



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**“MANEJO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:**

**JOSÉ ANTONIO PORRAS PORTILLO**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. JOSÉ FRANCISCO CORONA CRUZ**

**CON LA COLABORACIÓN DE:**

**DR. EDGARDO JIMÉNEZ FUENTES**

**SERVICIO DE CIRUGÍA DE TORÁX DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGÍA**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**FEBRERO 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

***INVESTIGADOR RESPONSABLE: DR. JOSÉ FRANCISCO CORONA CRUZ, MÉDICO  
ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGIA DE TORÁX DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGÍA***

***CO-INVESTIGADOR: DR. EGARDO JIMÉNEZ FUENTES, JEFE DE SERVICIO DE CIRUGÍA  
DE TORÁX DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA.***

***TESISTA: JOSÉ ANTONIO PORRAS PORTILLO, RESIDENTE DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA***

***SERVICIOS PARTICIPANTES: SERVICIO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA DE TORÁX,  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA***



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL  
DE CANCEROLOGÍA

## COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Número de Oficio INCAN 0451 de 2020

CDMX, a 28 de Mayo de 2020

**ASUNTO:** Estudio Retrospectivo 031

**Dr. José Francisco Corona Cruz**  
Investigador Principal  
P r e s e n t e.

Estimado Dr. Corona:

El proyecto titulado: “**Manejo del derrame pleural maligno en el Instituto Nacional de Cancerología**”, se recibió y se registró en esta institución con el No. 2020/0031.

Atentamente

**Dr. David F. Cantú de León**  
Presidente del Comité de Investigación



## ÍNDICE

## PÁGINA

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
• Definición e Incidencia	
• Fisiopatología	
• Cuadro Clínico	
• Diagnóstico	
• Procedimientos Pleurales Diagnósticos y terapéuticos	
• Pleurodesis	
• Catéter Tunelizado para el manejo de derrame pleural maligno	
• Pronóstico	
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>21</b>
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>21</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>22</b>
<b>5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>22</b>
<b>6. VARIABLES.....</b>	<b>24</b>
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
<b>8. DISCUSIÓN.....</b>	<b>44</b>
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>47</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>49</b>

## 1. Introducción

- **Definición e Incidencia**

Los derrames pleurales malignos comprenden un grupo heterogéneo de afecciones, representan una causa importante de morbilidad para los pacientes con cáncer subyacente. Pueden ocurrir como la presentación inicial del cáncer, como una complicación tardía en pacientes con neoplasias malignas previamente diagnosticadas, o como la primera manifestación de recurrencia del cáncer. <sup>1</sup>

Se define derrame pleural maligno como la presencia de células cancerosas en el espacio pleural. Los derrames pleurales metastásicos son el resultado de la extensión directa de células malignas de un cáncer adyacente (como neoplasias malignas de pulmón, mama y pared torácica), invasión de la vasculatura pulmonar con embolización de células tumorales en la pleura visceral, o metástasis hematógenas de tumores distantes a la pleura parietal.<sup>1</sup>

La incidencia anual en Estados Unidos se estima mayor a 150,000 casos por año y en el Reino Unido de 50,000 casos por año. El derrame pleural maligno comprende entre el 15 al 35% de todas las causas de derrames pleurales. Cerca del 75% de los casos son producidos por neoplasias como los linfomas, cáncer de ovario, mama y pulmón, siendo este último el que abarca cerca de un tercio de los casos. <sup>2,3</sup>

El derrame pleural maligno es también una de las principales causas de derrame exudativo; el 42 al 77% de los derrames exudativos son secundarios a malignidad. La mediana de supervivencia después del diagnóstico varía de 3 a 12 meses y depende del tipo de malignidad subyacente, las características del tumor, la extensión de la enfermedad, las comorbilidades y la composición del derrame pleural.<sup>2,3</sup>

- **Fisiopatología:**

En la formación del derrame pleural, el sistema linfático de la pleura parietal tiene un papel importante en la reabsorción del líquido pleural, por lo tanto, cualquier alteración de esta puede promover la presencia de un derrame pleural. Las células tumorales hacen metástasis a la pleura principalmente a través del torrente sanguíneo e inicialmente invaden la pleura visceral. La mayoría de los carcinomas de pulmón se trasladan a la pleura visceral ipsilateral a través de los vasos pulmonares. A partir de entonces, la diseminación secundaria a la pleura parietal ocurre por la siembra del tumor a lo largo de las adherencias o por las células tumorales exfoliadas que flotan en el derrame. La pleura también puede ser invadida por diseminación linfangítica o incluso por extensión directa de tumores que se infiltran en estructuras adyacentes.<sup>3</sup>

Para el establecimiento de focos tumorales viables en la superficie pleural, las células cancerosas contenidas en el líquido pleural necesitan adherirse al

mesotelio, escapar de las respuestas inmunitarias antitumorales locales, invadir el tejido pleural y obtener acceso a nutrientes y estímulos de crecimiento. Las interacciones tumor-células mesoteliales y la invasión cancerosa de la pleura implican moléculas de adhesión y enzimas proteolíticas llevando a cambios inflamatorios locales que en respuesta a la invasión tumoral causan un aumento de la permeabilidad capilar resultando en un derrame pleural.<sup>3</sup>

Se creía inicialmente que la alteración del drenaje del líquido pleural, secundario a la invasión tumoral del sistema de drenaje, es el mecanismo principal de formación de derrame pleural maligno. Sin embargo existen diversos argumentos que sugieren otra fisiopatología como son: 1) la tasa de acumulación de derrame pleural maligno es más alta que la esperada si se debe simplemente al aclaramiento del líquido que ocurre como consecuencia de un bloqueo linfático; 2) en la mayoría de los derrame malignos, el contenido de proteínas es más alto que en el líquido pleural normal, lo que sugiere la presencia de pérdida de plasma; y 3) el derrame pleural maligno ocurre incluso en pacientes sin afectación de la pleura parietal. Esto nos lleva a una causa multifactorial que implica una combinación de aumento de la producción de líquido debido a la extravasación de líquido de vasos tumorales y/o pleurales viscerales o parietales hiperpermeables y flujo linfático alterado que subyace en la formación del derrame pleural maligno.<sup>2,3</sup>

- **Cuadro Clínico:**



La disnea es el síntoma de presentación más común derivado predominantemente de la alteración de la mecánica de la pared torácica y el diafragma como la disminución en la distensibilidad de la pared torácica, el desplazamiento contralateral del mediastino, una disminución en el volumen pulmonar ipsilateral así como la estimulación refleja de los pulmones y la pared torácica.<sup>2,3</sup>

El volumen del derrame pleural puede no necesariamente correlacionarse con la gravedad de sus síntomas y es difícil predecir las secuelas fisiológicas, otros factores como otras comorbilidades pulmonares y/o cardíacas también pueden ser relevantes. Debido a la etapa avanzada de su enfermedad primaria, muchos pacientes también presentan síntomas generales como pérdida de peso, anorexia y malestar general.<sup>2,3</sup>

Síntomas adicionales pueden estar relacionados con condiciones específicas. El dolor torácico que se observa comúnmente en el mesotelioma, se localiza típicamente en el lado del derrame y se describe como sordo y doloroso en lugar de pleurítico. Un antecedente de hemoptisis en presencia de derrame pleural es muy sugestivo de carcinoma pulmonar. Otros hallazgos clínicamente relevantes pueden incluir disminución del estado funcional, caquexia y adenopatías. La mayoría de los pacientes que se presentan con derrames malignos tienen derrames lo suficientemente grandes como para hacer que el examen de tórax sea anormal.<sup>2,3</sup>

- **Diagnóstico:**

Los hallazgos de la radiografía simple de tórax en el derrame pleural maligno son características, es anormal en presencia de 200 ml de líquido pleural en la proyección posteroanterior y 50 ml en la proyección lateral. Solo el 10% de los pacientes con derrame pleural maligno tienen derrames pleurales masivos al momento de la presentación. Los derrames pleurales masivos se definen como aquellos derrames que ocupan todo el hemitórax. La ausencia de desplazamiento del mediastino contralateral en estos grandes derrames implica la fijación del mediastino, la oclusión del bronquio principal o un compromiso pleural extenso.<sup>2,3</sup>

La ecografía tiene una mayor sensibilidad en la detección de derrame pleural que la radiografía de tórax como herramienta de detección. Evalúa el grosor del revestimiento de la pleura e identifica las metástasis pleurales. Las metástasis pleurales suelen aparecer como masas lenticulares hipocóicas relativamente pequeñas que tienen márgenes obtusos con la pared torácica o masas grandes con una ecogenicidad compleja. Puede agregar además información valiosa sobre el tamaño y la profundidad del derrame pleural, cualquier derrame pleural contralateral, ecogenicidad, tabiques, líquido loculado, engrosamiento y nodularidad pleural, posición del diafragma y movimiento del mismo.<sup>2,4,5</sup>

La tomografía computarizada del tórax con contraste puede ayudar a diferenciar entre enfermedad pleural benigna y maligna. El engrosamiento pleural parietal, mediastínico y circunferencial así como nodularidad pleural indican una

probable enfermedad maligna. La tomografía computada debe realizarse antes del drenaje completo del líquido para una mejor visualización de las anomalías pleurales, y no se requiere el drenaje completo del derrame antes del estudio para aumentar la sensibilidad diagnóstica con una alta especificidad (88%-94%), pero una baja sensibilidad (36%-51%). La tomografía computarizada también puede proporcionar evidencia del tumor primario subyacente y evidencia de metástasis. <sup>4,5</sup>

El PET-CT con fluorodesoxiglucosa es útil para estadificar la enfermedad pleural; sin embargo, su uso está limitado por los resultados de falsos positivos obtenidos con infección e inflamación subyacente, esta modalidad diagnóstica tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 68% para el diagnóstico de derrame pleural maligno. <sup>4,5</sup>

