con insuficiencia renal crónica y derrame pleural no neoplásico. Siegel et al<sup>73</sup> describieron alopecia y mucositis después de la administración de este agente en una paciente con fallo renal. Otros de los inconvenientes de la bleomicina es su coste<sup>21,68</sup>.

d) Talco ( $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ ).- Es una lámina de 3 capas de magnesio y silicato, libre de asbesto y fue utilizado por primera vez como agente esclerosante en 1935<sup>74</sup>. Se esteriliza por exposición a calor seco, óxido de etileno o radiación gamma y se puede administrar de 2 formas ya sea por toracoscopia como polvo seco (cuya eficacia es mayor al 90%<sup>10</sup>) o a través de un tubo de drenaje como talco en suspensión<sup>21,22</sup>. El tamaño de las partículas es variable y suele ser  $<50 \mu m^{10}$ . La dosis debe ser entre 2 a 5 g<sup>10,22</sup> y tiene un bajo coste<sup>10</sup>.

El talco en suspensión se diluye en suero salino aunque el volumen utilizado varía en los trabajos realizados (10-250 ml)<sup>75,76</sup>. El drenaje endotorácico se clampa durante una hora después de la instilación del talco y se conecta a aspiración a  $-20 \text{ cmH}_2\text{O}^{10}$ . Algunas desventajas del talco en suspensión son la falta de distribución uniforme, la acumulación en ciertas zonas del espacio pleural, la posibilidad de producir una pleurodesis incompleta con loculaciones y el menor tiempo de contacto con la superficie pleural<sup>10</sup>.

La última revisión Cochrane<sup>77</sup> describe que el talco es el agente pleurodésico más efectivo y que la pleurodesis toracoscópica es la técnica más eficaz para tratar el derrame pleural maligno. La revisión sistemática realizada por Tan et al<sup>78</sup> también concluyó que el talco es el agente pleurodésico de elección y que la pleurodesis toracoscópica presenta menos recurrencias que la pleurodesis realizada a través de tubos de drenaje, aunque se basó en 2 pequeños estudios. Dresler et al<sup>79</sup> realizaron un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes con derrame pleural maligno donde compararon las 2 presentaciones del talco y encontraron una eficacia similar; aunque en pacientes con tumor primario de pulmón y mama, el talco seco fue mejor. Otro estudio prospectivo aleatorizado de Yim et al<sup>76</sup> también mostró una eficacia similar de las 2 presentaciones de talco. El estudio retrospectivo de Debeljak et al<sup>80</sup> obtuvo los mismos resultados aunque encontró que la pleurodesis toracoscópica presentó más complicaciones, pero asociadas a la propia toracoscopia y no a la pleurodesis. Sin embargo, el estudio prospectivo no aleatorizado de Stefani et al<sup>81</sup> mostró que el talco seco era más efectivo que el talco en suspensión (la población de este último grupo tenía peor calidad de vida) y el estudio de Mañes et al<sup>82</sup>, también mostró la mayor efectividad del talco seco.

La eficacia del talco varía entre los diferentes estudios. En relación al talco seco, Kolschmann et al<sup>83</sup> describieron una tasa de éxito del 83% (aunque la valoración de eficacia se realizó a los 6 meses de la pleurodesis). El sondeo internacional realizado por Lee et al<sup>84</sup>, reportó una tasa de éxito del 72%, similar a la referida por Arapis et al<sup>85</sup>. El trabajo retrospectivo de Viallat et al<sup>86</sup>, mostró una tasa de éxito al mes del 90%, y en el 82% de los casos permaneció hasta la muerte. De Campos et al<sup>87</sup> y Cardillo et al<sup>88</sup> reportaron una tasa de éxito alrededor del 90%. Una revisión de 400 casos con derrame pleural maligno describió una tasa de éxito del 85%, con buena tolerancia al procedimiento y sin efectos secundarios importantes<sup>89</sup>. En cuanto al talco en suspensión, Webb et al<sup>90</sup> reportaron una tasa de éxito del 100% en 28 pacientes. El estudio retrospectivo de Kennedy et al<sup>75</sup>, mostró una tasa de éxito del 81%, al mes de realizada la pleurodesis.

Diferentes estudios han comparado la eficacia del talco en suspensión y la bleomicina en el tratamiento del derrame pleural maligno, sin encontrar diferencias, aunque recomiendan el uso del talco en suspensión debido a su menor coste<sup>91-94</sup>. Un estudio prospectivo aleatorizado mostró que la pleurodesis con talco seco fue superior a la bleomicina<sup>95</sup>. Hartman et al<sup>96</sup> compararon la eficacia del talco seco, la tetraciclina y la bleomicina y encontraron que el talco seco fue mejor. Kuzdzal et al<sup>97</sup> compararon el talco seco con la doxiciclina y también encontraron que el talco seco fue mejor. Dikensoy et al<sup>98</sup> mezclaron el talco en suspensión y la doxiciclina, a la mitad de la dosis habitual, para analizar su eficacia en producir pleurodesis en conejos, y encontraron que esta combinación fue más efectiva que cualquiera de las drogas utilizadas de forma independiente a mitad de dosis.

#### d.1) Complicaciones.-

- Fiebre: Se presenta generalmente en las 4-12 horas posteriores al procedimiento y puede durar 72 horas. Su tasa de incidencia es de 16-69%<sup>99</sup>.

- Empiema: La tasa de incidencia con el talco en suspensión es de 0-11% y en el talco seco de 0-3%<sup>99</sup>.

- Infección de la herida de la toracoscopia o del drenaje endotorácico: Poco frecuente<sup>10</sup>.

- Dolor torácico: La intensidad es variable<sup>10</sup>.
- Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA): Su incidencia varía del 1,3% descrita por Dresler et al<sup>79</sup> hasta el 9% descrita por Rehse et al<sup>100</sup> y Colt et al<sup>101</sup>. Rinaldo et al<sup>102</sup> describieron 3 pacientes con esta complicación después de la instilación de 10 gramos de talco en suspensión. En el estudio retrospectivo de Brant et al<sup>103</sup> solo hubo un caso de muerte por SDRA, de las 33 pleurodesis realizadas con talco (dosis utilizada 2,5–10 gramos), generalmente por derrame pleural maligno. Sin embargo, existen otros trabajos en los que no se ha descrito esta complicación<sup>88,92</sup>. Tal es el caso del estudio prospectivo, multicéntrico de Janssen et al<sup>104</sup> que incluyó 558 pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis con 4 gramos de talco seco de partícula grande, donde no se reportó ningún caso de SDRA. González et al<sup>105</sup> analizaron 142 pleurodesis con talco seco, realizadas con una dosis promedio de 6 gramos, y ninguna desarrolló esta complicación.
- Insuficiencia respiratoria aguda: Kennedy et al<sup>75</sup> revisaron 73 pleurodesis realizadas con 10 gramos de talco en suspensión y solo describieron un caso con esta complicación. Campos et al<sup>106</sup> describieron 4 casos de insuficiencia respiratoria 24-48 horas posteriores a la pleurodesis con talco seco. En un estudio retrospectivo de 101 pleurodesis realizadas con 5 gramos de talco seco, solo hubo 3 casos de insuficiencia respiratoria, incluyendo uno de SDRA<sup>107</sup>. La revisión realizada por Sahn<sup>108</sup>, en la que se incluyeron 4030 pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis con talco, describió que el 1% presentó esta complicación.
- Neumonitis aguda: Bouchama et al<sup>109</sup> describieron un caso de neumonitis aguda con derrame pleural bilateral después de la aplicación de 2 gramos de talco. Griffó et al<sup>110</sup> también describieron esta complicación asociada a insuficiencia respiratoria, después de la realización de la pleurodesis, utilizando la misma dosis de talco.
- Complicaciones cardiovasculares: Como arritmias, parada cardíaca, infarto de miocardio o hipotensión, aunque no se ha determinado si son secundarias al procedimiento o al talco *per se*<sup>10</sup>.

- Otras complicaciones: Como las náuseas y los vómitos<sup>10</sup>.

#### d.1.1) Mecanismos relacionados.-

- Liberación de mediadores inflamatorios: Producida por la absorción sistémica del talco<sup>111</sup>. Nasreen et al<sup>112</sup> demostraron que al incubar las células mesoteliales con talco liberaban citoquinas como la interleuquina-8 (IL-8) y la proteína quimiotáctica de monocitos-1. Estudios experimentales demuestran que se liberan otros mediadores pro-inflamatorios como el factor de crecimiento básico de los fibroblastos (en inglés: Fibroblast Groth Factor, FGF), VEGF y el factor transformador de crecimiento (en inglés: Transforming Growth Factor, TGF)<sup>113-115</sup>. Hay datos que sugieren que la hipoxemia post-pleurodesis es secundaria a una inflamación generalizada del parénquima pulmonar y a un incremento de la inflamación sistémica<sup>116</sup>.

- Escape de pequeñas partículas de talco del espacio pleural: Se produce a través de los poros de la pleura parietal<sup>117</sup>. Existe evidencia previa que respalda esta hipótesis tanto en modelos animales como en un caso humano aislado, donde se ha demostrado la diseminación sistémica de las pequeñas partículas de talco después de la pleurodesis<sup>118-120</sup>. Ferrer et al<sup>117</sup> realizaron un estudio en conejos y demostraron que el talco de partícula pequeña presentaba mayor depósito pulmonar, sistémico y mayor inflamación pleural, comparado con el talco de partícula grande. En humanos, Maskell et al<sup>116</sup> compararon el uso de talco mixto (incluía 50% de partículas con diámetro <15 µm) versus talco graduado (incluía 50% de partículas con diámetro >25 µm) y encontraron menor oxigenación sanguínea con aumento de la proteína C reactiva sérica al utilizar talco mixto, lo que reflejaba inflamación pulmonar y sistémica. La diferencia en el desarrollo de complicaciones, entre los países que utilizan el talco como agente sinfisante, se puede atribuir a las distintas preparaciones existentes, con mayor o menor proporción de partículas de pequeño tamaño<sup>121</sup>.

- Dosis dependiente: Existen datos contradictorios al respecto. El estudio experimental de Campos et al<sup>119</sup> sugirió que la distribución sistémica del talco no era dosis dependiente; mientras que, el trabajo en conejos de Montes et al<sup>120</sup>, mostró que las pleurodesis con altas dosis de talco presentaban mayor riesgo de depósito extrapleural y con ello, mayor inflamación. Aelony<sup>122</sup> describió el

desarrollo de SDRA, después de una pleurodesis utilizando altas dosis de talco (7,5-10 gramos). Seis meses después, realizó una nueva pleurodesis en el mismo paciente, pero en el hemitórax contrario y con dosis más bajas (3 gramos), sin presentar esta complicación. En el estudio de Leuzzi et al<sup>123</sup> que incluyó 401 pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis con una dosis promedio de 4 gramos de talco seco de partícula grande (rango de 2-28 gramos), el 0,75% desarrolló daño pulmonar (2 casos de insuficiencia respiratoria y uno de edema agudo de pulmón). Los 15 casos en los que utilizaron más de 8 gramos de talco, no presentaron ninguna complicación. Existen datos que muestran que la pleurodesis con talco a dosis de 5 gramos presenta menos complicaciones y tiene la misma eficacia que al utilizar 10 gramos<sup>124</sup>. La Sociedad Torácica Americana recomienda no utilizar más de 5 gramos de talco<sup>10</sup>.

- Otros posibles mecanismos asociados como el uso de talco no estéril o con endotoxinas, la fuga aérea, la medicación peri-procedimiento excesiva, la enfermedad pulmonar severa de base y el edema de pulmón de re-expansión<sup>10</sup>.

d.2) Factores asociados a la eficacia de la pleurodesis y a la supervivencia.-

- Índice de Karnofsky: Alfageme et al<sup>125</sup> demostraron que un índice de Karnofsky mayor de 60 se asoció a mayor supervivencia y el estudio de Burrows et al<sup>126</sup> concluyó que este parámetro fue el único predictor de supervivencia en pacientes con derrame pleural maligno tratados con pleurodesis. Otros estudios corroboran estos resultados<sup>89,127,128</sup>.

- Parámetros bioquímicos en el líquido pleural: Existen estudios que han relacionado distintos parámetros en el líquido pleural con el resultado de la pleurodesis y la supervivencia en pacientes con derrame pleural maligno tal es el caso del pH<sup>129,130</sup>, la glucosa<sup>34,128</sup> y el adenosin deaminasa<sup>129,130</sup>.

- Origen del tumor: Parece influir en el éxito de la pleurodesis, independientemente del agente esclerosante utilizado. Los derrames pleurales secundarios a mesotelioma y a cáncer de pulmón son particularmente susceptibles a tener una pleurodesis fallida<sup>131</sup>.

- Otros factores asociados: El tiempo entre el diagnóstico del derrame pleural maligno y el inicio del tratamiento<sup>89,132</sup>, el volumen del drenaje torácico previo a la pleurodesis<sup>132</sup> y el uso de esteroides<sup>194</sup> se han relacionado al resultado de la pleurodesis. La re-expansión pulmonar inmediata parece no influir en dicho resultado<sup>133</sup>.

Se ha descrito que los valores de neutrófilos y dímeros D en el líquido pleural, después de realizada la pleurodesis, podrían predecir su eficacia<sup>134</sup>. La respuesta neutrofílica aumentó en las pleurodesis con éxito y fracaso, alcanzando una meseta a las 24 horas, aunque fue mayor en las pleurodesis con éxito. El nivel de dímeros D disminuyó notablemente a las 24 horas en las pleurodesis con éxito y no en aquellas que fracasaron. Montes-Worboys et al<sup>135</sup> demostraron que la IL-8 aumentó en líquido pleural después de la administración de talco y activó la cascada de coagulación, lo que podría estar asociado a la muerte temprana de pacientes con derrame pleural maligno. La supervivencia se correlacionó de forma inversa con los valores de IL-8 en suero a las 24 y 48 horas después de la pleurodesis. Las muertes tempranas podrían estar relacionadas a trombosis no diagnosticadas y/o tromboembolismos pulmonares y no deberse solo al estadio avanzado de la neoplasia<sup>136</sup>.

El uso de diversos calibres de tubos endotorácicos, no ha mostrado diferencias en las tasas de recurrencia del derrame pleural maligno<sup>67,137-143</sup>.

En cuanto al tiempo de drenaje después de la pleurodesis, existen buenos resultados al retirar de forma precoz el tubo endotorácico (a las 24 horas del procedimiento)<sup>144,145</sup>.

e) Otros agentes sinfisantes.- La iodopovidona<sup>146,147</sup> y el nitrato de plata<sup>148</sup> cada vez son más empleados. Se ha utilizado también doxiciclina en polvo (preparado a partir de la presentación oral) para la pleurodesis toracoscópica con buena tolerancia y una eficacia aceptable<sup>149</sup>. Un estudio en fase I demostró que el ácido lipoteico-T intrapleural produjo pleurodesis con pocos efectos secundarios<sup>150</sup>.

3.7.3. *Catéter pleural permanente*.- Es un opción válida cuando la pleurodesis química fracasa o no se puede realizar<sup>151,152</sup>. En más del 90% de los pacientes se produce un alivio inmediato de la disnea<sup>153</sup>, especialmente si el tumor primario es ginecológico, la citología es positiva y si hay re-expansión pulmonar completa<sup>154</sup>. Putnam et al<sup>155</sup> realizaron un estudio aleatorizado controlado donde compararon el uso del catéter pleural permanente y la pleurodesis con doxiciclina y encontraron la misma tasa de supervivencia en ambos grupos. Las principales complicaciones del catéter son las loculaciones, infecciones y su propia movilización<sup>151</sup>. A las 2-6 semanas de insertado el catéter, entre un 40-58% de pacientes presentan una pleurodesis espontánea<sup>8</sup>.

3.7.4 *Shunt pleuro-peritoneal*.- Es una opción de tratamiento para pacientes con una re-expansión pulmonar inadecuada<sup>7</sup>. Genc et al<sup>156</sup> realizaron este procedimiento en 160 pacientes con derrame pleural maligno y síndrome del pulmón atrapado, y reportaron mejoría de los síntomas en el 95% de pacientes con una tasa de complicaciones del 14,8%, entre las que destacan, la oclusión del shunt (8,5%) y las infecciones (4,37%).

3.7.5 *Cirugía*.- Procedimientos como la pleurectomía parietal, decorticación o pleuro-neumonectomía por si solos no han demostrado mayor efecto paliativo, ni mejor perspectiva de curación que la pleurodesis<sup>10</sup>. Además, tienen una alta morbi-mortalidad por lo cual no hay suficiente evidencia para recomendar la cirugía como alternativa a la pleurodesis o al catéter pleural permanente<sup>21</sup>.

H I P Ó T E S I S

Y

O B J E T I V O S

## 1. HIPÓTESIS

- Determinados parámetros clínicos, bioquímicos o radiológicos pueden estar asociados a la eficacia clínico-radiológica de la pleurodesis en pacientes con derrame pleural maligno.
- Determinados parámetros clínicos, bioquímicos o radiológicos pueden estar asociados a la supervivencia en pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 *Objetivos principales.-*

a) Analizar las variables asociadas a la eficacia clínico-radiológica de la pleurodesis en pacientes con derrame pleural maligno.

a.1) Analizar las variables asociadas a la eficacia clínica-radiológica de la pleurodesis realizada con tetraciclina.

a.2) Analizar las variables asociadas a la eficacia clínico-radiológica de la pleurodesis realizada con doxiciclina.

a.3) Analizar las variables asociadas a la eficacia clínico-radiológica de la pleurodesis realizada con talco seco.

a.3.1) Realizar un análisis multivariante de las covariables asociadas a la eficacia clínico-radiológica de la pleurodesis realizada con talco seco.

b) Analizar las variables asociadas a la supervivencia de los pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis.

## 2.2 Objetivos secundarios.-

a) Conocer la eficacia de la pleurodesis con los diferentes agentes sinfisantes utilizados en pacientes con derrame pleural maligno:

a.1) Tetraciclina

a.2) Doxiciclina

a.3) Talco

b) Describir las complicaciones secundarias a la aplicación de los agentes sinfisantes utilizados:

b.1) Tetraciclina

b.2) Doxiciclina

b.3) Talco

M A T E R I A L E S

Y

M É T O D O S

## 1. PACIENTES

*1.1 Selección de la muestra.-* Se incluyeron pacientes consecutivos con derrame pleural maligno, atendidos en alguno de los 11 centros hospitalarios participantes en el estudio, en los que se realizó pleurodesis con el agente sinfisante utilizado de forma habitual en cada centro (Tabla 3). El estudio fue aprobado por los comités de ética de cada uno de los hospitales participantes, de acuerdo a la declaración de Helsinki.

### *1.2 Criterios de participación en el estudio.-*

#### *1.2.1 Criterios de inclusión.-*

1. Pacientes mayores de 18 años, o en su defecto con la autorización de su apoderado legal, con evidencia radiológica de derrame pleural que requiera drenaje o pleurodesis por presencia de disnea.
2. Neoplasia pleural probada por citología y/o histología.
3. Firma del consentimiento informado. En caso que el paciente sea menor de edad, lo hará el apoderado legal.

#### *1.2.2 Criterios de exclusión.-*

1. Aquellos pacientes que no otorguen su consentimiento informado.
2. Derrame pleural cuya naturaleza maligna no esté probada cito o histológicamente.
3. Aquellos pacientes con alguna de las siguientes circunstancias<sup>104</sup>:
  - Antecedente de alergia al agente sinfisante.
  - Neumonía o infiltrado pulmonar contralateral al lado donde se realizará la pleurodesis.
  - Insuficiencia respiratoria global.
  - Insuficiencia cardíaca aguda.
  - Infarto de miocardio reciente (<1 mes) o angina inestable.

- Trastorno de la coagulación no corregible.
  - Neumotórax bilateral.
  - Enfermedad parenquimatosa pulmonar distinta a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
  - Cirugía torácica ipsilateral previa.
  - Pleurodesis mecánica o química ipsilateral previa o concomitante.
  - Corta expectativa de vida (<1 mes).
  - Índice de Karnofsky inferior a 30.
4. Para el análisis de la eficacia de la pleurodesis, se excluyeron aquellos casos con un seguimiento menor de 30 días.

## 2. PROCEDIMIENTOS

*2.1 Pleurodesis.*- Se procedió al drenaje del líquido pleural, la confirmación de re-expansión pulmonar y se realizó la pleurodesis con el agente sinfisante utilizado de forma habitual en el centro hospitalario:

*2.1.1 Tetraciclina.*- Se diluyó en suero salino y se aplicó en la cavidad pleural a través de un tubo endotorácico.

*2.1.2 Doxiciclina.*- Se diluyó en suero salino y se aplicó en la cavidad pleural a través de un tubo endotorácico.

*2.1.3 Talco seco.*- Se aplicó, utilizando un atomizador, a través de toracoscopia.

*2.1.4 Talco en suspensión.*- Se diluyó en suero salino y se aplicó en la cavidad pleural a través de un tubo endotorácico.

*2.2 Determinación de los parámetros bioquímicos en el líquido pleural.*

*2.2.1 pH.*- La muestra se obtuvo con una jeringa heparinizada, se trasladó en un recipiente con hielo y se analizó en un periodo menor a una hora. Se utilizó un analizador de gases en sangre.

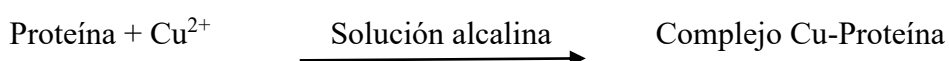
2.2.2 *Leucocitos y recuento celular*.- Se realizó con el sistema de hematimetría por citometría de flujo cuando la concentración de leucocitos superaba el umbral de sensibilidad analítica, que era de 1000 células/mm<sup>3</sup> en el sistema de hematimetría CELL-DYN Abbot Diagnostics. Si los valores eran inferiores, el recuento total de células blancas se realizaba de forma manual mediante microscopía óptica en una cámara de recuento de Fuchs-Rosenthal.

2.2.3 *Lactato deshidrogenasa (LDH)*.- Se utilizó el análisis por radiación ultravioleta. El lactato deshidrogenasa cataliza la conversión de L-lactato a piruvato. En este proceso, el NAD se reduce a NADH.



La tasa inicial de formación de NADH es directamente proporcional a la actividad catalítica del LDH. Se determinó por fotometría, al medir el aumento de la absorbancia.

2.2.4 *Proteínas totales*.- Se utilizó el test colorimétrico. En solución alcalina, el cobre (Cu) divalente reacciona con los enlaces peptídicos de las proteínas formando el color púrpura característico del complejo biuret. El tartrato sódico potásico impide la precipitación de hidróxido de cobre; mientras que, el yoduro potásico inhibe la autorreducción del cobre.



La intensidad cromática es directamente proporcional a la concentración de proteína que se puede determinar mediante fotometría.

2.2.5 *Glucosa*.- Se determinó con el test por radiación ultravioleta que es el método enzimático de referencia y emplea la hexoquinasa (HK). La HK cataliza la fosforilación de la glucosa a glucosa-6-fosfato (G-6-P) al utilizar la adenosina trifosfato (ATP).



La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PDH) oxida el glucosa-6-fosfato en presencia de NADP a gluconato-6-fosfato (gluconato-6-P). No se oxidan otros hidratos de carbono. La velocidad de formación de NADPH durante la reacción es directamente proporcional a la concentración de glucosa y se puede medir a través de la fotometría.



### 3. METODOLOGÍA

*3.1 Diseño del estudio.*- Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo de 11 series de casos, en pacientes con derrame pleural maligno que cumplían los criterios de inclusión, en los que se realizó la pleurodesis con el agente sinfisante y la dosis habitual utilizada en cada uno de los 11 centros participantes.

#### *3.2 Variables.*-

##### *3.2.1 Variables generales.*-

- Sexo.
- Edad.- Expresada en años.
- Índice de Karnofsky.- Muestra el valor asignado a cada paciente de acuerdo a su grado de enfermedad y estado funcional<sup>157</sup>. Es una tabla descendente que va de la normalidad a la muerte. Aquellos pacientes con un valor igual o superior a 60 son capaces de satisfacer la mayoría de sus necesidades mientras que aquellos con un valor igual o inferior a 30 están totalmente incapacitados y necesitan tratamiento de soporte activo (Tabla 4)<sup>158</sup>.
- Desplazamiento de mediastino.- Se clasificó como contralateral, homolateral o ausente.
- Hemitórax donde se realizó la pleurodesis.

- Tamaño del derrame pleural.- Determinado en la proyección postero-anterior de la radiografía de tórax. Se expresó en porcentaje y podría ser mayor al 100%, si desplazaba el mediastino.
- Aspecto del líquido pleural.- Se valoró en un tubo transparente con 10 ml de líquido pleural y se clasificó como seroso, serohemático, hemático, turbio, quiloso o desconocido.
- Método diagnóstico.- Se eligió el de mayor seguridad cito-histológica. Las opciones fueron citología en líquido pleural, citología en la punción aspiración con aguja fina guiada por tomografía axial computarizada, biopsia pleural cerrada, toracoscopia u otros.
- Origen del tumor.
- Histología del tumor.
- Tumores quimiosensibles.- Incluye los tumores de ovario, mama y carcinoma de pulmón de células pequeñas.
- Tumores de alto/bajo riesgo.- Se clasificó como tumores de alto riesgo aquellos con una supervivencia menor a la mediana de la muestra estudiada<sup>36</sup>.
- pH en líquido pleural.
- Glucosa en líquido pleural.- Expresada en mg/dl.
- LDH en líquido pleural.- Expresada en U/l.
- Proteínas en líquido pleural.- Expresada en mg/l.
- Leucocitos en líquido pleural.- Expresada en cél/mm<sup>3</sup>.
- Calibre del tubo endotorácico.- Expresado en milímetros.
- Presión de aspiración utilizada a través del tubo endotorácico.- Se consideró la máxima aspiración aplicada y se expresó en cmH<sub>2</sub>O.
- Duración de drenaje posterior a la pleurodesis.- Expresado en días.

- Agente pleurodésico.- El utilizado de forma habitual en el centro hospitalario de referencia.
- Dosis del agente pleurodésico utilizado.- Expresado en gramos.

### 3.2.2 Variables resultado.-

- Eficacia de la pleurodesis: Se clasificó en:
  - Éxito completo.- Alivio de los síntomas relacionados al derrame pleural a largo plazo, sin reaccumulación de líquido en la radiografía de tórax hasta la muerte o fecha de última revisión (siempre y cuando sea igual o mayor a 30 días posteriores a la realización de la pleurodesis).
  - Éxito parcial.- Disminución de la disnea relacionada al derrame pleural con reaccumulación parcial de líquido en la radiografía de tórax pero sin requerir una nueva toracocentesis terapéutica hasta la muerte o fecha de última revisión (siempre y cuando sea igual o mayor a 30 días posteriores a la realización de la pleurodesis).
  - Fracaso.- Falta de éxito. No requiere un plazo mínimo de tiempo entre la pleurodesis y la reaccumulación de líquido, que precisa la realización de una nueva toracocentesis.

Para el análisis multivariante, en el grupo tratado con talco seco, la eficacia se clasificó en:

- Éxito.- Agrupó los casos con éxito completo y éxito parcial.
  - Fracaso.- Falta de éxito.
- Supervivencia.- Considerada desde la fecha de realización de la pleurodesis. Se expresó en meses.

- Complicaciones:
  - Fiebre.- Temperatura mayor de 38°C.
  - Trombosis.- En cualquier lugar del organismo, en los 30 días post-pleurodesis.
  - Insuficiencia respiratoria aguda.
  - Necesidad de ventilación mecánica invasiva.
  - Otras complicaciones.

*3.3 Análisis estadístico.*- Se utilizaron los programas SPSS versión 15 y SAS. El análisis del ajuste a la distribución normal de las variables cuantitativas continuas se hizo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se expresaron como mediana y rango intercuartil (RI) mientras que las variables cualitativas como frecuencia y porcentaje.

La comparación de variables cualitativas se realizó con la prueba de Chi-cuadrado y, si aplicaba, la prueba exacta de Fisher con corrección de Yates. Para la comparación de las variables cuantitativas, se utilizó la prueba U-Mann Whitney y la prueba de Kruskal Wallis. El análisis estratificado se realizó mediante la prueba de Mantel-Haenszel. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05.

Para la determinación de los puntos de corte de las variables cuantitativas se realizó el análisis según terciles y cuartiles. Además, se utilizó de referencia lo descrito en la literatura previa. Se realizó la curva COR (Característica Operacional) para determinar la eficacia predictiva de éxito de la pleurodesis, sensibilidad, especificidad y área bajo la curva de las variables cuantitativas con mayor relevancia clínica.

El análisis multivariante de los factores predictores de eficacia se hizo mediante regresión logística y se utilizó la selección “forward” para determinar el modelo predictivo final. Se calcularon los odds ratios y el intervalo de confianza al 95% para el modelo final.

El análisis de supervivencia se realizó a través del método de Kaplan – Meier.

Se hizo un análisis descriptivo de las complicaciones asociadas a los agentes sinfisantes utilizados.

*3.4 Financiación y desarrollo.*- El presente estudio es un sub-análisis del Proyecto FIS 04/289 del Instituto Carlos III. Para su realización, verifiqué y actualicé, con cada uno de los investigadores de los centros participantes, la información de la base de datos y los periodos de seguimiento de cada uno de los casos. Además, llevé a cabo el análisis estadístico, previamente descrito.

# R E S U L T A D O S

Se incluyeron 474 casos con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis, como tratamiento paliativo, con el agente sinfisante y la dosis habitual utilizada en el hospital de referencia. La distribución de las variables cuantitativas se analizó mediante la prueba de Kolmogorov - Smirnov y solo la edad mostró un patrón Gaussiano (Tabla 5), por lo cual, los resultados se expresaron como mediana y rango intercuartil.

El 48% de los pacientes fueron varones con una mediana de edad de 64 años y una mediana de índice de Karnofsky de 80 (Tabla 6).

Generalmente, el derrame pleural fue grande (ocupaba el 70% del hemitórax), estuvo localizado en el hemitórax derecho y no produjo desplazamiento del mediastino (Tabla 6). El aspecto del líquido pleural más frecuente fue el seroso, seguido por el serohemático, el hemático y en último lugar, pero igual proporción, el turbio y el quiloso (Figura 1). Los valores bioquímicos determinados en líquido pleural se detallan en la Tabla 7. El origen más frecuente fue el pulmón seguido por la mama, el mesotelioma y, en cuarto lugar, el tracto gastrointestinal (Figura 2). El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma seguido por el mesotelioma y, en tercer lugar, el carcinoma epidermoide (Figura 3).

La toracoscopia fue el método diagnóstico más utilizado, seguida por la citología en líquido pleural y, en tercer lugar, la biopsia pleural cerrada (Tabla 8).

