

Pleurodesis en derrame pleural maligno con talco pulverizado vs. talco en suspensión: ensayo clínico aleatorizado



**Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza**



Fco. Javier García Tirado

S. de C.Torácica

H.C.U. Lozano Blesa

H.U. Miguel Servet

Zaragoza

DIRECTOR: Prof.Dr. José María Miguelena Bobadilla

Junio, 2012

INDICE

RESUMEN	Pág.3
ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	Pág. 5
MATERIAL Y METODOS	Pág. 21
RESULTADOS	Pág. 27
DISCUSION	Pág. 35
CONCLUSIONES	Pág. 40
ANEXOS	Pág. 41
BIBLIOGRAFIA	Pág. 46

Pleurodesis en derrame pleural maligno con talco pulverizado vs. talco en suspensión: ensayo clínico aleatorizado

RESUMEN

1.- Introducción: En la práctica clínica habitual, el manejo de un derrame pleural recidivante maligno con carácter sintomático presenta una indicación de pleurodesis. El procedimiento más empleado consiste en la aplicación intrapleural de un agente esclerosante. El talco, utilizado con esta finalidad, es un producto efectivo, barato y seguro, y es la sustancia que empleamos en nuestro medio. Su aplicación puede realizarse de varias formas, siendo la instilación en suspensión, y la pulverización toracoscópica, los métodos que habitualmente empleamos. El objetivo del estudio es la comparación de resultados entre un método y otro.

Hipótesis: No existen diferencias significativas entre ambos procedimientos terapéuticos.

Objetivo principal: Analizar la diferencia entre ambos procedimientos en término de resolución del derrame pleural.

Objetivos secundarios: Analizar la diferencia de resultados en cuanto a:

- control radiológico del derrame.
- resolución de la disnea.
- dolor postoperatorio.
- complicaciones.
- estancia postoperatoria.
- evolución al alta (recurrencia, supervivencia).

2.- Material y métodos: Se trata de un estudio randomizado, prospectivo por tanto, comparando dos brazos de tratamiento: ***pleurodesis con talco en suspensión a través de drenaje pleural vs. pleurodesis con talco pulverizado mediante toracoscopia.***

Los criterios de inclusión son:

- pacientes (p.) con derrame pleural de etiología maligna, confirmado mediante estudio citológico y/o biopsia pleural (cerrada o toracoscópica).
- sintomatología asociada al derrame pleural: disnea, dolor torácico, tos irritativa,...
- derrame de carácter recidivante (es decir, que haya requerido al menos una toracocentesis evacuadora anterior al episodio a tratar).
- paciente con estado general aceptable (ECOG: 0-3).
- pulmón re-expandible tras la evacuación del derrame pleural en la toracocentesis previa.
- aceptación expresa por parte del paciente de su participación en el estudio.

Se analizan estadísticamente datos demográficos de los pacientes, clínicos, de tiempo y débito de drenaje, control clínico y radiológico postpleurodesis, complicaciones, así como seguimiento al alta (30 días y 6 meses) y supervivencia. Para el procesamiento estadístico se ha utilizado el programa informático IBM SPSS 19.0[©].

3.- Resultados: Durante un período de reclutamiento de 36 meses, fueron incluidos 33 p. en el estudio; 8 (24,25%) p. eran hombres y 25 (75,75%) p. mujeres. Tras randomización, 16 (48,49%) p. fueron sometidos a talcaje mediante pulverización videotoracoscópica, y 17 (51,51%) p. a talcaje mediante instilación del talco en suspensión a través del drenaje endopleural. No hubo diferencias significativas en cuanto a edad, con una media global de 61,3 años. La disnea fue el síntoma más frecuente (90,1%), no apreciándose diferencias en la distribución de los síntomas entre brazos de tratamiento. La neoplasia primaria más frecuente fue el cáncer de mama (45,45%), seguida del cáncer de pulmón (33,33%). Existía comorbilidad en 57,58% de los pacientes, sin diferencias en la distribución por brazos de tratamiento. No hubo diferencias entre grupos de tratamiento en cuanto a características bioquímicas (pH, LDH, glucosa, proteínas, ADA) y volumen del derrame, reexpansión radiológica, complicaciones, débito pleural postpleurodesis, respuesta sintomática al procedimiento, estancia postoperatoria, recidiva inmediata (1 mes) o tardía (6 meses), ni supervivencia.

4.- Conclusiones: El ensayo confirma la eficacia y seguridad del uso de talco como agente sinfisante para la realización de pleurodesis en derrame pleural neoplásico, y no encuentra diferencias significativas en cuanto a complicaciones y resultados entre su aplicación mediante pulverización toracoscópica o en suspensión a través de drenaje pleural. No obstante, se requieren ensayos aleatorizados amplios que confirmen distintas cuestiones pendientes de definir en relación con la pleurodesis en el derrame pleural maligno.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

0.- Introducción:

El derrame pleural de etiología neoplásica (DPM) es un proceso patológico frecuente en nuestro medio, indicativo de diseminación neoplásica, y por tanto, de expectativa de vida limitada¹. La repercusión clínica generalmente es significativa, suponiendo una importante merma para la calidad de vida en la recta final de la existencia de los pacientes que lo padecen². Un manejo terapéutico adecuado puede suponer un alivio sintomático importante para estos pacientes³.

En nuestro Servicio de C. Torácica se tratan anualmente entre 50 y 60 derrames pleurales con estas características; buena parte de ellos ya están filiados en el momento en que son remitidos, mientras que el resto es filiado mediante toracoscopia. Desde el punto de vista terapéutico, la pleurodesis con talco es el tratamiento de elección para el control con carácter paliativo del derrame⁴. Esta pleurodesis con talco, también conocida como talcaje, puede realizarse mediante varios métodos: bajo realización de toracoscopia utilizando talco aerosolizado o bien insuflado, o con talco en suspensión a través de un drenaje pleural.

1.- Epidemiología:

La causa más frecuente de DPM es la diseminación metastásica, frente a la afectación primaria (mesotelioma)^{5,6,7}; los pocos estudios disponibles estiman una proporción entre ambos que oscila entre 1:271 y 22:592⁸.

El cáncer de pulmón en hombres y el cáncer de mama en mujeres son la principal causa de DPM^{6,7}. Ambas neoplasias suponen un 50-65% de todos los DPM⁸; linfomas, tumores del tracto genitourinario, y tumores gastrointestinales constituyen un 25%^{9,10}. Las metástasis de adenocarcinoma son la causa más frecuente de afectación neoplásica de la pleura^{5-7,9,10}.

El DPM de origen desconocido ocurre en un 7-15% de casos^{9,10,11}.

Puede presentarse como primer signo de un tumor maligno, o durante la evolución de una neoplasia previamente diagnosticada. Alrededor de un 25% de los pacientes con cáncer de pulmón, y un 50% con cáncer de mama, desarrollarán un DPM¹². En algunos casos puede aparecer incluso muchos años después del diagnóstico de la neoplasia primaria, pero la mediana de supervivencia se estima en unos 3-12 meses tras el diagnóstico, dependiendo también de la neoplasia de base: el cáncer de pulmón es el que presenta peor supervivencia, mientras que la expectativa de sobrevida es mejor en el cáncer de ovario^{2,6,11,13}.

2.- Definición:

El diagnóstico de derrame pleural maligno requiere el hallazgo de células malignas en el estudio citológico del líquido pleural, o bien cuando se visualizan en el tejido obtenido mediante biopsia pleural cerrada, toracoscopia, toracotomía o autopsia. En

estos casos, la pleura está directamente afectada por la neoplasia, y la citología y/o la biopsia son positivas¹⁴.

Algunos pacientes con neoplasia y derrame pleural presentan citologías y biopsias negativas, no presentando afectación pleural directa por el tumor; en ausencia de otra causa que lo justifique, este tipo de derrame pleural se conoce como paraneoplásico¹⁵. La pleurodesis se define como la sínfisis entre la pleura visceral y la pleura parietal, con la finalidad de prevenir el acúmulo de aire y/o líquido en la cavidad pleural^{3,4}.

3.- Patogénesis:

Los derrames pleurales en pacientes con neoplasias no son siempre debidos a extensión metastásica de la enfermedad neoplásica, y por tanto no son siempre incurables. Un 5% de pacientes con cáncer de pulmón y derrame pleural pueden ser operables; de ahí que haya que asegurarse de la potencial curabilidad en pacientes neoplásicos con derrame pleural citológicamente negativos para malignidad, pues pueden estar libres de metástasis pleurales¹⁶.

Por otra parte, estudios de autopsia indican que sólo un 55-60% de pacientes con metástasis pleurales desarrollan un derrame pleural⁷.

¿Qué mecanismo causa el derrame pleural en unos pacientes con metástasis pleurales, y no en otros?

Un elemento importante de la pleura parietal son los estomas linfáticos, aperturas entre las células mesoteliales. Estos estomas drenan en las lagunas linfáticas localizadas por debajo de la capa mesotelial. Estas lagunas confluyen en colectores linfáticos que drenan a través de los ganglios linfáticos mediastínicos. La interferencia en cualquier punto entre la integridad del sistema linfático y los ganglios mediastínicos puede desencadenar un derrame pleural. Para Sahn este es el mecanismo primario de aparición de derrame pleural en pacientes con metástasis pleurales, si bien no halló relación entre la extensión de las metástasis pleurales y el desarrollo de un derrame pleural¹⁵.

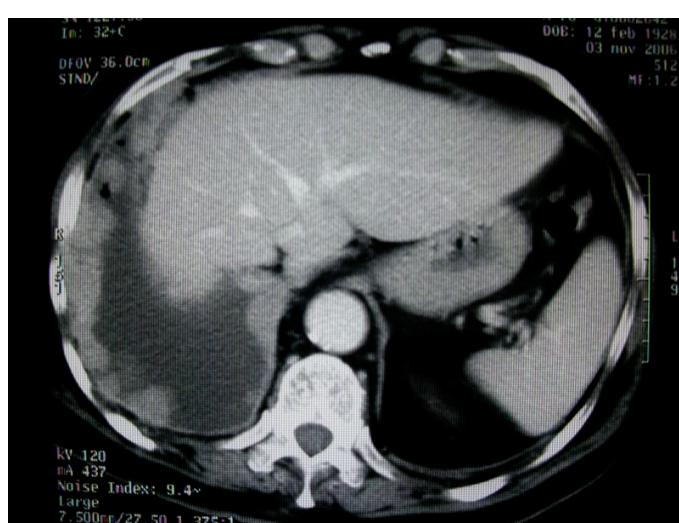
La presencia de metástasis pleurales puede aumentar la permeabilidad de los capilares en la pleura visceral y/o parietal. Esta teoría explicaría también el hecho de que generalmente se trata de exudados. El derrame hemático puede resultar de la invasión directa de vasos sanguíneos, obstrucción de vénulas inducidas por la angiogénesis tumoral, o permeabilidad capilar incrementada por sustancias vasoactivas¹⁷.

De acuerdo con Light, sugerimos que el acúmulo de líquido pleural en los derrames pleurales malignos se debe a la combinación de ambos factores; es decir, al aumento en la formación de líquido pleural, junto a una disminución en la capacidad de drenaje del sistema linfático¹⁸. Esta teoría podría explicar también la circunstancia de que unos pacientes desarrollen derrame pleural maligno y otros no.

4.- Diagnóstico:

En síntesis, se fundamenta en tres aspectos:

- Anamnesis y exploración clínica correctas.* La mayoría de los pacientes con DPM presentan síntomas, si bien un 25% pueden permanecer asintomáticos, y ser diagnosticados de forma incidental¹. La disnea es el principal síntoma, y obedece a la situación restrictiva que condiciona sobre la mecánica ventilatoria, con depresión diafragmática y desviación mediastínica en los DPM masivos, y la compresión del parénquima pulmonar¹⁹. El dolor torácico es menos habitual, relacionado con afectación de pleura y estructuras parietales.
- Técnicas de imagen:* Radiografía de tórax, ecografía, T.A.C., R.M.N., P.E.T. y broncoscopia. La visualización radiológica de un derrame pleural confirma su diagnóstico, permitiendo una estimación de su volumen; la detección de implantes pleurales orientará hacia la posible naturaleza neoplásica²⁰.



TAC torácico, que confirma la existencia de tumoraciones pleurales derechas y derrame pleural asociado homolateral.

- Procedimientos invasivos:* Toracocentesis; biopsia pleural cerrada (aguja de Abrams, Cope, Boutin,...); videotoracoscopia convencional o cirugía videoasistida (VATS), con doble valor posible: diagnóstico para toma de muestras, y terapéutico mediante pleurodesis; biopsia pleural a través de toracotomía (actualmente relegada, salvo casos excepcionales, por la videotoracoscopia y la VATS)²¹.



Implantes neoplásicos pleurales visualizados mediante toracoscopia

5.- Tratamiento:

Las opciones terapéuticas están determinadas por muchos factores:

1. ¿El derrame es sintomático, o de carácter asintomático?.

El tratamiento de estos derrames es sólo de carácter paliativo, y no prolonga la supervivencia; por tanto, sólo los casos sintomáticos deberían ser tratados.

Sin embargo, muchos de estos pacientes asintomáticos experimentarán una progresión del derrame pleural, transformándose en sintomático, con requerimiento de paliación. Algunos clínicos prefieren tratar un pequeño o moderado derrame asintomático antes de que la enfermedad progrese, dificultando un manejo conveniente y con peor respuesta a la pleurodesis^{17,21}; a falta de una adecuada evidencia científica, la actitud expectante mediante observación en pacientes asintomáticos con neoplasia primaria conocida es una práctica recomendable⁸.

2. ¿Cuál es la neoplasia primaria?, ¿es quimiosensible?.

El carcinoma microcítico de pulmón, el linfoma, y el cáncer de mama responden bien a la quimioterapia, en general; sin embargo, el desarrollo de un DPM durante el tratamiento puede requerir su adecuado manejo⁸.

3. ¿El pulmón está atelectasiado o existe un atrapamiento pulmonar que impedirá su reexpansión?.

En los casos de atelectasia, la laserterapia puede ser utilizada para repermeabilizar un bronquio obstruido por una neoplasia endobronquial²².

Si el pulmón no puede ser reexpandido por completo, la pleurodesis podría estar contraindicada. Una adecuada aposición de las superficies pleurales tras la evacuación del fluido pleural es el requisito considerado tradicionalmente más importante para conseguir una adecuada pleurodesis^{23,24}. Sin embargo, un estudio randomizado reciente no halló correlación entre la expansión pulmonar completa y los resultados clínicos²⁵.

4. ¿Cuál es el procedimiento terapéutico de elección?.

Un procedimiento terapéutico efectivo supone la evacuación completa del líquido pleural, y la instilación de un agente esclerosante que provoque la síntesis de las superficies pleurales y prevenga recaídas futuras²⁶.

Las opciones terapéuticas comprenden la observación, la toracocentesis evacuadora, el uso de drenajes endopleurales con instilación de agentes sinfisantes, la toracoscopia terapéutica, y el uso de catéteres pleurales tunelizados²⁷.

De entre las técnicas y productos disponibles, se debe elegir aquel que presente una mayor eficiencia: máxima efectividad paliativa, menores molestias y morbilidad para el paciente, y menor coste para el sistema sanitario.

Una de las principales características del derrame pleural maligno es la tendencia a la recidiva. Por ello, se han empleado diversos métodos, técnicas y agentes sinfisantes a lo largo de los años; en definitiva, puede agruparse en cuatro grupos: técnicas evacuatorias, radioterapia y/o quimioterapia, pleurectomía, y aplicación de agentes intracavitarios^{2,4,8,21,26,27}.

A continuación se repasan los distintos procedimientos terapéuticos.

5.1.- *TÉCNICAS DE EVACUACIÓN:*

5.1.1.- Toracocentesis: Es un primer paso esencial en el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural maligno. Casi todos recurren en los 30 primeros días, y la toracocentesis repetida incrementa el riesgo de neumotórax, empiema, loculación e hipoproteinemia. Por tanto, podría estar limitada desde el punto de vista terapéutico a pacientes sintomáticos con mal estado general y expectativa de vida inferior a un mes⁸.



Toracocentesis

5.1.2.- Tubos pleurales: Pueden ser efectivos, pero es raro el control del derrame a largo plazo por sí mismos. Una pleurodesis óptima puede conseguirse cuando se añade un agente esclerosante⁴. La prolongación del tiempo de drenaje puede producir un empiema, sin que este proceder reduzca el porcentaje de recidivas^{28,29}. Desde hace más de una década ha habido un interés creciente por el uso de catéteres de pequeño calibre para el drenaje del derrame y la instilación de agentes esclerosantes^{30,31,32,33}.

