

PLEURODESIS: INDICACIONES, TECNICAS Y RESULTADOS

J.J. RIVAS DE ANDRES*, A. CANTO y J. MOYA

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Juan Canalejo. La Coruña*.
Servicio de Patología Aparato Respiratorio y Cirugía Torácica. Hospital de Bellvitge «Prínceps d'Espanya». Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Se revisan las indicaciones, técnicas y agentes utilizados en la producción de pleurodesis.

El talco y el clorhidrato de tetraciclina obtienen los mejores resultados con el menor índice de morbilidad. Se propone como método de elección el talcage por toracoscopia o el clorhidrato de tetraciclina introducido por drenaje torácico.

Arch Bronconeumol 1984; 20:256-263

Definición

Podríamos definir la pleurodesis como aquella acción sobre la cavidad pleural, que trae como resultado, la fusión estable de pleura parietal y visceral, obtenida por diversos métodos y agentes.

Recuerdo histórico

En 1906, Spengler¹ hace el primer intento de pleurodesis al introducir nitrato de plata en un paciente con neumotórax. Posteriormente, en 1935, Bethune² en un trabajo experimental se convierte en precursor del talcage. En 1945, Müller³ introduce por primera vez un isótopo radioactivo, el Zn⁶³, en el tratamiento de la carcinomatosis pleural y peritoneal. Karnofsky⁴ en 1948, es el primero en introducir la mostaza nitrogenada en las cavidades serosas, después de comprobar su efecto por vía sistémica; aunque es necesario esperar a 1954⁵ para obtener los primeros resultados clínicos. Bateman⁶ en 1955 utiliza Thio-Tepa. Por unos trabajos que demostraban la acción citotóxica de la quinacrina sobre cultivos tisulares de diferentes tumores,

Recibido el 38-6-1983 y aceptado el 14-7-1984.

The indications, technique and results for pleurodesis

The indications, techniques and agents used for pleurodesis are reviewed.

Talcum powder and tetracycline chlorhydrate will furnish the most satisfactory results with the lowest morbidity.

The two recommended methods are thoracoscopy with talcum powder or tetracycline chlorhydrate introduced through thoracic drainage.

Gelhorn⁷ en 1961, la utiliza intrapleuralmente. Por último Rubinson y Bolooki⁸ hacen en 1972 la aportación más reciente, al introducir un nuevo agente esclerosante, la tetraciclina.

Todos estos agentes sinfisantes y alguno más, han sido utilizados en diversas patologías y por diferentes métodos.

Indicaciones

Dentro de las indicaciones de pleurodesis, hay una fundamental: los derrames pleurales malignos; y otras menos frecuentes, pero no por ello menos importantes: el neumotórax espontáneo, el quilotórax, los derrames pleurales que acompañan a la cirrosis hepática, derrames pleurales en el síndrome nefrótico, empiema, etc. (tabla I).

1) Indicación fundamental: derrame pleural maligno (DPM)

La pleurodesis aumenta la calidad de vida en muchos de los pacientes neoplásicos que padecen el insidioso problema de un DPM recidivante.

— *Incidencia:* En la actualidad, el DPM es la primera causa de derrame pleural en el adulto^{9,10},



gracias a técnicas como la toracoscopia¹¹, que han hecho disminuir el capítulo de los derrames idiopáticos o de origen desconocido. Dentro de los DPM, los secundarios a carcinoma de mama, pulmonar o linfomas, son los más comunes¹²⁻¹⁴.

— **Etiopatogenia:** Varios son los procesos¹² que desencadenan la producción de un DPM, pero en cualquier caso, son situaciones que se beneficiarán de una sinfisis pleural.

- Irritación por afectación tumoral 1.^a ó 2.^a → proceso inflamatorio ↑K (permeabilidad capilar).
- 2.^o a la neumonitis distal producida por obstrucción bronquial tumoral.
- Afectación de adenopatías mediastínicas con obstrucción difusa de los linfáticos subpleurales.
- Obstrucción del retorno venoso ↑P cap (presión hidrostática capilar) en pleura visceral → derrame.
- Hipoproteïnemia.
- Post-irradiación.

— **Diagnóstico:** Revisando estos 6 factores etiopatogénicos podemos sacar dos conclusiones: 1. Solamente en el primer apartado podremos encontrar una citología (+) y no siempre. 2. El intento de estudiar estos derrames por citología del líquido y biopsias pleurales a ciegas, nunca conseguirá los resultados de la toracoscopia^{15,16}, que están siempre por encima del 90 % y que además nos permite practicar una pleurodesis en el mismo acto¹⁷.

— **Tratamiento:** El tratamiento local¹⁸⁻²⁰, de los DPM, procurando paliar la sintomatología de estos pacientes, comienza hace años pero es a partir de los 50, cuando las publicaciones empiezan a ser numerosas y con resultados más significativos²¹⁻²⁷.

En este tratamiento local, se han utilizado diversas técnicas y agentes intracavitarios que vamos a estudiar más detenidamente (tabla II).

1. Toracentesis

El intento de solucionar un DPM por medio de toracentesis repetidas, aisladas o como método de instilación intrapleural de algún agente sinfisante, generalmente va acompañado del fracaso. La recidiva es la norma¹³. La práctica de toracentesis repetidas no está exenta de complicaciones: pérdida de proteínas y electrolitos, así como posibilidad de hacer un neumotórax, empiema o tabicaciones. Debe quedar reservada para el paciente en estado terminal o previa a la toracoscopia en caso de que exista disnea importante.