- **Procedimientos Pleurales Diagnósticos y terapéuticos:**

Se debe considerar malignidad y realizar una toracocentesis diagnóstica y/o terapéutica en cualquier individuo con derrame unilateral o derrame bilateral y un tamaño normal del corazón en la radiografía de tórax. No existen contraindicaciones absolutas para la toracocentesis, no hay mayor riesgo de hemorragia debido a coagulopatía y trombocitopenia de leve a moderada. La recolección de 60 ml de líquido pleural son adecuados para el diagnóstico. Sin embargo, cuando la toracocentesis es tanto terapéutica como diagnóstica, se debe enviar un volumen superior. El derrame pleural maligno suele ser un exudado, pero del 5 al 10% son trasudados. <sup>2,5</sup>

La citología del líquido pleural es la forma definitiva más sencilla de diagnosticar derrame maligno y puede depender de la carga tumoral y del tipo de tumor. La sensibilidad media de la toracocentesis en el diagnóstico de malignidad por citología del líquido pleural es aproximadamente del 60%. Además del estudio citológico las siguientes pruebas de líquido pleural al considerar la malignidad deben realizarse: recuento y diferencial de células nucleadas, proteínas totales, lactato deshidrogenasa (LDH), glucosa, pH y amilasa en líquido pleural como abordaje del derrame, en sospecha de quilotorax asociado a neoplasias hematológicas se deberán solicitar triglicéridos en líquido pleural.<sup>2,5</sup>

El papel de la toracocentesis terapéutica es una opción en pacientes con reaccumulación lenta de líquido pleural con una esperanza de vida corta y un estado funcional deficiente, en donde es razonable realizar una toracocentesis repetida según sea necesario como medida paliativa. La toracocentesis repetida en este contexto se puede realizar de forma ambulatoria con un riesgo bastante bajo.<sup>6</sup>

Las biopsias pleurales cerradas son menos sensibles que la citología del líquido pleural con un rendimiento diagnóstico del 40 al 75%. El rendimiento relativamente bajo de la biopsia pleural cerrada se debe a varios factores, que incluyen la etapa temprana de la enfermedad con compromiso pleural mínimo, la distribución del tumor en áreas no muestreadas durante la biopsia y la inexperiencia del operador. Se puede aumentar la eficacia del estudio al realizar una biopsia guiada por ecografía o tomografía computada alcanzando mayor sensibilidad.<sup>2</sup>

- **Pleurodesis:**

La pleurodesis es la fusión de la pleura parietal y visceral, que conduce a la obliteración del espacio pleural y previene la acumulación de derrame pleural. El mecanismo exacto de la pleurodesis no está claro, pero se sospecha que se debe a inflamación / fibrosis a través del factor de crecimiento transformante beta (TGF $\beta$ ).<sup>4</sup>

la pleurodesis mecánica se logra mediante la irritación física de la pleura (como la abrasión pleural o la irritación pleural repetitiva por un catéter tunelizado), la pleurodesis química implica la instilación intrapleural de un agente esclerosante. Esto se puede lograr por vía toracoscópica o mediante un tubo torácico. <sup>5,7</sup>

Se han utilizado múltiples agentes que incluyen talco, doxiciclina, tetraciclina, yodopovidona entre otros. El talco estéril es el esclerosante de elección, es el esclerosante intrapleural más eficaz y seguro alcanzando una pleurodesis eficaz en el 70-80% de los casos cuando se instilan 4 a 5 g de talco graduado en el espacio pleural. <sup>5,7</sup>

Los eventos adversos más comunes de la administración intrapleural de talco son dolor torácico (68%) y fiebre (47%). El síndrome de dificultad respiratoria aguda es la complicación más temida después de la pleurodesis química con talco, pero

afortunadamente es poco común (0,28%) y se ha atribuido a la absorción sistémica de partículas de talco de tamaño pequeño (<15-20  $\mu\text{m}$ ), que puede provocar la posterior liberación de mediadores inflamatorios, especialmente si se administra después de una abrasión pleural o de múltiples biopsias pleurales.<sup>5,7</sup>

La pleurodesis exitosa se define como una respuesta completa cuando no hay reacumulación de líquido después de la pleurodesis hasta la muerte, y la respuesta parcial es la reacumulación de líquido radiográficamente, pero sin necesidad de más intervenciones pleurales para aliviar los síntomas.<sup>4</sup>

Hay dos métodos de administración de pleurodesis química: aplicación de talco mediante insulfación que consiste en aplicación del talco como un polvo seco la cual se realiza durante una toracoscopia; y suspensión de talco, cuando se inyecta talco mezclado con líquido estéril a través de un tubo torácico.<sup>5,8</sup>

La aplicación de talco a través del drenaje torácico tiene la ventaja de ser un procedimiento único; sin embargo implica hospitalización mientras dure el drenaje. La tasa de éxito de la respuesta completa y parcial es del 81% al 100%. Los fibrinolíticos intrapleurales, como la estreptoquinasa, la uroquinasa y el activador del plasminógeno tisular, pueden ayudar en casos de derrames loculados. Los drenajes pueden retirarse 24 a 48 horas después de la instilación de talco siempre que haya una salida mínima de líquido (<250 ml durante 24 horas) y el pulmón permanezca completamente reexpandido.<sup>5</sup>

Si durante una toracoscopia existe evidencia macroscópica obvia de malignidad se puede instilar talco a través del puerto de toracoscopia con la confirmación visual subsecuente de la cobertura homogénea de la pleura con talco. Este procedimiento tiene el beneficio adicional de permitir el manejo ambulatorio de pacientes a través de un procedimiento diagnóstico y terapéutico. Se asocia con una tasa de éxito del 67% al mes, con tasas de éxito similares a las de la aplicación a través de un drenaje torácico.<sup>5</sup>

- **Catéter tunelizado para el manejo del derrame pleural maligno:**

Los catéteres pleurales tunelizados son tubos de drenaje de silicona con una válvula unidireccional que se insertan en la cavidad pleural, se tunelizan debajo de la piel y se aseguran por vía subcutánea, han ganado popularidad en la última década porque son menos invasivos y permiten el manejo totalmente ambulatorio aliviando la sintomatología y mejorando la calidad de vida de los pacientes. La inserción de un catéter tunelizado para facilitar el drenaje a largo plazo de un derrame pleural maligno refractario se ha recomendado tradicionalmente en las guías internacionales como un abordaje de segunda línea, cuando el paciente ha desarrollado recurrencia después de una pleurodesis convencional con un agente esclerosante o para pacientes con pulmón atrapado. Sin embargo, durante la última década se ha demostrado que los catéteres tunelizados son un método eficaz de primera línea para controlar la disnea.<sup>9,10,11</sup>

Hay al menos tres ensayos controlados aleatorios que comparan los catéteres tunelizados contra la pleurodesis química. PUTNAM y colaboradores asignaron al azar 144 pacientes con derrame pleural maligno a catéter tunelizado o pleurodesis con doxiciclina en una proporción de 2:1, lo que demostró una mejoría comparable en los síntomas en ambos grupos. Sin embargo, el grupo de colocación de catéter tunelizado presentó menos tiempo de estancia intrahospitalaria (1 día vs 6,5 días) y tuvo una tasa de pleurodesis del 46% a los 27 días.<sup>12</sup>

El ensayo TIME2 consistió en aleatorización de pacientes a colocación de catéter tunelizado contra pleurodesis con talco en pacientes hospitalizados a través de un drenaje intercostal de 12Fr, evaluando como resultado primario la disnea reportada por los pacientes durante 6 semanas. No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones de disnea entre los grupos, con una pequeña diferencia en la disnea en el grupo de los catéteres tunelizados a los 6 meses. Los catéteres tunelizados se asociaron con una reducción de estancia intrahospitalaria (0 vs 4 días) y una menor necesidad de procedimientos adicionales (6% vs 22%), pero también con un aumento en los eventos adversos.<sup>13</sup>

El estudio AMPLE aleatorizó a 146 pacientes con derrame pleural maligno a la colocación de catéter tunelizado o pleurodesis con talco a través de un drenaje torácico. Los pacientes en el grupo de catéter tunelizado tuvieron estancias hospitalarias más cortas (10 vs 12 días) y requirieron menos intervenciones pleurales posteriores (3 vs 16) que el grupo de pleurodesis. Ambos brazos



reportaron mejoría en la disnea y las puntuaciones de calidad de vida, sin diferencias entre los dos brazos. Las tasas de complicaciones fueron más altas en el grupo de los catéteres tunelizados (30% vs 18%), pero solo hubo un evento adverso grave en comparación con tres en el brazo de tubo torácico.<sup>14</sup>

La autopleurodesis o pleurodesis espontánea relacionada con el catéter, es resultado del drenaje del catéter a largo plazo, la frecuencia con la que esto ocurre oscila del 23 hasta el 65%, factores como la frecuencia del drenaje del mismo o la instilación de talco a través del mismo contribuyen a este evento.<sup>6,8</sup>

Con respecto a los regímenes de drenaje de los catéteres tunelizados, el ensayo ASAP, un estudio multicéntrico y aleatorizado reveló que el drenaje diario tenía más probabilidades de producir autopleurodesis, completa o parcial, en 12 semanas en comparación con el drenaje en días alternos (47% versus 24%). Las tasas de eventos adversos (y específicamente las tasas de infección) fueron similares en los dos brazos. Se excluyeron pacientes con pulmón atrapado ya que el drenaje agresivo en esta condición cause un dolor significativo.<sup>15</sup>

Los catéteres tunelizados se han convertido en el procedimiento de elección, ya que tienen un perfil más favorable en la reducción de la estancia hospitalaria en comparación con la pleurodesis con talco, y no se asocian a las complicaciones raras, pero potencialmente mortales de la pleurodesis con talco como el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Al menos el 30% de los pacientes con derrame pleural maligno tienen pulmón atrapado, y el hecho de que la disnea en pacientes

con derrame pleural se relaciona más con la ineficiencia diafragmática que con la expansión pulmonar ha convertido a los catéteres tunelizados en el tratamiento de elección para estos pacientes de igual manera.<sup>16,17</sup>