Un aspecto tradicionalmente controvertido, en torno al cuál gira el presente estudio, es el procedimiento de colocación del drenaje para la realización de la pleurodesis: en quirófano (mediante toracoscopia) o bien en la cama del paciente; del método empleado derivará el proceder a seguir para la instilación del agente esclerosante. Un metaanálisis relativamente reciente⁴ encontró sólo 4 ensayos clínicos aleatorizados comparando la pleurodesis mediante toracoscopia o a través del drenaje colocado en la cama del paciente. 3 de estos estudios utilizaron talco (tallo pulverizado en los pacientes tratados mediante videotoracoscopia, y talco en suspensión en los pacientes tratados en cama)^{34,35,36}; el estudio restante utilizó tetraciclinas³⁷. En el estudio con tetraciclinas no se encontraron diferencias entre ambos procedimientos; sin embargo,

el metaanálisis concluyó que la instilación toracoscópica se asoció con una menor tasa de recurrencia (RR:0,21; 95% IC, 0,05-0,93), aunque basado en un pequeño número de casos. En este sentido, una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane³⁸ halló en su “metaanálisis (...) que la pleurodesis toracoscópica con talco puede ser la técnica óptima de pleurodesis en pacientes con derrames pleurales malignos. Al igual que cualquier procedimiento, se debe tomar una decisión clínica en cuanto a su conveniencia y si un paciente está lo suficientemente apto para recibir la anestesia general/sedación necesaria para un procedimiento toracoscópico. En los casos donde es necesario realizar pleurodesis en la cama del paciente, debe utilizarse talco en suspensión”.

Recientemente se ha publicado una serie de casos en la que se efectuó colocación de drenaje y pleurodesis de forma ambulatoria a un grupo de pacientes con DPM recidivante y estado general $\leq 70\%$ en la escala de Karnofsky; el estudio concluyó que se trata de un procedimiento seguro, eficaz, con un razonable índice de complicaciones, evitando la hospitalización de los pacientes³⁹.



Colocación de un drenaje pleural

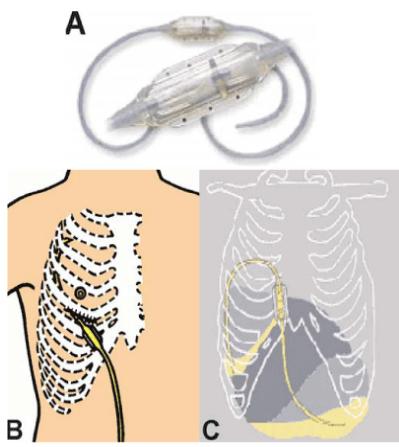
5.1.3.- Catéter-drenaje pleural tunelizado ambulatorio: El uso de catéteres pleurales tunelizados es otra alternativa terapéutica en el manejo del DPM recidivante, y en situaciones de atrapamiento pulmonar. Diversos estudios han sido publicados, varios de ellos recientemente, con buenos resultados^{40,41,42,43,44,45}. Un ensayo randomizado, controlado, comparó el uso del catéter tunelizado con el uso de un drenaje convencional a través del cuál se efectuó pleurodesis con talco⁴⁵. Los resultados demostraron hospitalización más corta en el grupo del catéter tunelizado (1 día frente

a 6 días), con una tasa de recidivas tardías del 13% frente a un 21% en el grupo control. Se consiguió la pleurodesis espontánea en el 46% de los pacientes. La mejoría en los indicadores de calidad de vida y disnea (resultados discretos) fue similar en ambos grupos, con mayor índice de complicaciones en el grupo del catéter tunelizado (14%), especialmente celulitis local. Estos resultados son superponibles con los hallados por otras series⁴⁰⁻⁴⁴. Una de las series, compuesta por 11 pacientes con atrapamiento pulmonar, halló mejoría sintomática en 10 de los pacientes⁴¹. La diseminación neoplásica en el trayecto del catéter es una de sus potenciales complicaciones, si bien no es especialmente frecuente. Una serie orientada al estudio de los implantes metastásicos en el trayecto del catéter, siguió a 45 pacientes tratados con drenaje tunelizado. Encontró metástasis tumoral en el trayecto en 3 casos, con una latencia entre 3 semanas y 9 meses tras la colocación del drenaje⁴⁶.



Catéter tunelizado para sistema de drenaje pleural ambulatorio

5.1.4.- Shunt pleuropertitoneal: Con el uso de catéteres peritoneo-venosos para ascitis maligna, se ha utilizado esta técnica con una incidencia del 25% de obstrucción del sistema como principal complicación (mediana: 2,5 meses). Se trata de un catéter con una válvula unidireccional que se coloca subcutánea sobre una costilla a nivel axilar anterior, y con los extremos multiperforados para insertarse en las cavidades peritoneal y pleural. El paciente puede apretar manualmente el depósito, cuatro veces al día, durante 10 minutos cada vez, lo que permite transferir unos 1500 cc./24 h. Este método requiere un paciente atento y colaborador, pudiendo ser usado en casos con pulmón atrapado, así como en quilotórax y derrames pleurales crónicos benignos. Consigue una mejoría sintomática en un 75-100% de pacientes^{47,48,49}.



Shunt pleuroperitoneal (A). El dispositivo se inserta cefálicamente en cavidad pleural (B), evacuando caudalmente hacia cavidad pleural al oprimir el paciente la válvula alojada a nivel extracostal (C)

5.2.- RADIOTERAPIA Y/O QUIMIOTERAPIA:

Algunos pacientes con linfoma, cáncer de mama, carcinoma indiferenciado de células pequeñas, neoplasias testiculares u ováricas, tienen una buena respuesta a radioterapia, quimioterapia, e incluso a la hormonoterapia^{8,21}.

5.3.- PLEURECTOMIA:

La pleurectomía parietal y visceral es efectiva en casi el 100% de pacientes, pero con una significativa morbilidad (fuga aérea prolongada, especialmente) y un 10-19% de mortalidad²⁶. Puede ser considerada en casos de pacientes seleccionados, con pulmón atrapado, derrame pleural refractario y con buena expectativa de supervivencia^{50,51,52,53}. Los resultados iniciales con pleurectomía videotoracoscópica son equivalentes a la realizada mediante toracotomía, aunque las series publicadas incluyen pocos pacientes⁵⁴. No existe evidencia suficiente como para considerarla una alternativa a la pleurodesis o los catéteres tunelizados en DPM recidivante o con pulmón atrapado⁸.

5.4.- TRATAMIENTOS INTRACAVITARIOS:

Muchas sustancias han sido aplicadas para el derrame pleural maligno recurrente, algunas con acción antineoplásica, y otras sólo como agentes sinfisantes^{27,38}.

5.4.1.- Agentes antineoplásicos: La quimioterapia intrapleural tiene la ventaja potencial de tratar local y sistémicamente el proceso neoplásico subyacente.

De hecho, la mayoría de agentes empleados logran una concentración sérica similar a la conseguida por vía intravenosa. Sin embargo, en animales de experimentación se ha demostrado que la capacidad de penetración tumoral es de pocos milímetros⁵⁵. El uso racional de agentes no esclerosantes en pleurodesis es actualmente controvertido³⁸.

a) *Bleomicina*: Es el agente antineoplásico más ampliamente usado en el manejo del DPM. Su mecanismo de acción predominante es como agente químico esclerosante, al igual que el talco o la tetraciclina²⁷. Su tasa de éxito tras administración única oscila entre el 58-85% (media: 61%), pero los distintos estudios no han demostrado superioridad respecto al talco^{56,57,58,59,60,61,62}. Puede instilarse a través de catéteres finos^{63,64,65}, e incluso usarse ambulatoriamente⁶⁵; su precio es más elevado que el talco o la tetraciclina, pero se ha abaratado

recientemente con la comercialización de genéricos. El metaanálisis publicado por la Colaboración Cochrane halló que “la bleomicina se comparó con otros agentes esclerosantes (talco, tetraciclina, Corynebacterium parvum, mepacrina, interferón y mitoxantrona) en 18 ECA que incluyeron un total de 718 participantes. En general, no hubo beneficios con el uso de la bleomicina sobre los demás agentes esclerosantes, según el metaanálisis del riesgo relativo del éxito de la pleurodesis (RR 0,96, IC del 95%: 0,86 a 1,07). La bleomicina se comparó con las tetraciclinas en ocho estudios que incluyeron un total de 351 participantes. El metaanálisis del riesgo relativo del éxito de la pleurodesis arrojó un RR de 1,03 (IC del 95%: 0,89 a 1,20), lo que sugiere que es posible que estos agentes esclerosantes tengan eficacia equivalente”.

- b) *Doxorrubicina*: Es un antibiótico de la familia de las antraciclinas con acción antineoplásica; se ha usado escasamente, con tasas de éxito en torno al 80%⁶⁶.
- c) *Mitoxantrona*: Los estudios preliminares han mostrado una toxicidad media y actividad similares a los de la bleomicina. Se ha ensayado en DPM de distintos orígenes, generalmente ginecológicos⁶⁷ (mama⁶⁸, ovario⁶⁹, ...), sin encontrar diferencias significativas con otros agentes esclerosantes. El referido metaanálisis de Shaw et al. para la Colaboración Cochrane tampoco encuentra diferencias significativas (RR: 0,94; IC 95%, 0,81-1,09)³⁸.
- d) *Cisplatino y citarabina*: Si bien el uso intracavitario de cisplatino sólo se ha limitado a pacientes con mesotelioma, dos estudios (series de casos) del Lung Cancer Study Group en DPM probaron la combinación de cisplatino y citarabina, basándose en estudios bioquímicos y clínicos que muestran un efecto sinérgico entre ambos agentes. La tasa de éxito fue del 49%, con toxicidad hematológica mínima y esperanzadora duración de la respuesta (hasta 9 meses para pacientes con respuesta completa). En conclusión, consideraron que no podía recomendarse como agente terapéutico de primera elección en DPM, aunque la combinación podría jugar un papel significativo en el tratamiento multimodal del mesotelioma pleural maligno^{70,71}.
- e) *Modificadores de respuesta biológica*:
 - Interferones: Facilitan el reconocimiento inmune y la lisis de células neoplásicas mediante regulación de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), e incrementando la función de células *natural killer* y macrófagos citotóxicos⁷².
El interferón-β (IFNβ) ha sido administrado sin drenaje, con una respuesta del 38%. Dosis altas de α-interferón-2b recombinante (rIFNα-2b) han conseguido un 70% de respuesta en un grupo de 20 pacientes^{73,74,75}.
 - Interleukina-2 (IL2): 96% de los pacientes tuvieron fiebre grado 2 ó grado 3 (fácilmente controlada con paracetamol), y un 8% de empiemas. El efecto antitumoral de la IL-2 puede estar mediado por linfocitos T-citotóxicos e inducción de células asesinas no dependientes del CMH. Parece relevante su

capacidad para inducir citoquinas proinflamatorias. IL-2 con células asesinas NK (natural killer) activadas por linfoquinas han demostrado su capacidad para mejorar o resolver derrames pleurales malignos, con fiebre como único efecto adverso^{3,74,76}.

-Picibanil (OK-432, OK-142, OKY-142): El picibanil es una preparación estreptocócica, que se ha mostrado como un efectivo tratamiento inmunoterápico en pacientes con derrame pleural maligno. El mecanismo de acción se debe a la expresión incrementada de la molécula-1 de adhesión intracelular (ICAM-1) en células neoplásicas, con una correlación entre el grado de aumento de ICAM-1 y el efecto terapéutico. El rango de efectividad está entre el 70 y el 73%^{77,78}.

-Mepacrina: Droga antipalúdica con propiedades inmunomoduladoras, con respuesta objetiva excelente, pero con importantes efectos adversos (dolor, náuseas, alteraciones del estado mental,...).

El uso combinado de inmunoterapia y quimioterapia intrapleural ha sido ensayado, combinando varios agentes y dosis⁷⁹, encontrando que dicho uso combinado resultó superior al tratamiento con los distintos agentes por separado. Dio lugar a dos ensayos randomizados: combinando mitoxantrona y mepacrina, que no encontró diferencias significativas entre los dos grupos comparados en cuanto a recurrencias del DPM⁸⁰; y combinándola con bleomicina, sin hallar tampoco diferencias significativas⁸¹. El metaanálisis de Shaw et al. realizó un análisis combinado de estos estudios según el riesgo relativo del éxito de la pleurodesis, sin hallar diferencias significativas (RR: 0,94; 95% IC, 0,81-1,09)³⁸.

5.4.2.- Agentes esclerosantes:

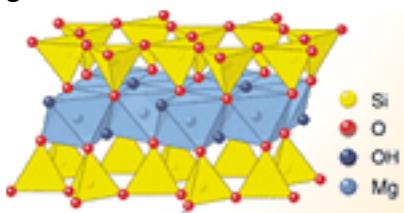
La finalidad de la pleurodesis es la consecución de una sínfisis entre la pleura parietal y la visceral, a fin de impedir el acúmulo intracavitario de líquido pleural. Desde 1935, año en que Norman Bethune describió la utilización de talco en el espacio pleural para provocar adherencias⁸², más de 30 agentes han sido propuestos.

Seguidamente se repasan los productos esclerosantes más representativos:

a) *Talco*:

Se trata de una hoja tricapa de silicato de magnesio ($Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$), inerte.

El talco para uso intrapleural debe estar libre de asbestos, y ser esterilizado mediante exposición prolongada al calor seco, gas óxido de etileno, o irradiación gamma⁸³.



Estructura molecular del talco

La forma más habitual de aplicación es mediante toracoscopia bajo anestesia local y sedación, usando de promedio 5 gr. de talco, que se pulveriza por diversos medios atomizadores.



Equipos de toracoscopia empleados para la realización de pleurodesis

Cuando la toracoscopia no es posible, muchos grupos utilizan talco en suspensión: 5 gr. de talco con cantidades variables de salino, con resultados comparables a la insuflación toracoscópica: el índice de éxito (respuesta parcial y completa) está entre el 80 y el 100%^{23,36,84,85,86,87}. Pocos estudios aleatorizados han comparado el talco pulverizado con el talco en suspensión:

- El estudio de Mañes et al. en nuestro país, aleatorizado, concluyó que el talco pulverizado obtiene mejores resultados, pero solo está publicado como abstract³⁴.
- Stefani et al. desarrollaron un estudio no aleatorizado, que concluyó la superioridad del talco pulverizado, si bien los grupos no eran homogéneos en cuanto al estado general de los pacientes⁸⁸.
- Un estudio con una serie amplia de 483 pacientes publicado por Dresler et al. halló resultados similares entre ambas variantes en el talcaje, aunque tuvo una pérdida del 44% de los pacientes durante los 30 primeros días, y un requerimiento de reexpansión pulmonar del 90% tras la intervención para ser incluido en el estudio³⁶; no obstante, sí encuentra que el talco insuflado es más eficaz en DPM asociado a cáncer de pulmón y cáncer de mama.
- Otro estudio comparativo de Asghar et al. encontró diferencias significativas a favor del talco pulverizado en cuanto a éxito de la pleurodesis y días de duración del drenaje pleural; sin embargo, no existieron diferencias en cuanto al alivio sintomático que experimentaron los pacientes. Se excluyeron los pacientes con pulmón atrapado o secundariamente infectados⁸⁷; presentaba un importante sesgo de selección: fueron tratados mediante toracoscopia los pacientes con ECOG

inferior a 3, y a través de drenaje los que presentaban ECOG igual o superior a 3.

También se ha comparado con otros agentes esclerosantes. El estudio de Shaw et al. encontró 10 ensayos aleatorizados, que incluyeron 308 pacientes; el metaanálisis concluyó que el talco era el agente esclerosante más efectivo (RR:1,34; 95% IC, 1,16-1,55)³⁸. Comparado con bleomicina (5 ensayos), se apreció una tendencia favorable al talco, aunque no significativa (RR:1,23; 95% IC, 1,00-1,50); comparado con tetraciclina (3 ensayos) sí resultó significativa la diferencia a favor del talco (RR:1,32; 95% IC, 1,01-1,72)³⁸. Resultados superponibles se desprenden del metaanálisis de Tan et al.⁴: la diferencia no es significativa comparado con bleomicina (RR:0,64; 95% IC, 0,34-1,20), aunque tampoco con tetraciclina (RR:0,50; 95% IC, 0,06-4,42).

La eficacia del talco como agente sinfisante se debe a una intensa pleuritis reactiva que causa una obliteración del espacio pleural con formación de tejido fibroso denso con granuloma de cuerpo extraño⁸⁹. Estudios recientes han descubierto un efecto antitumoral del talco, al inducir la apoptosis en células neoplásicas⁹⁰, y por alteración del balance angiostático mediante la endostatina⁹¹.

