

Pleurodesis: aspectos polémicos

F. Rodríguez Panadero

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

La necesidad de provocar una unión definitiva entre las dos hojas pleurales plantea una serie de controversias, que en esencia podríamos centrar en las indicaciones, aspectos técnicos y mecanismos de producción de la sínfisis pleural.

Indicaciones

Hay poca duda de que la pleurodesis está indicada en los derrames pleurales malignos, y tampoco hay dudas sobre la necesidad de sinfisar la pleura en caso de neumotórax, si bien en esta segunda circunstancia hay amplia controversia sobre cuál pueda ser la técnica más adecuada. Un punto discutible es la aplicación de técnicas de pleurodesis en derrames benignos recidivantes. Analicemos por partes cada uno de estos grupos.

Pleurodesis en derrames pleurales malignos

Es necesario responder previamente a las siguientes preguntas:

¿Existe realmente una afectación tumoral difusa de la pleura? No hay problemas a la hora de considerar como quirúrgicamente irsecable a cualquier neoplasia extratorácica que curse con derrame pleural citológicamente positivo, pero no ocurre necesariamente lo mismo ante un cáncer de pulmón con derrame pleural homolateral y estadio TNM que por los demás aspectos permitiría la resección, y se requiere en este caso la confirmación real de la afectación pleural difusa por el tumor. En este sentido, Cantó et al han insistido en la necesidad de evaluación del derrame mediante toracoscopia, dada su experiencia de citología positiva con neoplasia pulmonar resecable en 4 pacientes, en los que se encontró sólo afectación localizada de la pleura visceral y/o de la pleura costal, que pudo resolverse quirúrgicamente¹.

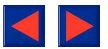
¿Se trata de un derrame sintomático y recidivante? Aquí podría surgir la polémica, ya que habitualmente los derrames malignos muy recidivantes se dan en los pacientes con afectación tumoral muy extensa de la pleura, y precisamente en esas circunstancias es mucho más probable que fracase la pleurodesis^{2,3}. Cabe por ello preguntarse si no sería más adecuado el plantear la pleurodesis tan pronto como se conoce la naturaleza neoplásica del derrame, ya que previsiblemente se convertirá en recidivante en un futuro más o menos inmediato, y en esta línea se expresan Reshad et al⁴, así como un comentario editorial del American College of Chest Physicians⁵. Nuestra posición también es la de plantear pleurodesis en todo paciente en el que se demuestra afectación neoplásica difusa de la pleura, sin esperar a que la enfermedad esté tan avanzada que el paciente se convierta en un mal candidato para la realización técnica.

Una cuestión diferente, aunque relacionada con la anterior, se refiere a si la sintomatología disneica que presenta el paciente se debe a la presencia del derrame pleural en sí, y se aliviaría por tanto con la pleurodesis. Para aproximarse correctamente a este problema es necesario insistir en que la indicación de pleurodesis exige que la disnea mejore significativamente con la toracocentesis evacuadora, puesto que en gran cantidad de ocasiones este síntoma se debe más a la afectación neoplásica del parénquima pulmonar –la cual es muchas veces bilateral y extensa, aunque no se observe con claridad en la radiografía de tórax– que al derrame pleural en sí⁶. Por consiguiente, nosotros planteamos la indicación de pleurodesis sólo cuando el paciente experimenta un claro alivio de su disnea tras evacuar el derrame.

¿Tiene el paciente una razonable expectativa de vida? Obviamente no se puede predecir con detalle este aspecto, pero existen parámetros suficientemente indicativos, además de la valoración clínica (índice de Karnofsky), que nos pueden ayudar a tomar una decisión. En nuestra experiencia, validada muy recientemente, el pH del líquido pleural tiene un excelente valor orientativo, de modo que los pacientes que presentan un pH inferior a 7,20 tienen una corta expectativa de vida, y se debería plantear la adopción de una conducta más conservadora que la pleurodesis⁷.

Parte de los estudios de nuestro grupo que se mencionan en este artículo han sido realizados con la ayuda de financiación FIS 91/0144.