La quimioterapia sistémica no se asocia con un mayor riesgo de infección pleural y la colocación de un catéter tunelizado no es una contraindicación para aplicación de quimioterapia. Existe cierto debate en cuanto a la "ventana segura" para la inserción mientras un paciente recibe quimioterapia sistémica. La inserción debe retrasarse hasta que se corrija o recupere la neutropenia y la trombocitopenia para evitar un aumento innecesario del riesgo.<sup>5,18</sup>

Pulmón atrapado describe la situación en la que el pulmón no puede expandirse completamente para llenar el hemitórax, lo que hace que la pleura parietal y visceral no tenga oposición parcial o total. El pulmón atrapado puede ocurrir como resultado de un engrosamiento pleural que causa el recubrimiento del pulmón, una obstrucción endobronquial proximal que causa colapso pulmonar distal o por atelectasia crónica. Los catéteres tunelizados han demostrado ser de utilidad en este grupo de pacientes en comparación con la pleurodesis química con mayores tasas de control del derrame a 30 días y mayor alivio sintomático de la disnea.<sup>10</sup>

Los catéteres tunelizados se asocian con una tasa de complicaciones comparativamente más alta que la pleurodesis, se reportan tasas del 10 al 20% aunque la mayoría de estas complicaciones son menores y rara vez requieren la extracción del mismo. Las complicaciones incluyen infección pleural ó empiema,

celulitis, infección del túnel, obstrucción del catéter y ruptura del catéter. En menos del 1% de los casos, el paciente puede quejarse de molestias persistentes que requieran la extracción del catéter. <sup>7,19,20</sup>

- **Pronóstico y calidad de vida**

El derrame pleural maligno conlleva un mal pronóstico con supervivencia media de aproximadamente 6 meses con un rango de 3 a 12 meses. Los derrames pleurales malignos son heterogéneos en el tipo de cáncer subyacente y la respuesta a la terapia sistémica y, por lo tanto, la respuesta a la terapia también es heterogénea y difícil de predecir. Los marcadores de inflamación pleural sistémica y localizada se asocian con un peor pronóstico y por lo tanto se han realizado puntuaciones de pronóstico. <sup>10</sup>

Ciertos factores como el tipo de tumor, el estadio y el estado funcional, son factores pronósticos aceptados en las neoplasias malignas. En el derrame pleural maligno, el cáncer de pulmón conlleva el peor pronóstico, mientras que se observa una supervivencia más prolongada en los tumores ginecológico debido a la sensibilidad del tumor subyacente al tratamiento. Existen sistemas de estadificación para cada tumor que describen formalmente la extensión y el pronóstico de la enfermedad. Por lo general, el diagnóstico de derrame pleural maligno significa enfermedad metastásica, estadio más alto y supervivencia más corta, aunque el mesotelioma es una excepción a esta regla. El estado funcional es una evaluación global de la función que predice los resultados en cáncer, además de ser utilizada

como una herramienta para evaluar la idoneidad de los pacientes para el tratamiento oncológico.<sup>21</sup>

El LENT Score es una puntuación validada de forma prospectiva que estima la mediana de supervivencia de los pacientes con derrame pleural maligno. Requiere cuatro parámetros para el cálculo (Lactato deshidrogenasa en el líquido pleural, estado funcional, proporción de neutrófilos/linfocitos séricos y tipo de tumor). Se desarrolló utilizando datos de 789 pacientes en tres centros internacionales. Se analizaron los factores basales para determinar su valor pronóstico y se incluyeron en el modelo predictivo aquellos con la mayor capacidad predictiva.<sup>5,10</sup>

Las puntuaciones finales separaron a los pacientes en grupos de riesgo bajo, moderado o alto, con una mediana de supervivencia de 319, 130 y 44 días, respectivamente. La validación produjo resultados similares, lo que confirma que LENT es una herramienta precisa y sólida para predecir el pronóstico del derrame pleural maligno.<sup>5,10</sup>

Las puntuaciones de riesgo más altas predicen una peor supervivencia a los 6 meses y en este grupo de pacientes, el tratamiento puede centrarse mejor en alivio de los síntomas y cuidados al final de la vida, en lugar de la pleurodesis definitiva o colocación de un catéter tunelizado.<sup>5,10,19</sup>

PUNTUACIÓN DE LENT			
	Variable	Valor	Puntaje
<b>L</b>	LDH Líquido Pleural	<1500	0
		>1500	1
<b>E</b>	ECOG	0	0
		1	1
		2	2
		3-4	3
<b>N</b>	Neutrófilos/Linfocitos (Relación)	<9	0
		>9	1
<b>T</b>	Tipo de Tumor	Mesotelioma Neoplasia Hematológica	0
		Cáncer de Mama Cáncer Ginecológico	1
		Cáncer Renal Cáncer Pulmonar Otro Tipo de Cáncer	2

CATEGORIA DE RIESGO	PUNTUACION TOTAL
<b>BAJO</b>	0-1
<b>MODERADO</b>	2-4
<b>ALTO</b>	5-7

El objetivo de los cuidados paliativos de los pacientes con neoplasias avanzadas es optimizar su calidad de vida mediante un adecuado control de los síntomas y apoyo psicológico. En este contexto, el manejo de los síntomas domiciliarios ha surgido como una estrategia importante para el bienestar del paciente en enfermedades oncológicas. El uso de un catéter pleural tunelizado brinda la posibilidad de lograr un control suficiente de los síntomas respiratorios en el hogar, para minimizar intervenciones invasivas y estancias hospitalarias. <sup>22</sup>

Aunque el uso de un catéter pleural permanente se considera una opción alternativa segura para el tratamiento ambulatorio del derrame pleural maligno recurrente sintomático, existen muy pocos estudios que evalúen la calidad de vida consecuente utilizando escalas validadas para una población específica de pacientes con neoplasias malignas avanzadas.<sup>22</sup>

## **2. Planteamiento del problema**

Determinar las características clínico-patológicas del derrame pleural maligno en pacientes oncológicos así como su manejo mediante colocación de cateter tunelizado en el Instituto Nacional De Cancerología.

## **3. Metodología**

- **Diseño de estudio:**
  - Retrospectivo observacional, no experimental, descriptivo.
- **Tipo de investigación:**
  - Clínica
- **Población, tamaño y selección de la muestra:**
  - El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología mediante la revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico radiológico o citológico de derrame pleural maligno que ameritaron manejo del mismo mediante colocación

de un catéter tunelizado durante el periodo Enero 2009 a Diciembre 2019.

#### **4. Objetivos de la investigación**

- **Objetivo Primario**

- Determinar las características clínico-patológicas del derrame pleural maligno en pacientes oncológicos, así como su tratamiento y paliación con colocación de catéter tunelizado.

- **Objetivos Secundarios**

- Analizar la incidencia, morbilidad, así como la mortalidad del derrame pleural maligno en pacientes oncológicos.
- Determinar el manejo inicial del derrame pleural maligno mediante neumokit (catéter pleural 8Fr), sonda pleural, toracoscopia o cirugía abierta, así como la paliación del mismo mediante colocación de un catéter tunelizado.
- Analizar las complicaciones, tiempo quirúrgico, sangrado, días de estancia intrahospitalaria, morbimortalidad a 30 y 90 días, tiempo de paliación del derrame con catéter tunelizado de los diferentes abordajes para el manejo de derrame pleural maligno mediante catéter tunelizado (colocación con anestesia local, toracoscopia o cirugía abierta).

#### **5. Análisis Estadístico**

- A través del sistema Incanet del Instituto Nacional de Cancerología se obtuvieron los datos sociodemográficos, clínico-patológicos y se dio seguimiento de la evolución del paciente.
- Para el registro y el análisis de los datos demográficos, clínicos, perioperatorios, y oncológicos se utilizó el programa SPSS (Statistical Package for Social Science (SPSS), 25 (SPSS; IBM, Armonk, NY). Se utilizará un nivel de significancia estadística de 0.05.
- Se utilizó estadística descriptiva determinando medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Se explorará la distribución de las variables cuantitativas de manera gráfica mediante histograma corroborando con la prueba de Shapiro-Wilk.
- Se generaron tablas y gráficas acorde a la variable para presentar los resultados. La comparación por tratamiento se realizó mediante Chi<sup>2</sup> o Exacta de Fisher para variables cualitativas y t de Student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas dependiendo la distribución de las mismas. Se generaron gráficas de Kaplan-Meier para la presentación y comparación de la supervivencia determinando significancia estadística mediante Log-rank o Wilcoxon en el análisis por grupos dependiendo del comportamiento de las curvas de supervivencia.
- **Criterios de inclusión:**
  - Pacientes mayores de 18 años



- Pacientes con enfermedad oncológica confirmada y diagnóstico de derrame pleural maligno
  
- **Criterios de exclusión:**
  - Pacientes tratados en otra institución
  - Pacientes con derrame pleural por enfermedad no oncológica

## 6. Listado de variables a utilizar

<b>Número de Variable</b>	<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Operalización o codificación</b>
<b>1</b>	<b>Número de caso</b>	Número de caso secuencial	Nominal -1-1000
<b>2</b>	<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento de la cirugía en años.	Cuantitativa continua -1-100 sin decimales
<b>3</b>	<b>Genero</b>	Condición biológica	Nominal Dicotómica -Masculino -Femenino
<b>4</b>	<b>Diagnóstico Primario</b>	Sitio de origen del Cáncer	Nominal Politómica -Pulmón -Mamá -Linfoma -Ovario -CACU -Endometrio -Melanoma -Sarcoma -Tumor Germinal -Mesotelioma -Renal -Próstata -Tiroides -Esófago

