

Manejo del derrame pleural maligno persistente

MARÍA JOSÉ LORENZO DUS
ENRIQUE CASES VIEDMA

Servicio de Neumología,
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

MJDUS@hotmail.com

RESUMEN

La presencia de células malignas en el líquido pleural y/o en tejido pleural representa un estado avanzado de enfermedad que se acompaña de una reducción de la esperanza de vida en pacientes con cáncer. El tumor más comúnmente asociado con esta situación es el cáncer de pulmón, otras neoplasias como el cáncer de mama, el cáncer de ovario o los mesoteliomas también se asocian con la afectación pleural. Con frecuencia los síntomas asociados al derrame pleural maligno (DPM) suponen un mayor detrimento para la calidad de vida; por ello, el adecuado tratamiento de esta complicación se convierte en una prioridad en estos pacientes. Esta revisión analizará no sólo la etiología y la clínica asociadas al DPM sino que hará una breve descripción de las opciones más apropiadas para su manejo. Finalmente, presenta un breve análisis de las terapias actualmente en investigación con fármacos intrapleurales.

Palabras claves: derrame pleural maligno, catéter pleural tunelizado, calidad de vida.

Introducción

El derrame pleural maligno (DPM) es una complicación clínica frecuente en pacientes con enfermedad neoplásica. Representa entre el 15 y el 35% de todos los derrames pleurales¹. Su incidencia en Estados Unidos es mayor de 150.000 pacientes cada año². La media de supervivencia tras el diagnóstico es aproximadamente de 4 meses, aunque depende del estadio y del tipo de tumor primario³. El

tiempo de supervivencia más corto se ha observado con los DPM secundarios al cáncer de pulmón y el más prolongado con el cáncer de ovario, mientras que los DPM debidos a tumores de origen desconocido tienen una supevivencia intermedia⁴. Prácticamente cualquier tumor puede producir durante su evolución derrame pleural. El cáncer de pulmón es el tumor que más frecuentemente metastatiza a pleura en el hombre y el cáncer de mama en la mujer. Juntos representan entre el 50-65% de los derrames malignos. Les

siguen en frecuencia los linfomas (tanto Hodgkin como no Hodgkin), tumores del tracto genitourinario y tracto gastrointestinal. Alrededor del 10% de todos los DPM se deben a cáncer primario derivado de la pleura siendo el mesotelioma maligno el tipo predominante (>90%). El derrame pleural de primario desconocido sería responsable de casi el 10 % de todos los DPM^{4,5-6}. De acuerdo con la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), la diseminación pleural del cáncer de pulmón ya sea por derrame pleural o por invasión pleural sin evidencia de otro foco metastásico se ha reclasificado recientemente como M1a categorizándose como enfermedad en estadio IV⁷.

Presentación clínica y diagnóstico

La mayoría de los pacientes con DPM presentan síntomas, sin embargo hasta un 25% son inicialmente asintomáticos, descubriéndose de manera incidental en el examen físico o a través de una radiografía de tórax. La disnea es el síntoma más común de presentación, reflejando una disminución de la compliance de la pared torácica, depresión del diafragma ipsilateral, desplazamiento mediastínico y reducción del volumen pulmonar. Otros síntomas como la tos y el dolor torácico son menos frecuentes. El dolor torácico está relacionado en general con la invasión tumoral de la pleura parietal, costillas y otras estructuras intercostales^{5,8}. Los síntomas constitucionales como la pérdida de peso, astenia y anorexia suelen acompañar a los síntomas respiratorios. La presencia de un derrame pleural masivo, definido como la opacificación completa o casi completa de un hemitórax en la radiografía de tórax, suele ser sintomático y asociarse frecuentemente a un origen maligno. Más del 90% de los DPM son exudados. Las características bioquímicas de exudado pleural se basan en los criterios de Light, considerándose exudado si cumple uno de los siguientes: relación proteínas de líquido pleural (LP)/suero mayor de 0,5, relación LDH de LP/suero mayor de 0,6, o niveles de LDH de LP superior a los 2/3 del límite superior de la normalidad de la LDH en suero⁹. El aspecto en la mitad de los casos es sero-hemático, con cifras de glucosa en LP menores de 60 mg/dl y pH menor de 7,30¹⁰.

