

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE DERRAME  
PLEURAL MALIGNO**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado  
(Neumología) para optar al grado y título de Especialista en Neumología

Vanessa Acosta Valverde

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2016

Dedicada a mi familia por su apoyo y amor incondicional durante mi carrera, por estar a mi lado y creer en mi siempre, los amo.

Agradecimientos:

A Dios por acompañarme siempre.

A mi mamá por ser la mejor mamá del mundo, la mejor amiga y mi más grande admiradora, sin ella nada en mi vida sería posible, gracias, te amo.

A mi hermana Marcela por su ayuda, consejos, amistad y ejemplo a seguir siempre.

A toda mi familia, papi, Adriana, Cris, Bella, Emma... por ser la compañía más importante de mi vida y por recordarme que son y serán siempre mi prioridad.

A mis mejores amigas que son maravillosas y han estado a cada paso conmigo.

A mi novio por ser mi mejor amigo, uno de los hombres más inteligentes que conozco y apoyarme siempre con sus consejos, paciencia y amor.

A mis profesores de Posgrado y Medicina Interna, a todos mis compañeros de residencia y a mis pacientes por enseñarme tanto y permitirme ser una mejor profesional y una mejor persona cada día.

Al servicio de Neumología del Hospital México por ser como una familia para mi.

Al Dr. Luis Ugalde Gamboa por ser un maestro, un mentor, un amigo. Estaré eternamente agradecida.

A mi tutor de tesis, Dr. Jose Rojas Solano por enseñarme a ser una mejor profesional y una mejor persona. Gracias por ser tan paciente, tan amable y tener siempre una sonrisa.

Lo considero mi maestro, mi colega, mi amigo, y como se lo dije una vez a una paciente: "No soy el Dr. Rojas y no estoy cerca de serlo, pero si llegase a ser una décima del médico y persona que él es, estaría satisfecha y feliz. Gracias.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Neumología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Neumología”.

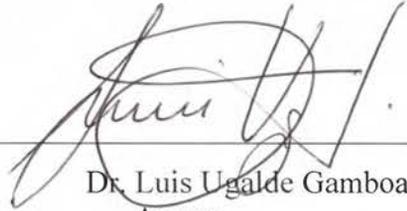
---

Dr. Alvaro Morales Ramirez  
Decano  
Sistema de Estudios de Posgrado



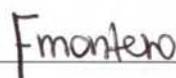
---

Dr. Jose Rojas Solano  
Director de Tesis



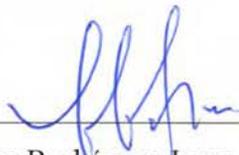
---

Dr. Luis Ugalde Gamboa  
Asesor



---

Dra. Felicia Montero Arias  
Asesora



---

Dr. Warner Rodríguez Jerez  
Director  
Programa de Postgrado en Neumología



---

Dra. Vanessa Acosta Valverde  
Candidata

## TABLA DE CONTENIDOS

- i. Portada
- ii. Dedicatoria y Agradecimientos
- iii. Hoja de Aprobación
- iv. Tabla de contenidos
- v. Resumen
- vi. Lista de figuras
- vii. Lista de abreviaturas

- 1. Introducción, Pág. 1
- 2. Capítulo I: Generalidades, Pág. 2
- 3. Capítulo II: Cómo se diagnostica el Derrame Pleural Maligno?, Pág. 6
- 4. Capítulo III: Cómo se trata el Derrame Pleural Maligno?, Pág. 16
- 5. Capítulo IV: Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento, Pág. 32
- 6. Conclusiones, Pág. 34
- 7. Bibliografía, Pág. 35

## RESUMEN

En nuestro siglo la lucha contra las enfermedades malignas ha sido una prioridad, dicha lucha ha continuado y generado la necesidad de investigación sobre la fisiopatología de la enfermedad y el desarrollo de métodos diagnósticos más sencillos, efectivos y certeros para optimizar y agilizar el diagnóstico temprano, minimizando de esta forma el impacto en la vida de los pacientes y maximizando las posibilidades de recibir tratamiento pronto y adecuado.

Las enfermedades malignas generan un alto impacto en los sistemas de salud, en la economía y en el bienestar de los pacientes. La pleura es un sitio frecuente de implantación de enfermedad avanzada y se manifiesta como derrame pleural maligno, el cual indica que la malignidad primaria no tiene posibilidades de curación causando un impacto en la sobrevida del paciente y es por esto que es crucial la realización adecuada del diagnóstico de dicha entidad clínica.

El derrame pleural maligno se caracteriza por ser en la mayoría de los casos, sintomático y recidivante a lo largo del tiempo, lo cual afecta la calidad de vida de los pacientes en forma significativa y es debido a esto que se han explorado varias estrategias terapéuticas dirigidas a aliviar los síntomas del paciente y a mejorar su calidad de vida con el menor número de molestias y complicaciones posibles.

Según la evidencia existente, se propone en este trabajo un protocolo sencillo y accesible en nuestro sistema de salud, para realizar un diagnóstico rápido y con el menor costo económico posible, iniciando por las estrategias más simples y avanzando según los resultados hacia los procedimientos más complicados.

De manera similar, una vez establecido el diagnóstico, se realiza también un flujograma de protocolo de manejo y tratamiento de estos pacientes, se intenta explorar las estrategias terapéuticas más utilizadas a nivel mundial y establecer los parámetros necesarios para valorar la terapia más adecuada para cada paciente.

## LISTA DE FIGURAS

1. **Figura 1.** Flujograma de Diagnóstico de Derrame Pleural Maligno. Página 28
2. **Figura 2.** Flujograma de Manejo y Tratamiento de Derrame Pleural Maligno. Página 29

## LISTA DE ABREVIATURAS

**DPM:** derrame pleural maligno

**DHL:** deshidrogenasa láctica

**KPS:** escala de Karnofsky

**VEGF:** factor de crecimiento vascular endotelial

**CT:** tomografía computarizada

**US:** ultrasonido

**RMN:** resonancia magnética nuclear

**PET:** tomografía por emisión de positrones

**BNP:** péptido natriurético tipo B

**PMN:** polimorfonucleares

**TEP:** tromboembolismo pulmonar

**TNF:** factor de necrosis tumoral

**CPT:** catéter pleural tunelizado

**VATS:** toracoscopia asistida por video

## DERRAME PLEURAL MALIGNO

### **INTRODUCCIÓN**

En las últimas décadas se ha reconocido un aumento significativo en la prevalencia de las enfermedades malignas, constituyendo una de las primeras causas de morbilidad a nivel mundial. Debido a los avances biológicos, tecnológicos y genéticos, se han logrado desarrollar estrategias terapéuticas que han permitido extender la supervivencia de los pacientes con enfermedad maligna y de esta forma han aumentado las manifestaciones de enfermedad maligna avanzada.

El derrame pleural maligno (DPM) es una de las manifestaciones frecuentes de enfermedad maligna metastásica y actualmente representa un problema creciente que afecta a los sistemas de salud, es por esto que es necesario realizar un diagnóstico preciso para proponer posteriormente el tratamiento más adecuado.

Existen varias estrategias terapéuticas dirigidas hacia el manejo del DPM, con el fin principal de paliar síntomas y mejorar la calidad de vida, independientemente del tratamiento concomitante para la malignidad primaria.

## Capítulo I: Generalidades

El derrame pleural maligno es una entidad clínica cada vez más frecuente y constituye un cuadro clínico que puede manifestarse con síntomas significativos y recidivantes que afectan el bienestar del paciente.

El derrame pleural afecta aproximadamente a 1.5 millones de personas por año en Estados Unidos y sigue siendo una de las entidades más comunes dentro de la práctica para un médico torácico (1). El derrame pleural puede deberse a múltiples etiologías, siendo una de ellas la afectación por cáncer, cuya prevalencia ha mostrado un aumento significativo en las últimas décadas, llegando a constituir una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En múltiples ocasiones, el diagnóstico de enfermedad maligna se realiza en etapas avanzadas y en relación con enfermedad metastásica, siendo la pleura uno de los sitios frecuentes de implantación. En la actualidad la expectativa de vida de los pacientes con enfermedad metastásica ha aumentado, lo que conlleva un aumento de la incidencia del DPM y constituye un problema de salud creciente (2).

La malignidad es la principal causa de derrame pleural exudativo en pacientes sometidos a toracocentesis, representando entre el 42% y el 77% de estos exudados (3,4). En una serie postmortem, el DPM se reportó en 15% de los pacientes fallecidos con malignidad (4), y aunque no existen estudios epidemiológicos, se estima que el DPM, afecta a 150 000 personas con enfermedades malignas en Estados Unidos y entre 100. 000 y 125.000 personas con cáncer de pulmón en Europa cada año. (2,4,5).

Se ha descrito que las malignidades que más invaden la superficie pleural son cáncer de pulmón, mama, linfoma, neoplasias de tracto gastrointestinal y genitourinario, pero hasta en un 7 a 15% no es posible identificar la lesión primaria (2,5). En un estudio local de 110 casos, se encontró que los sitios más comunes de tumores primarios fueron pulmón en 36%, mama en el 31% y genitourinario en el 14%. La distribución en este estudio es muy similar a la reportada en otras series (6), con la particularidad de que a pesar de

nuestra alta incidencia de cáncer gástrico, solamente el 1.8% de los casos correspondieron a DPM por esta causa (7), siendo considerablemente menor al reportado en otros estudios (6). El 92% de cáncer de pulmón, mama y ovario fueron derrames ipsilaterales a la lesión primaria (6).

Se reconoce que el DPM puede ser formado también por neoplasias primarias de pleura, el mesotelioma nace de las células mesoteliales y uno de los mayores factores de riesgo es la exposición a asbestos. La sobrevida promedio es de 6 a 18 meses y desafortunadamente el curso clínico no ha cambiado significativamente con las nuevas terapias. La causa de muerte más frecuente es extensión local y/o falla respiratoria. La enfermedad metastásica puede estar presente en estadios avanzados, y resulta de diseminación hematogena. Un peor pronóstico está dado por el tipo histológico (sarcomatoso o mixto), si hay trombocitosis, fiebre, edad mayor a 65 años y pobre estado funcional. Un mejor pronóstico está asociado a histología epitelial, estadio I, ausencia de dolor torácico y presencia de síntomas por menos de 6 meses al momento del diagnóstico. Se reporta derrame pleural en 75-90% de los pacientes, siendo frecuentemente grande, ocupando 50% del hemitórax o más. No existe tratamiento satisfactorio, la cirugía es muy agresiva, la quimioterapia no prolonga la sobrevida y la radiación no está recomendada, el tratamiento finalmente es paliativo (3,4).