			-Gástrico -Timoma -Mieloma Múltiple
5	<b>Estado Actual</b>	Estado actual del paciente	Nominal -Vivo -Muerto
6	<b>Fecha Primera Vez</b>	Fecha de apertura de expediente clínico	Cuantitativa -Día/mes/año
7	<b>Fecha de diagnóstico de derrame pleural</b>	Fecha de diagnóstico de derrame pleural maligno	Cuantitativa -Día/mes/año
8	<b>Fecha de última consulta</b>	Fecha de una nota de valoración	Cuantitativa -Día/mes/año
9	<b>ECOG</b>	Se registrará como el estado funcional del paciente al momento del diagnóstico determinado por médico tratante.	Nominal 0. Asintomático 1. Restricción actividad intensa. Capaz de trabajo ordinario. 2. Ambulatorio y capaz de autocuidados. Incapaz para trabajar. Fuera de cama más del 50% del tiempo despierto. 3. Capaz de algún autocuidado. Vida cama-sillón más del 50% del tiempo despierto. 4. Incapacidad total. Cama-sillón el 100% del tiempo despierto.
10	<b>Sintoma Principal</b>	Sintoma principal asociado al derrame pleural	Cualitativa -Tos -Disnea -Dolor Torácico -Disnea
11	<b>Tratamiento previo del derrame</b>	Procedimientos previos al manejo del derrame pleural	Cualitativa -Colocación de neumokit -Colocación de sonda endopleural -Toracocentesis -Ninguno
12	<b>Lateralidad</b>	Localización del derrame pleural	Cuantitativa -Derecho -Izquierdo -Bilateral

<b>13</b>	<b>Derrame pericardico asociado</b>	Acumulación de derrame en saco pericárdico al derrame pleural	Cualitativa Nominal -Si -No
<b>14</b>	<b>Abordaje</b>	Vía por la que se realizó el manejo del derrame pleural, así como la colocación del catéter tunelizado	Cualitativa Nominal -Local -Toracoscopia -Toracotomía
<b>15</b>	<b>Tiempo quirúrgico</b>	Período entre el inicio y finalización del acto operatorio.	Cuantitativa continua -Minutos
<b>16</b>	<b>Sangrado intraoperatorio</b>	Estimación de pérdida sanguínea estimada durante el acto operatorio	Cuantitativa continua -Minutos
<b>17</b>	<b>Pulmón atrapado</b>	Atrapamiento Pulmonar	Cualitativa Nominal -Si -No
<b>18</b>	<b>Pleurodesis</b>	Realización de pleurodesis durante procedimiento quirúrgico	Cualitativa Nominal -Si -No
<b>19</b>	<b>Proteínas en liquido pleural</b>	Cantidad de proteínas en liquido pleural	Nominal -1-10000
<b>20</b>	<b>Proteínas en sangre</b>	Cantidad de proteínas en sangre	Nominal -1-10000
<b>21</b>	<b>DHL en líquido pleural</b>	Cantidad de deshidrogenasa láctica en líquido pleural	Nominal -1-10000
<b>22</b>	<b>DHL en sangre</b>	Cantidad de deshidrogenasa láctica en sangre	Nominal -1-10000
<b>23</b>	<b>Glucosa en liquido pleural</b>	Valor de glucosa en líquido pleural	Nominal -1-1000
<b>24</b>	<b>Citología Pleural</b>	Presencia o ausencia de células malignas en líquido pleural	Nominal dicotómica -Si -No
<b>25</b>	<b>Biopsia Pleural</b>	Toma de biopsia de tejido pleural para	Cualitativa Ordinal: -Positiva

		corroborar malignidad	-Negativa -Sin registro
26	<b>Días de estancia Postcolocación de catéter tunelizado</b>	Número de días de hospitalización posterior a procedimiento	Cuantitativa politómica -1-1000
27	<b>Complicación</b>	Presencia o ausencia de complicación postquirúrgica	Cualitativa -Si -No
28	<b>Tipo de complicación</b>	Tipo de complicación posterior a procedimiento	Cualitativa -Neumotórax -Hemotórax -Empiema -Ruptura de catéter -Insuficiencia respiratoria -Seroma -Tromboembolia Pulmonar - Fístula Broncopleural -Muerte
29	<b>Requerimiento de Unidad de Cuidados Intensivos</b>	Ingreso a UCI posterior a procedimiento.	Cualitativa -Si -No
30	<b>Fecha de colocación de catéter tunelizado</b>	Fecha de colocación de catéter	Cuantitativa -Día/mes/año
31	<b>Fecha de retiro de catéter tunelizado</b>	Fecha de retiro de catéter tunelizado	Cuantitativa Día/mes/año
32	<b>Recidiva del derrame</b>	Formación de nuevo derrame pleural posterior a manejo inicial	Cualitativa -Si -No
33	<b>Tratamiento de la recidiva</b>	Tipo de manejo para la recidiva	Cualitativa -Vigilancia -Sonda endopleural -Neumokit -Toracoscopia -Toracotomía -Colocacion de catéter tunelizado
34	<b>Muerte postquirurgica</b>	Fallecimiento en las primeras 24	Cualitativa -Si

		horas posterior a procedimiento	-No
<b>35</b>	<b>Mortalidad a los 30 días</b>	Fallecimiento durante los primeros 30 días posteriores a procedimiento	Cualitativa -Si -No
<b>36</b>	<b>Mortalidad a los 90 días</b>	Fallecimiento durante los primeros 90 días psoteriores a procedimiento	Cualitativa -Si -No

## 7. Resultados

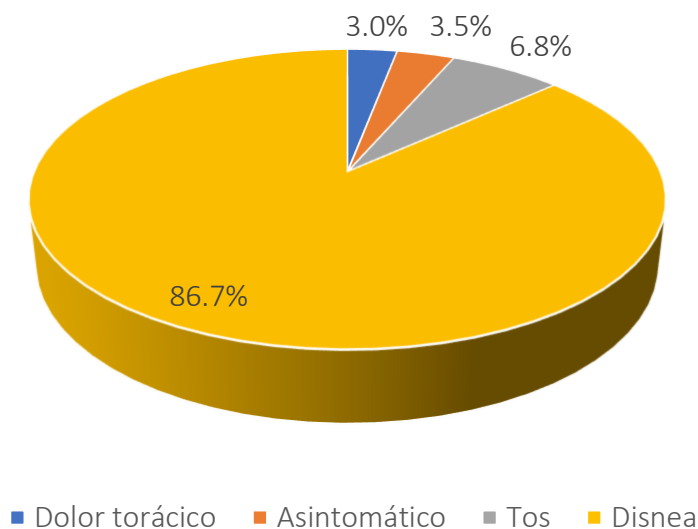
- **Características clínico-patológicas de los pacientes al diagnóstico y tratamiento previo**

Se incluyeron en el presente estudio y revisaron un total de 369 casos de pacientes con derrame pleural maligno en Instituto Nacional De Cancerología, de edad promedio  $54.6 \pm 13.7$  años (edad mínima 19 años y máxima 91 años).

Los sitios primarios de neoplasia mas comúnmente asociados fueron: mama (31.2%), pulmón (26.8%), ovario (9.5%), linfoma (6.8%) y mesotelioma (6.5%). El derrame pleural se presento en el hemitórax derecho en el 56.1% de los casos, izquierdo en el 38.2%, y bilateral en 5.7%. El 8.1% de los pacientes tuvieron derrame pericárdico asociado (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con derrame pleural maligno (n=369)</b>	
<b>Característica</b>	<b>%(n) o media±SD</b>
<b>Edad (años)</b>	54.6±13.7
<b>Sexo, %(n)</b>	
Femeninos	68.4(256)
Masculinos	30.6(113)
<b>Neoplasia primaria, %(n)</b>	
Mama	31.2(115)
Pulmón	26.8(99)
Ovario	9.5(35)
Linfoma	6.8(25)
Mesotelioma	6.5(24)
Renal	3.8(14)
Sarcoma	2.7(10)
Cáncer cérvico-uterino	2.2(8)
Germinal de testículo	1.4(5)
Endometrio	1.1(4)
Gástrico	1.1(4)
Melanoma	1.1(4)
Tiroides	1.1(4)
Colon	0.8(3)
Esófago	0.8(3)
Germinal mediastino	0.8(3)
Primario desconocido	0.8(3)
Timoma/carcinoma tímico	0.8(3)
Mieloma	0.5(2)
Próstata	0.3(1)
<b>Lateralidad del derrame pleural</b>	
Derecho	56.1(207)
Izquierdo	38.2(141)
Bilateral	5.7(21)
<b>Derrame pericárdico asociado</b>	8.1(30)

El 3.5% de los pacientes presentaron derrame pleural sin manifestaciones clínicas sugestivas; pero el restante tuvo algún síntoma, siendo el mas común la disnea que se encontró en el 86.7% de los pacientes (n=320); mientras que, la tos se presentó en 6.8%(n=25) y dolor torácico en 3% (n=11) de los pacientes (Figura 1).



**Figura 1.** Síntoma principal asociado a derrame pleural.

El estado funcional de los pacientes se presenta en la Tabla 2 de acuerdo a la clasificación ECOG. El 82.3% de los pacientes había tenido algún tratamiento previo, mientras que el 17.7% no había recibido tratamiento previo alguno. Los tratamientos previos fueron toracocentesis en 9% de los pacientes y sonda pleural o neumo-kit (NK) en 73.4% de los pacientes (Tabla 2).

