

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Fares Josafat Grijalva Rivas

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre 2022

ORDEN DE IMPRESIÓN



USAC COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que el estudiante:

1. FARES JOSAFAT GRIJALVA RIVAS 201500302 2866059020101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

DIAGNÓSTICO Y MANEJO ACTUAL DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO

Trabajo asesorado por el Dr. José Miguel Arriola Navas y, revisado por la Dra. Lucía Eleonora Terrón Gómez, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el dos de noviembre del año dos mil veintidós



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
Decano

AUTORIZACIÓN DE COTRAG



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
CENTRO UNIVERSITARIO METROPOLITANO -CUM-

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-



Ciencias Médicas

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que el estudiante:

1. FARES JOSAFAT GRIJALVA RIVAS 201500302 2866059020101

Presentó el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

DIAGNÓSTICO Y MANEJO ACTUAL DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO

El cuál ha sido revisado y aprobado por el Dr. César Osvaldo García García, profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el dos de noviembre del año dos mil veintidós.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

HOJA DE PRESENTACIÓN



USAC COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-



Guatemala, 2 de noviembre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informo que yo:

1. FARES JOSAFAT GRIJALVA RIVAS

Presenté el trabajo de graduación titulado:

**DIAGNÓSTICO Y MANEJO ACTUAL
DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO**

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:

Dr. José Miguel Arriola Navas

Dr. José Miguel Arriola Navas
Cirugía Cardiorrespiratoria
Colegiado 11788

Revisora:

Dra. Lucía Eleonora Terrón Gómez
Registro de personal: 20020951

Lucía Terrón Gómez
MÉDICA Y CIRUJANA
COLEGIADA No. 11,193



De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor es el único responsable de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación – COTRAG-, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala – USAC-. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor deberá someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad y otras instancias competentes involucradas.

DEDICATORIA

A Dios, por su amor y misericordia.

A mis padres, por su amor y sacrificio. Todo lo que soy y seré es gracias a ustedes.

A mi hermano, por su ejemplo y ayuda.

A mi hermana, sé que estarías orgullosa de mí.

A la doctora María Inés Cámbara Vargas, mi compañera de vida, por su apoyo incondicional.

A mis pacientes, que han sido los mejores maestros.

A mi familia y amigos, que me han brindado su ayuda y apoyo de alguna manera.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Lucia Terrón y al Dr. Miguel Arriola, por su ayuda y consejo en la realización del presente trabajo.

A mis maestros, por sus enseñanzas.

A la vida, por permitirme llegar hasta acá.

ÍNDICE

Prólogo

Introducción i

Objetivos iii

Métodos y técnicas iv

Contenido temático

Capítulo 1. Métodos diagnósticos del derrame pleural maligno 1

Capítulo 2. Manejo terapéutico del derrame pleural maligno 14

Capítulo 3. Pronóstico de vida de los pacientes con derrame pleural maligno 25

Capítulo 4. Análisis 29

Conclusiones 36

Recomendaciones 38

Referencias bibliográficas 39

Anexos 54

PRÓLOGO

El derrame pleural maligno (DPM) es una manifestación frecuente de enfermedad metastásica en pacientes con cáncer. Esta manifestación clínica disminuye la calidad de vida del paciente. La importancia de este tema motiva a compilar y describir los diferentes métodos diagnósticos y estrategias terapéuticas utilizadas en pacientes con derrame pleural maligno, así como contar con datos sobre el pronóstico del paciente.

Los métodos radiológicos y químicos, la citología, los biomarcadores, la toracoscopia y la biopsia pleural son los métodos diagnósticos descritos en las diferentes fuentes bibliográficas.

Los métodos terapéuticos encontrados y descritos fueron el tratamiento conservador, toracocentesis, pleurodesis y catéter pleural permanente. El pronóstico de vida es evaluado a través de factores relacionados a las características propias del derrame pleural maligno y por diferentes escalas, como, por ejemplo: la evaluación de Lactato deshidrogenasa, el estado de desempeño del grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG PS, por sus siglas en inglés), la proporción sérica de neutrófilos a linfocitos (NLR, por sus siglas en inglés) y el tipo de Tumor. Los cuales, conforman la Puntuación LENT.

La poca investigación en nuestro medio se vuelve un problema en la utilización de los diversos métodos diagnósticos y terapéuticos identificados, para tener un pronóstico claro sobre la enfermedad. Este material monográfico podrá incentivar a la investigación en nuestro país en temas relacionados al cáncer y sus complicaciones, con el fin de mejorar el manejo integral de las consecuencias.

Esta monografía es de tipo compilatorio y diseño descriptivo, destinada a personal de servicios de tercer nivel que trabajan en casos con cuadros clínicos de derrame pleural maligno. Brinda una herramienta conceptual y práctica actualizada basada en la mejor evidencia científica sobre diagnóstico, tratamiento y pronóstico que ha sido implementada en Latinoamérica, para estudiar y valorar su utilización en diferentes hospitales de nuestro país.

Dra. Lucía Eleonora Terrón Gómez

INTRODUCCIÓN

El derrame pleural maligno (DPM) se define como la presencia de líquido en el espacio pleural con características químicas de exudado y citológicas de células malignas.¹ El espacio pleural (EP) es una cavidad virtual entre la pleura parietal y la pleura visceral. En condiciones normales, está ocupada por una fina capa de líquido, el líquido pleural (LP), el cual separa y protege a los pulmones del resto de estructuras torácicas; además, permite una adecuada expansión pulmonar.² La homeostasia del LP se debe al equilibrio de las fuerzas de Starling, en donde la producción de líquido pleural se debe a la diferencia de la presión oncótica y la presión hidrostática entre la circulación pulmonar y el espacio pleural. A su vez, los vasos linfáticos de la pleura parietal son los encargados de la absorción del líquido.³ La tasa de producción, así como la de absorción es de aproximadamente 0.2 cc/kg/h. Cuando existe un desequilibrio en cualquiera de los factores mencionados se produce la acumulación del LP, a esto se le denomina derrame pleural.⁴ En el DPM las células tumorales pueden invadir el EP por medio de 3 vías: 1. Vía hematógena, 2. Vía directa y 3. Vía linfática. La presencia de células malignas en el EP bloquea el drenaje linfático, por lo que progresivamente el LP se acumulará en el EP.⁵

El diagnóstico del DPM se basa en la presentación clínica y se confirma por medio de métodos radiológicos y citológicos. El DPM es una manifestación frecuente de enfermedad metastásica, que se presenta hasta en el 15% de todos los pacientes con cáncer. Es un signo de mal pronóstico y un importante indicador de morbilidad y mortalidad. Los pacientes que desarrollan DPM tienen una supervivencia global de 3–12 meses.⁶ La disnea es el síntoma clínico principal, por lo que es el motivo principal por el que los pacientes consultan. Entre otros síntomas está el dolor torácico y la tos seca; aproximadamente un 25% de los pacientes son asintomáticos.⁷ La mayoría de los métodos radiológicos funcionan para la confirmación del diagnóstico de DPM, sin embargo, algunos destacan por su accesibilidad y costo. La radiografía de tórax simple es el método inicial, esta se torna anormal con la presencia de 200 cc de líquido en la proyección postero-anterior y con 50 cc de líquido en la proyección lateral. El 80% de los pacientes presenta derrames pleurales de moderados a grandes y el 10% puede presentar derrame pleural masivo.⁸ Por su lado, el ultrasonido (USG) posee una mayor precisión en el diagnóstico de DPM; también es útil para la evaluación del engrosamiento pleural y como guía para el drenaje de líquido para verificar un sitio de punción adecuado (toracocentesis guiada por ultrasonido).⁹ El análisis del líquido pleural por medio de citología es la prueba inicial para la confirmación de DPM. El análisis

químico del líquido pleural es positivo para exudado. La biopsia de tejido pleural es el método definitivo para el diagnóstico de DPM.¹⁰

Como lo menciona la Sociedad Respiratoria Europea y la Asociación Europea de Cirugía Cardiotorácica (ERS y EACTS por sus siglas en inglés, respectivamente) el tratamiento del DPM tiene un enfoque paliativo y está dirigido a aliviar los síntomas.¹¹ El manejo del DPM depende de varios factores como los síntomas y el estado funcional del paciente, recurrencia del DPM, pronóstico de vida, tipo de tumor primario, respuesta al tratamiento sistémico, morbilidades asociadas y grado de reexpansión pulmonar.¹² Los principales métodos terapéuticos incluyen el tratamiento conservador por medio de la vigilancia (en pacientes asintomáticos), la toracocentesis, la pleurodesis química o mecánica y el drenaje continuo de LP por medio de catéter pleural permanente (IPC), por lo que se debe individualizar cada caso.¹³

El DPM es una manifestación clínica que afecta o afectará a gran parte de la población, disminuye la calidad de vida y agrava otros síntomas. Actualmente existen diversos métodos diagnósticos y opciones de tratamiento, por lo que elegir el plan terapéutico óptimo puede tornarse difícil. Debido a esto, el objetivo de esta monografía es describir los diferentes métodos diagnósticos y las estrategias terapéuticas del derrame pleural maligno. El impacto social que genera esta monografía es de tipo informativo, proporciona al personal de salud información actualizada y científica que contribuya a un adecuado diagnóstico y tratamiento de los pacientes. El presente trabajo es una monografía de tipo compilatorio y diseño descriptivo, para tratar de responder a la pregunta de investigación: ¿Cuáles son los métodos diagnósticos y las estrategias terapéuticas del derrame pleural maligno? La revisión bibliográfica corresponde a una búsqueda de las principales bases de datos a nivel mundial como Pubmed, Scielo y BVS, las cuales correspondieron a la búsqueda de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH), publicados en los años del 2015 al 2022.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir los métodos diagnósticos y las estrategias terapéuticas del derrame pleural maligno.

Objetivos específicos:

1. Describir los métodos diagnósticos del derrame pleural maligno.
2. Describir las estrategias terapéuticas del derrame pleural maligno.
3. Describir el pronóstico de vida de los pacientes con derrame pleural maligno.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

El siguiente trabajo de investigación corresponde a una monografía de tipo compilatorio y diseño descriptivo. Se realizó una búsqueda exhaustiva y profunda de bibliografía correspondiente al tema, la cual fue validada y actualizada de fuentes primarias y secundarias. Las fuentes bibliográficas que se utilizaron fueron electrónicas y cumplieron con los siguientes criterios: ser reconocidas por los entes nacionales e internacionales, es decir, contar con un respaldo institucional; estar redactadas en inglés o español, con una fecha de publicación entre los años 2015 al 2022. Para cumplir con lo anterior se realizó una revisión de libros de texto y se consultaron bases de datos reconocidas internacionalmente y recomendadas por la biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, tales como BVS Guatemala, Scielo, HINARI, BVS, EBSCO y PubMed. Se utilizaron artículos de revisión, estudios descriptivos, estudios de revisión sistemática, metaanálisis, estudios retrospectivos, prospectivos, ensayos clínicos, ensayos clínicos aleatorizado y reportes de casos, los cuales correspondieron a la búsqueda de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH), tales como “Malignant pleural effusion” [MeSH], “Thoracoscopy” [MeSH], “Pleurodesis” [MeSH], “Indwelling Pleural Catheter” [MeSH], “Thoracentesis” [MeSH], Derrame pleural maligno [DeCS], Derrame pleural maligno y pronóstico [DeCS], Pleurodesia [DeCS], Toracocentesis [DeCS]. Se explican con mayor detalle en el anexo 1. Para un adecuado control de las fuentes de información se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley.

CAPÍTULO 1. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO

SUMARIO

- **Métodos radiológicos**
- **Métodos químicos**
- **Citología**
- **Biomarcadores**
- **Toracoscopia**
- **Biopsia pleural**

1.1 Métodos radiológicos

1.1.1 Radiografía de tórax

La radiología como método diagnóstico ha sido utilizada desde el año de su aplicación en la medicina, en 1895, por el físico Wilhelm Röntgen. Su uso en Centroamérica data un año después de su descubrimiento. Actualmente, esta tecnología ha evolucionado en gran medida y se ha hecho uso de la misma para realizar un adecuado diagnóstico y tratamiento en múltiples patologías.¹⁴ En el DPM la radiografía torácica es característica, es anormal con la presencia de 200 cc de líquido pleural en las proyecciones postero-anteriores (PA) y con 50 cc en las proyecciones laterales (LAT).¹ Casi el 80% de los pacientes con DPM presentan derrames pleurales categorizados como moderados a grandes con la presencia de 500 –2 000 cc de líquido pleural; aquellos cuya presentación es <500 cc suelen ser asintomáticos. En la mayoría de estos casos las imágenes radiológicas se presentan como derrames ipsilaterales y un 10–13% de los casos pueden presentarse bilateralmente.⁸ Sin embargo, aproximadamente el 10% de todos los pacientes pueden presentar derrames pleurales que ocupan la totalidad del hemitórax afectado. Estos son conocidos como derrames pleurales masivos y en algunos casos puede ser la presentación debutante, con la disnea como síntoma clínico principal.¹⁵ En los casos en donde radiográficamente no se evidencia desviación del mediastino contralateral al DPM en los derrames pleurales masivos se puede deducir que existe fijación del mismo, lo cual puede estar causado por presencia de tumor en bronquio principal y su oclusión, así como afectación pleural extensa.¹⁵

1.1.2 Ultrasonido torácico

El ultrasonido (USG) torácico es uno de los métodos radiológicos para la evaluación y detección del DPM. Posee una mayor precisión diagnóstica en comparación a la radiografía, tal como lo explican Yousefifard M. et al. en un metaanálisis publicado en el 2016. En este se buscaba analizar el rendimiento de la ultrasonografía y la radiografía en la detección del derrame pleural general y compararon 12 estudios y 1,554 pacientes. El USG torácico presentaba una sensibilidad del 94% (intervalo de confianza (IC) 95%: 0.88–0.97; $I^2=84.23$, $P<0.001$) y una especificidad de 98% (IC 95%: 92–100; $I^2=88.65$, $P<0.001$) en la detección de DPM, en comparación a los pacientes a los que se realizó únicamente radiografía de tórax, que presentó una sensibilidad de 51% (IC 95%: 33–68; $I^2=91.76$, $P<0.001$) y especificidad de 91% (IC 95%: 68–98; $I^2=92.86$, $P<0.001$).⁵ Sin embargo, no se debe limitar el USG torácico para el descarte o diagnóstico del DPM y debe complementarse con pruebas histopatológicas por medio de toracocentesis y/o toracoscopia, ya que presenta limitación en la descripción de los hallazgos y morfología.¹⁶

A su vez, el USG de tórax contribuye a la evaluación del engrosamiento pleural, a la identificación tumoral y metastásica, así como a la evaluación de la expansión pulmonar.¹⁵ La utilidad del ultrasonido de tórax no solo se limita a la detección del derrame pleural, sino que también puede utilizarse como guía para intervenciones pleurales, tales como toracocentesis con propósitos terapéuticos y diagnósticos. La Sociedad Torácica Estadounidense, la Sociedad de Cirujanos Torácicos y la Sociedad de Radiología Torácica (ATS, STS y STR, por sus siglas en inglés, respectivamente) recomiendan el uso de USG como guía para la realización de intervenciones pleurales, con base en los resultados analizados en estudios observacionales retrospectivos y de cohorte. En estos, se pudo observar que el uso de USG reduce el riesgo de neumotórax posterior a la toracocentesis de un 8.9% hasta un 1% (riesgo relativo (RR)=0.10, IC 95% = 0.03–0.37), disminuye las complicaciones más frecuentes asociadas a neumotórax como la colocación de tubo intercostal, reduce la estancia hospitalaria y los costos hospitalarios.¹⁷

1.1.3 Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) con contraste de tórax es actualmente el método de elección o estándar de oro para la evaluación de la pleura.⁵ El uso de este método radiológico es útil en diferentes aspectos, por ejemplo, posee una alta especificidad para la diferenciación el derrame pleural benigno del maligno, aunque una sensibilidad baja, lo cual se ha podido evaluar en distintos estudios. En un estudio realizado recientemente en donde

se evaluaron a 370 pacientes con derrame pleural sin especificar, se demostró que el valor predictivo positivo fue del 80% (IC 65%: 75–86) y el valor predictivo negativo del 65% (IC 95%: 58–72) para la identificación de derrame pleural. Se encontró que 211 pacientes presentaban DPM y la TC identificó 144 de los mismos (sensibilidad: 68%; IC 95%: 62–75%), a su vez, se pudo identificar con la TC 124 casos de derrame pleural benigno de 159 casos confirmados (especificidad: 78%; IC 95%, 72–84%); sin embargo, debe tomarse en cuenta que al menos uno de cada tres pacientes puede presentar DPM aun cuando se considere una TC negativa.¹⁰