La mediana del calibre del tubo endotorácico utilizado fue 9,5 milímetros, de la presión de aspiración fue 20 cmH<sub>2</sub>O y de la duración del drenaje fueron 2 días (Tabla 6). El agente pleurodésico más utilizado fue el talco seco, seguido por la doxiciclina, la tetraciclina y en último lugar, el talco en suspensión (Figura 4). Las dosis utilizadas se muestran en la Tabla 9.

## D) EFICACIA DE LA PLEURODESIS.-

Se incluyeron 406 casos para el análisis de eficacia de la pleurodesis, ya que 68 fueron excluidos por tener un periodo de seguimiento menor de 30 días.

### *1. Comparación entre la población incluida y excluida del análisis de eficacia de la pleurodesis.-*

Entre la población incluida y excluida no hubo diferencias en las características demográficas, a excepción del índice de Karnofsky (80 vs 70, respectivamente), aunque sin relevancia clínica (Tabla 10).

En cuanto a las características del derrame pleural, no hubo diferencias en relación al tamaño, localización, desplazamiento del mediastino, ni aspecto del líquido pleural (Tabla 10). Los valores bioquímicos tampoco presentaron diferencias entre la población incluida y excluida, a excepción de la glucosa (87 mg/dl vs. 99 mg/dl, respectivamente), las proteínas totales (4,3 mg/l vs 3,6 mg/l, respectivamente) y la LDH (548 U/l vs 727 U/l, respectivamente) (Tabla 11). En relación al origen no hubo diferencias, siendo el pulmón y la mama los más frecuentes (Figura 5). El adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente, seguido por el mesotelioma, en ambos grupos (Figura 6).

En ambas poblaciones, el agente pleurodésico más utilizado fue el talco seco y el que menos, el talco en suspensión; aunque en el grupo excluido, este último lugar lo compartió con la doxiciclina (Figura 7).

### *2. Análisis de la eficacia de la pleurodesis.-*

De los 406 casos incluidos, el 60% tuvo éxito completo, el 22% éxito parcial y el 18% fracasó (Figura 8).

La distribución de las variables cuantitativas se analizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y solo la edad mostró un patrón Gaussiano (Tabla 12), por lo cual, los resultados se expresaron como mediana y rango intercuartil. Las variables fueron analizadas según la eficacia de la pleurodesis y los puntos de corte de las variables cuantitativas, se basaron en el análisis según terciles, cuartiles y lo descrito en la literatura previa.

El índice de Karnofsky, con punto de corte en 80 (mediana), mostró mayor porcentaje de casos con éxito completo cuando el valor fue igual o mayor a 80 (Tabla 13). No hubo diferencias en otras características demográficas. (Tabla 14).

En relación a las características del derrame pleural, se encontraron diferencias, en:

- El tamaño al ser analizado con punto de corte en 80% (percentil 75) mostró que a mayor tamaño, mayor porcentaje de pleurodesis fallidas (Tabla 13).

- El pH tuvo valores más altos en los casos con éxito completo, menores en aquellos con éxito parcial y aún más bajos en aquellos con pleurodesis fallida (Tabla 15). Al ser analizado con punto de corte en 7,31 (primer tercil) y en 7,20 (según la literatura) mostró que valores iguales o mayores, se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito completo (Tabla 16).

- La glucosa presentó valores más altos en los casos con éxito completo, menores en aquellos con éxito parcial y aún más bajos en aquellos con pleurodesis fallida (Tabla 15). Al ser analizado con punto de corte en 60 mg/dl (según la literatura), mostró que valores mayores, se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito completo (Tabla 16).

- La LDH presentó una tendencia inversa a los 2 parámetros previos, es decir, que los casos con éxito completo presentaron valores bajos, aquellos con éxito parcial valores intermedios y aquellos con fracaso valores más altos (Tabla 15). Al ser analizado utilizando como punto de corte 550 U/l (según la distribución de terciles y cuartiles) y 600 U/l (según la literatura) mostró que valores menores o iguales, se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito completo (Tabla 16).

- Las proteínas totales al ser analizadas utilizando como punto de corte 3 mg/l (según la distribución de terciles y cuartiles) mostraron que valores mayores, se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito completo (Tabla 16).

No se encontraron diferencias en otras características del derrame pleural (Tabla 14, Tabla 15, Tabla 17).

En los casos con pleurodesis fallida se utilizaron tubos de drenaje más finos (Tabla 14) y al analizarlo con punto de corte en 8 milímetros, se observó que tubos con calibres iguales o mayores, se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito completo (Tabla 16). La duración del drenaje fue menor en aquellos casos con éxito completo (Tabla 14). No hubo diferencia, según el resultado de la pleurodesis, en la presión de aspiración utilizada a través del tubo (Tabla 14).

### *3. Descripción de la eficacia según el agente pleurodésico utilizado.-*

El grupo con mayor número de casos fue el de talco seco, seguido por el de doxiciclina, tetraciclina y en último lugar, el de talco en suspensión. El grupo en los que se realizó pleurodesis con talco seco presentó el mayor porcentaje de éxito completo, mientras que, el tratado con tetraciclina fue el que tuvo el mayor porcentaje de fracaso (Tabla 18).

La edad y el índice de Karnofsky fueron similares en los 4 grupos (Tabla 19).

Los casos tratados con talco seco presentaron derrames más pequeños, a diferencia de aquellos tratados con tetraciclina, cuyos derrames fueron los más grandes (Tabla 19). El pH fue similar en los grupos de talco seco, doxiciclina y tetraciclina pero presentó valores bajos en el grupo de talco en suspensión. La LDH tuvo valores más altos en los casos tratados con talco en suspensión y tetraciclina mientras que fueron más bajos en los tratados con talco seco y doxiciclina. El grupo tratado con tetraciclina presentó los valores más altos de leucocitos, los otros 3 tuvieron valores parecidos. La glucosa y las proteínas totales fueron similares en los 4 grupos (Tabla 20). Las otras características del derrame pleural no fueron comparables (Tabla 19 y Tabla 21).

En los grupos tratados con doxiciclina y tetraciclina, se utilizaron tubos endotorácicos más finos. La presión de aspiración utilizada a través del tubo fue la misma en los casos tratados con talco seco, talco en suspensión y tetraciclina (este dato se desconoce en los tratados con doxiciclina). La duración del drenaje fue mayor en el grupo tratado con tetraciclina, en los otros 3 grupos fue similar (Tabla 19).

#### *4. Análisis en el grupo tratado con tetraciclina.-*

Se realizó pleurodesis con tetraciclina en 51 casos con derrame pleural maligno. Las variables fueron analizadas según la eficacia de la pleurodesis y los puntos de corte, se determinaron según el análisis de terciles, cuartiles y lo descrito en la literatura previa.

El índice de Karnofsky fue menor en aquellos casos con pleurodesis fallida aunque sin alcanzar significación estadística (Tabla 22).

En relación a las características del derrame pleural, solo las proteínas totales presentaron significación estadística aunque el valor fue el mismo en los casos con éxito completo y fracaso (Tabla 23).

En cuanto a las características del drenaje endotorácico, no se encontraron diferencias en el calibre del tubo, ni en la presión de aspiración utilizada a través de él. Se observó mayor duración del drenaje cuando el éxito fue parcial y aún mayor, cuando la pleurodesis fue fallida, aunque sin alcanzar significación estadística (Tabla 22).

Aquellos casos en los que se utilizaron 2 gramos (mediana) o menos de tetraciclina, presentaron mayor porcentaje de casos con éxito completo (Tabla 24).

#### *5. Análisis en el grupo tratado con doxiciclina.-*

Se realizó pleurodesis con doxiciclina en 62 casos con derrame pleural maligno. Las variables fueron analizadas según la eficacia de la pleurodesis y los puntos de corte se determinaron según el análisis de terciles, cuartiles y lo descrito en la literatura previa.

Las características demográficas no mostraron diferencias según el resultado de la pleurodesis (Tabla 25). De las características del derrame pleural, solo la glucosa con punto de corte en 60 mg/dl, mostró que valores mayores se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito completo (Tabla 25, Tabla 26 y Tabla 27). Tampoco se encontraron diferencias en las características del tubo endotorácico (Tabla 25).

La dosis de doxiciclina más utilizada, para la realización de la pleurodesis, fue 500 mg (Tabla 28).

## 6. Análisis en el grupo tratado con talco seco.-

Se realizó pleurodesis con talco seco en 277 casos con derrame pleural maligno. Las variables fueron analizadas según la eficacia de la pleurodesis y los puntos de corte se determinaron según el análisis de terciles, cuartiles y lo descrito en la literatura previa.

El índice de Karnofsky fue menor en los casos con pleurodesis fallida que en aquellos con éxito completo y parcial (Tabla 29). Al analizar este parámetro con punto de corte en 80 (mediana), se observó mayor porcentaje de casos con éxito completo cuando el valor fue igual o mayor a 80 (Tabla 30). No hubo diferencias en las otras características demográficas (Tabla 29).

En relación a las características del derrame pleural, hubo diferencias en:

- El tamaño que al ser analizado con punto de corte en 80% (percentil 75) mostró que aquellos derrames más grandes, presentaron mayor porcentaje de pleurodesis fallidas (Tabla 30).

- Cuando el líquido pleural fue no hemático, el porcentaje de casos con éxito completo fue mayor (Tabla 31).

- El pH tuvo valores más altos en los casos con éxito completo, menores en aquellos con éxito parcial y aún más bajos en aquellos con pleurodesis fallida (Tabla 32). Al ser analizado utilizando como punto de corte 7,31 (primer tercil) y 7,20 (según la literatura) mostró que valores iguales o mayores, se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito completo (Tabla 33).

- La glucosa tuvo valores más altos en los casos con éxito completo, menores en aquellos con éxito parcial y aún más bajos en aquellos con pleurodesis fallida (Tabla 32). Al ser analizado utilizando como punto de corte 60 mg/dl (según la literatura) mostró que valores mayores, se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito completo (Tabla 33).

- La LDH presentó una tendencia inversa a los 2 parámetros previos, es decir, que los casos con éxito completo presentaron valores bajos, aquellos con éxito parcial valores intermedios y aquellos con fracaso valores más altos (Tabla 32). Al ser analizado utilizando como punto de corte 550 U/l (según la distribución de terciles

y cuartiles) y 600 U/l (según la literatura) mostró que valores menores o iguales, se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito completo (Tabla 33).

- Las proteínas totales al ser analizadas utilizando como punto de corte 3 mg/l (según la distribución de terciles y cuartiles) mostraron que valores mayores, se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito completo (Tabla 33).

- Cuando el origen del tumor fue distinto a mesotelioma, se observó mayor porcentaje de casos con éxito completo (Tabla 34).

No se encontraron diferencias en otras características del derrame pleural (Tabla 29 y Tabla 32).

La duración del drenaje fue menor en aquellos casos con éxito completo (Tabla 29). No se encontraron diferencias en el calibre del tubo, ni en la presión de aspiración utilizada a través de él (Tabla 29).

Aquellos casos en los que se utilizó más de 5 gramos (mediana) de talco, presentaron mayor porcentaje de casos con éxito completo (Tabla 33).

#### *6.1 Análisis del pH en líquido pleural según el origen del tumor.-*

Los casos cuyo origen fue mesotelioma presentaron menor pH que aquellos con un origen distinto (7,31 vs. 7,37 respectivamente) (Tabla 35).

El análisis estratificado según mesotelioma como origen del tumor (probable factor de confusión), pH con punto de corte en 7,20 y eficacia de la pleurodesis mostró que el grupo con mesotelioma presentó mayor porcentaje de casos con éxito cuando el pH era igual o mayor a 7,20, aunque sin alcanzar significación estadística. El grupo con un origen del tumor distinto, también presentó mayor porcentaje de casos con éxito cuando el pH era igual o mayor a 7,20, pero en este caso, sí alcanzó significación estadística (Tabla 36). Los odds ratios de los estratos fueron diferentes (Tabla 37) lo cual podría indicar que existía interacción entre el origen del tumor y el pH aunque el odds ratio global no fue el promedio de los odds ratios de los estratos (Tabla 38). Como el nivel crítico asociado fue menor de 0,05 (Tabla 37), se rechazaría la hipótesis de independencia condicional y las variables factor y respuesta estarían asociadas.

### *6.2 Análisis del pH en líquido pleural en los casos cuyo origen fue mesotelioma.-*

En los casos con éxito, el pH fue mayor, en comparación a los casos que fracasaron (7,32 vs. 7,24 respectivamente) (Tabla 39).

### *6.3 Curvas COR.-*

Se calcularon las curvas COR para los valores bioquímicos en líquido pleural de mayor relevancia clínica y estadística: pH (Figura 9), glucosa (Figura 10) y LDH (Figura 11). Tanto el pH como la glucosa presentaron un área bajo la curva mayor de 0,7 (0,773 y 0,758 respectivamente) mientras que la LDH presentó un área bajo la curva menor (0,674) (Tabla 40).

En las Tablas 41, 42 y 43 se muestra la sensibilidad y especificidad de los puntos de corte utilizados de pH, glucosa y LDH en el líquido pleural.

### *6.4 Análisis de la eficacia de la pleurodesis como éxito o fracaso.-*

En los casos sometidos a pleurodesis con talco seco, se analizaron las variables según el resultado de la pleurodesis considerando solo éxito (parcial y completo) y fracaso. Los puntos de corte de las variables cuantitativas se determinaron según el análisis de terciles, cuartiles y lo descrito en la literatura previa.

El índice de Karnofsky fue menor en los casos con pleurodesis fallida (Tabla 44). Al analizar este parámetro con punto de corte en 80 (mediana), se observó mayor porcentaje de casos con éxito cuando el valor fue igual o mayor a 80 (Tabla 45). No hubo diferencias en otras características demográficas (Tabla 44).

En relación a las características del derrame pleural, hubo diferencias en:

- El tamaño que al ser analizado con punto de corte en 80% (percentil 75) mostró que aquellos derrames más grandes, presentaron mayor porcentaje de pleurodesis fallidas (Tabla 45).
- El pH fue mayor en los casos con éxito (Tabla 46). Al ser analizado utilizando como punto de corte 7,20 (según la literatura), mostró que valores iguales o mayores a 7,20, se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito (Tabla 47).

- La glucosa fue mayor en los casos con éxito (Tabla 46). Al ser analizado utilizando como punto de corte 60 mg/dl (según la literatura), mostró que valores mayores a 60 mg/dl, se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito (Tabla 47).
- La LDH presentó una tendencia inversa a los 2 parámetros previos, y su valor fue menor en los casos con éxito (Tabla 46). Al ser analizado utilizando como punto de corte 550 U/l (según la distribución de terciles y cuartiles) y 600 U/l (según la literatura), mostró que valores menores o iguales a los puntos de corte, se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito (Tabla 47).
- Las proteínas totales al ser analizadas utilizando como punto de corte 3 mg/l (según la distribución de terciles y cuartiles), mostraron que valores mayores a 3 mg/l, se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito (Tabla 47).
- Cuando el origen fue distinto a mesotelioma, se observó mayor porcentaje de casos con éxito (Tabla 48).

No se encontraron diferencias en otras características del derrame pleural (Tabla 44 y Tabla 46).

#### *6.5 Análisis multivariante mediante regresión logística.-*

Para este análisis, de los casos en los que se hizo pleurodesis con talco seco, se utilizó la variable dependiente con 2 categorías (éxito y fracaso). Se analizaron las características demográficas y del derrame pleural para valorar su inclusión en la fórmula de predicción de eficacia de la pleurodesis.

Se seleccionaron aquellas variables que presentaron mejor correlación con el objetivo del estudio y fueron el índice de Karnofsky (como valor continuo y con punto de corte en 80), el mesotelioma como origen del tumor y los valores en líquido pleural de pH (como valor continuo y con punto de corte en 7,20), glucosa (como valor continuo y con punto de corte en 60 mg/dl) y LDH (como valor continuo y con punto de corte en 550 U/l).

Se construyeron diversos modelos predictivos (selección “forward”), intercambiando las variables y el modelo con el que se consiguió el mejor nivel de predicción fue aquel que incluía el índice de Karnofsky como variable continua, el pH como variable continua y el mesotelioma como origen del tumor. Las características de este modelo se muestran en la Tabla 49, Tabla 50 y Tabla 51.

#### *7. Descripción de la eficacia de la pleurodesis en el grupo tratado con talco en suspensión.-*

Se realizó solo un análisis descriptivo debido al pequeño tamaño de la muestra.

La edad fue menor en los casos con pleurodesis fallida. El índice de Karnofsky no mostró una tendencia definida según el resultado de la pleurodesis (Tabla 52).

De las características del líquido pleural:

- El tamaño del derrame pleural fue similar en los 3 grupos de eficacia (Tabla 52).
- Hubo solo un caso con líquido pleural hemático (Tabla 52).
- El pH fue menor en los casos con pleurodesis fallida y similar en los casos con éxito completo y éxito parcial (Tabla 53).
- La glucosa fue menor en los casos con pleurodesis fallida y similar en los casos con éxito completo y éxito parcial (Tabla 53).
- La LDH fue menor en los casos con éxito completo y mayor en los casos con fracaso (Tabla 53).
- El valor de las proteínas totales fue similar en los 3 grupos de eficacia (Tabla 53).
- El valor de leucocitos fue mayor en los casos con éxito completo y más bajo en los casos con éxito parcial (Tabla 53).
- De los 3 casos que tuvieron como origen el mesotelioma, uno de ellos presentó éxito completo y los otros 2 fracasaron (Tabla 54).

En relación a las características del drenaje endotorácico, el calibre del tubo fue similar en los 3 grupos al igual que la presión de aspiración utilizada a través de él. La duración del drenaje fue mayor en los casos con éxito parcial (Tabla 52).

## II) SUPERVIVENCIA.-

De los 474 casos, se incluyeron 469 para el análisis de supervivencia (5 casos fueron excluidos por carecer de datos). El 48% fueron varones, con una mediana de edad de 64 años, y un índice de Karnofsky de 80 (Tabla 55). La mediana de supervivencia, calculada mediante la prueba de Kaplan Meier, fue 8,6 meses.

La mama fue el origen con mayor supervivencia, seguida por el mesotelioma, el ovario y en cuarto lugar, el origen hematológico. El tracto gastrointestinal fue el que tuvo menor supervivencia (Tabla 56 y Figura 12).

El 31% de la muestra presentó tumores quimiosensibles.

La supervivencia fue mayor en los casos con un índice de Karnofsky igual o mayor a 80 ( $p=0,000$ ) (Tabla 57 y Figura 13).

En relación a las características del derrame pleural que podrían asociarse a la supervivencia:

- Los casos con pH igual o mayor a 7,20 presentaron mayor supervivencia aunque sin alcanzar significación estadística (Tabla 57).
- La glucosa mayor de 60 mg/dl se asoció a mayor supervivencia ( $p=0,008$ ) (Tabla 57 y Figura 14).
- Los casos con valores de pH menor de 7,20 y glucosa menor de 60 mg/dl presentaron menor supervivencia, aunque sin alcanzar significación estadística (Tabla 57).

### *1. Análisis según tumor de alto/bajo riesgo.-*

El 58% de los casos presentaron tumores de alto riesgo, cuya supervivencia fue menor que los de bajo riesgo (5,4 vs. 13,5 meses respectivamente).

Al comparar la supervivencia en ambos grupos, según cumplían o no los criterios de pH menor de 7,20 y glucosa menor de 60 mg/dl, fue mayor cuando no los cumplían, aunque sin alcanzar significación estadística (Tabla 58).

### *2. Análisis según el origen del tumor.-*

La supervivencia fue mayor en aquellos casos cuyo origen fue mesotelioma aunque sin alcanzar significación estadística (Tabla 59).

### *3. Análisis en el grupo tratado con tetraciclina.-*

Los casos incluidos fueron 59. Ninguna de las características estudiadas alcanzó significación estadística. Sin embargo, se observó mayor supervivencia con un índice de Karnofsky igual o mayor a 80 y con valores de glucosa mayores a 60 mg/dl (Tabla 60).

Al analizar el pH con punto de corte en 7,20 y al estudiarlo en conjunto con la glucosa, utilizando como punto de corte 60 mg/dl, se observó mayor supervivencia cuando el pH fue menor de 7,20 y cuando el pH y la glucosa fueron menores a los puntos de corte, aunque sin alcanzar significación estadística (Tabla 60).

### *4. Análisis en el grupo tratado con doxiciclina.-*

Los casos incluidos fueron 67. La supervivencia fue mayor en los casos con un índice de Karnofsky igual o mayor a 80 ( $p=0,011$ ) (Tabla 61 y Figura 15).

Las características del derrame pleural en las que se analizó su asociación con la supervivencia pero que no alcanzaron significación estadística fueron:

- El pH: Los casos con valores iguales o mayores a 7,20 presentaron mayor supervivencia (Tabla 61).
- La glucosa: Los casos con valores mayores a 60 mg/dl presentaron mayor supervivencia (Tabla 61).

### *5. Análisis en el grupo tratado con talco seco.-*

Los casos incluidos fueron 324. La supervivencia fue mayor en los casos con un índice de Karnofsky igual o mayor a 80 ( $p=0,000$ ) (Tabla 62 y Figura 16).

En relación a las características del derrame pleural que podrían asociarse a la supervivencia:

- El pH igual o mayor a 7,20 se asoció a mayor supervivencia ( $p=0,010$ ) (Tabla 62 y Figura 17).
- La glucosa mayor de 60 mg/dl se asoció a mayor supervivencia ( $p=0,004$ ) (Tabla 62 y Figura 18).
- Valores de pH menor de 7,20 y glucosa menor de 60 mg/dl se asociaron a menor supervivencia ( $p=0,042$ ) (Tabla 62 y Figura 19).
- La supervivencia fue mayor en los casos cuyo origen fue mesotelioma pero sin alcanzar significación estadística (Tabla 62).

### III) COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA PLEURODESIS.-

De los 474 casos, se excluyeron 5 por carecer de datos. Por tanto, la muestra incluida constó de 469 casos, de los cuales, 92 presentaron un total de 114 complicaciones (podía haber más de una complicación en un mismo caso).

#### *1. Análisis en el grupo tratado con tetraciclina.-*

De los 59 casos incluidos, 3 presentaron complicaciones y fueron fiebre, insuficiencia respiratoria y trombosis (Tabla 63).

#### *2. Análisis en el grupo tratado con doxiciclina.-*

De los 67 casos incluidos, 28 presentaron 33 complicaciones. La complicación más frecuente fue el dolor torácico, seguida por la fiebre y en tercer lugar, la trombosis (Tabla 64).

*3. Análisis en el grupo tratado con talco seco.-*

De los 322 casos incluidos, 56 presentaron 70 complicaciones y las más frecuentes fueron la fiebre, la fuga aérea, la trombosis y el dolor torácico (Tabla 65).

*4. Análisis en el grupo tratado con talco en suspensión.-*

De los 21 casos incluidos, 5 presentaron 8 complicaciones. La más frecuente fue la fiebre, seguida por la insuficiencia respiratoria y la trombosis (Tabla 66).

# DISCUSIÓN

Los estudios que analizan la eficacia y los factores predictores de respuesta a la pleurodesis en pacientes con derrame pleural maligno utilizan criterios diferentes, periodos de seguimiento variables y metodologías distintas. Hasta el año 2000, en el que se publicó la guía americana de manejo del derrame pleural maligno<sup>10</sup>, no existía un consenso sobre la definición de eficacia de la pleurodesis y es este documento el que define el concepto, vigente en la actualidad, de las categorías de respuesta a dicho procedimiento. En el 2010, se publicó la guía británica sobre el manejo del derrame pleural maligno, con las mismas definiciones de eficacia de la pleurodesis<sup>21</sup>. Son pocos los trabajos publicados sobre pleurodesis con talco, tetraciclina y doxiciclina, que sigan las definiciones de respuesta propuestas por dichas guías<sup>10,21</sup>. Solo 8 estudios han utilizado esta clasificación, 7 de los cuales son retrospectivos<sup>60,125,130-132,159,160</sup>, por lo que la aplicación de los criterios actualmente vigentes de eficacia, pudiera no estar exenta de sesgos. Además, el periodo de seguimiento en 3 de estos trabajos<sup>60,130,132</sup>, fue solo de 30 días o menos. El único trabajo prospectivo, que comparó las 2 presentaciones de talco, incluyó un tamaño de muestra menor a la nuestra (n=109)<sup>81</sup>.

Por tanto, no disponemos de suficiente información para establecer, de forma homogénea y en función a los criterios vigentes, la eficacia de los distintos agentes sinfisantes, ni los factores asociados a la respuesta de la pleurodesis<sup>161,162</sup>. El presente estudio aplica, prospectivamente, los criterios de eficacia de la pleurodesis definidos por las guías<sup>10,21</sup>. Además, el tamaño de la muestra incluida es grande (n=474), al tratarse de un estudio multicéntrico donde participaron 11 hospitales de España. Los otros 2 trabajos, con un tamaño de muestra importante, son el estudio prospectivo de Dresler et al<sup>79</sup> (n=482), aunque evaluó la eficacia al mes de la pleurodesis, y el trabajo retrospectivo de Bielsa et al (n=588)<sup>131</sup>.

El estudio se desarrolló en el marco de la práctica clínica habitual de los centros participantes, y el talco seco fue el agente sinfisante más utilizado (69%) mientras que el talco en suspensión, el que menos (5%). Esto difiere con lo descrito por Lee et al<sup>84</sup>, quienes realizaron una encuesta a más de 800 neumólogos y el agente sinfisante más utilizado fue el talco en suspensión, seguido por derivados de la tetraciclina, talco seco y bleomicina. Marchi et al<sup>163</sup> también encontraron que el talco en suspensión fue el agente más utilizado por médicos residentes en Centro y Sudamérica. En nuestro estudio, este hallazgo podría estar relacionado a que el

centro que incluyó mayor número de casos (n=279), realizaba la pleurodesis con talco seco a través de toracoscopia.

Los orígenes más frecuentes fueron pulmón y mama coincidiendo con lo descrito en la literatura<sup>10,21,28,164-166</sup>. Sin embargo, el tercer origen en frecuencia fue el mesotelioma y no el linfoma<sup>164-166</sup>, en probable relación a la exposición al amianto que existió en España previo a la regularización legal llevada a cabo en el 2001. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma (69%) coincidiendo con estudios previos<sup>167,168</sup>.

En cuanto a la supervivencia en pacientes con derrame pleural maligno, existen datos contradictorios sobre los posibles factores asociados. El presente estudio analiza las variables que podrían estar relacionadas a la supervivencia de estos pacientes. Además, describe las complicaciones asociadas a los distintos agentes sinfisantes utilizados.

#### D) EFICACIA DE LA PLEURODESIS

En el análisis de eficacia de la pleurodesis, se incluyeron 406 casos y 68 fueron excluidos por tener un periodo de seguimiento menor de 30 días. Al comparar ambas poblaciones, fueron similares en cuanto a la proporción de varones y la mediana de edad. Hubo diferencias en el índice de Karnofsky (80 en los casos incluidos y 70 en los excluidos), aunque la magnitud de esta diferencia no tiene relevancia clínica. No hubo diferencias en las características del líquido pleural (tamaño, lateralidad, desplazamiento del mediastino, aspecto, origen, histología), ni en sus parámetros bioquímicos a excepción de la glucosa, proteínas totales y LDH, aunque con poca relevancia clínica.

La respuesta a la pleurodesis fue valorada según lo establecido en las guías<sup>10,21</sup> y la tasa de éxito completo fue del 52%. El porcentaje es menor que el descrito en la revisión realizada por Walker-Renard et al<sup>65</sup>, que incluyó 1168 pacientes con derrame pleural maligno y reportó una eficacia completa de la pleurodesis química en el 64% de casos. Sin embargo, esta revisión es antigua (incluye artículos publicados entre 1966 y 1992), hace referencia a distintos agentes sinfisantes (doxiciclina, minociclina, tetraciclina, bleomicina, cisplatino,

doxorubicina, etopósido, fluorouracilo, interferón beta, mitomicina-C, *Corynebacterium parvum*, metilprednisolona, talco) y solo considera éxito completo versus fracaso. Lee et al<sup>84</sup> describieron una tasa de éxito completo también algo mayor, del 66%, aunque utilizaron diferentes agentes sinfisantes (talco seco, talco en suspensión, derivados de la tetraciclina y bleomicina).

#### *1. Variables relacionadas a la eficacia de la pleurodesis.-*

- Índice de Karnofsky.- Se observó mayor porcentaje de fracaso cuando el índice de Karnofsky fue menor de 80, resultado coincidente con el estudio de Martínez-Moragón et al<sup>160</sup> que incluyó 120 pacientes con derrame pleural maligno, realizó pleurodesis con tetraciclina (1,5 gramos) o bleomicina (60 U), y encontró que un índice de Karnofsky menor de 70 se asoció a mayor probabilidad de fracaso.

- Tamaño del derrame pleural.- Cuando el tamaño del derrame pleural era igual o mayor al 80%, se observó mayor porcentaje de casos con fracaso, que coincide con el trabajo de Martínez-Moragón et al<sup>160</sup> donde describe que el tamaño masivo del derrame pleural es uno de los factores asociados a fracaso de la pleurodesis y a peor supervivencia.

- pH en líquido pleural.- A menor valor de pH, mayor porcentaje de fracaso, al ser analizado tanto como variable continua como con punto de corte en 7,20 (valor referido por la literatura) y 7,31 (primer tercil).

El método utilizado para obtener la muestra, transportarla y determinar el valor del pH influye en el resultado. Lo recomendado es que la muestra se obtenga con una jeringa heparinizada, se transporte en un envase con hielo, se analice en menos de una hora y se utilice un analizador de gases en sangre, ya que otros métodos, como las tiras o el pHmetro, pueden sobreestimar su valor<sup>169</sup>. En el presente estudio se siguieron estos pasos y se utilizó el analizador de gases en sangre para su determinación.

El estudio prospectivo de Rodríguez-Panadero et al<sup>34</sup>, que incluyó 62 casos con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis con talco seco, mostró que a menor valor de pH y glucosa en líquido pleural, peor resultado de la pleurodesis, aunque no se menciona el método utilizado para la determinación del pH. El estudio prospectivo de Yildirim et al<sup>129</sup>, en el que se realizó pleurodesis con talco

en suspensión en 60 pacientes con derrame pleural maligno, también encontró que un pH bajo (menor de 7,26) se asoció a mayor probabilidad de fracaso, aunque la valoración de eficacia se hizo al mes de realizado el procedimiento. Otro estudio realizado por el mismo grupo<sup>130</sup>, que incluyó 84 pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis con talco en suspensión, demostró que los niveles de pH y ADA en líquido pleural fueron factores predictores independientes del resultado de la pleurodesis. En ambos estudios de Yildirim<sup>129,130</sup>, se obtuvo la muestra de líquido pleural en una jeringa heparinizada, se analizó a los 30 minutos de extraída y se utilizó el analizador de gases en sangre para la determinación del pH. El estudio de Martínez-Moragón et al<sup>160</sup> también demostró que el pH menor de 7,20, se asoció a mayor probabilidad de fracaso y menor supervivencia; aunque no menciona el método utilizado para la determinación de este parámetro. Sin embargo, un meta-análisis realizado por Heffner et al<sup>37</sup> (que incluyó trabajos con talco, bleomicina, tetraciclina, *Corynebacterium parvum*, doxiciclina) demostró que más del 50% de pacientes con pH bajo en líquido pleural, tuvo éxito en la pleurodesis, poniendo de manifiesto su poco valor como predictor de eficacia. Aunque otro meta-análisis posterior del mismo grupo<sup>170</sup>, concluyó que el valor del pH era más útil en estimar el fracaso de la pleurodesis, que la supervivencia a 3 meses. Ambos meta-análisis de Heffner<sup>37,170</sup>, no especifican los métodos utilizados para la determinación del pH.