Aunque las complicaciones mayores son raras (distrés respiratorio, insuficiencia respiratoria, infecciones, arritmias,...) los casos comunicados han generado un debate en años recientes acerca de su seguridad, tanto en el caso del talco pulverizado como con el talco en suspensión^{85,92,93,94,95,96}. El propio procedimiento toracoscópico produce un deterioro transitorio de la función pulmonar, que se acentúa por el efecto de la pleurodesis⁹⁷. En el caso del distrés respiratorio o la neumonitis, parecen asociados a la reacción inflamatoria sistémica que se induce por la aplicación de casi todas las sustancias sobre la superficie pleural⁹⁸; y en el caso del talco, relacionado con el tamaño de las partículas, especialmente si contiene pequeñas partículas (<10 micras)⁹⁹. Un gran estudio multicéntrico europeo con 558 pacientes que presentaban DPM fueron tratados con 4 gr. de talco de partícula grande, sin hallar ningún caso de distrés¹⁰⁰. En cambio, un estudio estadounidense refirió daño pulmonar severo en 4 de 143 procedimientos (2,8%), y deterioro respiratorio posiblemente relacionado con el talco en otros 4¹⁰¹; el tamaño de las partículas era claramente menor que el utilizado en Europa, pues se usó el único talco autorizado por la U.S.Food and Drug Administration para aplicación intrapleural¹⁰². En dos modelos animales (ratas) se comprobó la presencia a las 48 h. postpleurodesis de partículas de talco en pulmones, corazón, cerebro, bazo y riñones cuando se utilizó talco contenido partículas pequeñas¹⁰³; en cambio, en el modelo que utilizó talco de partícula grande encontró partículas a las 72 h. en bazo e hígado, pero no en pulmón, sin evidenciar tampoco pleurodesis en ese momento¹⁰⁴. Un estudio en un modelo experimental con conejos halló un depósito precoz (desde las primeras horas) pulmonar

bilateral de partículas de talco de tamaño grande, advirtiendo de su potencial peligro en pacientes de alto riesgo¹⁰⁵.

Otro de los mecanismos patogénicos desencadenados por el talaje es la activación de la coagulación sistémica, con las implicaciones clínicas que puede comportar²⁷.

Los efectos adversos más frecuentes son de carácter menor (fiebre durante 2-3 días postpleurodesis, infecciones).

Por tanto, en conclusión, el talco resulta el agente esclerosante más efectivo, seguro y barato de todos los disponibles^{4,27,36,38}.

- b) *Tetraciclinas*: El clorhidrato de tetraciclina no se fabrica actualmente, por lo que no está disponible¹⁰⁶. La doxiciclina requiere múltiples aplicaciones, a veces durante más de dos semanas. La minociclina, como la doxiciclina, han sido propuestas como sustitutivas del clorhidrato de tetraciclina, si bien pueden provocar síntomas vestibulares en humanos, y hemotórax tras su aplicación en estudio experimentales. La instilación de tetraciclinas produce un intenso dolor pleurítico, y también se ha descrito insuficiencia renal aguda, anafilaxia y distrés^{107,108}. En cuanto a su eficacia, no se ha demostrado diferencias respecto a la bleomicina o al talco (en el estudio de Shaw et al. resulta menos eficaz, incluso)^{4,38}.
- c) *Corinebacterium parvum*: Extractos de este Gram-positivo anaeróbico, aportados semanalmente a dosis de 5 a 10 mg., han conseguido el control en un 90-100% de derrames pleurales malignos a las 4 semanas del tratamiento. Los lipopolisacáridos de las células bacterianas desencadenan una reacción inflamatoria caracterizada por el aflujo de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos activados que pueden promover la adhesión de las superficies pleurales y la citotoxicidad sobre células tumorales. Fiebre y dolor son comunes, y su uso ha sido escaso. El metaanálisis de Shaw et al. para la Colaboración Cochrane no halla beneficios significativos en la comparación individual con bleomicina o tetraciclina³⁸.
- d) *Otros agentes*: Estudios recientes con povidona yodada^{109, 110} y nitrato de plata^{111, 112} demuestran el interés por continuar la búsqueda de agentes esclerosantes más eficaces y seguros. El estudio de Neto et al. es un estudio retrospectivo con 61 pleurodesis en 54 pacientes, con una tasa de éxito del 98%, con dolor moderado como principal complicación, desarrollando empiema uno de los pacientes¹⁰⁹. Un ensayo clínico aleatorizado comparó el uso de povidona yodada a través de drenaje intrapleural con talco insuflado mediante toracoscopia en pacientes con DPM secundario a cáncer de mama; la serie incluyó 42 pacientes, sin encontrar diferencias significativas entre ambos procedimientos¹¹⁰. El trabajo de Terra et al. con nitrato de plata en régimen de tratamiento ambulatorio, concluyó que es un procedimiento eficaz (95% de éxito a 30 días), con dolor como principal efecto adverso¹¹¹. Un estudio aleatorizado anterior, comparando el nitrato de plata con talco en suspensión obtuvo resultados similares en ambos brazos de tratamiento, aunque el número de pacientes era reducido (49 pacientes),

y tuvo un 20% de pérdidas de seguimiento, concluyendo que el nitrato de plata puede ser una alternativa eficaz y segura al uso de talco en suspensión¹¹².

5.4.3.- Elección de un tratamiento endocavitario:

El perfil ideal de un agente esclerosante debe reunir un alto peso molecular, polaridad química, aclaramiento sistémico rápido y lento a nivel local, con una curva dosis-respuesta de pendiente pronunciada, bien tolerado y sin efectos adversos o mínimos⁸. La elección estará condicionada, por tanto, por la eficacia del agente, su accesibilidad, seguridad, facilidad de aplicación, aplicaciones necesarias para conseguir una respuesta completa, y por su coste⁸. A pesar de la variedad de agentes que se han empleado para lograr una pleurodesis, hasta la fecha no existe el agente sinfisante ideal.

Los estudios randomizados disponibles son limitados y con varios inconvenientes: pequeño número de pacientes en general, diferentes criterios de inclusión, discrepancias en los criterios de medición de resultados, y objetivos dispares; todo ello dificulta la comparación entre grupos^{4,8,38}.

No existen además estudios randomizados que evalúen específica y adecuadamente el impacto de los distintos métodos y agentes sinfisantes sobre la calidad de vida; un estudio reciente evalúa dicho impacto en una serie de pacientes sometidos a talcaje toracoscópico, sin conclusiones consistentes¹¹³.

Dadas estas consideraciones, apoyándonos en la mejor evidencia científica disponible, se podría concluir^{4,8,38}:

- El uso de agentes quimioterápicos, como cisplatino y citarabina, se presenta como inferior al empleo de agentes esclerosantes. Del mismo modo, las terapias biológicas resultan caras, no exentas de toxicidad y no se consideran entre las opciones terapéuticas en derrame pleural maligno en la mayoría de las instituciones.
- El abordaje más práctico y convencional es la administración de agentes esclerosantes intracavitarios, después de una completa evacuación del derrame pleural, preferiblemente mediante drenaje torácico.
- El clorhidrato de tetraciclina ya no está disponible a nivel internacional, y la doxiciclina requiere varias instilaciones. La bleomicina es cara, pero puede suponer una alternativa, especialmente a través de catéteres de calibre fino en pacientes con mal estado general y expectativa de vida corta.
- El talco aparece como un agente efectivo y barato. Puede ser insuflado a través del toracoscopio, bajo anestesia local y sedación, o administrado en forma de suspensión a través de un tubo torácico bajo anestesia local. Las dosis apropiadas y la respuesta de un procedimiento frente al otro, no han sido suficientemente estudiadas; no obstante, los estudios disponibles parecen indicar que su efectividad y las complicaciones de una y otra metodología no presentan diferencias significativas a grandes rasgos. Existe un consenso general acerca del talco, considerado como el agente esclerosante que obtiene mejores

resultados^{8,27,38}; además, como ya se ha subrayado, estudios experimentales concluyen que puede inducir apoptosis en células tumorales, e inhibir la angiogénesis, contribuyendo a un mejor control del DPM.

6.- Papel del mesotelio en la pleurodesis:

La finalidad de la pleurodesis es la obliteración del espacio pleural mediante la producción de adherencias extensas que impidan el acúmulo de líquido pleural, o aire en el caso de los neumotórax. Es relativamente reciente el concepto de que el daño severo de la capa mesotelial es necesario para conseguir una síntesis pleural. Esto es evidente cuando la abrasión mecánica pleural o la pleurectomía son realizadas, pero en cualquier caso es el mesotelio en sí mismo el iniciador primario de la cascada biológica que conduce a la pleurodesis²⁷.

Sabemos que la producción y liberación por las células mesoteliales de mediadores para la inflamación y fibrosis (interleukina-8, factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF-2), TGF-β) son esenciales para conseguir una buena síntesis pleural¹¹⁴. Este hecho implica que el agente esclerosante requiere la máxima superficie de mesotelio normal para conseguir buenos resultados. Por tanto, cuando la superficie pleural está cubierta por tumor o fibrina, la cantidad de células mesoteliales funcionantes es escasa, por lo que la respuesta mesotelial a los agentes esclerosantes está disminuida¹⁰⁹; estas circunstancias correlacionan con niveles bajos de pH y glucosa, y en estos casos, el índice de fracaso de la pleurodesis es mucho mayor, aunque aumenta la rentabilidad diagnóstica^{115,116}. Esta es también la razón por la que en los neumotórax se requieren dosis más bajas de agente esclerosante para producir la pleurodesis (pues su superficie mesotelial está preservada casi por completo), que en derrames pleurales malignos.

La respuesta a la pleurodesis en el derrame pleural maligno va a estar también condicionada por el tumor primario de base: el mesotelioma pleural maligno y las metástasis de carcinoma broncogénico ofrecen peor respuesta¹¹⁷.

Entre los mecanismos celulares implicados en la pleurodesis se ha visto que junto a las células mesoteliales, las células inflamatorias reclutadas desde la sangre periférica (neutrófilos y fagocitos mononucleares) juegan un papel importante. Existen evidencias sobre la relación entre la superior efectividad del talco y su relación con la fagocitosis de sus partículas¹¹⁸.

El reclutamiento y proliferación de fibroblastos en el espacio pleural es obviamente esencial para el proceso de pleurodesis, y actualmente se sabe que tanto el talco como las tetraciclinas estimulan las células mesoteliales para producir y liberar factor de crecimiento de los fibroblastos^{119,120}.

Uno de los primeros fenómenos que ocurren tras la aplicación del agente esclerosante, es la activación de la cascada de la coagulación pleural, demostrado mediante el descenso de la actividad fibrinolítica en este momento^{121,122}. Tras asumir que la formación de fibrina es un paso necesario para el reclutamiento de fibroblastos y la subsecuente proliferación en el espacio pleural, Rodríguez-Panadero y Antony

sugirieron la hipótesis de que el fracaso de la pleurodesis puede deberse tanto a un empeoramiento en la formación de fibrina, como a un aumento de la fibrinolisis endopleural¹⁷. Posteriormente, Rodríguez-Panadero ha demostrado que el fracaso de la pleurodesis mediante talcaje se asocia a un incremento de la fibrinolisis pleural¹²³.

7.- Consideraciones:

7.1.- ASPECTOS CLÍNICOS:

- La elección de un agente intracavitario para la realización de pleurodesis depende en gran medida de la experiencia personal y preferencias, agentes disponibles en cada centro, aspectos logísticos, y costes. Sin embargo, la evidencia científica respalda la utilización de talco como agente sinfisante de elección, tanto en su aplicación mediante pulverización, como en suspensión; todavía no está absolutamente establecida la certeza a favor de un método u otro de aplicación.
- Los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados en función del tumor de base, pronóstico, síntomas, estado general, y comportamiento del derrame y el pulmón subyacente tras la toracocentesis evacuadora.

7.2- FUTURAS INVESTIGACIONES:

- Un aspecto crítico a tener en cuenta en futuras investigaciones consiste en el establecimiento preciso (uniforme) de las definiciones, de los criterios de evaluación de los resultados (clínicos –síntomas, calidad de vida, capacidad de esfuerzo-, radiológicos,...) y de las complicaciones, y la estandarización precisa de los métodos utilizados. Esto permitirá una adecuada comparación entre estudios.
- El momento adecuado en el que realizar la pleurodesis en pacientes con DPM permanece sin establecer. En la práctica, se efectúa cuando se presenta la recidiva del derrame tras la toracocentesis, pero no existen ensayos aleatorizados que permitan establecer el resultado si se efectúa en el momento de su presentación inicial.
- Otro aspecto a investigar es el procedimiento de elección en los casos de recidiva por fracaso de la pleurodesis.
- La comparación entre los diferentes tipos de drenaje usados para la pleurodesis, la combinación de agentes con diferente mecanismo de acción y una comparación definitiva entre distintos agentes y técnicas, deberán ser los temas de futuros estudios prospectivos randomizados partiendo de la necesaria estandarización de criterios y metodología referidos.
- Son necesarios estudios analíticos aleatorizados sobre el impacto de los distintos métodos y agentes de pleurodesis en la calidad de vida de los pacientes.
- Se precisan estudios randomizados sobre la eficacia, seguridad y viabilidad de efectuar pleurodesis en pacientes ambulatorios.
- El papel que la comorbilidad del paciente puede jugar en cuanto a respuesta a la pleurodesis, complicaciones derivadas y tasa de recidiva permanece sin definir.

MATERIAL Y METODOS

1.- Sujetos de estudio:

- 1.1.- Pacientes con derrame pleural de etiología maligna, confirmado mediante estudio citológico y/o biopsia pleural (cerrada o toracoscópica).
- 1.2.- Sintomatología asociada al derrame pleural (disnea, dolor torácico, tos irritativa,...).
- 1.3.- Derrame de carácter recidivante; es decir, que haya requerido al menos una toracocentesis evacuadora anterior al episodio a tratar.
- 1.4.- Paciente con estado general aceptable (ECOG: 0-3; anexo I).
- 1.5.- Pulmón reexpandible tras la evacuación del derrame pleural en la toracocentesis previa.
- 1.6.- Aceptación expresa por parte del paciente de su participación en el estudio, objetivado mediante firma de consentimiento informado específico recogido en el anexo II.

2.- Métodos de talcaje:

2.1.- Talco en suspensión:

- Colocación de drenaje endopleural *Argyle® tipo trócar torácico 28F* bajo anestesia local en la habitación del paciente.
- Evacuación completa del derrame pleural, manteniendo el drenaje conectado a sistema aspirativo (*ATRIUM mod. Oasis 3600®*), a -20 cm. H2O, durante 24 h..
- Comprobación radiológica de correcta reexpansión pulmonar, a las 24 horas de la colocación del drenaje endopleural.
- Preparación de la suspensión: en un bote estéril, en condiciones de asepsia, se instilarán 20 cc. de mepivacaína 1% más 20 cc. de bupivacaína 0,5% más 10 cc. de suero fisiológico (salino 0,9%); a esta disolución anestésica se añadirán 5 gr de talco químicamente puro esterilizado en gas.
 - Características del talco: Talco Merck, cumple con la normativa de la Real Farmacopea Española (Ministerio de Sanidad y Consumo; 1^a ed. Madrid, 1997), así como de la Farmacopea Europea.
 - Esterilización del talco: Con gas óxido de etileno; ciclo a 50º durante 2 h., seguido de 12 h. de aireación forzada. Control de calidad con ampolla de *Bacillus subtilis*, en incubación durante 48 h. tras el ciclo de gas y el periodo de aireación.
 - Tras agitación manual de la mezcla, se obtiene una suspensión. Con jeringa Becton-Dickinson Plastipak® de 50 ml. de cono ancho, se carga dicha suspensión.
 - Se retira la aspiración de la fuente de vacío al sistema de drenaje.