2. Drenaje torácico

Esta técnica, utilizada sola, no parece obtener unos resultados muy brillantes^{13,22,28}. Solamente se resuelven el 50 % de los casos así tratados; pero

TABLA I
Pleurodesis: indicaciones

1) FUNDAMENTAL	Derrame pleural maligno
2) OTRAS	Neumotórax espontáneo
	Quilotórax
	Derrame pleural en cirrosis
	Derrame pleural en síndrome nefrótico
	Empiema

TABLA II

Derrame pleural maligno: tratamiento local

Toracentesis
Drenaje torácico
Radioterapia
Pleurectomía
Terapéutica intracavitaria:
— Mostaza nitrogenada y derivados, Thio-Tepa, 5-fluoruracilo, bleomicina, adriamicina
— Radioisótopos
— Quinidrina
— Talco
— Tetraciclina
— Otros: hidróxido de Na, <i>Corynebacterium parvum</i> , enzimas, progestágenos, iscador, sangre, etc.

aumenta su rentabilidad al añadir alguno de los agentes sinfisantes²⁹. También existe la posibilidad de perder gran cantidad de proteínas y de producir un empiema si el drenaje es mantenido mucho tiempo.

3. Radioterapia

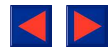
En la década de los 40, junto con la toracentesis, eran las únicas armas terapéuticas. Desafortunadamente, las dosis necesarias para ser efectivas producían lesiones en la piel y fibrosis pulmonar. Sin embargo, con el material y técnicas actuales se han conseguido resultados mucho más esperanzadores³⁰. Una indicación clara de irradiación mediastínica, serían los derrames pleurales que acompañan a los linfomas³¹.

4. Pleurectomía

Es una técnica quirúrgica que ha mostrado una efectividad en el 99 % de los casos tratados por este método^{13,14,32,33}, pero a costa de una mortalidad del 6 a 10 %, y una morbilidad del 23 %. Por todo ello, debería quedar reservada para el caso de un paciente con estado general bueno, tumor primario bajo control y fracaso de otros agentes intrapleurales.

5. Terapéutica intracavitaria

Hay todo un arsenal de agentes que se han utilizado intrapleuralmente.



a) En primer lugar tenemos un grupo, que se ha empleado en la quimioterapia antineoplásica por vía sistémica:

Mostaza nitrogenada (MN)

Ya se ha comentado con anterioridad que fue Karnofsky en 1948⁴, el primero en utilizarla como tratamiento paliativo del carcinoma.

Mecanismo de acción: basados en su acción citostática por vía sistémica (Wintrobe 1948), e incluso por su misma acción en cultivos de células tumorales³⁴, se pensó en la posibilidad de su efecto local. Trabajos posteriores³⁵⁻³⁷, incluso algunos con exámenes necrópicos, demostraron que los implantes tumorales en la pleura seguían intactos y, sin embargo, la desaparición del derrame era total, gracias a una pleuritis obliterativa con adhesión de ambas pleuras. Así, lo que producía la MN aplicada intrapleuralmente, era una irritación con destrucción de las células mesoteliales de ambas pleuras, con posterior proliferación de fibroblastos que provocaba una sínfisis pleural. Este mecanismo de acción es aplicable a los demás agentes citostáticos usados intrapleuralmente.

Método: las primeras publicaciones^{5,18,38,41}, utilizaban la toracentesis para introducir la MN. Esto explicaba en parte, los malos resultados obtenidos. Ya en 1964⁴², se piensa en la posibilidad de utilizar un catéter. Leininger en 1959³⁷, demuestra la necesidad de colocar un drenaje torácico que vacíe completamente de líquido la cavidad pleural antes de introducir la MN, y que conectado a un sistema de aspiración, haga contactar las pleuras y favorezca así la pleuritis adhesiva necesaria. Otros autores^{13,19}, confirman estos resultados. La dosis habitualmente empleada era de 10 mg, dos días seguidos³⁷, o 0,4 mg/kg en 1 o 2 dosis¹³.

Efectos secundarios: generalmente, en relación con la dosis y sobre todo si se recibe simultáneamente por vía sistémica. Lo más habitual, dolor local, náuseas, vómitos, hipertermia y leucopenia transitoria^{13,18,37}.

Resultados: bastante dispares, dependiendo del método utilizado. Algunos trabajos son poco representativos. En un 52 % de los pacientes tratados los resultados eran buenos²⁷.

Thio-Tepa

Bateman en 1955⁶, es el primero en utilizarla.

Su mecanismo de acción es igual al de la MN, comprobado por un trabajo experimental de Thorud en 1965⁴³, que demostró la aparición de adhesiones pleurales cuando las inyecciones eran repetidas tres veces.

Los efectos secundarios son similares a los de la MN.

También se comprobaron mejores resultados al utilizar drenaje torácico⁴⁴. La mayoría de los tra-

bajos^{6,14,19,44-46} poseen experiencia con menos de 20 casos, salvo Anderson⁴⁷ con 86 pacientes.

En un 47 % de los casos tratados con Thio-Tepa los resultados fueron óptimos²⁷.

5-Fluoruracilo

Sólo hay un trabajo interesante⁴⁸. Puede aparecer con su utilización náuseas y leucopenia transitoria. Los resultados fueron buenos en el 58 % de los pacientes.

Por último, antibióticos con acción oncolítica como son la bleomicina⁴⁹⁻⁵¹, y la doxorubicina (Adriamicina)^{52,53}. También hay referencias concretas a algún derivado de la MN, como es la ciclofosfamida^{14,25}, el clorambucil⁵⁴ y la mustina⁵⁵.

b) Radioisótopos

Parece ser que el primero en utilizarlos como tratamiento de la carcinomatosis pleural y peritoneal, fue Müller en 1945³ con el Zn⁶³. Posteriormente⁵⁶ se introduce el Au¹⁹⁸, que probablemente sea el agente intrapleural que más atención ha merecido^{25,39,57-66}. Otros isótopos utilizados son el ytrium⁹⁰⁶² y el Cr³²PO₄, que es más barato y menos peligroso, convirtiéndose en el de elección para instilación intrapleural^{14,19,29,67-69}.