<b>Tabla 2. Estado funcional y tratamiento previo de los pacientes con derrame pleural maligno (n=369)</b>	
<b>Característica</b>	<b>%(n)</b>
<b>Clasificación ECOG</b>	
0 puntos	2.2(8)
1 punto	55.3(204)
2 puntos	29.8(110)
3 puntos	12.2(45)
4 puntos	0.5(2)
<b>Tratamiento previo de derrame pleural</b>	
No	17.7(65)
Toracocentesis	9.0 (33)
Sonda pleural o neumo-kit	73.4(270)

Se evaluó el resultado de la citología del líquido pleural en cuanto a malignidad, siendo negativa en el 46.1% de los casos, positiva en el 31.2% y no se

evaluó en el 22.8% de los pacientes. En los pacientes llevados a procedimientos invasivos como toracotomía o toracoscopía se realizó una biopsia pleural de los cuales 158 pacientes resultó positiva y negativa en 64 pacientes. Mientras que el aspecto del derrame pleural fue seroso en 60.1% de los pacientes, serohemático en 32% y hemático en 7.9% (Tabla 3).

<b>Tabla 3. Resultados de citología y biopsia pleural (n=369)</b>	
<b>Parámetro</b>	<b>%(n)</b>
<b>Citología de líquido pleural</b>	
Negativa	46.1(170)
Positiva	31.2(115)
No se evaluó	22.8(84)
<b>Biopsia pleural</b>	
Negativa	17.3(64)
Positiva	42.8(158)
<b>Aspecto del derrame pleural</b>	
Seroso	60.1(222)
Serohemático	32.0(118)
Hemático	7.9(29)

Los parámetros bioquímicos en líquido pleural se presentan en la Tabla 4, incluyendo la relación de proteínas y DHL en líquido pleural/suero. Con base en los parámetros bioquímicos, se determinó el porcentaje de pacientes que cumplieron los criterios de Light para la evaluación del derrame pleural, encontrando que el 71.4% presentaron LDH en líquido pleural  $> 2/3$  del límite alto de normalidad en sangre, el 71.4% tuvieron una relación proteínas en líquido pleural/suero  $>0.5$  y el 84.0% tuvieron una relación LDH en líquido pleural/suero  $>0.6$ .



**Tabla 4. Parámetros bioquímicos en líquido pleural y suero de pacientes con derrame pleural maligno y cumplimiento de criterios de Light de derrame pleural**

<b>Característica</b>	<b>media±SD</b>
Proteínas en líquido pleural	4.1±3.6
Proteínas en sangre	6.0±1.1
DHL en líquido pleural	2525.0±7134.7
DHL en sangre	842.3±3424.3
Glucosa líquido pleural	83.8±46.8
Relacion de proteínas pleura/suero	0.7±0.7
Relacion de DHL pleura/suero	6.9±26.1
<b>Cumplimiento de criterios de Light</b>	<b>Si, %(n)</b>
LDH en líquido pleural > 2/3 límite alto de normalidad en sangre	71.4(135)
Relación proteínas en líquido pleural/suero	71.4(135)
Relación LDH en líquido pleural/suero	84.0(157)

- **Tratamiento de derrame pleural con catéter tunelizado**

Todos los pacientes incluidos fueron sometidos a colocación de catéter tunelizado, independientemente de los tratamientos que recibieron previamente para el manejo del derrame pleural. El abordaje quirúrgico fue cirugía toracoscópica asistida por video (VATS). En el 40.9% de los pacientes; incisión local con sedación en 47.7% de los pacientes y toracotomía en el 11.4% de los pacientes. Se encontró atrapamiento pulmonar en el 26.3% de los pacientes (Tabla 5). Se realizó pleurodesis al 13.3% de los pacientes y al restante no se les realizó. Se les realizó pleurodesis al 55% de los pacientes sometidos a VATS, al 26.2% de los pacientes sometidos a toracotomía y al 1.1% de los pacientes con abordaje tipo incisión local con sedación.

El tiempo quirúrgico promedio fue 50.6±33.8 minutos (tiempo mínimo 5 minutos y tiempo máximo 240 minutos). El volumen medio de sangrado durante la

colocación del catéter fue  $49.0 \pm 164.3$  mL. Los días de estancia hospitalaria posterior a la colocación del catéter fueron  $4.6 \pm 5.6$  día, siendo la estancia mínima de 1 día y la máxima de 47 días.

Tabla 5. Aspectos relevantes del tratamiento de los pacientes con catéter tunelizado	
Aspecto	%(n) o
<b>Abordaje</b>	
VATS	40.9(151)
Toracotomía	11.4(42)
Incisión local con sedación	47.7(176)
<b>Atrapamiento pulmonar</b>	
Si	26.3(97)
No	73.7(272)
<b>Pleurodesis</b>	
Si	13.3(49)
No	86.4(319)
<b>Pleurodesis según abordaje</b>	
VATS	55.0(83)*
Toracotomía	26.2(11)
Incisión local con sedación	1.1(2)
	<b>media<math>\pm</math>SD</b>
<b>Duración de la cirugía (minutos)</b>	50.6 $\pm$ 33.8
<b>Sangrado (mL)</b>	49.0 $\pm$ 164.3
<b>Estancia post-colocación de catéter (días)</b>	4.6 $\pm$ 5.6

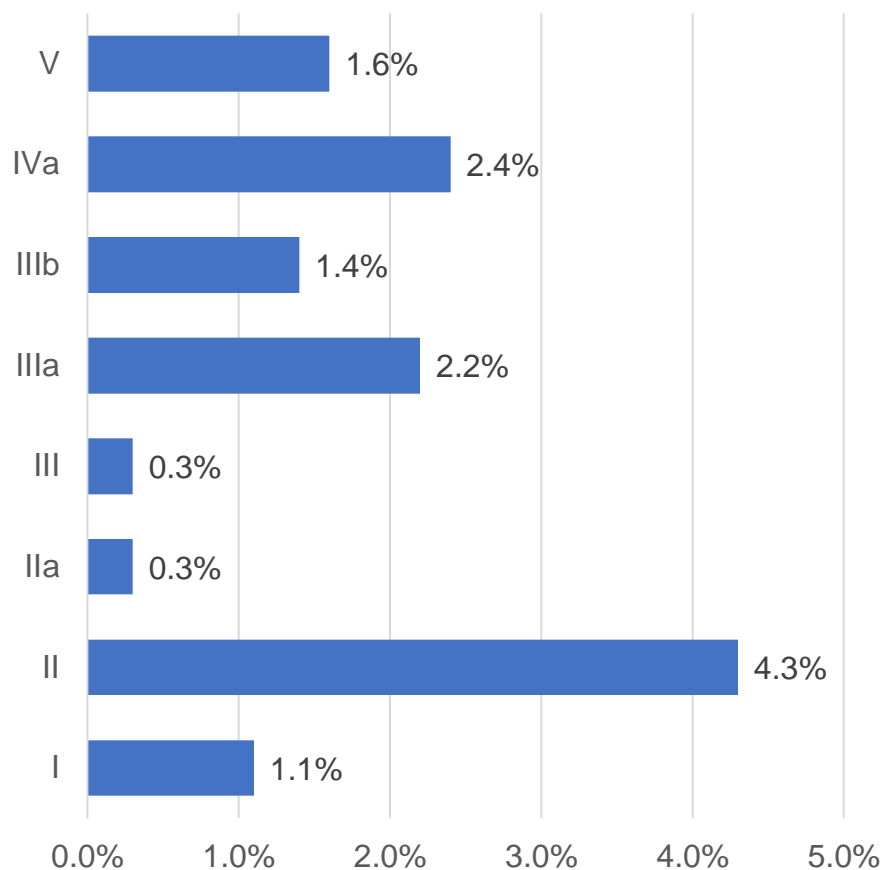
VATS= Cirugía Torácica Asistida con Video; \*  $p < 0.001$ , Chi-cuadrada, exacta de Fisher

- **Complicaciones de la colocación de catéter tunelizado e ingreso a UCI**

Se evaluó la frecuencia y tipo de complicaciones en los pacientes sometidos a colocación de catéter tunelizado, encontrando que, el 13.6% de los pacientes presentaron alguna complicación. Tales complicaciones se presentan en la Figura 2; siendo las más frecuentes el empiema (4.3%), insuficiencia respiratoria (2.7%), muerte (1.6%), neumotórax (1.1%) y ruptura de catéter (1.1%). Las otras complicaciones desarrolladas tras la colocación del catéter tunelizado, presentes en

menos de 1% de los pacientes fueron hemotórax, tromboembolismo pulmonar (TEP), neumonía, fístula broncopleurales, sangrado/hematoma y seroma. El 3.0% de los pacientes (n=11) requirieron ingresar a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

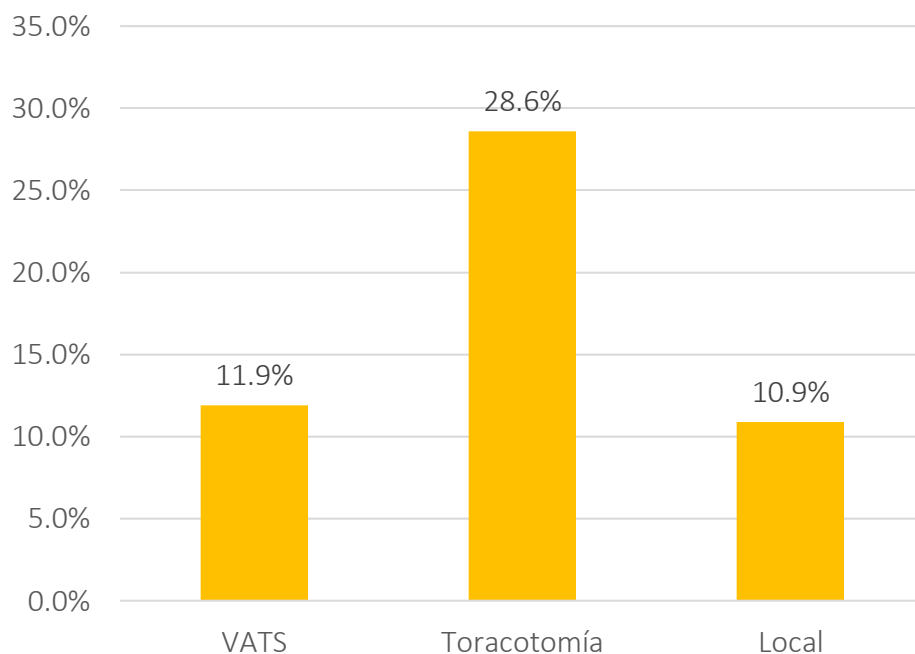
De acuerdo a la clasificación Clavien-Dindo el 1.1% tuvieron una complicación grado I, 4.3% grado II, 0.3% grado IIa, 0.3% grado III, 2.2% grado IIIa, 1.4% grado IIIb, 2.4% grado IVa. Y el 1.6% grado V (Figura 2).