Material dispuesto para la preparación de talco en suspensión

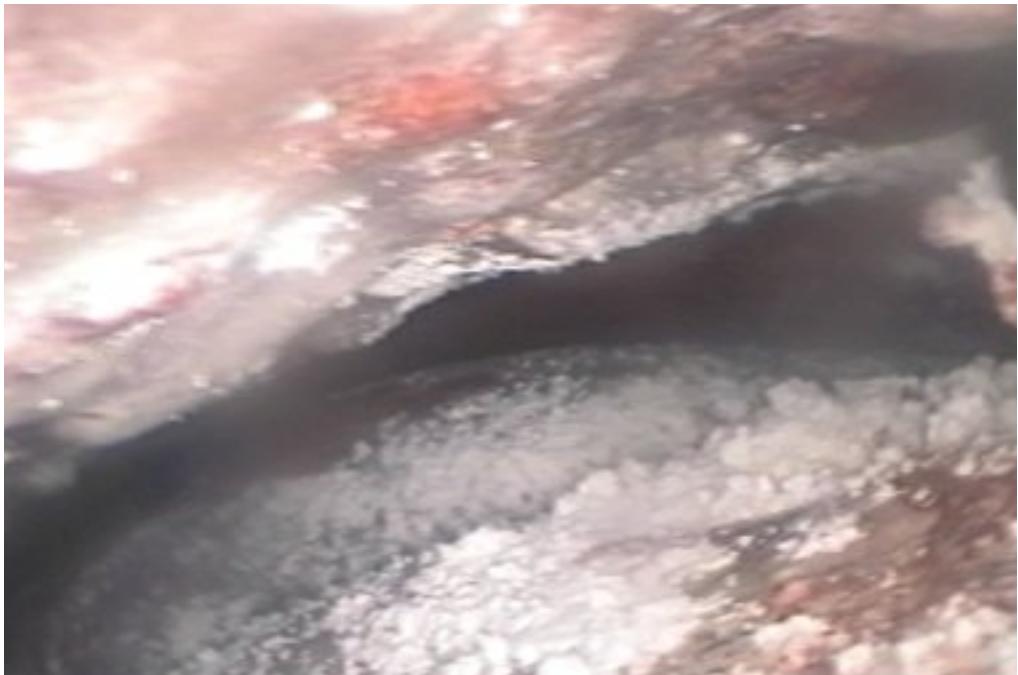
- Se ocluye el drenaje endopleural con pinza de Craford, en la inmediación del punto de inserción, y se procede a desconectar el drenaje del sistema aspirativo.
- Se aplica el cono de la jeringa en el drenaje pleural, se retira la pinza de Crafoord, realizando a continuación la instilación del talco en suspensión de forma rítmica; el paciente debe permanecer en decúbito supino.
- Una vez efectuada la instilación, se pinza el drenaje endopleural en la proximidad de su punto de inserción, se conecta de nuevo al sistema de drenaje pleural sin conectar a fuente de vacío y se le indica al paciente que realice ejercicios respiratorios frecuentes con inspirómetro incentivador en las dos horas siguientes.
- Se mantiene el tubo pinzado durante 2 horas, transcurridas las cuales se retirarán las pinzas y se conectará el sistema a aspiración central, a -20 cm. H₂O.
- Retirada del tubo endopleural cuando el débito del líquido pleural sea < 150 cc., cualitativamente no hemático ni purulento.
- Radiografía de control previa al alta.



Distintos tipos de drenaje-trócar torácico, para inserción percutánea

2.2.- Talco **pulverizado**:

- Se procede a realizar videotoracoscopia a través de un puerto de entrada bajo anestesia local, y sedación general por parte del anestesiólogo correspondiente, en quirófano.
- La sedación general se efectúa mediante: cloruro mórfico, 1 mg./kg. S.C. a la llegada del paciente a quirófano, seguido de midazolam, 2 mg. I.V. y propofol, 2mg./h. I.V. en perfusión continua. La dosis de midazolam se repite según requiera el paciente, a criterio del anestesiólogo. La monitorización del paciente consiste en pulsioximetría y monitorización cardiaca simple (registro electrocardiográfico y pulso).
- Tras el oportuno procedimiento explorador, con toma de líquido pleural y/o biopsias pleurales, si se considera oportuno, se procede al **talaje**:
 - En una jeringa Becton-Dickinson Plastipak® de 50 ml. de cono ancho, a la que se le ha retirado el émbolo, se carga 5 gr de talco químicamente puro esterilizado en gas por la abertura de dicha jeringa, mientras la enfermera instrumentista, en condiciones de esterilidad, mantiene cerrado con un dedo el cono de dicha jeringa.
 - Características del talco químicamente puro: Talco Merck, cumple con la normativa de la Real Farmacopea Española (Ministerio de Sanidad y Consumo; 1ª ed. Madrid, 1997), así como de la Farmacopea Europea.
 - Esterilización del talco: Con gas óxido de etileno; ciclo a 50º durante 2 h., seguido de 12 h. de aireación forzada. Control de calidad con ampolla de *Bacillus subtilis*, en incubación durante 48 h. tras el ciclo de gas y el periodo de aireación.
 - A través del puerto de abordaje se insufla el talco en polvo, dirigiendo la jeringa insufladora en distintas direcciones del espacio a la vez que se acciona el émbolo con energía.
- Se colocará drenaje endopleural *Argyle® tipo trócar torácico 28F*, conectado a sistema aspirativo (ATRIUM mod. Oasis 3600®), y se solicitará radiografía de control en planta (radiografía AP de tórax con portátil, en sedestación).
 - El sistema de drenaje pleural (ATRIUM mod. Oasis 3600®) es conectado de forma inmediata a aspiración central, a -20 cm. H2O.
 - Retirada del tubo endopleural cuando el débito del líquido pleural sea \leq 150 cc., cualitativamente no hemático ni purulento.
 - Radiografía de control tras la retirada del mismo, antes del alta.



Distribución del talco “en nevada” tras su pulverización por vía toracoscópica

3.- Randomización:

Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión serán randomizados para ser incluidos en un brazo de tratamiento u otro (métodos de instilación de talco en suspensión, o pulverización de talco mediante toracoscopia). Para la aleatorización se empleará una tabla de números aleatorios generada por ordenador.

El ensayo clínico ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Miguel Servet.

4.- Variables:

4.1.- Descriptores demográficos: Edad, sexo.

4.2.- Variables patológicas: Neoplasia primaria, otras metástasis sincrónicas, comorbilidad asociada, tiempo de evolución de la neoplasia hasta aparición del derrame pleural, tiempo de evolución del derrame hasta pleurodesis.

4.3.- Características del derrame pleural: Lateralidad; bioquímica (pH, LDH, proteínas, colesterol, ADA, glucosa); volumen evacuado.

4.4.- Variables asociadas a la técnica quirúrgica: Técnica empleada (Videotoracoscopia, drenaje endopleural); débito pleural postpleurodesis; estancia postquirúrgica (en el caso del brazo de tratamiento con talco en suspensión a través de drenaje endopleural, la estancia se contabiliza desde la colocación del drenaje); complicaciones postpleurodesis (éxitus, distrés, hemorragia, empiema, fuga aérea prolongada, necesidad de otro drenaje). Evaluación del dolor postquirúrgico (escala analógico-visual, anexo III).

4.5.- Control del derrame pleural:

- alivio o desaparición de los síntomas, de acuerdo con escala analógico-visual (anexo IV), en sucesivas revisiones de seguimiento.
- mejoría radiológica en el momento del alta según criterios recogidos en anexo V.

4.6.- Seguimiento: Control en Consultas Externas, con radiografía de tórax: un mes después del procedimiento, y a los seis meses (detección de recurrencia); quimioterapia coadyuvante; supervivencia actuarial.

5.- Tamaño muestral y tratamiento estadístico:

Sobre la base del objetivo principal del estudio y considerando como duración media del drenaje en el brazo de tratamiento con talco pulverizado en 2,2 días, y de 2,8 días en el brazo de tratamiento con talco instilado en suspensión, tomando una desviación estándar poblacional estimada para el caso en 0,6 días, y asumiendo un riesgo alfa de 0,05 y una potencia estadística del 90% (error Beta equivalente a 0,1, con el fin de minimizar que la ausencia de diferencia sea debida al azar), el número mínimo de pacientes evaluables en cada grupo correspondería a 17, siguiendo la fórmula correspondiente para el cálculo del tamaño muestral para diferencias entre dos medias procedentes de muestras independientes.

Se efectuará un análisis de normalidad de las distintas variables cuantitativas analizadas, en función de los resultados obtenidos, mediante los métodos de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk.

Las variables cuantitativas que se ajusten a la normalidad se compararán mediante la t de Student, y las que no sigan esta distribución se someterán a la U de Mann-Whitney. Los valores cualitativos se analizarán mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Se efectúa una estimación del riesgo relativo en cuanto a resultado radiológico, complicaciones, y evolución al alta (control radiológico a uno y seis meses, quimioterapia coadyuvante). Se calcula la supervivencia actuarial mediante el método de Kaplan-Meier.

6.- Dificultades y limitaciones del estudio:

A pesar de la incidencia anual en nuestro Servicio de pacientes afectados por un derrame pleural, el reclutamiento puede verse ralentizado porque se han establecido criterios de selección estrictos: derrame pleural neoplásico (confirmación diagnóstica), recidivante (previamente evacuado, con reexpansión pulmonar completa), con estado general aceptable (ECOG 0-3). Muchos de los pacientes remitidos por presentar un derrame pleural, con sospecha clínica de origen neoplásico, carecen de confirmación diagnóstica; o aún con confirmación diagnóstica, remitidos para pleurodesis, presentan un estado general deteriorado, o el derrame ha sido evacuado sin que el

paciente presente recidiva: todos estos pacientes no pueden ser randomizados, y por tanto no pueden ser incluidos en el estudio. En este sentido, se ha conseguido el reclutamiento mínimo del número de pacientes estimado por el cálculo del tamaño muestral, si bien el poder disponer de una muestra más amplia habría conferido mayor potencia estadística al estudio, y obtener conclusiones más consistentes.

Otro inconveniente puede ser la pérdida de seguimiento de pacientes, dada la dispersión demográfica de Aragón (ámbito geográfico del estudio), comunidad autónoma del que nuestro Servicio es centro de referencia único. Finalmente, este aspecto ha podido subsanarse, habiendo recogido información de seguimiento y actualizada acerca de la situación del paciente (vivo/éxitus) en el momento de efectuar el análisis estadístico.

7.- Hipótesis y objetivos:

Hipótesis: No existen diferencias significativas entre ambos procedimientos terapéuticos.

En caso de resultados superponibles, el poder efectuar la pleurodesis con talco a través de un drenaje colocado previamente en la habitación del paciente permitiría una significativa liberación de recursos al poder prescindir de la ocupación de quirófano para la realización de este procedimiento.

Objetivo principal: Analizar la diferencia entre ambos procedimientos en término de resolución del derrame pleural.

Objetivos secundarios: Analizar la diferencia de resultados en cuanto a:

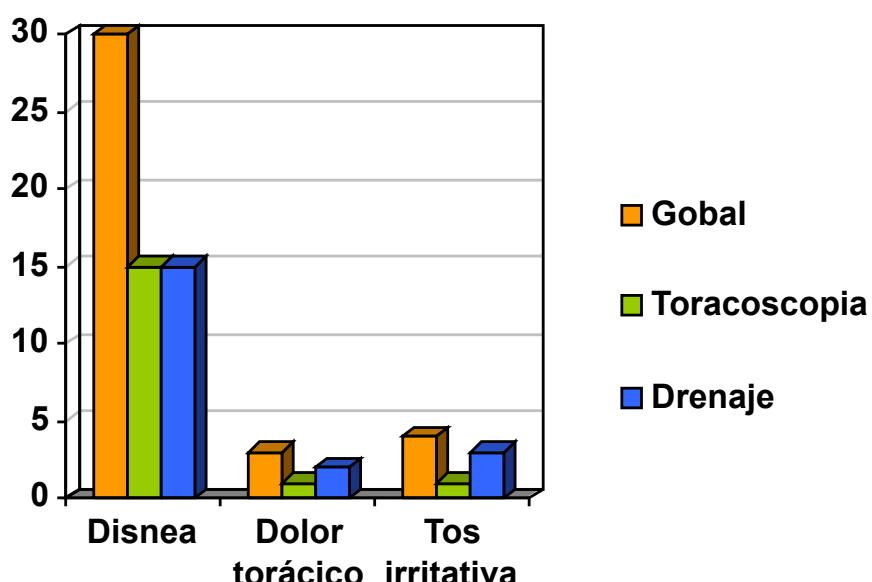
- control radiológico del derrame.
- resolución de la disnea.
- dolor postoperatorio.
- complicaciones.
- estancia postoperatoria.
- evolución al alta (recurrencia, supervivencia).

RESULTADOS

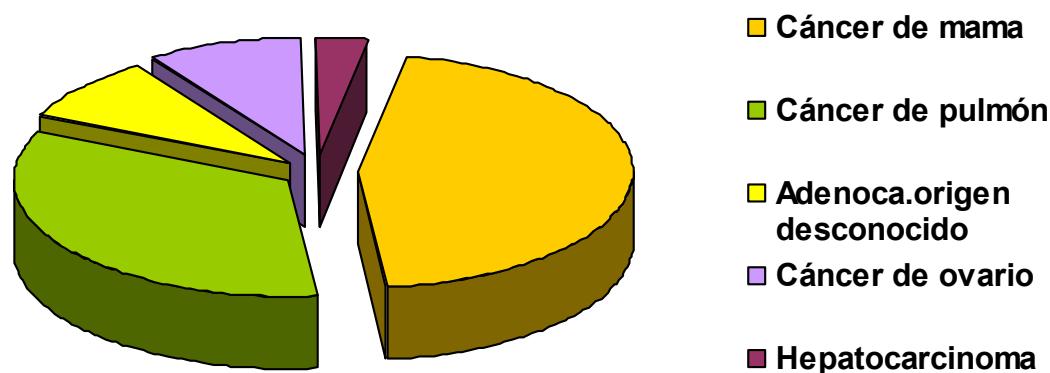
Durante un período de reclutamiento de 36 meses, fueron incluidos 33 p. en el estudio; 8 (24,25%) p. eran hombres y 25 (75,75%) p. mujeres. Tras randomización, 16 (48,49%) p. fueron sometidos a talcaje mediante pulverización videotoracoscópica, y 17 (51,51%) p. a talcaje mediante instilación del talco en suspensión a través del drenaje endopleural .La mediana de edad de la serie fue 62 años (a.), y la media 61,3 a. (36-86). Comparado por técnicas de pleurodesis, la media fue de 66,06 a. (Desviación típica (DT):13,07) para la Videotoracoscopia (T.) y de 60,35 a. (DT:16,51) para el grupo de Drenaje (D.), sin diferencia significativa estadística en la comparación con t de Student ($p=0,281$).

	Global	Toracoscopia	Drenaje
Total pacientes	33 p.	16 p.	17 p.
Edad (media-DT)	61,3 a. – 14,7	66,06 a. – 13,07	60,35 a. – 16,51
Sexo	8 hombres 25 mujeres	6 hombres 10 mujeres	2 hombres 15 mujeres

En cuanto a la afectación clínica que presentaban en el momento del diagnóstico: 30 (90,1%) p. presentaban disnea; 3 (9,1%) p. referían dolor pleurítico; 4 (12,12%) p. presentaban tos irritativa. En la comparación entre grupos de tratamiento mediante la corrección de Fisher, no existía diferencia en la presencia de disnea ($p=1$), ni de dolor pleurítico ($p=1$), ni en cuanto a tos irritativa ($p=0,601$).

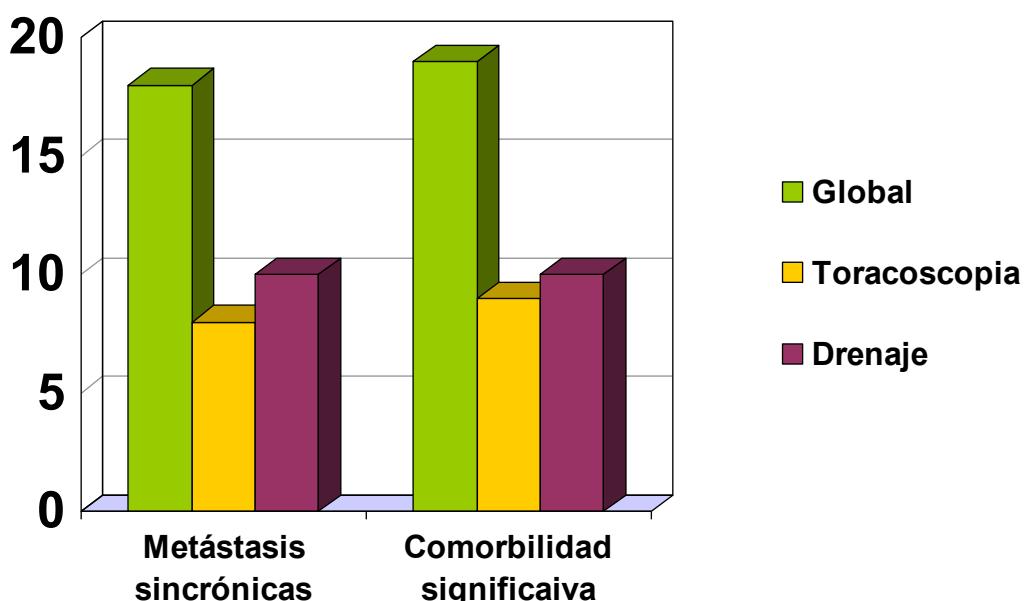


La neoplasia primaria fue mayoritariamente el cáncer de mama (15 (45,45%) p.), seguido del cáncer de pulmón (11 (33,33%) p.; 1 caso de carcinoma microcítico), cáncer de ovario (3 (9,1%) p.), adenocarcinoma de origen desconocido (3 (9,1%) p.), y hepatocarcinoma (1 (3,03%) p.). Para las neoplasias más frecuentes, la comparación entre técnicas con la Chi-cuadrado de Pearson no apreció diferencias ni para la distribución de cáncer de mama ($p=0,611$) ni para la de cáncer de pulmón ($p=0,805$).