Igualmente se comprobó que utilizados por drenaje torácico, mejoraban los resultados²⁹, aunque sin diferir mucho de los tratados únicamente con drenaje. Resultados buenos en el 55 %.

En cuanto al mecanismo de acción, se pensó en la radiación directa de las células tumorales, pero más tarde se comprobó que su acción sinfisante era debida a la irritación pleural y posterior fibrosis.

Como efectos secundarios más frecuentes, náuseas, vómitos y fiebre, pasajeros^{70,71}.

En la utilización de los radioisótopos hay una serie de desventajas como son su elevado coste, el riesgo de irradiación del paciente y personal auxiliar, así como la imposibilidad de ser empleado en todos los hospitales⁷²⁻⁷⁴. Todo ello acompañado de unos resultados poco alentadores.

c) Quinacrina

La quinacrina (Atebrina), es un antimalárico de síntesis utilizado profusamente durante la II Guerra Mundial.

El primero en usarla para el tratamiento paliativo de los derrames neoplásicos fue Gelhorn en 1961⁷, basado en la acción citotóxica que encontró en cultivos tisulares de diferentes tumores.

Mecanismo de acción: nuevamente se comprobó, incluso por estudios necrópicos⁷⁵, que su efecto era debido a la reacción inflamatoria y pleuritis adhesiva subsiguiente, con fibrosis y engrosamiento pleural.



El método utilizado fue la toracentesis repetida⁷⁶⁻⁷⁹, o el drenaje torácico⁸⁰⁻⁸². La dosis generalmente eran 200 mg en 3 días sucesivos^{75,77,80}, o dosis única de 400 a 1.500 mg⁸⁰.

Es el agente que presenta mayor número de efectos secundarios y más graves, debido a que es un estimulante cortical por inhibición de la colinesterasa^{83,84}: ansiedad, excitación, alucinaciones, convulsiones, e incluso hay descrito un caso de muerte en «status epiléptico»⁸⁵. También hay efectos comunes a otras sustancias como son: náuseas y vómitos, dolor local, fiebre, que ocurren aproximadamente en la mitad de los casos⁸⁶.

Los resultados con la quinacrina son mucho mejores²⁷. Buenos en el 80 % de los casos en que se utilizó^{80,82,87-89}, pero a costa de esa gran morbilidad y el riesgo de mortalidad que ya se ha comentado. Estas complicaciones van a depender de la dosis utilizada y de un factor de predisposición individual.

d) Talco

El precursor del talcage fue Bethune en 1935², en un trabajo experimental. Sin embargo, no se utilizó en los DPM hasta 1958⁹⁰.

El talco es un silicato magnésico hidratado: Mg₆(Si₂O₅)₄(OH)₄, cuya composición aproximada es de 63,5 % de sílice, 31,7 % magnesio y 4,8 % de agua.

Una vez se comprobó que los agentes introducidos en la pleura no era necesario que tuvieran acción citotóxica o citostática, y que lo realmente importante era su capacidad de producir una sinequía pleural rápida y persistente, se pensó en las posibilidades del talco como agente sinfisante.

Ya Thorsud⁴³, en sus trabajos experimentales, explicaba cómo era absolutamente necesario para producir una sínfisis pleural, el que se lesionaran las células mesoteliales de la pleura visceral, pues era ésta la que protegía frente a la reacción inflamatoria, con un flujo constante de líquido de la pleura visceral a la cavidad pleural, cometido perfectamente cumplido por el talco.

Grabowski⁹¹ haciendo un estudio sobre los factores físico-químicos del talco y recogiendo experiencias anteriores^{92,93}, concluye que la magnitud de la reacción inflamatoria depende más de la longitud de las partículas que de la composición del talco, y que las menores de 3 micras no tienen casi efecto fibrogénico.

En casi todos los trabajos primitivos, la técnica de talcage era por toracotomía^{12,36,94-97} o por medio de dos drenajes torácicos^{36,98,99}. Ambos métodos se realizaban bajo anestesia general y con una mortalidad no despreciable del 9 %. Esta fue una de las causas por las que el talcage no se difundió más, a pesar de ser el método que mejores resultados obtenía. El panorama cambió al popularizarse la técnica propugnada por Chambers^{90,100,101} de insti-

TABLA III
Pleurodesis: resultados

Toracentesis	10 %
Thio-Tepa	47 %
Mostaza nitrogenada	52 %
Drenaje	55 %
Radioisótopos	55 %
Quinacrina	80 %
Tetraciclina	87 %
Talco	90 %
Pleurectomía	99 %

lación de talco en suspensión por medio de drenaje torácico bajo anestesia local, técnica revitalizada en 1976 por Adler¹⁰².

En la actualidad, el método de elección para nosotros y otros grupos de trabajo, es el talcage con talco en polvo estéril, introducido por toracosco- pia bajo anestesia local^{17,97,103-108} o neuroleptoanalgesia. Los óptimos resultados, siempre por encima del 90 % y su escasa morbilidad: febrícula pasajera y dolor local, hacen que sea el método más usado.

e) Tetraciclina

En 1972 Rubinson y Bolooki⁸ introducen este nuevo agente esclerosante.

El mecanismo de acción lo conocemos gracias a un trabajo experimental de Shan y Potts¹⁰⁹, según el cual, el pH de la solución de clorhidrato de tetraciclina no tamponada es de 2,5, lo que unido a su naturaleza química, provoca una destrucción de la superficie mesotelial, comenzando un proceso reparativo de la pleura que conduce a la fibrosis. Posteriormente, estos mismos autores¹¹⁰ hacen un estudio comparativo sobre el pH de los agentes esclerosantes, comprobando que el más ácido es el clorhidrato de tetraciclina tamponada = 2.