El derrame pleural maligno se asocia en la mayoría de los casos a manifestaciones clínicas que pueden producir afectación de la calidad de vida del individuo e incluso puede ser el hallazgo del derrame pleural lo que conduzca al diagnóstico de la enfermedad maligna primaria. En una serie de 96 pacientes, se reporta que el derrame pleural fue la base para el diagnóstico en el 46 % (6), mientras que en una serie local de 61 pacientes, se encontró al DPM como manifestación inicial en el 57% de los casos (8). Se considera que el 75% de los pacientes con DPM tienen algún síntoma, siendo el más frecuente la disnea hasta en 84% de los pacientes, dolor torácico en 44% y tos en 43%, en

otros pacientes se presenta con síntomas generales como pérdida de peso, astenia, adinamia e hiporexia, y en el 23% no se reporta ninguna molestia. (3,6,9,7,10).

No existe un elemento predictor confiable que determine cuales pacientes desarrollarán metástasis pleurales y por cual razón. Aún en pacientes con DPM, los clínicos tienen herramientas limitadas para predecir cuales van a recurrir posterior al drenaje inicial o cuales van a causar síntomas (2). Sin embargo en varias series de estudios, el comportamiento del DPM ha sido constante, mostrando que la mayoría de las veces el derrame pleural es recidivante, reportando hasta un 98% de recurrencia a los 30 días (11). Se ha intentado relacionar la recurrencia con parámetros químicos del líquido pleural, mencionando pH, glucosa y DHL como indicadores de alto volumen tumoral (3), sin embargo los resultados entre series han sido controversiales.

El DPM es de mal pronóstico e indica que no existe posibilidad de curación para estos pacientes. Su sobrevida va a depender del tipo de cáncer, entre otros factores, siendo aproximadamente de 3 a 12 meses (5). En una serie de casi 100 pacientes, la sobrevida media fue de  $3.1 \pm 0.5$  meses con 54% de mortalidad en el primer mes y 84% en 6 meses. (6).

En cuanto a predictores de sobrevida, el factor más importante es el tipo de tumor primario, en un estudio se reportó sobrevida media de 3 meses para cáncer de pulmón, 2.3 meses para cáncer gastrointestinal, 5 meses para carcinoma de mama y 6 meses para mesotelioma (6). La serie local describe una media de sobrevida de 395 días para primario de mama, 249 días para pulmón y 151 días para el resto de malignidades (7).

Un factor pronóstico reconocido es el estado funcional del paciente determinado por la escala de Karnofsky (KPS); Burrows et al reporta una sobrevida media de 34 días en KPS menor a 30 y de 395 días en un KPS mayor a 70. Se han mencionado otros factores asociados a mal pronóstico como el subtipo histológico, el estadio tumoral (12), y algunos directamente relacionados con la superficie pleural y características del líquido,

como pH menor de 7.2, glucosa menor a 60 mg/dl o DHL mayor a dos veces el límite sérico superior normal; además se menciona concentraciones altas de VEGF en cáncer de pulmón (3). Los factores asociados a la superficie pleural incluyen el número de adherencias visualizadas por toracoscopia y tamaño del derrame pleural (3,13). En un estudio local que incluyó a 110 pacientes con DPM se identificó como predictor de sobrevida, el tamaño del derrame, en aquellos que presentaban un derrame menor de 50% del hemitórax en la radiografía, tenían una mayor sobrevida que en aquellos con derrames mayores al 50% (7). Otros estudios no han comprobado una relación directa entre mortalidad y tamaño del derrame (13).

Por último, algunos autores creen que el factor más importante para determinar sobrevida en estos pacientes, es la respuesta al tratamiento de la neoplasia primaria, haciendo referencia a que la respuesta o falta de ésta a la quimioterapia, radioterapia o terapia blanco es el factor que realmente define el pronóstico del paciente.

Tomando en consideración estas estadísticas que reflejan el impacto del DPM, se proponen varias alternativas terapéuticas: observación, toracocentesis a repetición, pleurodesis, catéter pleural tunelizado crónico (CPT), shunt pleuroperitoneal y pleurectomía (3). Se debe tomar en cuenta que el principio fundamental del manejo del DPM es proveer adecuado alivio con la menor cantidad de discomfort físico y mental (14), y el progreso real en este tema, consistiría en proponerse como meta final la estandarización de abordaje y manejo, basándonos en la investigación actual y recordando la individualización de cada sistema de salud y de cada individuo.

## Capítulo II: ¿Cómo se diagnostica el derrame pleural maligno?

Normalmente el espacio pleural contiene muy poca cantidad de líquido, si se realiza el hallazgo de acumulación de éste, constituye la entidad clínica de derrame pleural y se debe determinar cual es la causa responsable (3).

El entendimiento de la fisiopatología del DPM es importante, se han descrito dos mecanismos que llevan a producir el acúmulo de líquido pleural en enfermedad maligna, el mecanismo directo y el indirecto. El directo se refiere a 6 procesos diferentes que pueden coexistir: metástasis pleurales con permeabilidad aumentada, metástasis pleurales con obstrucción de vasos linfáticos, invasión de ganglios mediastinales con disminución del drenaje, interrupción del conducto torácico, obstrucción bronquial e invasión pericárdica. El mecanismo indirecto, se refiere a la hipoproteinemia, la neumonitis postobstructiva, el embolismo pulmonar y la terapia postradiación (3), sin embargo, se debe aclarar que varios de los mecanismos mencionados pueden producir un derrame pleural transudado, y no corresponder a un DPM como es de nuestro interés.

Se conoce que el cáncer primario puede metastatizar a la pleura vía linfática, hematogena o por invasión directa, y aunque ya se mencionaron los mecanismos propuestos para explicar el origen del DPM, el mecanismo específico por el cual las células cancerígenas generan líquido pleural, es aún tema de discusión (2). Se cree que el mecanismo principal, es el aumento de la formación de líquido por hiperpermeabilidad de la pleura y existen estudios preclínicos que enfatizan en la importancia de mediadores proangiogénicos como base para la formación de líquido, proponiéndose varias sustancias como candidatas, una de las más estudiadas es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el cual se ha encontrado más elevado en pacientes con DPM que en pacientes con derrame de otra etiología (3). Sin embargo, es poco probable que la formación del DPM esté controlado por una sola molécula y en un futuro se descifrá la posible conexión entre varios mediadores (2).

Todo estudio de derrame pleural se debe iniciar con historia clínica detallada, adecuado examen físico, interpretación de laboratorios y visualización cuidadosa de las imágenes de tórax disponibles. Toda esta información debe ser interpretada previa a la toracocentesis para aumentar la probabilidad de llegar a un diagnóstico clínico correcto (15).

Dentro de los estudios de imágenes, es frecuente el uso inicial de radiografía de tórax, particularmente postero anterior y lateral, aunque una incidencia que aumenta la sensibilidad es la radiografía lateral con rayo tangencial, sin embargo cada vez se realizan menos debido al acceso a ultrasonido o tomografía (1).

El ultrasonido (US) torácico se ha convertido en la herramienta de elección en la evaluación del derrame pleural. Si se acompaña de un adecuado entrenamiento del operador, el US ha probado ser de fácil transporte y uso, seguro y sensible en la valoración de la enfermedad pleural. Por lo tanto, la información respalda el uso de US por parte del clínico para estimar volumen, características del fluido y guía para realizar la toracocentesis de forma segura. Comparado con la radiografía convencional, el US es superior identificando el sitio de entrada de la aguja, e incluso en algunos estudios no se ha demostrado inferioridad comparado con tomografía de tórax (CT). La CT se utiliza para valorar presencia de engrosamientos pleurales, y además el poder valorar la presencia de enfermedad parenquimatosa, mediastinal e hilar. De igual forma que el US, se utiliza para guiar drenajes, toracocentesis y biopsias. El PET es útil en valoración de engrosamiento focal o generalizado de pleura sospechosa de malignidad (1).

La resonancia magnética nuclear (RMN) tiene un rol limitado, aunque nuevos avances permiten diferenciar entre transudados, exudados, hematomas, implantes pleurales malignos e invasión de pared torácica. Algunos estudios sugieren que la RMN podría utilizarse para monitorear la respuesta del derrame pleural maligno al tratamiento (1).

El análisis de líquido pleural siempre ha sido el paso esencial en la evaluación de

enfermedad pleural que se presenta como derrame de causa desconocida (1) y de manera general, han sido clasificados categóricamente en transudados y exudados de acuerdo con los criterios de Light descritos desde 1972. En resumen, esta clasificación esta basada en la integridad de la barrera de filtración, la cual es considerada normal en los derrames transudados y afectada en el caso de los exudados. De acuerdo a esto los derrames transudados tienen usualmente bajo el nivel de proteínas, mientras que los exudados contienen un valor relativamente alto, siendo la mayoría de los derrames malignos, líquidos exudados en naturaleza (16).

Específicamente los criterios de Light son tres: 1) Proteínas en líquido pleural dividido entre proteínas séricas mayor a 0.5, 2) DHL en líquido pleural dividido entre DHL sérico mayor a 0.6 y 3) DHL del líquido pleural mayor a dos tercios del límite superior del DHL sérico (3). Previamente fue considerado por Richard Light, que dichos criterios podían clasificar correctamente a los derrames pleurales en transudados o exudados en un 99%, sin embargo en estudios recientes se ha documentado que hasta un 25% de los transudados son clasificados erróneamente como exudados, particularmente en paciente con falla cardíaca tratados con diuréticos. Es por esto que se agregan nuevos criterios para mejorar la identificación de transudados; dentro de estos criterios se mencionan como altamente sugestivos de exudados: colesterol en líquido pleural, que fue descrito por primera vez por Hamm en 1987 (1) y según Heffner el corte es mayor a 45 mg/dl; el gradiente de proteínas sérica y pleural menor a 3.1 g/dl, gradiente de albúmina pleural y sérica menor de 1.2 g/dl, radio de bilirrubina pleural y sérica mayor a 0.6, alta viscosidad del líquido pleural, alto nivel de marcadores de estrés oxidativo, selectina leucocitaria soluble, citoquinas, ácido úrico y radio de colinesterasa en líquido pleural y sérico mayor a 0.23 (3).