El diagnóstico de certeza de malignidad se consigue con el hallazgo de células neoplásicas en el líquido pleural o en muestras de tejido pleural. El rendimiento diagnóstico de la citología depende de factores diversos como la extensión del tumor en la cavidad pleural o el tipo de tumor primario (el carcinoma epidermoide de pulmón ofrece una peor rentabilidad al poseer sus células abundantes puentes de unión), y varía ampliamente entre las series publicadas situándose entre el 62% y 90%². Cuando la citología inicial del LP es negativa se recomienda la realización de la biopsia pleural. La biopsia pleural se puede hacer con aguja guiada por TC o ecografía, reemplazando a la biopsia ciega¹¹. La combinación de ambas técnicas incrementaría su sensibilidad a valores próximos al 80%². La sensibilidad de la toracoscopia médica o de la toracoscopia quirúrgica asistida por vídeo (VATS) es mayor de 90% con una especificidad del 100%¹¹⁻¹². Ambos procedimientos permiten la visualización detallada de la cavidad pleural y de las lesiones, pudiendo obtenerse las biopsias pleurales directamente. La obtención de muestras suficientemente representativas de tejido pleural en DPM permite la determinación de diversos biomarcadores pronósticos y predictivos. Así, por ejemplo, en la afectación pleural por cáncer de pulmón no microcítico el análisis de las mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (Epidermal Growth Factor Receptor-EGFR)¹³ es de gran relevancia a la hora de la toma de decisión terapéutica para iniciar o no la administración de agentes tirosinquinasa con acción antiEGFR como el gefitinib o erlotinib.

Opciones de manejo del DPM

Tras el diagnóstico de DPM es necesario plantear un tratamiento paliativo para el alivio de los síntomas respiratorios, la prevención de la reacumulación de LP y a la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Las opciones de tratamiento del DPM están determinadas por muchos factores, entre ellos se encuentran la presencia de síntomas y el estado físico del paciente, el tipo de tumor primario y su respuesta al tratamiento sistémico o el grado de re-expansión pulmonar tras una toracocentesis evacuadora. Tumores como el carcinoma de pulmón de células pe-

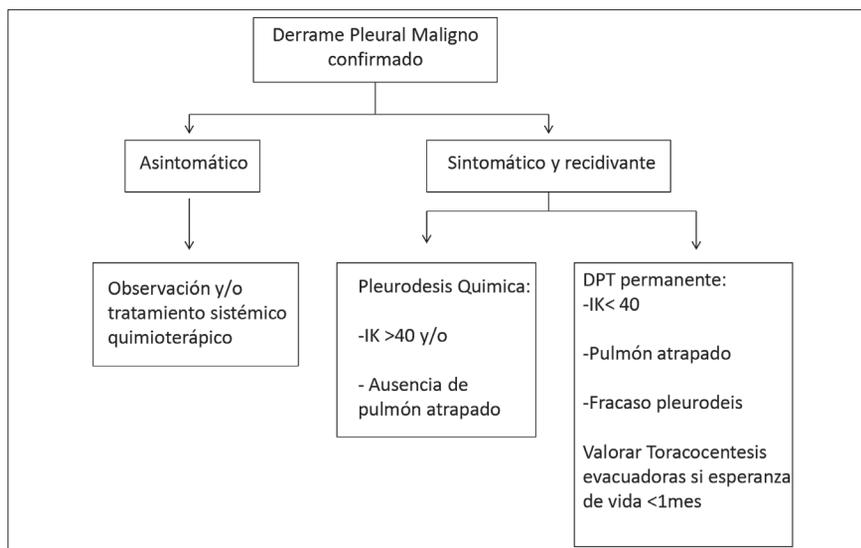


Figura 1.

Algoritmo del manejo derrame pleural maligno recidivante.

DPT: drenaje pleural tunelizado.

queñas, el cáncer de mama o el linfoma suelen responder al tratamiento quimioterápico, sin embargo el derrame pleural asociado puede requerir intervención durante el curso del tratamiento. Las opciones de manejo del DPM incluyen (figura 1): observación, toracocentesis evacuadora repetidas, tubo de drenaje intercostal e instilación intrapleural de agentes esclerosantes, toracoscopia y pleurodesis con talco, catéter pleural tunelizado de manejo ambulatorio o pleu-rectomía mediante toracoscopia quirúrgica¹.

1. Observación

La actitud de observación es una alternativa válida, sobre todo en las fases más iniciales de presentación de la recidiva del derrame pleural, cuando este es de escaso volumen y sobre todo si su presentación es asintomática. Esta alternativa exige siempre tener previo conocimiento del diagnóstico del tumor primario y por lo tanto no necesitar obtener material para diagnóstico o para determinación de biomarcadores.

En estos casos la inacción está justificada pues ante la ausencia de síntomas el impacto en la calidad de vida de un paciente con enfermedad avanzada se presupone menor que el perjuicio que pueden conllevar las propias técnicas. No obstante, debe tenerse en cuenta que en la mayoría de las ocasiones en el curso de la enfermedad el derrame pleural se hará sintomático y precisará algún tipo de intervención, por lo que esta estrategia debe ir acompañada de un

seguimiento estrecho o bien de un adecuado control domiciliario que permita la detección del cambio y la actitud terapéutica a seguir.