Una vez más se obtienen mejores resultados utilizando el drenaje torácico. La dosis habitualmente empleada es de 500 mg, pudiendo subir la dosis a 1 g en caso de fracasar el primer intento^{44,111,112}.

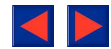
Como complicaciones transitorias, hipertermia y dolor local, que puede ser paliado al añadir lidocaína a la solución¹¹³.

Es un agente que se está mostrando muy eficaz y cuyos resultados son óptimos en el 87 % de los casos tratados²⁷.

f) Por último un grupo de agentes menos empleados.

Hidróxido de Na¹¹⁴, *Corynebacterium parvum*¹¹⁵⁻¹¹⁹, enzimas^{25,120}, progestágenos¹²¹, iscador (preparación de muérdago), sangre, etc.

La tabla III es un estudio comparativo de los resultados obtenidos por los diferentes métodos utilizados para producir una pleurodesis, como tratamiento paliativo en el derrame pleural maligno recidivante.



2) Otras indicaciones

A) Neumotórax espontáneo (NE)

Ya hemos visto como el primer intento de practicar una pleurodesis en un neumotórax lo realizó Spengler en 1906, con nitrato de plata¹.

Es interesante reseñar un trabajo de Sweringa en el que recopila la experiencia de 12 autores con un total de 730 pacientes, comparando tres técnicas: a) el drenaje simple (20 % de recidivas), b) talcage, generalmente por toracoscopia (7,7 % de recidiva), y c) toracotomía (0 % de recidiva). Siguiendo esta línea^{122,123} somos cada vez más intervencionistas en el NE, siendo partidarios de la toracoscopia como método eficaz de diagnóstico etiopatogénico, y de la toracotomía axilar con abrasión pleural y resección de bullas en los casos comprobados por toracoscopia o en las recidivas de los casos tratados con drenaje aspirativo. Reservando el talcage o las tetraciclinas^{124,125} para aquellos pacientes, que por su situación clínica o funcional no son subsidiarios de cirugía.

El talco ha sido muy utilizado, ya sea en polvo o suspensión, por medio de toracoscopia^{106,126} o por drenaje torácico¹²⁷⁻¹²⁹.

En cuanto a los peligros de degeneración maligna, Harley comenta⁹⁹, que durante 25 años de uso, nunca tuvo ningún caso. Wagner en un trabajo experimental con ratas, comprueba que 48 expuestas al asbesto, desarrollaron mesotelioma 18, pero otras 48 con talco intrapleural, no presentaron dicha malignización. Asimismo la pérdida de función pulmonar es prácticamente imperceptible^{12,130}. No obstante, ante el riesgo potencial de desarrollar un mesotelioma pleural maligno, a pesar de usar talco purificado, pensamos que es mejor reservarlo para los procesos pleurales neoplásicos.

Se han publicado tres casos de ARDS¹³¹, en pacientes sometidos a pleurodesis con talco, que probablemente estén en relación con la cantidad de talco y la posible presencia de contaminantes, tal como sugiere Weissberg¹³².

Otras sustancias empleadas han sido la quinaquina¹³³ y el nitrato de plata^{134,135}.

B) Quilotórax

Puede presentarse a consecuencia de un traumatismo torácico, como complicación de la cirugía, y más frecuentemente acompañando a un linfosarcoma u otras tumoraciones.

Para su tratamiento se ha invocado la radioterapia¹³⁶, la ligadura del conducto torácico, la pleuroectomía, el drenaje torácico simple, terapéuticas médicas encaminadas a descomprimir los linfáticos torácicos como son: la nutrición parenteral y la nutrición oral con triglicéridos de cadena media que se absorben más por el sistema porta, los diuréticos para disminuir la presión en el SVC, etc.

También en esta patología la pleurodesis puede jugar un papel importante. El agente más utilizado y con mejores resultados es el talco^{137,138}. En otro tiempo se usó la mostaza nitrogenada¹³⁹.

C) Derrame pleural en cirrosis

La presencia de un derrame pleural generalmente derecho, en un paciente portador de cirrosis hepática, tiene una incidencia que oscila del 0,4 al 5,4 % de los casos¹⁴⁰. El tratamiento de estos derrames, en principio tiene que ser puramente médico, a base de restricción hidrosalina, administración de serolalbúmina, diuréticos enérgicos más espironolactona. También en estos casos se ha practicado pleurodesis, siendo el talco¹⁰⁴ y la tetraciclina^{112,141} los más empleados. En todo caso, debe realizarse después de un tratamiento médico correcto y en el momento de mayor compensación clínica posible.

D) Derrame pleural en el síndrome nefrótico

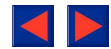
Se ha publicado algún paciente resuelto con tetraciclinas¹⁴².

E) Empiema

Quizá sea ésta la aportación más reciente y al mismo tiempo sorprendente en el campo de la pleurodesis. Se debe a Weissberg, que en la Reunión Internacional de Toracoscopia (Marsella 1980), comunicó su experiencia de talcage en tres pacientes con empiema, obteniendo buenos resultados. Será necesario un mayor número de casos para su mejor valoración.