Existe aún debate sobre cual de los criterios es superior para una adecuada clasificación, el abordaje recomendado es determinar en un primer paso, si el derrame pleural es transudado o exudado, inicialmente valorándolos con los criterios de Light, considerando

que entre más alto el nivel de proteínas o el nivel de DHL, más alta la probabilidad de que corresponda a un exudado. Si el líquido cumple criterios de transudado, correspondería a un transudado. Si el líquido cumple los criterios de exudado por un pequeño margen y hay sospecha clínica de que corresponda a un transudado, entonces debe calcularse el gradiente de proteínas, si éste es mayor a 3.1 g/dl se clasificaría como transudado. También se puede realizar la medición de gradiente de albúmina, el cual se considera más preciso que el de proteínas, clasificando adecuadamente 83% de los derrames por insuficiencia cardíaca versus 55% por gradiente de proteínas. Otra opción sería medir el proBNP sérico o pleural y si es mayor a 1500 pg/ml se realiza el diagnóstico de una insuficiencia cardíaca (1,2,4,17).

Posterior a la clasificación de exudado, es importante valorar el conteo de leucocitos. La cantidad total es de uso limitado, la mayoría de los transudados presenta cuenta menor a 1000/mm<sup>3</sup>, mientras que los exudados tienen conteos mayores. En cuanto al diferencial, se pueden mencionar 4 grandes grupos: polimorfonucleares (PMN), eosinófilos, linfocitos y mononucleares. De forma resumida, los PMN predominan en inflamación aguda como neumonía, pancreatitis, entre otros, los eosinófilos se documentan cuando hay presencia de aire, sangre o en ciertas enfermedades específicas (paragonimiasis, drogas, vasculitis, etc); en el caso del líquido pleural maligno, éste no está usualmente asociado a eosinofilia aunque se reporta que hasta el 17% de los derrames eosinofílicos en ausencia de aire o sangre, son causados por malignidad. En cuanto al tercer grupo de células, los linfocitos, se describe que el hallazgo de más del 50% de linfocitos pequeños en un derrame exudativo indica alta probabilidad de malignidad subyacente o tuberculosis y las células mononucleares como cuarto grupo, incluyen células mesoteliales (confundidas en ocasiones con células malignas), macrófagos o monocitos (valor diagnóstico limitado), células plasmáticas (sugieren mieloma múltiple) y células malignas (hallazgo en enfermedades malignas) (3). Por lo tanto, haciendo referencia únicamente al derrame pleural maligno, podríamos concluir que el derrame pleural

sospechoso de malignidad, corresponde a aquel que cumple criterios de exudado y que en el diferencial de leucocitos, predominan los linfocitos y/o las células mononucleares.

En cuanto al diagnóstico de quilotórax, éste se forma cuando el conducto torácico presenta disrupción y el quilo entra al espacio pleural. La primera causa es el trauma y la segunda es malignidad. Se sospecha cuando un fluido es lechoso o turbio, aunque no todos los quilotórax tienen esta apariencia. En caso de turbidez el primer paso es centrifugarlo para diferenciarlo del empiema, si el sobrenadante permanece turbio, la turbidez es atribuida a alto contenido de lípidos en el líquido pleural y puede corresponder tanto a quilotórax como a pseudoquilotórax, si existen cristales de colesterol, se pueden encontrar en el sedimento. Usualmente se diferencia por la historia clínica, los pacientes con quilotórax tienen una enfermedad aguda y sus superficies pleurales son normales en la CT; en contraste los pacientes con pseudoquilotórax usualmente tienen más de 5 años de presentar el derrame pleural y sus superficies pleurales están marcadamente engrosadas en la CT. La medición de los niveles de lípidos son útiles en el diagnóstico, el quilotórax presenta un nivel de triglicéridos mayor a 110 mg/dL, y un ratio de colesterol de líquido pleural/sérico  $< 1$ . El pseudoquilotórax tiene cristales de colesterol y el nivel de colesterol es mayor a 200 mg/dL y el valor total está más alto que el nivel sérico concomitante (3,18).

Existen otros parámetros del líquido pleural que se evalúan en derrames exudados, entre ellos la glucosa, el pH y la DHL, los cuales pueden asociarse a mayor volumen tumoral pero no aportan valor para confirmar el diagnóstico de DPM. El diagnóstico se confirma cuando se demuestran células malignas en el líquido pleural o en la pleura misma, en la mayoría de los casos por examinación citológica o por biopsia de pleura (3).

La examinación citológica del líquido pleural es uno de los procedimientos de laboratorio más informativo en el proceso diagnóstico, debido a que puede realizar el diagnóstico definitivo en más del 50% de los pacientes. El proceso al cual es sometido la muestra es

importante e incluso pequeñas cantidades pueden tener buen rendimiento diagnóstico. La sensibilidad se ha reportado entre 40-87% Uno de los factores que influye en la positividad es el tipo histológico de tumor, siendo frecuentemente positivo en linfomas y adenocarcinomas. Según Light, la sensibilidad en una primera citología corresponde a 60% y con tres muestras, se alcanza un 80%. Además reporta que entre mayor invasión tumoral de la pleura, mayor probabilidad de citología positiva (3). Previamente era controversial si los bloques en parafina del líquido pleural aumentaban la sensibilidad o no, sin embargo recientes investigaciones reportan que con únicamente 5 mL del líquido, se puede bajo técnicas sencillas, someter la muestra a bloques finos y su análisis puede aumentar el porcentaje diagnóstico en un 15%, mejora la visualización de la células malignas, así como la diferenciación de éstas y las células mesoteliales, ayudando a realizar el diagnóstico de enfermedad pleural maligna y a disminuir los falsos positivos; las muestras en bloque son además útiles para estudios inmunohistoquímicos y moleculares (19,20,21).

Se puede complementar con marcadores inmunohistoquímicos como antígeno carcinoembrionario, MOC-31, B72.3, Ber-EP4, BG8 y TTF-1 para adenocarcinoma y calretinina, keratina 5/6, podoplanina y WT1 para mesotelioma (3). Los marcadores tumorales en líquido pleural también pueden ser medidos, pero son controversiales y algunos autores no los recomiendan, únicamente sugieren utilizar niveles de marcadores muy elevados para justificar evaluación más invasiva. Se describen otras sustancias como SMRP y ácido hialurónico para el diagnóstico de mesotelioma y otras medidas como oncogenes, FISH y proteómicos; sin embargo el que se describe de mayor utilidad es la citometría de flujo, que aunque no es un examen que deba indicarse de rutina, sí puede ayudar en el caso de sospecha de derrames asociados a linfoma (3). La actitud razonable es utilizar estos estudios únicamente en poblaciones seleccionadas con citologías negativas que tienen “sospecha” de una malignidad específica (22).

Otro método diagnóstico es la biopsia cerrada a ciegas de pleura, la cual puede establecer

el diagnóstico en un 39-75%, sin embargo en general se considera que la citología pleural es de mayor utilidad debido a que la pleura costal puede no estar afectada y a que las metástasis pleurales suelen ser de distribución parcheada y generalmente con predilección en áreas paradiafragmáticas que son inaccesibles, por lo cual la muestra no siempre tiene datos de invasión maligna. Se estima que la biopsia es diagnóstica únicamente en el 20% de los pacientes con citología negativa. En algunos reportes la citología es incapaz de identificar malignidad hasta en un 60%, aún cuando se tomen varias muestras, y es significativamente más bajo en detectar mesotelioma. Una alternativa para aumentar el porcentaje de efectividad, es la biopsia percutánea guiada por US o CT que puede alcanzar hasta el 87% de diagnóstico (3).

La técnica para biopsia guiada por imágenes puede ser conducida por US o CT y se busca observar un área de anormalidad pleural o engrosamiento circunferencial o irregular y se puede identificar por US o al encontrar reforzamiento pleural en la tomografía con contraste. Existen diferencias entre ambos métodos, mientras que el US ofrece imágenes en tiempo real y está disponible rápidamente sin irradiar al paciente y al operador, la CT permite llegar a áreas no fácilmente accesibles o seguras por US (lesiones pleurales cerca o detrás de las costillas o en las superficies paravertebrales) y permite biopsiar engrosamientos muy leves incluso menores a 5 mm. Sin embargo la subsecuente decisión de utilizar US o CT depende de otros factores como la preferencia del operador, la experiencia y la disponibilidad de equipos (23). Aún cuando se ha progresado integrando imágenes y guiando el procedimiento, la toma de biopsias está limitado por el número de muestras que pueden ser tomadas en un solo momento, la mayoría recomienda entre 8 y 12 muestras, idealmente sobre la costilla y de áreas con anormalidades visibles y evitando el receso costofrénico, si no hay anormalidades visibles, debe tomarse en áreas con alto drenaje linfático (24).

En cuanto a procedimientos más invasivos como toracoscopia, toracotomía o pleuroscopia, estos son indicados dependiendo del acceso en los diferentes centros

médicos, en algunos algoritmos diagnósticos de grandes centros hospitalarios, posterior a la realización de toracocentesis con citología no diagnóstica, el siguiente paso corresponde a realización de biopsia por alguna de las técnicas de visualización directa, sin embargo en nuestro medio debido a limitaciones de accesibilidad, en muchas ocasiones se recurre primero a la biopsia pleural a ciegas aún cuando la evidencia randomizada sugiere que la técnica de biopsia a ciegas debe ser desechada en favor de biopsia guiada por imágenes o toracoscópica cuando esté disponible, basados en un mayor porcentaje diagnóstico (23,25).

La toracoscopia es un procedimiento que comenzó a implementarse en 1980, aunque sus raíces vienen desde décadas previas, en 1990 ya se utilizaba en procedimientos mayores como lobectomías. En cuanto a terminología, vale la pena aclarar que la toracoscopia y la pleuroscopia pueden utilizarse como sinónimos bajo ciertas condiciones, la pleuroscopia desde el punto de vista semántico es la visualización del espacio pleural, mientras que la toracoscopia se refiere a toda la cavidad torácica, sin embargo como en este trabajo nos referimos a toracoscopia para procedimientos pleurales, no existe diferencia en los términos. Probablemente la mayor diferencia entre ambos, corresponda a quien realiza el procedimiento, la toracoscopia video asistida (VATS) es utilizada por cirujanos y la pleuroscopia (en ocasiones llamada toracoscopia médica) es comúnmente realizada por médicos entrenados en medicina interna (15).