2. Toracocentesis evacuadora

La toracocentesis evacuadora proporciona un alivio rápido pero transitorio de los síntomas respiratorios. El DPM recidivante puede manejarse con aspiraciones repetidas de la cavidad pleural; sin embargo esta opción no previene la reaccumulación de líquido pleural y con frecuencia se necesitará realizar nuevas toracocentesis, en función de la cantidad de líquido acumulado y la presencia de síntomas. Algunas series sugieren que entre el 98-100% de los casos de DPM drenado por toracocentesis recidivarán, lo que puede ocurrir en tan solo 4 días tras la toracocentesis¹⁴.

Por ello, esta opción de manejo del DPM estaría recomendada en pacientes con una expectativa de vida limitada y estado físico deprimido o con elevada morbilidad para la realización de otros procedimientos más invasivos. A pesar de que la cantidad de LP evacuado puede ser guiada por los síntomas del paciente (tos, dolor torácico), la cantidad drenada puede y debe controlarse midiendo las presiones intrapleurales¹⁵, teniendo en cuenta que no es recomendable aspirar más de 1.500 ml en un único procedimiento¹⁶. Las complicaciones asociadas con mayor frecuencia a las toracocentesis repetidas son la aparición de neumotórax, hemorragia, infección y, menos comúnmente, hemotórax,

hemoptisis y la siembra tumoral en la zona de la toracocentesis. Se recomienda realizar la toracocentesis siempre bajo control ecográfico.

3. Tubo de drenaje intercostal e instilación intrapleural de agente esclerosante: pleurodesis química

En pacientes con un DPM sintomático, recidivante, y estado general relativamente bueno se debe plantear la realización de una pleurodesis paliativa. Esta alternativa está más justificada en las neoplasias no sensibles o poco sensibles al tratamiento sistémico con quimioterapia. La pleurodesis hace referencia a la aplicación de un agente esclerosante en el interior de la cavidad pleural con el objetivo de conseguir la unión entre las pleuras parietal y visceral. El agente esclerosante ideal sigue siendo objeto de controversia. Su elección estará determinada por la eficacia, accesibilidad, seguridad, facilidad de administración, número de instilaciones necesarias para alcanzar una respuesta completa y su coste. Una respuesta completa se define como la no acumulación de líquido pleural tras la pleurodesis hasta la muerte, mientras que una respuesta parcial sería la reaccumulación parcial de líquido visible radiográficamente sin requerir futuras intervenciones en la pleura. En la literatura se recogen más de 30 agentes "sinfisiantes" con resultados diversos. Los más empleados en la actualidad son el talco, la doxiciclina o la bleomicina.

- **Talco:** es un polvo de silicato de magnesio con fórmula química $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$. El usado para la administración intrapleural está libre de asbesto y esterilizado por exposición al calor seco, óxido de etileno y radiación gamma. Puede administrarse por dos vías: a través de un tubo intercostal en forma de suspensión salina ("talc slurry") o pulverizado mediante el toracoscopio ("talc poudrage"). Dresler y col.¹⁷ en un estudio multicéntrico aleatorizado compararon la administración de talco pulverizado (n=242) y en suspensión (n=240). Los resultados fueron similares con ambas técnicas, sin diferencias en el porcentaje de pacientes con pleurodesis efectiva a los 30 días (78% talco pulverizado vs 71% talco en suspensión). Sin embargo, en un subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón y de mama el porcentaje de éxito fue superior para el grupo de talco pulverizado (82% vs 67%). Un meta-análisis Cochrane ha puesto de

manifiesto que la administración de talco pulverizado por toracoscopia ofrece mejores resultados que la de talco en suspensión¹⁸. Datos experimentales han demostrado que la estimulación de células mesoteliales por el talco tiene la capacidad de promover fibrosis intrapleural. El talco además afecta al balance angiogénico dentro de la cavidad pleural y produce apoptosis de las células mesoteliales malignas pero no de las células mesoteliales normales.

El talco es habitualmente bien tolerado. Los efectos adversos más comúnmente asociados son el dolor y la fiebre. Se ha descrito también la aparición de empiema o de infección local. Como complicaciones cardiovasculares pueden aparecer arritmias, dolor torácico o hipotensión entre otros. Casos de síndrome de distress respiratorio agudo, neumonitis aguda e insuficiencia respiratoria son menos frecuentes que pueden aparecer tanto con el uso de talco en suspensión como con el pulverizado. Se recomienda el uso talco con partícula grande¹⁹⁻²¹ por su menor absorción sistémica y a dosis no superior a 5 g². Debido a que se sabe que después de la pleurodesis con talco los niveles de IL-8 se incrementan en líquido pleural y se activa la cascada de coagulación, hechos negativamente correlacionados con la supervivencia, se recomienda el tratamiento profiláctico con heparina subcutánea durante la hospitalización (inmediatamente antes y después de la pleurodesis)²².