Los signos tomográficos que orientan a la enfermedad pleural maligna son el engrosamiento pleural y la presencia de lesiones nodulares.¹ En el 2015, Porcel et al. desarrollaron un sistema de puntuación para la diferenciación de los derrames pleurales malignos de los benignos, basado en TC. Para ello compararon anomalías tomográficas presentadas en 228 pacientes con derrame pleural benigno y 115 pacientes con DPM; el análisis de los resultados permitió identificar predictores independientes de malignidad. Se concluyó que las puntuaciones que predijeron malignidad en la TC incluyeron: lesión pleural ≥ 1 cm, sin importar el tipo (nódulo, masa, engrosamiento) (5 puntos), metástasis hepática, masa abdominal o masa o nódulo pulmonar ≥ 1 cm (3 puntos cada uno) y ausencia de derrame pericárdico o cardiomegalia y loculación pleural (2 puntos cada uno). Por lo anterior, una puntuación ≥ 7 predice malignidad con una sensibilidad del 88% (IC 95%) y especificidad del 94% (IC 95%).¹⁸

1.1.4 Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (*PET*) con fluorodesoxiglucosa (FDG) es un método poco utilizado para la evaluación y detección de DPM. No es útil en la diferenciación de derrames pleurales benignos de los malignos, debido a su alta tasa de falsos positivos.¹⁹ En un metaanálisis realizado en 2015, donde se evaluaron catorce estudios y se incluyeron 407 pacientes con enfermedad pleural maligna y 232 con lesiones benignas, se evidenció que las lecturas de imagen de PET semicuantitativas presentaban una sensibilidad menor del 82% frente al 91% de sensibilidad de las evaluaciones visuales, por lo que no se recomienda su uso de manera rutinaria.²⁰ El uso de PET puede ser útil en la evaluación anatómica de la pleura y detección de áreas viables para la realización de biopsia.⁸ Actualmente se está llevando a cabo el ensayo *TARGET*, el cual es un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico, cuyo fin es demostrar que la realización de biopsia

en áreas de alta concentración de FDG guiada por PET podría mejorar el rendimiento del diagnóstico, y disminuir el número de biopsias realizadas a cada paciente.²¹

1.1.5 Resonancia magnética nuclear

El uso de la resonancia magnética nuclear (RMN) es limitado. Puede resultar útil para la evaluación de enfermedad pleural maligna; detecta de mejor manera la invasión de la pared torácica y el diafragma, y posee una mayor sensibilidad para los derrames pleurales pequeños, también es capaz de proporcionar mejores imágenes de los tejidos blandos en comparación con la TC. Sin embargo, no posee la misma eficacia de la TC para la evaluación del parénquima pulmonar. Actualmente no es parte de los protocolos de investigación y detección del DPM y enfermedades pleurales debido a su acceso limitado y alto costo.²²

1.2 Métodos químicos

El análisis del líquido pleural (LP) es esencial para el diagnóstico complementario y definitivo del DPM. El análisis químico del LP busca diferenciar en primera estancia su naturaleza maligna o benigna; esto se puede determinar si se categoriza el LP como trasudado o exudado.¹ El derrame trasudativo se relaciona al desequilibrio de líquidos y proteínas debido a factores sistémicos y no se asocia con enfermedad pleural específica o maligna. Es más frecuente en enfermedades cardíacas, como en el caso de la insuficiencia cardíaca congestiva, en la cual se produce una sobrecarga de líquidos que aumenta la presión hidrostática, o en patologías donde disminuye la presión oncótica por deficiencia de albúmina, como en la insuficiencia hepática o en el síndrome nefrótico. El derrame exudativo, por otro lado, es causado por enfermedad pleural localizada, en la cual la acumulación de líquido es debida a la fuga del mismo por aumento de permeabilidad capilar causada por lesión, infección o tumor maligno. Por tanto, el LP en el DPM posee características exudativas, sin embargo, recientes estudios han demostrado que existe un pequeño porcentaje (entre el 3–4%) de los trasudados pueden ser de origen neoplásico.²³

²⁴ Para diferenciar entre trasudado y exudado se utilizan los criterios de *Light*. En 1972 se publicó un estudio realizado por el Dr. Richard Light, en donde destaca la creación de criterios bioquímicos para diferenciarlos. Dichos criterios poseían una alta sensibilidad y especificidad. Los criterios originales para el diagnóstico de derrame exudativo eran la proporción de proteína del LP/proteína sérica >0.5, lactato deshidrogenasa (LDH) del LP > 200 unidades internacionales (UI) y una relación LDH del LP/LDH sérico > 0.6. Esto se actualizó posteriormente a límite de LDH de LP dos tercios superior a LDH sérico.

Cualquiera de estos criterios predice un derrame exudativo con una sensibilidad del 94.7%, aunque posee una especificidad baja.²³

El recuento de proteína sérica total, la albúmina, la globulina y la proporción de albúmina del LP y sérico también son herramientas útiles para la diferenciación de derrames transudativos y exudativos, tal como lo demuestra un estudio de casos y controles del Departamento de Medicina Pulmonar del Rohilkhand Medical Collage and Hospital, de Bareilly, Uttar Pradesh, India, en el que se buscaba estudiar la función de estos parámetros bioquímicos para la diferenciación de derrame pleural provocado por tuberculosis (TB) y cáncer pulmonar. Para ello tomaron 100 casos de pacientes con derrame pleural secundario a TB y 50 casos de pacientes con derrame pleural secundario a cáncer pulmonar, con un grupo control de 100 pacientes sanos. En el estudio se encontró una mayor concentración de proteína sérica total, albúmina y globulina en LP en los pacientes con tuberculosis. La LDH fue mayor en los pacientes con cáncer pulmonar (sensibilidad 98% y especificidad 100%).²⁵

El LP también puede ser analizado por medio de citometría de flujo; sin embargo, como se pudo determinar por medio de un estudio retrospectivo en el cual se evaluaron 4158 muestras de líquido pleural recibidas en un periodo de cinco años, solo el 8.7% resultaron positiva para neoplasia. Por tanto, la citometría de flujo posee una utilidad limitada, ya que es positiva en casos muy raros, en aquellos casos en donde no existen antecedentes de malignidad. En contraste, aquellos casos conocidos como malignos dieron positivo en alrededor del 75%, por lo que es recomendable limitar el uso de la citometría de flujo solo en los casos en donde no se tenga una alta sospecha clínica de malignidad.²⁶

1.3 Métodos citológicos

1.3.1 Citología

La citología del líquido pleural luego de una toracocentesis descompresiva o diagnóstica es la prueba inicial para realizar el diagnóstico de DPM en pacientes con alta sospecha de malignidad. Esta posee una sensibilidad cercana al 60%, la cual se ve determinada por otros factores como la preparación de la muestra y la experiencia del citólogo.⁵ La cantidad del LP adecuada para el diagnóstico por medio de citología es contradictoria. En un estudio publicado en 2016 se evaluaron 74 muestras de LP de 60 pacientes, con el objetivo de comparar los resultados de la citología dependiendo del volumen de muestra analizado. Se evaluaron 3 diferentes cantidades de volumen: 25 cc,

50 cc y 150 cc; la sensibilidad general fue de 82.1%, 89.2% y 92.9%, respectivamente. Sin embargo, se obtuvo que dos muestras fueron negativas para malignidad con un volumen de 25 cc y positivas en la evaluación de 50 cc y 150 cc. Así mismo, una muestra fue negativa con la evaluación de 25 cc y 50 cc y positiva en la evaluación de los 150 cc.²⁷ Sin embargo, estos resultados no representaron una significancia estadística. En estudios posteriores se demuestra que no existen cambios significativos a mayor cantidad de muestra, por lo que una cantidad establecida entre los 20–40 cc es suficiente para la evaluación citológica y no representa cambios en la sensibilidad del estudio, como lo recomienda la Sociedad Británica de Tórax (*BTS*, por sus siglas en inglés).^{10, 22}

Por otro lado, la sensibilidad de la citología se ve modificada de acuerdo al tipo de tumor primario subyacente; en este sentido, un estudio de cohorte retrospectivo publicado en el 2018 demostró que la sensibilidad de la citología por medio de toracocentesis es más baja en los tumores como sarcoma, tumores malignos de cabeza y cuello y cáncer de células renales. En dicho estudio se valuaron 725 pacientes y el 63% presentó citología positiva para malignidad; los pacientes con sarcoma y cáncer de cabeza y cuello presentaron una sensibilidad de apenas el 38% (IC 95%: 15–65) y los pacientes con cáncer renal, de 53% (IC 95%: 34–72) en comparación con los pacientes con cáncer de mama y páncreas, quienes presentaron una sensibilidad de 93% y 100%, respectivamente (IC 95%: 88–97; 82–100).²⁸

A su vez, un estudio observacional retrospectivo realizado por Arnold et al. en donde evaluaron a 921 pacientes durante 8 años, 515 reportaban DPM; se encontró que la sensibilidad general de la citología del LP para diagnosticar malignidad fue de 46% (IC 95%: 42–58). El mesotelioma y las neoplasias hematológicas eran las de menor sensibilidad (6% y 40%, respectivamente) en comparación con el adenocarcinoma (79%).²⁹ La variación de la sensibilidad de la citología para el diagnóstico de malignidad es debido a que no todas las células malignas se encuentran en la superficie de las células mesoteliales, algunas de estas células se localizan en la capa serosa del espacio pleural, por lo que es difícil que se puedan exfoliar y llegar hasta el LP.⁵

La citología es un método poco invasivo y su valor diagnóstico aumenta hasta el 73% al evaluarse junto con la biopsia, así mismo, el diagnóstico del DPM puede realizarse cuando el examen citológico revela presencia de células malignas en el espacio pleural.³⁰

1.3.2 Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica (*IHC*, por sus siglas en inglés) es un método complementario de la citología y patología anatómica. Es útil para el diagnóstico y clasificación de células. Para su funcionamiento se utilizan anticuerpos dirigidos a antígenos específicos, lo cual facilita la determinación de un tipo de célula correspondiente a un tejido único. Actualmente se utiliza para la clasificación de neoplasias, la diferenciación de subtipos de cáncer, para la determinación del origen de tumor primario y para la detección de pequeños focos de células tumorales, los cuales no se pueden evidenciar con las tinciones convencionales.³¹ En este sentido, la *IHC* se ha utilizado en la diferenciación de mesotelioma del adenocarcinoma; para ello, se pueden utilizar los marcadores de anticalretinina, anticitoqueratina CK5/6, anti-antígeno tumoral de Wilms-1 o antígeno de membrana antiepitelial de mesotelioma y anti-Ber-EP4, anticarcinoembrionario, factor de transcripción antitiroideo-1 o anti MOC-31 de adenocarcinoma, en donde para confirmar que el tumor de origen es el mesotelioma deben resultar positivos dos marcadores para mesotelioma y dos negativos para adenocarcinoma.^{10, 32}

A su vez, el análisis de los subtipos de linfocitos puede identificar un DPM de origen hematológico de un derrame pleural no diagnosticado. Así lo demostró un estudio de prospectivo publicado en 2018, en donde se analizaron los subtipos linfocitarios en muestras de LP de 60 pacientes. Se obtuvo que el 16% de los derrames pleurales con un recuento alto de neutrófilos y eosinófilos se asociaron a malignidad, contrario a un recuento menor de neutrófilos y eosinófilos, los cuales se asociaron a procesos benignos con una sensibilidad del 80% (IC 95%) y una especificidad del 100% (IC 95%).³³

1.3.3 Bloque celular

El bloque celular (*CB*, por sus siglas en inglés) es una técnica introducida en 1896 que se utiliza para procesar fluidos, entre los cuales se encuentra el análisis del líquido pleural.³⁴ El *CB* es un proceso en el cual la muestra de líquido se sedimenta y se agrega a los medios de soporte, los cuales contienen componentes para la fijación de células. Los más utilizados son las muestras fijadas en parafina y formalina (FFPE). También se puede utilizar el método agar y el de coágulo de trombina. El mecanismo de acción de estos componentes es la formación de un gel que se debe al entrecruzamiento de proteínas; esto permite la conservación de la integridad morfológica y estructural de las células en los *CB* y una mejor conservación de la antigenicidad; por tanto, se considera una ventaja respecto a la citología convencional.^{34, 35} Con este método también se pueden realizar técnicas de

IHC y tinciones especiales, las cuales han aumentado con el avance de los inmunomarcadores. La técnica permite que las células tumorales sean lo suficientemente grandes para ser cortadas en múltiples secciones de hasta 4 micras, por lo que pueden estar presentes en varios niveles del CB. Tomando en cuenta que la interpretación de la inmunorreactividad se basa en patrones formados por un grupo de las mismas células, el CB permite una mejor evaluación de la IHC, ya que esta característica no se puede lograr en las preparaciones de citología convencionales debido a que las mismas células no pueden estar en más de una preparación.³⁶

Otra de las ventajas del CB sobre la citología es la identificación de patrones estructurales como preservación nuclear y citoplasmática, conservación de estructuras glandulares, papilares, demostración de mucina en el citoplasma celular, y se puede observar la membrana celular y cromatina intactas. En este sentido, se prefiere su utilización para la distinción de células malignas. Por ejemplo, en la evaluación del adenocarcinoma, especialmente el de pulmón, mama y tracto gastrointestinal, no muestran una morfología estructural maligna en la citología convencional; por otro lado, el CB provee de detalles morfológicos y patrones arquitectónicos a nivel tisular necesarios para un adecuado diagnóstico.^{37, 38} En conclusión, el CB es una técnica poco invasiva, fácil de obtener y de reproducir, que en combinación con tinciones convencionales y de IHC puede mejorar la tasa de diagnóstico y determinar el DPM con mayor eficacia.³⁹

1.4 Biomarcadores

Los biomarcadores son moléculas biológicas que se pueden encontrar en sangre, fluidos corporales o tejidos y son un signo de proceso anormal o normal. La medición de biomarcadores en el líquido pleural se ha propuesto como una alternativa valiosa para el diagnóstico y diferenciación de DPM. Los valores elevados de algunos biomarcadores en el LP pueden orientar hacia el diagnóstico correcto. En comparación con los métodos citológicos y la biopsia pleural son pruebas mínimamente invasivas, presentan resultados objetivos y su costo de aplicación es menor; también permiten la derivación temprana a centros especializados y minimizan el retraso del diagnóstico.^{1, 40}

El análisis de estos biomarcadores en el líquido pleural puede orientar en la toma de decisiones y en el diagnóstico subsiguiente. También funcionan para diferenciar el DPM de otros derrames pleurales, por ejemplo, aquellos causados por TB o ICC. Los biomarcadores evaluados en el LP para el diagnóstico de malignidad se pueden clasificar

en tres grupos: 1. proteínas solubles, 2. inmunocitoquímicos y 3. basados en ácidos nucleicos.⁴¹

1.4.1 Biomarcadores de proteínas

Los biomarcadores basados en proteínas son moléculas solubles. Entre ellos se encuentran el antígeno carcinoembrionario (CEA), el antígeno carbohidrato 15–3 (CEA 15–3), antígeno carbohidrato 125 (CA 125) y CYFRA 21–1⁵. Estos han sido ampliamente estudiados, ya sea de manera individual como de manera conjunta; sin embargo, el estudio de este tipo de biomarcadores tumorales para el diagnóstico de derrames pleurales no diagnosticados ha presentado ciertas deficiencias, ya que se proponen puntos de corte con una especificidad alta, lo cual hace que las pruebas sean menos sensibles⁴¹. Por lo anterior, actualmente la diferenciación y diagnóstico de DPM por medio de los biomarcadores de proteínas se realiza por medio de dos estrategias: 1. punto de corte alto y 2. relación líquido pleural/suero (F/S) y punto de corte bajo. De estos, la relación F/S brinda una mejor interpretación en el diagnóstico diferencial del DPM⁴². El análisis de la combinación de biomarcadores aún se encuentra en estudio. Un metaanálisis publicado en 2017, en donde se evaluaron 20 estudios, se demostró que la combinación del análisis de CEA + CA 15–3 y CEA + CA 19–9 en LP son altamente sospechosas de malignidad pleural, sin embargo, presentan una sensibilidad muy baja, por lo que no es recomendable su uso rutinario en el diagnóstico de DPM.⁴³

1.4.2 Biomarcadores inmunocitoquímicos

Este tipo de biomarcadores son receptores de superficie de células inmunitarias y son utilizados en las técnicas citológicas de IHC y CB descritos⁴¹. Entre estos biomarcadores se encuentran el antígeno de membrana epitelial (EMA), p 53, el transportador de glucosa 1 (GLUT 1) y la proteína de unión al ácido ribonucleico mensajero del factor de crecimiento 2 similar a insulina 3 (IMP-3). Estos son utilizados en técnicas para la diferenciación del mesotelioma benigno del maligno. También se han evaluado nuevos biomarcadores como la fluorescencia p16 (FISH) y la proteína 1 asociada a BRCA 1 (BAP1), las cuales han mostrado una especificidad del 100% pero una sensibilidad limitada⁴⁴. También se pueden evaluar biomarcadores para diferenciar el mesotelioma pleural del carcinoma; para ello se utilizan los marcadores de calretinina, citoqueratina 5 o 5/6, WT1 y podoplanina para mesotelioma y claudina 4, MOC31 y VER-EP4 para el carcinoma, como lo recomienda el Colegio Americano de Patología.⁴⁵

