



Manejo de la patología pleural

Francisco Rodríguez-Panadero^{a,*}, Myriam Aguilar Pérez^b, Manuel Alejandro Muñoz Moya^c
y María Isabel Asensio Cruz^a

^aUnidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^bServicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^cUnidad de Neumología, Consorcio hospitalario provincial de Castellón, Castellón, España

RESUMEN

Palabras clave:

Adenosindesaminasa
Derrame paraneumónico
Derrame pleural
Empiema
Interferón gamma
Mesotelina
Mesotelioma
Tuberculosis pleural

Teniendo en cuenta las ponencias presentadas en el I Foro Nacional de Neumólogos en Formación, nos centramos aquí en los derrames pleurales de origen infeccioso y sobre el estudio de posibles marcadores de malignización en sujetos con historia de exposición a asbesto. Se analiza el rendimiento de las distintas técnicas para el diagnóstico del derrame tuberculoso, haciendo hincapié en el estudio del esputo y de las muestras pleurales (líquido y tejido) para *Mycobacterium tuberculosis*, y en el rendimiento de la adenosindesaminasa (ADA) (en ausencia de empiema, ADA > 70 U/l es diagnóstico de pleuritis tuberculosa, y niveles inferiores a 40 U/l la excluyen prácticamente) e interferón gamma en el líquido pleural (punto de corte: 3,7 U/ml). El manejo de los derrames pleurales paraneumónicos se estratifica en cuatro categorías, atendiendo a las características anatómo-morfológicas (tamaño y eventual presencia de loculación), bacteriológicas (positividad o no del cultivo del líquido pleural) y bioquímicas (pH/glucosa) del derrame. Finalmente, se describen algunos marcadores desarrollados recientemente para el estudio y seguimiento de personas expuestas a asbesto, con especial hincapié en la determinación de niveles de mesotelina en suero, que parece muy prometedora como marcador del desarrollo de mesotelioma en estos casos. Niveles de SMRP (proteínas solubles relacionadas con la mesotelina) superiores a 0,55 nmol/l mostraron un 72% de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de mesotelioma maligno de estirpe epitelial en un estudio multicéntrico que actualmente se está llevando a cabo en nuestro país.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Management of pleural disease

ABSTRACT

Keywords:

Adenosine deaminase
Parapneumonic effusion
Pleural effusion
Empyema
Interferon gamma
Mesothelin
Mesothelioma
Pleural tuberculosis

In view of the presentations in the First National Forum of Trainee Pneumologists, the present article focusses on infectious pleural effusions and on the study of possible markers of malignant disease in asbestos-exposed individuals. The yield of the distinct techniques for the diagnosis of tuberculous pleural effusion is assessed, with emphasis on analysis of sputum and pleural samples (fluid and tissue) for *Mycobacterium tuberculosis*. The utility of adenosine deaminase (ADA) (in the absence of empyema, ADA > 70 U/l is diagnostic of tuberculous pleurisy, while values of less than 40 U/l exclude this diagnosis) and interferon gamma in pleural fluid (cut off: 3.7 U/ml) is also discussed. The management of complicated parapneumonic pleural effusions is stratified in four categories, depending on the anatomical and morphological (size and eventual presence of loculations), bacteriological (positivity or negativity of pleural fluid culture) and biochemical (pH/glucose) characteristics of the effusion. Finally, recently developed markers for the evaluation and follow-up of asbestos-exposed individuals are described, with special emphasis on serum determination of mesothelin levels, which seem highly promising as a marker of the development of mesothelioma in these cases. A multicenter study currently being performed in Spain found that soluble mesothelin-related protein (SMRP) levels higher than 0.55 nmol/L showed a sensitivity and specificity of 72% for the diagnosis of epithelial malignant mesothelioma.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frpanad@ono.com (F. Rodríguez-Panadero)

Introducción

Las enfermedades de la pleura pueden cursar sin derrame –como en el caso del neumotórax y los engrosamientos/masas pleurales–, pero en la mayoría de los casos aparece un aumento de la cantidad de líquido que existe fisiológicamente en el espacio pleural, provocando un derrame. En esta ocasión nos vamos a referir únicamente a algunos aspectos de esta parcela de la patología pleural.

Salvo en presencia de coagulopatía grave no corregible, o de una patología claramente asociada con trasudados (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica), en cuyo caso habría que tratar la causa y observar la evolución antes de proceder a otros estudios, la punción pleural está indicada en el estudio inicial de prácticamente todos los derrames pleurales¹⁻³.

En el presente artículo tratamos de resumir lo expuesto sobre patología pleural en el I Foro Nacional de Neumólogos en Formación, que tuvo lugar en el marco de las actividades del reciente congreso de SEPAR, celebrado en Santander. Por imperativos organizativos y de espacio, nos vemos obligados a ceñirnos exclusivamente a los aspectos de la patología pleural que fueron tratados en dicho foro.

Manejo de procesos pleurales sospechosos de origen infeccioso

Derrame pleural sospechoso de origen tuberculoso

La tuberculosis pleural aparece en menos de 1/3 de los casos de tuberculosis, afecta sobre todo a pacientes jóvenes y su manifestación clínica más frecuente es el síndrome febril, con tos inicialmente no productiva y dolor pleurítico. Suele asociarse pérdida de peso, sudoración de predominio nocturno, cierto grado de disnea, astenia y anorexia.