- **Tetraciclina y doxiciclina:** las tetraciclinas son antibióticos anteriormente empleados como agentes sinfisiantes en el tratamiento del DPM recidivante pero en la actualidad se ha abandonado su uso. La doxiciclina, apareció como alternativa a la tetraciclina, con unas tasas de éxito en la pleurodesis similares a las alcanzadas con la tetraciclina. La complicación más común es la aparición de dolor intenso.

- **Bleomicina:** Agente antineoplásico ampliamente utilizado en el tratamiento del DPM. Su mecanismo de acción predominante es como esclerosante químico similar al talco y la tetraciclina. Aunque el 45% de la bleomicina se absorbe sistémicamente, los efectos mielosupresores son escasos o nulos²³. Su eficacia no supera a la de agentes como el talco²⁴⁻²⁶. Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran la aparición de fiebre, dolor y tos. Uno de los principales inconvenientes de la bleomicina es su elevado coste por tratamiento.

4. Catéter pleural tunelizado permanente

La inserción de un catéter pleural tunelizado (CPT) (Figura 2) se ha establecido como método alternativo en el manejo del DPM sintomático recidivante en casos de fracaso de pleurodesis previa o de pulmón atrapado²⁷⁻³⁰. Entre las ventajas de su uso destaca la posibilidad de ser colocado en pacientes no hospitalizados, permitiendo un alivio de los síntomas respiratorios de manera rápida y eficaz mediante el drenaje intermitente domiciliario del líquido pleural a través de una técnica mínimamente invasiva y de fácil manejo³¹. El tiempo de hospitalización comparado con la pleurodesis química es menor y en más de la mitad de los casos tiene lugar una pleurodesis espontánea, permitiendo la retirada del catéter³². Los factores implicados en la aparición de la pleurodesis espontánea no se conocen con exactitud. Se han propuesto varios mecanismos para explicar cómo se puede alcanzar la sínfisis pleural sin el uso de irritantes químicos: 1) el drenaje diario del DPM favorecería el contacto entre ambas pleuras y su posterior unión por un mecanismo de adhesión directa; 2) la eliminación junto con el líquido pleural de proteínas, células de desecho y otros factores que podrían interferir en la capacidad de unión entre la pleura parietal y visceral; 3) existencia en el líquido pleural de ciertos marcadores inflamatorios (interleucina-2, factor de necrosis tumoral α o factor transformador del crecimiento tipo beta) liberados por las superficies pleurales o células tumorales en el DPM, que pueden actuar como agentes esclerosantes endógenos una vez que las superficies pleurales estén en contacto, ó 4) la presencia del catéter en el espacio pleural podría provocar una reacción inflamatoria que daría lugar a adherencias entre pleura parietal y visceral^{33,34}.

El uso del CPT en el manejo del DPM recidivante se ha incrementado en la última década; como consecuencia ha habido un creciente número de trabajos respecto a su eficacia y seguridad³⁵⁻³⁷. Las series de casos más largas publicadas corresponden a Tremblay³⁸ en el año 2006 (223 pacientes), Warren³⁴ en 2008 (202 pacientes), y Suzuki³⁹ en 2011 (355 pacientes). En general, más del 90% de los pacientes referían mejoría de los síntomas respiratorios tras la colocación del CPT³². La tasa de pleurodesis espontánea alcanzada en pacientes con CPT se sitúa entre el



Figura 2. Catéter pleural tunelizado.

26 y 58% según las series publicadas^{31,34,42}. Recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico prospectivo de 51 pacientes realizado en nuestro país, con el objetivo de evaluar el impacto en la calidad de vida de pacientes con neoplasia avanzada en estadio final, con DPM recidivante tratado con DPT. Este estudio evidenció una tasa de pleurodesis espontáneas del 33% (17 de 51) con una tasa de complicaciones baja (3 casos de celulitis y 1 de sangrado leve)⁴⁰.

El primer ensayo controlado aleatorizado que comparaba CPT con pleurodesis química (doxiciclina) fue publicado por Putnam y col⁴¹. Los investigadores encontraron similares tasas de supervivencia, recidiva del derrame y complicaciones entre los dos grupos del estudio. Sin embargo, obtuvieron menor tiempo de hospitalización en el grupo del CPT (1 día vs 6,5 días). Davies y col⁴² en 2012 publicaron los datos de un ensayo controlado aleatorizado reciente en el que comparaban el CPT con la pleurodesis con talco. Los resultados mostraron, igual que en el ensayo anteriormente citado, menor tiempo de hospitalización tras la colocación del CPT (0 días vs 4 días). La tasa de reintervenciones sobre el espacio pleural fue significativamente más elevada en el grupo de pleurodesis (22% vs 65).