La asociación entre el pH bajo en líquido pleural y el fracaso de la pleurodesis, podría explicarse por una mayor actividad tumoral en la cavidad pleural, con la disfunción de la membrana pleural secundaria, y una mayor actividad metabólica que favorezca la reacumulación de líquido y por tanto una pleurodesis fallida.

- Glucosa en líquido pleural.- Al ser analizada como variable continua y con punto de corte en 60 mg/dl (valor referido por la literatura) mostró que a menor valor, mayor porcentaje de casos con fracaso, lo que coincide con los resultados del estudio de Martínez-Moragón et al<sup>160</sup>.

Se desconoce el mecanismo por el cual los niveles bajos de glucosa se asocian a fracaso de la pleurodesis.

- LDH en líquido pleural.- Al ser analizada como variable continua y con punto de corte en 550 U/l (según la distribución de terciles y cuartiles) y 600 U/l (valor referido por la literatura), mostró que valores elevados se asociaron a mayor porcentaje de casos con fracaso, coincidiendo con lo descrito por Martínez Moragón et al<sup>160</sup>.

- Proteínas totales en líquido pleural.- Valores menores de 3 mg/l de proteínas totales se asociaron a mayor probabilidad de fracaso. No existen datos en la literatura al respecto.

- Características del drenaje endotorácico.- El porcentaje de casos con pleurodesis fallida fue mayor al utilizar tubos endotorácicos de menor calibre. Sin embargo, no se puede concluir que esto fuera la causa del fracaso ya que el estudio no fue diseñado con este objetivo. La duración del drenaje fue menor en aquellos casos con éxito completo lo cual, probablemente, sea consecuencia de la eficacia y no la causa.

## *2. Descripción de la eficacia según el agente sinfisante utilizado.-*

Cada centro participante utilizó el agente sinfisante y la dosis que de forma habitual emplea. El mayor porcentaje de casos con éxito completo se encontró en el grupo tratado con talco seco mientras que el mayor número de casos con pleurodesis fallidas se encontró en el grupo tratado con tetraciclina.

La mediana de edad fue mayor en los casos tratados con doxiciclina. Aquellos en los que se utilizó tetraciclina tuvieron mayor tamaño del derrame pleural y valores en líquido pleural más bajos de glucosa, ambas características asociadas a fracaso de la pleurodesis<sup>160</sup>. Los casos tratados con talco en suspensión presentaron valores en líquido pleural más bajos de pH y más altos de LDH, ambas características relacionadas también a fracaso de la pleurodesis<sup>34,130,160</sup>. Los grupos tratados con tetraciclina y doxiciclina fueron los que utilizaron drenajes de menor calibre.

### *3. Variables relacionadas a la eficacia según el agente sinfisante utilizado.-*

#### *3.1 Tetraciclina*

Se realizó pleurodesis con tetraciclina en 51 casos. La tasa de éxito completo fue 42% mientras que la tasa de éxito parcial y fracaso fue 29%, respectivamente. El estudio retrospectivo de Martínez-Moragon et al<sup>159</sup>, que incluyó 91 pacientes con derrame pleural maligno, valoró la respuesta a la pleurodesis con tetraciclina a los 3 meses y describió un 30% de respuesta completa, 37% de respuesta parcial y 33% de fracaso. En otro estudio realizado por el mismo grupo<sup>160</sup>, valoraron la respuesta a los 6 meses y describieron un 52,7% de respuesta completa, 30,9% de respuesta parcial y 16,3% de fracaso aunque utilizaron tetraciclina (n=98) o bleomicina (n=22) para la realización de pleurodesis. En la revisión bibliográfica de Zarogoulidis et al<sup>165</sup>, se describe una tasa de éxito de la tetraciclina del 50-92%.

La dosis de tetraciclina más utilizada fue 2 gramos. Tampoco existe consenso al respecto, ya que algunos autores utilizan dosis de 500 mg, 1 gramo, 1,5 gramos y otros 20 mg/kg<sup>47,48,159,160</sup>.

##### *3.1.1 Variables asociadas*

- El índice de Karnofsky fue menor en los casos con pleurodesis fallida, aunque sin alcanzar significación estadística. Diversos estudios han demostrado que un índice de Karnofsky menor de 70, se asocia a mayor probabilidad de fracaso<sup>159,160</sup>.
- No se encontraron diferencias en la respuesta de la pleurodesis según el valor del pH o la glucosa en líquido pleural, coincidiendo con lo descrito en un estudio de Martínez-Moragon<sup>159</sup>. Sin embargo, en otro trabajo realizado por el mismo grupo<sup>160</sup>, describieron que valores de glucosa menores de 60 mg/dl y de pH menores de 7,20, se asociaron a mayor probabilidad de fracaso. El estudio de Sahn et al<sup>35</sup>, mostró que valores de pH menores de 7,30, presentaban peor respuesta a la pleurodesis.

- Las proteínas totales, al ser estudiadas como valor continuo, presentaron una diferencia estadísticamente significativa. Este resultado es poco valorable, debido a que tanto los casos con éxito completo como con fracaso, presentaron la misma mediana y un rango intercuartil similar. Es posible que este hallazgo esté influido por el pequeño tamaño de la muestra. El estudio de Martínez-Moragón<sup>159</sup> no mostró asociación entre el valor de las proteínas totales en líquido pleural y la respuesta a la pleurodesis.

- La LDH, al ser analizada como valor continuo, no mostró diferencias significativas. Los estudios publicados describen que valores elevados de LDH se asocian a peor respuesta a la pleurodesis<sup>159,160</sup>.

- Dosis menores o iguales a 2 gramos se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito completo, aunque este resultado debe ser tomado con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra. El estudio de Martínez-Moragón<sup>159</sup> utilizó 1-1,5 gramos y no encontró asociación entre la dosis empleada y el resultado de la pleurodesis.

### *3.2 Doxiciclina*

Se incluyeron 62 casos. La tasa de éxito completo fue 48%, de éxito parcial 25% y de fracaso 27%. La dosis más utilizada fue 500 mg coincidiendo con la dosis utilizada en el estudio prospectivo de Porcel et al<sup>61</sup>, que incluyó 34 pacientes con derrame pleural maligno y la tasa de éxito completo fue 55%, de éxito parcial 26% y de fracaso 19%. Pulsiripunya et al<sup>59</sup> realizaron pleurodesis en 31 casos con derrame pleural maligno, utilizando también 500 mg de doxiciclina, y el 92% de los pacientes mantuvieron la respuesta a los 3 meses (no especifican si total o parcial). No hubo fracasos en los 5 casos evaluados a los 6 meses, ni en los 2 valorados al año. El estudio de Seaton et al<sup>60</sup>, que incluyó 47 pacientes con derrame pleural maligno, sometidos a pleurodesis con 500 mg de doxiciclina mostró que al mes, el 81% presentó respuesta completa, el 14% respuesta parcial y el 5% fracasó. Heffner et al<sup>56</sup> estudiaron pacientes con derrame pleural maligno (n=27) y fístula broncopleural persistente (n=4), sometidos a pleurodesis con 500-1000 mg de doxiciclina (y una segunda dosis de 500 mg, si el drenaje a través del tubo endotorácico era mayor a 100 ml/día, en las 24-72 horas siguientes al procedimiento). En el grupo de pacientes con derrame pleural maligno, la eficacia

a los 3 meses fue del 65%; además, los casos que recibieron 1000 mg de doxiciclina presentaron mayor tasa de éxito, sin requerir una segunda dosis, aunque sin alcanzar significación estadística.

Se han utilizado otras dosis de este agente pleurodésico, como en el caso de Herrington et al<sup>57</sup>, quienes utilizaron 1000 mg de doxiciclina en dosis única en 27 pacientes con derrame pleural (maligno y no maligno) y neumotórax refractario. De los 12 casos con derrame pleural maligno, al valorar la respuesta al mes, el 67% presentó respuesta completa, el 16,5% respuesta parcial y el 16,5% fracasó. Incluso, el grupo liderado por Prevost<sup>58</sup> utilizó dosis mayores a 2000 mg en 16 casos de derrame pleural maligno y la eficacia valorada al mes, mostró 46% de éxito completo, 36% de éxito parcial y 16% de fracaso. El estudio realizado en conejos sanos por Hurewitz<sup>54</sup> demostró que concentraciones de doxiciclina de 10 mg/kg era suficiente para producir pleurodesis.

### *3.2.1 Variables asociadas*

- No se encontraron diferencias en la respuesta a la pleurodesis según el índice de Karnofsky, ni los valores en líquido pleural de pH, proteínas totales y LDH. No existen trabajos publicados que estudien este aspecto.

- Al analizar la glucosa en líquido pleural como valor continuo no mostró diferencias significativas; sin embargo, al estudiarlo con punto de corte en 60 mg/dl, se observó que valores mayores se asociaron a mayor porcentaje de casos con éxito completo aunque este resultado debe tomarse con cautela debido al pequeño tamaño de la muestra. Actualmente, no hay trabajos en la literatura que muestren asociación entre los niveles de glucosa pleural y la eficacia de la pleurodesis con doxiciclina.

### *3.3 Talco*

El talco es el agente esclerosante de elección según la última revisión Cochrane<sup>77</sup> (está prevista una actualización en 2015). La revisión sistemática de Tan et al<sup>78</sup>, que incluyó 2053 pacientes con derrame pleural maligno, demostró que el talco es efectivo y confirmó que debe ser el agente pleurodésico de elección.

En el presente estudio, se incluyeron 277 casos sometidos a pleurodesis con talco seco y 16 con talco en suspensión. La tasa de éxito completo fue del 66% y de éxito parcial del 20%. Al considerar solo el talco seco, el porcentaje de éxito completo fue 68% y de éxito parcial 18% mientras que en el caso de talco en suspensión, el porcentaje de éxito completo y parcial fue 37,5% en ambos casos. En la literatura se describe una tasa de éxito del talco entre 70-100%<sup>42,78,83,165,171</sup> y del talco seco entre 72-96%<sup>83-89,172</sup>. Sin embargo, la comparación es complicada debido al uso de distintas definiciones de eficacia, periodos de seguimiento diversos y la variabilidad en el número de casos incluidos.

En cuanto a la dosis, la más utilizada en talco fue 5 gramos coincidiendo con lo recomendado por la guía americana<sup>10</sup>, aunque en estudios previos (retrospectivos, prospectivos, ensayos clínicos, reportes de casos) las dosis varían, llegando a emplear hasta 10 gramos de talco en suspensión<sup>75,91,92,102-104,106,107,123,124</sup>.

Sobre cuál de las 2 presentaciones de talco es la mejor existen resultados contradictorios. Uno de los estudios con mayor número de casos incluidos es el de Dresler et al<sup>79</sup> que comparó ambas presentaciones y mostró una eficacia similar en ambos grupos, aunque la respuesta fue valorada a los 30 días posteriores a la pleurodesis y no siguió los criterios de eficacia planteados por las guías<sup>10,21</sup>. Sin embargo, al analizar el subgrupo de casos cuyo origen era pulmón o mama, el talco seco fue mejor. Existen estudios con menor número de población<sup>76,80</sup>, o incluso en modelo animal<sup>173</sup>, que también demuestran una eficacia similar en ambas presentaciones. Por otro lado, Stefani et al<sup>81</sup> concluyeron que el talco seco fue mejor que el talco en suspensión. Cabe resaltar, que este estudio fue prospectivo aunque no aleatorizado por lo que seleccionaron aquellos pacientes con alto riesgo quirúrgico, mala situación basal y una supervivencia esperada menor de 3 meses para realizar la pleurodesis con talco en suspensión, lo cual podría haber sesgado los resultados ya que los pacientes tratados con este agente sinfisante fueron los que tenían peor pronóstico. A su favor, es uno de los estudios con mayor periodo de seguimiento (5 años) y que valora la eficacia según las guías<sup>10,21</sup>. Otro estudio aleatorizado<sup>82</sup> respalda este resultado y un meta-análisis publicado recientemente, que incluyó 20 ensayos clínicos con más de 1500 pacientes y comparó distintos métodos, también concluyó que el talco fue el agente sinfisante más eficaz y que su presentación en talco seco fue mejor que en

suspensión<sup>174</sup>. Recientemente, se ha publicado el protocolo de un ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico que se llevará a cabo en el Reino Unido cuyo objetivo es comparar la tasa de éxito de la pleurodesis con talco seco y con talco en suspensión que incluirá aproximadamente 330 pacientes con derrame pleural maligno y cuyo resultado primario será determinar la tasa de fracaso a los 3 meses con un periodo de seguimiento de 6 meses<sup>175</sup>. En el presente estudio, la tasa de éxito completo fue mayor en el grupo tratado con talco seco que en el tratado con talco en suspensión aunque la comparación es difícil debido al pequeño número de casos incluidos en el último grupo y por ello, sólo se puede realizar una descripción de las variables demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico en dichos casos.

### *3.3.1 Variables asociadas*

- Índice de Karnofsky.- En el grupo tratado con talco seco, hubo asociación entre un índice de Karnofsky bajo (estudiado tanto como valor continuo como con punto de corte en 80) y fracaso de la pleurodesis. En el análisis descriptivo de los casos tratados con talco en suspensión no se observó esta característica, en probable relación al pequeño tamaño de la muestra. En el estudio de Yildirim et al<sup>130</sup>, en el análisis univariante, el índice de Karnofsky mostró relación con la respuesta de la pleurodesis pero al realizar la regresión logística no alcanzó significación estadística.

- Líquido pleural hemático.- En el grupo tratado con talco seco, el líquido pleural no hemático se asoció a mayor porcentaje de casos con éxito completo. En el grupo tratado con talco en suspensión sólo hubo un caso con líquido pleural hemático el cual tuvo éxito parcial. No hay trabajos previos con talco que asocien la presencia de líquido pleural hemático con la respuesta de la pleurodesis.

- Tamaño del derrame pleural.- En el grupo tratado con talco seco, al estudiar esta característica como valor continuo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos de eficacia. Sin embargo, al analizarlo con punto de corte en 80%, se observó que a menor tamaño existía mayor porcentaje de casos con éxito completo. En los casos tratados con talco en suspensión, el tamaño del derrame pleural fue similar en los 3 grupos de eficacia. No

disponemos de literatura con talco que asocie esta característica con la eficacia de la pleurodesis.

- Origen del tumor.- En los casos tratados con talco seco, aquellos con un origen del tumor distinto a mesotelioma, presentaron mayor porcentaje de pleurodesis exitosa. De los casos tratados con talco en suspensión, solo 3 tuvieron al mesotelioma como origen del tumor. En este sentido, el estudio retrospectivo de Bielsa et al<sup>131</sup> mostró que el mesotelioma y el pulmón como orígenes del tumor, se asociaron a peor respuesta de la pleurodesis. Sin embargo, el estudio realizado por el grupo de Kolschmann et al<sup>83</sup>, que incluyó 102 casos, mostró que el origen del derrame pleural no se asoció a la eficacia de la pleurodesis, pero este estudio tuvo un periodo de seguimiento de 6 meses y no utilizó los criterios establecidos por las guías.

Los derrames pleurales malignos secundarios a mesotelioma tienen valores de pH bajos, probablemente debido al marcado engrosamiento pleural que presentan, y esto podría explicar su asociación con el fracaso de la pleurodesis.

- pH en líquido pleural.- En el grupo tratado con talco seco, al analizar esta variable como valor continuo y con punto de corte en 7,20 (valor referido en la literatura) y 7,31 (primer tercil), se observó que los casos con pleurodesis fallida presentaron menor pH. De los 2 puntos de corte utilizados, 7,31 presentó mayor especificidad aunque algo menos de sensibilidad. En este grupo de casos, el pH fue el parámetro que mostró mayor área bajo la curva, en comparación con la glucosa y la LDH.

En el grupo tratado con talco en suspensión, los casos que fracasaron también presentaron menor pH.

El trabajo de Yildirim et al<sup>130</sup> mostró que sólo el pH y el adenosin deaminasa (ADA) en líquido pleural fueron predictores independientes de eficacia de la pleurodesis aunque el periodo de seguimiento fue de 30 días. Otro estudio realizado por el mismo grupo<sup>129</sup> mostró que los pacientes con pleurodesis fallida presentaron valores más bajos de ADA, pH y albúmina en líquido pleural pero al comparar las áreas bajo la curva, el ADA fue el mejor parámetro; nuevamente el periodo de seguimiento fue solo de 30 días. El estudio prospectivo de Crnjac et

al<sup>176</sup> también describe peor eficacia de la pleurodesis con valores de pH en líquido pleural menores de 7,30. Sin embargo, hay trabajos que no encuentran asociación entre el pH y la eficacia. Tal es el caso de Aelony et al<sup>177</sup> quienes describen una eficacia a los 30 días del 84% en pacientes con derrame pleural maligno con pH menor o igual a 7,30 sometidos a pleurodesis con talco seco, incluso el subgrupo de casos con pH menor o igual a 7,20 presentó una eficacia al mes del 80%; cabe resaltar que la muestra incluida fue pequeña. El meta-análisis de Heffner et al<sup>37</sup> demostró que más del 50% de pacientes con pH bajo en líquido pleural tuvo éxito en la pleurodesis, poniendo de manifiesto su bajo valor como predictor de eficacia, aunque incluyó trabajos con distintos agentes sinfisantes y solo valoró la respuesta como éxito o fracaso. Posteriormente, el mismo grupo realizó otro meta-análisis<sup>170</sup>, donde concluyeron que el pH, de ofrecer información sobre la probabilidad de fracaso, lo hacía mejor como valor continuo que utilizando algún punto de corte.

\* pH en el subgrupo de casos con mesotelioma como origen del tumor.- Los casos con mesotelioma como origen del tumor presentaron un pH ácido lo que coincide con lo descrito por Rodríguez-Panadero et al<sup>136</sup> y que refiere puede ser secundario al marcado engrosamiento pleural que presentan. Además, los casos secundarios a mesotelioma con pleurodesis fallida presentaron valores de pH aún menores que los casos con éxito.

- Glucosa en líquido pleural.- En el grupo tratado con talco seco, al analizar esta variable como valor continuo y con punto de corte en 60 mg/dl (valor referido en la literatura), se observó que los casos con pleurodesis fallida presentaron menor valor de glucosa. El área bajo la curva de este parámetro fue ligeramente menor que el del pH. En el grupo tratado con talco en suspensión, la mediana de glucosa fue menor en los casos con pleurodesis fallida. El trabajo retrospectivo de Pantazopoulos concluyó que la glucosa fue el único predictor independiente de eficacia de la pleurodesis aunque el agente sinfisante utilizado fue la bleomicina y la respuesta fue valorada al mes<sup>178</sup>. En el estudio de Rodríguez-Panadero et al<sup>34</sup>, donde sí realizaron la pleurodesis con talco seco, concluyeron que a menor valor de pH y glucosa en líquido pleural existía mayor riesgo de fracaso, aunque valoraron la respuesta al mes e incluyeron un número reducido de casos. Yildirim

et al<sup>129,130</sup> no encontraron asociación entre esta variable y la respuesta a la pleurodesis con talco.

- LDH en líquido pleural.- En el grupo tratado con talco seco, al analizar esta variable como valor continuo y con punto de corte en 550 U/l (según la distribución de terciles y cuartiles) y 600 U/l (valor referido en la literatura), se observó que los casos con pleurodesis fallida presentaron mayor valor de LDH. El área bajo la curva de este parámetro fue menor que el del pH y la glucosa. En el grupo tratado con talco en suspensión, la mediana de LDH fue mayor en los casos con pleurodesis fallida. Los 2 estudios de Yildirim et al<sup>129,130</sup> no encontraron asociación entre esta variable y la respuesta a la pleurodesis.

- Proteínas en líquido pleural.- En el grupo tratado con talco seco, al analizar esta variable como valor continuo, no se encontraron diferencias; sin embargo, al estudiarlo con punto de corte en 3 mg/l (según la distribución de terciles y cuartiles), se observó mayor porcentaje de éxito completo cuando las proteínas totales eran mayores a 3 mg/l. Aunque este resultado puede estar alterado por la escaso número de casos con valores menores o iguales al punto de corte. En el grupo tratado con talco en suspensión, esta variable fue similar en los 3 grupos de eficacia. Los 2 estudios de Yildirim et al<sup>129,130</sup> no encontraron asociación entre esta variable y la respuesta a la pleurodesis.

- Dosis utilizada.- En el grupo tratado con talco seco, se observó mayor porcentaje de fracaso cuando se utilizaron 5 gramos o menos. El estudio retrospectivo de Aydogmus et al<sup>132</sup> no encontró asociación entre esta variable y la eficacia de la pleurodesis con talco en suspensión.

### 3.3.2 *Análisis multivariante*

Para evaluar el poder de predicción de las variables asociadas a la pleurodesis con talco seco, en presencia de otras covariables, se realizó un estudio multivariante por medio de una regresión logística.

Para ello, se incluyeron variables clínicas y del derrame pleural. Cada una de las variables seleccionadas había sido descrita previamente por otros autores en relación a la eficacia de la pleurodesis.

En una primera aproximación, se midió la fuerza de asociación de cada variable con la variable dependiente (éxito o fracaso), seleccionándose para su valoración en la fórmula de predicción, aquellas variables que en nuestro estudio se encontraban más relacionadas con la eficacia de la pleurodesis. Posteriormente, con estas variables, y modificando el nivel de significación para formar parte de la fórmula, se construyeron varios modelos de regresión logística.

La fórmula que consiguió mayor nivel de predicción entre las estudiadas, incluía las siguientes variables:

- Índice de Karnofsky.- Como variable continua.
- pH en líquido pleural.- Como variable continua.
- Mesotelioma como origen del tumor.- Como variable dicotómica (sí o no).

Con respecto al modelo de regresión logística obtenido, de los estimadores de la potencia de cada variable dentro del modelo, el que presenta mayor relevancia es el odds ratio.

Los trabajos en los que se ha realizado análisis multivariante, incluyendo estos parámetros son:

- El estudio de Yildirim et al<sup>130</sup> donde el índice de Karnofsky, en el análisis univariante, mostró relación con la respuesta de la pleurodesis pero en el análisis multivariante no alcanzó significación estadística.

- El estudio de Bielsa et al<sup>131</sup> mostró, en la regresión logística, que el tipo de tumor era un predictor independiente de eficacia de la pleurodesis, sin que influya el agente sinfisante utilizado (en este trabajo se empleó talco seco y doxiciclina). Además, demostraron que el mesotelioma y pulmón como orígenes del tumor se asociaron a peor respuesta de la pleurodesis.
- En los análisis multivariantes de Yildirim et al<sup>130</sup> y Crnjac et al<sup>176</sup>, el pH en líquido pleural fue un predictor independiente de eficacia de la pleurodesis.

## II) SUPERVIVENCIA

Se incluyeron 469 casos con derrame pleural maligno a los que se realizó pleurodesis con el agente sinfisante utilizado de forma habitual en el hospital de referencia (tetraciclina, doxiciclina, talco seco o en suspensión). El origen con mayor supervivencia fue la mama seguida por el mesotelioma, el ovario y el origen hematológico. En el estudio de Barbetakis et al<sup>89</sup> también fue la mama el origen con mayor supervivencia aunque el segundo lugar lo ocupó el ovario, seguido por el linfoma y el mesotelioma. Mientras que en el estudio de Kolschmann et al<sup>83</sup>, el mesotelioma presentó mayor supervivencia, seguido por la mama.

La mediana de supervivencia fue de 8,6 meses, similar a la encontrada en el estudio retrospectivo de Laisaar et al<sup>107</sup> que incluyó 98 pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis con talco seco.

Los factores asociados fueron:

- Índice de Karnofsky.- Los casos con un índice de Karnofsky menor de 80 presentaron menor supervivencia tanto en la población general como en aquellos tratados con talco seco y doxiciclina. En el grupo tratado con tetraciclina, también se observó menor supervivencia cuando el índice de Karnofsky fue menor de 80 (pero no alcanzó significación estadística). Esta variable ha sido muy estudiada y se ha demostrado su asociación con la supervivencia en pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis en diversos trabajos<sup>89,125-8</sup>. Esta relación

podría deberse a que un índice de Karnofsky bajo se asocia, de por sí, a un peor pronóstico de la enfermedad.

- Glucosa en líquido pleural.- Los casos con valores de glucosa menores o iguales a 60 mg/dl presentaron menor supervivencia tanto en la población general como en aquellos tratados con talco seco. En los casos tratados con doxiciclina y tetraciclina, también se observó menor supervivencia con valores menores o iguales al punto de corte, pero sin alcanzar significación estadística. Los trabajos realizados por Ozyurtkan et al<sup>128</sup> y Rodríguez-Panadero et al<sup>179</sup>, describieron menor supervivencia en pacientes con niveles bajos de glucosa en líquido pleural, aunque el estudio de Burrows et al<sup>126</sup> descartó este parámetro como variable predictora.

- pH en líquido pleural.- Los casos con pH menor de 7,20 tuvieron menor supervivencia en la población general y en el grupo tratado con doxiciclina, aunque sin presentar diferencias estadísticamente significativas, mientras que en el grupo tratado con talco seco sí alcanzó significación estadística. Llama la atención que en los casos tratados con tetraciclina, la supervivencia fue mayor cuando el pH fue menor de 7,20, aunque este resultado puede estar influido por el escaso número de casos (n=5) con pH menor de 7,20. El estudio de Rodríguez-Panadero et al<sup>179</sup> mostró menor supervivencia con valores de pH en líquido pleural menores de 7,35 al igual que el trabajo de Sahn et al<sup>35</sup>, aunque este último utilizó como punto de corte 7,30. Good et al<sup>180</sup> en su estudio con 5 pacientes con derrame pleural maligno, 3 con pH menor de 7,30 y 2 con pH mayor de 7,30, observaron menor supervivencia en aquellos casos con pH bajo, en probable relación a la mayor afectación pleural. El trabajo de Bielsa et al<sup>181</sup> demostró, que al excluir los casos cuyo origen del derrame pleural maligno fue mesotelioma, la supervivencia fue menor cuando el pH en líquido pleural fue menor de 7,30. Sin embargo, el meta-análisis de Heffner et al<sup>36</sup> mostró que, a pesar de existir correlación entre el pH y la supervivencia, este no era un buen parámetro para seleccionar a los pacientes para la realización de pleurodesis, basándose en la supervivencia estimada según el valor del pH. Dicho resultado fue confirmado por otro meta-análisis del mismo grupo que analizó la capacidad del pH de identificar aquellos pacientes con mortalidad precoz (a los 3 meses de realizada la pleurodesis)<sup>170</sup>.

Una posible explicación, que asocie un pH bajo en líquido pleural y peor supervivencia, podría ser la mayor afectación tumoral a nivel de la cavidad pleural.

- pH y glucosa en líquido pleural.- Se analizaron ambos criterios juntos (valor de pH menor de 7,20 y glucosa menor de 60 mg/dl). Los casos que cumplían ambos criterios tuvieron menor supervivencia en la población general y en el grupo tratado con talco seco, alcanzando significación estadística solo en este último. En los casos tratados con tetraciclina, se observó mayor supervivencia cuando cumplían ambos criterios aunque, probablemente, este resultado este influido por el escaso número de casos (n=4) que cumplían estas condiciones. No se realizó este análisis en el grupo tratado con doxiciclina ya que solo un caso tenía pH menor de 7,20 y glucosa menor de 60 mg/dl. Sanchez-Armengol et al<sup>182</sup> realizaron un estudio prospectivo con 125 casos sometidos a pleurodesis con talco seco y encontraron menor supervivencia en aquellos con valores bajos de glucosa (menor de 60 mg/dl) y de pH (menor de 7,20) tanto en los tumores quimiosensibles como en los quimioresistentes. El trabajo de Rodríguez-Panadero et al<sup>179</sup> también mostró menor supervivencia en aquellos casos con glucosa menor de 60 mg/dl y pH menor de 7,35, en probable relación a la extensión tumoral en la pleura.

\* Tumor de alto/bajo riesgo, pH y glucosa en líquido pleural.- En la población estudiada no se encontraron diferencias según el origen del tumor fue de alto o bajo riesgo, valor de pH menor de 7,20 y glucosa menor de 60 mg/dl. El meta-análisis de Heffner et al<sup>36</sup> mostró que la combinación del pH y la presencia de un tumor de alto riesgo presentaba un bajo valor predictivo de supervivencia.

- Origen del tumor.- La supervivencia fue mayor en los casos cuyo origen fue mesotelioma, aunque sin alcanzar significación estadística, tanto en la población general como en el grupo tratado con talco seco. No se analizó este aspecto en el grupo tratado con doxiciclina y tetraciclina ya que no hubo casos cuyo origen fuera mesotelioma. El estudio de Lumachi et al<sup>183</sup>, que incluyó 35 casos sometidos a pleurodesis con talco seco, no encontró relación entre la supervivencia y el origen del tumor. Sin embargo, Rodríguez-Panadero et al<sup>136</sup> describieron mayor supervivencia cuando el origen del tumor fue mesotelioma y no carcinoma pleural metastásico. Kolschmann et al<sup>83</sup> también encontraron mejor supervivencia en los

casos con mesotelioma y peor expectativa de vida cuando el origen fue pulmonar. El estudio de Bielsa<sup>181</sup>, apoya estos resultados, y muestra que el tipo de tumor influye en la supervivencia de pacientes con derrame pleural maligno, siendo el mesotelioma el que tiene mejor supervivencia.

### III) COMPLICACIONES

De los 469 casos incluidos, 19,62% presentaron complicaciones (un caso podía presentar más de una) asociadas a la pleurodesis.

#### *1. Tetraciclina*

Las 3 complicaciones asociadas a la pleurodesis fueron fiebre, insuficiencia respiratoria aguda y trombosis. La fiebre y el dolor torácico son las complicaciones descritas más frecuentes<sup>47-49,159</sup>. Otros efectos secundarios son el fracaso renal agudo<sup>48</sup>, el implante tumoral en el punto de inserción del tubo endotorácico<sup>47</sup>, la “quemadura” de la pleura asociada al uso de altas dosis de tetraciclina (7 gramos)<sup>49</sup>, el pnoneumotórax con fístula broncopleurales<sup>184</sup>, el derrame tabicado residual y el neumotórax<sup>159</sup>.