Los derrames pleurales tuberculosos se producen por una reacción de hipersensibilidad retardada a los antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*, que entra en el espacio pleural tras la rotura de un foco subpleural, generalmente microscópico. Suelen ser unilaterales, de escasa a moderada cuantía y en bastantes ocasiones se observa afectación parenquimatosa predominando en lóbulos superiores.

La tomografía computarizada (TC) es más sensible que la radiografía para detectar afectación parenquimatosa, cuantificar el derrame, ver loculaciones, engrosamientos pleurales, calcificación o coexistencia de adenopatías, y también para detectar posibles complicaciones. Otra técnica útil es la ecografía, con la que se pueden detectar bandas de fibrina, tabcaciones, engrosamientos y, más raramente, nódulos pleurales.

Los derrames pleurales tuberculosos pueden presentarse de dos formas distintas: a) derrame pleural autolimitado, tanto en la infección primaria (más frecuente en niños) como en una reactivación de la enfermedad (más frecuente en adultos) con pocos bacilos en su análisis, que es la forma más frecuente, y b) derrame pleural secundario a rotura de una cavidad en el espacio pleural, que provoca un derrame crónico tipo empiema, mucho menos frecuente, con múltiples bacilos en su interior.

El diagnóstico definitivo de tuberculosis consiste en la demostración del *M. tuberculosis* en esputo, en líquido pleural o en tejido obtenido mediante biopsia pleural percutánea o por toracoscopia. El cultivo de esputo puede ser útil, por la frecuente asociación de lesiones parenquimatosas. En algunos estudios se aconseja incluso la realización del esputo inducido en todos los pacientes con derrame pleural sospechoso de origen tuberculoso, dada su alta rentabilidad⁴. Otra prueba que conviene realizar es el test de tuberculina, que puede presentar una alta tasa de falsos negativos inicialmente, con posterior viraje a positivo cuando se repite 6 u 8 semanas después⁵. Los falsos negativos se pueden deber a anergia por inmunosupresión o malnutrición, a infección muy reciente, supresión de los linfocitos T en sangre periférica por células mononucleares circulantes o secuestro de los linfocitos T dentro del espacio pleural.

Hay dos nuevos marcadores, T-SPOT.TB y Quantiferon-TB Gold, basados en la detección de interferón gamma (IFN- γ) en sangre periférica, que se han mostrado más eficaces que el test de la tuberculina para detectar la infección tuberculosa latente, pero su uso no está generalizado todavía^{6,7}. El Quantiferon presenta una especificidad global del 98% y, si se diferencia entre pacientes no vacunados y vacunados, la especificidad es del 99 y 96%, respectivamente.

El derrame tuberculoso es un exudado en prácticamente el 100% de los casos, y habitualmente rico en proteínas, con predominio linfocitario. La presencia de células mesoteliales no excluye el diagnóstico, como en ocasiones se ha dicho. En los primeros días puede observarse un predominio de neutrófilos, que posteriormente vira a predominio linfocitario. También se ha visto que en pacientes con tuberculosis pleural la proporción de linfocitos T es mayor en líquido pleural que en sangre, debido a un enriquecimiento selectivo de linfocitos T *helper* por proliferación local. Tienen un fenotipo característico (CD 4+ CDw 29+), proliferan en el espacio pleural y producen interferón gamma cuando se estimulan por la infección tuberculosa.

El rendimiento de la baciloscopia directa en el líquido es muy bajo (generalmente inferior al 10%, aunque puede doblarse este rendimiento en pacientes VIH+). Para que la baciloscopia sea positiva se requieren al menos 10.000 bacilos/ml en el líquido pleural. En cuanto al cultivo del líquido, la positividad para *M. tuberculosis* en medios específicos (como el Ziehl-Neelsen, que requiere de 10 a 100 bacilos viables) es muy variable, si bien la mayoría de autores presentan una positividad superior al 30%. El cultivo del tejido pleural obtenido por biopsia puede variar entre el 40 y el 80%.

Determinación de marcadores de tuberculosis en el líquido pleural

– Adenosindesaminasa (ADA). Es una enzima que cataliza la adenosina y la desoxiadenosina en inosina y desoxiinosina con liberación de amonio. Su determinación en líquido pleural se ha mostrado muy útil en países donde la prevalencia de tuberculosis es elevada, pero su valor parece muy limitado en aquellos otros con prevalencia baja⁸. Aunque se tiene que establecer un punto de corte específico para cada laboratorio, generalmente se consideran las 40-45 U/l como límite inferior para el derrame tuberculoso, mientras que cifras superiores a 70 U/l son prácticamente diagnósticas. Hay que tener en cuenta que hay derrames pleurales linfocitarios con ADA elevada en otras patologías no tuberculosas, tales como artritis reumatoide, carcinoma broncoalveolar, mesotelioma, neumonía por *Mycoplasma* o *Chlamydia*, psitacosis, mononucleosis, brucelosis, histoplasmosis, coccidiomicosis y en la mayoría de pacientes con empiema. No obstante, se hace necesario en todo caso contar con un cultivo negativo para *M. tuberculosis* antes de afirmar que nos hallamos ante un falso positivo de ADA, ya que en ocasiones coexiste tumor pleural e infección tuberculosa (especialmente en mesoteliomas, según nuestra experiencia).