BIBLIOGRAFIA

1. Spengler L. Zur Chirurgie des Pneumothorax: Mitteilung über 10 eigene Fälle von geheilten tuberkulösen Pneumothorax, verbunden in 6 Fällen mit gleichzeitiger Heilung der Lungentuberkulose. Beitr Z Klin Chir 1906; 49:68-89.
2. Bethune N. Pleural poudrage — a new technique for the deliberate production of pleural adhesions as a preliminary to lobectomy. J Thorac Surg 1935; 4:251-261.
3. Müller JH. Über die Verwendung von künstlichen radioaktiven Isotopen zur Erzielung von localisierten biologischen Strahlenwirkungen. Experientia 1945; 1:199-200.
4. Karnofsky DA, Abelman WH, Craver LF. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma: with particular reference to bronchogenic carcinoma. Cancer 1948; 1:634-656.
5. Albertelli J, Monaco H, O'Connor T. Mostaza nitrogenada en cavidades serosas para el tratamiento de tumores malignos avanzados. Prensa Med Argent 1954; 41:201-205.
6. Bateman JC, Moulton B, Larsen NJ. Control of neoplastic effusion by phosphoramidate chemotherapy. AMA Arch Intern Med 1955; 95:713-719.
7. Gelhorn A, Zaidenweber J, Ultman J, Hirschberg E. The use of Atabrine (Quinacrine) in the control of recurrent neoplastic effusions. Dis Chest 1961; 39:165-176.
8. Rubinson RM, Bolooki H. Intrapleural tetracycline for



control of malignant pleural effusion: a preliminary report. *South Med J* 1972; 65:847-849.

9. Storey DD, Dines DE, Coles DT. Derrame pleural: un problema diagnóstico. *JAMA (Ed Esp)* 1976; 2:pág 999.

10. Hirsch A, Ruffie P, Nebut M. Pleural effusion: laboratory test in 300 cases.

11. Cantó A, Blasco E, Casillas M, Zarza AG, Padilla J, Pastor J, Tarazona V, Paris F. Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusions. *Throax* 1977; 32:550-554.

12. Starkey GW. Recurrent malignant pleural effusions. *N Engl J Med* 1964; 270:436-438.

13. Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 1974; 33:916-922.

14. Chermow B, Sahn SA. Afección carcinomatosa de la pleura: estudio de 96 pacientes. *Am J Med (Ed Esp)* 1977; 6:366-373.

15. Cantó A, Blasco E, Casillas M, Garcia-Zarza A, Pastor J, Tarazona V, Paris F. Toracosopia diagnóstica. *Arch Bronconeumol* 1976; 12:24-27.

16. Sueiro A, Villamor J, Delgado AE, Serrano J, Ortiz J. La toracosopia y biopsia pleural en los derrames pleurales no supurados. *Arch Bronconeumol* 1977; 13:7-11.

17. Cantó A, Rivas J, Saumench J, Morera R, Moya J. Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown origin. *Chest* 1983; 84:176-179.

18. Taylor L. A catheter technique for intra-pleural administration of alkylating agents: a report of ten cases. *Am J Med Sci* 1962; 244:706-716.

19. Frachia AA, Knapper WH, Carey JT, Farrow J. Intra-pleural chemotherapy for effusion from metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1970; 26:626-629.

20. Curró S. Local chemotherapy of neoplastic pleural and peritoneal effusion. *Panminerva Med* 1974; 16:91-92.

21. Ultman JE. Diagnostic and treatment of neoplastic effusion. *Cancer* 1962; 12:42-50.

22. Lambert CJ, Shah HH, Urschel HC. The treatment of malignant pleural effusions by closed trocar tube drainage. *Ann Thorac Surg* 1967; 3:1-5.

23. Malignant pleural effusions. Leading Articles. *Brit Med J* 1968; 3:202.

24. Dollinger MR. Management of recurrent malignant effusions. *Cancer* 1972; 22:138-147.

25. Titscher R, Kokron O, Letnansky K. Zur lokalen Therapie maligner Pleurarergüsse. *Wien Klin Woch* 1973; 85:338-340.

26. Alan J. Pleural effusion in malignant form. *Ann Intern Med* 1978; 88:532-537.

27. Austin EH, Flye MW. The treatment of recurrent malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 1979; 28:190-203.

28. Braun EM, Schlang HA. Large-tube drainage of malignant pleural effusion. *NY State J Med* 1975; 75:1550-1551.

29. Izbicki R, Weyhing BT, Baker L, Caoili EM, Vaitkevicius VK. Pleural effusion in cancer patients — A prospective randomized study of pleural drainage with the addition of radioactive phosphorous to the pleural space vs pleural drainage alone. *Cancer* 1975; 36:1511-1518.

30. Strober SJ, Klotz E, Kuperman A. Malignant pleural disease — A radiotherapeutic approach to the problem. *JAMA* 1973; 226:296-299.

31. Weick JK, Kiely JM, Harrison EG. Pleural effusion in lymphoma. *Cancer* 1973; 31:848-853.

32. Jensik R, Cagle JE, Milloy F. Pleurectomy in the treatment of pleural effusion due to metastatic malignancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 46:322-330.

33. Martini N, Bains MS, Beattie EJ. Indications for pleurectomy in malignant effusion. *Cancer* 1975; 35:734-738.

34. Di Paolo JA, Franklin H, Gallagher J. The use of human tumor effusions in primary culture for testing chemotherapeutic compounds. *Cancer* 1964; 17:391-394.

35. Mark JBD, Goldberg IS, Montague AC. Intrapleural mechlorethamine hydrochloride therapy for malignant pleural effusion. *JAMA* 1964; 187:858-860.

36. Pearson FG, McGregor DC. Talc poudrage for malignant pleural effusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 51:732-738.

37. Leininger BJ, Barker WL, Langton HT. A simplified method for management of malignant pleural effusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 58:758-763.