#### *2. Doxiciclina*

El dolor torácico fue la complicación más frecuente (20/67, 30%), seguida por la fiebre (8/67, 12%), coincidiendo con lo descrito en la literatura<sup>57-61,67</sup>. Otros efectos secundarios que se encontraron en el presente trabajo, aunque en menor proporción, fueron la trombosis, el empiema, el enfisema subcutáneo y el neumomediastino. Se han descrito otras complicaciones como náuseas<sup>67</sup>, hipotensión<sup>58</sup>, hemoptisis<sup>59</sup>, neumotórax<sup>61</sup> e insuficiencia respiratoria aguda<sup>62</sup>.

#### *3. Talco*

Existen diversas hipótesis sobre el desarrollo de complicaciones con el uso del talco. Una de ellas es el tamaño de las partículas<sup>123</sup> donde se plantea que las partículas pequeñas (<10-15 µm) salen del espacio pleural a través de los poros pleurales parietales<sup>117</sup> y producen diseminación sistémica<sup>118,120,185</sup>. El estudio experimental en ratas de Fraticelli et al<sup>186</sup> demostró la ausencia de dispersión

sistémica al utilizar partículas de talco con un diámetro de 25  $\mu\text{m}$ . El ensayo clínico aleatorizado realizado por Maskell et al<sup>116</sup> que comparó el uso de talco mixto (incluía 50% de partículas con diámetro  $<15 \mu\text{m}$ ) versus talco graduado (incluía 50% de partículas con diámetro  $>25 \mu\text{m}$ ) encontró menor oxigenación sanguínea y aumento de la proteína C reactiva sérica al utilizar talco mixto, lo cual expresaba inflamación pulmonar y sistémica. Arellano-Orden et al<sup>187</sup> realizaron un estudio que incluyó 227 pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis con talco, de los cuales 103 recibieron un preparado de talco de partícula pequeña (50% con diámetro  $<10 \mu\text{m}$ ) y los 124 restantes recibieron un preparado de talco de partícula grande ( $<20\%$  con diámetro  $<10 \mu\text{m}$ ), y encontraron que aquellos tratados con el preparado de partícula pequeña presentaron mayor incremento de las citoquinas pro-inflamatorias tanto en suero como en líquido pleural que se asoció a mayor tasa de muertes tempranas. Otra teoría es la influencia de la dosis utilizada, aunque al respecto existen opiniones contradictorias. Weissberg et al<sup>188</sup>, tras más de 10 años de trabajar con talco, concluyeron que su uso menor o igual a 2 gramos eliminaba casi por completo el riesgo de complicaciones. Shekhar<sup>124</sup> realizó pleurodesis con talco en 24 pacientes con derrame pleural maligno a los que dividió en 2 grupos, en uno utilizó 5 gramos y en el otro utilizó 10 gramos, y encontró que la dosis de 5 gramos se asoció a menor número de complicaciones. Sin embargo, el trabajo realizado en ratas por Campos et al<sup>119</sup>, concluyó que la distribución sistémica del talco no fue dosis dependiente (aunque no mencionó el tamaño de la partícula utilizada).

De los 322 casos sometidos a pleurodesis con talco seco, 56 presentaron complicaciones (alguno más de una) y de los 21 tratados con talco en suspensión, 5 desarrollaron complicaciones (alguno más de una). Las complicaciones observadas fueron:

- Fiebre.- Fue la complicación más frecuente tanto en el grupo tratado con talco seco (15/322, 5%) como en suspensión (3/21, 14%), coincidiendo con lo descrito en la literatura<sup>123,189</sup>. En el estudio realizado por Diacon et al<sup>95</sup>, el 13% de los casos tratados con 5 gramos de talco seco, presentó fiebre. Mientras que el ensayo de Maskell et al<sup>116</sup> describió una incidencia del 41% en los pacientes tratados con talco mixto y del 4% en los tratados con talco graduado. Inoue et al<sup>191</sup> mostraron

que el 10,5% de los 57 pacientes con derrame pleural maligno, sometidos a pleurodesis con 4 gramos de talco seco o en suspensión, desarrolló fiebre después de realizado el procedimiento.

- Fuga aérea.- Fue la segunda complicación más frecuente en los casos tratados con talco seco (12/322, 4%); sin embargo, no se describió en el grupo tratado con talco en suspensión. En el estudio MesoVATS<sup>190</sup> fue una complicación poco frecuente ya que de los 73 pacientes que completaron la pleurodesis con talco (seco y en suspensión), se observó fuga aérea mayor de 2 días en 4 de ellos (5%) y mayor de 10 días, solo en uno (1%).

- Trombosis.- Fue la tercera complicación más frecuente en el grupo tratado con talco seco (8/322, 2,5%) y hubo 2 casos en aquellos tratados con talco en suspensión. En el estudio prospectivo de Janssen et al<sup>104</sup>, de los 558 pacientes sometidos a pleurodesis con talco seco, solo uno presentó embolismo pulmonar como complicación. Arellano-Orden et al<sup>187</sup> describieron una incidencia de eventos tromboticos de 4,9% en pacientes tratados con preparados de talco de partícula pequeña y de 1,6% en aquellos tratados con preparados de talco de partícula grande. En el estudio retrospectivo de Alfageme et al<sup>125</sup> de los 54 pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis con talco (seco o en suspensión), 6 (11%) desarrollaron trombosis (4 en la vena cava).

- Dolor torácico.- Fue la cuarta complicación más frecuente en el grupo tratado con talco seco (7/322, 2%); sin embargo, no se describió en el grupo tratado con talco en suspensión. Es referido por la literatura como una de las complicaciones más frecuentes<sup>123,189</sup>. En el estudio de Inoue<sup>191</sup>, el 14% de los casos sometidos a pleurodesis con talco, desarrolló dolor torácico.

- Empiema.- Fue la quinta complicación más frecuente en el grupo tratado con talco seco (5/322, 1,5%) y solo hubo un caso en el grupo tratado con talco en suspensión. Es una complicación poco frecuente<sup>186</sup>. En el estudio prospectivo de Terra et al<sup>192</sup>, de las 52 pleurodesis con 3 gramos de talco en suspensión que se realizaron por derrame pleural maligno, solo una de ellas desarrolló empiema. El estudio retrospectivo de Alfageme et al<sup>125</sup> mostró que, de los 54 pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis con talco (seco o en suspensión), solo 2 desarrollaron esta complicación.

- Insuficiencia respiratoria aguda.- Se describieron 2 casos en el grupo tratado con talco en suspensión y uno en el tratado con talco seco, que incluso requirió ventilación mecánica invasiva. En una encuesta realizada a 859 neumólogos, más de la mitad, reportó el desarrollo de insuficiencia respiratoria después de la pleurodesis con talco<sup>84</sup>. La revisión retrospectiva realizada por Sahn<sup>108</sup>, en la que se incluyeron 4030 pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis con talco, describió que el 1% presentó esta complicación. El estudio de Leuzzi et al<sup>123</sup>, que incluyó 401 pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis con talco seco a dosis variables (rango de 2 a 28 gramos), sólo mostró 2 casos con insuficiencia respiratoria aguda. Gonzalez et al<sup>105</sup> analizaron 142 pleurodesis con talco seco realizadas en 138 pacientes por derrame pleural recurrente o neumotórax espontáneo (la principal causa fue el derrame pleural maligno) y encontraron que 12 pacientes presentaron disnea con mayor requerimiento de oxígeno, desarrollada en las 72 horas post pleurodesis. Campos et al<sup>106</sup> describieron 4 casos de insuficiencia respiratoria que ocurrieron 24-48 horas después de la pleurodesis con talco seco. El mismo grupo revisó 15 años de experiencia de realizar pleurodesis con dicho agente sinfisante y encontraron que el 1,3% de casos presentó insuficiencia respiratoria<sup>87</sup>. En el estudio de Dresler et al<sup>79</sup> describieron el desarrollo de esta complicación en el 4% de los casos tratados con talco en suspensión y en el 8% de los tratados con talco seco. En una revisión de 73 pleurodesis con talco en suspensión realizadas en 56 pacientes, sólo se encontró un caso de insuficiencia respiratoria<sup>75</sup>. Sin embargo, una serie francesa de 360 pleurodesis con talco, no reportó esta complicación<sup>86</sup>.

- Otras complicaciones.- Presentes en el grupo tratado con talco seco, aunque en menor proporción, neumotórax, infección de herida quirúrgica, fuga líquida, enfisema subcutáneo (descrito en la literatura<sup>189</sup>) e implante tumoral. Además, hubo casos puntuales de cuadro anginoso, disnea, derrame pericárdico (también descrito como complicación por Janssen et al<sup>104</sup>), drenaje hemorrágico (descrito en la literatura<sup>189</sup>), fistula broncopleural (el estudio retrospectivo de Alfageme et al<sup>125</sup> mostró que de los 54 pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis con talco, 2 desarrollaron esta complicación) e hidroneumotórax.

- Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).- No hubo casos con esta complicación. El estudio prospectivo, multicéntrico, de Janssen et al<sup>104</sup> que incluyó 558 pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis con 4 gramos de talco seco de partícula grande, no encontraron casos con SDRA. Gonzalez et al<sup>105</sup>, en 142 pleurodesis con talco seco, no encontraron casos con SDRA y este resultado se repite en otros estudios<sup>88,92</sup>. La incidencia descrita varía del 1,3% de Dresler et al<sup>79</sup> al 9% de Rehse et al<sup>100</sup> y Colt et al<sup>101</sup>.

- Neumonitis aguda.- No hubo casos con esta complicación, cuya etiología podría estar relacionada al tamaño de la partícula utilizada<sup>105</sup>. Bouchama et al<sup>109</sup> describieron un caso de neumonitis aguda con derrame pleural bilateral después de la instilación de 2 gramos de talco.

En cuanto a las limitaciones del presente estudio, al ser multicéntrico y seguir la práctica habitual de cada centro, pueden existir sesgos ya que a pesar de intentar seguir la misma metodología para la realización de la pleurodesis y para el análisis de los parámetros bioquímicos en el líquido pleural, pueden haber diferencias en el procedimiento o al momento de seleccionar a los pacientes. Además, la variación en el número de casos incluidos por los distintos hospitales, puede haber influido en el resultado dada la predominancia de un hospital que fue el que incluyó mayor número de casos. Por último, en el análisis de supervivencia, no se consideraron factores que pueden influir en ella como el estadio de la neoplasia o el tratamiento oncológico asociado (quimioterapia y/o radioterapia), por lo que no se pudo realizar mayores análisis estadísticos.

## C O N C L U S I O N E S

Los resultados obtenidos en el presente estudio, permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. Las variables asociadas a fracaso de la pleurodesis en pacientes con derrame pleural maligno fueron un índice de Karnofsky menor de 80 y una ocupación, por el líquido pleural, mayor del 80% del hemitórax. También se asociaron parámetros bioquímicos en líquido pleural con el fracaso, como valores bajos de pH y glucosa, proteínas totales menores de 3 mg/l y valores elevados de LDH.

1.1 No se encontraron variables, con significación estadística, asociadas a la eficacia clínico-radiológica de la pleurodesis con tetraciclina.

1.2 No se encontraron variables, con significación estadística, asociadas a la eficacia clínico-radiológica de la pleurodesis con doxiciclina.

1.3 Las variables asociadas a fracaso de la pleurodesis con talco seco fueron un índice de Karnofsky menor de 80, el aspecto hemático del líquido pleural, el mesotelioma como origen del tumor y una ocupación, por el líquido pleural, mayor del 80% del hemitórax. Los parámetros bioquímicos en líquido pleural asociados a fracaso fueron valores bajos de pH y glucosa, proteínas totales menores de 3 mg/l y valores elevados de LDH. Además, dosis menores o iguales a 5 gramos, se asociaron a peor respuesta a la pleurodesis.

1.3.1 En el análisis multivariante, las variables predictoras de eficacia de la pleurodesis con talco seco fueron el índice de Karnofsky, el mesotelioma como origen del tumor y el pH en líquido pleural.

2. Las variables asociadas a una menor supervivencia de pacientes con derrame pleural maligno sometidos a pleurodesis fueron un índice de Karnofsky menor de 80, un pH menor de 7,20 y una glucosa menor de 60 mg/dl en líquido pleural.

3. La eficacia de la pleurodesis química (utilizando tetraciclina, doxiciclina, talco seco y en suspensión) fue 60% éxito completo, 22% éxito parcial y 18% fracaso.

3.1 La eficacia de la pleurodesis con tetraciclina fue 42% éxito completo, 29% éxito parcial y 29% fracaso.

3.2 La eficacia de la pleurodesis con doxiciclina fue 48% éxito completo, 25% éxito parcial y 27% fracaso.

3.3 La eficacia de la pleurodesis con talco seco fue 68% éxito completo, 18% éxito parcial y 14% fracaso. Mientras que con el talco en suspensión fue 37,5% éxito completo, 37,5% éxito parcial y 25% fracaso.

4. La tasa de complicaciones, asociada a la pleurodesis, fue del 19,62%.

4.1 Las complicaciones, asociadas a la pleurodesis con tetraciclina, fueron la fiebre, la insuficiencia respiratoria aguda y la trombosis.

4.2 Las complicaciones más frecuentes, asociadas a la pleurodesis con doxiciclina, fueron el dolor torácico y la fiebre.

4.3 Las complicaciones más frecuentes, asociadas a la pleurodesis con talco seco, fueron la fiebre, la fuga aérea y la trombosis. En el caso del talco en suspensión, la complicación más frecuente fue la fiebre.

## B I B L I O G R A F I A

1. Müller K. Principles of anatomy and pathology of the pleura. *Eur Respir Mon.* 2002; 22: 1-27.
2. Albertine K, Wiener-Kronish J, Bastacky J, Staub N. No evidence for mesothelial cell contact across the costal pleural space of sheep. *J Appl Physiol.* 1991; 70: 123-34.
3. Light RW, Lee YC, editors. Textbook of pleural diseases. Second edition. London: Arnold; 2008.
4. Villena V, Ferrer J, Hernández L, De Pablo A, Pérez E, Rodríguez-Panadero F, et al. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Arch Bronconeumol.* 2006; 42: 349-72.
5. Porcel J. Derrame pleural: etiología, patogenia y manifestaciones clínico-radiológicas. *Neumología clínica.* Barcelona: Elsevier. 2010.
6. Villena V, Pérez E, Steen B, Pun YW. Enfermedades de la pleura. Manual de neumología clínica. 2da edición. Madrid: Ergon. 2009.
7. Lombardi G, Zustovich F, Nicoletto MO, Donach M, Artioli G, Pastorelli D. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion: a systematic literature review and new approaches. *Am J Clin Oncol.* 2010; 33: 420-3.
8. Heffner J. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Respirology.* 2008; 13: 5-20.
9. Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J.* 1997; 10: 1907-13.
10. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1987-2001.
11. Marel M, Zrustova M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region: epidemiologic study in central Bohemia. *Chest.* 1993; 104: 1486-9.
12. Antunes G, Neville E. Management of malignant pleural effusions. *Thorax.* 2000; 55: 981-3.

13. Bennet R, Maskell N. Management of malignant pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med.* 2005; 11: 296-300.
14. Valdés L, Alvarez D, Valle JM, Pose A, San José E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest.* 1996; 109: 158-62.
15. Khaleeq G, Musani A. Emerging paradigms in the management of malignant pleural effusions. *Respir Med.* 2008; 102: 939-48.
16. Musani A. Treatment options for malignant pleural effusion. *Curr Opin Pulm Med.* 2009; 15: 380-7.
17. Rodriguez-Panadero F, Borderas F, Lopez-Mejias J. Pleural metastatic tumours and effusions: frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. *Eur Respir J.* 1989; 2: 366-9.
18. Yano S, Shinohara H, Herbst RS, Kuniyasu H, Bucana CD, Ellis LM, et al. Production of experimental malignant pleural effusions is dependent on invasion of the pleura and expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor by human lung cancer cells. *Am J Pathol.* 2000; 157: 1893-903.
19. Yano S, Herbst RS, Shinohara H, Knighton B, Bucana CD, Killion JJ, et al. Treatment for malignant pleural effusion of human lung adenocarcinoma by inhibition of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase phosphorylation. *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 957-65.
20. Tassi G, Cardillo G, Marchetti G, Carleo F, Martelli M. Diagnostic and therapeutical management of malignant pleural effusion. *Ann Oncol.* 2006; 17: ii11-2.
21. Roberts M, Neville E, Berrisford R, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax.* 2010; 65: ii32-40.

22. Teixeira LR, De Figueiredo J, Marchi E. Derrame pleural neoplásico. *J Bras Pneumol*. 2006; 32: S182-9.
23. Maher GG, Berger HW. Massive pleural effusions: malignant and non-malignant causes in 46 patients. *Am Rev Respir Dis*. 1972; 105: 458-60.
24. O'Donovan P, Eng P. Pleural changes in malignant pleural effusions: appearance on computed tomography. *Cleve Clin J Med*. 1994; 61: 127-31.
25. Leung A, Müller N, Miller R. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *Am J Roentgenol*. 1990; 154: 487-92.
26. Yilmaz U, Polat G, Sahin N, Soy O, Gülay U. CT in differential diagnosis of benign and malignant pleural diseases. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2005; 63: 17-22.
27. Grogan D, Irwin R, Channick R. Complications associated with thoracocentesis: a prospective randomized study comparing three different methods. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 873-7.
28. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J*. 2001; 18: 402-19.
29. Bittner R, Felix R. Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state of the art. *Eur Respir J*. 1998; 11: 1392-1404.
30. Yamamuro M, Gerbaudo VH, Gill RR, Jacobson FL, Sugarbaker DJ, Hatabu H. Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol*. 2007; 64: 356-66.
31. Heffner J, Brown L, Barbieri C. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. *Chest*. 1997; 111: 970-80.
32. Martínez-García MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodríguez PJ, Hidalgo-Ramírez M, Perpiñá-Tordera M, Sanchis-Moret F, et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J*. 2000; 15: 166-9.

33. Matthai S, Kini U. Diagnostic value of eosinophils in pleural effusion: a prospective study of 26 cases. *Diagn Cytopathol.* 2003; 28: 96-9.
34. Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions; diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139: 663-7.
35. Sahn S, Good J. Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med.* 1988; 108: 345-9.
36. Heffner J, Nietert P, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest.* 2000; 117: 79-86.
37. Heffner J, Nietert P, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure. Analysis of primary data. *Chest.* 2000; 117: 87-95.
38. Sallach SM, Sallach JA, Vasquez E, Schultz L, Kvale P. Volume of pleural fluid required for diagnosis of pleural malignancy. *Chest.* 2002; 122: 1913-7.
39. Lee YC, Light R. Management of malignant pleural effusions. *Respirology.* 2004; 9: 148-56.
40. Jantz M, Antony V. Pathophysiology of the pleura. *Respiration.* 2008; 75: 121-33.
41. Rodriguez-Panadero F, Segado A, Martin J, Ayerbe R, Torres I, Castillo J. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 785-90.
42. Heffner J, Klein J. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 235-50.
43. Vargas FS, Teixeira LR. Pleural malignancies. *Curr Opin Pulm Med.* 1996; 2: 335-40.
44. Hurewitz A, Wu CL, Mancuso P, Zucker S. Tetracycline and doxycycline inhibit pleural fluid metalloproteinases. *Chest.* 1993; 103: 1113-7.

45. Antony VB, Rothfuss KJ, Godbey SW, Sparks JA, Hott JW. Mechanism of tetracycline-hydrochloride-induced pleurodesis: tetracycline-hydrochloride-stimulated mesothelial cells produce a growth-factor-like activity for fibroblasts. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146: 1009-13.
46. Bilaceroglu S, Guo Y, Hawthorne ML, Zhu Z, Stathopoulos GT, Lane KB, et al. Oral forms of tetracycline and doxycycline are effective in producing pleurodesis. *Chest.* 2005; 128: 3750-6.
47. Varela G, de Pablo R, Ruiz MJ. Pleurodesis with tetracycline in neoplastic effusions: is an acid pH necessary? *Rev Med Univ Navarra.* 1988; 32: 143-6.
48. Smythe WR, Bavaria JE. Tetracycline pleurodesis associated acute renal failure. *Chest.* 1993; 104: 1274-6.
49. Chaugle H, Parchment C, Keenan D, Grötte G. Overdose of tetracycline for pleurodesis leading to chemical burns of the pleura. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999; 16: 469-70.
50. Villanueva A, Gray A, Shahian D, Williamson W, Beamis J. Efficacy of short term versus long term tube thoracostomy drainage before tetracycline pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *Thorax.* 1994; 49: 23-5.
51. Dryzer S, Allen M, Strange C, Sahn S. A comparison of rotation and nonrotation in tetracycline pleurodesis. *Chest.* 1993; 104: 1763-6.
52. Lorch DG, Gordon L, Wooten S, Cooper JF, Strange C, Sahn SA. Effect of patient positioning on distribution of tetracycline in the pleural space during pleurodesis. *Chest.* 1988; 93: 527-9.
53. Heffner J, Unruh L. Tetracycline pleurodesis. Adios, farewell, adieu. *Chest.* 1992; 101: 5-7.
54. Hurewitz A, Lidonici K, Wu Ch, Reim D, Zucker S. Histologic changes of doxycycline pleurodesis in rabbits: effect of concentration and pH. *Chest.* 1994; 106: 1241-5.

55. Good J, Taryle D, Hyers T, Sahn S. Clotting and fibrinolytic activity of pleural fluid in a model of pleural adhesions. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 118: 903-8.
56. Heffner J, Standerfer RJ, Torstveit J, Unruh L. Clinical efficacy of doxycycline for pleurodesis. *Chest.* 1994; 105: 1743-7.
57. Herrington JD, Gora-Harper ML, Salley RK. Chemical pleurodesis with doxycycline 1g. *Pharmacotherapy.* 1996; 16: 280-5.
58. Prevost A, Nazeyrollas P, Milosevic D, Fernandez-Valoni A. Malignant pleural effusions treated with high dose intrapleural doxycycline: clinical efficacy and tolerance. *Oncol Rep.* 1998; 5: 363-6.
59. Pulsiripunya C, Youngchaiyud P, Pushpakom R, Maranetra N, Nana A, Charoenratanakul S. The efficacy of doxycycline as a pleural sclerosing agent in malignant pleural effusion: a prospective study. *Respirology.* 1996; 1: 69-72.
60. Seaton K, Patz E, Goodman Ph. Palliative treatment of malignant pleural effusions: value of small-bore catheter thoracostomy and doxycycline sclerotherapy. *AJR.* 1995; 164: 589-91.
61. Porcel JM, Salud A, Nabal M, Vives M, Esquerda A, Rodriguez-Panadero F. Rapid pleurodesis with doxycycline through a small-bore catheter for the treatment of metastatic malignant effusions. *Supportive care in cancer.* 2006; 14: 475-8.
62. DiBardino DJ, Vanatta JM, Fagan SP, Awad SS. Acute respiratory failure after pleurodesis with doxycycline. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74: 257-8.
63. Mitchem RE, Herndon BL, Fiorella RM, Molteni A, Battie CN, Reisz GR. Pleurodesis by autologous blood, doxycycline and talc in a rabbit model. *Ann Thorac Surg.* 1999; 67: 917-21.
64. Alberts DS, Chen HS, Mayersohn M, Perrier D, Moon TE, Gross JF. Bleomycin pharmacokinetics in man. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1979; 2: 127-32.

65. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusion. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 56-64.
66. Vargas FS, Wang NS, Lee HM, Gruer SE, Sassoon CS, Light RW. Effectiveness of bleomycin in comparison to tetracycline as pleural sclerosing agent in rabbits. *Chest.* 1993; 104: 1582-4.
67. Patz E, McAdams H, Erasmus J, Goodman P, Culhane D, Gilkeson R, et al. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage. *Chest.* 1998; 113: 1305-11.
68. Martínez-Moragón E, Aparicio J, Rogado MC, Sanchis J, Sanchis F, Gil-Suay V. Pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomized study of tetracycline versus bleomycin. *Eur Respir J.* 1997; 10: 2380-3.
69. Kessinger A, Wigton RS. Intracavitary bleomycin and tetracycline in the management of malignant pleural effusions: a randomized study. *J Surg Oncol.* 1987; 36: 81-3.
70. Emad A, Reza Gh. Treatment of malignant pleural effusions with a combination of bleomycin and tetracycline. *Cancer.* 1996; 78: 2498-501.
71. Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, Einhorn LH, Mandelbaum I, Koeller J, et al. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. A randomized comparison of bleomycin and tetracycline. *Chest.* 1991; 100: 1528-35.
72. Audu PB, Sing RF, Mette SA, Fallahnejhad M. Fatal diffuse alveolar injury following use of intrapleural bleomycin. *Chest.* 1993; 103: 1638.
73. Siegel RD, Schiffman FJ. Systemic toxicity following intracavitary administration of bleomycin. *Chest.* 1990; 98: 507.
74. Bethune N. Pleural poudrage: new technique for deliberate production of pleural adhesions as preliminary to lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1935; 4: 251-61.
75. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest.* 1994; 106: 342-6.

76. Yim AC, Chan AT, Lee TW, Wan IY, Ho JK. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62: 1655-8.
77. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004: CD002916.
78. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 29: 829-38.
79. Dresler CM, Olak J, Herndon JE, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs. talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest.* 2005; 127: 909-15.
80. Debeljak A, Kecelj P, Triller N, Letonja S, Kern I, Debevec L, et al. Talc pleurodesis: comparison of talc slurry instillation with thoracoscopic talc insufflation for malignant pleural effusions. *J BUON.* 2006; 11: 463-7.
81. Stefani A, Natali P, Casali Ch, Morandi U. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 30: 827-32.
82. Mañes N, Rodriguez-Panadero F, Bravo JL, Hernández H, Alix A. Talc pleurodesis. Prospective and randomized study. Clinical follow-up. *Chest.* 2000; 118: 131S.
83. Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A. Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest.* 2005; 128: 1431-5.
84. Lee YC, Baumann MH, Maskell NA, Waterer GW, Eaton TE, Davies RJO, et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: survey of pulmonologists. *Chest.* 2003; 124: 2229-38.

85. Arapis K, Caliandro R, Stern JB, Girard P, Debrosse D, Gossot D. Thoracoscopic palliative treatment of malignant pleural effusions. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2006; 20: 919-23.
86. Viallat JR, Rey F, Astoul P, Boutin Ch. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions: a review of 360 cases. *Chest*. 1996; 110: 1387-93.
87. De Campos JR, Vargas FS, De Campos Werebe E, Cardoso P, Teixeira LR, Jatene FB, et al. Thoracoscopic talc poudrage: a 15-year experience. *Chest*. 2001; 119: 801-6.
88. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, Regal M, Corzani F, Ricci A, et al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21: 302-5.
89. Barbetakis N, Asteriou C, Papadopoulou F, Samanidis G, Paliouras D, Kleontas A, et al. Early and late morbidity and mortality and life expectancy following thoracoscopic talc insufflations for control of malignant pleural effusions: a review of 400 cases. *J Cardiothorac Surg*. 2010; 5: 27-33.
90. Webb WR, Ozmen V, Moulder PV, Shabahang B, Breaux J. Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 103: 881-6.
91. Ong KC, Indumathi V, Raghuram J, Ong YY. A comparative study of pleurodesis using talc slurry and bleomycin in the management of malignant pleural effusions. *Respirology*. 2000; 5: 99-103.
92. Zimmer P, Hill M, Casey K, Harvey E, Low D. Prospective randomized trial of talc slurry versus bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest*. 1997; 112: 430-4.
93. Noppen M, Degreve J, Mignolet M, Vincken W. A prospective randomized study comparing the efficacy of talc slurry and bleomycin in the treatment of malignant pleural effusions. *Acta Clin Belg*. 1997; 52: 258-62.

94. Haddad F, Younes R, Gross J, Deheinzelin D. Pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: talc slurry or bleomycin? Results of a prospective randomized trial. *World J Surg.* 2004; 28: 749-54.
95. Diacon A, Wyser Ch, Bolliger Ch, Tamm M, Pless M, Perruchoud A, 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: 1445-9.
96. Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN. Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 105: 743-8.
97. Kuzdzal J, Sladek K, Wasowski D, Soja J, Szlubowski A, Reifland A, et al. Talc powder versus doxycycline in the control of malignant pleural effusion: a prospective, randomized trial. *Med Sci Monit.* 2003; 9: PI54-9.
98. Dikensoy O, Zhu Z, Donnelly E, Stathopoulos GT, Lane KB, Light RW. Combination therapy with intrapleural doxycycline and talc in reduced doses is effective in producing pleurodesis in rabbits. *Chest.* 2005; 128: 3735-42.
99. Kennedy L, Sahn SA. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest.* 1994; 106: 1215-22.
100. Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg.* 1999; 177: 437-40.
101. Colt HG, Russack V, Chiu Y, Konopka RG, Chiles PG, Pedersen CA, et al. A comparison of thoracoscopic talc insufflation, slurry, and mechanical abrasion pleurodesis. *Chest.* 1997; 111: 442-8.
102. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983; 85: 523-6.

103. Brant A, Eaton T. Serious complications with talc slurry pleurodesis. *Respirology*. 2001; 6: 181-5.
104. Janssen J, Collier G, Astoul Ph, Tassi GF, Noppen M, Rodriguez-Panadero F, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet*. 2007; 369: 1535-9.
105. Gonzalez A, Bezwada V, Beamis J, Villanueva A. Lung injury following thoracoscopic talc insufflation. *Chest*. 2010; 137: 1375-81.
106. Campos JR, Werebe EC, Vargas FS, Jatene FB, Light RW. Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet*. 1997; 349: 251-2.
107. Laissar T, Palmiste V, Vooder T, Umbleja T. Life expectancy of patients with malignant pleural effusion treated with video-assisted thoracoscopic talc pleurodesis. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2006; 5: 307-10.
108. Sahn SA. Is talc indicated for pleurodesis? Pro: talc should be used for pleurodesis. *J Bronchology*. 2002; 9: 223-7.
109. Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, Soler P, Gibert C. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest*. 1984; 86: 795-7.
110. Griffo S, Musumeci A, De Luca G, Saccenti A, Grande LM, Stassano P. Talc-induced interstitial pneumonitis with respiratory failure. *Anaesth Intensive Care*. 2009; 37: 127-9.
111. Marchi E, Vargas FS, Acencio MM, Antonangelo L, Teixeira LR, Genofre EH, et al. Talc and silver nitrate induce systemic inflammatory effects during the acute phase of experimental pleurodesis in rabbits. *Chest*. 2004; 125: 2268-77.
112. Nasreen N, Hartman DL, Mohammed KA, Antony VB. Talc-induced expression of C-C and C-X-C chemokines and intercellular adhesion molecule-1 in mesothelial cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 971-8.