Se han encontrado dos subtipos de ADA⁹: ADA1, que se encuentra en linfocitos y monocitos, y ADA2, que predomina en monocitos y macrófagos y es más específico del derrame tuberculoso. Un derrame pleural con niveles elevados de ADA y cociente ADA1/ADA total < 0,45 hace el diagnóstico de tuberculosis altamente probable¹⁰.

– Interferón gamma en líquido pleural. Producido por linfocitos T, es capaz de activar los macrófagos, y participa en la formación de los granulomas tuberculosos. Parece tener mejor rentabilidad que la ADA y, de acuerdo con un estudio prospectivo sobre 595 pacientes con derrame pleural, Villena et al¹¹ encontraron una sensibilidad y especificidad del 98% para un punto de corte de 3,7 UI/ml, sin que el estado inmunológico del paciente tuviera influencia en los resultados.

– Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el diagnóstico de tuberculosis pleural. La detección de secuencias de ADN específicas para *M. tuberculosis* se consideró en principio como una técnica

muy prometedora para el diagnóstico de una enfermedad habitualmente paucibacilar, como es la tuberculosis de la pleura, pero varios estudios han encontrado una amplia dispersión de valores cuando se aplica al líquido pleural, con sensibilidad que oscila entre el 61 y el 94%^{12,13}. Un estudio concluye que –incluso en áreas de alta prevalencia– ni la PCR ni la ADA deben considerarse aisladamente como pruebas suficientemente fiables para el diagnóstico definitivo de tuberculosis¹⁴.

– Otro test que se ha encontrado elevado en pleuritis tuberculosas es la lisozima¹⁵. Se ha observado que niveles en líquido pleural/suero > 1,2 pueden ser útiles para diferenciar derrames tuberculosos de los originados por otras patologías.

Biopsia pleural en sospecha de pleuritis tuberculosa

En líneas generales, en países con prevalencia media y alta de tuberculosis es aconsejable hacer biopsia pleural con aguja para el estudio de derrames pleurales de más de dos semanas de evolución¹⁶ –especialmente en pacientes jóvenes– y reservármola la toracoscopia para los mayores de 40 años, en que la neoplasia es más probable. Hay que enviar siempre tejido de biopsia para cultivo de micobacterias.

Tratamiento de la pleuritis tuberculosa

La pleuritis tuberculosa tiende a resolverse espontáneamente, pero hace ya años se observó que hasta el 65% de aquellos pacientes con tuberculosis pleural que no se habían tratado desarrollaron tuberculosis pulmonar en los siguientes 5 años¹⁷.

Durante los primeros 2 meses el tratamiento incluye isoniazida (5 mg/kg/día, 300 mg/día), rifampicina (10 mg/kg/día, 600 mg/día), pirazinamida (5 mg/kg/día, 100 mg/día) y etambutol (15-10 mg/kg/día, 800-1.600 mg/día), pudiendo suspenderse este último durante la fase inicial si se confirma la sensibilidad del microorganismo a los otros tres fármacos. Después el tratamiento debe continuarse con dos fármacos, preferiblemente isoniazida y rifampicina, durante al menos cuatro meses.

Debido a su acción antiinflamatoria, el tratamiento con corticoides puede acortar el tiempo de resolución del derrame pleural. Si bien la resolución de la sintomatología es más rápida, no se han visto diferencias en el seguimiento en cuanto a la presencia de engrosamientos pleurales o adherencias, y la función pulmonar al final del tratamiento no varió significativamente entre pacientes con corticoides y el grupo control^{18,19}.

La tuberculosis pleural correctamente tratada suele mejorar en las dos primeras semanas de tratamiento, con resolución del derrame entre las seis semanas y los cuatro meses, si bien hay algunos casos en que se observa un aumento paradójico del derrame en las primeras semanas, con buena evolución posterior sin tener que llegar a modificar el tratamiento. En el 50-60% de los pacientes puede verse engrosamiento pleural hasta un año después del inicio del tratamiento, con posterior mejoría²⁰.

Manejo de derrames pleurales paraneumónicos complicados

Podemos definir el derrame paraneumónico (DPN) como aquel que se asocia a una infección pulmonar ipsilateral (neumonía, absceso pulmonar o sobreinfección de bronquiectasias). Se convierte en complicado cuando requiere un procedimiento invasivo o cuando el cultivo es positivo. Debemos sospechar su existencia cuando en el curso de una neumonía aparece –o aumenta– el dolor pleurítico tras una primera mejoría, cuando reaparece la fiebre tras buena respuesta inicial, o cuando aumenta el derrame o aparecen signos de loculación y/o engrosamiento de la pleura parietal. En el desarrollo de los derrames paraneumónicos hay tres fases relevantes:

– Fase aguda o exudativa: el líquido pleural es claro, con recuento bajo de leucocitos (< 10.000/μl), LDH baja (<1.000 UI/l) y glucosa