Asociadas al procedimiento	Aparición tardía
Hemorragia	Obstrucción del catéter
Neumotórax	Infección del espacio pleural
Laceración pulmonar	Celulitis
Dolor torácico	Desplazamientos del catéter
	Diseminación tumoral o siembra metatásica

Tabla I: Complicaciones más comunes asociadas al catéter pleural tunelizado.

Complicaciones asociadas

A pesar de ser una técnica mínimamente invasiva y de que las series publicadas demuestran que es una técnica relativamente segura y de sencillo manejo, existen algunas complicaciones asociadas al uso y manejo del CPT que deben tenerse en cuenta. Las tasas de complicaciones en las series publicadas varían de 6 a 22%, la mayoría de las cuales son complicaciones menores que no requieren reintervención o retirada del catéter^{32,34,43}. Las posibles complicaciones asociadas con mayor frecuencia se resumen en la tabla I. La diseminación tumoral o presencia de metástasis en la zona de trayecto del catéter es poco frecuente y suele ocurrir entre las 3 semanas y 9 meses tras la colocación del CPT^{31,44}. Recientemente se ha publicado la serie más extensa, de 107 pacientes con CPT entre los que 11 de ellos (10%) desarrollaron lesiones metastásicas en el trayecto subcutáneo del catéter o la pared torácica (mesotelioma y carcinoma metastásico principalmente). Los síntomas fueron generalmente leves y respondieron bien a la radioterapia que puede administrarse de forma segura y sin la retirada del catéter⁴⁵. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones, cuando el paciente presenta un DPM recidivante la progresión del tumor primario suele ser mucho más intensa y precoz que la diseminación tumoral a través del tubo del CPT. Complicaciones más frecuentes como las infecciones, sean del tejido celular subcutáneo o del líquido pleural, se suelen resolver con antibioterapia oral o intrapleural sin requerir la retirada del catéter de forma habitual⁴³.

Las complicaciones mecánicas como la obstrucción de la luz del catéter o los desplazamientos accidentales pueden precisar la recolocación del catéter o retirada del mismo³⁹.

Calidad de vida

El objetivo principal en los cuidados paliativos de pacientes con enfermedad maligna avanzada es optimizar su calidad de vida a través de un adecuado control de síntomas y apoyo psicológico. En este contexto, el manejo domiciliario de los síntomas emerge como una estrategia importante para facilitar el bienestar del paciente. El uso del CPT proporciona la posibilidad de alcanzar el adecuado control de síntomas respiratorios en domicilio con una intervención mínimamente invasiva. Es por esto que los objetivos principales de la inserción de un CPT deben de ser el control de síntomas y el incremento de la calidad de vida. Sin embargo, y de forma paradójica, existe una escasez de estudios que evalúen el impacto real del CPT en la calidad de vida de pacientes con DPM recidivante. En su lugar, suelen analizarse objetivos tales como la tasa de pleurodesis espontáneas o la tasa de complicaciones ya conocidas.

Entre los estudios que han evaluado la calidad de vida en estos pacientes se encuentran los ya mencionados de Putman y col⁴¹, Davies y col⁴² y el estudio del grupo español⁴⁰. En el primer caso la calidad de vida fue un objetivo secundario dentro de un ensayo clínico prospectivo potenciado para el objetivo de determinar qué procedimiento (CPT vs pleurodesis con doxiciclina) era más eficaz en el control de la disnea. Los resultados mostraron un grado similar de alivio de los síntomas con los dos procedimientos aunque sin determinar la magnitud de la mejora sintomática. El segundo estudio comparaba el tratamiento con CPT vs pleurodesis con talco en el control de la disnea. Los investigadores encontraron un aumento no significativo de la calidad de vida global en ambos grupos a las 6 semanas tras el pro-

cedimiento usando cuestionarios validados para la medida de la calidad de vida. El estudio del grupo español es de los pocos trabajos prospectivos en los que la calidad de vida fue el objetivo principal del trabajo. Pacientes con neoplasia maligna avanzada y un DPM recidivante considerados candidatos para la inserción de un CPT se autoadministraron los cuestionarios de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life Questionnaire QLQC-30; en caso de tener un tumor primario pulmonar cumplían además el EORTC QLQ-LC13. Los cuestionarios se rellenaron en 3 momentos distintos: a la colocación del catéter (evaluación basal), a los 30 y los 60 días de la colocación del catéter. Entre las limitaciones del estudio se encuentra el reducido tamaño muestral de 51 pacientes y la baja tasa de cumplimentación durante el desarrollo del estudio, debida en parte al fallecimiento o a causas que motivaban la retirada del CPT (como la pleurodesis espontánea) antes de los 60 días. No obstante, el estudio puso de manifiesto que los aspectos de los cuestionarios relativos al control de síntomas mejoraron significativamente en la evaluación al día +30 de la colocación del CPT. En los pacientes con cáncer de pulmón el ítem relativo a la disnea mostró igualmente una puntuación significativamente mejor que en la evaluación basal ($p=0.002$). En el cuestionario QLQ-C30 cumplimentado los días +30 y +60, los dominios de salud global y los funcionales mostraron una tendencia no significativa a la mejoría.