Arch Bronconeumol 1994; 30:177-180



Pleurodesis en derrames recidivantes benignos

En una reciente revisión de la literatura⁸ se llega a la conclusión de que se han de reunir tres criterios clínicos antes de plantear la pleurodesis en estas circunstancias: *a)* el derrame ha de ser sintomático; *b)* no debe existir un enclaustramiento pulmonar, de modo que el pulmón ha de ser plenamente reexpandible; *c)* la pleurodesis se ha de reservar para situaciones en que no existe terapéutica adecuada, o en las que la terapia tradicional ha fracasado. Esto puede ocurrir en algunos casos de derrame por insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, quilotórax, linfangiomatosis y lupus sistémico. Personalmente tengo experiencia de tal tratamiento en derrames de origen cardíaco, cirrótico, nefrótico y quiloso, y nuestros resultados aconsejan ser especialmente cautos con el síndrome nefrótico, que provoca edema pulmonar de reexpansión con facilidad, y con el derrame cirrótico, que suele ser insaciable, se observe o no una comunicación macroscópica entre abdomen y cavidad pleural a través del diafragma. El derrame cardíaco refractario puede ser muy agradecido a la pleurodesis, y en el quilotórax es fundamental controlar el flujo de linfa a la cavidad pleural, mediante la adecuada nutrición parenteral.

Pleurodesis en neumotórax

Uno de los objetivos en este caso es tratar la causa, especialmente en el caso del neumotórax espontáneo, pero el segundo es prevenir las posibles recidivas, lo cual no se suele lograr plenamente con la simple resección de bullas (*blebs*) o ampollas enfisematosas, y reclama algún tipo de pleurodesis. Almind et al encontraron en un estudio prospectivo aleatorizado que la incidencia de recidivas tras el tratamiento del neumotórax con un simple drenaje fue del 36%, mientras que en pacientes tratados con tetraciclina fue de un 13%, y de sólo un 8% para el talco⁹. Este último agente despierta no obstante importantes reticencias en el tratamiento del neumotórax, por la posibilidad de dejar secuelas funcionales importantes y/o por el riesgo de complicar notablemente la intervención si ulteriormente se requiriese realizar una toracotomía, a causa de las firmes adherencias que suele provocar. Si bien este último aspecto continúa siendo conflictivo, y por ello sería recomendable no hacer pleurodesis con talco en pacientes jóvenes con enfermedad benigna, el problema de la repercusión funcional parece ser más teórico que real, según se desprende de la experiencia de Viskum et al, quienes no encontraron repercusión funcional significativa en el seguimiento de 99 pacientes sometidos a aplicación del talco por neumotórax espontáneo, durante un seguimiento de 20 años como mínimo¹⁰. Sin embargo, es importante reseñar que en ningún caso se superaron los 5 g de talco (que equivalen aproximadamente a 8-9 ml).

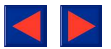
Una indicación de pleurodesis que está cobrando creciente importancia es el tratamiento del neumotórax espontáneo en pacientes con sida, especialmente en aquellos que padecen afectación por *Pneumocistis*

carinii, y que han recibido tratamiento profiláctico con pentamidina. Se han publicado algunos de estos casos en que la pleurodesis ha sido eficaz, y nosotros tenemos también una experiencia positiva al respecto.

Aspectos técnicos de la pleurodesis

Para conseguir una óptima sínfisis pleural se requieren varias condiciones, que podríamos agrupar en mecánicas y biológicas. Las condiciones mecánicas implican la eliminación de la cámara pleural, la completa reexpansión pulmonar y el mantenimiento de una presión negativa lo suficientemente intensa y prolongada como para permitir que las dos hojas pleurales se adhieran de modo consistente. Todo ello se puede conseguir con un drenaje pleural, siempre que posea el suficiente calibre para no obstruirse por coágulos o acodamiento, y que el pulmón no se encuentre totalmente atrapado por una capa de fibrina o tejido tumoral. Si bien este planteamiento teórico es impecable, en la práctica no es fácil predecir cuándo un pulmón está realmente "atrapado" (en ausencia de visión toracoscópica), si no es después de haber intentado su reexpansión, y en muchas ocasiones de modo molesto e incluso peligroso para el paciente. En nuestra experiencia es posible conocer a priori con aceptable precisión si se da esta circunstancia, valiéndonos de la determinación de glucosa y pH en el líquido pleural, de modo que un pH inferior a 7,20 combinado con una glucosa inferior a 60 mg/dl es capaz de predecir la existencia de pulmón atrapado en más del 80% de las ocasiones¹¹. En cuanto a la aplicación de presión negativa, es imprescindible que se haga de modo muy gradual, para evitar la provocación de un edema pulmonar de reexpansión, y luego se ha de llegar tan alto como sea necesario para mantener el pulmón junto a la pared torácica (no es excepcional que nosotros lleguemos a los 300 e incluso 400 mbar, aproximadamente 12 horas después de realizar la pleurodesis). En nuestra experiencia la fase más crítica en la reexpansión se extiende entre las tres primeras horas –en las que hemos dejado el drenaje sólo bajo sello de agua– y la aplicación creciente de presión negativa hasta aproximadamente 100 mbar, lo que solemos conseguir 6 horas más tarde.