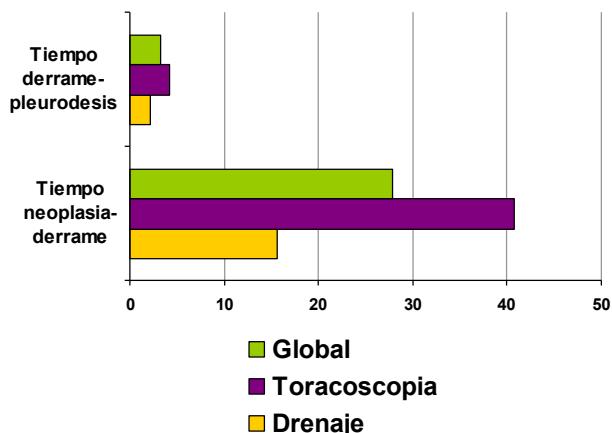
En 15 (45,45%) p. sólo se había detectado metástasis pleural, y 18 (54,55%) p. presentaban metástasis en otras localizaciones. Tampoco en este caso se observaron diferencias entre ambos grupos ($p=0,611$).

Existía comorbilidad en 19 (57,58%) p., siendo múltiple en 12 (36,36%) p.; entre la comorbilidad, predominó la hipertensión arterial (11 (33,33%) p.), seguida de arritmias (5 (15,15%) p.), síndrome depresivo (4 (12,12%) p.), cardiopatías (3 (9,1%) p.), y diabetes mellitus no insulín-dependiente (2 (6,06%) p.). En cuanto a la comorbilidad, su distribución entre ambos grupos también fue homogénea, aplicando el test de la Chi-cuadrado ($p=0,881$).

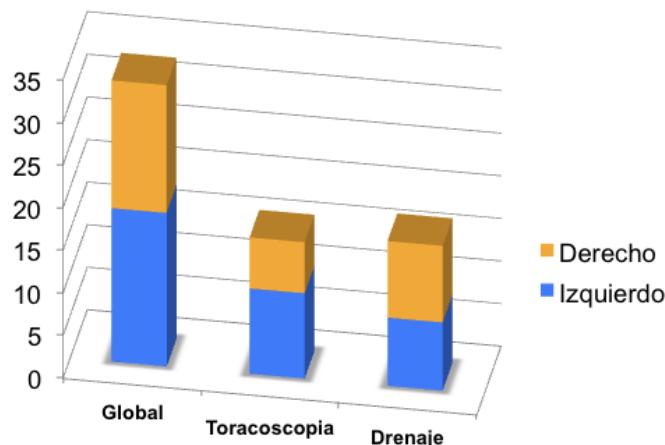


COMORBILIDAD	Nº casos
Comorbilidad significativa	19 p. (57,58%)
Comorbilidad múltiple	12 p. (36,36%)
Hipertensión arterial	11 p. (33,33%)
Arritmias	5 p. (15,15%)
S. depresivo	4 p. (12,12%)
Cardiopatías	3 p. (9,1%)
Diabetes mellitus no insulín-dependiente	2 p. (6,06%)

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la neoplasia primaria y el diagnóstico de derrame pleural osciló entre 0 meses (m.) (diagnóstico sincrónico) en 13 (39,40%) p., y 152 m., con una media de 27,79 m. y una mediana de 6 m.. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del derrame pleural y la realización de la pleurodesis varió entre 1 m. en 15 (45,45%) p. y 40 m., con una media de 3,21 m. y una mediana de 2 m.. Si se considera estos intervalos de tiempo por grupos de tratamiento (T. vs. D.), el derrame pleural apareció en el grupo de T. con una media de 40,75 m. tras el diagnóstico de la neoplasia primaria, y con una media de 15,59 m. en el grupo de D.; en cuanto al tiempo transcurrido entre el diagnóstico del derrame pleural y la realización de la pleurodesis, el grupo de T. presentó una media de 4,25 m., y el de D. 2,24 m. Sin embargo, aplicando la t de Student, en ninguno de los dos parámetros existen diferencias significativas entre ambas técnicas de pleurodesis: ni en el caso de la evolución hasta el desarrollo del derrame ($p=0,22$), ni en el tiempo transcurrido hasta la realización de pleurodesis ($p=0,399$).



Respecto a la lateralidad del derrame pleural, en 18 (54,55%) p. fue de presentación izquierda, y en 15 (45,45%) p. fue derecha., no existiendo diferencias significativas en la distribución entre ninguno de los dos grupos de tratamiento calculado con el test de la Chi-cuadrado ($p=0,373$).



Diferencias en variables de base (comparabilidad de muestras):

		Técnica				p	
		Videotoracoscopia		Drenaje			
		N	%	N	%		
Sexo	Hombre	6	37,5%	2	11,8%	0,118*	
	Mujer	10	62,5%	15	88,2%		
Disnea	Sí	15	93,8%	15	88,2%	1*	
	No	1	6,3%	2	11,8%		
Dolor pleurítico	Sí	1	6,3%	2	11,8%	1*	
	No	15	93,8%	15	88,2%		
Tos irritativa	Sí	1	6,3%	3	17,6%	0,601*	
	No	15	93,8%	14	82,4%		
Neoplasia primaria de mama	Sí	8	50,0%	7	41,2%	0,611#	
	No	8	50,0%	10	58,8%		
Neoplasia primaria de pulmón	Sí	5	31,3%	6	35,3%	0,805#	
	No	11	68,8%	11	64,7%		
Otras metástasis	Sí	8	50,0%	10	58,8%	0,611#	
	No	8	50,0%	7	41,2%		
Comorbilidad	Sí	9	56,3%	10	58,8%	0,881#	
	No	7	43,8%	7	41,2%		
Lateralidad	Izquierdo	10	62,5%	8	47,1%	0,373#	
	Derecho	6	37,5%	9	52,9%		

* Corrección de Fisher

Chi cuadrado de Pearson

Otros parámetros que se consideraron potencialmente importantes en la evaluación de los resultados fueron las características bioquímicas del líquido pleural. La media

del pH de la serie fue de 7,277 (DT:0,10); el grupo de T. tuvo una media de 7,28 (DT:0,13) y en el de D. fue igualmente de 7,28 (DT:0,08).; no había diferencia significativa entre ambos grupos (*t* de Student, $p=0,943$). Este parámetro se ha considerado clásicamente como un predictor de respuesta a la pleurodesis. En cuanto a la LDH, el grupo de T. presentaba una media de 386,38 UI/L (DT:96,19), y en el grupo de D. fue de 368,35 UI/L (DT:111,52). La diferencia entre ambos grupos, una vez más, no fue estadísticamente significativa (*t* de Student, $p=0,624$). Respecto al ADA, el grupo de T. presentó una media de 26,56 U/L (DT:4,53) y en el de D. la media fue de 23,29 U/L (DT:6,04); no hubo diferencias significativas entre la media de ambos grupos (*t* de Student, $p=0,090$). En cuanto a las proteínas, la glucosa y el volumen de líquido obtenido al evacuarlo, se estimó su mediana por los resultados obtenidos en el análisis de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov, y de Shapiro-Wilk), y la comparación se hizo con el test de la U de Mann-Whitney, resultando homogéneos también los grupos. La mediana de proteínas en el grupo de T. fue de 4,1 gr/dL (rango (R):2,2) y en el de D. fue de 3,2 g/dL (R:2,9) ($p=0,081$); la mediana de glucosa en el grupo de T. fue de 95 mg/dL (R:62), y de 101 mg/dL (R:53) en el de D. ($p=0,157$); la mediana en cuanto al volumen obtenido fue de 2000 cc (R:3600) en el grupo de T., y de 1600 cc (R:2200) en el grupo de D. ($p=0,363$).

	Técnica				p*	
	Videotoracoscopia		Drenaje			
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica		
pH	7,28	0,13	7,28	0,08	0,943	
LDH	386,38	96,19	368,35	111,52	0,624	
ADA	26,56	4,53	23,29	6,04	0,090	

* *t* de Student

	Técnica				p*	
	Videotoracoscopia		Drenaje			
	Mediana	Rango	Mediana	Rango		
Proteínas	4,1	2,2	3,2	2,9	0,081	
Glucosa	95	62	101	53	0,157	
Volumen	2000	3600	1600	2200	0,363	

* U de Mann-Whitney

La mediana del débito de líquido pleural tras pleurodesis fue de 415 cc (R:1030) en el grupo de T., y de 340 cc (R:740) en el de D., sin diferencias significativas (U de Mann-Whitney, $p=0,736$).

El resultado radiológico fue de reexpansión pulmonar en 15 (93,75%) p. del grupo de T., y en 15 (88,24%) p. del grupo de D., sin diferencias estadísticamente significativas: riesgo relativo (RR)=1,063 (0,857-1,317, intervalo de confianza (IC): 95%; $p=1$).

Respecto a las complicaciones, 4 (25%) p. en el grupo de T., y 1 (5,88%) p. en el de D., presentaron alguna complicación, sin apreciarse diferencias significativas (RR=4,250 (0,530-34,096; IC:95%; $p=0,175$). El único éxito se produjo en el grupo de D., debido a

un distrés tras la instilación intrapleural del talco en suspensión. De las 4 complicaciones registradas en el grupo de T., en 2 p. se debió a fuga aérea prolongada, 1 p. padeció un distrés que respondió a tratamiento, y 1 p. requirió un segundo tubo de drenaje endopleural. Uno de estos pacientes falleció tras el alta, poco antes de la revisión al mes en consultas externas.

Diferencias en variables de resultado

		Técnica				Riesgo relativo			p	
		Videotoracoscopia		Drenaje		Valor	IC 95%			
		N	%	N	%		Lím inf	Lím sup		
Resultado radiológico	Pulmón reexpandido	15	93,75%	15	88,24%	1,063	0,857	1,317	1*	
	Loculaciones residuales	1	6,25%	2	11,76%					
Complicaciones	Sí	4	25%	1	5,88%	4,250	0,530	34,096	0,175*	
	No	12	75%	16	94,12%					
Control 1er mes	Resolución	15	100%	13	81,25%	-	-	-	0,226*	
	Recidiva	0	0%	3	18,75%					
Quimioterapia posterior	Sí	12	75%	11	64,71%	1,159	0,738	1,819	1*	
	No	4	25%	6	35,29%					
Recurrencia tardía	Sí	1	8,33%	2	15,38%	0,542	0,056	5,236	0,708*	
	No	11	91,67%	11	84,62%					

	Técnica				p*	
	Videotoracoscopia		Drenaje			
	Mediana	Rango	Mediana	Rango		
Débito postpleurodesis	415	1030	340	740	0,736	
Estancia postquirúrgica	3	9	3	4	0,657	

* U de Mann-Whitney

La respuesta sintomática fue muy significativa, con resolución de la disnea en 15 (93,75%) p. del grupo de T. y en 16 (94,12%) p. del grupo de D., sin diferencias significativas (Chi-cuadrado de Pearson, p=1). La mediana del dolor postpleurodesis obtenido para toda la serie mediante la EAV fue de 3, siendo de 3 para el grupo de T. y de 3 para el de D., sin diferencias entre ambos grupos (Chi-cuadrado de Pearson, p=0,619). Presentaron dolor intenso (EAV ≥ 5): 4 (23,53%) p. en el grupo tratado a través de drenaje con talco en suspensión, frente a 3 (18,75%) p. en el grupo en el que se efectuó toracoscopia, acorde con los datos recogidos en la bibliografía.

La mediana de estancia postquirúrgica (desde el día de colocación del drenaje endopleural en planta, para el grupo de D.) fue de 3 días (R:9) para el grupo de T., e igualmente de 3 días (R:4) para el grupo de D.. La diferencia no resultó significativa con el test de la U de Mann-Whitney (p=0,657).

En el control al mes del procedimiento se objetivó resolución del derrame en los 15 (100%) p. supervivientes en el grupo de T., y en 13 (81,25%) p. de los 16 p. supervivientes del grupo de D.; por tanto, el porcentaje de recidiva a 1 mes fue del 0%

en el grupo de T., y del 18,75% en el de D. No se observó diferencia significativa ($p=0,226$).

Recibieron tratamiento coadyuvante (quimioterapia) 12 (75%) p. del grupo de T., y 11 (64,71%) p. del grupo de D., sin significación en la diferencia entre ambos grupos ($RR=1,159$ (0,738-1,819; IC:95%; $p=1$).

Finalmente, en la revisión a 6 m. sobrevivían 12 (75%) p. en el grupo de T., habiendo presentado 1 p. (8,33% de supervivientes) recurrencia tardía; en el grupo de D. sobrevivían 13 (76,47%) p., hallándose 2 p. (15,38% de supervivientes) con recurrencia tardía. Esto supone una eficacia del 91,67% en el grupo de T., y del 84,62% en el grupo de D., entre los supervivientes. En la comparación entre ambos grupos, se halló un $RR=0,542$ (0,056-5,236; IC:95%; $p=0,708$), no significativo.

El seguimiento se efectuó a 1 y 6 meses tras la pleurodesis; se actualizó la situación vital del paciente mediante entrevista telefónica en el momento del procesamiento estadístico de los datos. No hubo pérdidas de seguimiento. La media de supervivencia postpleurodesis en el grupo de T. fue de 16,2 m. (DT:19,950), con una mediana de 9 m. (R:83); la media en el grupo de D. fue de 17,6 m. (DT:23,867), con una mediana de 7 m. (R:79). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambas medianas ($p=0,960$, U de Mann-Whitney). La media global de la serie fue de 16,9 m. (DT:22,408) con una mediana de 7 m. (R:83).

RESULTADOS		Toracoscopia	Drenaje	Resultado estadístico
Débito (mediana)	415 cc. (R:1030)	340 cc. (R:740)		$p=0,736$ (U de Mann-Whitney)
Reexpansión radiológica	15 p. (93,75%)	15 (88,24%)		$RR=1,063$ (0,857-1,317; IC: 95%; $p=1$)
Complicaciones	4 p. (24%): Distrés, fuga aérea (2), 2º tubo	1 p. (5,88%): EXITUS (distrés)		$RR=4,250$ (0,530-34,096; IC:95%; $p=0,175$)
Resolución DISNEA	15 p. (93,75%)	16 p. (94,12%)		$p=1$ (Chi-cuadrado de Pearson)
Dolor postoperatorio EAV (mediana)	3	3		$p=0,619$ (Chi-cuadrado de Pearson)
Estancia postQ (mediana)	3 d. (R:9)	3 d. (R:4)		$p=0,657$ (U de Mann-Whitney)
Eficacia medio plazo (1 mes)	15 p. / 15 p. supervivientes (100%)	13 p. / 16 p: supervivientes (81,25%)		$p=0,226$ (U de Mann-Whitney)
Eficacia tardía (6 meses)	11 p. / 12 p. supervivientes (91,7%)	11 p. / 13 p. supervivientes (84,6%)		$RR=0,542$ (0,056-5,236; IC:95%; $p=0,708$)

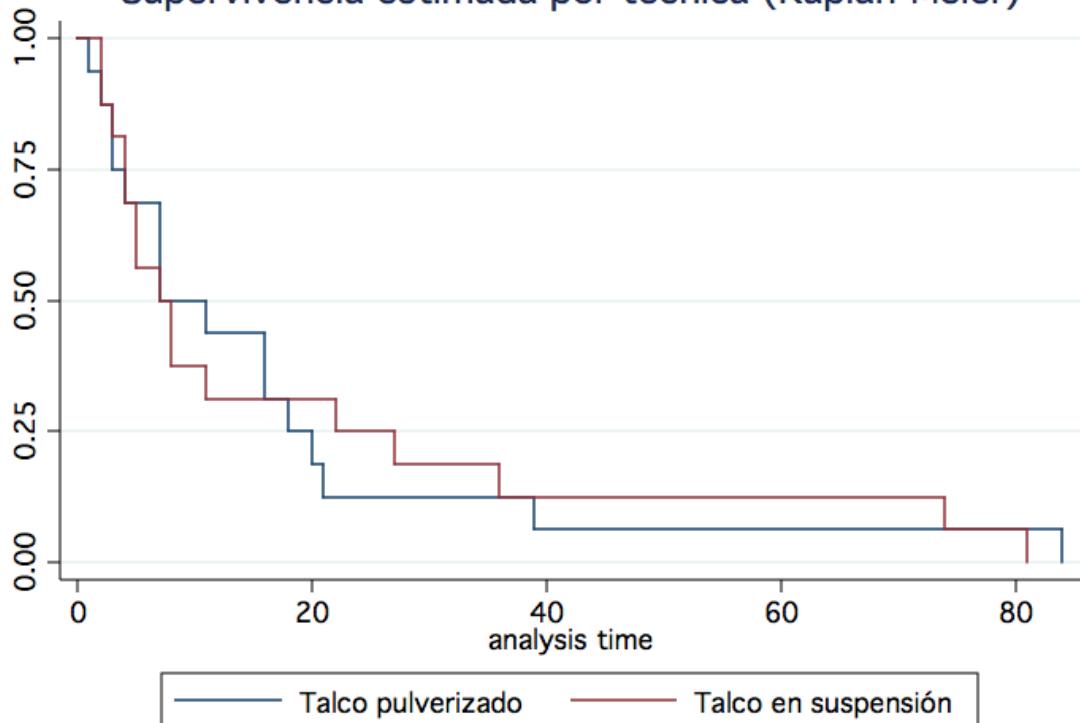
Mediana
supervivencia

9 m. (R:83)