El gold estandar en el diagnóstico de malignidad pleural es la biopsia quirúrgica por toracotomía (también llamada biopsia abierta) (23), sin embargo por menor porcentaje de complicaciones se ha preferido el VATS. Se han realizado varios estudios que comparan la toracotomía con la toracoscopia y se mostró menor morbilidad y mortalidad, con estancia hospitalaria más corta, y con rendimiento diagnóstico equivalente. En cuanto a la utilización de pleuroscopia/toracoscopia para el estudio de DPM, esta técnica establece el diagnóstico en un 90% de los pacientes con malignidad (3). La toracoscopia médica de puerto único se ha convertido rápidamente en una herramienta utilizada por neumólogos

e incluso han demostrado que los toracoscopios semirígidos presentan efectividad similar a los rígidos, a pesar de su menor tamaño (1) y varios estudios que agruparon series que contenían 1369 pacientes, reportan porcentajes de eficacia diagnóstica de un 92.6%, el cual es un resultado muy similar al alcanzado por VATS. (24) Además estos procedimientos tienen la ventaja de ser también terapéuticos, permitiendo evacuación de altos volúmenes y prevención de recidiva por medio de pleurodesis mecánica o química (3,24).

Hemos establecido que el porcentaje diagnóstico de la biopsia cerrada guiada o por toracoscopia es muy similar, la elección entre los dos procedimientos dependerá del tamaño del derrame y de las imágenes por CT, en casos de derrames muy pequeños, anatomía pleural complicada o engrosamiento pleural en ausencia de líquido, se recomienda biopsia guiada por imágenes con un alto porcentaje de éxito y alta seguridad. La escogencia entre toracoscopia y biopsia por imágenes no es una decisión de cual técnica tiene mayor porcentaje diagnóstico, si no de la valoración del estado clínico del paciente (23) y de la disponibilidad del centro médico.

Hay más de 50 causas potenciales de derrame pleural, con o sin engrosamiento pleural, muchas son distinguibles por historia, examen físico y laboratorios básicos en la toracocentesis y no requieren mucho trabajo investigativo, sin embargo existe un 20% que persiste sin diagnóstico aún posterior a biopsia percutánea (25). No hay duda de que la malignidad es la mayor causante de derrames pleurales exudativos persistentes sin causa conocida (18) por lo que muchos sugieren que la primera pregunta en derrames pleurales idiopáticos es si existe evidencia de malignidad o no, proponiendo como siguiente paso, realizar pleuroscopia en busca de diagnóstico (24).

En estos casos de derrame exudado sin causa conocida también es necesario realizar angioCT y descartar embolia pulmonar, en algunos algoritmos es el primer paso a seguir, luego valorar parénquima en busca de lesiones que sugieran malignidad y si se encuentran anomalías se debe realizar broncoscopia. (5)

Si se realiza el diagnóstico de DPM pero no se identifica la malignidad primaria, se cataloga como DPM con primario desconocido. En estos casos se debe realizar CT de tórax, abdomen y pelvis, si es mujer se debe realizar mamografía y enviar exámenes dirigidos según la sintomatología del paciente y si no se llega a un diagnóstico después de estos estudios, no se recomiendan más exámenes. (5)

Hay varios tumores de pleura que deben considerarse en derrame pleural idiopático, si el paciente tiene historia de exposición a asbestos se debe considerar mesotelioma, y sería necesario realizar toracoscopia o toracotomía. Si el paciente tiene VIH con derrame pleural linfocitario y DHL muy elevada, es probable el diagnóstico de linfoma que generalmente puede ser establecido con citometría de flujo del líquido (18).

La primera indicación para una biopsia abierta es enfermedad pleural idiopática persistente, en la cual no hay acceso a VATS o tiene alguna contraindicación para toracoscopia, así como lo serían adherencias marcadas entre pleura visceral y parietal. Sin embargo incluso con biopsia abierta, existen casos en los cuales no se puede realizar el diagnóstico. En un estudio en la Clínica Mayo entre 1962 y 1972, se encontró que no fue posible realizar diagnóstico en 51 pacientes, 31 de ellos no tuvo recurrencia, pero 13 de ellos eventualmente presentó enfermedad maligna, linfoma en 6 pacientes, mesotelioma en 4 y otras malignidades en 3. En otro estudio 21 pacientes fueron sometidos a biopsia abierta y no hubo diagnóstico en 7 de ellos, correspondiente a un 33%. (18).

### Capítulo III:¿ Cómo se trata el DPM?

La presencia de DPM indica que no existe tratamiento curativo para la malignidad (5). El tratamiento está dirigido a paliar síntomas y ninguna intervención ha demostrado mejorar sobrevida en esta población, la cual ha sido estimada de 3 a 12 meses y a pesar de avances oncológicos los resultados no han mejorado de forma substancial (10,26,27).

El primer paso para el tratamiento es determinar el sitio primario, el cual frecuentemente ya es conocido cuando se detecta el derrame pleural y aunque ya se discutió previamente el diagnóstico, las malignidades metastásicas más frecuentes y la entidad de derrame exudado idiopático, es necesario establecer que el primer paso del tratamiento inicia con la identificación del primario, ya que se debe decidir si está indicada la quimioterapia o no. En algunos primarios la quimioterapia es efectiva, así es el caso del carcinoma de células pequeñas, carcinoma de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas y linfoma, resultando el tratamiento oncológico en regresión del derrame pleural y alivio sintomático. Si el paciente tiene quilotórax debe considerarse la radiación como parte del tratamiento (3,4).

En caso de que el paciente tenga una malignidad que no es sensible a quimioterapia, hay falta de respuesta o corresponde a derrame pleural de primario desconocido, debe considerarse algún procedimiento para evacuar el líquido pleural con el fin de aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida (3). En algunos casos la presentación inicial y la sintomatología tan severa requiere intervención pleural antes del inicio de la quimioterapia.

Las opciones de tratamiento pleurales y oncológicas se han expandido y actualmente existen varias alternativas terapéuticas como observación, toracocentesis a repetición, pleurodesis, catéter pleural tunelizado crónico (CPT) y pleurectomía (3,4,26). Son varios los factores a tomar en cuenta para definir cuál es la mejor estrategia terapéutica, se valora estado funcional, sobrevida, riesgo quirúrgico, expansión pulmonar, preferencia del paciente y acceso a equipos en el centro médico.

Los pacientes que son candidatos a ser sometidos a algún tipo de intervención, son únicamente aquellos pacientes que se encuentran sintomáticos, así como la continuación de dicha intervención debe ser reservada para aquellos que presentan mejoría sintomática después de una toracocentesis terapéutica inicial (10). Si no existe mejoría de su disnea posterior a la evacuación del líquido pleural, el cual en promedio se permite drenar hasta 1000 a 1500 ml\L en una ocasión, con posibilidad de repetir posteriormente (3), es necesario estudiar otra etiología de sus síntomas y dirigir tratamiento hacia la causa.

En cuanto a la predicción de sobrevida en estos pacientes ha sido difícil realizar un cálculo y se ha demostrado que la estimación clínica basada únicamente en la perspectiva médica no es acertada (27), por lo que se ha intentado desarrollar nuevas herramientas para asignar un pronóstico más adecuado (10). Un número de factores pueden ayudar a predecir la sobrevida de los pacientes con enfermedad pleural maligna, incluyendo características del tumor, extensión de la enfermedad, comorbilidades y composición del líquido. En el estudio prospectivo más largo se analizaron 3 cohortes de pacientes con DPM, se evaluaron 14 variables para intentar crear una clasificación pronóstica que fuese válida para calcular mejor la sobrevida y el resultado fue la creación del sistema de puntuación LENT, el cual se calcula en el momento de presentación del DPM y consiste en 4 variables: el DHL en líquido pleural, el ECOG, el tipo de tumor y el ratio sérico de neutrófilos/linfocitos, se calcula en un rango de 0-7 puntos y se divide en bajo riesgo (0-1), moderado riesgo (2-4) y alto riesgo (5-7). Aquellos con LENT de bajo riesgo tuvieron una sobrevida media de 319 días, los de riesgo moderado de 130 días y los de alto riesgo una sobrevida de tan solo 44 días. Se realizó un análisis multivariable evaluando los 4 componentes del LENT y mostró que el ECOG y el ratio N/L fueron predictores independientes de mortalidad y se validó el sistema de calificación como una herramienta útil para predecir sobrevida en DPM (27).

Una vez calculada la sobrevida, se considera que aquellos pacientes con sobrevida estimada en días, probablemente se beneficien más de tratamiento con observación o

toracocentesis evacuativa a repetición y opiáceos, y que no son tributarios a opciones terapéuticas más agresivas (10). En pacientes con sobrevida mayor a 1 mes, sí deben considerarse alternativas terapéuticas para proveer adecuado alivio con la menor cantidad de molestia física y emocional (14).

Otro factor pronóstico utilizado es el estado funcional y tal como se discutió previamente una de las escalas es la Karnofsky, que correlaciona con sobrevidas menores en puntajes bajos y sobrevidas mayores en puntajes más altos (12), se utiliza también el ECOG y a pesar de que ha utilizado para predecir sobrevida, su valor cambia según sea el manejo del derrame pleural, por lo cual no es confiable como único parámetro pronóstico (27).

Pacientes en quienes se estima muy mal estado funcional o muy alto riesgo quirúrgico, deben evitar someterse a procedimientos muy invasivos como opciones toracoscópicas, las cuales se explicarán más adelante (10).

Se debe además valorar la expansión pulmonar posterior al drenaje del derrame, para abordar este aspecto es necesario describir el término de pulmón atrapado o pulmón no expansible, éste corresponde a una complicación mecánica por la cual el pulmón no es capaz de expandirse hasta la pared torácica, lo que impide la aposición normal entre la pleura visceral y la parietal. Los mecanismos patológicos implicados son: atelectasia secundaria a obstrucción endobronquial, fibrosis severa y restricción de la pleura visceral, esta restricción puede subdividirse en 2 categorías: pulmón en proceso de atrapamiento y pulmón atrapado. El primero se debe a un proceso activo que afecta la pleura visceral y que generalmente es de etiología maligna o inflamatoria, puede ser progresiva y resolverse espontáneamente o con tratamiento específico. El segundo es la secuela de una inflamación previa del espacio pleural que produce la formación de una membrana fibrosa en la pleura visceral que impide la expansión pulmonar durante la toracocentesis y la mejoría espontánea no se producirá (28).