113. Marchi E, Vargas FS, Acencio MM, Antonangelo L, Genofre EH, Teixeira LR. Evidence that mesothelial cells regulate the acute inflammatory response in talc pleurodesis. *Eur Respir J*. 2006; 28: 929-32.
114. Antony VB, Nasreen N, Mohammed KA, Sriram PS, Frank W, Schoenfeld N, et al. Talc pleurodesis: basic fibroblast growth factor mediates pleural fibrosis. *Chest*. 2004; 126: 1522-8.
115. Godbey SW, Holm KA, Yu L, Hott JW, Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Role of mesothelial cells in pleural fibrosis following successful talc poudrage: identification of basic fibroblast growth factor (FGF-2) in pleural fluids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: A353.
116. Maskell N, Lee YC, Gleeson F, Hedley E, Pengelly G, Davies R. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 377-82.
117. Ferrer J, Montes J, Villarino M, Light R, Garcia-Valero J. Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis. *Chest*. 2002; 122: 1018-27.
118. Kennedy L, Harley RA, Sahn SA, Strange C. Talc slurry pleurodesis: pleural fluid and histologic analysis. *Chest*. 1995; 107: 1707-12.
119. Campos E, Pazetti R, Ribas J, Pêgo P, Capelozzi VL, Biscegli F, et al. Systemic distribution of talc after pleural administration in rats. *Chest*. 1999; 115: 190-3.
120. Montes JF, Ferrer J, Villarino M, Baeza B, Crespo M, Garcia-Valero J. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 348-55.
121. Ferrer J, Villarino MA, Tura JM, Traveria A, Light RW. Talc preparations used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. *Chest*. 2001; 119: 1901-5.
122. Aelony Y. Systematic response to talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 1075.

123. Leuzzi G, Vita ML, Porziella V, Congedo MT, Cesario A. Single center experience on talc poudrage morbidity: focus on high talc dosage. *J Cardiothorac Surg.* 2011; 6: 87.
124. Shekhar R. Low dose versus high dose talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *Eur Respir J.* 2011; 38: Suppl. 55, 90s.
125. Alfageme I, Reyes N, Gallego J, Cotera J, Caballero I, Macias D. Efficacy of talc pleurodesis in patients with malignant pleural effusions. *Eur Respir J.* 2011; 38: Suppl. 55, 636s.
126. Burrows C, Mathews Ch, Colt H. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions. An assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic and quality of life measures of extent of disease. *Chest.* 2000; 117: 73-8.
127. Anevlavis S, Gupta KN, Sotiriou I, Kouliatsis G, Tzouveleakis A, Koukourakis M, et al. Prognostic factors in patients with malignant pleural effusion undergoing thoracoscopy. *Eur Respir J.* 2011; 38: Suppl. 55, 90s.
128. Ozyurtkan M, Balci A, Cakmak M. Predictors of mortality within three months in the patients with malignant pleural effusion. *Eur J Intern Med.* 2010; 21: 30-4.
129. Yildirim H, Metintas M, Ak G, Erginel S, Alatas F, Kurt E, et al. Increased pleural fluid adenosine deaminase levels in patients with malignant pleural effusions: a potential predictor of talc pleurodesis outcome. *Lung.* 2007; 185: 349-54.
130. Yildirim H, Metintas M, Ak G, Metintas S, Erginel S. Predictors of talc pleurodesis outcome in patients with malignant pleural effusions. *Lung Cancer.* 2008; 62: 139-44.
131. Bielsa S, Hernández P, Rodriguez-Panadero F, Taberner T, Salud A, Porcel JM. Tumor type influences the effectiveness of pleurodesis in malignant effusions. *Lung.* 2011; 189: 151-5.

132. Aydogmus U, Ozdemir S, Cansever L, Sonmezoglu Y, Kocaturk CI, Bedirhan MA. Bedside talc pleurodesis for malignant pleural effusion: factors affecting success. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 745-50.
133. Terra RM, Junqueira JJ, Teixeira LR, Vargas FS, Pêgo-Fernandes PM, Jatene FB. Is full postpleurodesis lung expansion a determinant of a successful outcome after talc pleurodesis? *Chest*. 2009; 136: 361-8.
134. Psathakis K, Calderón-Osuna E, Romero-Romero B, Martin-Juan J, Romero-Falcón A, Rodríguez-Panadero F. The neutrophilic and fibrinolytic response to talc can predict the outcome of pleurodesis. *Eur Respir J*. 2006; 27: 817-21.
135. Montes-Worboys A, Rodríguez-Portal JA, Arellano-Orden E, Digón-Pereiras J, Rodríguez-Panadero F. Interleukin-8 activates coagulation and correlates with survival after talc pleurodesis. *Eur Respir J*. 2010; 35: 160-6.
136. Rodríguez-Panadero F, Romero-Romero B. Management of malignant pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17: 269-73.
137. Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F, Dennie C, Bociak G. Use of small-bore versus large-bore chest tubes for treatment of malignant pleural effusions. *Chest*. 2001; 120: 19-25.
138. Clementsen P, Evald T, Grode G, Hansen M, Krag Jacobsen G, Faurschou P. Treatment of malignant pleural effusion: pleurodesis using a small percutaneous catheter. A prospective randomized study. *Respir Med*. 1998; 92: 593-6.
139. Chen YM, Shih JF, Yang KY, Lee YC, Perng RP. Usefulness of pig-tail catheter for palliative drainage of malignant pleural effusions in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2000; 8: 423-6.
140. Pien GW, Gant MJ, Washam CL, Serman DH. Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion. *Chest*. 2001; 119: 1641-6.

141. Pollak JS, Burdge CM, Rosenblatt M, Houston JP, Hwu WJ, Murren J. Treatment of malignant pleural effusions with tunneled long-term drainage catheters. *J Vasc Interv Radiol*. 2001; 12: 201-8.
142. Putnam JB Jr, Walsh GL, Swisher SG, Roth JA, Suell DM, Vaporciyan AA, et al. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling pleural catheter. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69: 369-75.
143. Smart JM, Tung KT. Initial experiences with a long-term indwelling tunneled pleural catheter for the management of malignant pleural effusion. *Clin Radiol*. 2000; 55: 882-4.
144. Goodman A, Davies CW. Efficacy of short-term versus long-term chest tube drainage following talc slurry pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: a randomized trial. *Lung Cancer*. 2006; 54: 51-5.
145. Spiegler P, Hurewitz A, Groth M. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions. *Chest*. 2003; 123: 1895-8.
146. Neto JD, de Oliveira SF, Vianna SP, Terra RM. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis in malignant pleural effusions. *Respirology*. 2010; 15: 115-8.
147. Mohsen TA, Zeid AA, Meshref M, Tawfeek N, Redmond K, Ananiadou OG, et al. Local iodine pleurodesis versus thoracoscopic talc insufflation in recurrent malignant pleural effusion: a prospective randomized control trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 40: 282-6.
148. Terra RM, Kim SY, Pego-Fernandes PM, Teixeira LR, Vargas FS, Jatene FB. Is silver nitrate pleurodesis for patients with malignant pleural effusion feasible and safe when performed in an outpatient setting? *Ann Surg Oncol*. 2011; 18: 1145-50.
149. Elnady M, Sakr A. Safety and efficacy of pleurodesis with thoracoscopic doxycycline poudrage in malignant pleural effusion. *Eur Respir J*. 2011; 38: Suppl. 55, 636s.

150. Rahman NM, Davies HE, Salzberg M, Truog P, Midgely R, Kerr D, et al. Use of lipoteichoic acid-T for pleurodesis in malignant pleural effusion: a phase I toxicity and dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 946-52.
151. Sioris T, Sihvo E, Salo J, Räsänen J, Knuutila A. Long-term indwelling pleural catheter (PleruX) for malignant pleural effusion unsuitable for talc pleurodesis. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35: 546-51.
152. Thornton RH, Miller Z, Covey AM, Brody L, Sofocleous CT, Solomon SB, et al. Tunneled pleural catheters for treatment of recurrent malignant pleural effusion following failed pleurodesis. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21: 696-700.
153. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest.* 2006; 129: 362-8.
154. Warren WH, Kim AW, Liptay MJ. Identification of clinical factors predicting Pleurx catheter removal in patients treated for malignant pleural effusion. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33: 89-94.
155. Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, Ponn R, Olak J, Pollak JS, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer.* 1999; 86: 1992-9.
156. Genc O, Petrou M, Ladas G, Goldstraw P. The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000; 18: 143-6.
157. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. En: *Evaluation of chemotherapeutic agents.* CM MacLeod, New York, Columbia University Press, 1949; pp 191-205.
158. Karnofsky DA, Abelman WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer.* 1948; 1: 634-56.

159. Martínez-Moragón E, Aparicio J, Sanchis J, Fullana J, Sanchis F, Montalar J, et al. Pleurodesis con tetraciclinas en el tratamiento del derrame pleural maligno. Estudio retrospectivo de 91 casos. *Med Clin.* 1993; 101: 201-4.
160. Martínez-Moragón E, Aparicio J, Sanchis J, Menéndez R, Cruz Rogado M, Sanchis F. Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration.* 1998; 65: 108-13.
161. Villena V, Cases E, Fernández A, De Pablo A, Pérez E, Porcel JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50: 235-49.
162. Thomas R, Francis R, Davies H, Lee YC. Interventional therapies for malignant pleural effusions: the present and the future. *Respirology.* 2014; 19: 809-22.
163. Marchi E, Vargas FS, Madaloso BA, Carvalho MV, Terra RM, Teixeira LR. Pleurodesis for malignant pleural effusions: a survey of physicians in South and Central America. *J Bras Pneumol.* 2010; 36: 759-67.
164. Davies H, Lee YC. Management of malignant pleural effusions: questions that need answers. *Curr Opin Pulm Med.* 2013; 19: 374-9.
165. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, Tsakiridis K, Machairiotis N, Kougioumtzi I, et al. Malignant pleural effusion and algorithm management. *J Thorac Dis.* 2013; 5: S413-9.
166. Kastelik J. Management of malignant pleural effusion. *Lung.* 2013; 191: 165-75.
167. Heffner JE. Management of the patient with a malignant pleural effusion. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010; 31: 723-33.
168. Awasthi A, Gupta N, Srinivasan R, Nijhawan R, Rajwanshi A. Cytopathological spectrum of unusual malignant pleural effusions at a tertiary care centre in north India. *Cytopathology.* 2007; 18: 28-32.

169. Putnam B, Elahi A, Bowling M. Do we measure pleural fluid pH correctly? *Curr Opin Pulm Med*. 2013; 19: 357-61.
170. Heffner JE, Heffner JN, Brown LK. Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions. *Chest*. 2003; 123: 1887-94.
171. Huggins JT, Doelken P, Sahn S. Intrapleural therapy. *Respirology*. 2011; 16: 891-9.
172. Milanez RC, Vargas FS, Filomeno LB, Teixeira LR, Fernandez A, Jatene F, et al. Intrapleural talc for the treatment of malignant pleural effusions secondary to breast cancer. *Cancer*. 1995; 75: 2688-92.
173. Cohen R, Shely W, Thompson S, Hagen J, Marboe Ch, DeMeester T, et al. Talc pleurodesis: talc slurry versus thoracoscopic talc insufflation in a porcine model. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 1000-4.
174. Xia H, Wang XJ, Zhou Q, Shi HZ, Tong ZH. Efficacy and safety of talc pleurodesis for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *PLOS ONE*. 2014; 9: 1-9.
175. Bhatnagar R, Laskawiec-Szkonter M, Piotrowska H, Kahan B, Hooper C, Davies H, et al. Evaluating the efficacy of thoracoscopy and talc poudrage versus pleurodesis using talc slurry (TAPPS trial): protocol of an open-label randomized controlled trial. *BMJ Open*. 2014; 4: e007045.doi: 10.1136/bmjopen-2014-007045.
176. Crnjac A, Sok M, Kamenik M. Impact of pleural effusion pH on the efficacy of thoracoscopic mechanical pleurodesis with breast carcinoma. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004; 26: 432-6.
177. Aelony Y, King R, Boutin Ch. Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusions. Effective pleurodesis despite low pleural pH. *Chest*. 1998; 113: 1007-12.

178. Pantazopoulos I, Xanthos Th, Vlachos I, Kakoulas Z, Stroumpoulis K, Chalkias A, et al. Pleural fluid glucose: a predictor of unsuccessful pleurodesis in a preselected cohort of patients with malignant pleural effusion. *JBUON*. 2014; 19: 1018-23.
179. Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias J. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest*. 1989; 95: 320-4.
180. Good J, Taryle D, Sahn S. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131: 737-41.
181. Bielsa S, Salud A, Martínez M, Esquerda A, Martín A, Rodríguez-Panadero F, et al. Prognostic significance of pleural fluid data in patients with malignant effusion. *European Journal of Internal Medicine*. 2008; 19: 334-9.
182. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. Report of 125 cases. *Chest*. 1993; 104: 1482-5.
183. Lumachi F, Mazza F, Ermani M, Chiara GB, Basso S. Talc pleurodesis as surgical palliation of patients with malignant pleural effusion. Analysis of factors affecting survival. *Anticancer Research*. 2012; 32: 5071-4.
184. Abraham G, Cherian JH, Gopalakrishnan TJ. Pyopneumothorax with broncopleural fistula following tetracycline pleurodesis in a patient on CAPD. *Perit Dial Int*. 1992; 12: 237-8.
185. Werebe E, Pazetti R, Milanez C Jr, Fernandez P, Capelozzi V, Jatene F, et al. Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. *Chest*. 1999; 115: 190-3.
186. Fraticelli A, Robaglia-Schlupp A, Riera H, Monjanel-Mouterde S, Cau P, Astoul Ph. Distribution of calibrated talc after intrapleural administration. An experimental study in rats. *Chest*. 2002; 122: 1737-41.

187. Arellano-Orden E, Romero-Falcon A, Juan JM, Ocaña M, Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Small particle-size talc is associated with poor outcome and increased inflammation in thoracoscopic pleurodesis. *Respiration*. 2013; 86: 201-9.
188. Weissberg D, Zeev I. Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993; 106: 689-95.
189. Lineau C, Le Coz A, Quinquenel M, Le Tulzo Y, Kernec J, Delaval Ph. Insuffisance respiratoire aiguë après talcage pleural d'un pneumothorax. A propos d'un cas. *Rev Pneumol Clin*. 1993; 49: 153-5.
190. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, Waller DA, Coonar AS, Bennett M, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014; 384: 1118-27.
191. Inoue T, Ishida A, Nakamura M, Nishine H, Mineshita M, Miyazawa T. Talc pleurodesis for the management of malignant pleural effusions in Japan. *Intern Med*. 2013; 52: 1173-6.
192. Terra RM, Teixeira LR, Bibas BJ, Pego-Fernandes PM, Vargas FS, Jatene FB. Effectiveness and safety of outpatient pleurodesis in patients with recurrent malignant pleural effusion and low performance status. *Clinics*. 2011; 66: 211-6.

# T A B L A S

Tabla 1: Principales causas de derrame pleural.

<p><b>Agentes físicos</b>            Traumatismos torácicos            Quemaduras eléctricas            Ex vacuo            Radioterapia            Iatrogénicos</p> <p><b>Drogas</b></p> <table border="0"> <tr> <td>Nitrofurantoína</td> <td>Practolol</td> </tr> <tr> <td>Bromocriptina</td> <td>Metisergida</td> </tr> <tr> <td>Procarbacin</td> <td>Metotrexate</td> </tr> <tr> <td>Dantrolene</td> <td>Amiodarona</td> </tr> <tr> <td>Mítomicina</td> <td>Ergotamina</td> </tr> <tr> <td>Metronidazol</td> <td>Bleomicina</td> </tr> </table> <p><b>Descenso en la presión oncótica</b>            Hepatopatía crónica            Síndrome nefrótico            Hipoalbuminemia de otras causas</p> <p><b>Cardiovasculares</b>            Insuficiencia cardíaca            Tromboembolismo pulmonar            Pericarditis constrictiva            Obstrucción de la vena cava superior            Rotura aneurisma aórtico            Procedimiento de Fontan            Postinfarto-postpericardiotomía            Post bypass de mamaria interna            Embolismo por colesterol</p> <p><b>Infecciones</b>            Bacterianas: neumonía, infección sistémica            Tuberculosis            Parasitosis            Micosis            Virus: respiratorios, hepatitis            Otros gérmenes</p> <p><b>Neoplasias</b>            Mesotelioma            Carcinoma            Síndromes linfoproliferativos            Sarcoma            Mieloma            Otros</p>	Nitrofurantoína	Practolol	Bromocriptina	Metisergida	Procarbacin	Metotrexate	Dantrolene	Amiodarona	Mítomicina	Ergotamina	Metronidazol	Bleomicina	<p><b>Enfermedades inmunológicas</b>            Artritis reumatoidea            Lupus eritematoso diseminado            Lupus inducido por fármacos            Enfermedad mixta tejido conjuntivo            Espondilitis anquilopoyética            Síndrome de Sjögren            Linfadenopatía angioinmunoblástica            Vasculitis de Churg-Strauss            Granulomatosis de Wegener            Fiebre mediterránea familiar            Sarcoidosis            Alveolitis alérgica extrínseca</p> <p><b>Patología infradiafragmática y digestiva</b>            Rotura esofágica            Escleroterapia de varices esofágicas            Hernia transdiafragmática incarcerada            Cirugía abdominal            Peritonitis            Patología inflamatoria intestinal            Patología esplénica            Absceso subfrénico, hepático o esplénico            Obstrucción del tracto biliar            Pancreatitis y pseudoquiste pancreático            Diálisis peritoneal            Glomerulonefritis aguda            Uropatía obstructiva            Síndrome de Meigs            Postparto            Síndrome de hiperestimulación ovárica</p> <p><b>Otras</b>            Derrame por asbesto benigno            Uremia            Síndrome de las uñas amarillas            Linfangioleiomiomatosis            Histiocitosis X            Mixedema            Atrapamiento pulmonar            Amiloidosis            Derrame pleural fetal            Atelectasia            Quilotórax de otras etiologías            Hemotórax de otras etiologías</p>
Nitrofurantoína	Practolol												
Bromocriptina	Metisergida												
Procarbacin	Metotrexate												
Dantrolene	Amiodarona												
Mítomicina	Ergotamina												
Metronidazol	Bleomicina												

Tabla 2: Causas indirectas de derrame pleural en pacientes con neoplasias.

<p><b><i>Efectos locales del tumor</i></b></p> <p>Obstrucción linfática</p> <p>Obstrucción bronquial con neumonía</p> <p>Obstrucción bronquial con atelectasia</p> <p>Pulmón atrapado</p> <p>Quilotórax</p> <p>Síndrome de vena cava superior</p> <p><b><i>Efectos sistémicos del tumor</i></b></p> <p>Tromboembolismo pulmonar</p> <p>Hipoalbuminemia</p> <p><b><i>Complicaciones del tratamiento</i></b></p> <p>Radioterapia</p> <p>Quimioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Metotrexate</li><li>- Procarbacin</li><li>- Ciclofosfamida</li><li>- Mitomicina/Bleomicina</li></ul>
--

Tabla 3: Hospitales participantes y agente sinfisante utilizado en cada centro.

<i>Hospital</i>	<i>Ciudad</i>	<i>Agente sinfisante</i>
H. U. Virgen del Rocío	Sevilla	Talco seco
H. U. 12 de Octubre	Madrid	Talco en suspensión
H. U. La Fe	Valencia	Talco seco Doxiciclina
H. U. Arnau de Vilanova	Lleida	Doxiciclina
H. U. de Canarias	La Laguna-Tenerife	Talco seco Talco en suspensión
H. U. Vall d'Hebron	Barcelona	Tetraciclina
H. U. de Valme	Sevilla	Talco seco Talco en suspensión
H. U. La Princesa	Madrid	Talco seco
H. San Millán-San Pedro	La Rioja	Talco seco Tetraciclina
H. Consorcio público San Juan de Dios	Bormujos-Sevilla	Talco en suspensión
H. Rio Hortega	Valladolid	Tetraciclina

Tabla 4: Índice de Karnofsky<sup>158</sup>.

<i>Puntuación</i>	<i>Situación clínico-funcional</i>
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con signos o síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo.
10	Moribundo irreversible.
0	Muerto.

Tabla 5: Prueba de Kolmogorov-Smirnov de las variables cuantitativas.

<i>Variable</i>	<i>P</i>
Edad en años	<b>0,279</b>
Índice de Karnofsky	0,000
Tamaño en porcentaje	0,000
pH	0,000
Glucosa mg/l	0,000
Proteínas totales mg/l	0,010
LDH U/l	0,000
Leucocitos cél/mm <sup>3</sup>	0,000
Calibre del DET mm	0,000
Aspiración DET cmH <sub>2</sub> O	0,000
Días con DET	0,000

DET: Drenaje endotorácico.

Tabla 6: Características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico.

<i>Variable</i>	<i>Valor</i>
Varón: n (%)	225 (48)
Edad en años: Mediana (RI), n	64 (55-73), 474
Índice de Karnofsky: Mediana (RI), n	80 (70-80), 464
Tamaño en porcentaje: Mediana (RI), n	70 (50-85), 466
Hemitórax derecho: n (%)	266 (57)
No desplazamiento mediastino: n (%)	365 (79)
Calibre del DET mm: Mediana (RI), n	9,5 (6,3-9,5), 459
Aspiración DET cmH <sub>2</sub> O : Mediana (RI), n	20 (17-20), 354
Días con DET: Mediana (RI), n	2 (2-4), 458

DET: Drenaje endotorácico; RI: Rango intercuartil.

Tabla 7: Valores bioquímicos en el líquido pleural.

<i>Variable</i>	<i>Mediana (RI), n</i>
pH	7,36 (7,27-7,41), 375
Glucosa mg/dl	88 (66-111), 437
Proteínas totales mg/l	4,3 (3,6-4,8), 435
LDH U/l	561 (349-1026), 416
Leucocitos cél/mm <sup>3</sup>	660 (300-1449), 413

LDH: Lactato deshidrogenasa; RI: Rango intercuartil.

Tabla 8: Método utilizado para el diagnóstico del derrame pleural maligno.

<i>Método diagnóstico *</i>	<i>n (%)</i>
Toracoscopia	315 (66)
Citología en líquido pleural	128 (27)
Biopsia pleural cerrada	26 (6)
Citología en PAAF guiada por TAC	3 (0,6)
Biopsia bronquial	1 (0,2)
Necropsia	1 (0,2)
<i>Total</i>	<i>474 (100)</i>

PAAF: Punción aspiración con aguja fina; TAC: Tomografía axial computarizada.

Tabla 9: Dosis utilizada del agente pleurodésico para la pleurodesis.

<i>Agente pleurodésico</i>	<i>Mediana de dosis utilizada en gramos (RI)</i>
Talco seco	5 (4-6)
Talco en suspensión	5 (4-5)
Doxiciclina	0,5 (0,5-0,5)
Tetraciclina	2 (1,6-3)

RI: Rango intercuartil.

Tabla 10: Comparación de las características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico, entre la muestra incluida y excluida, del análisis de eficacia de la pleurodesis.

<i>Variable</i>	<i>Casos incluidos</i>	<i>Casos excluidos</i>	<i>P</i>
Varón: n (%)	189 (47%)	36 (53%)	0,329
Edad en años: Mediana (RI), n	65 (54-73), 406	63 (55-74), 68	0,746
Índice de Karnofsky: Mediana (RI), n	80 (70-80), 398	70 (60-80), 66	<b>0,000</b>
Tamaño en %: Mediana (RI), n	70 (50-80), 400	70 (50-93), 66	0,331
Hemitórax derecho: n (%)	229 (57)	37 (56)	0,856
No desplazamiento mediastino: n (%)	314 (79)	51 (77)	0,709
Hemático: n (%)	48 (12)	9 (14)	0,684
Mesotelioma como origen: n (%)	47 (12)	5 (7)	0,302

RI: Rango intercuartil.

Tabla 11: Comparación de los valores bioquímicos en el líquido pleural, entre la muestra incluida y excluida, del análisis de eficacia de la pleurodesis.

<i>Variable</i>	<i>Casos incluidos Mediana (RI), n</i>	<i>Casos excluidos Mediana (RI), n</i>	<i>P</i>
pH	7,36 (7,29-7,41), 323	7,33 (7,20-7,40), 52	0,132
Glucosa mg/dl	87 (65-108), 378	99 (79-136), 59	<b>0,004</b>
Proteínas totales mg/l	4,3 (3,7-4,8), 377	3,6 (3-4,3), 58	<b>0,000</b>
LDH U/l	548 (339-949), 360	727 (404-1897), 56	<b>0,016</b>
Leucocitos cél/mm <sup>3</sup>	700 (300-1460), 353	520 (153-1290), 60	0,155

LDH: Lactato deshidrogenasa, RI: Rango intercuartil.

Tabla 12: Prueba de Kolmogorov-Smirnov de las variables cuantitativas, en la muestra incluida, en el análisis de eficacia de la pleurodesis.

<i>Variable</i>	<i>p</i>
Edad en años	<b>0,248</b>
Índice de Karnofsky	0,000
Tamaño en porcentaje	0,000
pH	0,000
Glucosa mg/dl	0,005
Proteínas totales mg/l	0,008
LDH U/l	0,000
Leucocitos cél/mm <sup>3</sup>	0,000
Calibre del DET mm	0,000
Aspiración DET cmH <sub>2</sub> O	0,000
Días con DET	0,000

DET: Drenaje endotorácico.

Tabla 13: Análisis del índice de Karnofsky y tamaño del derrame pleural, utilizando puntos de corte, y comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.

<i>Variable</i>	<i>Punto corte</i>	<i>Éxito completo n (%)</i>	<i>Éxito parcial n (%)</i>	<i>Fracaso n (%)</i>	<i>P</i>
Índice de Karnofsky	< 80	60 (46)	36 (28)	34 (26)	<b>0,000</b>
	≥ 80	183 (68)	47 (18)	38 (14)	
Tamaño del derrame pleural	< 80%	161 (64)	52 (21)	37 (15)	<b>0,041</b>
	≥ 80%	80 (53)	34 (23)	36 (24)	

Tabla 14: Características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.

<i>Variable</i>	<i>Éxito completo</i>	<i>Éxito parcial</i>	<i>Fracaso</i>	<i>p</i>
Varón: n (%)	105 (56)	44 (23)	40 (21)	0,167
Edad en años: Mediana (RI), n	63 (54-72), 245	65 (54-76), 87	65 (59,5-72,5), 74	0,454
Tamaño en %: Mediana (RI), n	60 (40-80), 241	70 (50-91), 86	75 (50-100), 73	0,052
Hemitórax derecho: n (%)	148 (64)	45 (20)	36 (16)	0,109
No desplazamiento mediastino: n (%)	196 (63)	64 (20)	54 (17)	0,313
Hemático: n (%)	24 (50)	15 (31)	9 (19)	0,164
Calibre del DET mm: Mediana (RI), n	9,5 (6,5-9,5), 236	8 (4-9,5), 86	6,7 (7-9,5), 70	<b>0,003</b>
Aspiración DET cmH <sub>2</sub> O: Mediana (RI), n	20 (15-20), 178	20 (18-20), 65	20 (15-20), 53	0,667
Días con DET: Mediana (RI), n	2 (2-3), 237	3 (2-5), 84	3 (2-5), 72	<b>0,000</b>

DET: Drenaje endotorácico; RI: Rango intercuartil.

Tabla 15: Valores bioquímicos en el líquido pleural, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.

<i>Variable</i> <i>Mediana (RI), n</i>	<i>Eficacia</i>			<i>p</i>
	<i>Éxito completo</i>	<i>Éxito parcial</i>	<i>Fracaso</i>	
pH	7,38 (7,32-7,41), 199	7,33 (7,25-7,40), 66	7,29 (7,19-7,39), 58	<b>0,000</b>
Glucosa mg/dl	93 (75-110), 228	82 (54-106), 82	75 (40-103), 68	<b>0,000</b>
Proteínas totales mg/l	4,3 (3,9-4,8), 229	4,4 (3,6-4,8), 81	4,3 (3,5-4,7), 67	0,429
LDH U/l	497 (314-800), 219	650 (381-1021,5), 76	730 (419-1461), 65	<b>0,003</b>
Leucocitos cél/mm <sup>3</sup>	680 (320-1320), 219	680 (210-1458), 75	800 (300-1900), 59	0,689

LDH: Lactato deshidrogenasa; RI: Rango intercuartil.

Tabla 16: Análisis de los valores bioquímicos en el líquido pleural y del calibre del drenaje endotorácico, utilizando puntos de corte, y comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.

<i>Variable</i>	<i>Punto corte</i>	<i>Éxito completo n (%)</i>	<i>Éxito parcial n (%)</i>	<i>Fracaso n (%)</i>	<i>P</i>
pH	< 7,31	40 (39)	29 (29)	33 (32)	<b>0,000</b>
	≥ 7,31	159 (72)	37 (17)	25 (11)	
	< 7,20	15 (38)	10 (26)	14 (36)	<b>0,002</b>
	≥ 7,20	184 (64)	56 (20)	44 (16)	
Glucosa	≤ 60 mg/dl	31 (36)	28 (32)	28 (32)	<b>0,000</b>
	> 60 mg/dl	197 (67)	54 (19)	40 (14)	
Proteínas totales	≤ 3 mg/l	13 (41)	7 (23)	11 (36)	<b>0,019</b>
	> 3 mg/l	216 (62)	74 (21)	56 (17)	
LDH	≤ 550 U/l	123 (68)	34 (19)	24 (13)	<b>0,014</b>
	> 550 U/l	96 (53)	42 (24)	41 (23)	
	≤ 600 U/l	133 (68)	34 (17)	29 (15)	<b>0,012</b>
	> 600 U/l	86 (52)	42 (26)	36 (22)	
Calibre del DET	< 8 mm	79 (50)	42 (27)	36 (23)	<b>0,005</b>
	≥ 8 mm	157 (66)	44 (19)	34 (15)	

DET: Drenaje endotorácico; LDH: Lactato deshidrogenasa.

Tabla 17: Comparación de la eficacia de la pleurodesis, según el origen del tumor, fue mesotelioma o no.

<i>Eficacia</i>	<i>Mesotelioma</i>		<i>p</i>
	<i>Si n (%)</i>	<i>No n (%)</i>	
Éxito completo	24 (51)	221 (62)	0,187
Éxito parcial	10 (21)	77 (21)	
Fracaso	13 (28)	61 (17)	
<i>Total</i>	<i>47 (100)</i>	<i>359 (100)</i>	

Tabla 18: Eficacia de la pleurodesis según el agente sinfisante utilizado.