Las condiciones biológicas para la realización de pleurodesis implican la aplicación de un agente sinfisante en la cavidad pleural y la existencia de un mesotelio suficientemente funcionante para responder a este estímulo. Con la excepción de la pleurectomía quirúrgica, en que la fibrosis se provoca por mecanismos distintos, se está obteniendo suficiente evidencia en los últimos tiempos de que el mesotelio es el órgano "diana" sobre el que actúa el agente sinfisante, provocando la secreción de una cascada de mediadores de la inflamación que conducen finalmente a la colonización del espacio pleural por fibroblastos y a la activa producción de colágeno¹². Esto implica que el agente sinfisante se ha de distribuir lo más extensamente posible, y que el mesotelio –incluido el de la pleura parietal– no ha de estar tampoco enclaustrado



o destruido por una capa de fibrina o tejido tumoral. En apoyo de esta afirmación viene el hecho de que se necesita tanta menor dosis de agente sinfisante cuanto mayor es la proporción de pleura normal, lo que ocurre significativamente al tratar un neumotórax, en comparación con un derrame pleural recidivante.

Los mecanismos celulares implicados en la pleurodesis permanecen aún bastante confusos en muchos aspectos, si bien parece claro que el mayor protagonismo lo tienen, además de las células mesoteliales, otras células de origen sanguíneo que son reclutadas al espacio pleural mediante quimiotaxis, como las de la serie monocito-macrofágica y los polinucleares neutrófilos. Sin embargo, no debemos perder de vista que la meta final es el asentamiento en la cavidad pleural de suficiente número de fibroblastos, que conduzcan a la fibrosis definitiva. Estas células son reclutadas por un mecanismo denominado "haptotaxis", que implica su desplazamiento en un medio semisólido, dado que su hábitat natural no es la sangre, sino el seno de los tejidos. El sustrato ideal para la haptotaxis es el coágulo de fibrina, cuya formación y permanencia es fundamental para lograr una buena sínfisis pleural, como nosotros hemos demostrado recientemente¹³. Hemos estudiado diferentes parámetros de activación de coagulación y fibrinólisis en el espacio pleural tras la inducción de pleurodesis con talco, y nuestros resultados indican que en los casos de fracaso se produce un incremento muy marcado de la fibrinólisis endopleural, mientras que en los casos favorables se observa una marcada inhibición de aquella, lo que implicaría que la destrucción de la fibrina neoformada tras la instilación del agente esclerosante y colocación del drenaje provocaría la pérdida del sustrato para la llegada y proliferación de los fibroblastos, conduciendo en consecuencia al fracaso de la técnica. Otro hallazgo significativo en nuestro estudio ha sido la demostración de una potente activación de la coagulación endopleural con el solo estímulo de la introducción del toracoscopia y posterior colocación de un tubo de drenaje, lo que explicaría la reconocida eficacia sinfisante de éste por sí solo en hasta un 60% de los casos¹⁴.