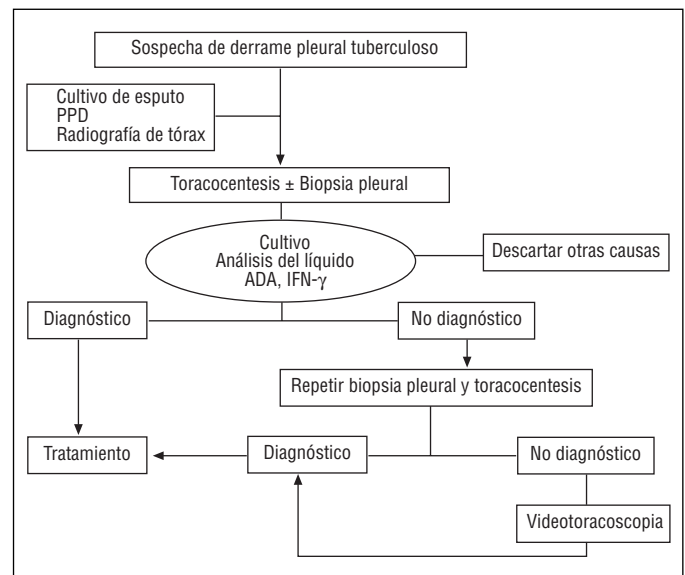


Figura 1. Aproximación diagnóstica de derrame pleural con sospecha de origen tuberculoso.

normal (> 60 mg/dl) y de pH (> 7,30). No se observan gérmenes en tinción de Gram ni en el cultivo del líquido pleural.

- Fase fibrinopurulenta o de transición: puede desarrollarse muy rápidamente (en pocas horas) en pacientes que no están recibiendo antibióticos o si éstos no son los adecuados. Se caracteriza por el depósito de fibrina cubriendo las pleuras visceral y parietal, con frecuente loculación. Hay gran cantidad de polimorfonucleares, bacterias y detritus celulares, y una elevada actividad metabólica y citolítica, lo que se traduce en bajos valores de glucosa (< 40 mg/dl) y de pH (< 7,20) y valores de LDH > 1.000 UI/l.
- Fase crónica u organizativa: en esta fase se deposita gran cantidad de colágeno y fibrina, lo que puede provocar un importante engrosamiento pleural (fibrotórax o pulmón atrapado) con serio compromiso de la función pulmonar. La evolución posterior puede variar desde la curación espontánea con defectos persistentes de función pulmonar hasta formas crónicas de empiema con alto riesgo de complicaciones como fístula broncopleural, absceso pulmonar o *empiema necessitatis* (en el que el líquido atrapado forma una fístula evacuándose al exterior a través de la pared torácica).

Debería alentarse el empleo rutinario de la ecografía torácica en pacientes con sospecha de infección pleural, ya que es una exploración inocua, sencilla de realizar y especialmente útil²¹. Las tabicaciones o loculaciones dentro de una colección pleural se aprecian mejor con la ecografía que con la TC; sin embargo, colecciones en espacios interlobares o aquéllas ubicadas en la pleura mediastínica pueden no verse con la ecografía y sólo detectarse con la TC, por lo que ambas técnicas son complementarias.

El pH es el parámetro que mejor identifica el derrame paraneumónico complicado (evidencia A), de acuerdo con los resultados del metaanálisis publicado por Heffner et al en 1995²². Si el líquido pleural es francamente purulento, no procede solicitar su medición, por el riesgo de provocar averías en el instrumental de laboratorio. No hay que olvidar que, en caso de loculación, el valor del pH puede variar entre las diferentes cámaras pleurales, y que también existen otros procesos que pueden cursar con acidosis en el líquido pleural, como los derrames pleurales malignos, los tuberculosos y los asociados a artritis reumatoide o lupus.

Es también aconsejable realizar hemocultivos seriados, especialmente en pacientes con fiebre alta, y determinar el antígeno de neumococo en orina.

Tratamiento de los derrames pleurales paraneumónicos

A efectos prácticos, la evaluación inicial del paciente con DPN debería focalizarse en tres cuestiones esenciales: ¿se debe colocar un drenaje pleural? ¿cómo se debe drenar el espacio pleural? y ¿deben instilarse fibrinolíticos?

Hace algunos años se desarrolló un consenso –empleando métodos basados en la evidencia– sobre el pronóstico y el tratamiento médico-quirúrgico de los derrames paraneumónicos, y basándose en las características anatómo-morfológicas del derrame (tamaño, presencia o no de loculación o engrosamiento pleural) (A), la bacteriología (B), y la bioquímica del líquido pleural (C)²³. Los derrames A₂ (los de peor pronóstico) ocupan más del 50% de un hemitórax, son loculados y/o están asociados con engrosamiento de la pleura parietal. La bacteriología (B) del derrame se basa en la tinción de Gram y el cultivo del líquido pleural: si alguno de los dos es positivo, la bacteriología es B₁, lo que indica la necesidad de un procedimiento invasivo. Si el líquido pleural es claramente purulento, la categoría bacteriológica es B₂, siendo también indicación de drenaje. La bioquímica (C) del derrame se basa en el pH del líquido pleural, y un pH < 7,20 indica la necesidad de un procedimiento invasivo. Si no está disponible la determinación del pH con un analizador de gases, una alternativa es medir la glucosa del líquido pleural, con un punto de corte de 60 mg/dl, aunque es menos precisa que la determinación del pH. Basándose en los criterios A, B y C, el derrame se categoriza del modo siguiente:

- *Categoría 1:* se trata de un derrame pequeño (< 10 mm de espesor) y libre, que no suele requerir toracocentesis. El riesgo de mala evolución es muy bajo.
- *Categoría 2:* derrame de tamaño moderado (> 10 mm de espesor pero < de medio hemitórax) y libre. El Gram y el cultivo son negativos y el pH es > 7,20. Si el pH no está disponible, la glucosa debe ser > 60 mg/dl. El riesgo de mala evolución es bajo.
- *Categoría 3:* el derrame cumple al menos uno de los siguientes criterios: a) ocupa más de medio hemitórax, y está loculado o presenta engrosamiento de la pleura parietal; b) la tinción de Gram o el cultivo son positivos, y c) el pH es < 7,20 o la glucosa < 60 mg/dl. El riesgo de mala evolución con un derrame de categoría 3 es moderado.
- *Categoría 4:* líquido pleural purulento, y riesgo de mala evolución alto en estos casos.