<i>Eficacia</i>	<i>Agente sinfisante</i>			
	<i>Talco seco</i> <i>n (%)</i>	<i>Talco en suspensión</i> <i>n (%)</i>	<i>Doxiciclina</i> <i>n (%)</i>	<i>Tetraciclina</i> <i>n (%)</i>
Éxito completo	188 (68)	6 (37,5)	30 (48)	21 (42)
Éxito parcial	51 (18)	6 (37,5)	15 (25)	15 (29)
Fracaso	38 (14)	4 (25)	17 (27)	15 (29)
<i>Total</i>	<i>277 (100)</i>	<i>16 (100)</i>	<i>62 (100)</i>	<i>51 (100)</i>

Tabla 19: Descripción de las características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico, según el agente sinfisante utilizado.

<i>Variable</i>	<i>Talco seco</i>	<i>Talco en suspensión</i>	<i>Doxiciclina</i>	<i>Tetraciclina</i>
Varón: n (%)	136 (72)	9 (5)	23 (12)	21 (11)
Edad en años: Mediana (RI), n	62 (54-70), 277	66 (59-78), 16	72 (61-78), 62	65 (53-75), 51
Índice de Karnofsky: Mediana (RI), n	80 (70-80), 276	70 (60-90), 16	80 (70-90), 62	80 (60-90), 44
Tamaño en %: Mediana (RI), n	60 (40-80), 271	65 (50-79), 16	70 (50-100), 62	80 (66-95), 51
Hemitórax derecho: n (%)	162 (70)	6 (3)	34 (15)	27 (12)
No desplazamiento mediastino: n (%)	226 (72)	13 (4)	39 (12)	36 (12)
Hemático: n (%)	22 (46)	1 (2)	21 (44)	4 (8)
Calibre del DET mm: Mediana (RI), n	9,5 (9,5-9,5), 270	6,7 (6,7-8), 14	4 (4-4), 61	4 (2,7-5,3), 47
Aspiración DET cmH <sub>2</sub> O: Mediana (RI), n	20 (15-20), 239	20 (20-25), 15	-----	20 (20-20), 42
Días con DET: Mediana (RI), n	2 (2-3), 268	2 (2-5), 15	2 (1-3), 61	6 (3-10), 49

DET: Drenaje endotorácico; RI: Rango intercuartil.

Tabla 20: Descripción de los valores bioquímicos en el líquido pleural, según el agente sinfisante utilizado.

<i>Variable</i> <i>Mediana (RI), n</i>	<i>Agente sinfisante</i>			
	<i>Talco seco</i>	<i>Talco en suspensión</i>	<i>Doxiciclina</i>	<i>Tetraciclina</i>
Ph	7,36 (7,27-7,40), 223	7,31 (7,28-7,35), 14	7,41 (7,30-7,47), 54	7,37 (7,30-7,40), 32
Glucosa mg/dl	85 (58-101), 255	95 (61-114), 16	105 (85-126), 60	86 (69-98), 47
Proteínas totales mg/l	4,2 (3,6-4,7), 256	4,4 (3,7-4,9), 14	4,5 (4,1-4,9), 60	4,6 (3,9-5,1), 47
LDH U/l	500 (343-918), 241	838 (394-2084), 14	599 (311-927), 59	777 (486-1482), 46
Leucocitos cél/mm <sup>3</sup>	600 (240-1300), 231	715 (303-1400), 16	800 (500-1600), 59	1200 (600-1900), 47

LDH: Lactato deshidrogenasa; RI: Rango intercuartil.

Tabla 21: Mesotelioma, como origen del tumor, según el agente sinfisante utilizado.

<i>Agente sinfisante</i>	<i>Mesotelioma</i>		<i>Total n (%)</i>
	<i>Si n (%)</i>	<i>No n (%)</i>	
Talco seco	44 (16)	233 (84)	277 (100)
Talco en suspensión	3 (19)	13 (81)	16 (100)
Doxiciclina	0 (0)	62 (100)	62 (100)
Tetraciclina	0 (0)	51 (100)	51 (100)

Tabla 22: Características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico, en el grupo tratado con tetraciclina, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.

<i>Variable</i>	<i>Éxito completo</i>	<i>Éxito parcial</i>	<i>Fracaso</i>	<i>p</i>
Varón: n (%)	8 (38)	5 (24)	8 (38)	0,502
Edad en años: Mediana (RI), n	64 (54-72), 21	58 (46-82), 15	72 (64-79), 15	0,428
Índice de Karnofsky: Mediana (RI), n	80 (60-90), 19	80 (70-88), 12	60 (60-90), 13	0,834
Tamaño en %: Mediana (RI), n	80 (60-95), 21	70 (70-90) 15	90 (65-100), 15	0,244
Hemitórax derecho: n (%)	11 (41)	10 (37)	6 (22)	0,342
No desplazamiento mediastino: n (%)	12 (33)	13 (36)	11 (31)	0,069
Hemático: n (%)	2 (50)	2 (50)	0 (0)	-----
Calibre del DET mm: Mediana (RI), n	4 (2,7-6,7), 20	4 (4-4), 15	4 (3-4), 12	0,921
Aspiración DET cmH <sub>2</sub> O: Mediana (RI), n	20 (20-20), 17	20 (20-20), 13	20 (20-20), 12	0,459
Días con DET: Mediana (RI), n	4 (3-7), 20	7 (5-14), 15	9 (2-14), 14	0,108

DET: Drenaje endotorácico; RI: Rango intercuartil.

Tabla 23: Valores bioquímicos en el líquido pleural, en el grupo tratado con tetraciclina, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.

<i>Variable</i> <i>Mediana (RI), n</i>	<i>Eficacia</i>			<i>p</i>
	<i>Éxito completo</i>	<i>Éxito parcial</i>	<i>Fracaso</i>	
pH	7,38 (7,28-7,47), 15	7,30 (7,17-7,46), 8	7,38 (7,32-7,39), 9	0,648
Glucosa mg/dl	88 (77-108), 21	75 (45-87), 14	92 (80-140), 12	0,075
Proteínas totales mg/l	4,3 (3,9-4,9), 21	5,1 (4,5-5,5), 14	4,3 (3,7-4,7), 12	<b>0,034</b>
LDH U/l	695 (551-1523), 20	876 (614-1807), 14	490 (335-1041), 12	0,377
Leucocitos cél/mm <sup>3</sup>	1150 (330-1295), 21	1450 (525-2288), 14	1225 (638-2400), 12	0,367

LDH: Lactato deshidrogenasa; RI: Rango intercuartil.

Tabla 24: Eficacia de la pleurodesis, según la dosis utilizada de tetraciclina, utilizando como punto de corte 2 gramos.

<i>Variable</i>	<i>Punto corte</i>	<i>Éxito completo</i> <i>n (%)</i>	<i>Éxito parcial</i> <i>n (%)</i>	<i>Fracaso</i> <i>n (%)</i>	<i>P</i>
Dosis	≤ 2 gramos	17 (59)	5 (17)	7 (24)	<b>0,011</b>
	> 2 gramos	4 (18)	10 (46)	8 (36)	

LDH: Lactato deshidrogenasa.

Tabla 25: Características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico, en el grupo tratado con doxiciclina, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.

<i>Variable</i>	<i>Éxito completo</i>	<i>Éxito parcial</i>	<i>Fracaso</i>	<i>p</i>
Varón: n (%)	8 (35)	7 (30)	8 (35)	0,258
Edad en años: Mediana (RI), n	70 (60-81), 30	75 (69-82), 15	71 (59-78), 17	0,355
Índice de Karnofsky: Mediana (RI), n	80 (70-90), 30	70 (70-90), 15	80 (75-95), 17	0,493
Tamaño en %: Mediana (RI), n	80 (60-100), 30	70 (40-100), 15	70 (50-100), 17	0,542
Hemitórax derecho: n (%)	18 (52)	8 (24)	8 (24)	0,687
No desplazamiento mediastino: n (%)	19 (49)	11 (28)	9 (23)	0,490
Hemático: n (%)	14 (67)	4 (19)	3 (14)	0,103
Calibre del DET mm: Mediana (RI), n	4 (4-4), 29	4 (4-4), 15	4 (4-4), 17	0,316
Días con DET: Mediana (RI), n	2 (1-4), 30	2 (1-3), 15	2 (1-3), 16	0,671

DET: Drenaje endotorácico; RI: Rango intercuartil.

Tabla 26: Valores bioquímicos en el líquido pleural, en el grupo tratado con doxiciclina, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.

<i>Variable</i> <i>Mediana (RI), n</i>	<i>Eficacia</i>			<i>P</i>
	<i>Éxito completo</i>	<i>Éxito parcial</i>	<i>Fracaso</i>	
pH	7,41 (7,35-7,47), 29	7,41 (7,29-7,47), 11	7,41 (7,25-7,49), 14	0,972
Glucosa mg/dl	107 (91-119), 30	113 (58-143), 13	103 (81-118), 17	0,771
Proteínas totales mg/l	4,6 (4-5), 30	4,6 (4,1-4,8), 13	4,5 (4,3-4,9), 17	0,908
LDH U/l	466 (263-812), 30	610 (359-980), 13	603 (311-1469), 16	0,575
Leucocitos cél/mm <sup>3</sup>	800 (398-1458), 30	810 (525-1716), 12	1310 (535-2000), 17	0,826

LDH: Lactato deshidrogenasa; RI: Rango intercuartil.

Tabla 27: Eficacia de la pleurodesis en los casos tratados con doxiciclina, según el valor de la glucosa en el líquido pleural, utilizando 60 mg/dl como punto de corte.

<i>Variable</i>	<i>Punto corte</i>	<i>Éxito completo</i> <i>n (%)</i>	<i>Éxito parcial</i> <i>n (%)</i>	<i>Fracaso</i> <i>n (%)</i>	<i>p</i>
Glucosa	≤ 60 mg/dl	1 (14)	4 (57)	2 (29)	<b>0,036</b>
	> 60 mg/dl	29 (55)	9 (17)	15 (28)	

Tabla 28: Dosis de doxiciclina utilizada para la realización de la pleurodesis.

<i>Dosis</i>	<i>n (%)</i>
500 mg	54 (87)
1000 mg	2 (3)
1500 mg	6 (10)
<i>Total</i>	<i>62 (100)</i>

Tabla 29: Características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico, en los casos tratados con talco seco, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.

<i>Variable</i>	<i>Éxito completo</i>	<i>Éxito parcial</i>	<i>Fracaso</i>	<i>p</i>
Varón: n (%)	85 (63)	29 (21)	22 (16)	0,170
Edad en años: Mediana (RI), n	62 (53-71), 188	62 (51-70), 51	64 (57-70), 38	0,733
Índice de Karnofsky: Mediana (RI), n	80 (80-80), 188	80 (70-80), 50	70 (70-80), 38	<b>0,001</b>
Tamaño en %: Mediana (RI), n	60 (40-80), 184	70 (40-100), 50	70 (45-85), 37	0,165
Hemitórax derecho: n (%)	117 (72)	24 (15)	21 (13)	0,126
No desplazamiento mediastino: n (%)	160 (71)	36 (16)	30 (13)	0,091
Calibre del DET mm: Mediana (RI), n	9,5 (8-9,5), 183	9,5 (9,5-9,5), 50	9,5 (9,5-9,5), 37	0,713
Aspiración DET cmH <sub>2</sub> O: Mediana (RI), n	20 (15-20), 156	20 (14-30), 46	20 (10-20), 37	0,530
Días con DET: Mediana (RI), n	2 (2-3), 181	3 (2-4), 49	3 (2-5), 38	<b>0,000</b>

DET: Drenaje endotorácico; RI: Rango intercuartil.

Tabla 30: Análisis del índice de Karnofsky y tamaño del derrame pleural utilizando puntos de corte, en el grupo tratado con talco seco, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.

<i>Variable</i>	<i>Punto corte</i>	<i>Éxito completo</i> <i>n (%)</i>	<i>Éxito parcial</i> <i>n (%)</i>	<i>Fracaso</i> <i>n (%)</i>	<i>p</i>
Índice de Karnofsky	< 80	37 (48)	18 (24)	21 (28)	<b>0,000</b>
	≥ 80	151 (75)	32 (16)	17 (9)	
Tamaño del derrame pleural	< 80%	134 (72)	32 (17)	19 (11)	<b>0,029</b>
	≥ 80%	50 (58)	18 (21)	18 (21)	

Tabla 31: Eficacia de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco, según la presencia de líquido pleural hemático o no.

<i>Eficacia de pleurodesis</i>	<i>Hemático</i>		<i>p</i>
	<i>Si n (%)</i>	<i>No n (%)</i>	
Éxito completo	8 (36)	172 (72)	<b>0,003</b>
Éxito parcial	8 (36)	39 (16)	
Fracaso	6 (28)	30 (12)	
<i>Total</i>	22 (100)	241 (100)	

Tabla 32: Valores bioquímicos en el líquido pleural, en el grupo tratado con talco seco, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.

<i>Variable</i> <i>Mediana (RI), n</i>	<i>Eficacia</i>			<i>p</i>
	<i>Éxito completo</i>	<i>Éxito parcial</i>	<i>Fracaso</i>	
pH	7,37 (7,32-7,41), 150	7,32 (7,24-7,39), 42	7,22 (7,13-7,30), 31	<b>0,000</b>
Glucosa mg/dl	91 (71-104), 171	72 (44-99), 49	51 (18-78), 35	<b>0,000</b>
Proteínas totales mg/l	4,3 (3,8-4,7), 172	4 (3,5-4,7), 49	4 (3,3-4,6), 35	0,079
LDH U/l	472 (303-727), 163	519 (373-978), 44	751 (446-1695), 34	<b>0,002</b>
Leucocitos cél/mm <sup>3</sup>	615 (309-1305), 162	460 (162-1200), 43	520 (120-1868), 26	0,368

LDH: Lactato deshidrogenasa; RI: Rango intercuartil.

Tabla 33: Análisis en el grupo tratado con talco seco de los valores bioquímicos en el líquido pleural y de la dosis utilizada, según puntos de corte, comparando los 3 grupos de eficacia de la pleurodesis.

<i>Variable</i>	<i>Punto corte</i>	<i>Éxito completo n (%)</i>	<i>Éxito parcial n (%)</i>	<i>Fracaso n (%)</i>	<i>p</i>
pH	< 7,31	30 (41)	19 (26)	24 (33)	<b>0,000</b>
	≥ 7,31	120 (80)	23 (15)	7 (5)	
	< 7,20	10 (34)	8 (28)	11 (38)	<b>0,000</b>
	≥ 7,20	140 (72)	34 (18)	20 (10)	
Glucosa	≤ 60 mg/dl	28 (41)	19 (28)	21 (31)	<b>0,000</b>
	> 60 mg/dl	143 (76)	30 (16)	14 (8)	
Proteínas totales	≤ 3 mg/l	9 (39)	6 (26)	8 (35)	<b>0,003</b>
	> 3 mg/l	163 (70)	43 (18)	27 (12)	
LDH	≤ 550 U/l	99 (74)	23 (17)	11 (9)	<b>0,009</b>
	> 550 U/l	64 (59)	21 (19)	23 (22)	
	≤ 600 U/l	107 (74)	23 (16)	14 (10)	<b>0,016</b>
	> 600 U/l	56 (57)	21 (22)	20 (21)	
Dosis	≤ 5 gramos	112 (65)	27 (16)	32 (19)	<b>0,006</b>
	> 5 gramos	76 (71)	24 (23)	6 (6)	

LDH: Lactato deshidrogenasa.

Tabla 34: Eficacia de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco, según el origen del tumor fue mesotelioma o no.

<i>Eficacia de pleurodesis</i>	<i>Mesotelioma</i>		<i>p</i>
	<i>Si n (%)</i>	<i>No n (%)</i>	
Éxito completo	23 (52)	165 (70)	<b>0,027</b>
Éxito parcial	10 (23)	41 (18)	
Fracaso	11 (25)	27 (12)	
<i>Total</i>	<i>44 (100)</i>	<i>233 (100)</i>	

Tabla 35: Valor del pH, según el origen del tumor, en el grupo tratado con talco seco.

<i>Origen</i>	<i>pH</i> <i>Mediana (RI)</i>	<i>p</i>
Mesotelioma (n=37)	7,31 (7,21-7,37)	<b>0,008</b>
No mesotelioma (n=186)	7,37 (7,29-7,40)	

RI: Rango intercuartil.

Tabla 36: Relación entre el pH con punto de corte en 7,20, origen del tumor y la eficacia de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco (análisis estratificado).

<i>Origen</i>	<i>pH</i>	<i>Eficacia de pleurodesis</i> <i>n (%)</i>		<i>p</i>
		<i>Éxito</i>	<i>Fracaso</i>	
Mesotelioma (n=37)	< 7,20	4 (15)	3 (30)	0,360
	≥ 7,20	23 (85)	7 (70)	
No mesotelioma (n=186)	< 7,20	14 (9)	8 (38)	<b>0,001</b>
	≥ 7,20	151 (91)	13 (62)	

Tabla 37: Odds ratio e intervalo de confianza del análisis estratificado, en el grupo tratado con talco seco.

<i>Origen</i>	<i>OR para valor de</i> <i>pH en LP 7,20</i> <i>(&lt;7,20/≥ 7,20)</i>	<i>IC 95%</i>		<i>Prueba de</i> <i>independencia</i> <i>condicional</i> <i>(Mantel-Haenszel)</i>
		<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>	
Mesotelioma	0,406	0,073	2,265	<b>0,001</b>
No mesotelioma	0,151	0,053	0,425	

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; LP: Líquido pleural; OR: Odds ratio.

Tabla 38: Odds ratio del pH utilizando 7,20 como punto de corte y la eficacia de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco.

<i>Comparación según el pH en LP con punto de corte en 7,20 y eficacia de la pleurodesis (éxito vs fracaso)</i>	<i>OR para valor de pH en LP 7,20 (&lt;7,20/≥ 7,20) (IC 95%)</i>
	0,188 (0,078-0,454)

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; LP: Líquido pleural; OR: Odds ratio.

Tabla 39: Valor del pH en el líquido pleural, según la eficacia de la pleurodesis, en los casos tratados con talco seco y cuyo origen del tumor fue mesotelioma.

<i>Eficacia</i>	<i>pH Mediana (RI)</i>	<i>p</i>
Éxito	7,32 (7,27-7,38)	<b>0,032</b>
Fracaso	7,24 (7,12-7,30)	

RI: Rango intercuartil.

Tabla 40: Área bajo la curva, error típico e intervalo de confianza al 95% del pH, glucosa y LDH en el líquido pleural, comparando éxito (parcial y completo) versus fracaso de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco.

<i>Variable</i>	<i>Área</i>	<i>Error típico</i>	<i>Significación asintótica</i>	<i>IC 95%</i>	
				<i>Límite inferior</i>	<i>Límite superior</i>
pH	0,773	0,50	0,000	0,675	0,871
Glucosa	0,758	0,44	0,000	0,671	0,845
LDH	0,674	0,50	0,001	0,577	0,772

LDH: Lactato deshidrogenasa; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 41: Sensibilidad y especificidad de los puntos de corte utilizados de pH en el líquido pleural, comparando éxito (parcial y completo) versus fracaso de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco.

<i>pH</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>
7,20	0,896	0,419
7,31	0,724	0,774

Tabla 42: Sensibilidad y especificidad del punto de corte utilizado de glucosa en el líquido pleural, comparando éxito (parcial y completo) versus fracaso de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco.

<i>Glucosa</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>
60 mg/dl	0,786	0,600

Tabla 43: Sensibilidad y especificidad de los puntos de corte utilizados de LDH en el líquido pleural, comparando éxito (parcial y completo) versus fracaso de la pleurodesis, en el grupo tratado con talco seco.

<i>LDH</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>
550 U/l	0,676	0,589
600 U/l	0,588	0,628

Tabla 44: Características demográficas y del derrame pleural, en el grupo tratado con talco seco, según la pleurodesis fue un éxito o fracaso.

<i>Variable</i>	<i>Éxito</i>	<i>Fracaso</i>	<i>p</i>
Varón: n (%)	114 (84)	22 (16)	0,243
Edad en años: Mediana (RI), n	62 (53-70), 239	64 (57-70), 38	0,639
Índice de Karnofsky: Mediana (RI), n	80 (80-80), 238	70 (70-80), 38	<b>0,002</b>
Tamaño en %: Mediana (RI), n	60 (40-80), 234	70 (45-85), 37	0,152
Hemitórax derecho: n, (%)	141 (87)	21 (13)	0,687
No desplazamiento mediastino: n, (%)	196 (87)	30 (13)	0,558
Hemático: n, (%)	16 (73)	6 (27)	0,053

RI: Rango intercuartil.

Tabla 45: Análisis del índice de Karnofsky y del tamaño del derrame pleural, utilizando puntos de corte, según la pleurodesis fue un éxito o fracaso, en el grupo tratado con talco seco.

<i>Variable</i>	<i>Punto corte</i>	<i>Éxito n (%)</i>	<i>Fracaso n (%)</i>	<i>p</i>
Índice de Karnofsky	< 80	55 (72)	21 (28)	<b>0,000</b>
	≥ 80	183 (91)	17 (9)	
Tamaño del derrame pleural	< 80%	166 (90)	19 (10)	<b>0,017</b>
	≥ 80%	68 (79)	18 (21)	

Tabla 46: Valores bioquímicos en el líquido pleural, en el grupo tratado con talco seco, según la pleurodesis fue un éxito o fracaso.

<i>Variable</i>	<i>Éxito Mediana (RI), n</i>	<i>Fracaso Mediana (RI), n</i>	<i>p</i>
pH	7,37 (7,30-7,40), 192	7,22 (7,13-7,30), 31	<b>0,000</b>
Glucosa mg/dl	87 (66-104), 220	51 (18-78), 35	<b>0,000</b>
Proteínas totales mg/l	4,2 (3,7-4,7), 221	4,0 (3,3-4,6), 35	0,151
LDH U/l	483 (315-813), 207	751 (446-1695), 34	<b>0,001</b>
Leucocitos cél/mm <sup>3</sup>	600 (279-1300), 205	520 (120-1868), 26	0,618

LDH: Lactato deshidrogenasa; RI: Rango intercuartil.

Tabla 47: Análisis, en el grupo tratado con talco seco, de los valores bioquímicos en el líquido pleural y de la dosis utilizada, según puntos de corte y el resultado de la pleurodesis (éxito o fracaso).

<i>Variable</i>	<i>Punto corte</i>	<i>Éxito n (%)</i>	<i>Fracaso n (%)</i>	<i>p</i>
pH	< 7,20	18 (62)	11 (38)	<b>0,000</b>
	≥ 7,20	174 (90)	20 (10)	
Glucosa	≤ 60 mg/dl	47 (69)	21 (31)	<b>0,000</b>
	> 60 mg/dl	173 (92)	14 (8)	
Proteínas totales	≤ 3 mg/l	15 (65)	8 (35)	<b>0,002</b>
	> 3 mg/l	206 (88)	27 (12)	
LDH	≤ 550 U/l	122 (92)	11 (8)	<b>0,004</b>
	> 550 U/l	85 (79)	23 (21)	
	≤ 600 U/l	130 (90)	14 (10)	<b>0,017</b>
	> 600 U/l	77 (79)	20 (21)	
Dosis	≤ 5 gramos	139 (81%)	32 (19%)	<b>0,002</b>
	> 5 gramos	100 (94%)	6 (6%)	

LDH: Lactato deshidrogenasa.

Tabla 48: Eficacia de la pleurodesis (éxito o fracaso) según el origen del tumor (mesotelioma u otro origen), en el grupo tratado con talco seco.

<i>Mesotelioma</i>	<i>Éxito n (%)</i>	<i>Fracaso n (%)</i>	<i>p</i>
Si	33 (14)	11 (29)	<b>0,018</b>
No	206 (86)	27 (71)	
<i>Total</i>	<i>239 (100)</i>	<i>38 (100)</i>	

Tabla 49: Análisis de estimadores de máxima verosimilitud en el análisis multivariante.

<i>Variable</i>	<i>GL</i>	<i>Coficiente</i>	<i>Error Estándar</i>	<i>Chi Cuadrado de Wald</i>	<i>Pr &gt; Chi Cuadrado</i>
Intersección	1	66,3109	14,2742	21,5806	<0,0001
Índice de Karnofsky	1	-0,0616	0,0226	7,4063	0,0065
Mesotelioma	1	1,1811	0,5191	25,1768	0,0229
pH en líquido pleural	1	-8,7421	1,9144	20,8529	<0.0001

GL: Grado de libertad.

Tabla 50: Odds ratio e intervalos de confianza de las variables incluidas en el análisis multivariante.

<i>Variable</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>IC 95%</i>	
		<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>
Índice de Karnofsky	0,940	0,899	0,983
Mesotelioma	3,258	1,178	9,012
pH en líquido pleural	<0,001	<0,001	0,007

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 51: Estudio de la capacidad predictiva del modelo elegido mediante regresión logística.

Concordante = 81,9%	D de Somers = 0,645
Discordante = 17,4%	Gamma = 0,650
No concluyente = 0,8%	Tau-a = 0,150

\* Valor de Chi cuadrado residual=0,0086; p=0,9263

Tabla 52: Características demográficas, del derrame pleural y del drenaje endotorácico, en los casos tratados con talco en suspensión, según el resultado de la pleurodesis.

<i>Variable</i>	<i>Éxito completo</i>	<i>Éxito parcial</i>	<i>Fracaso</i>
Varón: n (%)	4 (45)	3 (33)	2 (22)
Edad en años: Mediana (RI), n	74 (58-83), 6	69,5 (56-80), 6	64 (63-67), 4
Índice de Karnofsky: Mediana (RI), n	90 (65-93), 6	60 (58-70), 6	80 (70-98), 4
Tamaño en %: Mediana (RI), n	65 (48-100)	63 (50-85)	60 (50-74)
Hemitórax derecho: n, (%)	2 (33)	3 (50)	1 (17)
No desplazamiento mediastino: n, (%)	5 (38)	4 (31)	4 (31)
Hemático: n, (%)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Calibre del DET mm: Mediana (RI), n	6,7 (6,7-7,7), 4	7 (6,7-8), 6	6,7 (6,7-7,7), 4
Aspiración DET cmH <sub>2</sub> O: Mediana (RI), n	20 (20-25), 5	20 (20-26), 6	23 (20-29), 4
Días con DET: Mediana (RI), n	2 (2-5), 6	4 (2-7), 5	2 (2-4), 4

DET: Drenaje endotorácico; RI: Rango intercuartil.

Tabla 53: Análisis descriptivo de los valores bioquímicos en el líquido pleural, en los casos tratados con talco en suspensión, según el resultado de la pleurodesis.

<i>Variable</i> <i>Mediana (RI), n</i>	<i>Eficacia</i>		
	<i>Éxito completo</i>	<i>Éxito parcial</i>	<i>Fracaso</i>
pH	7,32 (7,25-7,36), 5	7,34 (7,30-7,35), 5	7,26 (7,16-7,34), 4
Glucosa mg/dl	102 (74-214), 6	104 (75-123), 6	53 (38-89), 4
Proteínas totales mg/l	4,5 (3,9-4,9), 6	4,4 (3,1-5,2), 5	4,3 (3,2-4,8), 3
LDH U/l	561 (236-4731), 6	853 (366-4695), 5	950 (823-1239), 3
Leucocitos cél/mm <sup>3</sup>	1050 (500-1850), 6	615 (263-1208), 6	705 (213-1625), 4

LDH: Lactato deshidrogenasa; RI: Rango intercuartil.

Tabla 54: Eficacia de la pleurodesis, realizada con talco en suspensión, según el origen del tumor fue mesotelioma o no.

<i>Eficacia de pleurodesis</i>	<i>Mesotelioma</i>	
	<i>Si n (%)</i>	<i>No n (%)</i>
Éxito completo	1 (33)	5 (39)
Éxito parcial	0 (0)	6 (46)
Fracaso	2 (67)	2 (15)
<i>Total</i>	<i>3 (100)</i>	<i>13 (100)</i>

Tabla 55: Características de la población incluida en el análisis de supervivencia.

<i>Característica</i>	<i>Valor</i>
Varón: n, (%)	223 (48)
Edad (años): Mediana, (RI)	64 (54,5-73)
Índice de Karnofsky: Mediana, (RI)	80 (70-80)

RI: Rango intercuartil.

Tabla 56: Supervivencia según el origen del tumor.

<i>Origen</i>	<i>Mediana de supervivencia en meses (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Mama	14,7 (8,9-20,5)	<b>0,000</b>
Mesotelioma	10,6 (4,3-17)	
Ovario	8,8 (1,3-16,3)	
Hematológico	7,5 (0-15,5)	
Útero	7,3 (1-13,7)	
Desconocido	7,2 (1,6-12,7)	
Pulmón	5,7 (3,9-7,5)	
Otros	4,6 (0,5-8,7)	
Gastrointestinal	2,7 (1,1-4,2)	

Tabla 57: Supervivencia según el índice de Karnofsky, el pH y la glucosa en el líquido pleural.

<i>Variable</i>	<i>Punto corte</i>	<i>Mediana de supervivencia en meses (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Índice de Karnofsky	< 80	4,3 (2,3-6,3)	<b>0,000</b>
	≥ 80	10,5 (8,3-12,8)	
pH	< 7,20	4,2 (1,9-6,5)	0,131
	≥ 7,20	9 (7,9-10,1)	
Glucosa	≤ 60 mg/dl	7 (3,1-10,9)	<b>0,008</b>
	> 60 mg/dl	8,8 (7,3-10,3)	
pH < 7,20 y glucosa < 60 mg/dl	Si	4,8 (0-13,7)	0,298
	No	9 (7,9-10,2)	

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 58: Supervivencia según el tumor fue de alto/bajo riesgo, glucosa < 60 mg/dl y pH < 7,20 en el líquido pleural.

<i>Mediana de supervivencia en meses (IC 95%)</i>	<i>Glucosa &lt; 60 mg/dl y pH &lt; 7,20</i>	<i>No cumple ambos criterios</i>	<i>p</i>
Tumor alto riesgo	4,8 (0-13)	6,6 (4,1-9,1)	0,778
Tumor bajo riesgo	9,3 (0,3-18,3)	14,9 (10,2-19,7)	0,259

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 59: Supervivencia según el origen del tumor fue mesotelioma o no.

<i>Variable</i>		<i>Mediana de supervivencia en meses (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Mesotelioma	Si	10,6 (4,3-17)	0,159
	No	8 (6,5-9,5)	

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 60: Supervivencia en el grupo tratado con tetraciclina, según variables clínicas y del derrame pleural, utilizando puntos de corte.

<i>Variable</i>	<i>Punto corte</i>	<i>Mediana de supervivencia en meses (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Índice de Karnofsky	< 80	2,9 (2,1-3,7)	0,089
	≥ 80	8,9 (7,5-10,3)	
pH	< 7,20	20,2 (14,5-25,9)	0,059
	≥ 7,20	4,2 (0,9-7,4)	
Glucosa	≤ 60 mg/dl	2,9 (0,5-5,4)	0,471
	> 60 mg/dl	8,2 (4,2-12,1)	
pH < 7,20 y glucosa < 60 mg/dl	Si	17,6 (0-35)	0,164
	No	6 (0,5-11,6)	

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 61: Supervivencia en el grupo tratado con doxiciclina, según variables clínicas y del derrame pleural, utilizando puntos de corte.