5. Pleurectomía

La pleurectomía es un procedimiento invasivo de elevada morbilidad. Se realiza mediante cirugía torácica asistida por vídeo y se ha descrito en series de pacientes con mesotelioma. Las complicaciones asociadas incluyen empiema, hemorragia e insuficiencia respiratoria. En la actualidad no hay suficientes pruebas para recomendar este procedimiento como alternativa a la realización de pleurodesis o inserción de CPT en casos de DPM recidivante^{2,6}.

6. Nuevas terapias intrapleurales

El concepto de terapia intrapleural (IP) tiene su origen en una complicación postoperatoria del cáncer de pulmón. En los años 70 diversos grupos observaron que los pacientes

intervenidos por cáncer de pulmón que presentaban un empiema como complicación postoperatoria tenían una supervivencia superior a la de los que no sufrían un empiema. Basándose en estas observaciones se propuso la hipótesis de que el microambiente inflamatorio IP ocasionado por el empiema podía generar una respuesta inmune que además de anti-inflamatoria tendría efectos antitumorales, por lo que en teoría el espacio pleural podría ser un punto de acceso ideal para la administración de terapias con el objetivo de buscar respuestas inmunes dirigidas contra neoplasias intrapleurales tales como el mesotelioma o contra diversas metástasis pleurales de otros primarios⁴⁶. A raíz de estos hallazgos, diversos grupos plantearon estudios mediante inyección intrapleural del bacilo de Calmette-Guérin en pacientes con cáncer de pulmón, con la intención de provocar una reacción inflamatoria similar a la de un empiema pero evitando los riesgos de esta complicación. Un primer estudio aleatorizado mostró cierto beneficio en la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón estadio I⁴⁷, lo que motivó el desarrollo de estudios de este tipo, pero los resultados citados no fueron reproducidos.

En la actualidad la terapia IP en las enfermedades malignas se centra en tres estrategias: la quimioterapia, la inmunoterapia y la terapia génica IP.

Quimioterapia intrapleural (QTIP): El hecho de que determinadas neoplasias intrapleurales presentan una pobre respuesta a la quimioterapia sistémica ha llevado a varios grupos a plantear estrategias de QTIP en tumores como el mesotelioma o el timoma. Así pues el grupo de Chang y Sugarbaker ha tratado una serie de pacientes de mesotelioma con neumonectomía extrapleural seguida de QTIP con hipertermia con los agentes cisplatino y gemcitabina, reproduciendo una estrategia similar a la de la cirugía peritoneal seguida de QT hipertérmica⁴⁸. Esta estrategia fue bien tolerada permitiendo la administración de altas dosis de QT por esta vía. Otros grupos han combinado la QTIP con QT sistémica con la intención de incrementar las pobres respuestas de las neoplasias pleurales, posiblemente motivadas por una pobre difusión de la QT sistémica al espacio pleural⁴⁹. No obstante esta estrategia no debe ser recomendada fuera de los ensayos clínicos y se necesita aun la confirmación de su eficacia en ensayos clínicos prospectivos.

Inmunoterapia intrapleural: Desde los primeros grupos que evaluaron en los 70 el papel del BCG IP, varios estudios en ensayos fase I y II han analizado el papel de la infusión IP de agentes estimuladores de respuesta inmune. Entre los agentes estudiados están la interleukina 2 (IL-2), el interferón-alfa (IFN- α) y el superantígeno estafilocócico (SSAg). Aunque buena parte de estos estudios sugieren una cierta actividad de la inmunoterapia IP en neoplasias pleurales, especialmente en mesotelioma, su escaso tamaño muestral y la ausencia de ensayos prospectivos aleatorizados con grupo control apropiado impiden recomendar su uso de forma rutinaria.

Terapia génica IP: Entre las terapias más modernas en desarrollo en el tratamiento del cáncer se encuentra la terapia génica. Esta estrategia consiste en la transferencia de material genético, incluyendo ADN complementario (ADNc), genes completos, ARN de interferencia (ARNi) u oligonucleóticos en un tejido tumoral con el objeto de alterar el curso de la enfermedad neoplásica. Para poder provocar esta transferencia de material genético "curativo", sería preciso previamente introducirlo en un "vehículo" o vector, que suele ser un virus (retrovirus o adenovirus) o un liposoma, en los cuales se introduce el material genético disruptor, para que a través de la infección de la célula tumoral, en el caso de los virus vectores, o de su invaginación en el citoplasma, en el caso de los liposomas, permitiera la transferencia genética. La instilación de terapia génica IP resulta pues una estrategia muy atractiva en el manejo de las neoplasias pleurales. Pero la mayoría de los estudios se encuentran una fase muy preliminar aunque es posible que pueda convertirse en una opción de tratamiento en el futuro.