El evento inicial que produce la inflamación pleural es generalmente una infección o un

hemotórax, pero puede ser un neumotórax, cirugías torácicas, uremia, enfermedad del colágeno o enfermedades malignas que pueden dar lugar a un grado de restricción de la pleura visceral y llevar a un pulmón en proceso de atrapamiento, y si esas condiciones no se tratan a tiempo, los mecanismos de reparación fallan y forman una capa fibrosa en la superficie de la pleura visceral, llegando a crear una presión intrapleural negativa que impide la aposición completa de ambas pleuras, produciendo un pulmón atrapado. Algunos consideran que el pulmón en proceso de atrapamiento y el pulmón atrapado representan una continuidad de un mismo proceso, si se analiza el líquido pleural generalmente corresponde a un exudado limítrofe de color amarillo, con predominio de células mononucleares. El diagnóstico puede ser realizado midiendo la presión intrapleural mientras se drena el líquido y si la presión inicial es menor a 10 cm H<sub>2</sub>O o si la presión cae más de 20 cm H<sub>2</sub>O por cada 1000 mL de líquido removido, se confirma el diagnóstico (18,28).

Hay dos estrategias terapéuticas principales para el tratamiento del DPM, la pleurodesis y la colocación de un catéter intrapleural tunelizado (CPT), la superioridad de un método sobre otro aún no está completamente claro (29). En el caso de pulmón atrapado, sí se ha propuesto que el tratamiento indicado es la colocación de catéter pleural crónico (10).

El CPT ha sido reconocido como una opción terapéutica útil y efectiva, siendo recomendado como tratamiento a elegir en el manejo de derrame pleural maligno en aquellos pacientes cuya sobrevida sea mayor a un mes. En las guías de la Sociedad Torácica Británica (BTS) se plantea al catéter como una de las dos terapias iniciales (26) y según otros autores como Richard Light, es considerado el tratamiento de primera línea para el manejo de DPM (3).

Esta terapia consiste en drenaje intermitente o continuo del líquido pleural por un catéter intrapleural cuyo propósito está dirigido a mantener una adecuada expansión pulmonar sin otro intento específico para producir pleurodesis. Los catéteres son colocados la

mayoría de las ocasiones de forma ambulatoria con anestesia local (10), y generalmente se utiliza un PleurX, que corresponde a un catéter de silicona de 66 cm de longitud y 15,5 French de grosor, es fenestrado en su extremo distal y proximalmente posee una válvula unidireccional que permite el drenaje al conectarse a un recipiente de vacío. Se puede administrar sedación con midazolam u otros medicamentos y se mantiene monitorización durante todo el proceso. A nivel de línea axilar media se localiza el espacio pleural mediante una toracocentesis, se pasa una guía flexible y se realiza una pequeña incisión horizontal de 1 cm, se realiza una segunda incisión horizontal opuesta y se tuneliza el tejido celular subcutáneo entre ambas incisiones, se pasa un dilatador autopelable a través de la guía flexible y se introduce el catéter en la cavidad pleural, se fija el catéter a la piel y se drenan unos 1000-1500 ml de líquido pleural. Posteriormente se realiza una radiografía de tórax para comprobar que el catéter está en posición correcta y que no hay complicaciones inmediatas. Corresponde a un procedimiento fácil, sencillo y rápido. Se instruye a los pacientes, familiares o cuidadores sobre el manejo y mantenimiento del CPT (4), esta red de apoyo es necesaria y en ocasiones constituye una de las limitaciones, en el caso de que no exista, para colocar el CPT.

Si se considera el costo económico, se reporta que el cuidado del paciente hospitalizado cuesta 6 millones de dólares por año en Australia anualmente y la llegada del catéter ambulatorio ha cambiado las terapias convencionales, especialmente para manejo ambulatorio y en aquellos pacientes en los que el drenaje de líquido pleural es su primera terapia sintomática (5). Como se describió previamente, el CPT se puede colocar de forma ambulatoria, requiriendo solamente un día o una mínima cantidad de días de hospitalización y empoderando al paciente de controlar sus propios síntomas, lo cual es una venjata significativa para controlar la disnea desde su domicilio sin visitas hospitalarias (2).

En el Cairo Egipto, se reclutaron pacientes que fueran manejados de forma ambulatoria,

el CPT se insertó de forma rápida ambulatoria con anestesia local y se instruyó a los pacientes por una enfermera sobre las técnicas de drenaje. En el caso de la otra estrategia terapéutica más utilizada, la pleurodesis, la hospitalización es usualmente requerida con una estancia media de 7 días (30), incluso algunas publicaciones mencionan que con el catéter hay un ahorro de 12 días de hospitalización, y que corresponde a tiempo muy valioso para el paciente que tiene enfermedad maligna avanzada (2). Un estudio multi institucional entre marzo de 1994 y febrero de 1997, con 144 pacientes, randomizados en distribución 2:1 a catéter o pleurodesis con doxiciclina, los resultados reportados para hospitalización fueron, una media de 1.0 día para el grupo de catéter y 6.5 días para el grupo de doxiciclina (31).

En cuanto a la eficacia, tradicionalmente ha sido medida comparándose contra la reportada para la pleurodesis. La eficacia puede medirse en términos de alivio sintomático, otros la estiman según la tasa de pleurodesis espontánea y otros según la necesidad de procedimientos subsecuentes para alivio sintomático. En un estudio de 144 pacientes, el grado de mejoría sintomática de la disnea y la calidad de vida fue comparable entre el grupo de catéter y el de pleurodesis. En el grupo se reporta que el 21% de los que recibieron pleurodesis presentaron recurrencias tardías del derrame pleural, y solo 13% de los pacientes con catéter tuvieron recurrencia tardía o bloqueo del catéter después del tratamiento efectivo. De los 91 pacientes que se enviaron a su casa con catéter pleural, el 46% presentó pleurodesis espontánea a una media de 26.5 días y concluyeron en este estudio que el catéter crónico es un tratamiento efectivo en el manejo de derrames malignos sintomáticos recurrentes, y que comparado con la pleurodesis, tienen una hospitalización menor y pueden ser utilizados en pacientes ambulatorios (31).

En el estudio de Tremblay se seleccionaron 250 pacientes de bases de datos y se definió la población de estudio basada en reexpansión pulmonar y en sobrevida. Se realizaron 109 procedimientos en 97 pacientes elegibles y se observó que hubo pleurodesis espontánea en 70% de los procedimientos y que este suceso estaba directamente

relacionado con la resolución de los síntomas. El tiempo medio de pleurodesis espontánea fue de 90 días y no hubo necesidad de repetir procedimientos en el 87% de los pacientes. (32) En otra serie se encontró que en los 55 pacientes que fueron incluidos, la pleurodesis exitosa ocurrió en 76.3%, con un período medio de drenaje de 19.1 días (rango 12–59 días) (5). Aunque se han reportado en otras investigaciones porcentajes menores de pleurodesis, se insertaron 295 catéteres en 263 pacientes y describen pleurodesis espontánea en 58.6% después de un promedio de 29.4 días de colocación del catéter. Solo 5 de 173 espacios pleurales, reaccumularon líquido que produjera disnea. (5)

Algunos autores proponen que la pleurodesis no debe ser el punto final primario a buscar en el uso del CPT, algunos han reportado tasas de pleurodesis espontánea tan baja como un 45%, pero con mejores criterios de inclusión, seleccionando adecuadamente los candidatos, el porcentaje se eleva a 70%. Se ha reportado de 29 a 59 días post colocación de catéter y aunque el tiempo para alcanzar pleurodesis es mayor que con agentes esclerosantes, se ha reportado mayor rapidez en mejoría de disnea y calidad de vida con CPT que con pleurodesis química. Debido a que se considera que la tasa de pleurodesis no es el método más apropiado para comparar la efectividad de los procedimientos, algunos definen el control del derrame pleural como la necesidad de procedimientos adicionales ipsilaterales durante la vida del paciente. Con el CPT a quienes se les retiró el catéter por pleurodesis espontánea, requirieron de 3.8% a 8.7% un procedimiento adicional. Varios estudios comparativos muestran disminución de requerimientos de reintervención en pacientes con catéter vs pleurodesis, incluyendo el estudio randomizado TIME-2 (6% vs. 22%) (10).

Se ha reportado que la pleurodesis espontánea podría estar relacionada con la neoplasia primaria, un estudio de Warren et al, reportó pleurodesis espontánea más común en cáncer de mama o tumores ginecológicos sin irradiación a tórax, con citología positiva y reexpansión completa del pulmón (33), sin embargo estos hallazgos no se reportan en otros estudios.

Además de ser un procedimiento efectivo, es un procedimiento seguro, en los estudios se reportan pocas complicaciones y no hubo muertes relacionadas con la colocación del catéter (32). Trembay et al concluyó que los catéteres pleurales son efectivos en el manejo de derrame pleural maligno cuando se utilizan como tratamiento de primera línea. (32). De las complicaciones descritas por Musani et al, de sus 24 pacientes estudiados, 3 pacientes tuvieron complicación infecciosa que requirió retiro del catéter y 1 paciente requirió drenaje con sello de tórax. La extensión de la malignidad a través del catéter ocurrió en 1 paciente (14). Suzuki et al, reportó una de las series más grande de catéteres (418), corroborando la evidencia de que el catéter es seguro y la mayoría de complicaciones son menores. Una revisión sistemática de 1370 pacientes ha confirmado que complicaciones severas como infección, suceden en menos del 3%, el mayor porcentaje de complicaciones encontrado en los artículos revisados es de 5% (9). Otras series han demostrado su seguridad en pacientes con quimioterapia y radioterapia, y no pérdida de proteínas significativa por el drenaje regular.