La elección del agente sinfisante se ha convertido ya casi en un tema tópico de debate, y considero que no es este el lugar en que corresponde hacer una valoración crítica de cada una de las numerosas sustancias usadas a lo largo de la historia. En los últimos años las más destacadas han sido el clorhidrato de tetraciclina, el talco y la bleomicina; mención aparte merece la cola de fibrina, de la que hablaremos más adelante. La bleomicina tiene el inconveniente de su coste y potencial toxicidad, y no hay series amplias que demuestren una eficacia demasiado alta. Respecto al talco, su impopularidad en Estados Unidos y el importante influjo que la cultura médica anglosajona ejerce en muchas ocasiones sobre nuestros puntos de vista ha colocado tradicionalmente a la tetraciclina como el agente de elección, según se afirma reiteradamente^{15,16}. Sin embargo, al haberse suspendido la fabricación de la tetraciclina en 1991 (lo que implica su

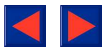
desaparición a medio plazo como agente sinfisante, una vez que se agoten los *stocks*), quedan como alternativas el talco, algunos derivados de las tetraciclinas—como minociclina y doxiciclina— y bleomicina principalmente, y ninguna de ellas ha mostrado mayor eficacia que el talco. Por otro lado, hay ya algunos estudios controlados, realizados a ambos lados del Atlántico, que muestran la mayor eficacia del talco^{9,17-19}. El mayor inconveniente real de éste estriba en que su superior rentabilidad se ha asociado habitualmente a la aplicación mediante toracoscopia, lo que limita notablemente su uso a causa de la no excesiva difusión de esta técnica. Sin embargo, es posible realizar pleurodesis con talco pulverizado a través de un tubo de drenaje, tras extraer completamente todo el líquido pleural y dejando colapsar el pulmón por unos momentos, mientras se realiza la aplicación, remedando así la técnica de aplicación toracoscópica.

Respecto a la aplicación de cola de fibrina para conseguir sínfisis pleural, su mayor inconveniente es el coste, y podría tener una indicación en el tratamiento toracoscópico del neumotórax²⁰. El derrame pleural recidivante es sin embargo peor candidato para esta terapéutica, por requerir mayor cantidad de adhesivo, y también probablemente porque la fibrinólisis endopleural—muy acentuada cuando hay abundantes lesiones neoplásicas— anularía con rapidez su acción.

Un problema general en relación con la pleurodesis es la valoración de la eficacia de los distintos tratamientos. Hoy día se tiende a considerar como éxitos verdaderos sólo a aquellos pacientes en que se consigue una eliminación permanente del derrame pleural. Los llamados "éxitos parciales" (casos en que se observa sólo una recidiva parcial del derrame) son de difícil clasificación, y si bien suponen un alivio en el tratamiento de estos pacientes, en ellos no se ha logrado la adherencia completa de las dos hojas pleurales, que constituye el objetivo primordial de la técnica que se está valorando. Por consiguiente, pensamos que no se deben tomar en consideración a la hora de evaluar las distintas técnicas, aunque tengan una indudable importancia clínica en cuanto al control parcial del problema.

Perspectivas futuras

Un mejor conocimiento de los mecanismos de la pleurodesis contribuiría indudablemente a la optimización de la técnica, y por ello constituye una de las principales líneas de investigación de nuestro grupo. La superior eficacia del talco podría estar directamente ligada a la sustancia en sí, pero también a la modalidad de aplicación. Un matiz diferencial del talco con otros sinfisantes es que durante un tiempo variable se expone la cavidad pleural al aire atmosférico en el transcurso de la toracoscopia, y Thorsrud demostró experimentalmente hace cerca de 30 años que este simple factor provocaba significativas modificaciones en el tejido pleural²¹. Otro aspecto que diferencia al talco de otros agentes es su aplicación en forma de partículas sólidas pulverizadas, que podría inducir



una respuesta específica por parte del mesotelio y la población macrofágica pleural a través de su fagocitosis. El grupo de la Dra. Antony en Indianápolis ha demostrado recientemente este fenómeno, y la subsiguiente liberación de interleucina-8 a partir de las células mesoteliales cultivadas²². Observaciones aún no publicadas, y fruto de uno de nuestros estudios en colaboración con este grupo, indican que también in vivo se produce la misma reacción, muy pocas horas después de tratar a nuestros pacientes con talco.