1.4.3 Biomarcadores moleculares

Los marcadores moleculares son relevantes mayormente en los DPM causados por cáncer pulmonar, debido al descubrimiento de mutaciones específicas para las cuales existen terapias dirigidas. Por tanto, se ha recomendado las pruebas moleculares en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Dentro de estas se deben incluir estudios para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y BRAF, así como la evaluación de translocaciones en los genes que codifican la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) en pacientes con NSCLC.^{38, 46} Con el desarrollo de la medicina nuclear se ha podido estudiar el genoma de las células malignas, lo que ha puesto de manifiesto que ciertos tumores desarrollan mutaciones que desarrollan metástasis al tejido pleural y la formación de DPM. Entre estas se encuentran EGFR, KRAS, PIK3CA, BRAF, MET, EML4/ALK y RET, por lo tanto, el estudio de biomarcadores moleculares tiene un papel válido en el tratamiento dirigido a pacientes con cáncer pulmonar.^{5, 47}

Entre otros biomarcadores destaca el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que es una glucoproteína que actúa como promotor de angiogénesis y participa en la formación del DPM. Los niveles pleurales de VEGF pueden ser útiles para la identificación y diferenciación de DPM en pacientes con diagnóstico negativo. En un estudio prospectivo publicado en 2016, en donde se evaluaron 71 pacientes con derrame pleural linfocítico negativo, de naturaleza exudativa y sin diagnóstico previo, se evidenció que en 43 se diagnosticó DPM y en 28, derrame pleural benigno. Los pacientes con DPM presentaron niveles significativamente más altos de VEGF, con una media de 1506 picogramos/decilitro (pg/dL) en comparación a los pacientes con derrame pleural benigno, que presentaron una media de 588 pg/dL ($P=0.0001$).⁴⁸

1.5 Toracoscopia

La toracoscopia médica (MT) es un método diagnóstico y terapéutico mínimamente invasivo, en el cual se puede visualizar de manera directa el EP y el tejido pleural. Permite la medición y estadificación de anomalías pleurales como nódulos, masas y engrosamientos.⁵ La MT fue introducida en 1910 por el médico sueco Christian Jacobaeus y tuvo su perfeccionamiento en la década de 1960. Desde entonces se ha considerado como el estándar de oro para la toma de biopsia en la investigación de la enfermedad pleural.⁴⁹ Se puede realizar por medio de anestesia local y sedación (toracoscopia con anestesia local, LAT) o con el uso de anestesia general y ventilación mecánica invasiva unilateral (toracoscopia asistida por video, VATS).

Ambas técnicas son útiles en la visualización del espacio pleural y permiten realizar un procedimiento diagnóstico y terapéutico; sin embargo, LAT se considera uno de los pilares fundamentales en la investigación del derrame pleural de causa desconocida, es menos invasiva y se puede realizar con el paciente despierto; sin embargo, presenta algunas limitaciones.

Por lo general utiliza un solo puerto. Para insertarlo junto con otros instrumentos es necesario un acceso adecuado dentro del EP; regularmente esto no es un inconveniente en derrames pleurales moderados a grandes, sin embargo, cuando no es posible se puede inducir a un neumotórax controlado por medio de una aguja Boutin. Este procedimiento es seguro y efectivo, aunque requiere de personal capacitado y con experiencia. En algunos casos, LAT conduce a un diagnóstico insatisfactorio de pleuritis no específica, en donde al menos el 10–15% de los pacientes conducirán a diagnóstico de cáncer. En estos casos se debe dar seguimiento durante al menos un año posterior al diagnóstico de pleuritis inespecífica. La VATS es más invasiva y no todos los pacientes son candidatos a esta técnica.^{50, 51} El uso de MT se ha convertido en el preferido para la toma de biopsias pleurales, ya que presenta una mayor sensibilidad (> 95%) en comparación con los métodos guiados por USG y TC (70–94% y 76–88%, respectivamente).⁵²

El papel de la MT tiene un rendimiento excelente y posee un perfil de seguridad alto; a su vez, permite realizar intervenciones terapéuticas simultáneamente como pleurodesis o la colocación de catéter pleural tunelizado (ITPC).⁵³ En un estudio retrospectivo donde se evaluaron 82 pacientes con derrame pleural exudativo sin diagnóstico previo se evidenció que la MT es altamente factible y precisa en el diagnóstico y diferenciación del DPM y otras causas de derrame pleural como TB e ICC, así como de las características pleurales de la enfermedad. Se observó que todos los casos de DPM y TB tenían nódulos en la superficie pleural.⁵⁴ Otro estudio retrospectivo pequeño, donde se evaluaron 25 pacientes, mostró que la MT estableció el diagnóstico en el 100% de los casos en la diferenciación de derrame pleural exudativo.⁵⁵

El uso de MT realizada por cualquier técnica es un procedimiento seguro, útil para el diagnóstico de DPM y su diferenciación con otros tipos de derrame pleural. Posee una sensibilidad del 91% y una especificidad del 100%, por lo que se recomienda su aplicación en todos los casos con derrame pleural con alta sospecha de malignidad.^{56, 57}

1.6 Biopsia pleural

Es el método diagnóstico definitivo de la enfermedad pleural y está indicado en los siguientes casos: a) En donde el análisis químico y citológico del LP no es concluyente, b) Derrames pleurales exudativos donde se tiene alta sospecha de TB multirresistente, c) Derrame paraneumónico complicado y necesidad de diferencias pleuritis tuberculosa, d) DPM con niveles elevados de adenosina desaminasa, e) Derrame pleural coexistente con cáncer y citología negativa, f) Sospecha de mesotelioma, y g) Necesidad de reorientar el tratamiento en pacientes con reincidencia de cáncer.⁵⁸ Las técnicas para la toma de biopsia pleural son tres: percutánea, guiada por métodos radiográficos y por medio de MT.¹⁰

1.6.1 Biopsia percutánea

También llamada biopsia pleural a ciegas o cerrada es una técnica en la cual la toma de la muestra se realiza por medio de una aguja; entre las más comunes se encuentran las agujas de Cope y Abrams. En los últimos años, la aplicación de esta técnica para el diagnóstico de DPM ha disminuido. Esto se debe, en primer lugar, a su pobre rendimiento diagnóstico en malignidad y, en segundo lugar, al desarrollo de métodos radiográficos como guía para este procedimiento, como el USG y la TC, y por al auge de la MT que permite una mejor visualización del EP.⁵⁹ En un estudio prospectivo en el cual se evaluaron 1034 biopsias de pacientes con derrame pleural, se evidenció que la sensibilidad de la biopsia percutánea fue de 77% con una especificidad del 98%, un valor predictivo positivo del 99% y un valor predictivo negativo del 66%.⁶⁰ Sin embargo, este método es accesible y de bajo costo, por lo que aún es una herramienta importante para el diagnóstico etiológico de la enfermedad pleural, especialmente en casos de TB.⁵⁹

1.6.2 Biopsia guiada

La biopsia guiada por imágenes utiliza el ultrasonido y la tomografía computarizada para visualizar el EP y realizar la toma de la misma. Esta técnica permite tomar la biopsia del engrosamiento pleural focal o nódulos pleurales con precisión y seguridad. La elección del método radiológico depende de la experiencia del médico a cargo del procedimiento, el costo y la accesibilidad de los equipos. El USG permite la visualización en tiempo real de la aguja, puede compensarse el movimiento del paciente debido a disnea o dolor, así mismo, se evita la radiación del paciente. Se ha reportado la sensibilidad del 70% al 94% en la biopsia guiada por USG.⁵⁹ En un metaanálisis publicado en el 2020, en donde se evaluaron siete estudios, se obtuvo que el uso de USG como guía en la toma de biopsia pleural presenta una sensibilidad combinada del 83% (IC 95%: 75%–89%) y una especificidad del

100% (IC 95%: 90%–100%), cociente de probabilidad positivo de 8.89 (IC 95%: 3.29–24.02) y una razón de probabilidad negativa de 0.23 (IC 95%: 0.16–0.33). Demostró que es un procedimiento seguro y conveniente, con alta precisión diagnóstica, sin embargo, se debe ser cauteloso con los resultados negativos.⁶¹ Por otro lado, el uso de USG con contraste aumenta la precisión diagnóstica hasta el 98.9% en lesiones de la base pleural.⁶²

El uso de TC posee una sensibilidad similar, entre el 76% al 88% y una especificidad del 100%, sin embargo, su uso permite biopsia áreas inaccesibles al USG.⁵⁹ En los pacientes con derrame pleural y engrosamiento pleural se recomienda el uso de TC y aguja de Abrams para la toma de biopsia y en los casos en donde se puede observar engrosamiento pleural, pero ausencia de derrame pleural es preferible el uso de USG. Así lo demostró un estudio prospectivo aleatorizado, donde se evaluaron 150 pacientes con derrame pleural exudativo sin diagnóstico previo, de estos, 45 fueron diagnosticados con esotelioma maligno, 46 con enfermedad pleural metastásica, 18 con TB pleural y 34 con enfermedad pleural benigna, en donde, la sensibilidad diagnóstica del USG fue apenas del 66% en comparación con el 93.7% que resultó con el uso de TC.⁶²

1.6.3 Biopsia por medio de toracoscopia

Como se describió, el uso de MT es el estándar de oro para la toma de biopsia y diagnóstico de enfermedad pleural y DPM, ya que permite la visualización directa del EP y de lesiones pleurales como nódulos, masas y engrosamientos para la toma de una muestra adecuada, ya sea por medio de LAT o VATS.⁸

CAPÍTULO 2. MANEJO TERAPÉUTICO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO

SUMARIO

- **Tratamiento conservador**
- **Toracocentesis**
- **Pleurodesis**
- **Catéter pleural permanente**

La presencia de DPM representa enfermedad avanzada y/o metástasis, es un signo de mal pronóstico, el cual afecta hasta al 15% de todos los pacientes con cáncer. Es causado mayormente por diseminación directa o hematógena de las células malignas a la pleura visceral y consiguiente afectación de la pleural parietal. El principal signo clínico es la disnea, causado por la afectación mecánica de la pared torácica y el desplazamiento del diafragma consecuentes al propio derrame pleural. El grado de disnea no siempre es proporcional al tamaño del derrame pleural, ya que puede coexistir afectación al parénquima pulmonar y colapso pulmonar. El dolor torácico se presenta solamente cuando existe afectación a la pared torácica. Por lo tanto, luego de discernir la etiología del derrame pleural y confirmar el diagnóstico de DPM se debe enfocar el tratamiento a aliviar la disnea de una manera mínimamente invasiva. Como lo indica la Sociedad Respiratoria Europea y la Asociación Europea de cirugía Cardiotorácica (ERS Y EACTS, por sus siglas en inglés, respectivamente), el tratamiento del DPM es paliativo y se enfoca en el alivio sintomatológico del paciente. Actualmente existen varias opciones terapéuticas para el DPM, la decisión del mejor método es individual y deben tomarse en cuenta ciertos factores como pronóstico de vida, estado funcional, tamaño o tasa de recurrencia, expansibilidad pulmonar, quimiosensibilidad, experiencia local y preferencias personales. Entre los métodos terapéuticos se encuentra el tratamiento conservador, toracocentesis, pleurodesis y colocación de catéter pleural permanente.^{1, 11, 64}

2.1 Tratamiento conservador

La mayoría de los pacientes con DPM son sintomáticos y desarrollaran desarrollan disnea en reposo, sin embargo, de un 15% a 25% no presentan ningún síntoma.⁶⁵ En los casos de DPM en pacientes asintomáticos la observación y la espera de la evolución es

razonable, no requieren intervenciones específicas, independientemente de su tamaño, ya que por lo regular se presentan como derrames pleurales pequeños a moderados. Los pacientes que se encuentran bajo quimioterapia pueden tener un buen control del derrame pleural, especialmente en aquellos con linfoma, carcinoma de células pequeñas y cáncer de mama. Sin embargo, es necesario el seguimiento, esto incluye evaluación sintomatológica y radiológica para la verificación del tamaño y progresión del DPM; si la progresión es evidente y se desarrollan los síntomas es necesaria la intervención.^{13, 66}

La mayoría de pacientes no desarrollará síntomas posteriores. Así lo mostró un estudio retrospectivo donde se evaluaron a 113 pacientes con cáncer pulmonar y DPM evidenciado en radiografía o TC de tórax, de los cuales 14 no presentaban síntomas. Se les dio seguimiento en un promedio de 98 días y ninguno requirió de intervención en ese periodo. Así mismo, un estudio retrospectivo donde la muestra fue de 556 pacientes, donde 112 presentaban derrames pleurales pequeños, asintomáticos, no requirieron intervenciones y ninguno progresó ni presentó síntomas. Por tanto, como lo describe la guía práctica de la ATS, en pacientes con DPM asintomáticos lo más recomendable es no realizar ninguna intervención pleural.¹⁷

2.2 Toracocentesis

Es un procedimiento mínimamente invasivo, en el cual se busca la extracción de líquido o aire en el EP con objetivos diagnósticos y/o terapéuticos.⁶⁷ Es un procedimiento seguro, de bajo costo y puede realizarse ambulatoriamente, dependiendo de los síntomas del paciente. El control radiológico se recomienda solamente en aquellos casos con alta sospecha de complicaciones. Debe repetirse solamente si se observa un claro alivio del paciente, como la desaparición de la disnea. Los pacientes con DPM y esperanza de vida corta (menor a un mes) existe una alta probabilidad de derrame pleural recurrente sintomático; en estos casos se reserva la toracocentesis terapéutica repetida para proporcionar un alivio de los síntomas⁶².

La toracocentesis también ayuda a identificar pacientes con pulmón atrapado, es decir, un pulmón no expandible, donde existe un impedimento de la mecánica normal y aposición entre la pleura parietal y visceral, lo cual orienta a futuras intervenciones. En estos casos se recomienda la evaluación por medio de radiografía o USG posterior al drenaje de LP.⁶⁸ Si bien el efecto terapéutico puede ser temporal debido a la alta probabilidad de recurrencia, este método puede ser la mejor opción en pacientes con un gran deterioro

clínico, esperanza de vida corta y en aquellos que no son aptos para otros métodos terapéuticos como pleurodesis o el uso de catéter pleural permanente (IPC).¹³

En este procedimiento no existe consenso acerca de la cantidad máxima de LP que se puede drenar, sin embargo, los médicos deben ser muy cuidadosos en el drenaje de un volumen mayor o igual a 1.5 litros que deban aspirarse; por esto, se recomienda no sobrepasar este límite, ya que existe un riesgo potencial, aunque bajo, de desarrollar edema pulmonar. En algunos centros especializados en cirugía torácica como la división de cirugía torácica del Hospital das Clínicas HCFMUSP de São Paulo, en Brasil, recomiendan el drenaje de la máxima cantidad posible, y tomar los síntomas del paciente como tos, dolor y disnea como guía para determinar el momento adecuado para detener el procedimiento.¹³

2.2.1 Indicaciones

La toracocentesis está indicada en derrames pleurales de etiología desconocida para la evaluación del LP y realizar un diagnóstico oportuno, así como para dar alivio sintomático a los pacientes con la recuperación de la mecánica pulmonar y el drenaje del LP excesivo. Como se mencionó, este procedimiento es la mejor opción terapéutica en aquellos pacientes con gran deterioro clínico, esperanza de vida corta y en aquellos en donde no se pueden aplicar otros métodos terapéuticos más invasivos. Los pacientes con derrames pleurales bilaterales no siempre necesitan una toracocentesis diagnóstica o terapéutica; en estos casos, se prefiere tratar la enfermedad subyacente que se haya identificado, a no ser que el paciente presente dolor torácico pleurítico, síntomas desproporcionados al derrame pleural o falta de respuesta al tratamiento.^{13, 69}

2.2.2 Contraindicaciones

No existen contraindicaciones absolutas para la realización de toracocentesis, sin embargo, es recomendable valorar los beneficios del procedimiento sobre los riesgos. Las contraindicaciones relativas incluyen a los pacientes no cooperativos, cuando presentan alteración grave de la hemostasia o coagulopatías, inestabilidad hemodinámica, insuficiencia respiratoria grave y pacientes con derrame pleural pequeño y asintomáticos. También debe valorarse en aquellos casos donde se evidencia lesión en el sitio de inserción como en el enfisema y cuando los pacientes se encuentran bajo uso de presión positiva al final de la inspiración (PEEP).⁷⁰

2.2.3 Complicaciones

La toracocentesis es un procedimiento de bajo riesgo; entre las complicaciones que se pueden presentar se encuentran neumotórax, hemorragia en el lugar de la punción, hematoma de la pared torácica y edema pulmonar por reexpansión, los cuales pueden aumentar la morbilidad y mortalidad, así como los costos y estancia hospitalaria. El neumotórax es la complicación más frecuente. Antiguamente se reportaba una incidencia del 19%, lo que afectaba significativamente los resultados de los pacientes; de estos, hasta un tercio requería la colocación de tubo intercostal para el drenaje torácico. Estudios más recientes han reportado que es una complicación poco frecuente y se relaciona a la experiencia del médico que lo realiza y al uso de USG como guía.⁷¹ La incidencia actual del neumotórax posterior a toracocentesis es baja. En un estudio donde se evaluaron 3,067 pacientes solo 19 presentaron neumotórax, es decir, el 0.62%.⁷² El USG permite visualizar las características del derrame pleural, identificar el área de LP más accesible, medir la distancia exacta para el recorrido de la aguja, evitar estructuras importantes y localizar vasos sanguíneos intercostales.