En cuanto a la seguridad de colocar CPT en paciente recibiendo quimioterapia, se realizó un estudio en Londres, donde se analizaron 104 pacientes con CPT de septiembre 2010 a diciembre 2014, 43 de esos pacientes estaban con quimioterapia. El punto final de dicha investigación fue la documentación de infección pleural durante el tiempo de permanencia del CPT. La infección pleural fue definida como 1) presentación clínica compatible con infección pleural que requiera antibióticos y 2) una muestra de líquido pleural que cumpla al menos uno de los siguientes criterios: a. purulencia, b. tinción de Gram positiva por bacterias y c. Cultivo bacteriano positivo. Los puntos secundarios fueron celulitis, dolor y bloqueo del drenaje y mortalidad a los 6 meses. La incidencia de infección pleural en el grupo de quimioterapia vs no quimioterapia fue de 9.3 % vs 4.9 % y no hubo diferencia significativa en el tiempo libre de infección luego de 6 meses de la fecha de colocación del cateter. Sin embargo, sí hubo diferencia significativa con respecto a mortalidad, siendo más baja en el grupo con quimioterapia vs el grupo sin

quimioterapia. (29)

El quilotórax maligno ha sido considerado como una contraindicación para inserción de CPT, sin embargo se ha reportado manejo exitoso. La pleurodesis también es posible pero está asociada a menores tasas de éxito (10), probablemente se necesite más estudios en este tipo de pacientes para definir cual es la terapia más adecuada.

La otra alternativa es la producción de pleurodesis e históricamente ha sido la opción más utilizada, ya sea por instilación de agente esclerosante en el tubo de tórax o por toracoscopia, se han utilizado varias sustancias irritantes no específicas como talco, derivados de tetraciclina, nitrato de plata, yodo povidona, quinacrina, bleomicina, entre otros (3). El evento inicial en la producción de pleurodesis es la lesión pleural, desarrollando un derrame exudado en las 12 horas siguientes a la instilación de cualquiera de estos agentes y constituyendo un líquido de alto contenido proteico, altos niveles de DHL y alta concentración de neutrófilos. La respuesta pleural es compleja y comprende un proceso multifactorial que resulta en el desarrollo de fibrosis con la obliteración del espacio pleural, sin embargo parece que el mecanismo es distinto para cada uno de los agentes esclerosantes, siendo muy importante el balance entre sistema procoagulante y sistema fibrinolítico (3).

El talco ( $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ ) es una de las sustancias más utilizadas, ampliamente disponible, barato y efectivo (3), es un agente inerte que fue utilizado por primera vez en 1935, el de uso intrapleural es libre de asbesto y esterilizado efectivamente con exposición a calor seco, óxido de etileno y radiación gama (13). Se propone que genera una neumonitis aguda con elaboración de mediadores inflamatorios y producción de pleurodesis (2). Puede ser administrado de dos formas: por toracoscopia utilizando un atomizador denominado “talco presurizado” o a través de un tubo intercostal en forma de suspensión llamado “talco slurry”. Las tasas de éxito (respuesta parcial o completa) se han reportado entre 81% y 100% (26).

El talco slurry es usualmente bien tolerado y sus efectos adversos más frecuentes son

dolor torácico, reportado en una serie de 1061 pacientes en 68% de ellos y fiebre en un 47%. (3,34). Una complicación seria reportada tanto con talco slurry como con presurizado, es el síndrome de distress agudo o neumonitis aguda que lleva a falla respiratoria. Se cree que esto sucede debido a la absorción de talco, produciendo una respuesta inflamatoria sistémica que puede estar relacionada con el tamaño de las partículas, reportándose absorción de partículas menores a 10 microgramos, por lo cual se prefieren partículas de mayor tamaño (3,26).

Varios estudios han comparado talco contra otros agentes, se ha valorado eficacia versus bleomicina y tetraciclina, y Diacon et al concluye que la insuflación de talco por toracoscopia médica es superior a la instilación de bleomicina y Kuzdzal et al junto con Fentiman et al demostraron superioridad del talco sobre tetraciclinas. Se considera por algunos que la pleurodesis con talco por toracoscopia es probablemente el método de elección (26), se concluye en un meta análisis de 62 estudios randomizados que incluyeron un total de 3428 pacientes, que el talco presurizado es el método de pleurodesis para DPM más efectivo, cuando se compara contra otros agentes como tetraciclinas y bleomicina, sin embargo refieren que no hay evidencia significativa para sugerir grandes diferencias entre otros métodos como el talco slurry y el yodo (35).

Existen reportes que sugieren que la efectividad de la pleurodesis con talco depende del tipo de tumor primario, la pleurodesis fue menos efectiva en el tratamiento del derrame pleural asociado a cáncer de pulmón (72%) y mesotelioma (68.2%) comparado con cáncer de mama (84.4%) y otros tumores (87.8%), existiendo también diferencias entre las estirpes de cáncer de pulmón, la eficacia en adenocarcinoma (66.7%) fue levemente menor que la eficacia en DPM asociados a otro tipo de cáncer pulmonar (34).

Otras sustancias han sido utilizadas mostrando eficacia variable entre 33 y 100% dependiendo del agente y de la serie. (3) La bleomicina es un agente antineoplásico utilizado en inducción de pleurodesis desde 1983, sin embargo su eficacia es baja (60%)

y su alto costo económico limita significativamente su uso. La tetraciclina es comúnmente utilizado para pleurodesis química y en promedio se reporta una tasa de éxito de 70 %, los derivados de tetraciclina parenterales no están disponibles a nivel mundial. Recientemente el uso de yodo povidona ha sido reportado, sus ventajas son bajo costo, alta disponibilidad, seguridad y efectividad en derrames pleurales y neumotórax. (27)

El uso de sangre autóloga es efectivo, fácil de realizar, disponible y seguro, pero la efectividad está reportada en 82% en lesiones benignas. El OK-432 (Picibanil), es un antibiótico útil para pleurodesis en lesiones malignas, sin embargo su efectividad es de 70 % y su falla está asociada con uso concurrente de AINES. Otros agentes como cisplatino, doxorubicina, 5-fluorouracilo,  $\beta$ -interferón y mitomicina C, han sido utilizados para pleurodesis, sin embargo son de muy alto costo, con muchos efectos adversos y baja eficacia. (27)

En busca de otras alternativas se ha explorado la infusión toracoscópica de sustancias naturales, como la matrina, la cual es una molécula muy pequeña natural de la medicina china tradicional: *sophora flavescens*, que es una droga que se utiliza para tratar cáncer. Los resultados indican que puede inducir apoptosis en células de hepatoma e inhibir el crecimiento tumoral, también inhibe la invasividad y metástasis de las células del melanoma maligno. La matrina ha sido aprobada por el China State Food and Drug Administration (SFDA) para el tratamiento de cáncer desde 1992. Se propone que la matrina podría ser útil en combinación con otros medicamentos para el tratamiento del DPM. La tasa de respuesta de la matrina combinada con otros medicamentos, fue significativamente mayor que con las medicaciones solas. El tiempo para generar alivio y mejorar calidad de vida fue mejor con la matrina, con reporte de baja incidencia de reacciones adversas. (36).

Se han investigado otras opciones de terapias locales como el factor de necrosis tumoral

alfa, el cual ha demostrado prolongar la vida de ratones con fibrosarcoma e inhibir la acumulación de líquido pleural maligno en la cavidad torácica in vivo. La aplicación sistémica de TNF- $\alpha$  recombinante humana en pacientes con cáncer avanzado, ha demostrado efectos antitumor pero con efectos secundarios como vómito, hipotensión marcada y toxicidad renal. La investigación clínica se ha enfocado en la administración local de TNF con instilación intrapleurales para lograr una pleurodesis efectiva. Se realizó un estudio de 102 pacientes con DPM por cáncer de pulmón, y recibieron TNF intrapleurales en el período de marzo 2013 a septiembre 2014. El punto de evaluación era la eficacia, y la respuesta al tratamiento con rhu-TNF fue 81.37% con efectos secundarios de síntomas gripales en 12.75%, fiebre en 14.71 y dolor torácico en 13.73%. En cuanto a dosis, se observó mayor efectividad con dosis mayores de TNF (3 MU vs 2 MU). Concluyen que el TNF es una opción para pleurodesis efectiva con mínima invasión (37).

La estimulación mecánica puede ser realizada utilizando VATS o toracotomía convencional, consiste en irritación mecánica de la pleura parietal, generalmente con una superficie rugosa. La resección quirúrgica o abrasión de la pleura también es un método efectivo de pleurodesis, este procedimiento resulta en la descamación del mesotelio y la activación de vías de inflamación y coagulación, con la subsecuente proliferación de fibroblastos y deposición de colágeno que causa fusión pleural. La estimulación mecánica no está siendo utilizada actualmente para el manejo de DPM recurrentes, debido a que es menos efectiva que la química, además tiene mayor riesgo de sangrado local y puede producir diseminación tumoral (27).

Usualmente para la realización de pleurodesis, se ingresa el paciente al centro hospitalario y se coloca el sello de tórax, no hay evidencia de que tubos de mayor diámetro sean más efectivos que los más delgados, se espera hasta que el drenaje del sello sea menor a 100-150 mL/d y se observa que el pulmón haya expandido adecuadamente, se recomienda que se inyecte el agente esclerosante tan pronto como el pulmón esté expandido, se instila el agente, se clampea el sello por una hora y se coloca presión

negativa, se puede remover el tubo torácico luego de 48-96 horas, con un promedio de estancia hospitalaria de 6.5 días (3). En el caso de toracoscopía con talco, en una serie de 1061 pacientes, se observó que el drenaje postoperatorio fue de  $4.74 \pm 1.56$  días y que efectivamente la colocación de presión negativa acortaba el tiempo de drenaje de  $4.81 \pm 1.59$  días a  $4.56 \pm 1.49$  días con presión negativa (34).

Las tasas de pleurodesis se reportan entre 60% y 100% para diferentes agentes esclerosantes. La variabilidad está explicada por el agente, el método, el tiempo de medición de efectividad, la duración de seguimiento, el diseño del estudio y la población estudiada (10).