Tratamiento del derrame pleural paraneumónico complicado

En el tratamiento de los DPN y empiemas existen dos pilares fundamentales: por un lado, el adecuado tratamiento antibiótico, y por otro, el manejo del derrame pleural en sí mismo. El tratamiento antibiótico, que guarda estrecha relación con el de la infección pulmonar subyacente, sobrepasa los límites del presente artículo, y por ello nos centraremos aquí sólo en el manejo del derrame pleural complicado. Los derrames de categoría 1 pueden mantenerse en observación sin necesidad de toracocentesis, dado su bajo riesgo²⁴. En todos los otros casos se requiere analizar el líquido pleural y categorizar correctamente el derrame, y la ayuda de la ecografía puede mejorar mucho el manejo de estos pacientes. En los derrames de categorías 2 a 4 hay clara indicación de tubo de drenaje, cuya colocación no se debe demorar porque un derrame libre puede convertirse en loculado y de difícil evacuación en 12-24 h²⁵.

¿Qué tamaño de tubo debemos emplear? Hasta hace un tiempo se prefería utilizar tubos de gran calibre (28-32 F) para evitar que se obstruyesen a causa del líquido purulento. En los últimos años se han empezado a usar, sin embargo, catéteres más pequeños (8-14 F) de tipo *pigtail*, colocados bajo guía ecográfica, con buenos resultados. Su ventaja principal reside en que son más cómodos para el paciente y más sencillos de introducir. Para evitar su obstrucción (complicación que ocurre en el 10-50% de los casos) se recomienda hacer lavados con suero fisiológico estéril (20-30 ml, 3-4 veces/día). No hay

estudios controlados que comparen la eficacia de los tubos de tórax tradicionales frente a los catéteres más finos, por lo que no hay consenso sobre la elección óptima.

La eficacia del drenaje pleural debe ser valorada dentro de las 24 h siguientes a su colocación, en las que debe observarse una mejoría clínica y radiológica. Si esta mejoría no se produce, si el drenaje es ineficaz o el antibiótico es inadecuado, o si a las 24-48 h persiste la fiebre, el débito es escaso o la imagen radiológica no ha mejorado, debería plantearse una técnica de imagen (ecografía o TC) para descartar tabicación del derrame, formación de una capa fibrosa sobre la pleura visceral que impida la expansión del pulmón subyacente, obstrucción del tubo por líquido, fibrina o sangre, o que el drenaje esté acodado o incorrectamente colocado.

Instilación de fibrinolíticos en los DPN

Según la revisión Cochrane, publicada en 2004 –en la que se comparaba el tratamiento fibrinolítico intrapleural con el tratamiento conservador en el derrame paraneumónico complicado en adultos²⁶–, y el metaanálisis de todos los estudios aleatorizados de fibrinolíticos frente a placebo, realizado por Tokuda et al en 2006²⁷, no hay suficiente evidencia para recomendar los fibrinolíticos de forma rutinaria, aunque, debido a la heterogeneidad de los estudios analizados, algunos pacientes seleccionados sí que podrían beneficiarse de este tratamiento. Tampoco hay consenso sobre la dosis, frecuencia o duración de este tratamiento, pero está claro que su eficacia mejora si se aplica precozmente. Los dos agentes más empleados son la estreptocinasa y la urocinasa, y ambas parecen ser efectivas. Algunos autores recomiendan el empleo de urocinasa, aunque su coste sea ligeramente superior, por presentar menos reacciones alérgicas y menor neutralización por anticuerpos preexistentes en el paciente²⁸. Con ninguna de ellas se han visto efectos colaterales sistémicos, y su principal contraindicación es la existencia de fístula broncopleural.

La dosis de estreptocinasa es de 250.000 UI/día, mientras que la de urocinasa es de 100.000 UI/día, pudiendo duplicarse en caso de necesidad. Ambas se administran a través del tubo de drenaje pleural diluidas en 50-100 ml de suero fisiológico. Después se pinza el tubo durante 2-4 h, recomendando al paciente que haga cambios posturales; pasado este tiempo se despinza y se conecta a aspiración hasta la administración de la siguiente dosis. La mayoría de los autores recomiendan aplicar tratamientos de tres días, y en caso de mala evolución, plantear la opción quirúrgica.

Tratamiento quirúrgico de los DPN complicados

Generalmente se acepta que el tratamiento quirúrgico (toracoscopia o cirugía abierta) está indicado en caso de persistencia de fiebre, leucocitosis y fracaso del drenaje tras 5-8 días de tratamiento.

La cirugía videotoroscópica es muy efectiva (86-91%) cuando ha fracasado el drenaje o cuando el derrame está multiloculado. Con la toracoscopia se pueden romper las loculaciones, drenar completamente el espacio pleural y colocar el tubo torácico en una localización óptima²⁹. Además, nos permite inspeccionar las superficies pleurales para determinar si son necesarias otras intervenciones más agresivas (toracotomía).