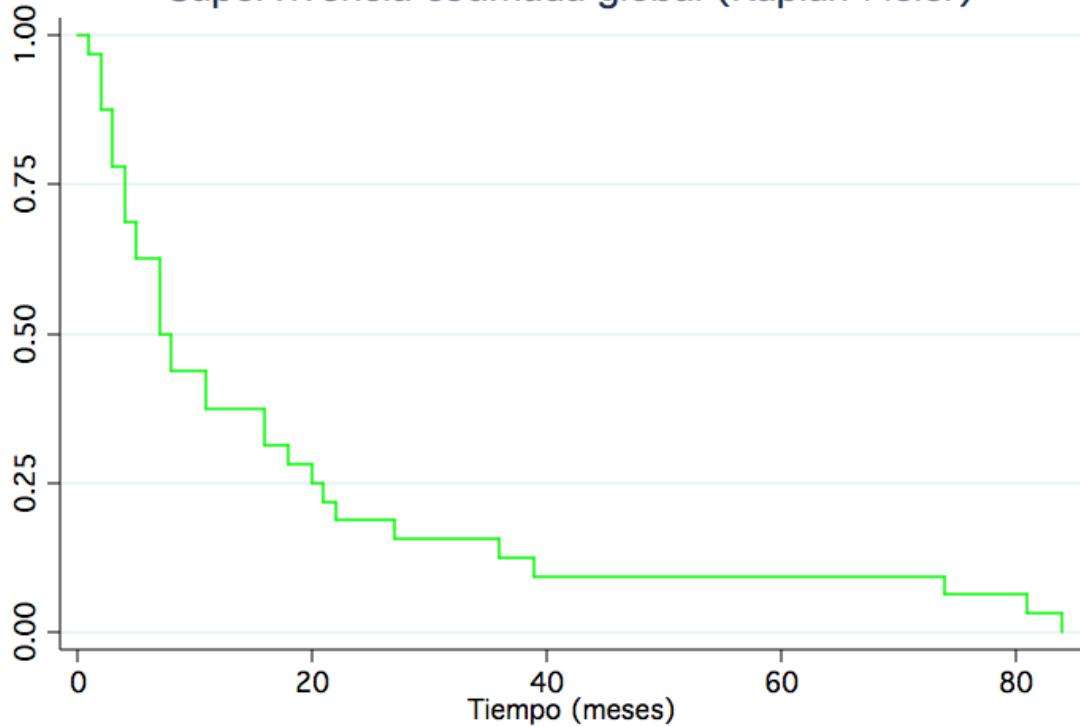
7 m (R:79)

p=0,960
(U de Mann-Whitney)

Supervivencia estimada por técnica (Kaplan-Meier)



Supervivencia estimada global (Kaplan-Meier)



DISCUSION

El DPM continúa siendo una causa importante de deterioro de la calidad de vida en los pacientes afectados por enfermedad neoplásica^{2,3,113}. Múltiples agentes sinfisantes y distintos métodos para su aplicación han sido descritos en la literatura médica, siendo el talco el agente esclerosante que se perfila como el más efectivo en el control del DPM y en el alivio sintomático de los pacientes, aún con ciertas reticencias por sus posibles efectos adversos^{4,8,38}. Respecto al método de instilación, tanto su aplicación mediante pulverización por un procedimiento toracoscópico en quirófano, como mediante la instilación en suspensión a través de un drenaje pleural en la misma cama del enfermo, están avalados por diversos trabajos existentes en la literatura^{23,34,35,36}. Los metaanálisis disponibles avalan la eficacia del talco, con tendencia a la significación a favor de su instilación mediante procedimiento toracoscópico^{4,38}. Las hipotéticas diferencias entre un método y otro de aplicación se centran en la falta de uniformidad en la distribución del talco en suspensión frente a la pulverización toracoscópica, el acúmulo en determinadas áreas de la cavidad pleural, y en un menor contacto del talco con el mesotelio derivado de su estado de suspensión líquida; esto resultaría en una pleurodesis menos eficaz, y con formación de loculaciones⁸⁷. Sin embargo, un estudio en modelo porcino demostró similar densidad y distribución de adherencias tras efectuar talcaje intrapleural en suspensión y pulverizado¹²⁴.

Con la intención de validar estos resultados mediante nuestra propia experiencia, se diseñó un ensayo clínico aleatorizado con criterios restrictivos que permitiera una homogeneización precisa, orientada a obtener los resultados más fiables posibles. Se efectuó el reclutamiento y aleatorización de pacientes durante 36 meses, con seguimiento a 1 y 6 meses en consultas externas, y encuesta telefónica actualizada para estimación de la supervivencia. Esta es la fortaleza de nuestro estudio, porque las series disponibles en la literatura no evalúan la supervivencia a largo plazo de los pacientes, y la mayoría sólo evalúan la tasa de recidiva del derrame a 30 días (si bien se trata de pacientes con expectativa de vida corta en muchos casos, dada su patología neoplásica de base¹).

El número de pacientes incluidos en el estudio es relativamente escaso (33 pacientes), ciñéndose al mínimo estimado para el tamaño muestral del estudio. No obstante, con la excepción de Dresler et al.³⁶ (estudio multicéntrico con 482 pacientes), el resto de estudios incluye entre 19 y 95 pacientes³⁸, hecha la salvedad de los metaanálisis como resultado del agrupamiento de pacientes que hacen a efectos estadísticos^{4,38}. La composición de los brazos de tratamiento resultó homogénea en cuanto a edad y sexo, aunque la composición global de la serie presentó una significativa mayoría de mujeres frente a hombres (3:1).

El síntoma clínico predominante fue la disnea (90%), siendo baja la incidencia de dolor pleurítico y tos irritativa asociados al derrame. Este porcentaje es discretamente mayor que el publicado en la literatura, que considera que un 75% presentan síntomas

en el momento del diagnóstico¹, aunque sí es la disnea el síntoma que aparece como más frecuente¹⁹.

La incidencia de los distintos tipos de neoplasias primarias en nuestra serie coincide con la comunicada en el global de estudios disponibles^{6,7}: un 79% de casos se debían a cáncer de pulmón o de mama; sólo tuvimos 1 caso de adenocarcinoma de origen desconocido (9%), que correlaciona con el 7-15% de incidencia recogido en los estudios publicados^{9,10,11}. Ninguno de los pacientes incluidos en la serie fue diagnosticado de mesotelioma pleural, lo que excluye las neoplasias pleurales primarias, presentando todos los pacientes afectación metastásica. En este sentido, la homogeneidad de la muestra fue alta, no existiendo diferencias en la distribución por tumores entre los dos brazos de estudio, ni en la presencia de metástasis extrapleurales sincrónicas (54% de toda la serie) en el momento del diagnóstico de DPM.

Otro factor de riesgo a tener en consideración es la comorbilidad de los pacientes, presentando patología de base que requería tratamiento específico un 57% de la serie, detectándose en un 36% de los pacientes dos o más comorbilidades. La distribución entre ambos grupos también resultó homogénea. El papel que esta comorbilidad puede jugar en cuanto a respuesta a la pleurodesis, complicaciones derivadas y tasa de recidiva permanece sin definir, y es otra posible línea futura de investigación.

Como ya se ha dicho, la aparición de DPM acontece en algunos casos incluso muchos años después del diagnóstico de la neoplasia primaria, y guarda relación con el origen de la neoplasia de base^{2,6,11,13,117}. De ahí que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la neoplasia primaria y el derrame pleural registre, en nuestra serie, una media de 27,79 meses, y una mediana de 6 meses. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del derrame pleural maligno y la pleurodesis refleja una media de 3,21 meses y una mediana de 2 meses, condicionado por el tiempo que tardó en recidivar el derrame (criterio de inclusión en la selección de pacientes). Este es otro aspecto que necesita ser concretado por futuros estudios aleatorizados, dado que no ha sido establecido hasta ahora el momento óptimo para realizar una pleurodesis, y algunos autores apuntan hacia el posible beneficio de realizar precozmente la pleurodesis, sin aguardar la recidiva³⁸. En cualquier caso, los períodos temporales transcurridos cuando se estratifica por brazo de tratamiento no muestran diferencias significativas, confirmando una vez más la homogeneidad de la muestra.

En ningún paciente de nuestra serie se diagnosticó DPM bilateral, ni sincrónica ni metacrónicamente; la distribución de la lateralidad del derrame no ha mostrado diferencias entre un grupo de tratamiento y otro.

Un aspecto considerado especialmente importante en la literatura científica como factor predictor de la respuesta a la pleurodesis, e incluso como factor pronóstico respecto a la supervivencia, es el perfil bioquímico del derrame pleural, con especial consideración del pH y la glucosa como ya se ha referido^{115,116}. Este valor predictivo respecto a supervivencia no es aplicable para supervivencia a corto plazo (< 3

meses)^{115,125}, e incluso existen autores que lo cuestionan¹²⁶. En nuestro estudio, el perfil bioquímico del líquido pleural (pH, glucosa, LDH, ADA, proteínas) además de su volumen, no ha mostrado diferencias significativas entre ambos brazos del ensayo.

Tras la realización de la pleurodesis, el débito de líquido pleural en ambos grupos de tratamiento no ha ofrecido diferencias significativas. Esto se traduce en que tampoco se han observado diferencias significativas en la estancia postquirúrgica entre un brazo del ensayo y el otros (mediana de 3 días para ambos grupos, considerando día 0 el de colocación del drenaje en la cama del paciente, para el brazo tratado con talco en suspensión a través de drenaje pleural).

La reexpansión pulmonar radiológica tras la pleurodesis es un criterio orientativo acerca de la eficacia del procedimiento. En la presente serie, casi un 94% de los pacientes tratados con talco pulverizado presentó reexpansión pulmonar completa (> 90%), frente al 88% de los pacientes que recibieron talco en suspensión, sin diferencias significativas.

Como consecuencia de la pleurodesis, un paciente del grupo tratado con talco en suspensión falleció como consecuencia de un distrés respiratorio, siendo la única complicación en este grupo (6%). En el brazo tratado mediante toracoscopia, 4 pacientes (25%) padecieron complicaciones (2 pacientes presentaron fuga aérea prolongada, uno sufrió un distrés que respondió a tratamiento médico, y un último paciente requirió la colocación de un segundo drenaje por neumotórax tras retirada de drenaje). No se apreció significación estadística en el cálculo del riesgo relativo. En la bibliografía médica, las complicaciones respiratorias graves (insuficiencia respiratoria severa, distrés) llegan hasta el 10% en algunas series^{36,85,92}, y se han relacionado en general con el tamaño de las partículas del talco utilizado^{102,103,105,127}, y en algún caso con la dosis de talco utilizada¹²⁸. Algunas series de casos relativamente amplias publicadas no han detectado ningún caso de complicación respiratoria^{128,129}. La mortalidad postoperatoria varía considerablemente de unos estudios a otros, entre 0 y 32% para el talco en suspensión^{21,36,130}, y del 3 al 24%^{36,48} para el pulverizado, sin diferencias significativas entre ambos métodos de talcaje, tal y como concluye el metaanálisis de Sahw et al.³⁸.

Las complicaciones habituales derivadas de la pleurodesis con talco, referidas en la literatura, son la fiebre, el dolor torácico y la disnea^{36,38,87,88,89}. De todas ellas, la fiebre es la más habitual, seguida del dolor torácico, generalmente controlables adecuadamente con tratamiento sintomático. Consideramos la fiebre como una complicación banal, no reseñable, y no fue incluida en el estudio. Sí se evaluó el dolor postpleurodesis, y la diferencia de su percepción entre grupos de tratamiento; para su evaluación se utilizó la escala analógica-visual, con graduación de 0 a 10. En el grupo tratado con talco pulverizado, la mediana fue de 3, frente a una mediana igualmente de 3 en el grupo tratado con talco en suspensión; la diferencia entre brazos de estudio no fue significativa, una vez más ($p=0,619$, Chi-cuadrado de Pearson). El dolor se valoró

como intenso (EAV \geq 5) en un 23% del brazo de drenaje, frente a un 19% en el de toracoscopia; en la literatura alcanza una incidencia entre 7 y 30%^{8,38}.

También se consiguió un alivio significativo de la disnea, con resolución de la misma en 15 pacientes (94%) del grupo de toracoscopia, y en 16 pacientes (94,12%) del grupo del drenaje, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos. De forma llamativa, escasos estudios evalúan este síntoma como criterio clínico de respuesta a la pleurodesis, aunque sí se considera como complicación de la pleurodesis^{8,38,86}.

Utilizando la evolución radiológica del derrame durante el seguimiento del paciente para detectar recidivas, y como criterio de eficacia, encontramos que en el control al mes de la intervención 15 pacientes tratados con toracoscopia permanecían sin derrame (1 paciente falleció antes del control en consulta); es decir, un 100% de los pacientes seguidos vivos. En el grupo tratado con talco en suspensión se encontraban vivos los 16 pacientes que habían sido dados de alta hospitalaria previamente, de los cuales 3 presentaban recaída y 13 evolucionaban bien; por tanto, la eficacia era del 81,25%. No se halló diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. En el seguimiento tardío, a 6 meses, sobrevivían 12 pacientes del grupo de toracoscopia (un 75%), presentando recidiva tardía 1 paciente (eficacia del 91,67% de los supervivientes); en el grupo tratado a través de drenaje, estaban vivos 13 pacientes (76,47%), presentando recurrencia tardía 2 pacientes, con una eficacia por tanto del 84,62% entre los supervivientes. No se ha detectado diferencia estadística significativa entre ambos brazos del ensayo. Esta eficacia del 100% a 1 mes y del 91,67% a 6 meses en el grupo de toracoscopia es alta, y correlaciona con la experiencia publicada en la literatura^{8,35,36,126,128,129}. Igualmente, la eficacia en el grupo tratado con drenaje también es alta, del 81,25% a 1 mes y del 84,62% a 6 meses entre los supervivientes del grupo; este dato también concuerda con los resultados disponibles en la bibliografía^{23,35,84,85,87,88,130}. El que no existan diferencias en cuanto a recidivas entre ambos grupos de tratamiento confirma la hipótesis de nuestro trabajo, y concuerda de igual modo con la evidencia científica establecida^{4,36,38,87,88}.

La mediana global de supervivencia tras la pleurodesis fue de 7 meses; en el grupo de tratamiento toracoscópico fue de 9 meses, y en el de tratamiento a través de drenaje fue de 7 meses, no hallando diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. Aún considerando que el 75% de los pacientes tratados mediante toracoscopia y el 65% de los tratados con drenaje, recibieron quimioterapia (diferencia no significativa estadísticamente), la mediana de supervivencia es relativamente alta en ambos brazos de tratamiento. Generalmente, la mediana tras el diagnóstico oscila entre 3 y 12 meses, dependiendo del tipo de tumor y su estadío inicial^{6,8,11,13,26}, alcanzando supervivencias superiores a 15 meses en pacientes con cáncer de mama^{131,132}. Actualmente, el factor pronóstico considerado más importante para estimar la supervivencia postpleurodesis es el estado general del paciente^{2,25,133}. Posiblemente, una adecuada selección de nuestros pacientes de acuerdo al criterio de inclusión establecido que exigía un ECOG entre 0 y 3, así como el perfil oncológico de

la serie, y los tratamientos coadyuvantes, haya permitido obtener una mejor supervivencia.