**Figura 2.** Frecuencia de complicaciones asociadas a la colocación de catéter tunelizado de acuerdo a la clasificación Clavien Dindo.

La tasa de complicaciones fue significativamente mayor cuando se realizó toracotomía (28.6%) que cuando se realizó el procedimiento por VATS (11.9%) o

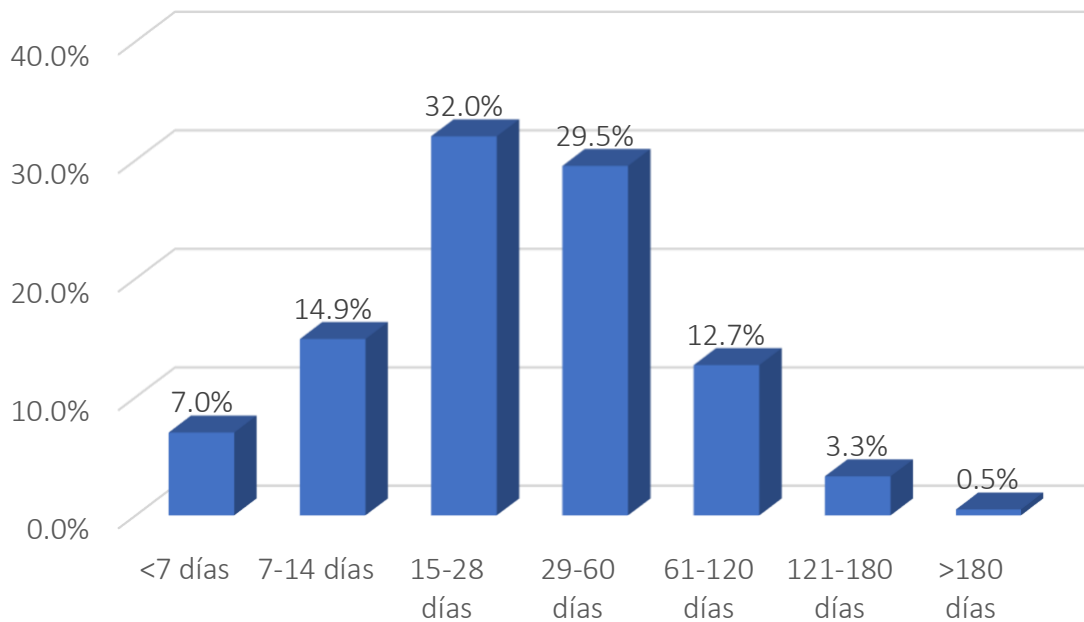
por vía local/con sedación (10.9%),  $p=0.008$ , Chi-cuadrada (Figura 3). Esto parece deberse al tipo de tumor primario, ya que alrededor del 60% de los pacientes tuvieron tumores primarios mamarios o de pulmón; dos terceras partes de las toracotomías se realizaron a pacientes con tumores primarios de mama, y la tasa de complicaciones en pacientes con cáncer primario de mama y pulmón fue superior a la de otras neoplasias como ovario y linfoma (el tercer y cuarto tumor primario mas frecuentes). La mayor mortalidad asociada con la toracotomía no se debió a atrapamiento pulmonar ya que el atrapamiento pulmonar fue menos frecuente en los que se sometieron toracotomía que a VATS. Tampoco se debió la mortalidad asociada a toracotomía a la categoría funcional ECOG, ya que mas del 80% de los pacientes tenían categorías 0-2.



**Figura 3.** Tasa de complicaciones asociadas a la colocación de catéter tunelizado por abordaje quirúrgico.

- **Duración del catéter tunelizado y factores asociados**

La duración promedio del catéter tunelizado fue de  $37.0 \pm 33.8$  días; el mínimo de duración fue 1 días, y el máximo 217 días. Al clasificar la duración del catéter tunelizado, en el 7% de los pacientes duró menos de 7 días, en el 14.9% de 7-14 días, en el 32.0% de 15-28 días, en el 29.5% de 29-60 días, en el 12.7% de 61-120 días, en el 3.3% duró de 121-180 días y finalmente en el 0.5% de los pacientes duró mas de 180 días el catéter tunelizado (Figura 4).



**Figura 4.** Clasificación de la duración del catéter tunelizado.

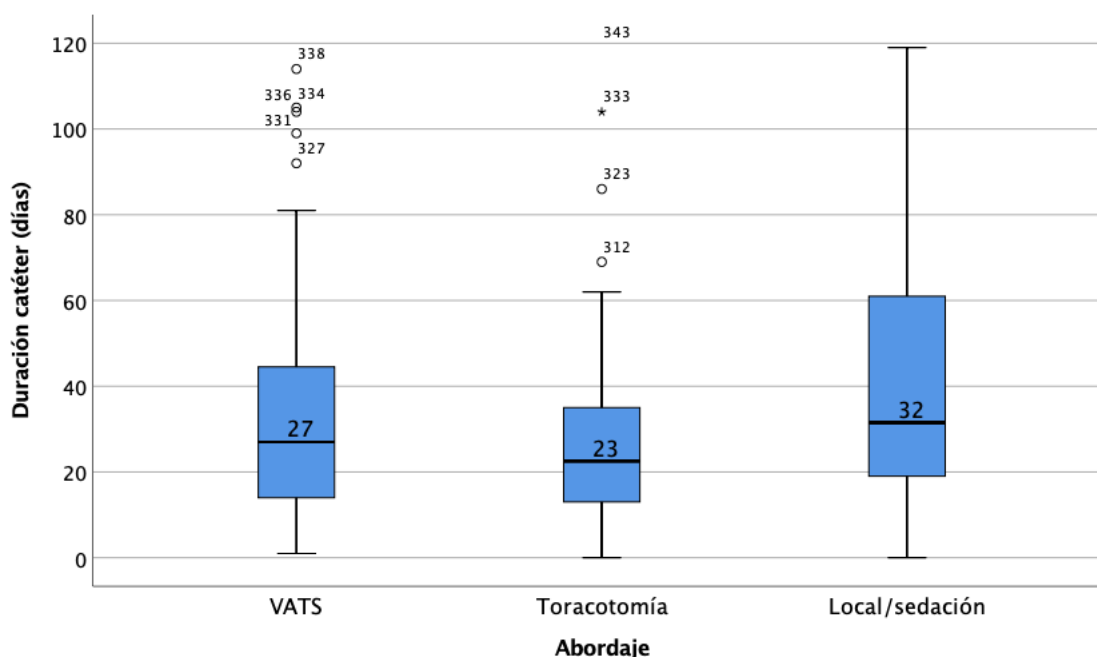
- **Factores asociados a duración del catéter**

Se realizó una regresión múltiple para buscar factores asociados a la duración del catéter tunelizado, encontrando que el único factor asociado fue el abordaje para la colocación del catéter. Los demás factores independientes no

fueron significativos. No obstante, el R y el R2 del modelo fue de 0.197 y 0.039 (p=0.936), por lo que en su conjunto el modelo no fue significativo.

<b>Tabla 6. Resultados de la regresión múltiple para determinar factores asociados a la duración del catéter</b>						
Variable independiente	Coeficiente no estandarizado		Coeficiente estandarizado Beta	IC95.0% para B		Sig.
	B	Error estándar	Beta	Inferior	Superior	
(Constante)	24.767	15.921		-6.663	56.197	0.122
Criterio Light LDH en líquido pleural > 2/3 límite alto normalidad en sangre	0.338	5.675	0.005	-10.865	11.541	0.953
Criterio Light relación proteínas en líquido pleural/suero	0.053	5.803	0.001	-11.402	11.508	0.993
Criterio Light relación LDH en líquido pleural/suero	6.16	7.327	0.076	-8.304	20.623	0.402
Citología de líquido pleural	-0.154	2.325	-0.005	-4.744	4.436	0.947
Biopsia de líquido pleural	-2.296	2.459	-0.091	-7.151	2.558	0.352
Aspecto del derrame	0.07	3.599	0.002	-7.035	7.174	0.985
Estado funcional (ECOG) al diagnóstico	-3.417	3.226	-0.088	-9.785	2.95	0.291
Sitio primario de la neoplasia	-0.099	0.55	-0.014	-1.185	0.988	0.858
Edad	0.016	0.162	0.008	-0.305	0.336	0.924
Derrame pericárdico asociado	-8.324	12.021	-0.057	-32.055	15.408	0.49
Abordaje	8.74	3.797	0.277	1.244	16.236	<b>0.023</b>
Atrapamiento pulmonar	2.261	6.106	0.032	-9.793	14.315	0.712
Pleurodesis	9.915	6.437	0.148	-2.791	22.622	0.125
Recidiva de derrame	0.116	9.038	0.001	-17.726	17.957	0.99

Dado que, el abordaje se asoció significativamente en el modelo multivariado con la duración del catéter, se comparó la duración del catéter tunelizado, según el abordaje de colocación los catéteres. Los catéteres colocados por toracotomía duraron significativamente menos que los colocados por VATS o por vía local/sedación. La mediana (RIQ) de días de permanencia del catéter tunelizado fue de 27(31) días para VATS, de 23(23) días para toracotomía y de 32(42) días para local/sedación ( $p=0.013$ ; Kruskal-Wallis; Figura 5).