La toracotomía se dirige a eliminar el tejido fibroso sobre la superficie de la pleura y a evacuar los detritus y pus del espacio pleural³⁰. Es una intervención de cirugía mayor que no puede aplicarse en pacientes muy debilitados o con deterioro grave de la función pulmonar. En fase aguda no está indicado hacer una descorticación propiamente dicha, ya que el engrosamiento pleural suele resolverse espontáneamente después de varios meses, y sólo habría que considerar la descorticación si tras seis meses la pleura sigue engrosada, con deterioro significativo de la función pulmonar.

Las técnicas de drenaje abierto se reservan para pacientes muy debilitados que no tolerarían la toracotomía. Con el más simple de estos procedimientos se resecan parcialmente de una a tres costillas, insertando después varios tubos de gran calibre en la cavidad, que

posteriormente será irrigada a diario con una solución antiséptica. Otro procedimiento, más complicado, reviste la superficie pleural y la pared torácica con un colgajo de músculo y piel, tras la resección de varias costillas. Este procedimiento (técnica de Eloesser) deja una cavidad abierta que permite el drenaje sin tubos³¹.

Utilidad de biomarcadores en el seguimiento de la población expuesta a asbesto

También conocido como amianto, el asbesto incluye un grupo de minerales metamórficos fibrosos constituidos por silicatos. Actualmente está prohibido su uso (Convenio de Róterdam de 2004, firmado por más de 100 países), pero se utilizó ampliamente hasta la década de los noventa como aislante en materiales de construcción, industria naval, automóvil o textil, y todavía se sigue usando en países subdesarrollados. Hay varios tipos de asbesto: crisotilo o amianto blanco, que es el más utilizado; crocidolita o amianto azul, que es el más carcinogénico; y otros como amosita, actinolita, tremolita o antofilita, que son menos comunes. Tanto la exposición laboral como la ambiental y doméstica pueden provocar problemas pleurales.

Las fibras de amianto son microscópicas, no se disuelven en agua y se liberan y transportan por el aire con gran facilidad. Las de mayor diámetro se depositan en las vías aéreas superiores y se eliminan por el sistema mucociliar. Las más pequeñas alcanzan los bronquiolos respiratorios, y desde allí pueden llegar a la cavidad pleural, donde pueden permanecer durante muchos años y provocar daño celular que eventualmente conduce al desarrollo de tumores. Existen diversas patologías relacionadas con exposición prolongada al amianto, como las placas pleurales, fibrosis pleural difusa, derrame pleural benigno, asbestosis, carcinoma broncogénico y mesotelioma maligno (el más frecuente es el pleural, aunque también puede ser pericárdico o peritoneal). Desde 1935 se conoce la relación entre asbesto y cáncer de pulmón, y desde 1960 se relacionan los mesoteliomas con la exposición al asbesto. El amianto multiplica por siete el riesgo de un fumador de contraer un carcinoma broncogénico³².

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es un tumor agresivo originado por transformación neoplásica de la célula mesotelial. La exposición a las fibras de asbesto es su principal causa conocida (en más de un 90% de los casos). La asbestosis y las neoplasias pleuropulmonares asociadas a exposición al asbesto figuran en el cuadro de enfermedades profesionales recogido en el Real Decreto de 12 de mayo 1995/1978. Su incidencia está aumentando en los últimos años y se prevé que alcanzará su punto máximo en los próximos 10-20 años, pudiendo superar los 500 casos anuales en España a partir de 2015. El mayor riesgo en Europa lo experimentaría la cohorte nacida entre los años 1945 y 1950, época en la que la mayor parte de países no habían regulado el uso del asbesto, que se utilizaba masivamente en diversas industrias de construcción y aislamientos. Algunas investigaciones asocian el origen del mesotelioma con la infección por el SV40 (virus procedente de los simios) en algunos casos, y también con exposición a radiaciones, todo ello sobre una base de predisposición genética.

El diagnóstico del mesotelioma pleural maligno es tardío y complejo por el largo período de latencia desde la exposición al asbesto hasta la manifestación clínica del tumor –oscilando entre los 20 y los 40 años– y por la difícil diferenciación entre mesotelioma maligno y adenocarcinoma pleural metastásico. A la espera de conseguir identificar genotipos de riesgo, se ha propuesto un fenotipo marcador de riesgo de MPM en la población expuesta con las siguientes características: exposición ocupacional precoz, sexo masculino, antecedentes de otra neoplasia y antecedente de cáncer en familiar de primer grado. De aquí la importancia de obtener un marcador biológico que pudiera ayudarnos en el cribado, diagnóstico y posible valoración pronóstica de esta neoplasia en personas con exposición conocida al amianto. Aunque se han intentado encontrar sustancias que cumplieran este requisito (ácido hialurónico, ferritina, antígeno polipep-

tídico tisular, citoqueratinas, h-caldesmina) ninguna parece cumplirlo con suficiente fiabilidad. Recientemente se están investigando otros marcadores que podrían ser útiles, como osteopontina y mesotelina³³.