La incidencia de neumotórax es del 4% al 30% si se realiza sin USG y disminuye hasta alrededor del 1.3% al 6.7% al usar guía ultrasonográfica. Esto se demostró en dos grandes estudios retrospectivos donde se compararon las tasas de neumotórax en pacientes, con uso de USG y sin él. En el primer estudio se evaluaron 342 pacientes, en donde la tasa de neumotórax fue de 13% sin el uso de USG, en comparación con el 3% en aquellos pacientes donde sí se utilizó USG. En el segundo estudio se evaluaron 450 paciente y presentó una tasa similar, de 10.3% y 4.8%, respectivamente. Por lo tanto, se recomienda ampliamente el uso de USG como guía para realizar la toracocentesis.⁷³

Las complicaciones hemorrágicas también pueden presentarse como una complicación de la toracocentesis. Entre ellas se incluyen la hemorragia en el sitio de punción, hematoma de la pared torácica y hemotórax. Aunque este último es una complicación muy rara, debe sospecharse ante la presencia de deterioro clínico, alteración de signos vitales, disminución aguda de hematocrito y acumulación rápida de LP posterior a la toracocentesis. La incidencia de hemotórax oscila entre 0% y 2%. Para disminuir el riesgo de hemotórax se recomienda el uso de USG y realizar la punción en el “triángulo de seguridad”. Este es una región anatómica en la cual no se encuentran estructuras neurovasculares, las cuales podrían ser puncionadas al realizar el procedimiento, como las arterias intercostales posteriores. Está delimitada por el borde lateral del músculo pectoral

mayo, el borde lateral del músculo dorsal ancho, el quinto espacio intercostal y la base de la axila.⁷¹

El edema pulmonar por reexpansión (REPE, por sus siglas en inglés) es una complicación poco común de la toracocentesis. Fue descrito por primera vez en 1,853. Normalmente se presenta unilateralmente y tiene una progresión rápida. Su desarrollo puede ser causado por múltiples factores, entre los cuales se encuentran: porcentaje de colapso pulmonar, duración de los síntomas, cantidad del neumotórax, volumen de LP drenado, técnica y material utilizado para el drenaje.⁷⁴ El mecanismo de REPE es una combinación del daño del intersticio pulmonar combinado con un desequilibrio de las fuerzas hidrostáticas. La rápida expansión del pulmón colapsado provoca daños mecánicos que se relacionan con la presión vascular pulmonar, lo que causa el aumento de su permeabilidad.⁷⁵ Los síntomas incluyen aparición repentina de disnea, taquipnea, hipoxia y taquicardia, por lo general se presenta dentro de 1 a 2 horas posterior a la toracocentesis.

El tratamiento consiste en el apoyo con oxígeno complementario, uso de ventilación mecánica no invasiva con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés). En algunos casos será necesario el uso de ventilación mecánica invasiva y PEEP. Esta complicación es potencialmente fatal, tiene una tasa de mortalidad del 21%, por lo que se recomienda vigilar al paciente y brindar un tratamiento temprano.⁷

2.3 Pleurodesis

La pleurodesis es un procedimiento terapéutico del DPM en el cual se busca crear la obliteración del EP para prevenir la recurrencia de derrame pleural. Actualmente se utilizan dos métodos: 1. Lesión directa de la pleura por medio de métodos físicos y mecánicos como la abrasión mecánica, coagulación con láser o haz de argón por medio de VATS, 2. La administración intrapleural de agentes químicos, los cuales inducen la formación de adherencias pleurales. Entre estos están la bleomicina, tetraciclina, yodopovidona, doxiciclina y talco. En los casos de derrame pleural recurrente el objetivo de la pleurodesis es el alivio sintomático, con lo cual previene la disnea relacionada con la reacumulación rápida del LP. El beneficio de la pleurodesis puede observarse durante semanas o meses después del procedimiento.⁷⁷

2.3.1 Pleurodesis química

Los agentes químicos utilizados en la pleurodesis pueden administrarse por medio de un catéter pleural o tubo intercostal (TIC) como la suspensión de talco o por medio de

LAT, como en el caso de talco en polvo. Este método es menos invasivo que la pleurodesis mecánica y es un procedimiento menos exigente. No existe consenso acerca de un agente óptimo, sin embargo, el más utilizado es el talco, debido a su costo y disponibilidad. El talco es principalmente silicato de magnesio hidratado, contiene cantidades variables de calcio, aluminio, hierro y plomo. La dosis máxima recomendada es de 10 gramos. El talco provoca una respuesta inflamatoria intensa con la producción de citoquinas y moléculas adhesivas como interleucina 8, factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) y VEGF.

La doxiciclina es un derivado de la tetraciclina y, al igual que esta, puede utilizarse como agente esclerosante. Otras opciones como la bleomicina, nitrato de plata y la povidona yodada cumplen también con su efecto esclerosante, sin embargo, su uso es muy raro. La elección de estos agentes depende únicamente de las circunstancias médicas, los objetivos, las preferencias del paciente y la disponibilidad del recurso en la institución.⁷⁸ En un metaanálisis publicado en 2016, donde se evaluaron 62 ensayos aleatorios y 3428 pacientes, se evidenció que el talco en polvo fue el agente más efectivo en comparación con la tetraciclina y la bleomicina. Sin embargo, es necesario realizar más estudios que lo confirmen y comparen con otros agentes químicos como doxiciclina y la suspensión en talco.⁷⁹

La calidad de la pleurodesis química por medio de TIC no varía entre un tubo de gran calibre, por ejemplo, de 24 French (Fr) en comparación a un tubo de pequeño calibre de 12 Fr. Sin embargo, debe tomarse en cuenta las características del agente químico que se administrará. En un estudio clínico aleatorizado en donde se evaluaron a 320 pacientes, se encontró un pequeño aumento en la tasa de éxito en aquellos pacientes a los que se les administró talco a través de tubos de gran calibre, en comparación a aquellos a los que se utilizó tubos de pequeño calibre, 76% frente 70%, si bien esto no es estadísticamente significativo. Por otro lado, los tubos intercostales de gran calibre causan más molestias a los pacientes y el dolor disminuye con tubos intercostales de pequeño calibre.^{78, 80}

La administración de agentes químicos también puede realizarse por medio de toracoscopia, aunque no se han evidenciado diferencias significativas en la tasa de éxito en comparación con la administración por medio de TIC. Esto se pudo comprobar en un ensayo clínico aleatorizado donde se evaluaron 330 pacientes, de los cuales 166 recibieron talco en polvo y 164 suspensión de talco por medio de TIC. Se obtuvo una tasa de fracaso de pleurodesis a los 90 días del 22% y 24%, respectivamente.⁸¹

2.3.2 Pleurodesis mecánica

La abrasión mecánica de la pleura puede realizarse durante la toracoscopia, así como con la colocación de un catéter pleural tunelizado. Este drena el LP excesivo e induce a la pleurodesis sin instalación de algún agente químico esclerosante. El procedimiento puede realizarse por medio de LAT o VATS. La pleurectomía radical total o subtotal y la decorticación pueden controlar los DPM en aquellos pacientes en los cuales fracasó la pleurodesis química. Estos procedimientos quirúrgicos pueden realizarse como opción de primera línea en pacientes con DPM causado por mesotelioma, sin embargo, no mejora la supervivencia y puede asociarse con complicaciones significativas.⁷⁸

En algunos casos se prefiere la conservación de la pleura, ya que esta permite las reintervenciones quirúrgicas y una recuperación más corta. La abrasión se puede realizar raspando la pleural con esponja, electrocauterio u otros objetos; sin embargo, estos pueden ser rígidos y pueden tener poca adaptación a la cavidad torácica. Actualmente se prefiere el uso de cepillos con cerdas de nylon como Pleurabrade, que tiene la capacidad de doblarse para adaptarse mejor a las superficies pleurales, con lo que conduce a una pleurodesis mecánica más eficiente.⁷

La ventaja de la pleurodesis mecánica por medio de VATS en comparación con la pleurodesis química es la capacidad de visualizar la superficie pleural; así mismo, pueden realizarse múltiples procedimientos que se requieran dentro de la cavidad, como la lisis de adherencias en un pulmón atrapado.⁸²

Se debe tomar en cuenta que las tasas de éxito de la pleurodesis no son significativamente diferentes entre la pleurodesis química y mecánica. Así se pudo observar en cuatro ensayos aleatorizados en donde se comparó la abrasión pleural y la administración de suspensión de talco 92% frente a 91%. Sin embargo, la pleurodesis mecánica permitió una estancia hospitalaria más corta 5.5 días en comparación a 7.5 días. Así mismo, la tasa de complicaciones (16% frente a 26%) y mortalidad (0% frente a 9.5%), favorecieron a la abrasión mecánica.¹¹

2.3.3 Indicaciones

La indicación más común para realizar la pleurodesis es un DPM refractario, también puede realizarse en neumotórax y derrame pleural recurrentes. Debe tomarse en cuenta la esperanza de vida y la decisión del paciente. Las indicaciones de la pleurodesis química son DPM refractario, derrames pleurales no malignos refractarios y neumotórax primario y

secundario. Las indicaciones de pleurodesis mecánica son similares a la pleurodesis química, con el beneficio adicional de realizar varios procedimientos a la vez y tratar la causa subyacente. Debe tomarse en cuenta que para realizar este procedimiento es necesario que los pacientes sean adecuados candidatos quirúrgicos y con una esperanza de vida razonablemente larga.⁷⁸

2.3.4 Contraindicaciones

Para tener éxito al realizar una pleurodesis se requiere de un contacto físico entre la pleura parietal y visceral, por ello, cualquier patología que impida este contacto puede conducir al fracaso de la misma, como, por ejemplo, un pulmón atrapado. La manometría es una herramienta que mide los cambios de presión pleural a medida que se realiza el drenaje de LP, es decir, la elastancia pleural (PEL, por sus siglas en inglés), que se mide en centímetros de agua por litro (cmH₂O/L). Los valores más altos de PEL indican un pulmón rígido subyacente. Se ha reportado un valor >14.5 cmH₂O/L como el punto de corte para una tasa de éxito de la pleurodesis, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100%. Así lo evidenció un estudio en el cual se evaluaron 40 pacientes, a los cuales se les drenó 500 cc de LP. Se obtuvo una tasa de éxito del 65% y el PEL fue significativamente mayor en los pacientes con pleurodesis fallida. Por lo tanto, la pleurodesis está contraindicada en pacientes con PEL >14.5 cmH₂O; en estos, la pleurodesis mecánica sería la opción preferida.⁸³ Los pacientes que se encuentran bajo tratamiento sistémico y radioterapia de la causa subyacente a DPM tienen altas tasas de fracaso de pleurodesis. Los pacientes con drenaje continuo por medio de TIC de más de 10 días de evolución no son candidatos idóneos para pleurodesis, la cual está contraindicada en pacientes con una esperanza de vida corta, menor o igual a 3 meses y pueden tratarse con toracocentesis repetidas, según sea necesario para brindar un alivio sintomático.⁷⁸

2.3.5 Complicaciones

Se han informado casos de inflamación sistémica y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en aquellos pacientes que recibieron pleurodesis química con talco. La absorción sistémica de talco, especialmente con partículas de menor tamaño, puede causar reacciones inflamatorias a nivel sistémico, por lo que algunos pacientes pueden presentar fiebre. Así mismo, se han reportado casos de embolia pulmonar, probablemente causada por la activación sistémica de la cascada de coagulación, aunque es una complicación muy rara. Los agentes químicos esclerosantes pueden causar reacciones anafilácticas y puede ocurrir infección pleural si no se realiza el procedimiento

cumpliendo las medidas asépticas. En aquellos pacientes sometidos a pleurodesis mecánica por toracoscopia pueden presentar reacciones a la anestesia general, infección de la herida operatoria, atelectasias, entre otros.⁷⁸

2.4 Catéter pleural permanente

El catéter pleural permanente (IPC, por sus siglas en inglés), son tubos de silicona de 15.5 Fr y 66 cm de largo. La silicona permite una mayor comodidad del mismo en comparación con el TIC. Estos poseen una válvula unidireccional que impide el reflujo del líquido, está conformado por varios orificios biselados que permiten la salida de líquido y un manguito de poliéster el final. El IPC se inserta al EP por vía percutánea, generalmente con anestesia local con o sin sedación. En comparación con la pleurodesis, el IPC no oblitera el EP, en su lugar mantiene la expansión pleural por medio del drenaje continuo del LP. Su objetivo primordial es como el de todos los métodos terapéuticos del DPM: el alivio sintomático. Sin embargo, el IPC tiene la ventaja de que puede realizarse sin necesidad de hospitalización; es un método ambulatorio y puede usarse en aquellos pacientes con pulmón atrapado y en quienes la pleurodesis fracasó.

Este método ha tomado relevancia y su popularidad ha incrementado desde su introducción en 1999. Putnam et al. estudiaron a 144 pacientes, de los cuales 96 fueron tratados con IPC mientras que los 48 restantes fueron tratados con pleurodesis con doxiciclina. La mediana de supervivencia fue similar en ambos grupos, sin embargo, el grupo tratado con IPC tuvo una estancia hospitalaria significativamente más corta, 1 día en comparación con 6.5 días.^{10, 84} Un ensayo clínico aleatorizado más reciente confirma lo anterior: en este se estudiaron 146 pacientes, de los cuales se asignaron azar (1:1) a 74 pacientes con IPC y 72 con pleurodesis con talco. Se evidenció que los pacientes con IPC permanecieron menos días intrahospitalarios con una mediana de 1 día (rango (R) de 1 a 3 días) en comparación a 4 días (R de 3 a 6 días) en los pacientes con pleurodesis. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias significativas en la mejoría de la disnea o en la calidad de vida.⁸⁵

Actualmente, el IPC se utiliza cada vez más como tratamiento de primera línea para el control definitivo ante la recurrencia de líquido causado por DPM, debido a que es un procedimiento factible y seguro. Así lo evidenció un estudio prospectivo, en el cual se evaluaron 19 pacientes sometidos a colocación de IPC. Todos tenían una esperanza de vida > 30 días. Se obtuvo una mediana de supervivencia global después del IPC de 145 días (R de 53 a 485 días).⁸⁶ En un estudio retrospectivo publicado en el 2020, en donde se

evaluaron a 168 pacientes con IPC, se pudo evidenciar que el 96% no presentó complicaciones inmediatas y solamente el 3% presentó infección pleural. La mediana de supervivencia global fue de 147 días (R de 12 a 262 días).⁸⁷ Se ha evidenciado que el uso de primera línea de IPC es superior a la pleurodesis con talco en pacientes que no han sido sometidos previamente a pleurodesis; estos presentaron menos episodios de disnea y las probabilidades de nuevos procedimientos pleurales disminuyeron.⁸⁸

El IPC también permite la administración de pleurodesis en talco, lo cual puede mejorar la tasa de éxito del tratamiento en comparación al uso individual del IPC. esto se evidenció en un ensayo aleatorizado realizado por Bhatnagar et al. en el que se evaluaron 154 pacientes con IPC; a 69 se les administró talco, al resto se les administró placebo. El 43% de los pacientes con IPC más talco presentaron pleurodesis exitosa al día 35, asociado a mayor tiempo de alivio de los síntomas, en comparación con el 23% de los pacientes que recibieron placebo, por lo que la combinación de IPC más pelurodesis química puede ser viable y beneficioso para los pacientes.⁸⁹

2.4.1 Indicaciones y contraindicaciones

Actualmente, el IPC está indicado como terapia paliativa para pacientes con DPM recurrente con dificultad respiratoria, debido a la reacumulación de LP que requiere múltiples procedimientos pleurales como toracocentesis repetidas. Así mismo, en aquellos pacientes donde la pleurodesis ha fracasado, en pacientes con un estado funcional deficiente que no pueden tolerar la pleurodesis o donde esta no es viable debido a un pulmón atrapado o líquido loculado. El IPC está contraindicado en pacientes con coagulopatía no controlada, derrames pleurales multiloculados o malignidad extensa en la piel. Para la colocación de IPC deben tomarse en cuenta las condiciones sociales de los pacientes, ya que se debe contar con un ambiente limpio y seguro, así como con los recursos necesarios o tener la certeza que la institución puede proporcionarlos.⁹⁰

2.4.2 Complicaciones

El IPC es un procedimiento seguro y eficaz, sin embargo, aunque son poco comunes, como cualquier otra intervención pleural, puede presentar algunas complicaciones. Entre estas, se encuentran las infecciones pleurales, metástasis del trayecto del catéter, loculaciones sintomáticas y bloqueo del catéter.⁹¹ Las infecciones pleurales relacionadas a catéter (CRPI, por sus siglas en inglés), suelen ser leves y la mayoría requiere solamente terapia antibiótica sin necesidad del retiro del catéter. Los signos de infección incluyen drenaje purulento; en el análisis puede presentarse niveles

bajos de glucosa, niveles altos de LDH y neutrofilia. La tasa de incidencia de las CRPI es baja. En un estudio donde se evaluaron a 1021 pacientes con IPC tan solo el 4.9% desarrolló infección pleural y el 94% resolvió con tratamiento antibiótico. La mortalidad general fue de 0.29%. Las CRPI pueden clasificarse en tres tipos, los cuales son: 1. Celulitis, 2. Empiema y 3. Infecciones del túnel.⁹²

Las metástasis del trayecto del catéter son poco comunes, ocurren en menos del 5% de los casos y la mayoría se asocia a mesotelioma. La siembra de células malignas se debe a la migración de estas a lo largo del tracto subcutáneo del catéter debido a una mayor presión intrapleural, lo que provoca fuga de líquido después de la inserción inicial. La toracocentesis previa a la colocación de IPC podría evitar esta condición. La metástasis sucede varias semanas posteriores al procedimiento. La radioterapia de las lesiones aisladas es la medida terapéutica y también puede utilizarse como profilaxis.