38. Weisberger AS, Levine B, Storaasli JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *JAMA* 1955; 159:1704-1708.

39. Bonte FJ, Storaasli JP, Weisberger AS. Comparative evaluation of radioactive colloidal gold and nitrogen mustard in the treatment of serous effusions of neoplastic origin. *Radiology* 1956; 67:63-66.

40. Levison VB. Nitrogen mustard in palliation of malignant effusions. *Br Med J* 1961; 1:1143-1145.

41. Shea FP. Nitrogen mustard for control of malignant effusions. *Harper Hosp Bull* 1962; 2:239-243.

42. Kinsey DL, Carter D, Klasenn KP. Simplified management of malignant pleural effusion. *Arch Surg* 1964; 89:389-392.

43. Thorsud GK. Pleural reactions to irritants — An experimental study with special references to pleural adhesions and concrescence in relation to pleural turnover of fluid. *Acta Chir Scand (Suppl)* 1965; 355:39-50.

44. Lees AW, Hoy W. Management of pleural effusions in breast cancer. *Chest* 1979; 75:51-53.

45. Schwandt P, Ehrhart H. Localbehandlung von karcinomatösen Ergüssen mit Triäthylen-Thiophosphoramid (Thio-Tepa). *MMW* 1966; 50:2535-2539.

46. Mejer J, Mortensen KM, Hansen HH. Mepacrine hydrochloride in the treatment of malignant pleural effusion. *Scand J Resp Dis* 1977; 58:319-328.

47. Anderson AP, Brincker H. Intracavitary Thio-Tepa in malignant pleural and peritoneal effusions. *Acta Radiol (Ther) (Stockh)* 1968; 7:369-378.

48. Shurland LG, Weisberger AS. Intracavitary 5-fluoruracil in malignant effusions. *Arch Intern Med* 1965; 116:431-433.

49. Cunningham TJ, Olson KB, Horton J. A clinical trial of intravenous and intracavitary bleomycin. *Cancer* 1972; 29:1413-1419.

50. Cunningham TJ, Horton J, Olson KB. Intracavitary bleomycin in the treatment of malignant effusions. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1972; (abstract-496) pág. 194.

51. Paladine W, Cunningham TJ, Sponzo R, Donaven M, Olson K, Horton J. Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. *Cancer* 1976; 38:1903-1908.

52. Tattersall MHN, Fox RM, Newlands ES, Woods RL. Intracavitary doxorubicin in malignant effusions. *Lancet* 1979; i: pág. 390.

53. Desai SD, Figueredo A. Intracavitary doxorubicin in malignant effusions. *Lancet* 1979; 1(8121): pág. 872.

54. Zelenik JS, Halpern AJ, Williams DW. Treatment of neoplastic effusion with clorambucyl. *Obstet Gynecol* 1964; 23:703-707.

55. Ochoa R, Labrador FJ. Derrames pleurales en oncología. *Oncología* 1978; 3:34-35.

56. Müller JH. Weitere Entwicklung der Therapie von Peritonealcarcinosen bei Ovarialcarcinom mit künstlicher Radioaktivität (Au 198). *Gynaecologia* 1950; 129:289-298.

57. Kent EM, Moses C. Radioactive isotopes in the palliative management of carcinomatosis of the pleura. *J Thorac Surg* 1951; 22:503-516.

58. Storaasli JP, Bonte FJ, King DP. The use of radioactive colloidal gold in the treatment of serous effusions of neoplastic origin. *Surg Gynecol Obstet* 1953; 96:707-710.

59. Andrews GA, Root SW, Kerman HD. Intracavitary colloidal radiogold in the treatment of effusion caused by malignant neoplasms. *Ann Surg* 1953; 137:375-381.

60. Kent EM, Moses C, Ford WB. Radioactive isotopes in the management of carcinomatosis of serous body cavities. *Arch Intern Med* 1954; 94:334-340.

61. Brennan MJ, McGinnis KD, Preuss L. Experience with intracavitary radiogold at Henry Ford Hospital. *Henry Ford Hosp Med Bull* 1956; 4:89-93.

62. Mackay T. Radioactive colloidal gold in the treatment of pleural and peritoneal effusions of malignant origin. *Lancet* 1957; 2:761-764.