Osteopontina sérica

Glucoproteína que se sobreexpresa en varios tumores (pulmón, ovario, mama, melanoma o próstata), participa en la interacción células-matriz extracelular. Se une a una molécula de adhesión (integrina) y está regulada por proteínas que actúan como señales en diversas vías de la carcinogénesis inducida por asbesto. Se ha observado cierta correlación entre concentración de osteopontina y progresión del mesotelioma. Patólogos de la Universidad de Wayne (Detroit, EE.UU.)³⁴ investigaron los niveles de osteopontina en tres tipos de poblaciones: un grupo de individuos con enfermedad pulmonar no maligna relacionada con el asbesto, otro grupo de personas sin exposición y un último grupo de pacientes con mesotelioma pleural. No hubo diferencias significativas en los niveles medios de osteopontina sérica entre sujetos de edad comparable y con exposición al asbesto respecto a los individuos sin exposición; los niveles de osteopontina fueron más altos en el grupo con mesotelioma pleural que en el grupo con exposición al asbesto sin mesotelioma, por lo que concluyen que los niveles de osteopontina en el suero podrían ser utilizados para diferenciar a las personas con exposición al asbesto que no tienen neoplasia de aquellos que han estado expuestos y presentan mesotelioma pleural. Grigoriu et al³⁵ también encontraron que los niveles de osteopontina sérica son significativamente más elevados en pacientes con MPM respecto a sanos expuestos, pero no había diferencias significativas entre pacientes con MPM y aquellos con metástasis pleurales de carcinomas, ni con lesiones pleurales benignas relacionadas con exposición a asbesto. Además, en algunas enfermedades no neoplásicas que no causan derrames pleurales (como enfermedades coronarias, neumopatía intersticial y otras enfermedades pulmonares benignas) se han detectado niveles elevados de osteopontina en suero, por lo que su especificidad para el diagnóstico de MPM es baja³⁶.

Mesotelina sérica

La mesotelina es una glucoproteína de 40 kDa anclada en la superficie celular y parece tener un papel en la adhesión, reconocimiento y señalización celular. El procesamiento postranscripcional del gen que codifica la mesotelina produce cuatro productos: factor potenciador del megacariocito, variante de mesotelina 1, variante de mesotelina 2 y proteínas solubles relacionadas con la mesotelina (SMRP). La mesotelina es expresada por células mesoteliales normales y por células de tumores como el mesotelioma pleural maligno, tumores pancreáticos, ováricos y pulmonares. Inicialmente la mesotelina fue utilizada como marcador inmunohistoquímico de MPM en muestras de biopsia empleando anticuerpos monoclonales (K1 o 5B2), comprobando que se expresaba en el 100% de mesoteliomas epiteliales y en el 39% de adenocarcinomas, sin hacerlo en los mesoteliomas sarcomatosos³⁷. Robinson et al fueron los primeros en publicar un estudio sobre mesotelina en suero: incluyeron 44 pacientes con MPM y otro grupo de 160 pacientes con distintas enfermedades pulmonares, y encontraron una buena sensibilidad (84%) y especificidad (casi 100%) como biomarcador para el diagnóstico de mesotelioma³⁸. Los mesoteliomas tenían mayor concentración que el resto de patologías pleurales, incluyendo otras neoplasias, y también se observó que los niveles de SMRP sérica se encuentran más elevados en los pacientes con mayor volumen tumoral. La determinación de SMRP se realiza mediante técnica ELISA, y aquellos resultados han sido confirmados por otros autores en estudios posteriores³⁹.

Actualmente se está llevando a cabo en nuestro país un estudio multicéntrico que incluye a más de 1.000 pacientes divididos en cua-

tro grupos: sanos sin exposición a amianto, sanos expuestos a amianto, MPM y otras patologías relacionadas con amianto. Hasta ahora no hemos observado diferencias significativas en los niveles de mesotelina sérica entre sanos expuestos y pacientes con otras patologías relacionadas con el amianto, pero sí entre MPM y sanos expuestos: en una valoración preliminar, niveles de SMRP superiores a 0,55 nmol/l mostraron un 72% de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de mesotelioma maligno de estirpe epitelial en nuestro estudio⁴⁰.

En cuanto a la posible utilidad como cribado de mesotelioma en poblaciones expuestas a amianto, en el primer estudio de Robinson se hizo un seguimiento de los sujetos expuestos sanos y con niveles de mesotelina por encima del nivel considerado normal, y se observó la aparición de MPM en aproximadamente la mitad de los casos. Sin embargo, un estudio más reciente resta valor a esta observación por el elevado número de falsos positivos⁴¹.

Respecto a la posible utilidad de los niveles de mesotelina como marcador pronóstico en el MPM, Grigoriu et al encontraron que la concentración de mesotelina en suero en el momento del diagnóstico del MPM es un factor pronóstico independiente del tipo histológico, y con mayor poder predictivo que la estadificación radiológica⁴². No hay que olvidar las limitaciones existentes en el diagnóstico de los MPM de estirpe sarcomatosa, en los que la determinación de mesotelina no parece ser útil.

Agradecimientos

Los autores desean hacer constar su especial gratitud a los Dres. Victoria Villena Garrido, Enrique Cases Viedma y José A. Rodríguez Portal por su ayuda en la elaboración de este artículo.