Las loculaciones sintomáticas ocurren hasta en el 14% de los pacientes con IPC, causadas por la acumulación de material fibroso que forma tabiques que, a su vez, forman loculaciones. Estas provocan una alteración en el drenaje de LP, con lo que se retiene y causa disnea⁸⁸. La fibrinólisis es un tratamiento efectivo para esta complicación, puede mejorar el drenaje del LP y aliviar los síntomas en los pacientes con loculación sintomática. En un estudio retrospectivo donde se evaluaron a 66 pacientes con IPC y loculaciones y que recibieron terapia fibrinolítica con activador del plasminógeno tisular, uroquinasa y/o estreptoquinasa, se pudo evidenciar que el 93% aumentó el drenaje de LP y en el 83% mejoró la disnea. Sin embargo, existe el riesgo de hemorragia pleural.⁹³

La obstrucción de IPC es una complicación poco común que se presenta en menos del 5% de los casos. Generalmente se presenta de manera parcial y puede deberse a la acumulación de exudados fibrinosos dentro y alrededor de la luz del catéter.⁹¹ El lavado con solución salina y la manipulación del catéter pueden resultar efectivos para la liberación del mismo. El uso de fibrinolíticos por medio del IPC parece ser una solución segura y efectiva. En un estudio retrospectivo donde se evaluaron 172 pacientes con IPC, 37 se obstruyeron. Se obtuvo que el 100% de los casos reanudaron el drenaje del LP posteriormente a la administración de fibrinolíticos.⁹⁴

CAPÍTULO 3. PRONÓSTICO DE VIDA DE LOS PACIENTES CON DERRAME PLEURAL MALIGNO

SUMARIO

- Factores pronósticos
- Puntuación LENT
- Puntuación PROMISE

3.1 Factores pronósticos en derrame pleural maligno

El pronóstico de vida de los pacientes puede definir las opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con DPM. Los pacientes con una esperanza de vida mayor requieren intervenciones definitivas, mientras que en aquellos pacientes con una esperanza de vida corta se debe tener como objetivo maximizar el tiempo de vida en casa con un enfoque paliativo. Los factores pronósticos aceptados en malignidad también son aplicables a DPM, entre ellos se encuentran: tipo de tumor, estadio clínico y estado funcional. El desarrollo de DPM se puede relacionar a un mal pronóstico; significa enfermedad metastásica, etapa más alta y supervivencia más corta. Los factores pronósticos específicos relacionados a DPM incluyen el tamaño del derrame pleural y la presencia de derrame pleural masivo. Este último se asoció a una supervivencia significantemente peor, como se pudo evidenciar en un estudio prospectivo donde se evaluaron 1,084 pacientes, de los cuales 121 presentaron derrames pleurales masivos. En estos, la mediana de supervivencia fue de 5 meses, comparados con una mediana de 8 meses en aquellos que no presentaron derrame pleural masivo.¹¹ El tamaño del derrame pleural también es un importante factor de riesgo para la recurrencia del mismo, junto con la cantidad de líquido drenado, la LDH y la citología del LP.⁹⁵

El pH del líquido pleural puede ser un factor pronóstico. Se ha informado que aquellos pacientes con un pH < 7.2 en LP se ha asociado a una supervivencia más corta, sin embargo, esto no es suficientemente preciso para su uso clínico. Los signos de respuesta inflamatoria sistémica son factores pronósticos importantes, entre ellos se encuentran los niveles bajos de albúmina y la proporción sérica de neutrófilos a linfocitos (NLR, por sus siglas en inglés) en donde se pueden encontrar niveles altos de neutrófilos, niveles bajos

de linfocitos o ambos. También se han relacionado significativamente con supervivencia corta y mortalidad.

En un estudio prospectivo donde se evaluaron a 64 pacientes con DPM sometidos a tratamiento paliativo y estadio 0 a 2 en la puntuación del estado de desempeño del grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG PS, por sus siglas en inglés), es decir, con buen estado funcional, se pudo observar que aquellos pacientes con menor supervivencia se relacionaban a niveles de albúmina y NLR más bajos en LP⁹⁶. Niveles altos de proteína C reactiva (PCR) sérica y proteína pleural baja en pacientes con cáncer pulmonar y DPM son factores pronósticos importantes. Así se pudo evidenciar en un estudio prospectivo en el que se evaluaron 199 casos de carcinoma de pulmón de células no pequeñas, en donde un análisis univariado mostró que los factores que afectaban la mortalidad fueron: DPM con metástasis a distancia ($P = 0.025$), albúmina sérica baja ($P < 0.0001$), proteína pleural baja ($P < 0.0001$) y PCR elevada ($P < 0.0001$). En este estudio, la mediana de supervivencia global fue de solo 4.4 meses.⁹⁷

Para establecer el tratamiento al paciente con DPM es necesario valorar la capacidad del mismo de tolerarla. En el área de oncología se utiliza la puntuación ECOG PS para realizar esta valoración. Es una escala breve y de comprensión fácil, desarrollada en 1982 a partir de la partitura de rendimiento de Karnofsky.⁹⁸ ECOG PS consta de 5 niveles, los cuales son: 0. Paciente con actividad normal, 1. Paciente sintomático pero postrado en cama menos del 50% del tiempo, 3. Paciente postrado en cama más del 50% del tiempo durante el día, 4. Paciente postrado en cama el 100% del tiempo y 5. Paciente fallecido. Esta puntuación ha sido estudiada y aplicada el tratamiento del DPM y es un predictor independiente de supervivencia en estos pacientes. En un estudio retrospectivo donde se evaluaron 165 pacientes pudo observarse que los pacientes con ECOG PS 0 tuvieron una mediana de supervivencia global más larga de 55 meses, en comparación con aquellos con una puntuación mayor, en donde la más baja fue de 1 mes, correspondiente a un ECOG PS 4. Por tanto, es un factor pronóstico importante que puede ayudar a los médicos a elegir un tratamiento adecuado, además de ser un factor predictor de supervivencia.⁹⁹

El resultado de las terapias como la pleurodesis también puede marcar una diferencia en la supervivencia de los pacientes con DPM. El fracaso de la pleurodesis puede asociarse a una peor supervivencia, debido a la acumulación de líquido que permite la propagación de las células malignas.¹⁰⁰ En un estudio donde se evaluaron 314 pacientes a quienes se les realizó pleurodesis, se observó que los pacientes en quienes la pleurodesis fue exitosa

tuvieron una tasa global de supervivencia más prolongada de 414 días, en comparación con 100 días en los pacientes donde la pleurodesis falló.¹⁰¹ Por su lado, la quimioterapia o radioterapia previas a pleurodesis de talco por medio de VATS pueden mejorar la supervivencia general de los pacientes.¹⁰²

3.2 Puntuación LENT

Fue desarrollada en el 2014 por Clive et al. Es un sistema de puntuación pronóstica, el cual es utilizado para predecir la supervivencia de pacientes con DPM. La puntuación evalúa 4 aspectos: 1. LDH del LP, 2. ECOG PS, 3. NLR y 4. Tipo de tumor (LENT). Se otorgan diferentes punteos a cada aspecto y se clasifica según el riesgo, donde bajo riesgo = 0–1 punto; riesgo moderado = 2–4 puntos y riesgo alto = 5–7 puntos. Esta puntuación se desarrolló utilizando los datos de 789 pacientes en tres centros internacionales, se evaluó el valor pronóstico de los factores basales y se incluyeron en un modelo predictivo los que presentaron mayor capacidad pronostica.

Las puntuaciones finales dividieron a los pacientes según el riesgo antes mencionado (bajo, moderado o alto), con una mediana de supervivencia de 319, 130 y 44 días, respectivamente. La validación produjo unos resultados similares, por lo que se puede confirmar que LENT es una herramienta precisa para predecir el pronóstico de DPM.¹¹ En un estudio observacional retrospectivo, LENT pudo predecir la supervivencia global con una sensibilidad del 69.8% y una especificidad del 100%. En este, se evaluaron 191 pacientes con DPM; se observó que la mediana de supervivencia global en los pacientes con riesgo bajo, moderado y alto fue de 662, 119 y 33 días, respectivamente. Por lo que LENT es un sistema de puntuación y predicción de mortalidad temprana.¹⁰³

3.3 Puntuación PROMISE

Se origina a partir de la puntuación LENT, fue desarrollada por Psallidas et al. El objetivo de este estudio era descubrir, validar y evaluar prospectivamente biomarcadores de supervivencia y respuesta a la pleurodesis y construir una puntuación de predicción de supervivencia. PROMISE combina parámetros biológicos (biomarcador de LP TIMP1) y parámetros clínicos (quimioterapia, radioterapia, hemoglobina, recuento leucocitario, PCR, puntuación ECOG PS y tipo de cáncer). Clasifica a los pacientes en cuatro categorías de riesgo: grupo A (menor riesgo, <25% de mortalidad a los 90 días), grupo B (25% de mortalidad a los 90 días), grupo C (mortalidad <50% a los 90 días) y grupo D (riesgo más alto; >75% de mortalidad en 90 días). Esto se obtuvo a partir de múltiples cohortes, donde se utilizaron 5 conjuntos de datos independientes de ensayos controlados aleatorios. Esta

puntuación predijo mejor la supervivencia que la puntuación LENT; es el primer modelo de pronóstico validado prospectivamente para el DPM, combina parámetros biológicos y clínicos para estimar la mortalidad a los 3 meses; sin embargo, la complejidad de la misma es un factor limitante para la práctica diaria.^{104, 105}

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

El DPM es una manifestación de enfermedad metastásica y signo de mal pronóstico. Los pacientes diagnosticados con DPM tienen una tasa de supervivencia global de 3–12 meses, por lo que es importante realizar un adecuado diagnóstico y establecer un tratamiento. La disnea es el principal signo clínico y puede ser una emergencia, puede estar asociada a dolor pleurítico y tos. La radiografía de tórax es el método diagnóstico inicial, en este se puede establecer la presencia de un derrame pleural de etiología desconocida. Puede ser anormal con un volumen de 200 cc en PA y de 50cc cc en LAT.¹ El 80% de los pacientes presentan derrames pleurales mayores a estos, entre 500 a 2,000 cc, y un pequeño porcentaje presenta compromiso total del hemitórax afectado.^{8, 15}

El USG es un método más sensible y específico en comparación con la radiografía para el diagnóstico de DPM. Un metaanálisis donde se evaluaron 12 estudios y 1,554 pacientes demostró una sensibilidad del 94% y una especificidad del 98% en comparación una sensibilidad del 51% y una especificidad del 91% de la radiografía para la evaluación y diagnóstico del DPM.⁹ Aunque no es un método definitivo para realizar el diagnóstico, aporta otras ventajas. Permite evaluar el engrosamiento pleural, identificar la formación tumoral, la presencia de metástasis y la expansión pulmonar. A su vez, su aplicación como guía para la toma de biopsia y realización de toracocentesis disminuye el riesgo de neumotórax significativamente del 8.9% hasta el 1%.

La TC es el estándar de oro para la evaluación pleural y posee una alta especificidad para la diferenciación del DPM. En un estudio donde se evaluaron 370 pacientes con derrame pleural de etiología desconocida, la TC tuvo un valor predictivo positivo del 80% y un valor predictivo negativo del 65% para la identificación del DPM.¹⁸ En el 2015, Porcel et al. Desarrollaron una puntuación para la diferenciación de los derrames pleurales desconocidos, donde se pudo diferenciar el derrame pleural benigno del maligno con una sensibilidad del 88% y especificidad del 94%. Se evaluó los hallazgos tomográficos de lesión pleural, metástasis a otros órganos, afectación cardiaca y loculación pleural.¹⁸ El uso de TC es altamente recomendable en la diferenciación y diagnóstico del DPM. El PET no es útil para la diferenciación de DPM, presenta una alta tasa de falsos positivos. En un metaanálisis publicado en 2015 donde se evaluaron 14 estudios y 407 pacientes se observó que las lecturas de imagen semicuantitativas presentaban una sensibilidad menor al 82%²⁰, esto no varía significativamente respecto a la TC. Tomando en cuenta el costo y

disponibilidad de la PET no es recomendable su uso de manera rutinaria para la diferenciación del DPM. Al igual que la PET, la RMN es un método diagnóstico poco recomendable para el diagnóstico de DPM, ya que no presenta una eficacia superior a la TC.²²

El análisis químico del LP es el método diagnóstico primordial para la diferenciación del DPM para establecer las características del mismo y su clasificación como trasudado o exudado. Para ello, los criterios de Light son una herramienta altamente sensible (94.7%) aun que posee una especificidad baja.²³ Los recuentos de proteína sérica total, albúmina, globulina y LDH pueden utilizarse de manera complementaria. En un estudio de casos y controles donde se evaluaron a 100 pacientes con TB y 50 con DPM, se observó que los primeros presentaban niveles más altos de proteína sérica total, albúmina y globulina en comparación con los pacientes con DPM que mostraron niveles mayores de LDH, con una sensibilidad del 98% y una especificidad del 100%.²⁵ La citometría de flujo es un método poco recomendable para el diagnóstico de DPM. En un estudio retrospectivo donde se evaluaron 4,158 muestras de LP sin etiología desconocida solo el 8.7% resultaron positivas.