63. Dybicki J, Balchum OJ, Meneely GR. Treatment of pleural and peritoneal effusion with intracavitary colloidal radiogold (Au 198). *AMA Arch Intern Med* 1959; 140:802-815.
64. Rose RG. Intracavitary radioactive colloidal gold: results in 257 cancer patients. *J Nucl Med* 1962; 3:323-331.
65. Botsford TW. Experiences with radioactive colloidal gold in the treatment of pleural effusion caused by metastatic cancer of the breast. *N Engl J Med* 1964; 270:552-555.
66. Möhlen KH, Beller FK. Use of radioactive gold in the treatment of pleural effusions caused by metastatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1979; 94:81-85.
67. Jacobs ML. Use of radioactive chromic phosphate in pleural effusion. *Calif Med* 1954; 81:268-271.
68. Lange RH, Shields JL, Rozendaal HM. Colloidal radioactive chromic phosphate in the control of malignant effusions. *NY State J Med* 1956; 56:1928-1931.
69. Jacobs ML. Radioactive colloidal chromic phosphate to control pleural effusion and ascites. *JAMA* 1958; 166:597-599.
70. Chang CH, Janzen AH, Skorneck AB. Treatment of malignant effusions by intracavitary injection of radioactive colloidal gold. *Am J Roentgenol* 1957; 77:486-492.
71. Ariel IM, Oropeza R, Pack GT. Intracavitary administration of radioactive isotopes in the control of effusions due to cancer. *Cancer* 1966; 19:1096-1102.
72. Card RY, Cole DR, Henschke UK. Summary of ten years of the use of radioactive colloids in intracavitary therapy. *J Nucl Med* 1960; 1:195-193.
73. O'Bryant RM, Talley RW, Brennan NJ. Critical analysis of the control of malignant effusions with radioisotopes. *Henry Ford Hosp Med J* 1968; 16:3-14.
74. El-Mahdi A, Levene A, Lott S. Observations and management of malignant pleural effusions in breast carcinoma. *John's Hopkins Med J* 1973; 132:44-49.
75. Rochlin DB, Smart CR, Wagner DE, Silva RM. The control of recurrent malignant effusions using quinacrine hydrochloride. *Surg Gynecol Obstet* 1964; 118:991-994.
76. Ultman JE, Gelhorn A, Osnos M. The effect of quinacrine on neoplastic effusions and certain of their enzymes. *Cancer* 1963; 16:283-288.
77. Dollinger MR, Krakoff IH, Karnofsky DA. Quinacrine (Atabrine) in the treatment of neoplastic effusions. *Ann Intern Med* 1967; 66:249-257.
78. Hickman JA, Jones MC. Treatment of neoplastic pleural effusions with local instillation of quinacrine (Mepacrine) hydrochloride. *Thorax* 1970; 25:226-229.
79. Avartson B, Boe J, Stiksa J, Simonsson BG. Mepacrine in malignant pleural effusions. *Scand J Respir Dis* 1973; 54:132-135.
80. Borja ER, Pugh RP. Single-dose quinacrine (Atabrine) an thoracostomy in the control of pleural effusion in patients with neoplastic disease. *Cancer* 1973; 31:899-902.
81. Johnson LP, Riokin SE, Weber EL. Palliation in malignant pleural effusion. *Am Surg* 1975; 41:529-534.
82. Stiksa J, Korsgaard R, Simonsson BG. Treatment of recurrent pleural effusion by pleurodesis with quinacrine. *Scand J Respir Dis* 1979; 60:197-205.
83. Engel GL, Romano J, Ferris EB. Effect of quinacrine (Atabrine) on the central nervous system. *Arch Neurol Psychiat* 1947; 58:337-350.
84. Engel GL. Quinacrine effects on the central nervous system. *JAMA* 1966; 197: pag. 515.
85. Borda I, Krant M. Convulsions following intrapleural administration of quinacrine hydrochloride. *JAMA* 1967; 201:173-174.
86. Council on Drugs. An agent for the palliative treatment of neoplastic effusions, quinacrine (Atabrine) hydrochloride. *JAMA* 1966; 195: pag. 161.
87. Boe J, Florvaag E. Quimical pleurodesis induced by mepacrine hydrochloride. *Tids Norsk Laegefor* 1976; 23:1203-1206.
88. Taylor SA, Hooton NS, McArthur AM. Quinacrine in the management of malignant pleural effusions. *Br J Surg* 1977; 64:52-53.
89. Bayly TC, Kisner OL, Sybert A. Tetracycline and quinacrine in control of malignant pleural effusions. *Cancer* 1978; 41:1188-1192.
90. Chambers JS. Palliative treatment of neoplastic pleural effusion with intercostal intubation and talc instillation. *West J Surg Obstet Gynecol* 1958; 66:26-28.
91. Grabowski EW, Malt RA. Tales for pleural poudrage. Physical and chemical factors in therapeutic effect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968; 56:760-764.
92. Johnstone SJ. Minerals for chemical and allied industries. New York. John Wiley and Sons, Inc., 1954; 493.
93. Weiss B, Boettner EA. Commercial talc and talcosis. *S. Arch Environ Health* 1967; 14:304-308.
94. Haupt GJ, Camishion RC, Templeton JY. Treatment of malignant pleural effusion by talc poudrage. *JAMA* 1960; 172:918-921.
95. Camishion RC, Gibbson JH, Nealon TF. Talc poudrage in the treatment of pleural effusion due to cancer. *Surg Clin North Am* 1962; 42:1521-1526.
96. Shedbalkar AR, Head JM, Head LR, Murphy DJ, Mason JH. Evaluation of talc pleural synphysis in the management of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61:492-497.
97. Pizzocaro G, Ravasi GL, Bozzetti F, Vagliani M, La Monica G. L'instalcamento del cavo pleurico nel trattamento dei versamenti neoplastici recidivanti. *Tumori* 1973; 59:287-293.
98. Teixeira J, Sánchez I, Rodríguez JM, Gómez Durán CM. Sinfisis pleural química como tratamiento de los derrames pleurales malignos recidivantes. *Cirugía Española* 1974; 24: 81-84.
99. Harley HRS. Malignant pleural effusions and their treatment by intercostal talc pleurodesis. *Br J Disc Chest* 1979; 73:173-177.
100. Jones GR. Treatment of recurrent malignant pleural effusion by iodised talc pleurodesis. *Thorax* 1969; 24:69-73.
101. Adler RH, Rappole BW. Malignant pleural effusion and talc powder aerosol treatment. *Surgery* 1967; 62:1000-1006.
102. Adler RH, Sayek I. Treatment of malignant pleural effusion: A method using tube thoracostomy and talc. *Ann Thorac Surg* 1976; 22:8-15.
103. Scarbonchi J. Tratamiento paliativo de los derrames pleurales neoplásicos. Talcage de la pleura bajo pleuroscopia con mezcla de talco y virgimycina. *Mars Med* 1967; 104:939-947.
104. Roche G, Delanoe Y, Moayer N. Talcage de la plevre sous pleuroscopie resultats indications technique. *J Fr Med Chir Thorac* 1963; 1:677-692.
105. Boutin C, Cargnino P, Viallat J. La thoracoscopie: interet actuel. Sa place dans le diagnostic des pleuresies chroniques. *Poumon* 1979; 35:23-29.
106. Weissberg D, Kaufman M, Zurkowski Z. Pleuroscopy in patients with pleural effusion and pleural masses. *Ann Throac Surg* 1980; 29:205-208.
107. Scarbonchi J, Boutin G, Cargnino P, Scarbonchi-Efimieff T. Le talcage pleural dans les pleuresies cancreuses. *Poumon* 1981; 37:283-289.
108. Weissberg D. Talc pleurodesis. A controversial issue. *Poumon* 1981; 37:291-294.
109. Sahn SA, Potts DE. The effect of tetracycline on rabbit pleura. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:493-499.
110. Sahn SA, Good JT, Potts DE. The pH of sclerosing agents. A determinant of pleural synphysis. *Chest* 1979; 76:198-200.
111. Wallach HW. Intrapleural tetracycline for malignant pleural effusions. *Chest* 1975; 68:510-512.
112. Moya J, Mateu M, Ballús L, Giménez M, Roig A, Le-tang E, Sánchez-Lloret J. La instilación intrapleural de tetraciclina como tratamiento del síndrome de ocupación pleural. *Arch Bronconeumol* 1979; 15:60-63.
113. Good JT, Sahn SA. Intrapleural therapy with tetracycline in malignant pleural effusions. The importance of proper technique. *Chest* 1978; 74:602.
114. Bezanilla AR. Treatment for malignant pleural effusions. *Chest* 1976; 70:408-409.
115. Webb HE, Caten SW, Pike CP. Treatment of malig-