**Figura 5.** Comparación de la duración del catéter tunelizado por tipo de abordaje ( $p=0.013$ , Kruskal-Wallis).

- **Tasa de recidiva del derrame pleural, factores asociados y su manejo**

La tasa de recidiva del derrame pleural fue de 3% ( $n=25$ ). Aunque por análisis bivariado no se encontraron diferencias significativas por abordaje, la tasa de recidiva tendió a ser mayor cuando el catéter tunelizado se colocó por toracotomía

(14.3%), que por VATS (4.6%) o por abordaje local/sedación (6.8%;  $p=0.089$ , Chi-cuadrada; Tabla 8).

Enseguida se realizó un análisis multivariado tipo regresión logística binaria para determinar qué factores se asociaron a recidiva del derrame pleural, introduciendo como variables independientes las siguientes: Edad, Sitio primario de la neoplasia, Estado funcional (ECOG) al diagnóstico, Abordaje de colocación del catéter, Citología de líquido pleural, Biopsia de líquido pleural, Complicaciones de colocación de catéter tunelizado, relación DHL pleural/suero  $> 0.6$  y relación proteínas líquido pleural/suero  $>0.5$ .

En la primera etapa (un análisis con método Enter) resultaron con un valor de  $p <0.2$  la edad, cáncer de mama, ECOG, el abordaje, el resultado de citología, el resultado de la biopsia y las complicaciones de la colocación del catéter. En la siguiente etapa se introdujeron las variables que en la primera etapa resultaron con  $p <0.20$ . En este último análisis solo permaneció significativo el abordaje por toracotomía como el factor independiente y significativamente asociado a recidiva del derrame pleural (ORa=4.4, IC95% 1.14-17.3,  $p=0.032$ ). Los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 7.



**Tabla 7. Resultados de la regresión múltiple para determinar factores asociados a la duración del catéter**

Variable independiente	Coeficiente no estandarizado		Coeficiente estandarizado Beta	IC95.0% para B		Sig.
	B	Error estándar	Beta	Inferior	Superior	
Edad	-0.017	0.026	0.984	0.935	1.034	0.519
Complicaciones de colocación de catéter tunelizado	0.864	0.814	2.372	0.481	11.7	0.289
ECOG 0-1 versus 2 o mas(1)	0.327	0.759	1.387	0.314	6.135	0.666
Mama versus otro primario	-0.069	0.745	0.934	0.217	4.019	0.926
Toracotomía versus VATS	1.492	0.694	<b>4.448</b>	<b>1.141</b>	<b>17.344</b>	<b>0.032</b>
Citología positiva	-0.645	0.69	0.525	0.136	2.029	0.350
Biopsia positiva	19.119	7472.663	-	-	-	0.998
Constante	-11.096	3736.332	-	-	-	0.998

El manejo de la recidiva se presenta en la Tabla 8. Los pacientes con recidivas fueron vigilados (1.9%), o fueron manejados con Neumo-kit (1.6%), un nuevo catéter tunelizado (1.1%), con toracotomía (1.1%), o con toracocentesis (0.3%), Tabla 7.

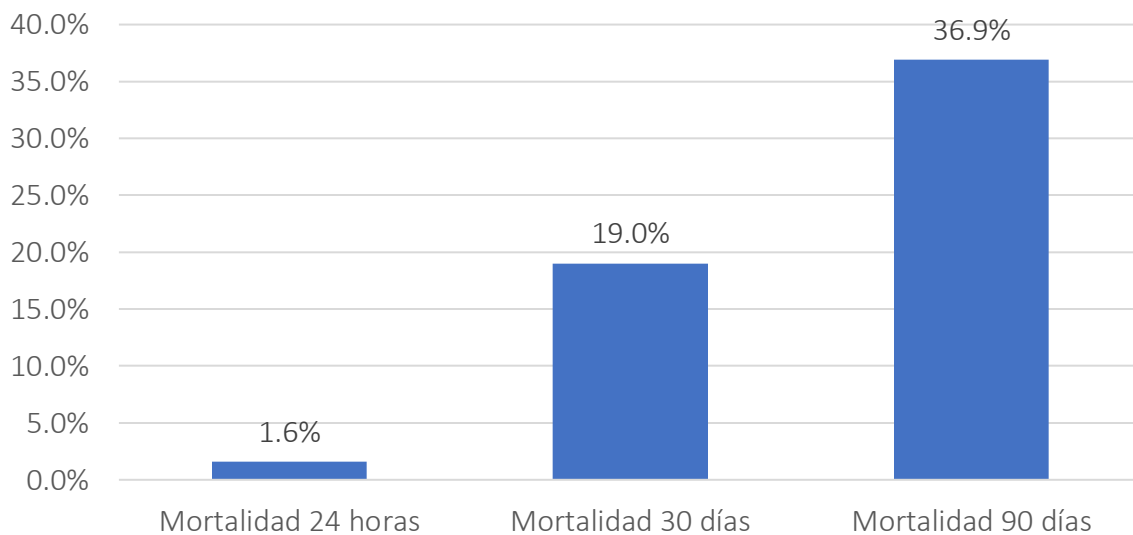
**Tabla 8. Tasa de recidiva y manejo de las recidivas del derrame pleural**

Aspecto	%(n)
Tasa de recidiva (global)	3.0(25)
<b>VATS</b>	4.6(7)
<b>Toracotomía</b>	14.3(6)*
<b>Local/sedación</b>	6.8(12)
Manejo de la recidiva	
<b>Toracocentesis</b>	0.3(1)
<b>SEP o Neumo-kit</b>	1.6(6)
<b>Catéter tunelizado</b>	1.1(4)
<b>VATS</b>	0.8(3)
<b>Vigilancia</b>	1.9(7)
<b>Toracotomía</b>	1.1(4)

\* p=0.089, Chi-cuadrada

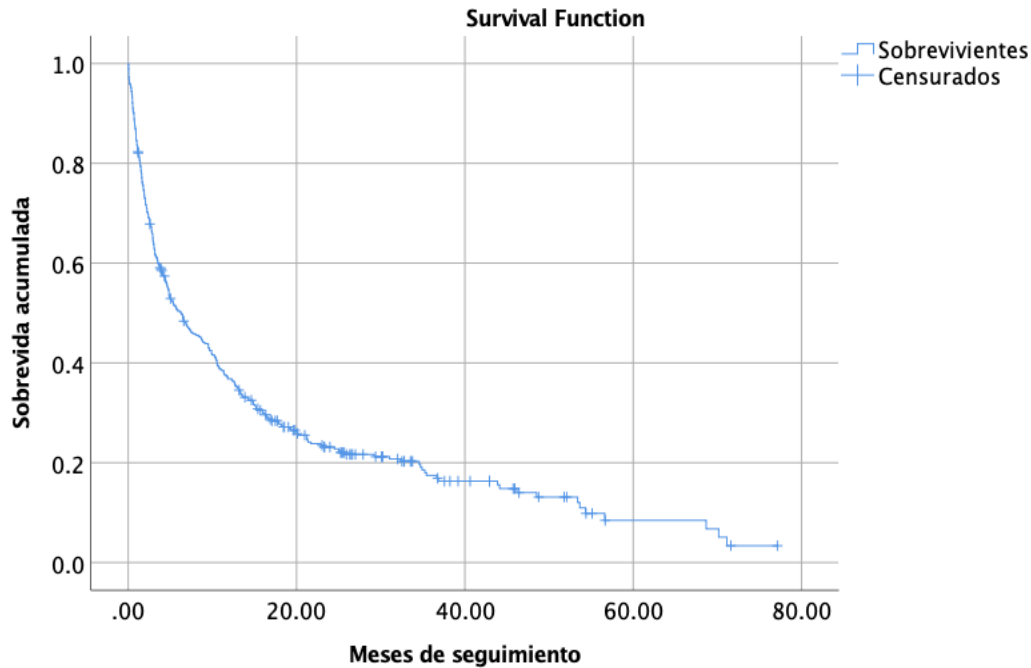
- **Mortalidad de los pacientes posterior a la colocación del catéter tunelizado**

Al evaluar la mortalidad de los pacientes posterior a la colocación del catéter tunelizado, se encontró que el 1.6% de los pacientes fallecieron en las 24 horas posteriores a la cirugía (n=6); a los 30 días post-colocación del catéter tunelizado fallecieron el 19% (n=70) y a los 90 días post-colocación del catéter tunelizado el 36.9% (n=136) (Figura 6).



**Figura 6.** Mortalidad de los pacientes posterior a la colocación del catéter tunelizado.

En el análisis de supervivencia, el tiempo medio de seguimiento posterior a la colocación del catéter tunelizado fue de 369.0 días; la curva Kaplan-Meier de sobrevida global se presenta en la Figura 7.



**Figura 7.** Curva Kaplan-Meier de sobrevida global desde la colocación del catéter tunelizado.

Finalmente, se realizó un análisis de regresión de Cox con el método hacia delante, tomando como covariables o variables independientes la edad, el sexo, los criterios de Light para la evaluación del derrame pleural, el estado funcional ECOG, las complicaciones del catéter, la clasificación Clavien Dindo, el abordaje de colocación del catéter tunelizado, la citología del líquido pleural, el aspecto del derrame pleural y la biopsia pleural\*.

En el último paso, quedaron en el modelo como significativas la clasificación Clavien Dindo, el estado funcional ECOG y el aspecto del derrame pleural (Tabla 9). El valor de la prueba Omnibus del modelo fue  $p < 0.001$ .