²⁶

La citología posee una sensibilidad baja del 60%, ya que su valor diagnóstico depende de varios factores como la preparación de la muestra, la experiencia del citólogo y el tipo de tumor subyacente. En un estudio de cohorte retrospectivo donde se evaluaron a 725 pacientes con DPM se observó que los pacientes con sarcoma y cáncer de cabeza y cuello presentaron una sensibilidad de apenas el 38%; en pacientes con cáncer renal la sensibilidad fue de 53% en comparación con los pacientes con cáncer de mama y páncreas, donde la sensibilidad de la citología fue de 93% y 100%, respectivamente.²⁸ La citología es un método barato y poco invasivo, puede usarse en pacientes con compromiso clínico, pero presenta una sensibilidad baja, por lo que es necesario complementarla con otros estudios para dar un diagnóstico certero. La IHC es un método que puede utilizarse para la diferenciación del tumor subyacente del DPM y no como un método de diagnóstico del mismo.³¹ Por su lado, el CB es un método que ha mostrado ventajas respecto a la citología convencional, que permite visualizar de mejor manera componentes morfológicos y estructurales de las células malignas y estructuras glandulares y papilares. A su vez, se pueden aplicar tinciones de IHC, por lo que este método es una técnica con mayor eficacia en comparación con la citología convencional; es fácil de obtener, poco invasiva y puede mejorar el diagnóstico del DPM.³⁹

El uso de marcadores biológicos para el diagnóstico de DPM es controversial. Un metaanálisis publicado en 2017 donde se evaluaron 20 estudios encontró que las combinaciones de CEA+CA 15–3 y CEA+CEA 19–9 en LP son altamente sospechosas de malignidad; sin embargo, presentaron una sensibilidad baja.⁴³ A su vez, los marcadores tumorales han sido utilizados en la evaluación de tumores sólidos y su hallazgo nunca es diagnóstico, sino que su papel es mayormente orientativo. Por otro lado, los niveles de VEGF pueden tener un papel diagnóstico más importante. Esta glucoproteína cumple es importante en la fisiopatología del DPM. En un estudio prospectivo en donde se evaluaron a 71 pacientes con derrame pleural exudativo se pudo observar que 43 fueron diagnosticados con DPM por métodos histopatológicos y, a su vez, presentaron valores significativamente más altos de VEGF en comparación con el resto de pacientes, quienes presentaron derrame pleural benigno.⁴⁸

La MT es el método diagnóstico por excelencia, ya que permite la visualización directa del EP, realizar la medición y estadificación de anomalías pleurales y la toma de muestras de biopsia adecuadas para su posterior estudio.⁵ En un estudio retrospectivo donde se evaluaron 25 pacientes con derrame exudativo de etiología desconocida se pudo establecer el diagnóstico del 100% de los casos⁵⁴. Los alcances de la MT no se limitan para el diagnóstico, sino que es una técnica con la cual puede también brindarse tratamiento como, por ejemplo, la administración de pleurodesis química con talco. En una sola sesión la MT permite brindar tratamiento sintomático, tomar muestra para biopsia, realizar diagnóstico y brindar tratamiento definitivo a los pacientes.

El estado funcional del paciente es un factor que se debe tomar en cuenta; sin embargo, en pacientes con algún compromiso clínico puede aplicarse el método LAT y en aquellos con mejor pronóstico puede aplicarse el método VATS. El uso de MT para la toma de biopsias presenta una sensibilidad mayor al 95%, en comparación con los métodos guiados por USG y TC (70–94% y 76–88%, respectivamente). La MT posee una especificidad del 100% y una sensibilidad del 91% para el diagnóstico y diferenciación del DPM, por lo que se recomienda su aplicación siempre que sea posible.

La biopsia pleural sigue siendo el método diagnóstico definitivo del DPM y el estándar de oro es por medio de MT. La biopsia percutánea posee un pobre rendimiento diagnóstico. En un estudio prospectivo donde se evaluaron 1,034 biopsias de pacientes con derrame pleural se observó una sensibilidad del 77% y una especificidad del 98%, con un valor predictivo negativo del 66%.⁶⁰ En comparación, la biopsia guiada por USG ha

reportado una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100% por lo que aumenta la precisión diagnóstica hasta el 98.9%, además, su aplicación ha disminuye la probabilidad de neumotórax iatrogénico al visualizar la aguja en tiempo real^{61, 62}. La biopsia guiada por TC posee una sensibilidad menor del 76%, razón por la cual se recomienda el uso de USG para la toma de biopsia en aquellos casos donde la MT no sea posible.

El tratamiento del DPM es meramente paliativo y su objetivo primordial es el alivio sintomático de los pacientes. El tratamiento siempre se debe individualizar y debe tomarse en cuenta el pronóstico de vida, estado funcional, la tasa de recurrencia, expansibilidad pulmonar, tratamientos sistémicos y, sobre todo, las preferencias del paciente.^{64, 11} Aquellos pacientes que presentan DPM, pero son asintomáticos, se pueden observar y vigilar su evolución sin importar el tamaño del derrame pleural. Se debe dar seguimiento con evaluación sintomatológica y radiológica; si la progresión es evidente y se producen síntomas será necesario el tratamiento invasivo.^{13, 66} En un estudio retrospectivo donde se evaluaron 113 pacientes con DPM, de los cuales 14 eran asintomáticos, se les dio seguimiento por 98 días y ninguno de ellos presentó síntomas y necesitó tratamiento invasivo. Del mismo modo, un estudio donde se evaluaron 556 pacientes con DPM, 112 eran asintomáticos con derrames pleurales pequeños y ninguno presentó síntomas días después al seguimiento.¹⁷ El tratamiento conservador se debe ofrecer siempre que sea posible en pacientes asintomáticos.

La toracocentesis es un procedimiento tanto terapéutico como diagnóstico. Cumple con la función primordial, que es el alivio de los síntomas, es seguro y accesible.¹² Los pacientes con esperanza de vida corta y alta probabilidad de recurrencia pueden optar a esta como el método óptimo.⁶⁹ Así mismo, se puede aplicar en los pacientes que no pueden costear el IPC. Se debe evitar en pacientes poco cooperativos, con coagulopatías, inestabilidad hemodinámica, insuficiencia respiratoria grave y pacientes asintomáticos.⁷⁰ El uso de USG para realizar la toracocentesis es altamente recomendable. En un estudio donde se evaluaron 342 pacientes se pudo observar neumotórax en el 13% de ellos, en estos no se utilizó el USG como guía, en comparación, aquellos pacientes donde el USG se utilizó como guía para el procedimiento la tasa de neumotórax fue de solo el 3%.⁷³

La Incidencia de neumotórax posterior a toracocentesis es del 1.3% al 6.7% con el uso de USG, en comparación con el 4% al 30% cuando no se utiliza,⁷³ por lo que es importante generalizar su uso. El REPE es una complicación poco común, sin embargo, es potencialmente fatal, con una tasa de mortalidad del 21%.⁷⁶ Para disminuir el riesgo es

recomendable el drenaje lento y cuidadoso del LP, con un volumen máximo de 1.5 litros y vigilar los síntomas del paciente, tales como tos, dolor y disnea.¹³

La pleurodesis es un método efectivo en los casos de DPM recurrente, donde puede dar un alivio sintomático, previene la disnea ya que al lograr la obliteración del EP, no permite la reacumulación de líquido.⁷⁷ La pleurodesis química es un método menos invasivo en comparación con la pleurodesis mecánica. Existen muchos agentes químicos que se pueden emplear, sin embargo, el talco es el más utilizado por su disponibilidad y costo. Parece ser que es el producto más efectivo, como se pudo evidenciar en un metaanálisis en el cual se evaluaron 62 ensayos aleatorios y 3,428 pacientes, donde el talco en polvo fue más efectivo en comparación con la tetraciclina y la bleomicina.⁷⁹ La pleurodesis química puede realizarse por medio de TIC o por MT. Se ha podido conocer que no existen diferencias en la tasa de éxito entre estas dos técnicas. En un ensayo clínico aleatorizado donde se evaluaron 330 pacientes, de los cuales 166 recibieron talco en polvo por MT y 164 suspensión de talco por TIC, la tasa de fracaso a los 90 días fue del 22% y 24%, respectivamente.⁸¹

Por su lado, la pleurodesis mecánica permite realizar otros procedimientos pleurales como lisis de adherencias en un pulmón atrapado⁸². No existe diferencia en la tasa de éxito entre la pleurodesis química de la mecánica en 4 ensayos clínicos aleatorizados donde se evaluó la abrasión pleural y la administración de talco se obtuvo una tasa de éxito del 92% y 91%, respectivamente.¹¹ La pleurodesis está indicada en DPM refractario y esperanza de vida mayor a 3 meses; por otro lado, no es recomendable en pacientes con pulmón atrapado. Se debe tomar en cuenta los tratamientos enfocados en el tumor subyacente como quimioterapia y radioterapia, ya que estos presentan altas tasas de fracaso.⁷⁸ A pacientes con tratamiento sistémico, con derrame pleural sintomático, se les puede ofrecer otras alternativas como la toracocentesis.

El IPC es una opción para los pacientes con DPM recurrente y que no pueden ser tratados con pleurodesis. Cuando esta fracasa o se presenta un pulmón atrapado, ofrece una opción ambulatoria y puede manejarse en casa. No se tienen diferencias significativas en la supervivencia global en comparación con la pleurodesis, sin embargo, la diferencia se marca en la estancia hospitalaria. En un ensayo clínico aleatorizado donde se evaluaron 146 pacientes, 74 fueron tratados con IPC y 72 con pleurodesis de talco, y la mediana de días hospitalarios fue de 1 y 3 días, respectivamente.⁸⁵

El IPC es la opción óptima para los pacientes con DPM recurrente, supervivencia global mayor a 3 meses y para quienes necesitan drenajes de LP recurrente, limitado a un drenaje cada 1 o 2 días en casa. En estos casos, proporciona un estilo de vida digno y mejora la salud mental de los pacientes al hacerse cargo de su tratamiento. Está contraindicado en pacientes con coagulopatía, derrames pleurales multiloculados o malignidad extensa en la piel.⁹⁰ Las complicaciones son raras, la infección pleural es menos del 5%. En un estudio retrospectivo donde se evaluaron 1,021 pacientes, con IPC solo el 4.9 presentaron CRPI, estos respondieron adecuadamente al tratamiento antibiótico en el 94%.⁹²

La obstrucción del IPC se presenta en menos del 5% de los casos y si no presenta otros síntomas como signos de infección sistémica puede lavarse con solución salina isotónica y administrarse fibrinolíticos por el mismo IPC. Esto es una solución efectiva y segura. En un estudio retrospectivo se evaluaron 172 pacientes con IPC, de los cuales 37 presentaron obstrucción y el 100% pudo reanudar el drenaje posterior a la administración de fibrinolíticos.⁹⁴ Es recomendable el estudio social de los pacientes antes de recomendar el uso de IPC, debido a que los dispositivos utilizados para el drenaje no son reutilizables. Se debe contar con un lugar seguro e higiénico, así como el apoyo familiar. Se debe brindar un adecuado plan educacional y explicar el procedimiento paso a paso.

El pronóstico de vida de los pacientes es el factor que más influye en las opciones de tratamiento. En los pacientes con una supervivencia mayor se deben aplicar intervenciones definitivas como la pleurodesis o el IPC; en aquellos pacientes donde la esperanza de vida es corta, la toracocentesis o el IPC son opciones óptimas, por la alta probabilidad de presentar derrame pleural recurrente. En estos pacientes se debe tener como objetivo el tratamiento paliativo y maximizar el tiempo en casa.¹¹ Los factores pronósticos incluyen tipo de tumor, estadio clínico, estado funcional, tamaño del derrame pleural y presentación de derrame pleural masivo. En un estudio prospectivo donde se evaluaron 121 derrames pleurales masivos se pudo observar que estos presentaron una mediana de supervivencia de 5 meses, en comparación con los 8 meses de supervivencia presentada por los pacientes sin derrame pleural masivo.¹¹

La puntuación ECOG PS puede utilizarse para valorar la capacidad de los pacientes de tolerar uno u otro tratamiento. En un estudio retrospectivo donde se evaluaron a 165 pacientes, se observó que aquellos con ECOG PS 0 tuvieron una mediana de supervivencia global mayor de 55 meses en comparación con puntuaciones mayores, donde la peor fue

de un mes correspondiente a ECOG PS 4.⁹⁹ En este sentido, se puede deducir que a mayor ECOG PS, menor supervivencia.

La puntuación LENT incluye a la puntuación ECOG PS, así como la LDH, NLR y el tipo de tumor. Es una puntuación que puede resultar útil para la predicción de mortalidad temprana. En un estudio observacional retrospectivo donde se evaluaron 191 pacientes con DPM LENT se pudo predecir la supervivencia global con una sensibilidad del 69.8% y una especificidad 100%. La mediana de supervivencia global en los pacientes con riesgo bajo moderado y alto fue de 662, 119 y 33 días, respectivamente.¹⁰³ LENT puede utilizarse como una puntuación para predecir el pronóstico de vida de los pacientes y así ofrecer los métodos terapéuticos más adecuados. Por su lado, la puntuación PROMISE aún debe pulirse para su aplicación en la práctica. Ha mostrado predecir mejor la supervivencia global que LENT, sin embargo, su limitante es la cantidad de parámetros clínicos y biológicos que utiliza para su medición.^{104, 105} El DPM es una patología compleja, donde su diagnóstico es vital para brindar un adecuado tratamiento. Es importante tener en cuenta siempre en pronóstico de vida y brindar todo el apoyo necesario al paciente y su familia.

CONCLUSIONES

Todos los métodos radiológicos son útiles en el diagnóstico del DPM. La radiografía puede utilizarse como el método inicial del mismo, sin embargo, la TC es necesaria para la evaluación de la enfermedad pleural, el tamaño del derrame pleural y para la valoración y evaluación de lesiones pleurales.

El USG se debe utilizar como método guía estándar para la realización de toracocentesis, ya que reduce las probabilidades de neumotórax iatrogénico significativamente. El uso de PET y RM no es útil en el diagnóstico de DPM. Los criterios de Light para el análisis del LP son eficaces para la diferenciación de exudado, el cual está relacionado con malignidad.

La citología es un método útil, de bajo costo y accesible, sin embargo, posee una pobre sensibilidad. Por su lado, el método de CB es más sensible y específico para la diferenciación celular, también permite la evaluación de estructuras celulares. La IHC puede utilizarse para la diferenciación de subtipos histológicos de cáncer.

Los biomarcadores no son útiles en el diagnóstico de DPM. La MT es un método seguro y efectivo, permite la evaluación del EP y es el método estándar de oro para la toma de muestra para biopsia. Su uso aumenta el valor diagnóstico de la misma. A su vez, la MT puede utilizarse para la aplicación de métodos terapéuticos, es decir, permite la realización de múltiples procedimientos en una sola sesión y su uso disminuye significativamente la estancia hospitalaria de los pacientes.

La toma de biopsia percutánea es una técnica poco eficaz, son necesarias múltiples sesiones para obtener una muestra adecuada y con valor diagnóstico.

En los pacientes con DPM asintomáticos se pueden observar y evaluar la evolución del mismo. Se debe realizar una evaluación clínica y controles radiológicos semanalmente. En quienes desarrollen síntomas como disnea será necesaria la aplicación de métodos invasivos; el método conservador debe ofrecerse siempre que sea posible.

La toracocentesis es un método útil para el alivio sintomático, puede aplicarse a pacientes con pronóstico de vida corto, menor a un mes, y puede repetirse cuando sea necesaria. El uso de USG debe estandarizarse. La pleurodesis es un método útil y seguro, puede utilizarse en pacientes con pronóstico de vida mayor a 3 meses. Con la pleurodesis

química la tasa de éxito no varía al aplicarla por medio de TIC o MT. El talco es el esclerosante más utilizado por su accesibilidad, sin embargo, el uso de otros agentes químicos como bleomicina es igual de útil y posee una tasa de éxito similar.

La pleurodesis química debe reservarse a pacientes clínicamente estables. No existe una diferencia significativa en la aplicación de ambos métodos en las tasas de éxito. No está indicada en pacientes con pulmón atrapado.

El IPC es seguro y efectivo en pacientes con pronóstico de vida mayor a tres meses, en los que la pleurodesis fue fallida o con pulmón atrapado. Es un tratamiento paliativo útil que permite maximizar el tiempo en casa. Para su aplicación debe tomarse en cuenta la condición social del paciente y se debe brindar un plan educacional eficaz para un uso adecuado. El DPM es un signo de mal pronóstico y este es importante para la aplicación del método terapéutico óptimo.

La puntuación de ECOG PS es efectiva y puede aplicarse a los pacientes para el cálculo del pronóstico de vida. Aquellos pacientes con ECOG 0 tienen la tasa de supervivencia global más alta. La puntuación LENT es efectiva y segura, puede aplicarse a los pacientes con DPM para el cálculo del pronóstico de vida y la toma de decisiones. Es más efectiva que ECOG PS por sí sola y brinda un panorama general del compromiso clínico del paciente. Debido a la dificultad para aplicarse, la puntuación PROMISE no debe utilizarse rutinariamente y se debe continuar con su investigación y desarrollo que pueda permitir una adecuada aplicación.

RECOMENDACIONES

Durante la búsqueda y revisión bibliográfica se pudo evidenciar que en nuestro país no existen estudios acerca del tema y en la región latinoamericana la bibliografía disponible es muy escasa. La mayoría de estudios han sido realizados en países desarrollados, por lo que su aplicación a nuestro medio puede resultar difícil. Dado que el cáncer es una enfermedad con alta incidencia en nuestro país, se recomienda el estudio de esta patología.

La disponibilidad de métodos diagnósticos es amplia. Muchos de ellos poseen una baja sensibilidad para el diagnóstico de DPM y se han utilizado de manera rutinaria por muchos años. Se recomienda utilizar los métodos diagnósticos que han demostrado una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y diferenciación de DPM.