nant ascitic and pleural effusions with *Corynebacterium parvum*. Brit Med Jour 1978; 1:338-340.

116. Israël L, Halpern B. Le *Corynebacterium parvum* dans les cancers avancés. Nouv Press Med 1972; 1:19-23.

117. Serrou P, Coupissol D, Israël L. Epanchements pleuraux: traitement local par CBP. Nouv Press Med 1980; 25:1777-1778.

118. Millar JW, Hunter AM, Horne NW. Intrapleural immunotherapy with CBP in recurrent malignant pleural effusions. Thorax 1980; 35:856-858.

119. Grant IWB. Intrapleural immunotherapy with CBP in recurrent malignant pleural effusions. Thorax 1981; 36:319-320.

120. Schindl R, Mayer K. Lokale Enzymtherapie maligner Pleuraergüsse. Wien Klin Woch 1973; 85:853-854.

121. Kraft IL. Local use of progestogen in cancer. Brit Med J 1969; 3:115.

122. Kalnins J, Torda TA, Wright JS. Bilateral simultaneous pleurodesis by median sternotomy for spontaneous pneumothorax. Ann Thorax Surg 1973; 15:202-203.

123. Weeden D, Smith GH. Surgical experience in the management of spontaneous pneumothorax 1972-82. Thorax 1983; 38:737-743.

124. Goldszer RC, Bennett J, van Campen J, Rudmitzky J. Intrapleural tetracycline for spontaneous pneumothorax. JAMA 1979; 241:724-725.

125. Wied U, Halkier E, Hoeier-Madsen K, Plucnar B, Rasmussen E, Sparup J. Tetracycline versus silver nitrate pleurodesis in spontaneous pneumothorax. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86:591-593.

126. Satler A. Pleural biopsy: results obtained and their practical significance. Symposium Ciba 1961; 9:109-121.

127. Joynt A. Treatment of spontaneous pneumothorax with caolin. Dis Chest 1958; 34:514-520.

128. Sengupta L. Treatment of recurrent spontaneous pneumothorax with yodiced talcage. Brit J Dis Chest 1963; 57:197-199.

129. Nandi P. Recurrent spontaneous pneumothorax: an effective method of talc poufrage. Chest 1980; 77:493-495.

130. Knowles JH, Gorlin R, Storey CF. Effects of pleural talc poufrage on pulmonary function. J Thoracic Surg 1957; 34:250-256.

131. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 85:523-526.

132. Weissberg D. Talc and adult respiratory distress syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 87:474-475.

133. Larrieu AJ, Tyers GFO, Williams EH, O'Neill MJ, Derrick JR. Intrapleural instillation of quinacrine for treatment of recurrent spontaneous pneumothorax. Ann Thorax Surg 1979; 28:146-150.

134. Andersen J, Nissen H. Results of silver nitrate pleurodesis in spontaneous pneumothorax. Chest 1968; 54:230-233.

135. Wied V, Andersen K, Schultz A, Rasmussen E, Watt-Boolsen S. Silver nitrate pleurodesis in spontaneous pneumothorax. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 15:305-307.

136. Laipply TC, Sherrick JC. Intrathoracic angiomyomatous hiperplasia associated with chronic chylothorax. Lab Invest 1958; 7:387-400.

137. Rainhoff D. Linfangiomatous malformation of thoracic duct associated with chilous pleural effusion. Ann Surg 1964; 159:180-184.

138. Adler RH, Levinsky L. Persistent chylothorax. Treatment by talc pleurodesis. J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 76:859-864.

139. Lieberman J, Agliozzo CM. Intrapleural nitrogen mustard for treating chylous effusion of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Cancer 1974; 33:1505-1511.

140. Rubies J, Bacardi R, Soler M. Hidrotórax en la cirrosis hepática. Med Clin (Barcelona) 1971; 57:85-92.

141. Falchuk KR, Jacoby I, Colucci WS, Rybak ME. Tetracycline pleural synfisis for recurrent hydrothorax complicating cirrhosis. A new approach to treatment. Gastroenterology 1977; 72:319-321.

142. Jenkins PG, Shelp WD. Recurrent pleural trasudate in the nephrotic syndrome. A new approach to treatment. JAMA 1974; 230:587-588.