BIBLIOGRAFIA

- Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, et al. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Actualización. Arch Bronconeumol. 2014 <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.01.016>.
- Antony VB, Lodenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. Eur Respir J 2001;18:402-19.
- Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. Chest 2000; 117:73-8.
- Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax 2010; 65 Suppl 2:ii32-40.
- Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N; Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. Thorax 2003; 58 Suppl 2:ii29-38.
- Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, et al. Malignant pleural effusion and algorithm management. J Thorac Dis. 2013 Sep; 5(Suppl 4):S413-S419.
- Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol. 2007; 2:686-93.
- Judson M, Sahn S. Pulmonary physiologic abnormalities caused by pleural disease. Semin Respir Crit Care Med 1995; 16:346-53.
- Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77:507-13.
- 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; 139:663-7.
- Lee YC, Light RW. Management of malignant pleural effusions. Respirology. 2004; 9:148-56.
- Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361:1326-30.
- Hung MS, Lin CK, Leu SW, Wu MY, Tsai YH, Yang CT. Epidermal growth factor receptor mutations in cells from non-small cell lung cancer malignant pleural effusions. Chang Gung Med J 2006; 29:373-9.
- Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. Cancer 1974; 33:916-22.
- Pereyra MF, Ferreiro L, Valdés L. Unexpandable lung. Arch Bronconeumol 2013; 49:63-9.
- Villena V, López-Encuentra A, Pozo F, De-Pablo A, Martín-Escribano P. Measurement of pleural pressure during therapeutic thoracentesis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:1534-8.
- Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd, et al. Cooperative Groups Cancer and Leukemia Group B; Eastern Cooperative Oncology Group;

- North Central Cooperative Oncology Group; Radiation Therapy Oncology Group. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 127:909-15.
18. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1):CD002916.
19. Ferrer J, Montes JF, Villarino MA, Light RW, García-Valero J. Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis. *Chest* 2002; 122:1018-27.
20. Arellano-Orden E, Romero-Falcon A, Juan JM, et al. Small particle-size talc is associated with poor outcome and increased inflammation in thorascopic pleurodesis. *Respiration* 2013; 86:201-9.
21. Zahid I, Routledge T, Billè A, Scarci M. Best evidence topic. Thoracic oncology. What is the best treatment for malignant pleural effusions? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011; 12:818-23.
22. Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Mechanisms of pleurodesis. *Respiration* 2012; 83:91-8.
23. Alberts DS, Chen HS, Mayersohn M, Perrier D, Moon TE, Gross JF. Bleomycin pharmacokinetics in man. II. Intracavitary administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979; 2:127-32.
24. Ong KC, Indumathi V, Raghuram J, Ong YY. A comparative study of pleurodesis using talc slurry and bleomycin in the management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2000; 5:99-103.
25. Haddad FJ, Younes RN, Gross JL, Deheinzelin D. Pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: talc slurry or bleomycin? Results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2004; 28:749-53.
26. Martínez-Moragón E, Aparicio J, Rogado MC, Sanchis J, Sanchis F, Gil-Suay V. Pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomized study of tetracycline versus bleomycin. *Eur Respir J* 1997;10:2380-3.
27. Maskell NA. Treatment options for malignant pleural effusions: patient preference does matter. *JAMA* 2012; 307:2432-3.
28. Haas AR, Sterman DH, Musani AI. Malignant pleural effusions: management options with consideration of coding, billing, and a decision approach. *Chest* 2007; 132:1036-41.
29. Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. *Lung Cancer* 2006; 54:1-9.
30. Pien GW, Gant MJ, Washam CL, Sterman DH. Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion *Chest* 2001; 119:1641-6.
31. Cases E, Seijo L, Disdier C, et al. Use of indwelling pleural catheter in the outpatient management of recurrent malignant pleural effusion. *Arch Bronconeumol* 2009; 45:591-6.
32. Van Meter ME, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2011; 26:70-6.
33. Musani AI, Haas AR, Seijo L, et al. Outpatient management of malignant pleural effusions with small-bore, tunneled pleural catheters. *Respiration* 2004; 71:559-566.
34. Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, Kim AW. Management of malignant pleural effusions using the Pleur(x) catheter. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:1049-55.
35. Putnam JB, Walsh LG, Swisher SG, Roth JA, Suell DM, Vaporciyan AA, et al. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling pleural catheter. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:369-75.
36. Van der Toorn LM, Schaap E, Surmont VF, et al. Management of recurrent malignant pleural effusions with a chronic indwelling pleural catheter. *Lung Cancer* 2005; 50:123-7.
37. Bertolaccini L, Viti A, Gorla A, et al. Home-management of malignant pleural effusion with an indwelling pleural catheter: Ten years experience. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38:1161-4.
38. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest* 2006; 129:362-368.
39. Suzuki K, Servais EL, Rizk NP, et al. Palliation and pleurodesis in malignant pleural effusion: the role for tunneled pleural catheters. *J Thorac Oncol* 2011; 6:762-7.
40. Lorenzo MJ, Modesto M, Pérez J, et al. Quality-of-Life assessment in malignant pleural effusion treated with indwelling pleural catheter: A prospective study. *Palliat Med* 2014; 28:326-34.
41. Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer*. 1999; 86:1992-1999.
42. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307:2383-9.
43. Fysh ET, Tremblay A, Feller-Kopman D, et al. Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: an international multicenter study. *Chest*. 2013; 144:1597-602.
44. Janes SM, Rahman NM, Davies RJ, Lee YC. Catheter-tract metastases associated with chronic indwelling pleural catheters. *Chest* 2007; 131:1232-4.
45. Thomas R, Budgeon CA, Kuok YJ, et al. Catheter Tract Metastasis Associated with Indwelling Pleural Catheters. *Chest* 2014 Mar 27. doi: 10.1378/chest.13-3057. [Epub ahead of print].