Como ya se ha mencionado, el ensayo adolece de un tamaño muestral relativamente pequeño. Otra debilidad la constituye la pérdida de oportunidad de haber evaluado adecuadamente la calidad de vida de los pacientes antes y después de la pleurodesis, mediante encuesta específica y validada de calidad de vida; de haberla incluido, en el contexto de un estudio aleatorizado, habría añadido una dimensión muy interesante para conocer el impacto real del procedimiento en el estado general del paciente y en sus aptitudes para la vida diaria. Otro aspecto discutible es la omisión de la fiebre postpleurodesis como complicación del procedimiento; en el momento del diseño del ensayo, fue asumido como un efecto secundario de la pleurodesis, con escasa relevancia clínica, controlable adecuadamente mediante el empleo de antitérmicos; sin embargo, la mayoría de las series la incluyen como complicación, que en nuestro estudio desconsideramos. Como fortalezas, podemos destacar: el establecimiento de criterios bien definidos de inclusión; la aleatorización, que permitió obtener grupos muy homogéneos, perfectamente comparables; la estandarización precisa de los dos métodos de instilación del talco evaluados; el seguimiento a corto y medio plazo; la evaluación de la situación de supervivencia, actualizada en el momento de acometer el análisis estadístico.

CONCLUSIONES

El derrame pleural maligno supone una situación de diseminación de la enfermedad neoplásica, cuyo desarrollo va a condicionar significativamente el pronóstico y la calidad de vida del paciente.

La pleurodesis es una alternativa terapéutica de carácter paliativo eficaz y segura. Algunos autores incluso infieren cierto potencial terapéutico, que podría ser objeto de futuras investigaciones.

De la multiplicidad de agentes esclerosantes ensayados, el uso del talco es considerado en la actualidad como la alternativa más adecuada, dada su relación riesgo-beneficio, disponibilidad y bajo coste. Sin embargo, la pleurodesis con talco no está exenta de riesgos, y una adecuada selección de los pacientes permitirá optimizar los resultados que podemos ofrecer a dichos pacientes; de la evidencia disponible actualmente, el estado general del paciente y su pronóstico vital son elementos clave en la toma de decisiones, por encima de aspectos como las características bioquímicas del líquido pleural, o el comportamiento radiológico inmediato del pulmón tras la evacuación. Permanece también sin definir el momento en el que realizar la pleurodesis, desde que se confirma la presencia de un derrame pleural en el contexto de un proceso neoplásico; son necesarios estudios aleatorizados que establezcan este extremo.

En cuanto al método de aplicación del agente sinfisante para la consecución de la pleurodesis, tanto su instilación mediante pulverización durante toracoscopia, como en suspensión a través del drenaje en la habitación del paciente ofrecen resultados superponibles en eficacia, seguridad (tasa de complicaciones y control de la recurrencia), estancia postoperatoria y supervivencia. A pesar de que los metaanálisis aprecian una tendencia a favor de la aplicación mediante toracoscopia, no resulta significativa la diferencia, aspecto que avalan varios ensayos clínicos, como ocurre en el nuestro. Otros procedimientos, como los catéteres tunelizados por sí solos o combinados con instilación de agente sinfisante, pueden resultar eficaces incluso en régimen ambulatorio; este extremo está avalado por la evidencia para pacientes con corta esperanza de vida, resultando incluso coste-efectivo.

Aunque nuestro ensayo adolece de un número escaso de pacientes incluidos, los resultados están respaldados por la homogeneidad de la muestra, consecuencia de unos criterios de inclusión bien definidos y el carácter aleatorizado del ensayo. En definitiva, nuestro ensayo confirma la eficacia y seguridad del uso de talco como agente sinfisante para la realización de pleurodesis en derrame pleural neoplásico, y no encuentra diferencias significativas en cuanto a complicaciones y resultados entre su aplicación mediante pulverización toracoscópica o en suspensión a través de drenaje pleural. No obstante, como ya se ha señalado, se requieren ensayos aleatorizados amplios que confirmen distintas cuestiones pendientes de definir en relación con la pleurodesis en el derrame pleural maligno.

ANEXO I

Escala ECOG

(nivel de actividad física):

- 0 Actividad normal sin restricción.
- 1 Restricción de actividades fuertes, puede andar, puede realizar labores/tareas domésticas ligeras.
- 2 Se levanta y se desplaza $\geq 50\%$ de las horas que está despierto, capaz de cuidar de sí mismo, incapaz de realizar ninguna labor/tarea doméstica.
- 3 Confinamiento en el lecho o asiento $> 50\%$ de las horas en que está despierto, limitación para cuidar de sí mismo.
- 4 Confinamiento en el lecho o asiento, incapaz de cuidar de sí mismo, totalmente impedido.

ANEXO II

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ensayo: Estudio Prospectivo Randomizado en Pleurodesis con Talco en Suspensión vs. Talco Pulverizado

OBJETIVO

Usted ha sido diagnosticado de derrame pleural recidivante (acúmulo de líquido en el espacio pleural, de forma repetida); ésto le provoca dificultad para respirar, que mejora cuando se retira dicho líquido. Por esta razón debe ser tratado mediante una técnica llamada pleurodesis.

La pleurodesis es un tratamiento consistente en provocar la adhesión de la pleura pulmonar con la pleura parietal (que recubre la cara interna de la pared torácica).

Su finalidad es intentar impedir el acúmulo de líquido en el espacio pleural (espacio que hay entre las mencionadas pleura visceral y pleura parietal).

Para conseguirlo existen varias técnicas, siendo las más efectivas las consistentes en introducir talco puro y estéril en el espacio pleural, para estimular la formación de las adherencias.

La aplicación del talco puede hacerse mediante dos técnicas. Los estudios médicos existentes indican que ambas técnicas logran buenos resultados, controlándose el derrame pleural en 9 de cada 10 pacientes; las complicaciones que pueden presentar una y otra técnicas son similares (dolor torácico y fiebre durante 48-72 h. fundamentalmente; infecciones pleurales, infecciones de herida, hemorragia, salida persistente de líquido a través de los drenajes,...son complicaciones poco habituales). Este estudio pretende comparar ambas técnicas en nuestro medio, y comprobar cuál de ellas resulta más adecuada para su aplicación efectiva en nuestros pacientes.

METODOLOGÍA EMPLEADA

Dicha aplicación de talco puede hacerse de dos formas:

1) Colocando un drenaje pleural bajo anestesia local, en la misma habitación del paciente. Tras 24 h. y control radiológico, se introduce el talco en suspensión líquida a través del drenaje pleural, manteniéndose dicho drenaje el tiempo necesario hasta asegurarse de que ya sale poco líquido del espacio pleural.

2) En quirófano, bajo anestesia local, y con la sedación realizada por un anestesiólogo, se extrae el líquido pleural para vaciar el derrame, se introduce una óptica para explorar el espacio pleural, y se aplica el talco en forma de polvo seco. Tras esto, se coloca igualmente un drenaje pleural con el que el paciente va a la habitación, manteniéndose dicho drenaje el tiempo necesario hasta asegurarse de que ya sale poco líquido del espacio pleural.

TRATAMIENTO ADMINISTRADO

En ambos casos se le aplicará talco puro estéril como tratamiento, variando únicamente la forma de aplicarlo. Los resultados disponibles en la literatura médica indican que el utilizar una técnica u otra consigue efectos similares para el paciente; de hecho, en la actualidad, en nuestra Unidad se aplican indistintamente ambos tratamientos, dependiendo de las circunstancias.

ANEXO II (continuación)

BENEFICIOS ESPERADOS

El estudio conlleva un análisis de costes de cada procedimiento. Deseamos comprobar cuál de los dos métodos puede resultar más económico y cómodo para el paciente, condicionándolo siempre a que se obtengan los mismos resultados clínicos, como cabe esperar.

INCOMODIDADES DERIVADAS DEL ESTUDIO

Por el hecho de participar en el estudio tendrá un seguimiento en Consultas Externas un poco más directo que el habitual. La previsión es que le revisemos al mes, a los tres meses, y a los seis meses, para ver cómo se encuentra, con una radiografía de tórax.

POSIBLES ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Como ya le hemos indicado, los posibles efectos secundarios o complicaciones son similares para una u otra técnica.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS DISPONIBLES

Se han descrito y utilizado múltiples sustancias para producir la pleurodesis, e incluso recurrido a operaciones más o menos agresivas; sin embargo, la evidencia disponible indica que el uso del talco estéril es el método más eficaz y sencillo para tratar los derrames pleurales recidivantes. En casos como el suyo, nuestra indicación es el uso de talco puro y estéril, ya sea aplicado mediante una técnica u otra.

CARÁCTER VOLUNTARIO DE LA PARTICIPACIÓN

Se entiende que su participación en el estudio será totalmente voluntaria y que puede retirarse del mismo en cualquier momento, sin necesidad de dar ningún tipo de explicación o justificación y sin que ello suponga ningún perjuicio para usted, ya que seguirá recibiendo el tratamiento que se considere más adecuado en cada momento.

CONFIDENCIALIDAD

La información contenida en este estudio será tratada de forma confidencial y su historial clínico se identificará con un número para mantener el anonimato en todo momento.

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Este estudio se aplica únicamente en el ámbito de actuación de la Unidad de C. Torácica del H.U. Miguel Servet.

El médico responsable de este estudio es el Dr. García Tirado, quien contestará a cualquier duda que tenga en relación con la información suministrada o sobre el estudio. Desde el exterior del Hospital, puede contactar con él llamando al teléfono 976 76 55 97, de 8 a 15 h.

ANEXO II (continuación)

Apellidos.....
Nombre..... Sexo.....
Fecha de nacimiento..... N° Historia.....
Afiliación.....
Domicilio.....
Población..... Teléfono.....

DECLARACIONES Y FIRMAS**Ensayo: Estudio Prospectivo Randomizado en Pleurodesis con Talco en Suspensión vs. Talco Pulverizado**

Yo,, he leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) Cuando quiera.
- 2) Sin tener que dar explicaciones.
- 3) Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

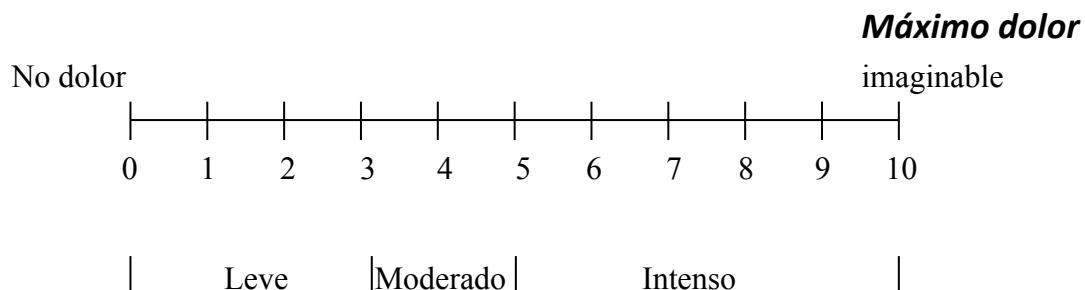
Zaragoza,de.....de 2.....

Fdo. D.:

Fdo. Dr.:

ANEXO III

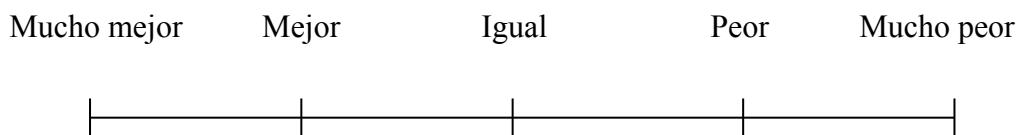
Evaluación del dolor (escala analógico-visual)



ANEXO IV

Respuesta a la pleurodesis (escala analógico-visual)

El paciente refiere encontrarse:



ANEXO V

Evaluación radiológica

- 1.- No imágenes de condensación pleural ni parenquimatosa.
- 2.- Engrosamiento pleural de carácter residual (paquipleuritis en curso).
- 3.- Condensación pulmonar (broncograma aéreo).
- 4.- Derrame pleural libre (menisco).
- 5.- Derrame pleural loculado.
- 6.- Loculaciones con nivel hidro-aéreo.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977;63:695-702.
- ² Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. 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.
- ³ Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994;120:56-64.
- ⁴ 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 (5): 829-838.
- ⁵ 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.
- ⁶ Sears D, Hajdu SI. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol* 1987;31:85-97.
- ⁷ DiBonito L, Falconieri G, Colautti I, et al. The positive pleural effusion. A retrospective study of cytopathologic diagnoses with autopsy confirmation. *Acta Cytol* 1992;36:329-32.
- ⁸ Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(Supl 2): ii32-ii40
- ⁹ Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: a review of 5,255 samples from 3,811 patients. *Diagn Cytopathol* 1987;3:8-12.
- ¹⁰ Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985;56:905-9.
- ¹¹ van de Molengraft FJ, Vooijs GP. Survival of patients with malignancy-associated effusions. *Acta Cytol* 1989;33:911-16.
- ¹² Astoul P. Pleurodesis for recurrent malignant pleural effusions: the quest for the Holy Grail (Editorial). *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:277-9.
- ¹³ Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994;12:1272-80.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:184-234.
- ¹⁶ Goldstraw P. Updated staging system for lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2011;20(4):655-66.
- ¹⁷ Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J* 1997; 10: 1648-54
- ¹⁸ Light RW. Pleural diseases. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- ¹⁹ Judson M, Sahn S. Pulmonary physiologic abnormalities caused by pleural disease. *Semin Respir Crit Care Med* 1995;16:346-53.

-
- ²⁰ Maskell NA, Butland RJ. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax*. 2003;58 (Suppl 2):ii8-ii17.
- ²¹ Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F, et al. Normativas SEPAR. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:349-72.
- ²² Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, Lewis RA, Mandal S, Munavvar M, et al. Summary of the British Thoracic Society guidelines for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax*. 2011;66(11):1014-5.
- ²³ Adler RH, Sayek I. Treatment of malignant pleural effusion: a method using tube thoracostomy and talc. *Ann Thorac Surg* 1976;22:8-15.
- ²⁴ Yildirim H, Metintas M, Ak G, Metintas S, Erginol S. Predictors of talc pleurodesis outcome in patients with malignant pleural effusions. *Lung Cancer* 2008;62(1):139-44.
- ²⁵ Mingarina Terra R, Machado Junqueira JJ, Ribeiro Teixeira L, Suso Vargas F, Pêgo-Fernandes PM, Biscegli Jatene F. Is Full Postpleurodesis Lung Expansion a Determinant of a Successful Outcome After Talc Pleurodesis?. *Chest* 2009;136:361-8.
- ²⁶ Muduly DK, Deo SVS, Subi TS, Kallianpur AA, Shukla NK. An update in the management of malignant pleural effusion. *Indian J Palliat Care* 2011;17:98-103
- ²⁷ Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Thematic Review Series 2012. Mechanisms of Pleurodesis. *Respiration* 2012;83:91-8.
- ²⁸ Villanueva AG, Gray Jr AW, Shahian DM, Williamson WA, Beamis Jr JF. 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.
- ²⁹ Davies CWH, Chapman S, Reza T, Thomas J. Efficacy of short (24 h) versus longer (72 h) chest drainage after talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *Eur Respir J* 2003;22(Suppl. 45):192s.
- ³⁰ Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F, et al. Use of small-bore vs large-bore chest tubes for treatment of malignant pleural effusions. *Chest* 2001;120:19-25.
- ³¹ Caglayan B, Torun E, Turan D, et al. Efficacy of iodopovidone pleurodesis and comparison of small-bore catheter versus large-bore chest tube. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2594-9.
- ³² Clementsen P, Evald T, Grode G, et al. Treatment of malignant pleural effusion: pleurodesis using a small percutaneous catheter. A prospective randomized study. *Respir Med* 1998;92:593-6.
- ³³ Seaton KG, Patz EF Jr, Goodman PC. Palliative treatment of malignant pleural effusions: value of small-bore catheter thoracostomy and doxycycline sclerotherapy. *AJR* 1995;164:589-91.
- ³⁴ Mañes N, Rodriguez-Panadero F, Bravo JL, Hernandez H, Alix A. Talc pleurodesis. Prospective and randomised study. Clinical follow-up. *Chest* 2000;118(4):131S.
- ³⁵ Yim AP, 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.
- ³⁶ Dresler CM, Olak J, Herndon JE, Richards WG, Scalzetti E, Fleishmann SB, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005;127: 909-15.
- ³⁷ Evans TR, Stein RC, Pepper JR, Gazet JC, Ford HT, Coombes RC. A randomised prospective trial of surgical against medical tetracycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions secondary to breast cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:316-9.