<i>Variable</i>	<i>Punto corte</i>	<i>Mediana de supervivencia en meses (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Índice de Karnofsky	< 80	4,3 (2,9-5,7)	<b>0,011</b>
	≥ 80	11,4 (7,8-14,9)	
pH	< 7,20	3,7 (2,1-5,2)	0,261
	≥ 7,20	8,8 (5,6-12)	
Glucosa	≤ 60 mg/dl	2,9 (0-6,4)	0,162
	> 60 mg/dl	7,8 (4,5-11,1)	

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 62: Supervivencia en el grupo tratado con talco seco, según variables clínicas y del derrame pleural, utilizando puntos de corte.

<i>Variable</i>	<i>Punto corte</i>	<i>Mediana de supervivencia en meses (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Índice de Karnofsky	< 80	6,4 (3-9,9)	<b>0,000</b>
	≥ 80	10,7 (7,6-13,8)	
Mesotelioma como origen	Si	14,9 (8-21,8)	0,304
	No	8,7 (7,1-10,3)	
pH	< 7,20	3,7 (0,8-6,6)	<b>0,010</b>
	≥ 7,20	9,9 (7,2-12,6)	
Glucosa	≤ 60 mg/dl	8 (3,6-12,4)	<b>0,004</b>
	> 60 mg/dl	9,9 (7-12,8)	
pH < 7,20 y glucosa < 60 mg/dl	Si	3,7 (0-8)	<b>0,042</b>
	No	9,8 (7,2-12,5)	

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 63: Complicaciones en el grupo tratado con tetraciclina.

<i>Efecto secundario</i>	<i>n</i>
Fiebre	1
Insuficiencia respiratoria aguda	1
Trombosis	1
<i>Total</i>	<i>3</i>

Número de casos con complicaciones: 3/59.

Tabla 64: Complicaciones en el grupo tratado con doxiciclina.

<i>Efecto secundario</i>	<i>N</i>
Dolor torácico	20
Empiema	1
Enfisema subcutáneo	1
Fiebre	8
Neumomediastino	1
Trombosis	2
<i>Total</i>	<i>33</i>

Número de casos con complicaciones: 28/67. Un caso podía tener más de una complicación.

Tabla 65: Complicaciones en el grupo tratado con talco seco.

<i>Efecto secundario</i>	<i>N</i>
Cuadro anginoso	1
Derrame pericárdico	1
Disnea	1
Dolor torácico	7
Drenaje hemorrágico	1
Empiema	5
Enfisema subcutáneo	3
Fiebre	15
Fistula broncopleural	1
Fuga aérea	12
Fuga líquida	3
Hidroneumotórax	1
Implante tumoral	2
Infección de herida quirúrgica	4
Neumotórax	4
Trombosis	8
Ventilación mecánica invasiva	1
<i>Total</i>	<i>70</i>

Número de casos con complicaciones: 56/322. Un caso podía tener más de una complicación.

Tabla 66: Complicaciones en el grupo tratado con talco en suspensión.

<i>Efecto secundario</i>	<i>N</i>
Empiema	1
Fiebre	3
Insuficiencia respiratoria aguda	2
Trombosis	2
<i>Total</i>	8

Número de casos con complicaciones: 5/21. Un caso podía tener más de una complicación.

# FIGURAS

Figura 1: Aspecto del líquido pleural, de la muestra incluida, en el análisis de eficacia de la pleurodesis.

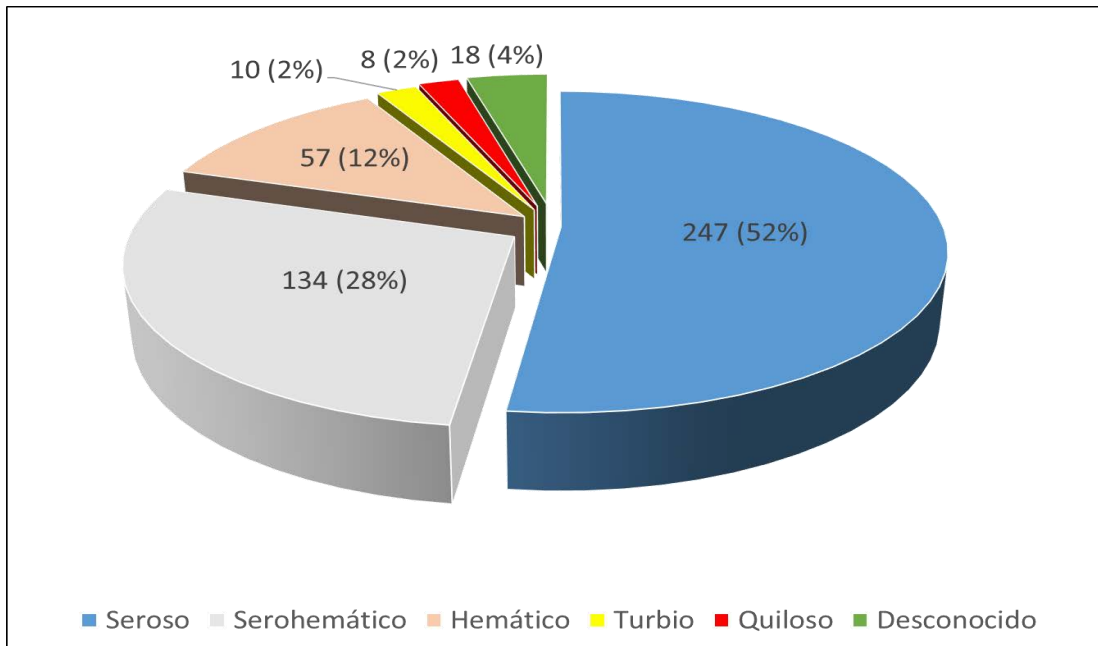
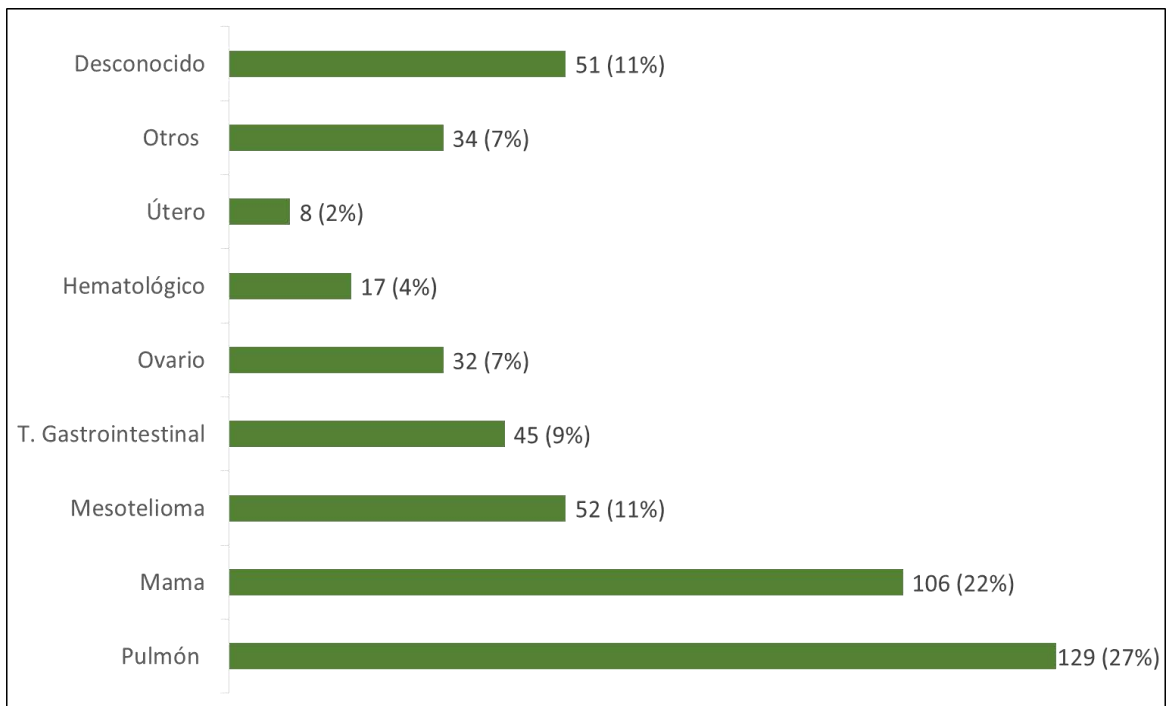
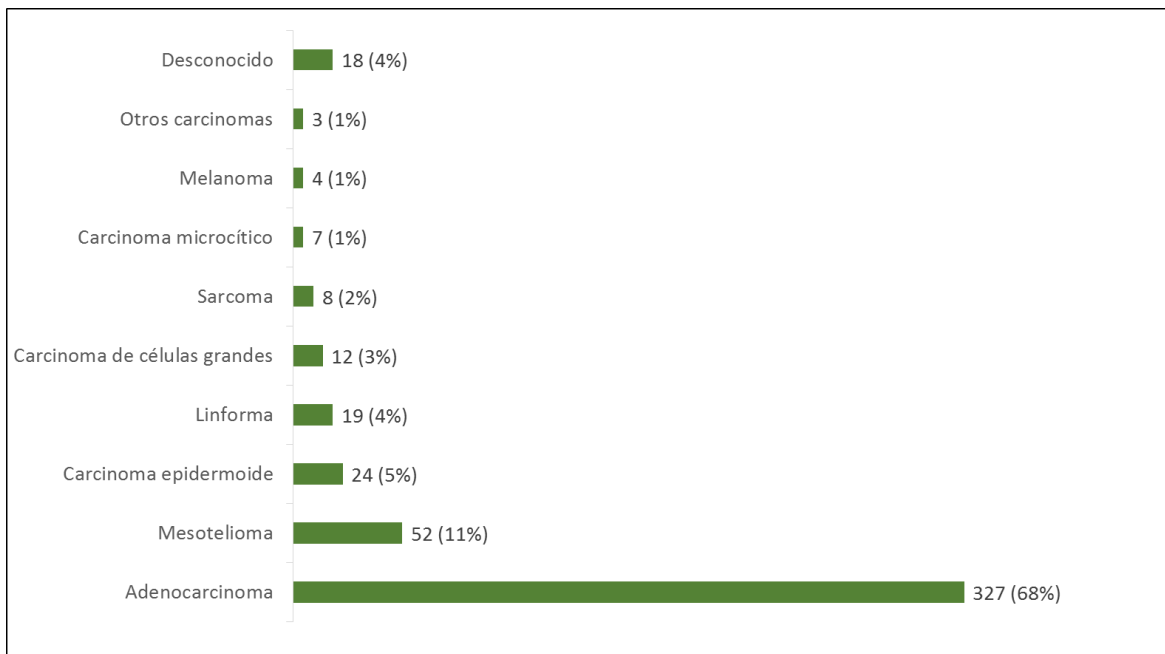


Figura 2: Origen del tumor, de la muestra incluida, en el análisis de eficacia de la pleurodesis.



Otros incluye: riñón (n=17), hueso (n=5), piel (n=5), músculo (n=1), vejiga (n=1), tiroides (n=1), timo (n=1), oído (n=1), lengua (n=1), laringe (n=1).

Figura 3: Histología del derrame pleural maligno, de la muestra incluida, en el análisis de eficacia de la pleurodesis.



Otros carcinomas incluyen: carcinosarcoma (n=1), carcinoma de células transicionales (n=1) y carcinoma mucoepidermoide (n=1).

Figura 4: Agente pleurodésico utilizado para la pleurodesis, en pacientes con derrame pleural maligno.

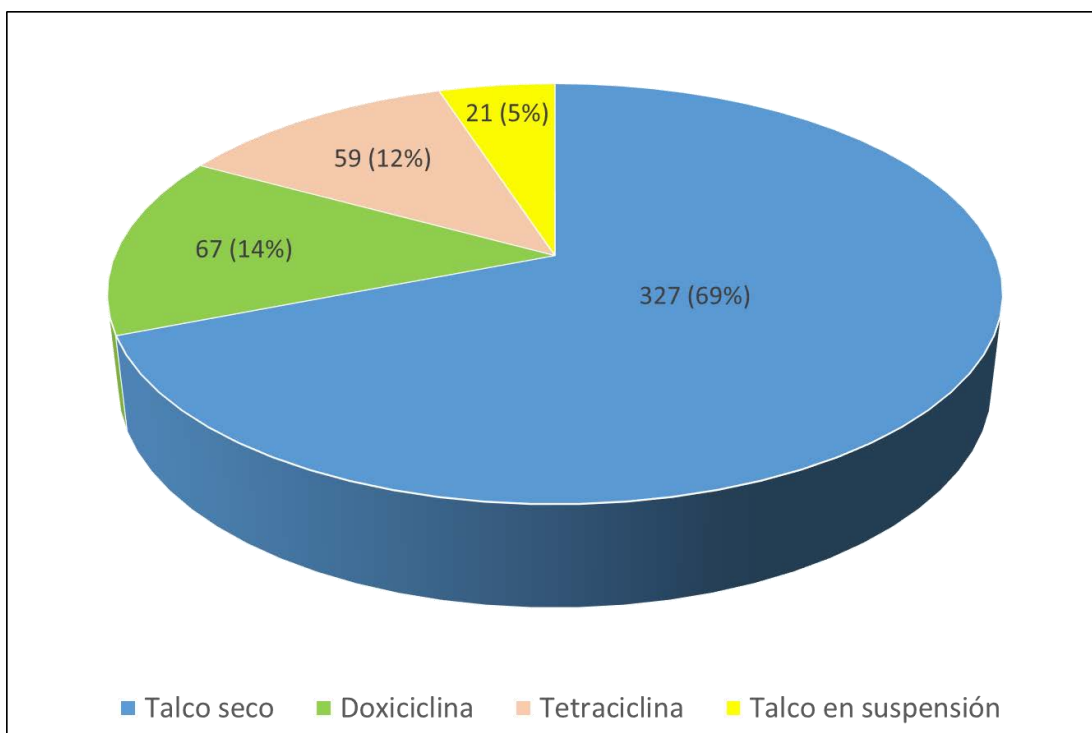


Figura 5: Comparación del origen del tumor, entre la muestra incluida y excluida, del análisis de eficacia de la pleurodesis.

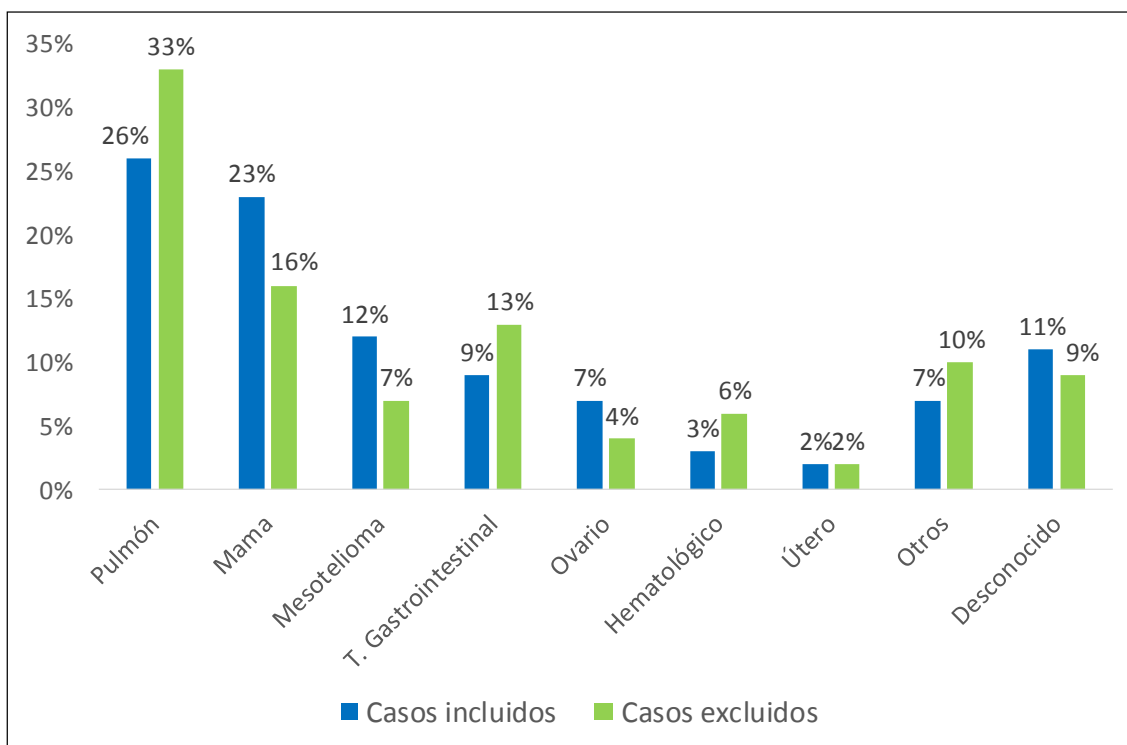


Figura 6: Comparación de la histología del tumor, entre la muestra incluida y excluida, del análisis de eficacia de la pleurodesis.

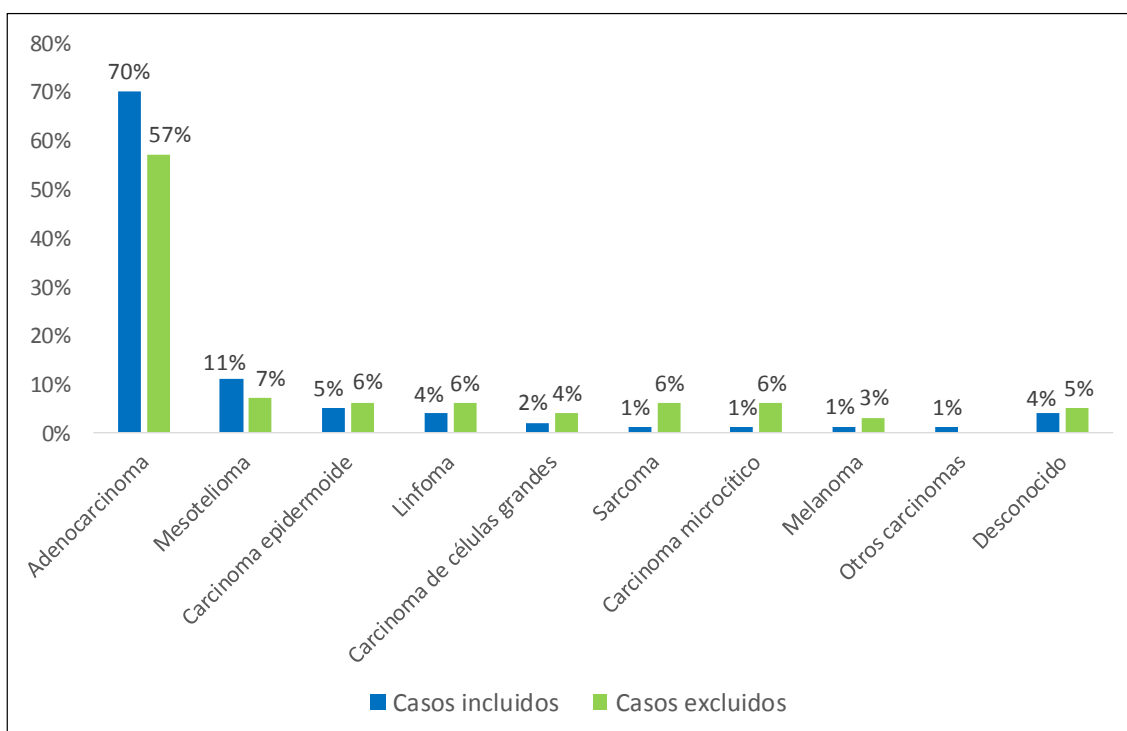


Figura 7: Comparación del agente pleurodésico utilizado, entre la muestra incluida y excluida, del análisis de eficacia de la pleurodesis.

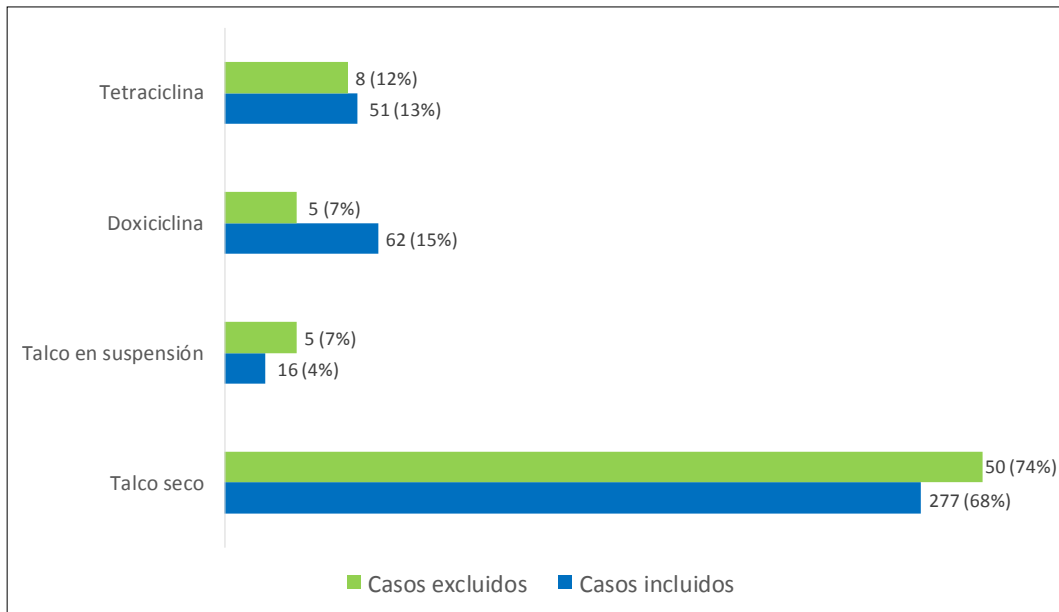


Figura 8: Distribución de la eficacia de la pleurodesis realizada en pacientes con derrame pleural maligno.

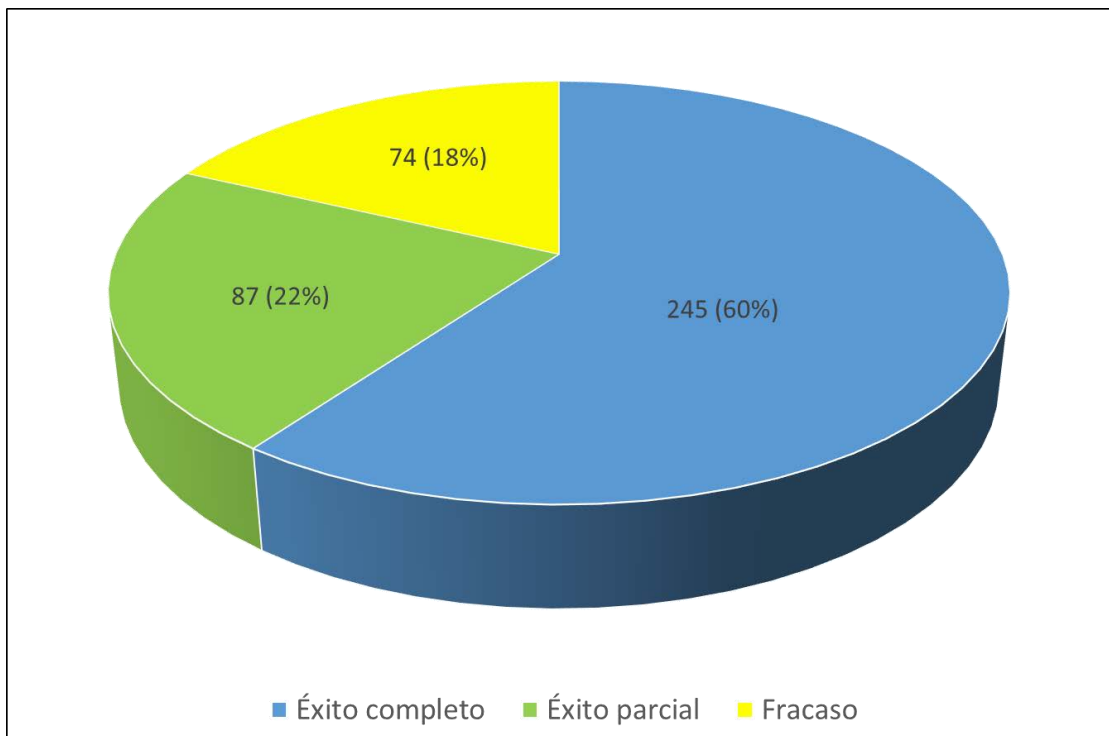
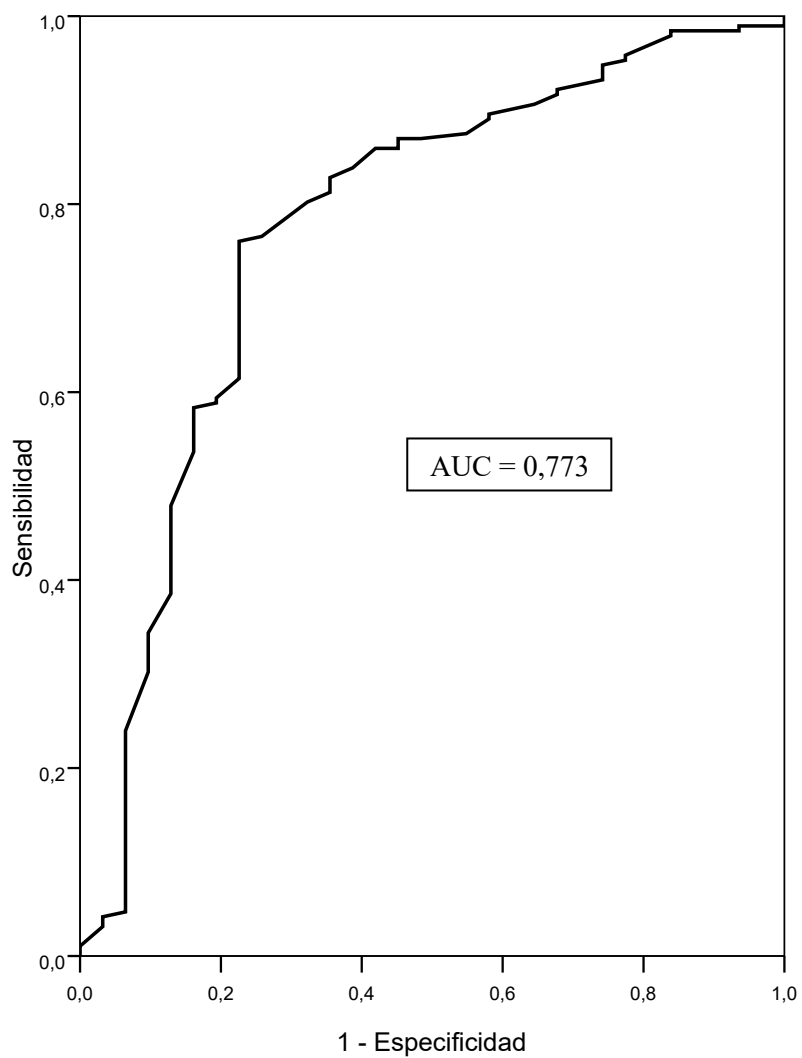


Figura 9: Curva COR del pH, en el líquido pleural, para la eficacia de la pleurodesis realizada con talco seco.



AUC: Área bajo la curva

Figura 10: Curva COR de la glucosa, en el líquido pleural, para la eficacia de la pleurodesis realizada con talco seco.

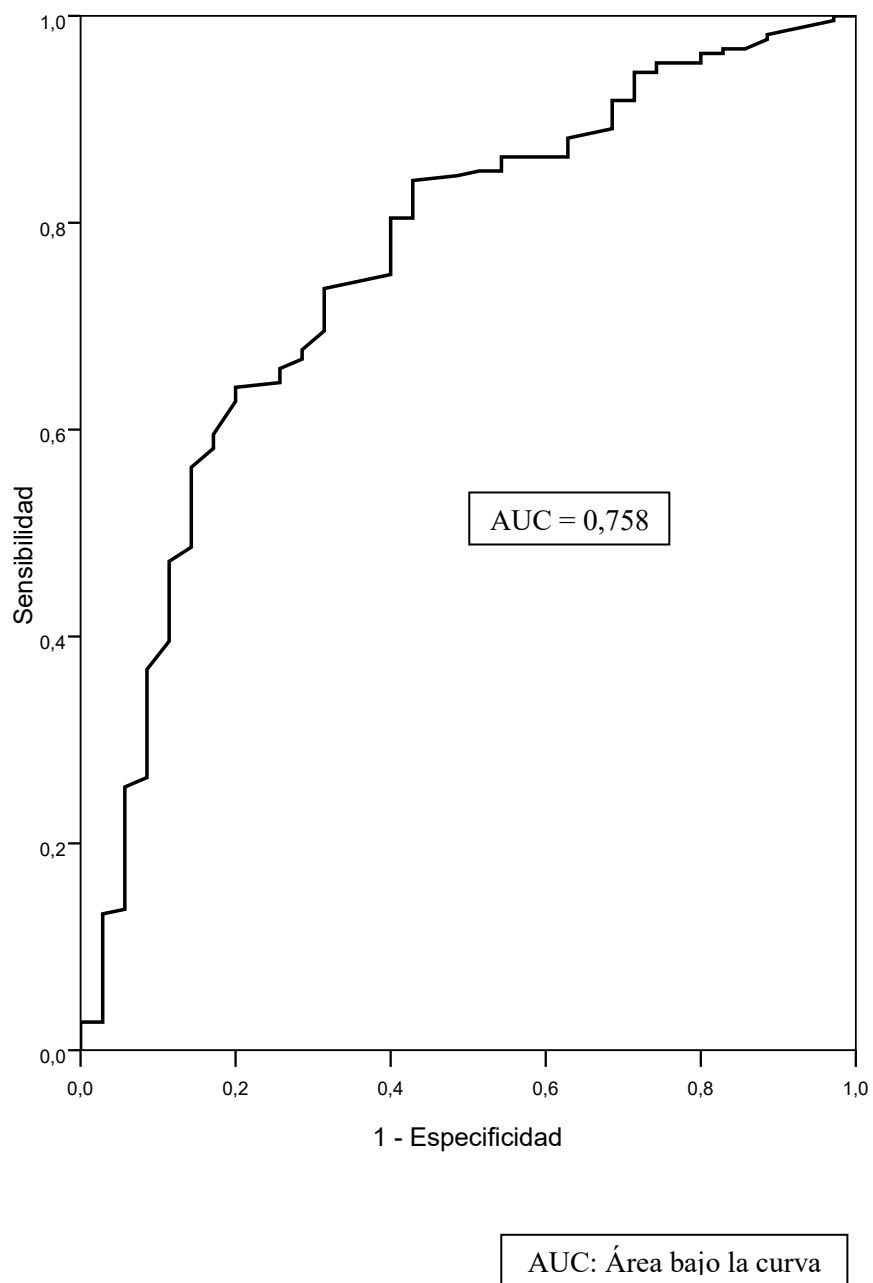


Figura 11: Curva COR de la LDH, en el líquido pleural, para la eficacia de la pleurodesis realizada con talco seco.