La demostración del papel del sistema de coagulación-fibrinólisis endopleural en la pleurodesis podría conducirnos en el futuro a la aplicación local de un agente inhibidor de la fibrinólisis concomitantemente con el agente esclerosante, y ello podría conseguir una mejoría de la eficacia clínica de los agentes sinfisantes. Obviamente, será necesario descartar una repercusión sistémica de las alteraciones inducidas en el balance coagulación-fibrinólisis endopleural, antes de intentar cualquier terapia antifibrinolítica local. De otro modo –y desconocemos por ahora si de hecho se están produciendo estas alteraciones en la sangre cada vez que realizamos una pleurodesis con cualquier agente– podríamos provocar un peligroso estado de hipercoagulabilidad en nuestros pacientes, que habrá que evitar a toda costa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cantó A, Arnau A, Guijarro R, Fernández Centeno A, Martorell A. Actitud quirúrgica en el carcinoma broncopulmonar que se acompaña de un derrame pleural homolateral. Arch Bronconeumol 1992; 28:332-336.
2. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions. Ann Intern Med 1988; 108:345-349.
3. Rodríguez Panadero F, López Mejías J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. Am Rev Respir Dis 1989; 139:663-667.
4. Reshad K, Inui K, Takeuchi Y, Takahashi Y, Hitomi S. Treatment of malignant pleural effusion. Chest 1985; 88:393-397.
5. American College of Chest Physicians. Current issues in pleurodesis. Pulmonary perspectives 1991; 8, 2:9-10.
6. Rodríguez Panadero F, Borderas Naranjo F, López Mejías J. Pleural metastatic tumors and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. Eur Respir J 1989; 2:366-369.
7. Sánchez Armengol MA, Rodríguez Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. Report of 125 cases. Chest 1993; 104:1.482-1.485.
8. Sudduth C, Sahn SA. Pleurodesis for nonmalignant pleural effusions. Recommendations. Chest 1992; 102:1.855-1.860.
9. Almind M, Lange P, Viskum K. Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis. Thorax 1989; 44:627-630.
10. Viskum K, Lange P, Mortensen J. Long term sequelae after talc pleurodesis for spontaneous pneumothorax. Pneumologie 1989; 43:105-106.
11. Rodríguez Panadero F, Pereira Vega A, Sánchez Gil R. Trapped lung can be predicted before attempting pleurodesis. Eur Respir J 1990; 3 Suppl 10:247.
12. Antony VB, Sahn SA, Mossman B, Gail DB, Kalica A. Pleural cell biology in health and disease. Am Rev Respir Dis 1992; 145:1.236-1.239.
13. Rodríguez Panadero F, Segado A, Martín J, Valenzuela F, Ayerbe R. Endogenous pleural fibrinolysis is associated with failure of thorascopic talc pleurodesis. Eur Respir J 1993; 6 Suppl 17:524s.
14. Sorensen PG, Svendsen TL, Enk B. Treatment of malignant pleural effusion with drainage with and without instillation of talc. Eur J Respir Dis 1984; 65:131-135.
15. Martínez Moragón E, Aparicio Urtasun J, Sanchis Aldás J, Fullana Monllor J, Sanchis Moret F, Montalar Salcedo J et al. Pleurodesis con tetraciclinas en el tratamiento del derrame pleural maligno. Estudio retrospectivo de 91 casos. Med Clin (Barc) 1993; 101:201-204.
16. Caminero Luna JA. Pleurodesis. Med Clin (Barc) 1993; 101:212-215.
17. Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN. Comparison of insufflated talc under thorascopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105:743-748.
18. Bresticker MA, Oba J, LoCicero J, Greene R. Optimal pleurodesis: A comparison study. Ann Thorac Surg 1993; 55:364-367.
19. Rodríguez Panadero F, Sánchez Gil R. Pleurodesis en derrames malignos. En: Rodríguez Panadero F, editor. Patología pleural. Barcelona: Ediciones Doyma, S.A., 1993; 87-92.
20. Hauck H, Bull PG, Pridun N. Complicated pneumothorax: Short-and long-term results of endoscopic fibrin pleurodesis. World J Surg 1991; 15:146-150.
21. Thorsrud GK. Pleural reaction to irritants. Acta Chir Scand 1965; 335:11-25.
22. Hartman DL, Godbey SW, Yu L, Antony VB. Talc stimulates interleukin-8 release by human mesothelial cells (HPMC) *in vitro*. Am Rev Respir Dis 1993; 147, 4(2):A797.