-
- ³⁸ Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database Syst Rev 2004, CD002916.
- ³⁹ 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(2):211-16.
- ⁴⁰ Qureshi RA, Collinson SL, Powell RJ, et al. Management of malignant pleural effusion associated with trapped lung syndrome. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2008;16:120-3.
- ⁴¹ Pien GW, Gant MJ, Washam CL, et al. Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion. Chest 2001;119:1641-6.
- ⁴² Warren W, Faber L. Clinical experience with Pleurx catheters for malignant pleural effusions. Chest 2000;118(Suppl):130S.
- ⁴³ Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, et al. Management of malignant pleural effusions using the Pleur(x) catheter. Ann Thorac Surg 2008;85:1049-55.
- ⁴⁴ Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. Chest 2006;129:362-8.
- ⁴⁵ Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. JAMA 2012;307(22):2383-9.
- ⁴⁶ Janes SM, Rahman NM, Davies RJO, et al. Catheter-tract metastases associated with chronic indwelling pleural catheters. Chest 2007;131:1232-4.
- ⁴⁷ 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.
- ⁴⁸ Schulze M, Boehle AS, Kurдов R, Dohrmann P, Henne-Bruns D. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thoracoscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. Ann Thorac Surg 2001;71:1809—12
- ⁴⁹ Reich H, Beattie EJ, Harvey JC. Pleuroperitoneal shunt for malignant pleural effusions: a one-year experience. Semin Surg Oncol 1993;9:160—2.
- ⁵⁰ Fry WA, Khandekar JD. Parietal pleurectomy for malignant pleural effusion. Ann Surg Oncol 1995;2:160-4.
- ⁵¹ Soysal O, Karaodlanolu N, Demiracan S, Topçu S, Tabtepe I, Kaya S, et al. Pleurectomy/ decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma: Results of surgery. Eur J Cardiothorac Surg 1997;11:210-3.
- ⁵² Bernard A, de Dompierre RB, Hagry O, Favre JP. Early and late mortality after pleurodesis for malignant pleural effusion. Ann Thorac Surg 2002;74:213-17.
- ⁵³ Martini N, Bains MS, Beattie EJ Jr. Indications for pleurectomy in malignant effusion. Cancer 1975;35:734-8.
- ⁵⁴ Waller DA, Morritt GN, Forty J. Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. Chest 1995;107:1454-6.
- ⁵⁵ Alberts DS, Chen HS, Mayersohn M, Perrier D, Moon TE, Gross JF. Bleomycin pharmacokinetics in man. 2. Intracavitary administration. Cancer Chemother Pharmacol 1979;2:127-32.

-
- ⁵⁶ Haddad FJ, Younes RN, Gross JL, et al. Pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: talc slurry or bleomycin? Results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2004;28:749-54.
- ⁵⁷ Zimmer PW, Hill M, Casey K, et al. Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 1997;112:430-4.
- ⁵⁸ Lynch TJ Jr. Optimal therapy of malignant pleural effusions: Report of a randomized trial of bleomycin, tetracycline, and talc and a meta-analysis. *Int J Oncol* 1996;8:183-90.
- ⁵⁹ Martinez-Moragon E, Aparicio J, Rogado MC, et al. Pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomized study of tetracycline versus bleomycin. *Eur Respir J* 1997;10:2380-3.
- ⁶⁰ Noppen M, Degreve J, Mignolet M, et al. A prospective, randomised study comparing the efficacy of talc slurry and bleomycin in the treatment of malignant pleural effusions. *Acta Clin Belg* 1997;52:258-62.
- ⁶¹ Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, et al. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. a randomized comparison of bleomycin and tetracycline [aparece errata en Chest 1993;103:1640]. *Chest* 1991;100:1528-35.
- ⁶² Ong KC, Indumathi V, Raghuram J, et al. A comparative study of pleurodesis using talc slurry and bleomycin in the management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2000;5:99-103.
- ⁶³ Goff BA, Mueller PR, Muntz HG, et al. Small chest-tube drainage followed by bleomycin sclerosis for malignant pleural effusions. *Obstet Gynecol* 1993;81:993-6.
- ⁶⁴ Patz EF Jr, McAdams HP, Erasmus JJ, 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.
- ⁶⁵ Patz EF Jr, McAdams HP, Goodman PC, et al. Ambulatory sclerotherapy for malignant pleural effusions. *Radiology* 1996;199:133-5.
- ⁶⁶ Kishi K, Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, Tsuboi E, Nakata K, et al. Efficacious pleurodesis with OK-432 and doxorubicin against malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2004;24(2):263-6.
- ⁶⁷ Seitzer D, Musch E, Kuhn W. Local treatment of malignant pleural effusion in gynecologic tumors. *Zentralbl Gynakol* 1990;112(12):757-65.
- ⁶⁸ Barbetakis N, Antoniadis T, Tsilikas C. Results of chemical pleurodesis with mitoxantrone in malignant pleural effusion from breast cancer. *World J Surg Oncol* 2004;2:16.
- ⁶⁹ Barbetakis N, Vassiliadis M, Kaplanis K, Valeri R, Tsilikas C. Mitoxantrone pleurodesis to palliate malignant pleural effusion secondary to ovarian cancer. *BMC Palliat Care* 2004;3(1):4.
- ⁷⁰ Figlin R, Mendoza E, Piantadosi S, Rusch V. Intrapleural chemotherapy without pleurodesis for malignant pleural effusions. LCGS Trial 861. *Chest* 1994;106(Supl 6):363S-366S.
- ⁷¹ Rusch VW, Figlin R, Godwin D, Piantadosi S. Intrapleural cisplatin and cytarabine in the management of malignant pleural effusions: a Lung Cancer Study Group trial. *J Clin Oncol* 1991;9(2):313-9.
- ⁷² Shimizu T, Takahashi N, Terakado M, Tsujino I, Hashimoto S. Activation of Valpha24NKT cells in malignant pleural effusion in patients with lung cancer. *Oncol*

Rep 2009;22(3):581-6.

⁷³ Sterman DH, Recio A, Haas AR, Vachani A, Katz SI, Gillespie CT, et al. A phase I trial of repeated intrapleural adenoviral-mediated interferon-beta gene transfer for mesothelioma and metastatic pleural effusions. *Mol Ther* 2010;18(4):852-60.

⁷⁴ Lissoni P, Barni S, Tancini G, Ardizzoia A, Tisi E, Angeli M, Rizzi A. Intracavitary therapy of neoplastic effusions with cytokines: comparison among interferon alpha, beta and interleukin-2. *Support Care Cancer* 1995;3(1):78-80.

⁷⁵ Rosso R, Rimoldi R, Salvati F, De Palma M, Cinquegrana A, Nicolò G, et al. Intrapleural natural beta interferon in the treatment of malignant pleural effusions. *Oncology* 1988;45(3):253-6.

⁷⁶ Baxevanis CN, Dedoussis GV, Gritzapis AD, Stathopoulos GP, Papamichail M. Interleukin 1 beta synergises with interleukin 2 in the outgrowth of autologous tumour-reactive CD8+ effectors. *Br J Cancer* 1994;70(4):625-30.

⁷⁷ Kitsuki H, Katano M, Ikubo A, Morisaki T, Anann K, Tanaka M, et al. Induction of inflammatory cytokines in effusion cavity by OK-432 injection therapy for patients with malignant effusion: role of interferon-gamma in enhancement of surface expression of ICAM-1 on tumor cells in vivo. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;78(3):283-90.

⁷⁸ Katano M, Morisaki T. The past, the present and future of the OK-432 therapy for patients with malignant effusions. *Anticancer Res* 1998;18(5D):3917-25.

⁷⁹ Nio Y, Nagami H, Tamura K, Tsubono M, Nio M, Sato M, et al. Multi-institutional randomized clinical study on the comparative effects of intracavital chemotherapy alone versus immunotherapy alone versus immunochemotherapy for malignant effusion. *Br J Cancer* 1999;80:775—85.

⁸⁰ Bjermer L, Gruber A, Sue-Chu M, Sandstrom T, Eksborg S, Henriksson R. Effects of intrapleural mitoxantrone and mepacrine on malignant pleural effusion - a randomised study. *Eur J Cancer* 1995;31A:2203—8.

⁸¹ Koldslund S, Svennevig J, Lehne G, Johnson E. Chemical pleurodesis in malignant pleural effusions: A randomised prospective study of mepacrine versus bleomycin. *Thorax* 1993;48:790-3.

⁸² Bethune N. Pleural poudrage: new technique for deliberate production of pleural adhesions as preliminary to lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1935;4:251-61.

⁸³ Kennedy L, Vaughan LM, Steed LL, Sahn SA. Sterilization of Talc for Pleurodesis: Available Techniques, Efficacy, and Cost Analysis. *Chest* 1995; 107: 1032-34

⁸⁴ Leverenz A, Heckmayr M, Tischer-Neuhauß R, et al. Intrapleural palliative treatment of malignant pleural effusions with talcum versus placebo (pleural tube alone) [abstract]. *Lung Cancer* 2000;29:274.

⁸⁵ Kennedy L, Rusch VW, Strange C, et al. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994;106:342-6.

⁸⁶ Erickson KY, Yost M, Bynoe R, Almond C, Nottingam J. Primary treatment of malignant pleural effusions: video assisted thoracoscopic surgery poudrage versus tube thoracostomy. *Am Surg* 2002; 68(11):955-9.

⁸⁷ Asghar A, Rashid M, Saeed I, Umair B, Ali MZ, Khan MI, et al. Comparison of Video Assisted Thoracoscopic Talc Pleurodesis to Pleurodesis through Chest Tube for Malignant Pleural Effusion. *Pak J Med Health Sci* 2011; 5(2):297-302.

⁸⁸ Stefani A, Natali P, Casali C, et al. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:827-32.

-
- ⁸⁹ Genofre EH, Marchi E, Vargas FS. Inflammation and clinical repercussions of pleurodesis induced by intrapleural talc administration. *Clinic* 2007; 62: 627-34.
- ⁹⁰ Nasreen N, Mohammed KA, Dowling PA, Ward MJ, Galffy G, Antony VB. Talc induces apoptosis in human malignant mesothelioma cells in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2):595–600.
- ⁹¹ Nasreen N, Mohammed KA, Brown S, Su Y, Sriram PS, Moudgil B, et al. Talc mediates angiostasis in malignant pleural effusions via endostatin induction. *Eur Respir J* 2007;29:761–9.
- ⁹² Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:523–26.
- ⁹³ Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg* 1999;177:437–40.
- ⁹⁴ Brant A, Eaton T. Serious complications with talc slurry pleurodesis. *Respirology* 2001;6:181-5.
- ⁹⁵ Kuzniar T, Mutlu GM. Post-talc pleurodesis acute lung injury: case report and review of literature. *Adv Clin Exp Med* 2004;13:367-70.
- ⁹⁶ Bondoc AY, Bach PB, Sklarin NT, et al. Arterial desaturation syndrome following pleurodesis with talc slurry: incidence, clinical features, and outcome. *Cancer Invest* 2003;21:848-54.
- ⁹⁷ Froudarakis ME, Pataka A, Makris D, Kouliatsis G, Anevlavis S, Sotiriou I, et al. Respiratory muscle strength and lung function in patients undergoing medical thoracoscopy. *Respiration* 2010;80:220–7.
- ⁹⁸ Ukale V, Agrenius V, Widström O, Hassan A, Hillerdal G. Inflammatory parameters after pleurodesis in recurrent malignant pleural effusions and their predictive value. *Respir Med* 2004;98:1166–72.
- ⁹⁹ Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV, Hedley EL, Pengelly G, Davies RJ. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:377–82.
- ¹⁰⁰ Janssen JP, Collier G, Astoul P, Tassi GF, Noppen M, Rodriguez-Panadero F, et al. Safety of talc poudrage in malignant pleural effusion. *Lancet* 2007;369:1535–9.
- ¹⁰¹ Gonzalez AV, Bezwada V, Beamis JF Jr, Villanueva AG. Lung injury following thoracoscopic talc insufflation: experience of a single North American center. *Chest* 2010;137: 1375–81.
- ¹⁰² 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.
- ¹⁰³ Werebe EC, Pazetti R, Milanez de Campos JR, et al. Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. *Chest* 1999;115:190-3.
- ¹⁰⁴ Fraticelli A, Robaglia-Schlupp A, Riera H, et al. Distribution of calibrated talc after intrapleural administration: an experimental study in rats. *Chest* 2002;122:1737-41.
- ¹⁰⁵ Stamatelopoulos A, Koullias G, Arnaouti M, Donta I, Perrea D, Dosios T. Malignant pleural effusion and talc pleurodesis. Experimental model regarding early kinetics of talc particle dissemination in the chest after experimental talc pleurodesis. *J BUON* 2009;14(3):419-23.
- ¹⁰⁶ Heffner JE, Unruh LC. Tetracycline pleurodesis. Adios, farewell, adieu. *Chest* 1992;101:5-7.
- ¹⁰⁷ Smythe WR, Bavaria JE. Tetracycline pleurodesis-associated acute renal failure. *Chest* 1993;104:1274-6

-
- ¹⁰⁸ DiBardino DJ, Vanatta JM, Fagan SP, Awad SS. Acute respiratory failure after pleurodesis with doxycycline. *Ann Thorac Surg* 2002;74:257-8.
- ¹⁰⁹ Neto JD, de Oliveira SF, Vianna SP, Terra RM. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis in malignant pleural effusions. *Respirology* 2010;15:115-8.
- ¹¹⁰ 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.
- ¹¹¹ 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.
- ¹¹² Paschoalini Mda S, Vargas FS, Marchi E, Pereira JR, Jatene FB, Antonangelo L, et al. Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 2005;128(2):684-9.
- ¹¹³ Schniewind B, Rose T, Woltmann N, Walter J, Becker T, Dohrmann P, et al. Clinical Outcomes and Health-Related Quality of Life after Thoracoscopic Talc Pleurodesis. *Journal of Palliative Medicine* 2012; 15(1): 37-42.
- ¹¹⁴ 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.
- ¹¹⁵ 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.
- ¹¹⁶ Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions: diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988;108:345-9.
- ¹¹⁷ Bielsa S, Hernandez 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.
- ¹¹⁸ Hartman DL, Harper-Allen PJ, Godbey SW, Hott JW, Yu L, Antony VB. Phagocytosis of talc particles by human pleural mesothelial cells (HPMC) correlates with IL-8 production. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;148:A845.
- ¹¹⁹ 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.
- ¹²⁰ Light RW, Cheng DS, Lee YC, Rogers J, Davidson J, Lane KB. A single intrapleural injection of transforming growth factor- β_2 produces an excellent pleurodesis in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:98-104.
- ¹²¹ Rodriguez-Panadero F, Segado A, Torres I, Martin J, Sanchez J, Castillo J. Thoracoscopy and talc poudrage induce an activation of the systemic coagulation system. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:A357.
- ¹²² Montes-Worboys A, Rodriguez-Portal JA, Arellano-Orden E, Digón-Pereiras J, Rodriguez-Panadero F. Interleukin-8 activates coagulation and correlates with survival after talc pleurodesis. *Eur Respir J* 2010;35:160-6.

-
- ¹²³ Rodriguez-Panadero F, Segado A, Martin Juan J, Sánchez J, Calderón E, Castillo J. Activation of systemic coagulation in talc poudrage can be (partially) controlled with prophylactic heparin. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A458.
- ¹²⁴ Cohen RG, Shely WW, Thompson SE, et al. Talc pleurodesis: talc slurry versus thoracoscopic talc insufflation in a porcine model. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1000–2.
- ¹²⁵ Heffner JE, Heffner JN, Brown LK. Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions. *Chest* 2003;123:1887-94.
- ¹²⁶ Aelony Y, King RR, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusions: effective pleurodesis despite low pleural pH. *Chest* 1998; 113:1007–12.
- ¹²⁷ Ferrer J, Montes JF, Villarino MA, et al. Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis. *Chest* 2002; 122:1018 –27.
- ¹²⁸ Weissberg D, Ben-Zeev I. Talc pleurodesis: experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:689 – 95.
- ¹²⁹ Viallat JR, Rey F, Astoul P, et al. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions: a review of 360 cases. *Chest* 1996; 110:1387–93.
- ¹³⁰ Marom EM, Patz EF Jr, Erasmus JJ, et al. Malignant pleural effusions: treatment with small-bore-catheter thoracostomy and talc pleurodesis. *Radiology* 1999; 210:277–81.
- ¹³¹ Dieterich M, Goodman SN, Rojas-Corona RR, et al. Multivariate analysis of prognostic features in malignant pleural effusions from breast cancer patients. *Acta Cytol* 1994;38:945e-2.
- ¹³² Banerjee AK, Willetts I, Robertson JF, et al. Pleural effusion in breast cancer: a review of the Nottingham experience. *Eur J Surg Oncol* 1994;20:33-6.
- ¹³³ Steger V, Mika U, Toomes H, Walker T, Engel C, Kyriss T et al. Who gains most? A 10-year experience with 611 thoracoscopic talc pleurodeses. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1940-5.