46. Haas AR, Sterman DH. Novel intrapleural therapies for malignant diseases. *Respiration* 2012; 83:277-92.

47. McKeneally MF, Maver C, Lininger L, et al. Four-year follow-up on the Albany experience with intrapleural BCG in lung cancer. *J Thor Cardiovasc Surg* 1981; 81:485-92.

48. Chang MY, Sugarbaker DJ. Innovative therapies: intraoperative intracavitary chemotherapy. *Thorac Surg Clin* 2004; 14:549-56.

49. Pinto C, Marino A, Guaraldi M, et al. Combination chemotherapy with mitoxantrone, methotrexate and mytomicin (MMM regimen) in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2001 24:143-47.

Autoevaluación

1. La ultrasonografía endobronquial o ecobroncoscopia es un avance técnico de la fibrobroncoscopia cuya ventaja más atractiva es:
 - a. Permite la visualización de los ganglios mediastínicos para facilitar su biopsia transbronquial por punción-aspiración
 - b. Hace la fibrobroncoscopia más segura
 - c. Reduce el tiempo de la exploración broncoscópica
2. La ultrasonografía endobronquial es útil en (Indique la respuesta **falsa**):
 - a. El diagnóstico del cáncer de pulmón cuando no se observa lesión endobronquial o sólo adenopatías mediastínicas
 - b. Cuando las adenopatías tienen un diámetro, según la TAC, superior a 10mm de diámetro
 - c. Tumores periféricos pequeños con estudio mediastínico por PET negativo
3. De la ultrasonografía endobronquial como prueba diagnóstica, indique cuál de los cuatro atributos es el más deficiente:
 - a. Su sensibilidad
 - b. Especificidad
 - c. Valor predictivo positivo
 - d. Valor predictivo negativo
4. En el adulto mayor de 65 años, la enfermedad neumocócica invasiva puede llegar a tener una mortalidad de alrededor del:
 - a. 20%
 - b. 30%
 - c. 50%
 - d. 70%
5. En el adulto inmuno-competente todos menos uno de los siguientes procesos aumentan el riesgo de padecer una enfermedad neumocócica invasiva con una O.R.> 4. Indíquela:
 - a. EPOC
 - b. Asma
 - c. Neumoconiosis
 - d. Tabaquismo
 - e. Fibrosis pulmonar
6. En el adulto mayor la administración simultánea de las vacunas neumocócicas y la antigripal(indique la frase correcta):
 - a. Disminuye ligeramente la producción de anticuerpos
 - b. Aumenta ligeramente la incidencia de efectos adversos
 - c. Aumenta la intensidad de los posibles efectos adversos
 - d. Resulta en la producción adecuada de anticuerpos y es recomendable
7. Actualmente se dispone de dos tipos de vacuna antineumocócica, la polisacárida 23-valente (VNP-23) y la de polisacáridos conjugados 13-valente (VNC-13). Indique la frase falsa:
 - a. Ambas se basan en los polisacáridos capsulares que son el principal elemento de virulencia y patogenicidad del neumococo
 - b. La VNP-23 se elabora de los polisacáridos capsulares de los 23 serotipos más frecuentemente causales de la infección comunitaria
 - c. La conjugada de 13 serotipos (VNC-13) es muy inmunógena y su respuesta, además de humoral, se asocia a la de linfocitos T
 - d. Actualmente lo recomendado para el individuo inmunocompetente y no vacunado es la vacuna con la VNP-23 a partir de los 18 años