Por último, se recomienda al personal médico asistencial individualizar cada caso, para aplicar el método terapéutico óptimo a cada paciente, tomando en cuenta los factores de riesgo y de pronóstico de vida. Así mismo, se debe estandarizar la aplicación de USG para la realización de procedimientos pleurales, como toracocentesis, ya que el riesgo de complicaciones disminuye significativamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Skok K, Hladnik G, Grm A, Crnjac A. Malignant pleural effusion and its current management: a review. Medicina [en línea]. 2019 Ag [citado 19 Sept 2022]; 55 (8): 490. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723530/>
2. Charalampidis C, Youroukou A, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, et al. Physiology of the pleural space. J Thorac Dis [en línea]. 2015 [citado 1 Oct 2022]; 7(1): S33-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4332077/>
3. Feller-Kopman D, Light R. Pleural disease. N Engl J Med [en línea]. 2018 Feb [citado 1 Oct 2022]; 378(8): 740–51. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1403503?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
4. Jany B, Welte T. Pleural effusion in adults' etiology, diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Internacional [en línea]. 2019 Mayo [citado 1 Oct 2022]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6647819/>
5. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, Robinson BW, Stathopoulos GT. Malignant pleural effusion: from bench to bedside. Eur Respiro Rev [en línea]. 2016 Mayo [citado 21 Sept 2022]; 25(140): 189–98. Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/25/140/189.long>
6. LoCicero J, Feins RH, Colson YL, Rocco G. Shields' General thoracic surgery [en línea]. 8 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2019 [citado 21 Sept 2022]. Disponible en: <https://www.proquest.com/books/shields-general-thoracic-surgery/docview/2260329686/se-2?accountid=145113>
7. Penz E, Watt KN, Hergott CA, Rahman NM, Psallidas I. Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions. Cancer management and research [en línea]. 2017 Ene [citado 28 Sept 2022]; 9: 229–41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491570/>
8. Desai NR, Lee HJ. Diagnosis and management of malignant pleural effusions: state of the art in 2017. J Thorac Dis [en línea]. 2017 Sept [citado 19 Sept 2022]; 9(S10): 11–22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5696546/>

9. Yousefifard M, Baikpour M, Ghelichkhani P, Asady H, Shahsavari Nia K, Moghadas Jafari A, et al. Screening performance characteristic of ultrasonography and radiography in detection of pleural effusion; a meta-analysis. Emergency (Tehran, Iran) [en línea]. 2016 [citado 20 Sept 2022]; 4(1): 1–10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4744606/>
10. Ferreiro L, Suárez-Antelo J, Álvarez-Dobaño JM, Toubes ME, Riveiro V, Valdés L. Malignant pleural effusion: diagnosis and management. Can Respir J. [en línea]. 2020 Sept [citado 21 Sept 2022]; 23: 2020: 1–11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7695997/>
11. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, Porcel JM, Janssen J, Froudarakis M, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. Eur J Respir Med [en línea]. 2018 Jul [citado 27 Sept 2022]; 52(1): 1800349. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/52/1/1800349.long#sec-22>
12. Fjaellegaard K, Petersen J, Armbruster K, Jensen K, Skaarup S, Laursen C, et al. Malignant pleural effusion. Ugeskr Laeger [en línea]. 2021 [citado 27 Sept 2022]. 183(10): 1557–1648 Disponible en: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/malign-pleuraeffusion>
13. Terra RM, Dela Vega AJM. Treatment of malignant pleural effusion. J Vis Surg [en línea]. 2018 Mayo [citado 27 Sept 2022]; 22 (4): 110–0. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994464/>
14. Rivera Sosa M, Borjas L. Historia y evolución de la radiología en Centroamérica. Rev. Fac. Cienc. Méd. UNAH (Honduras) [en línea]. 2015 Jul [citado 20 Sept 2022]; 12(2):30-40. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2015/pdf/RFCMVol12-2-2015-5.pdf>
15. Awadallah SF, Bowling MR, Sharma N, Mohan A. Malignant pleural effusion and cancer of unknown primary site: a review of literature. Ann Transl Med Epidemiol [en línea]. 2019 Ago [citado 20 Sept 2022]; 7(15): 353–3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6712259/>
16. Shiroshita A, Nozaki S, Tanaka Y, Luo Y, Kataoka Y. Thoracic ultrasound for malignant pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. ERJ Open

- Research [en línea]. 2020 Sept [citado 20 Sept 2022]; 6(4): 00464-2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33263053/>
17. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, Diekemper RL, Gould MK, Henry T, et al. Management of malignant pleural effusions. An official ATS/STS/STR clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med [en línea]. 2018 Oct [citado 20 Sept 2022]; 198(7): 839–49. Disponible en: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201807-1415ST?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed#_i5
18. Porcel JM, Pardina M, Bielsa S, González A, Light RW. Derivation and validation of a ct scan scoring system for discriminating malignant from benign pleural effusions. Chest [en línea]. 2015 Feb [citado 21 Sept 2022]; 147(2):5 13–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25255186/>
19. Arnold DT, Maskell N. Imaging for malignant pleural effusions—still no routine role of positron emission tomography. J Thorac Dis [en línea]. 2019 Abr [citado 21 Sept 2022]; 11(4): 1079–81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6531748/>
20. Porcel JM, Hernández P, Martínez-Alonso M, Bielsa S, Salud A. Accuracy of Fluorodeoxyglucose-PET imaging for differentiating benign from malignant pleural effusions. Chest [en línea]. 2015 Feb [citado 21 Sept 2022]; 147(2): 502–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25188411/>
21. De Fonseka D, Underwood W, Stadon L, Rahman N, Edey A, Rogers C, et al. Randomised controlled trial to compare the diagnostic yield of positron emission tomography CT (PET-CT) TARGET pleural biopsy versus CT-guided pleural biopsy in suspected pleural malignancy (TARGET trial). BMJ Open Respir Res [en línea]. 2018 Feb [citado 21 Sept 2022] ;5(1): e000270. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5879942/>
22. Walker S, Bibby AC, Maskell NA. Current best practice in the evaluation and management of malignant pleural effusions. Ther Adv Respir Dis [en línea]. 2016 Oct [citado 21 Sept 2022]; 11(2):105–14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5933635/>

23. Mercer RM, Corcoran JP, Porcel JM, Rahman NM, Psallidas I. Interpreting pleural fluid results. *Clin Med (Lond)* [en línea]. 2019 Mayo [citado 21 Sept 2022]; 19(3): 213–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6542220/>
24. Ferreiro L, Gude F, Toubes ME, Lama A, Suárez-Antelo J, San-José E, et al. Predictive models of malignant transudative pleural effusions. *J Thorac Dis* [en línea]. 2017 Ene [citado 21 Sept 2022]; 9(1): 106–16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5303099/>
25. Samanta S. Significance of total protein, albumin, globulin, serum effusion albumin gradient and LDH in the differential diagnosis of pleural effusion secondary to tuberculosis and cancer. *J Clin Diagn Res* [en línea]. 2016 [citado 21 Sept 2022]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5028544/>
26. Fuller MY, Thrall MJ. Utility of flow cytometry analysis for pleural and peritoneal fluids. *J Am Soc Cytopathol* [en línea]. 2016 Nov [citado 22 Sept 2022]; 5(6): 339–44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31042545/>
27. Wu H, Khosla R, Chauhan S, Paal E, Chen W. The minimum fluid volume adequacy to diagnose malignant pleural effusion: a retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med* [en línea]. 2016 [citado 22 Sept 2022]; 193: A3240. Disponible en: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A3240
28. Grosu H, Kazzaz F, Vakil E, Molina S, Ost D. Sensitivity of initial thoracentesis for malignant pleural effusion stratified by tumor type in patients with strong evidence of metastatic disease. *Respiration* [en línea]. 2018 [citado 22 Sept 2022]; 96(4): 363–9. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/490732#ref4>
29. Arnold DT, De Fonseka D, Perry S, Morley A, Harvey John E, Medford A, et al. Investigating unilateral pleural effusions: the role of cytology. *Eur J Respir Med* [en línea]. 2018 Sept [citado 22 Sept 2022]; 52(5): 1801254. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/52/5/1801254.long>
30. Herrera Lara S, Fernández-Fabrellas E, Juan Samper G, Marco Buades J, Andreu Lapiedra R, Pinilla Moreno A, et al. predicting malignant and paramalignant pleural effusions by combining clinical, radiological and pleural fluid analytical parameters.

- Lung [en línea]. 2017 Jun [citado 22 Sept 2022]; 195(5): 653–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28656381/>
31. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. an introduction to the performance of immunohistochemistry. Methods Mol Biol [en línea]. 2018 Dic [citado 22 Sept 2022]; 289–98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6749998/>
32. Sundling KE, Cibas ES. Ancillary studies in pleural, pericardial, and peritoneal effusion cytology. Cancer Cytopathol [en línea]. 2018 Ago [citado 23 Sept 2022]; 126(S8): 590–8. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncy.22021>
33. Dixon G, Bhatnagar R, Zahan-Evans N, Clive AO, Virgo PF, Brett MT, et al. A prospective study to evaluate a diagnostic algorithm for the use of fluid lymphocyte subset analysis in undiagnosed unilateral pleural effusions. Respiration [en línea]. 2017 Nov [citado 23 Sept 2022]; 95(2): 98–105. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/481290>
34. Arora RD, Boster J. Malignant pleural effusion [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022 [citado 23 Sept 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574541/>
35. Shidham VB. Cellblockistry: chemistry and art of cell-block making – a detailed review of various historical options with recent advances. Cytojournal [en línea]. 2019 Jun [citado 23 Sept 2022]; 16: 12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628727/>
36. García Carretero R, Manotas-Hidalgo M, Romero Brugera M, El Bouayadi Mohamed L. Pleural effusion of malignant etiology: cell block technique to establish the diagnosis. BMJ Case Rep [en línea]. 2016 Mar [citado 23 Sept 2022]; bcr2016215140. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4800196/>
37. Shidham VB, Layfield LJ. Cell-blocks and immunohistochemistry. Cytojournal [en línea]. 2021 Ene [citado 23 Sept 2022]; 18(2): 1–27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7881511/>
38. Assawasaksakul T, Boonsarngsuk V, Incharoen P. A comparative study of conventional cytology and cell block method in the diagnosis of pleural effusion. J

- Thorac Dis [en línea]. 2017 Sept [citado 23 Sept 2022]; 9(9): 3161–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5708377/>
39. Cheng F, Wang Q, Zhong D. value of cell block in the diagnosis of malignant pleural effusion. Zhongguo fei ai za zhi [en línea]. 2015 [citado 23 Sept 2022]; 18(10): 652–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000087/>
40. Zhang M, Yan L, Lippi G, Hu Z-D. Pleural biomarkers in diagnostics of malignant pleural effusion: a narrative review. Transl Lung Cancer Res [en línea]. 2021 Mar [citado 23 Sept 2022]; 10(3):1 557–70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8044497/>
41. Porcel JM. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: a 2018 update. Ther Adv Respir Dis [en línea]. 2018 Ene [citado 23 Sept 2022]; 12:1753466618808660. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6204620/>
42. Trapé J, Sant F, Franquesa J, Montesinos J, Arnau A, Sala M, et al. Evaluation of two strategies for the interpretation of tumor markers in pleural effusions. Respir Res [en línea]. 2017 Mayo [citado 23 Sept 2022]; 18(1): 103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5445332/>
43. Yang Y, Liu Y-L, Shi H-Z. Diagnostic accuracy of combinations of tumor markers for malignant pleural effusion: an updated meta-analysis. Respiration [en línea]. 2017 [citado 23 Sept 2022]; 94(1): 62–9. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/468545>
44. Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F. New markers for separating benign from malignant mesothelial proliferations: are we there yet? Arch Pathol Lab Med [en línea]. 2015 Ago [citado 24 Sept 2022]; 140(4): 318–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26288396/>
45. Husain, AN, Colby, TV, Ordóñez, NG, Allen, TC, Attanoos, RL, Beasley, MB, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017 update of the consensus statement from the international mesothelioma interest group. Arch Pathol Lab Med [en línea]. 2018 Ene [citado 24 Sept 2022]; 142(1):89–108. Disponible en: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/142/1/89/65614/Guidelines-for-Pathologic-Diagnosis-of-Malignant>

46. Reck M, Rabe KF. Precision diagnosis and treatment for advanced non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* [en línea]. 2017 Ago [citado 24 Sept 2022]; 377(9): 849–61. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1703413?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
47. Agalioti T, Giannou AD, Krontira AC, Kanellakis NI, Kati D, Vreka M, et al. Mutant KRAS promotes malignant pleural effusion formation. *Nat Commun* [en línea]. 2017 Mayo [citado 24 Sept 2022]; 16(8): 15205. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440809/>
48. Psatha A, Makris D, Kerenidi T, Daniil Z, Kiropoulos T, Gourgoulianis K. A potential role for VEGF in the diagnostic approach of pleural effusions. *J Thorac Dis* [en línea]. 2016 Jul [citado 24 Sept 2022]; 8(7): 1681–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958865/>
49. Mehrotra M, D'Cruz JR, Arthur ME. Video-assisted thoracoscopy [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2021 [citado 25 Sept 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532952/>
50. Sundaralingam A, Bedawi EO, Rahman NM. Diagnostics in pleural disease. *Diagnostics (Basel)* [en línea]. 2020 Dic [citado 25 Sept 2022]; 10(12): 1046. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7761906/>
51. Ali MS, Light RW, Maldonado F. Pleuroscopy or video-assisted thoracoscopic surgery for exudative pleural effusion: a comparative overview. *J Thorac Dis* [en línea]. 2019 Jul [citado 25 Sept 2022]; 11(7): 3207–16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6688010/>
52. Skaarup S, Clementsen P, Laursen C, Folkersen B, Katballe N, Bodtger U. Local anesthetic thoracoscopy in the investigation of recurrent pleural effusion. *Ugeskr Laeger* [en línea]. 2021 [citado 25 Sept 2022]; 182(08190443): 1977–2068. Disponible en: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/lokalanestesitorakoskopi-ved-udredning-af-recidiverende-pleuraeffusion>
53. Murthy V, Bessich JL. Medical thoracoscopy and its evolving role in the diagnosis and treatment of pleural disease. *J Thorac Dis* [en línea]. 2017 Sept [citado 25 Sept

- 2022]; 9(S10): S1011–21. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5696551/>
54. Gong L, Huang G, Huang Y, Liu D, Tang X. medical thoracoscopy for the management of exudative pleural effusion: a retrospective study. Risk Manag Healthc Policy [en línea]. 2020 Dic [citado 25 Sept 2022]; 13: 2845–55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7733339/>
55. Venkitakrishnan R, Augustine J, Vijay A, Ramachandran D, Cleetus M, Nirmal A, et al. Improving the yield of diagnostic medical thoracoscopy for undiagnosed exudative pleural effusions using a rigid diagnostic algorithm. Int J Mycobacteriol [en línea]. 2021 [citado 25 Sept 2022]; 10(4): 405. Disponible en: <https://www.ijmyco.org/article.asp?issn=2212-5531;year=2021;volume=10;issue=4;spage=405;epage=410;aulast=Augustine>
56. Madan K, Nattusamy L, Mohan A, Hadda V, Jain D, Madan N, et al. Utility of semi-rigid thoracoscopy in undiagnosed exudative pleural effusion. Lung India [en línea]. 2015 [citado 25 Sept 2022]; 32(2): 119. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4372864/>
57. Kim SJ, Choi SM, Lee J, Lee C-H, Lee S-M, Yim J-J, et al. Medical thoracoscopy in pleural disease: experience from a one-center study. Tuberc Respir Dis (Seoul) [en línea]. 2017 [citado 25 Sept 2022]; 80(2): 194. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392491/>
58. Rodriguez-Panadero F. ¿Se debe realizar una biopsia pleural para el diagnóstico etiológico de los exudados? Sí. Rev. clín. esp. [en línea]. 2017 Oct [citado 25 Sept 2022]; 217(7): 420–2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28410823/>
59. Dixon G, de Fonseka D, Maskell N. Pleural controversies: image guided biopsy vs. thoracoscopy for undiagnosed pleural effusions? J Thorac Dis [en línea]. 2015 [citado 26 Sept 2022]; 7(6): 1041–51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4466430/>
60. Báez-Saldaña R, Rumbo-Nava U, Escobar-Rojas A, Castillo-González P, León-Dueñas S, Aguirre-Pérez T, et al. Accuracy of closed pleural biopsy in the diagnosis of malignant pleural effusion. J Bras Pneumol [en línea]. 2017 Dic [citado 26 Sept