No existe un método confiable para predecir en cual paciente fallará la pleurodesis, se propone que la causa más probable es pulmón a trapado (26), y esto debido a que la mala respuesta a los agentes esclerosantes usualmente es atribuible a factores que evitan la aposición de las superficies pleurales, incluyendo gran cantidad de tumor intrapleural, obstrucción endobronquial o loculaciones pleurales que llevan al atrapamiento. Dresler et al. encontró que hasta el 30% de los pacientes considerados para pleurodesis fueron malos candidatos debido a la presencia de pulmón atrapado (30). Otros estudios mencionan que la mejor forma de correlacionar el resultado de la pleurodesis es analizar el pH y la glucosa del líquido, sin embargo un meta-análisis de más de 400 pacientes encontró un pobre valor predictivo del pH para la efectividad de la pleurodesis, y la glucosa debido a su mayor fluctuación, tiene un valor predictivo aún menor. En un estudio prospectivo, la medición de la elastasa pleural se asoció con el resultado de la pleurodesis (4).

Es debido a la falta de efectividad de la pleurodesis en algunos pacientes, que se han buscado otras alternativas, en el caso de pacientes con derrame pleural maligno es significativa la cantidad que presenta pleurodesis fallida y la reacumulación de líquido puede llegar a requerir un segundo procedimiento, que reporta como desventaja más

reconocida el dolor torácico que produce otra intervención. Se puede repetir la pleurodesis, con la instilación nueva de sustancias o a través de una toracoscopía. También se puede valorar colocación de CPT o más procedimientos invasivos en aquellos con condición clínica adecuada (4).

La pleurectomía ha sido descrita como forma terapéutica en DPM. La pleurectomía abierta es un procedimiento invasivo con morbilidad significativa. Sus complicaciones incluyen empiema, hemorragia y falla cardiopulmonar con mortalidad operatoria reportada en 10-19%. La pleurectomía se puede realizar por VATS y ha sido descrita en varios casos de mesotelioma. Existe controversia en cuanto a su uso, algunos lo proponen como alternativa para tratamiento de derrame pleural recurrente y otros mencionan que no existe suficiente evidencia para recomendar este procedimiento como alternativa para pleurodesis o CPT en derrames recurrentes o pulmón atrapado (4,26).

Pacientes con mal estado funcional o alto riesgo quirúrgico deben evitar procedimientos toracoscópicos, pero se podría realizar pleurodesis al pie de la cama o colocar catéter pleural tunelizado (CPT). Algunos autores sugieren que para pacientes con larga supervivencia, se debería utilizar preferiblemente pleurodesis, otros sugieren que debería utilizarse CPT (10).

Debido a que tanto el CPT como la pleurodesis tienen sus propias fortalezas y debilidades, se ha tratado de combinarlos para crear un abordaje óptimo para el DPM, una opción menos invasiva que combine una estancia hospitalaria corta como la inserción del catéter, con una tasa aumentada de pleurodesis.

La primera combinación explorada fue la pleurodesis con talco por toracoscopía médica con inserción simultánea de CPT. Un estudio de 30 pacientes demostró una media de estancia de 1.79d con 92% de tasa de pleurodesis a los 6 meses, con mejoría de la disnea y calidad de vida. Un segundo abordaje en el Reino Unido, utilizó CPT más talco a través del catéter de forma ambulatoria, y una tercera opción de combinación, ha sido reportada

solo en animales y corresponde a modificar un catéter con una cobertura que libera agentes esclerosantes al espacio pleural (10).

El shunt pleuro-peritoneal es otra opción para DPM, se utiliza un dispositivo con dos cateteres conectados a una cámara bombeadora, se posiciona de tal forma que únicamente pueda fluir el líquido de la cavidad pleural hacia la cavidad peritoneal. La presión pleural es casi siempre más negativa que la peritoneal, la capacidad de la bomba es de 1.5 mL, cuando se comprime se fuerza el movimiento de líquido de la cámara a la cavidad peritoneal, luego cuando se suelta la cámara, la presión negativa dentro de ella, vuelve a recoger líquido pleural hacia la cámara. Se puede colocar en sala de operaciones o con anestesia local. En cuanto a su uso y eficacia, en una recopilación de 4 estudios, con un total de 84 pacientes, 76 de ellos presentaron alguna de las dos condiciones que corresponden a las mayores indicaciones que se recomiendan para considerar shunt: pleurodesis fallida y pulmón atrapado, estos pacientes presentaron con la colocación del catéter de shunt, alivio de disnea en más del 90% y la principal complicación es la oclusión del catéter hasta en un 15%. No hay estudios comparando la eficacia del shunt contra la pleurodesis química, sin embargo se menciona que parece tener algunas ventajas como tiempo de hospitalización menor, menos dolor, posibilidad de realizarse de forma ambulatoria y beneficio psicológico al poder utilizar la bomba si el paciente tiene disnea. Algunas de sus desventajas son la posibilidad de obstrucción, la utilización anestesia, el requerimiento de un cirujano y la necesidad de utilizar la bomba diariamente. Si existe un quilotórax, el shunt se recomienda debido a la posibilidad de preservar el estado nutricional (3). Sin embargo esta opción no es ampliamente utilizada y ha sido reemplazada por la pleurodesis o el CPT.

Decidir cuál es la mejor terapia depende de los factores que se han mencionado, aún no existe una escala objetiva para establecer de manera definitiva cual es la forma idónea de manejar a cada paciente, por lo tanto debe individualizarse y valorar riesgo beneficio en cada individuo, recordando que el fin primordial es el alivio de los síntomas y la mejoría de la calidad de vida. Impresiona que pacientes con pulmón a trapado, bajo estado

funcional y corta expectativa de vida son más apropiados para CPT, pero también lo son pacientes con mayor expectativa de vida que demuestra adecuada expansión pulmonar (10).