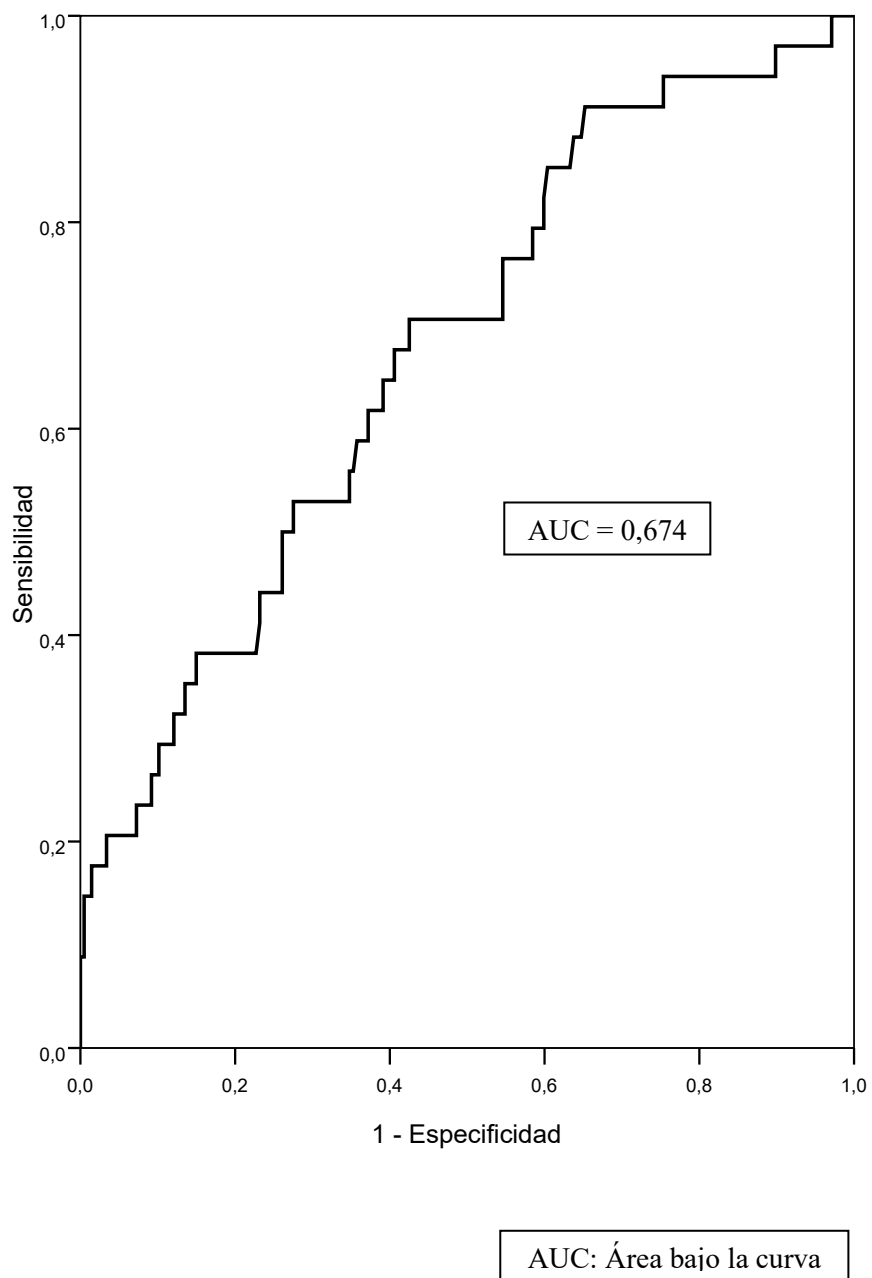


Figura 12: Supervivencia según el origen del tumor.

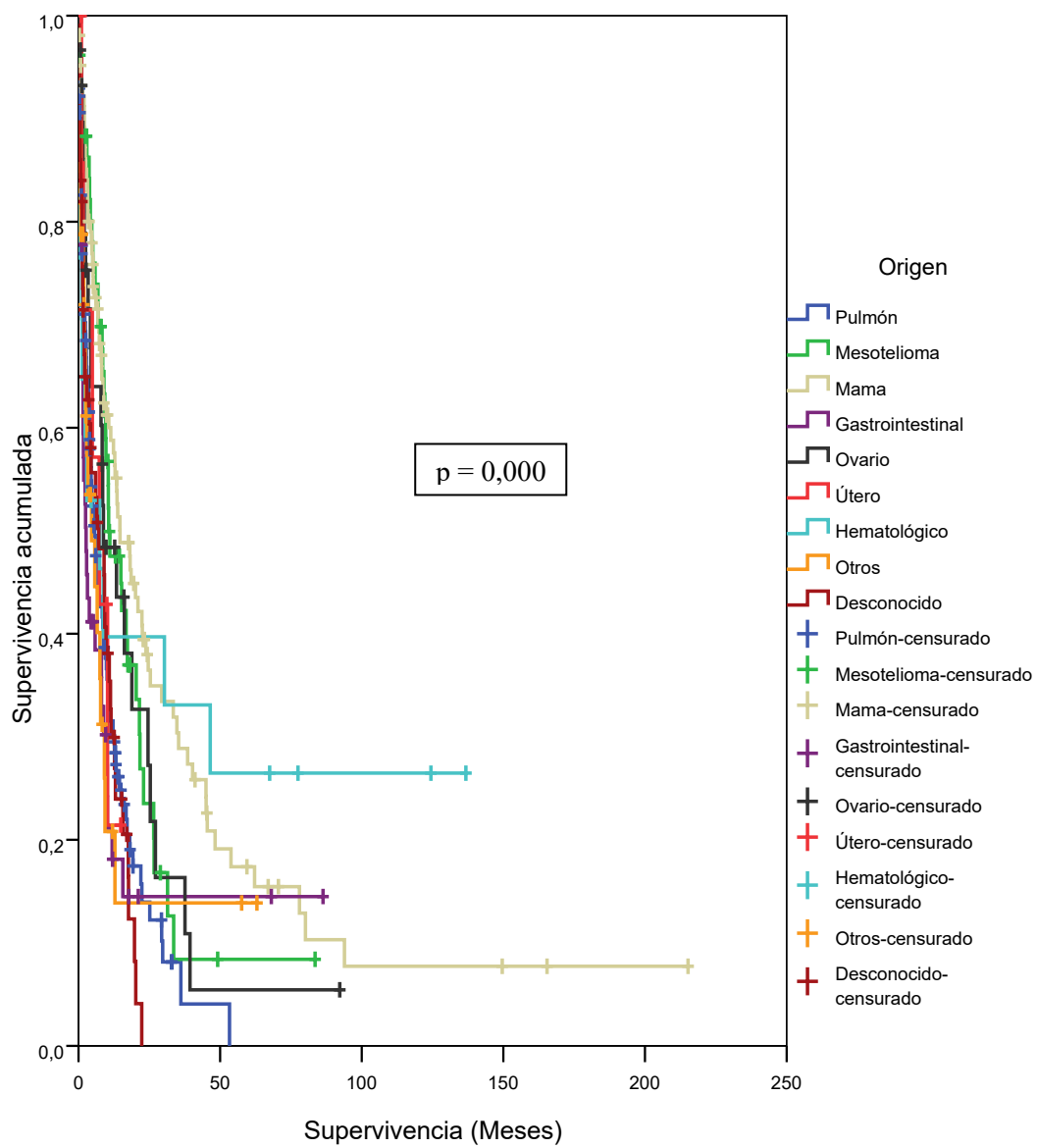


Figura 13: Supervivencia según el índice de Karnofsky.

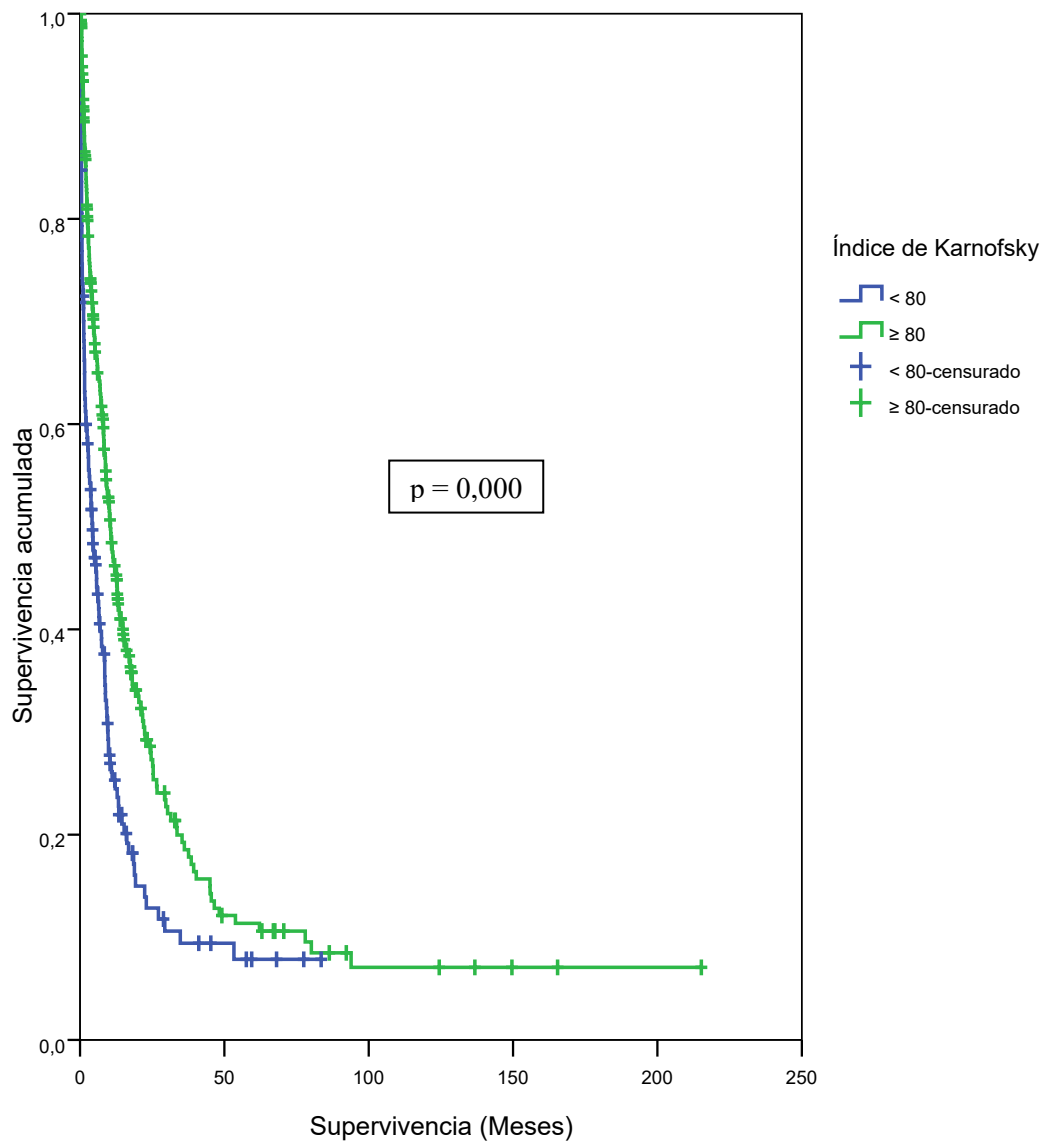


Figura 14: Supervivencia según el valor de la glucosa en el líquido pleural.

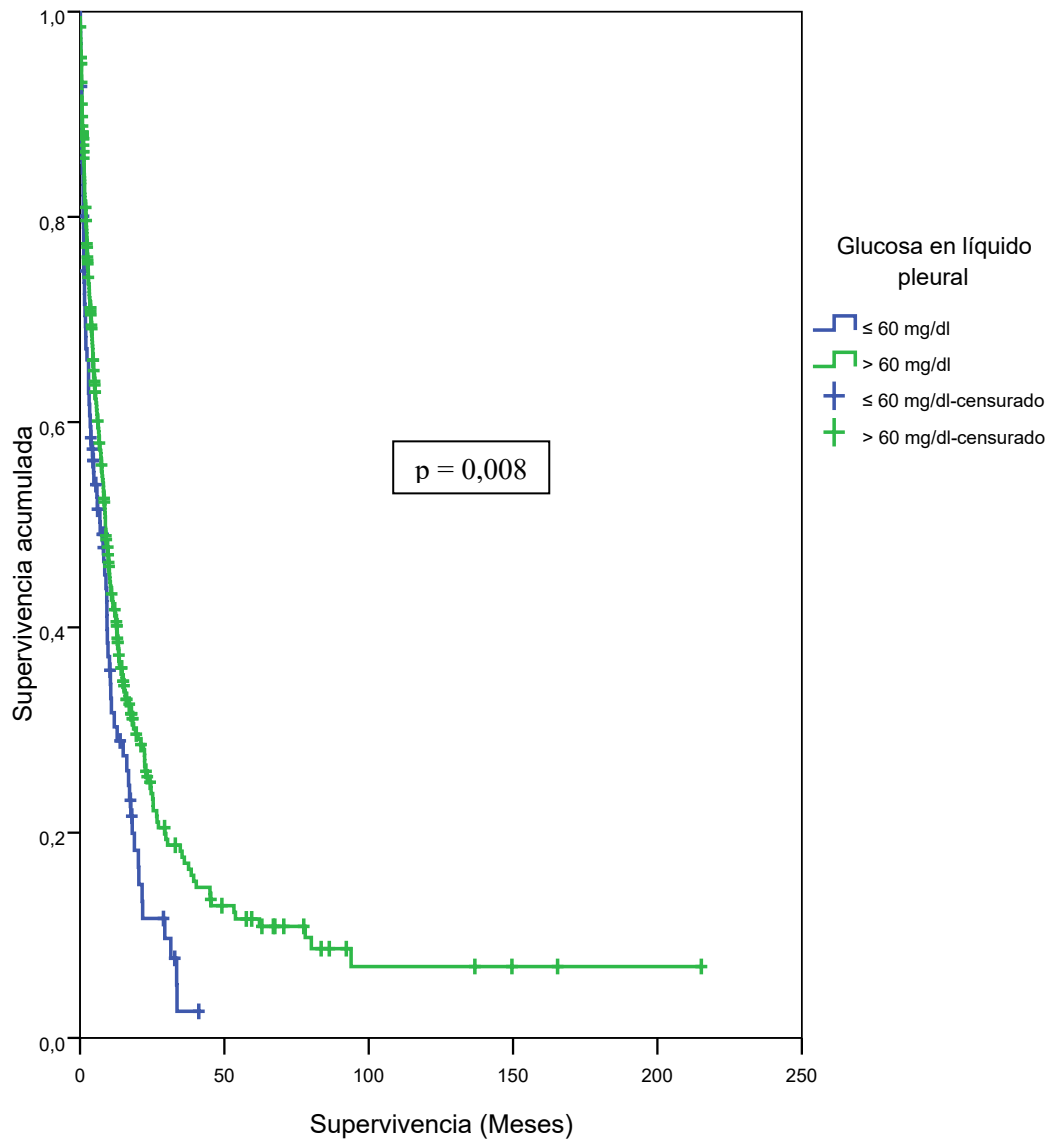


Figura 15: Supervivencia, según el índice de Karnofsky, en el grupo tratado con doxiciclina.

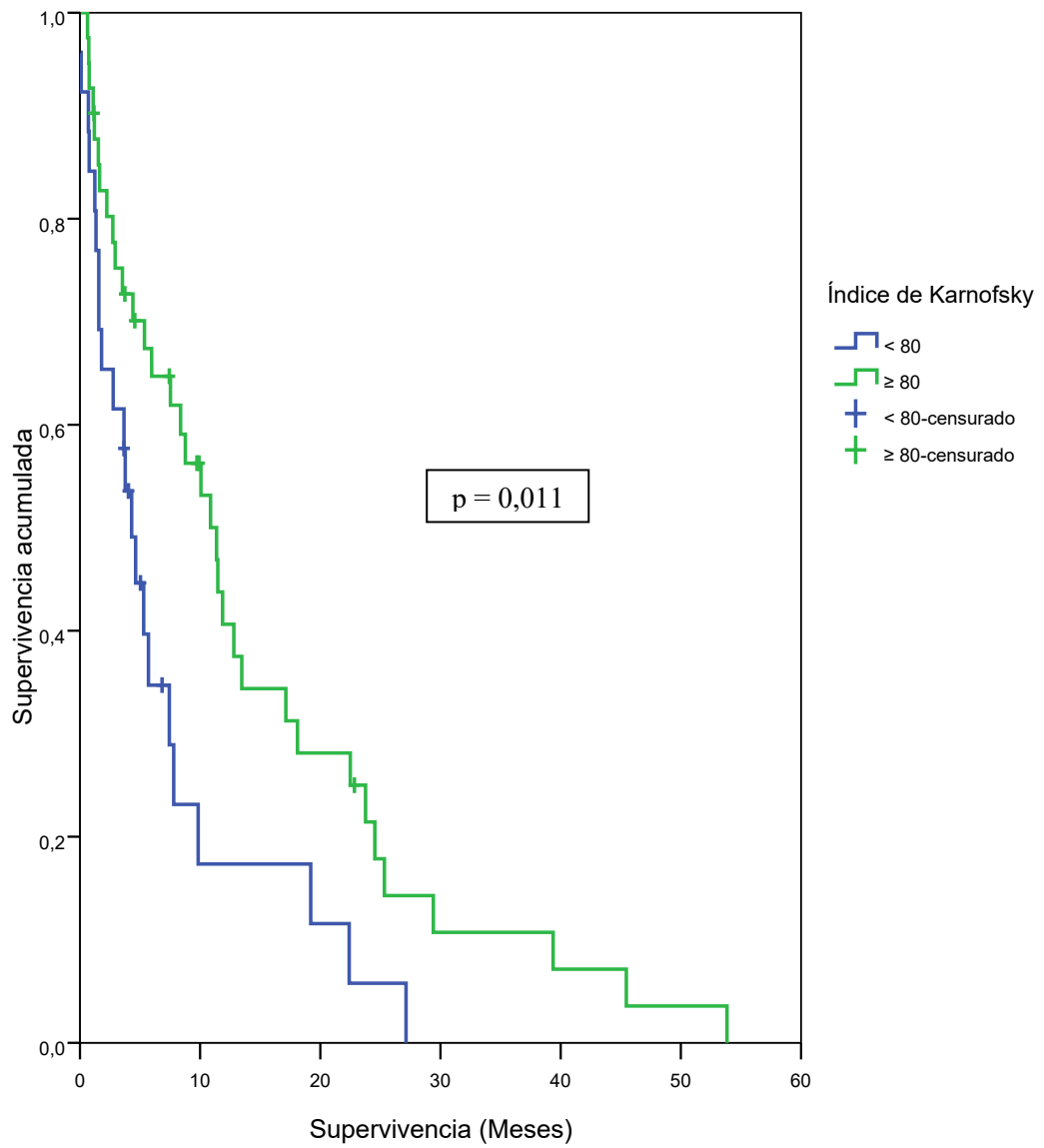


Figura 16: Supervivencia, según el índice de Karnofsky, en el grupo tratado con talco seco.

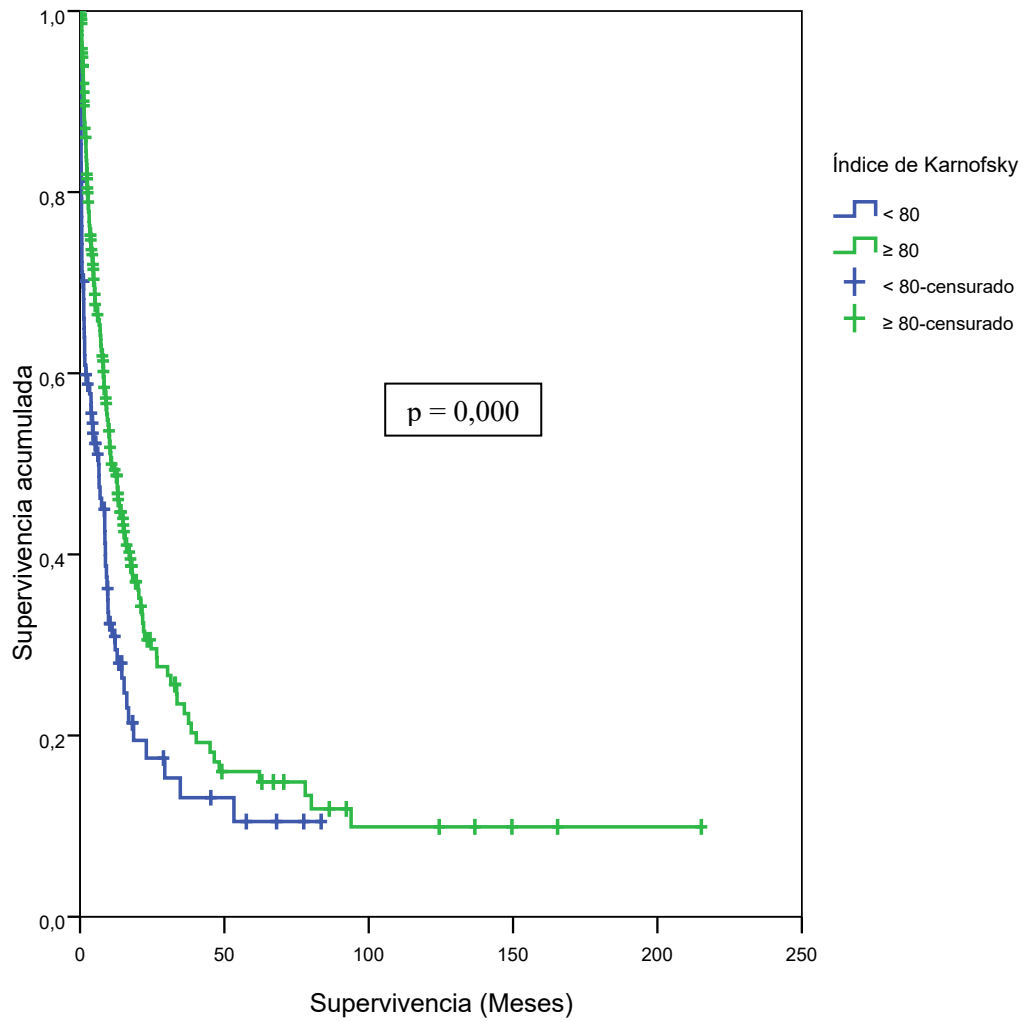


Figura 17: Supervivencia, según el valor del pH en el líquido pleural, en el grupo tratado con talco seco.

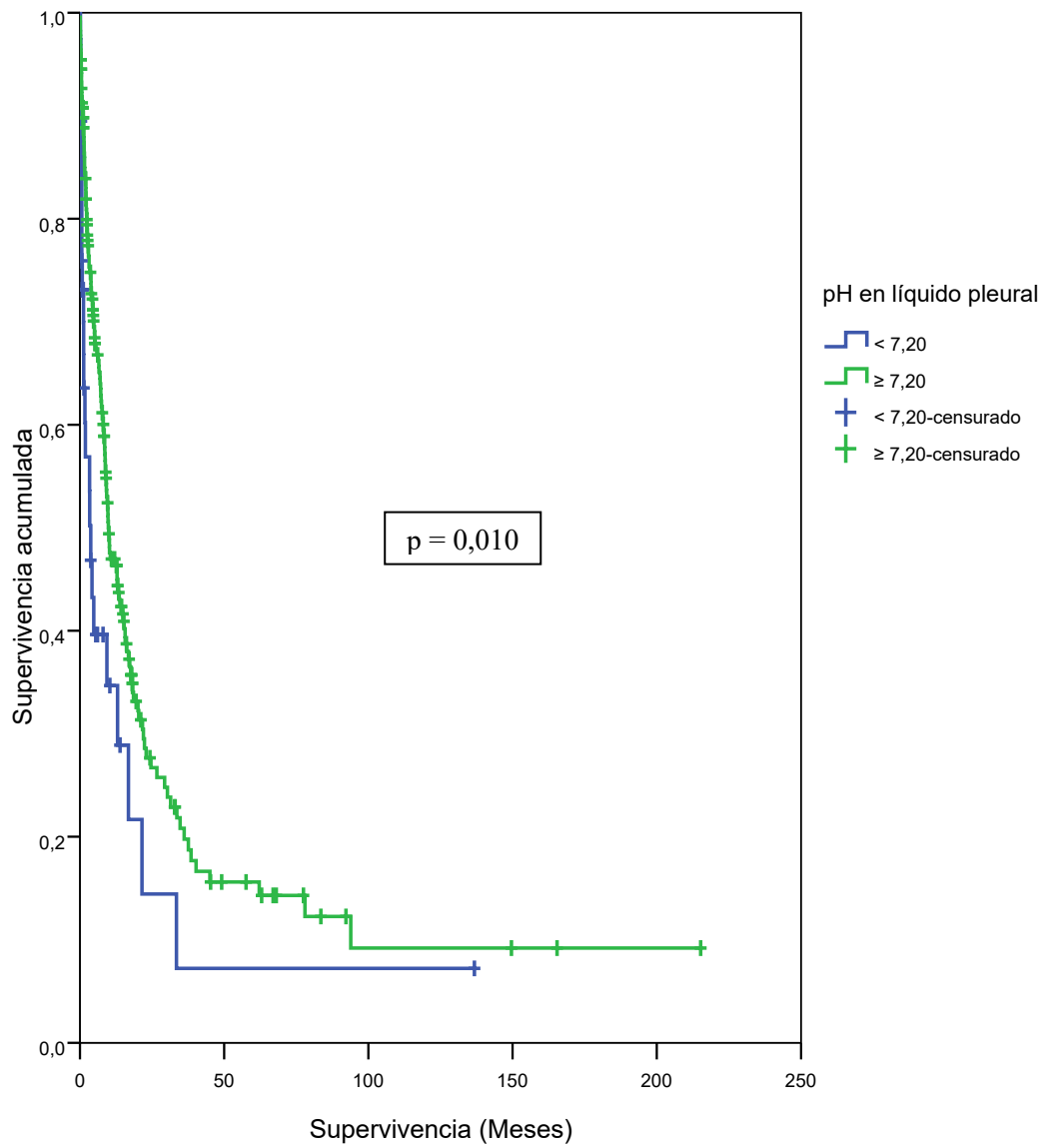


Figura 18: Supervivencia, según el valor de la glucosa en el líquido pleural, en el grupo tratado con talco seco.

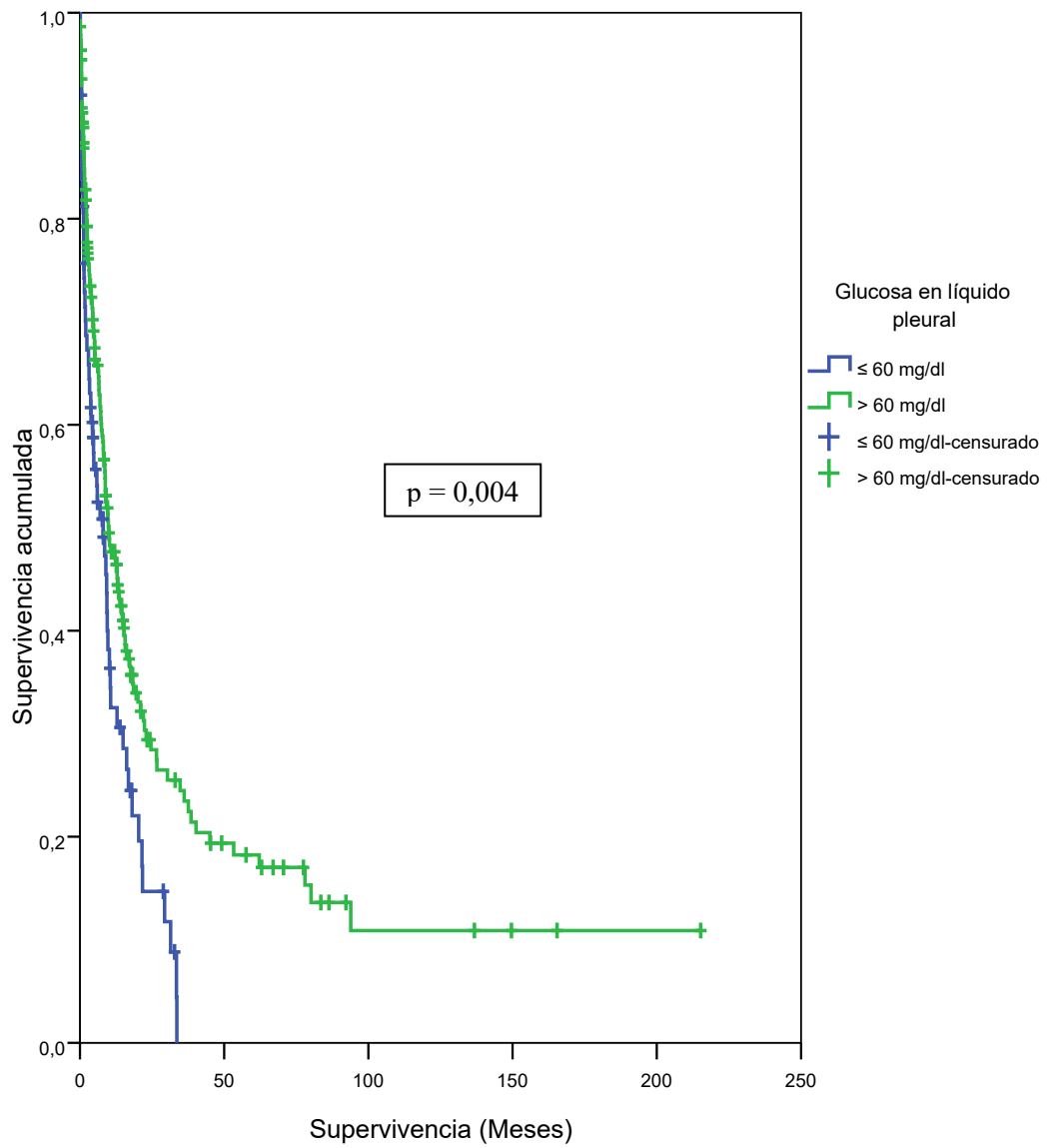


Figura 19: Supervivencia, según los valores de pH y glucosa en el líquido pleural, en el grupo tratado con talco seco.