- 2022];43(6):424–30. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5792041/>
61. Lin Z, Wu D, Wang J, Wang C, Huang M. Diagnostic value of ultrasound-guided needle biopsy in undiagnosed pleural effusions. *Medicine (Baltimore)* [en línea]. 2020 Jul [citado 26 Sept 2022]; 99(27): 1–15. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337470/>
62. Sun W, Zhou Y, Yang C, Dong Z, Zhang Z, Wang Y, et al. Contrast-enhanced ultrasound guided pleural biopsy improves diagnostic confidence for pleural based lesions: a 3-year prospective study. *BMC Pulm Med* [en línea]. 2021 Jul [citado 26 Sept 2022]; 21(1): 1–9. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8274055/>
63. Metintas M, Yildirim H, Kaya T, Ak G, Dundar E, Ozkan R, et al. CT scan-guided abrams' needle pleural biopsy versus ultrasound-assisted cutting needle pleural biopsy for diagnosis in patients with pleural effusion: a randomized, controlled trial. *Respiration* [en línea]. 2016 [citado 26 Sept 2022]; 91(2): 156–63. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779911/>
64. Koegelenberg CFN, Shaw JA, Irusen EM, Lee YCG. Contemporary best practice in the management of malignant pleural effusion. *Ther Adv Respir Dis* [en línea]. 2018 Ene [citado 26 Sept 2022]; 12: 175346661878509. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6048656/>
65. Asciak R, Rahman NM. Malignant pleural effusion. *Clin Chest Med* [en línea]. 2018 Mar [citado 27 Sept 2022]; 39(1): 181–93. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272523117301156?via%3Dhub>
66. Wahla AS, Uzbek M, El Sameed YA, Zoumot Z. Managing malignant pleural effusion. *Cleve Clin J Med* [en línea]. 2019 Feb [citado 27 Sept 2022]; 86(2): 95–9. Disponible en: <https://www.ccjm.org/content/86/2/95.long>
67. Wiederhold BD, Amr O, Modi P, O'Rourke MC. Thoracentesis [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022 [citado 27 Sept 2022]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441866/>

68. Kulandaismy PC, Kulandaismy S, Kramer D, McGrath C. Malignant pleural effusions—a review of current guidelines and practices. *J Clin Med [en línea]*. 2021 Nov [citado 27 Sept 2022]; 10(23): 5535. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8658426/>
69. Jany B, Welte T. Pleural effusion in adults—etiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int [en línea]*. 2019 Mayo [citado 27 Sept 2022]; 116(21): 377-386. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6647819/>
70. Kalifatidis A, Lazaridis G, Baka S, Mpoukouvinas I, Karavasilis V, Kioumis I, et al. Thoracocentesis: from bench to bed. *J Thorac Dis [en línea]*. 2015 [citado 27 Sept 2022]; 7: 1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4332098/>
71. Cantey EP, Walter JM, Corbridge T, Barsuk JH. Complications of thoracentesis. *Curr Opin Pulm Med [en línea]*. 2016 Jul [citado 27 Sept 2022]; 22(4): 378–85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8040091/>
72. Cho HY, Ko BS, Choi HJ, Koh CY, Sohn CH, Seo DW, et al. Incidence and risk factors of iatrogenic pneumothorax after thoracentesis in emergency department settings. *J Thorac Dis [en línea]*. 2017 Oct [citado 27 Sept 2022]; 9(10): 3728–34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5723808/>
73. Ferreiro L, Suárez-Antelo J, Valdés L. Pleural procedures in the management of malignant effusions. *Ann Thorac Med [en línea]*. 2017 [citado 27 Sept 2022]; 12(1): 3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5264169/>
74. Barril Merino C, Solovera R. ME, Bannura Y. F, Salas V. P. Edema pulmonar agudo grave secundario a tratamiento de neumotórax espontáneo primario. Caso clínico. *Rev. méd. Chile. [en línea]*. 2018 Nov [citado 27 Sept 2022]; 146(11): 1343–6. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018001101343&lng=en&nrm=iso&tlng=en
75. Aujayeb A, Green NJ. Re-expansion pulmonary edema in pneumothorax. *BMJ Case Rep [en línea]*. 2019 Mar [citado 27 Sept 2022]; 12(3): e229303. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6398657/>
76. Verma A, Sarda S, Jaiswal S, Sheikh W. Reexpansion pulmonary edema: a rare complication of pneumothorax drainage. *Turk J Emerg Med [en línea]*. 2020 [citado

27 Sept 2022]; 20(4):196 Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7549515/>

77. Mierzejewski M, Korczynski P, Krenke R, Janssen JP. Chemical pleurodesis – a review of mechanisms involved in pleural space obliteration. *Respir Res* [en línea]. 2019 Nov [citado 28 Sept 2022]; 20(1): 247. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6836467/>
78. Ali M, Surani S. Pleurodesis [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022 [citado 28 Sept 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560685/>
79. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2016 Mayo [citado 28 Sept 2022]; 8; 2016(5): CD010529. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6450218/>
80. Chan JYH, Lee YCG. Pleurodesis and systemic inflammatory markers: lessons and insights. *Respirology* [en línea]. 2020 Ene [citado 28 Sept 2022]; 25(7): 676–7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.13765>
81. Young JS, Steimer DA, Polhemus E, Bueno R. Pleurabrade: a spiral brush for mechanical pleurodesis and a review of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg Rep* [en línea]. 2021 Ene [citado 28 Sept 2022]; 10(01): e36–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8519731/>
82. Bhatnagar R, Piotrowska HEG, Laskawiec-Szkonter M, Kahan BC, Luengo-Fernandez R, Pepperell JCT, et al. Effect of thoracoscopic talc poudrage vs talc slurry via chest tube on pleurodesis failure rate among patients with malignant pleural effusions. *JAMA* [en línea]. 2020 Ene [citado 28 Sept 2022]; 323(1): 60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6990658/>
83. Masoud HH, El-Zorkany MM, Ahmed AA, Assal HH. Pleural space elastance and its relation to success rates of pleurodesis in malignant pleural effusion. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* [en línea]. 2021 Ene [citado 28 Sept 2022]; 84(1): 67–73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7801813/>
84. Chalhoub M, Ali Z, Sasso L, Castellano M. Experience with indwelling pleural catheters in the treatment of recurrent pleural effusions. *Ther Adv Respir Dis* [en

- línea]. 2016 Sept [citado 29 Sept 2022]; 10(6): 566–72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5933596/>
85. Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, Lee P, Kwan BCH, Yap E, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis on hospitalization days in patients with malignant pleural effusion. JAMA [en línea]. 2017 Nov [citado 29 Sept 2022]; 318(19): 1903. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2664042>
86. Abrão FC, Abreu IRLB de, Cavalcanti MG, Pompa-Filho JFS. Use of indwelling pleural catheters for the definitive treatment of malignant pleural effusion. J Bras Pneumol [en línea]. 2017 Ene [citado 29 Sept 2022]; 43(1): 14–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5790663/>
87. Aujayeb A;Jackson K. Indwelling pleural catheters for malignancy related pleural effusions. Eur Rev Med Pharmacol Sci [en línea]. 2020 [citado 29 Sept 2022]; 24(22): 11716-11718. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275240/>
88. Wong W, Tam TC, Wong MK, Lui MM, Ip MS, Lam DC. Managing malignant pleural effusion with an indwelling pleural catheter: factors associated with spontaneous pleurodesis. Hong Kong Med J [en línea]. 2016 Jun [citado 29 Sept 2022]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256467/>
89. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, Kahan BC, Stanton AE, Haris M, et al. Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for malignant effusion. N Engl J Med [en línea]. 2018 Abr [citado 29 Sept 2022]; 378(14): 1313–22. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716883?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
90. Alraiyes AH, Harris K, Gildea TR. When should an indwelling pleural catheter be considered for malignant pleural effusion? Cleve Clin J Med [en línea]. 2016 Dic [citado 29 Sept 2022]; 83(12): 891–4. Disponible en: <https://www.ccjm.org/content/83/12/891.long>
91. Tamburini M, Desai U, Zuccon U. Novel complications of the tunnelled indwelling pleural catheter. Pulmonology [en línea]. 2020 Mayo [citado 29 Sept 2022]; 26(3): 166–8. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S253104371930203X?via%3Dihub#bib0095>

92. Chalhoub M, Saqib A, Castellano M. Indwelling pleural catheters: complications and management strategies. *J Thorac Dis* [en línea]. 2018 Jul [citado 29 Sept 2022]; 10(7): 4659–66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6105989/>
93. Thomas R, Piccolo F, Miller D, MacEachern PR, Chee AC, Huseini T, et al. Intrapleural fibrinolysis for the treatment of indwelling pleural catheter-related symptomatic loculations. *Chest* [en línea]. 2015 Sept [citado 29 Sept 2022]; 148(3): 746–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25742001/>
94. Wilshire CL, Louie BE, Aye RW, Farivar AS, Vallières E, Gorden JA. Safety and efficacy of fibrinolytic therapy in restoring function of an obstructed tunneled pleural catheter. *Ann Am Thorac Soc* [en línea]. 2015 Sept [citado 29 Sept 2022]; 12(9): 1317–22. Disponible en: https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201503-182OC?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmd
95. Grosu HB, Molina S, Casal R, Song J, Li L, Diaz-Mendoza J, et al. Risk factors for pleural effusion recurrence in patients with malignancy. *Respirology* [en línea]. 2018 Jul [citado 29 Sept 2022]; 24(1): 76–82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315912/>
96. Abrao FC, Peixoto RD, de Abreu IRLB, Janini MC, Viana GG, de Oliveira MC, et al. Prognostic factors in patients with malignant pleural effusion: Is it possible to predict mortality in patients with good performance status? *J Surg Oncol* [en línea]. 2016 Ene [citado 29 Sept 2022]; 113(5): 570–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26751412/>
97. Kasapoglu US, Arınç S, Gungor S, İrmak I, Guney P, Aksoy F, et al. Prognostic factors affecting survival in non-small cell lung carcinoma patients with malignant pleural effusions. *J Clin Respir Med* [en línea]. 2015 Abr [citado 29 Sept 2022]; 10(6): 791–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25764010/>

98. Simcock R, Wright J. Beyond Performance Status: ECOG PS. *Clin Oncol* [en línea]. 2020 Sept [citado 29 Sept 2022]; 32(9): 553–61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365102/>
99. Zamboni MM, da Silva CT, Baretta R, Cunha ET, Cardoso GP. Important prognostic factors for survival in patients with malignant pleural effusion. *BMC Pulm Med* [en línea]. 2015 Mar [citado 29 Sept 2022]; 15(1): 15–29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4379612/>
100. Hassan M, Harriss E, Mercer RM, Rahman NM. Survival and pleurodesis outcome in patients with malignant pleural effusion – a systematic review. *Pleura and Peritoneum* [en línea]. 2021 Feb [citado 29 Sept 2022]; 6(1): 1–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8223802/>
101. Hsu L-H, Feng A-C, Soong TC, Ko J-S, Chu N-M, Lin Y-F, et al. Clinical outcomes of chemical pleurodesis using a minocycline. *Ther Adv Respir Dis* [en línea]. 2019 Ene [citado 29 Sept 2022]; 13: 175346661984123. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454655/>
102. Yoon DW, Cho JH, Choi YS, Kim J, Kim HK, Zo JI, et al. Predictors of survival in patients who underwent video-assisted thoracic surgery talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *Thorac Cancer* [en línea]. 2016 Mayo [citado 29 Sept 2022]; 7(4): 393–8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1759-7714.12354>
103. Gayaf M, Anar C, Canbaz M, Doğan Bİ, Erbaycu AE, Güldaval F. Can LENT prognostic score (LDH, ECOG performance score, blood neutrophil/ lymphocyte ratio, tumor type) change the clinical approach in malignant pleural effusion? *Tuberk Toraks* [en línea]. 2021 Jun [citado 30 Sept 2022]; 69(2): 133–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34256503/>
104. Psallidas I, Kanellakis NI, Gerry S, Thézénas ML, Charles PD, Samsonova A, et al. Development and validation of response markers to predict survival and pleurodesis success in patients with malignant pleural effusion (PROMISE): a multicohort analysis. *Lancet Oncol* [en línea]. 2018 Jul [citado 30 Sept 2022]; 19(7): 930–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29908990/>

105. Jacobs B, Sheikh G, Youness HA, Keddissi JI, Abdo T. Diagnosis and management of malignant pleural effusion: a decade in review. *Diagnostics* (Basel) [en línea]. 2022 Abr [citado 30 Sept 2022];1 2(4): 1016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9030780/>

ANEXOS

Anexo 1.

Tabla 1
Matriz consolidativa de buscadores y descriptores
Términos y operadores lógicos

Buscadores	Español	Inglés
Pubmed		“Malignant pleural effusion” [MeSH]
		“Malignant pleural effusion management” [MeSH]
		“Malignant pleural effusion AND Diagnosis” [MeSH]
		“Pronostic life AND Malignant pleural effusion” [MeSH]
		“Thoracoscopy” [MeSH]
		“Pleurodesis” [MeSH]
		“Indwelling Pleural Catheter” [MeSH]
		“Thoracentesis” [MeSH]
		“Biopsy guide AND Malignant pleural effusion” [MeSH]
		“computed tomography AND Malignant pleural effusion” [MeSH]
		“LENT score” [MeSH]
		“ECOG PS score” [MeSH]
Scielo	Derrame pleural maligno [DeCS]	
		Derrame pleural maligno y diagnóstico [DeCS]
		Derrame pleural maligno y tratamiento [DeCS]

	Derrame pleural maligno y pronóstico [DeCS]
	Pleurodesia [DeCS]
	Toracocentesis [DeCS]
BVS	Derrame pleural maligno [DeCS]
	Derrame pleural maligno y tratamiento [DeCS]
	Pronóstico de vida y Derrame pleural maligno [DeCS]
	Catéter pleural permanente [DeCS]

Fuente: elaboración propia.

Anexo 2

SIGLARIO

ALK: Cinasa del linfoma Anaplásico (Anaplastic Lymphoma Kinase)

ATS: Sociedad Torácica Estadounidense (American Thoracic Society)

BAP1: proteína 1 Asociada a BRCA 1 (BRCA1-associated protein-1)

BTS: Sociedad Británica de Tórax (British Thoracic Society)

CB: Bloque Celular (CellBlock)

CEA: Antígeno Carcinoembrionario (Carcinoembryonic Antigen)

CEA 15–3: Antígeno Carbohidrato 15–3 (Cancer Antigen 15–3)

CEA 125: Antígeno Carbohidrato 125 (Cancer Antigen 125)

CRPI: Infecciones Pleurales Relacionadas a Catéter (Catheter-related pleural infections)

DeCS: Descriptores en Ciencias De la Salud

DPM: Derrame Pleural Maligno

EACTS: Asociación Europea de Cirugía Cardiotorácica (European Association For Cardio Thoracic Surgery)

ECOG PS: Estado De Desempeño Del Grupo De Oncología Cooperativa Del Este

EGRF: Receptor Del Factor De Crecimiento Epidérmico (Epidermal Growth Factor Receptor)

EMA: Antígeno de Membrana Epitelial (Epithelial Membrane Antigen)

EP: Espacio Pleural

ERS: Sociedad Respiratoria Europea (European Respiratory Society)

FDG: Fluorodesoxiglucosa

FISH: Fluorescencia P16

FFPE: Muestras Fijadas en Parafina y Formalina (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded)

FR: French

GLUT 1: Transportador De Glucosa 1(Glucose transporter 1)

IC: Intervalo de Confianza

ICC: Insuficiencia Cardiaca Congestiva

IHC: Inmunohistoquímica (Immunohistochemistry)

IMP-3: Factor De Crecimiento 2 Similar A Insulina 3

IPC: Catéter Pleural Permanente (Indwelling Pleural Catheter)

ITPC: Catéter Pleural Tunelizado (Tunneled Pleural Catheter)

LAT: Lateral, Toracoscopia Con Anestesia Local (Local Anesthesia Thoracoscopy)

LDH: Lactato Deshidrogenasa

LP: Liquido Pleural

MeSH: Medical Subject Headings

MT: Toracoscopia Médica (Medical Thoracoscopy)

NLR: Proporción Sérica de Neutrófilos a Linfocitos (Neutrophil to Lymphocyte Ratio)

NSCLC: Cáncer De Pulmón De Células No Pequeñas (Non-Small Cell Lung Cancer)

PA: Posteroanterior

PEL: Elastancia Pleural (Pleural Elastance)

PET: Tomografía Por Emisión De Positrones (Positron Emission Tomography)

REPE: Edema Pulmonar Por Reexpansión (Re-expansion Pulmonary Edema)

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

STR: Sociedad de Radiología Torácica (Society of Thoracic Radiology)

STS: Sociedad de Cirujanos Torácicos (Society of Thoracic Surgeons)

TB: Tuberculosis Pulmonar

TC: Tomografía Computarizada

TIC: Tubo Intercostal

USG: Ultrasonido

VATS: Toracoscopia Asistida Por Video (Video-Assisted Thoracic Surgery)

VEGF: Factor De Crecimiento Endotelial Vascular (Vascular Endothelial Growth Factor)