Capítulo IV: Protocolo propuesto de Diagnóstico y Tratamiento

Diagnóstico de Derrame Pleural Maligno

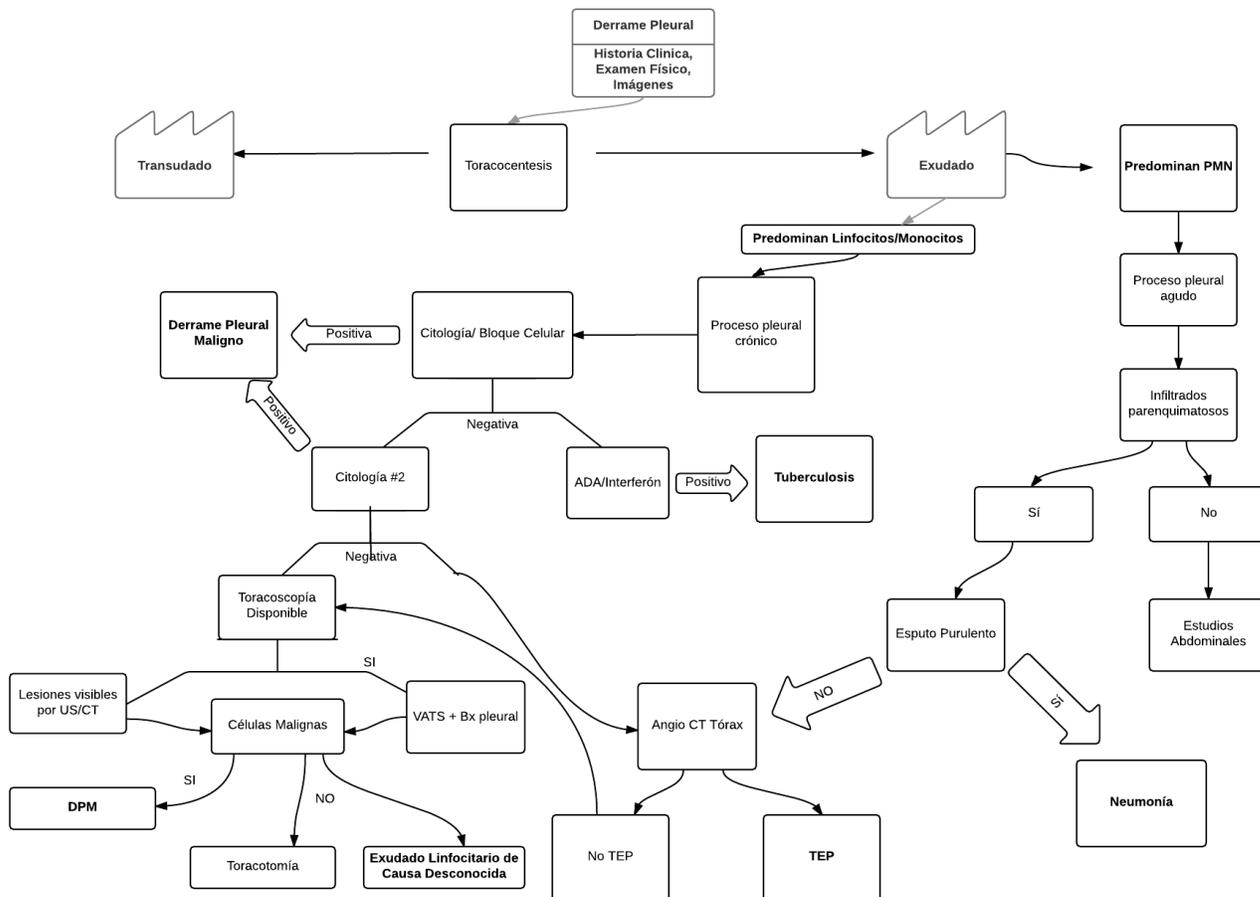


Figura 1.  
Flujograma de Diagnóstico de Derrame Pleural Maligno

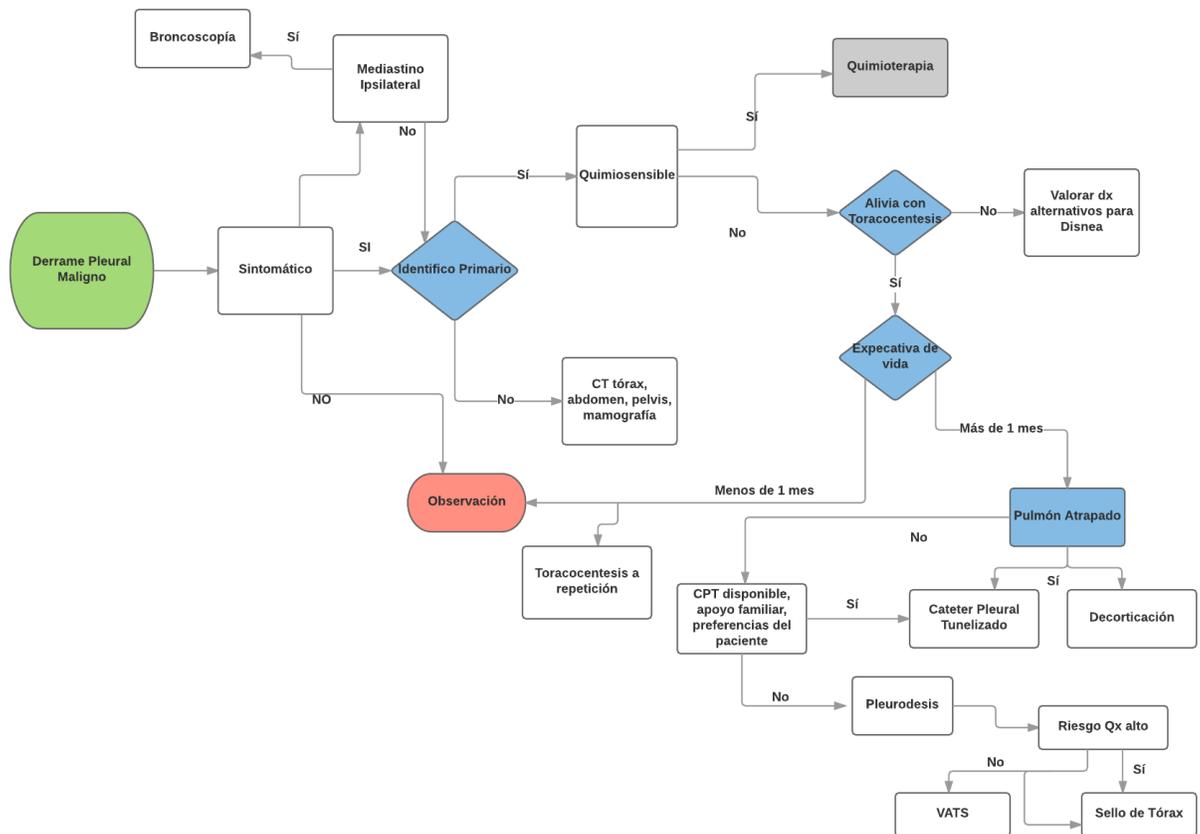


Figura 2.  
Flujograma de Tratamiento de Derrame Pleural Maligno

## CONCLUSIONES

1. El derrame pleural maligno es una entidad clínica cuya incidencia y prevalencia ha aumentado en las últimas décadas.
2. El DPM produce un impacto en la calidad de vida de los pacientes debido a la sintomatología y al alto porcentaje de recidiva.
3. El diagnóstico del DPM debe ser lo más rápido y preciso posible ya que conlleva implicaciones en la sobrevida del paciente y su manejo.
4. El bloque celular es una opción simple y de bajo costo que puede contribuir a elevar el porcentaje diagnóstico de la muestra de líquido pleural.
5. Las opciones terapéuticas son variadas y deben valorarse en el contexto del paciente y del centro de salud correspondiente.
6. Las dos terapias más utilizadas son el catéter pleural tunelizado y la pleurodesis, sin embargo no existe suficiente evidencia para recomendar un único tratamiento por encima del otro.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1) Akulian J, Feller-Kopman D. The past, current and future of diagnosis and management of pleural disease. *J Thorac Dis* 2015;7(S4):S329-S338.
- 2) Helen E. Davies, Y.C. Gary Lee Management of malignant pleural effusions: questions that need answers. *Curr Opin Pulm Med* 2013, 19:374 – 379
- 3) Light R. *Pleural Diseases*. Sexta Edición. Philadelphia, USA. 2013
- 4) Management of Malignant Pleural Effusions. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 162. pp 1987–2001, 2000.
- 5) Gary Y. C. Lee, FRACP, and Edward T. H. Fysh, MBBS . Indwelling Pleural Catheter Changing the Paradigm of Malignant Effusion Management. *Journal of Thoracic Oncology*. Volume 6, Number 4, April 2011.
- 6) Chernow, B., & Sahn, S. A. (1977). Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *The American journal of medicine*, 63(5), 695-702.
- 7) Montero-Arias F, Cartin-Ceba R, Rojas-Solano J et al. Pleural Effusion Size as Prognostic Marker in Patients with Malignant Pleural Effusion: A Retrospective Cohort Study. *Pleura*. January-December 2015: 1-5.
- 8) Rojas, J et al. Derrame pleural maligno: Una serie de casos en Costa Rica. Presentacion de abstract XXVII Congreso Centroamericano y del Caribe, Neumología y Cirugía de Tórax. Antigua, Guatemala. Marzo, 2013.
- 9) Renelle Myers, Gaetane Michaud. Tunneled Pleural Catheters An Update for 2013. *Clin Chest Med* 34 (2013) 73–80.
- 10) Fortin M, Tremblay A. Pleural controversies: indwelling pleural catheter vs. pleurodesis for malignant pleural effusions. *J Thorac Dis* 2015;7(6):1052-1057.
- 11) Olden A, Holloway R. Treatment of malignant pleural effusions: Pleurx catheter or talc pleurodesis. A cost effectiveness analysis. *Journal of palliative medicine*. Volume 13, number 1, 2010.
- 12) Vidal Garcia I, et al. Manejo del Derrame Pleural Maligno mediante Catéteres Pleurales Tunelizados: Experiencia inicial en un Hospital de Area. *Revista de la Sociedad de Galega de Patoloxía Respiratoria, Pneumoloxía e Ciruxía Torácica*. *Pneuma* 2010; 6 (2)
- 13) Rodríguez-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(3):663-667.

14) Musani AI, Haas AR, Seijo. Outpatient management of malignant pleural effusions with small bore tunneled pleural catheters. *Respiration* 2004; 71: 559-566.

15) Sanh S. Getting the most from pleural fluid analysis. *Respirology* (2012) 17, 270–277.

16) Myers, R et al. Tunneled Pleural Catheters An Update for 2013. *Clin Chest Med* 34 (2013) 73–80.

17) Porcel J. Identifying transudates misclassified by Light’s criteria. *Curr Opin Pulm Med*. 2013 Jul;19(4):362-7. doi: 10.1097/MCP.0b013e32836022dc.

18) Light Richard. The Undiagnosed Pleural Effusion. *Clin Chest Med* 27 (2006) 309 – 319.

19) Shivakumarswamy, Udasimath et al. “Diagnostic Utility of the Cell Block Method versus the Conventional Smear Study in Pleural Fluid Cytology.” *Journal of Cytology / Indian Academy of Cytologists* 29.1 (2012): 11–15. *PMC*. Web. 23 June 2016.

20) Bhanvadia Viral, M, PM Santwani, and JH Vachhani. “Analysis of Diagnostic Value of Cytological Smear Method Versus Cell Block Method in Body Fluid Cytology: Study of 150 Cases.” *Ethiopian Journal of Health Sciences* 24.2 (2014): 125–131.

21) Ceyhan Ugurluoglu, et al. Importance of the Cell Block Technique in Diagnosing Patients with Non-Small Cell Carcinoma Accompanied by Pleural Effusion. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 16, 2015.

22) Froudarakis Marios E. Diagnostic Work-Up of Pleural Effusions. *Respiration* 2008;75:4–13.

23) Rahman N et al. Image-guided pleural biopsy. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2008, 14:331 – 336.

24) Bhatnagar Rahul, et al. Medical Pleuroscopy. *Clin Chest Med* 34 (2013) 487–500.

25) Mishra AK, Verma SK, Kant S, et al. A study to compare the diagnostic efficacy of closed pleural biopsy with that of the thoracoscopic guided pleural biopsy in patients of pleural effusion. *South Asian Journal of Cancer*. 2016;5(1):27-28. doi:10.4103/2278-330X.179700.

26) British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. *Thorax* 2010;65 (Suppl 2):ii1eii3. doi:10.1136/thx.2010.137042.

- 27) Clive A et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. Clive AO, et al. *Thorax* 2014;0:1–7. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-205285
- 28) Sonoda A, et al. Pleurodesis: indications and radiologic appearance. *Japan Radiological Society* 2015. DOI 10.1007/s11604-015-0412-7.
- 29) Chan Wah Hak, Sivakumar, P. Safety of indwelling pleural catheter use in patients undergoing chemotherapy: a five- year retrospective evaluation. *BMC Pulmonary Medicine* (2016) 16:41.
- 30) Outpatient Management of Malignant Pleural Effusions: The Ottawa Experience  
Alison Graver MSc, MD, FRCPC and Kayvan Amjadi MD, FRCPC. Nadim Srour, Ottawa, Canada, 2011.
- 31) Putnam, J. B., Light, R. W., Rodriguez, R. M., Ponn, R., Olak, J., Pollak, J. S., & Kovitz, K. L. (1999). A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer*, 86(10), 1992-1999.
- 32) A. Tremblay, C. Mason and G. Michaud .Use of tunnelled catheters for malignant pleural effusions in patients fit for pleurodesis. *Eur Respir J* 2007; 30: 759–762.
- 33) Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, et al. Management of malignant pleural effusions using Pleurx catheter. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:1049-1055.
- 34) Chen J, et al. Efficacy of medical thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusion caused by different types of tumors and different pathological classifications of lung cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(10):18945-18953.
- 35) Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD010529. DOI: 10.1002/14651858.CD010529.pub2
- 36) Biaoxue R et al. Thoracic perfusion of matrine as an adjuvant treatment improves the control of the malignant pleural effusions. *World Journal of Surgical Oncology* (2015) 13:329.
- 37) Qian Li et al. Efficacy and safety of recombinant human tumor necrosis factor application for the treatment of malignant pleural effusion caused by lung cancer. *Thoracic Cancer* 7 (2016) 136–139.
- 38) Al-Halfawy. Light R. Safety and efficacy of using a surgivac pump for the drainage

of chronic indwelling pleural catheters in malignant pleural effusions. *Respirology* 2008; 13;461-464.

39) Anderson, C. B., Philpott, G. W., & Ferguson, T. B. (1974). The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer*, 33(4), 916-922.

40) Qian Li et al. Efficacy and safety of recombinant human tumor necrosis factor application for the treatment of malignant pleural effusion caused by lung cancer. *Thoracic Cancer* 7 (2016) 136–139.

41) Dettnerbeck Frank C. Thoracoscopy: A Real-Life Perspective. *Clin Chest Med* 34 (2013) 93–98.

42) Pereyra M, et al. Pulmón no expansible. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(2):63–69