Bibliografía

- Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, De Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F, et al. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Arch Bronconeumol*. 2006;42,7:349-72.
- Froudarakis ME. Diagnostic work-up of pleural effusions. *Respiration* 2008;75:4-13.
- Davies CW, Gleeson FV, Davies RJ. BTS guidelines for the management of pleural infection. *Thorax* 2003;58 (Suppl 2):ii18-ii28.
- Conde MB, Loivos AC, Rezenda VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL et al. Yield of sputum induction in diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:723-5.
- Valdes L, Alvarez S, San Jose E, Penela P, Valle JM, Garcia-Pazos JM et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med*. 1998;158:2017-21.
- Diel R, Loddikenper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative Performance of Tuberculin skin test, QuantiFERON_TB_GOLD in tube assay, and T-Spot.TB Test in contact investigations for tuberculosis. *Chest*. 2009;135:1010-8.
- Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cellbased assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection; an update. *Ann Intern Med*. 2008;149:177-84.
- Maartens G, Bateman E. Tuberculous pleural effusions: Increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. *Thorax*. 1991;46:96-9.
- Ungerer J, Oosthuizen HM, Retief JH, Bissbort SH. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest*. 1994;106:33-7.
- Gakis C. ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role. *Eur Respir J*. 1996;9:632-3.
- Villena V, Lopez-Encuentra A, Pozo F, Echave-Sustaeta J, Ortuño-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J, et al. Interferon gamma levels in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis. *Am J Med*. 2003;115:365-70.
- Querol JM, Minguez J, Garcia-Sanchez E, Farga MA, Gimeno C, Garcia de Lomas J. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152,6:1977-81.
- Villena V, Rebollo MJ, Aguado JM, Galan A, Lopez Encuentra A, Palenque E. Polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis in immunocompromised and immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*. 1998;26:212-21.
- Lima DM, Colares JK, da Fonseca BA. Combined use of the polymerase chain reaction and detection of adenosine deaminase activity on pleural fluid improves the rate of diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest*. 2003;124,3:909-14.
- Fontan Bueso J, Vereá Hernando H, Garcia-Buela JP, Dominguez Juncal L, Martin Egaña MT, Montero Martinez MC. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusion. *Chest*. 1988;93:303-7.
- Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT, et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: A direct comparative study. *Eur Respir J*. 2003;22:589-91.
- Roper WH, Waring JJ. Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. *Am Rev Tuberc*. 1955;71:616-35.
- Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest*. 1988; 94: 1256-1259.
- Matchaba PT, Volmink J. Steroids for treating tuberculous pleurisy. *Cochrane Database System Review*. 2000 (2): CD001876.
- Barbas CS, Cukier A, de Varvalho CR, Barbas Filho JV, Light RW. The relationship between pleural fluid findings and the development of pleural thickening in patients with pleural tuberculosis. *Chest*. 1991;100:1264-7.
- Tsai TH, Yang PC. Ultrasound in the diagnosis and management of pleural disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9:282-90.
- Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1700-8.
- Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest*. 2000;118:1158-71.
- Storm HKR, Krasnik M, Bang K, Frimodt-Moller N. Treatment of pleural empyema secondary to pneumonia: thoracocentesis regimen versus tube drainage. *Thorax*. 1992;47:821-4.
- Sahn SA, Light RW. The sun should never set on a parapneumonic effusion. *Chest*. 1989;95:945-7.
- Cameron R, Davies HR. Tratamiento fibrinolítico intrapleural versus tratamiento conservador para los derrames paraneumónicos y el empiema (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
- Tokuda Y, Matsushima D, Stein GH, Miyagi S. Intrapleural Fibrinolytic Agents for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Chest*. 2006;129:783-90.
- Moulton JS, Benkert RE, Weisiger KH, Chambers JA. Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase. *Chest*. 1995;108:1252-9.
- Tassi GF, Davies RJO, Noppen M. Advanced techniques in medical thoracoscopy. *Eur Respir J*. 2006;28:1051-9.
- Thurer RJ. Decortication in thoracic empyema: indications and surgical technique. *Chest Surg Clin N Am*. 1996;6:461-90.
- Deslauriers J, Jacques LF, Gregoire J. Role of Eloesser flap and thoracoplasty in the third millennium. *Chest Surg Clin N Am*. 2002;12:605-23.
- Mossman BT, Kamp DW, Weitzman SA. Mechanisms of carcinogenesis and clinical features of asbestos-associated cancers. *Cancer Invest*. 1996;14:466-80.
- Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med*. 2005;353:1591-603.
- Pass HI, Lott D, Leonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med*. 2005;353:1564-73.
- Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, Chahine B, Letourneux M, Lebaillly P et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2928-35.
- Creaney J, Yeoman D, Demelker Y, Segal A, Musk AW, Skates SJ, et al. Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2008;3:851-7.
- Ordóñez NG. Application of mesothelin immunostaining in tumor diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:1418-28.
- Robinson BWS, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet*. 2003;362:1612-6.
- Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, Gey T, Gregoire M, Copin MC, et al. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1155-60.
- Rodríguez Portal JA, Rodríguez Becerra E, Rodríguez Rodríguez D., Alfageme Michavilla I, Quero Martínez A, Diego Roza C, et al. Serum levels of soluble mesothelin-related peptides in malignant and nonmalignant asbestos-related pleural disease: Relation with past asbestos exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:646-50.
- Park EK, Sandrini A, Yates DH, Creaney J, Robinson BW, Thomas PS, et al. Soluble mesothelin-related protein in an asbestos-exposed population: the dust diseases board cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:832-7.
- Grigoriu BD, Chahine B, Zerimech F, Grégoire M, Balduyck M, Copin MC, et al. Serum mesothelin has a higher diagnostic utility than hyaluronic acid in malignant mesothelioma. *Clin Biochem*. 2009;42:1046-50.