**Tabla 9. Análisis de regresión de Cox por pasos hacia adelante para determinar factores asociados a sobrevida posterior a la colocación del catéter tunelizado**

Variable	Coeficiente B	SE	Prueba de Wald	Sig.	Exp(B)	IC95%	
						Inferior	Superior
<b>Clavien Dindo -ninguna complicación- (referencia)</b>			30.049				
<b>Clavien Dindo -no clasificado</b>	0.613	1.027	0.355	0.551	1.85	0.25	13.82
<b>Clavien Dindo 1</b>	0.856	0.721	1.41	0.235	2.35	0.57	9.67
<b>Clavien Dindo 2</b>	0.588	0.461	1.624	0.203	1.80	0.73	4.44
<b>Clavien Dindo 3</b>	0.303	1.019	0.088	0.766	1.35	0.18	9.97
<b>Clavien Dindo 3a</b>	0.572	0.472	1.471	0.225	1.77	0.70	4.47
<b>Clavien Dindo 3b</b>	0.086	0.728	0.014	0.906	1.09	0.26	4.54
<b>Clavien Dindo 4a</b>	1.847	0.408	20.462	<0.001	6.34	2.85	14.11
<b>Clavien Dindo 5</b>	2.243	0.747	9.027	0.003	9.43	2.18	40.73
<b>ECOG 0 (referencia)</b>			20.769				
<b>ECOG 1</b>	0.922	0.597	2.384	0.123	2.51	0.78	8.10
<b>ECOG 2</b>	1.114	0.606	3.375	0.066	3.05	0.93	10.00
<b>ECOG 3</b>	1.195	0.627	3.637	0.056	3.30	0.97	11.28
<b>ECOG 4</b>	5.958	1.363	19.098	<0.001	386.81	26.73	5597.27
<b>Derrame seroso (referencia)</b>			5.981				
<b>Derrame serohemático</b>	0.116	0.189	0.378	0.538	1.12	0.78	1.63
<b>Derrame hemático</b>	0.685	0.28	5.978	0.014	1.98	1.15	3.43

\*Nota: No se incluyó el sitio del tumor primario porque al introducirlo al modelo ninguna variable era significativa, posiblemente porque fueron 20 distintos tipos de tumor los incluidos, la mayoría de los cuales tenían una frecuencia menor a 2.2%. Lo cual, afecta el desempeño del modelo.

Los factores significativamente asociados a mortalidad fueron una complicación Clavien Dindo 4a (ORa=6.34, IC95% 2.85-14.11, p<0.001), una complicación Clavien Dindo 5 (ORa=9.43, IC95% 2.18-40.73), ECOG 4 (ORa=386.81, IC95% 26.73-5597.27, p<0.001) y derrame hemático (ORa=1.98, IC95% 1.15-3.43, p=0.014), Tabla 9.

## 8. Discusión

El presente estudio representa las características clínico-patológicas, así como el manejo y diferentes modalidades de tratamiento del derrame pleural maligno en Instituto Nacional De Cancerología durante un periodo de 10 años (2009-2019). Se incluyeron un total de 369 casos de pacientes con derrame pleural maligno a los cuales se les colocó con cateter tunelizado como tratamiento.

La edad promedio de presentación de derrame pleural maligno en nuestra institucion fue a los  $54.6 \pm 13.7$  años (edad mínima 19 años y máxima 91 años), se presento principalmente en el sexo femenino hasta en el 68% de los casos. Los sitios de neoplasias mas comúnmente asociados hasta en el 58% de los casis fueron: mama (31.2%) y pulmón (26.8%) como se reporta en la literatura mundial. El derrame pleural se presento principalmente en el hemitórax derecho en el 56.1% y se asocio a derrame pericárdico en el 8.1% de los casos lo cual conlleva mayor morbilidad. El síntoma predominante fue la disnea en el 86.7% de los pacientes y el 3.5% no presento ningún síntoma asociado. En el 57.4% el derrame pleural se presento en pacientes con adecuado estado funcional ECOG 0 y 1, mientras que el 42.6% se presentó en pacientes con estado funcional ECOG 2 a 4.

El manejo inicial del derrame pleural en nuestro instituto consistió principalmente en colocación de sonda pleural o neumo-kit en el 73.4% de los casos y en el 9% únicamente se realizó toracentesis, el resto de pacientes fue llevado a colocación directa del catéter tunelizado por abordaje con toracotomía, VATS o vía

local/sedación. La citología pleural se realizó en el 77.2% de los pacientes, se reportó como positiva en el 31.2% y negativa en el 46.1%. Se realizó biopsia pleural en el 60.1% de los pacientes resultando positiva a malignidad en el 42.8%. Dentro de las características del derrame en el 60.1% tuvo un aspecto seroso, 32% sero-hemático y 7.9% hemático. En cuanto a los parámetros bioquímicos del líquido pleural se cumplieron los criterios de light en 71.4% de los pacientes siendo principalmente exudados.

Todos los pacientes fueron llevados a colocación de catéter tunelizado independientemente del tratamiento previo o inicial. El abordaje de colocación fue por VATS en el 40.9% de los pacientes; incisión local con anestesia local y/o sedación en el 47.4% de los pacientes y en el 11.4% se realizó la colocación por medio de un abordaje abierto mediante toracotomía. Se realizó pleurodesis con yodopovidona en el 13.3% de los pacientes (55% de los pacientes sometidos a VATS, 26.2% de los pacientes sometidos a toracotomía y al 1.1% de los pacientes con abordaje tipo incisión local), aunque en la literatura el talco estéril ha reportado mayor eficacia como agente para pleurodesis en nuestra institución no se cuenta con el recurso por lo que se realiza con yodopovidona en dilución con solución estéril.

El tiempo quirúrgico promedio fue  $50.6 \pm 33.8$  minutos (tiempo mínimo 5 minutos y tiempo máximo 240 minutos). El volumen medio de sangrado durante la colocación del catéter fue  $49.0 \pm 164.3$  mL. Los días de estancia hospitalaria posterior a la colocación del catéter fueron  $4.6 \pm 5.6$  días, siendo la estancia mínima de 1 día

y la máxima de 47 días. El 13.6% de los pacientes presentó alguna complicación siendo la mas frecuente el desarrollo de empiema en el 4.3%, insuficiencia respiratoria en el 2.7 y muerte en el 1.6% de los pacientes. El 3% de los pacientes requirieron ingresar a la unidad de cuidados intensivos posterior al procedimiento. De acuerdo a la clasificación de Clavien Dindo la mayoría de las complicaciones fueron grado II en el 4.3% de los pacientes. La tasa de complicaciones fue mayor para el grupo de toracotomía en el 28.6% de los casos en comparación con el grupo de VATS (11.9%) y en el grupo de colocación por vía local/sedación (10.9%) esto puede estar en relación a que los abordajes por toracotomía fueron en derrames pleurales complejos, loculados o con datos de infección agregada.

Las complicaciones se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias de mama y pulmón debido a que guardan una mayor incidencia y general de presentan como enfermedad avanzada, el atrapamiento pulmonar que se presento hasta en el 26.6% de los casos no guardo relación con las complicaciones. La duración promedio del catéter tunelizado fue de  $37.0 \pm 33.8$  días; el mínimo de duración fue 1 días, y el máximo 217 días. El único factor asociado con la duración del catéter fue el abordaje para la colocación siendo mayor tiempo para los colocados por VATS o por vía local/sedación en comparación con la colocación por toracotomía.

La tasa de recidiva fue del 3%, en el 1.6% de los pacientes se colocó un neumokit, el 1.1% de los pacientes requirió un nuevo catéter tunelizado, en el 0.3% se realizó únicamente toracentesis y el 19% de los pacientes se mantuvo en

vigilancia. La mortalidad a los 30 días postcolocación del catéter tunelizado fue del 19% y a los 90 días del 36.9 %, únicamente el 1.6% presentó mortalidad durante las primeras 24hrs del procedimiento en sus diferentes abordajes lo cual correlaciona con los reportes de la literatura donde el derrame pleural maligno presenta supervivencias medias de 6 meses con un rango que va de los 3 a 12 meses. Los factores asociados a mortalidad fueron complicaciones Clavien-Dindo 4a y 5, el estado funcional ECOG de 4 y el aspecto del derrame hemático.

Este estudio encuentra como principal limitante el ser retrospectivo. Dado que es realizado mediante revisión de expedientes clínicos puede haber sesgos o falta de información precisa, especialmente en características clínico-patológicas y seguimiento de los pacientes. Sería de utilidad complementar esta revisión mediante la realización de un estudio que analice la calidad de vida de nuestros pacientes posterior a la colocación del catéter tunelizado y los resultados en cuanto a la paliación y mejoría de la sintomatología.

## **9. Conclusiones**

El derrame pleural maligno representa una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer, generalmente se relaciona a un mal pronóstico con supervivencias medias de aproximadamente 6 meses con un rango de 3 a 12 meses. El manejo multidisciplinario del cáncer aun en etapas localmente avanzadas y metastásicas ha llevado a generar nuevo conocimiento y al desarrollo de nuevas terapéuticas para su tratamiento y paliación. El derrame pleural maligno representa



una entidad heterogénea con alta incidencia en nuestros pacientes ya que se presenta hasta en el 58% de los casos de las dos principales causas de cáncer en nuestro país (cáncer mama y pulmón). Requiere de un manejo oportuno, costo-efectivo y resolutivo que permita a los pacientes continuar su tratamiento oncológico, paliar los síntomas y mejorar su calidad de vida. La colocación de un catéter tunelizado mediante sus diversos abordajes representa en nuestra institución la mejor alternativa de manejo en pacientes con derrame pleural maligno permitiendo un manejo ambulatorio, que no interrumpe su tratamiento sistémico y ayuda a la paliación de los síntomas principalmente la disnea con una baja morbilidad impactando en la calidad de vida de nuestros pacientes.

## 10. Referencias

1. Heffner JE, Klein JS. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(2):235-250. doi:10.4065/83.2.235
2. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. American Thoracic Society Management of Malignant Pleural Effusions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(23):1987-2001. doi:10.1164/ajrccm.162.5.ats8-00
3. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, Robinson BW, Stathopoulos GT. Malignant pleural effusion: From bench to bedside. *Eur Respir Rev.* 2016;25(140):189-198. doi:10.1183/16000617.0019-2016
4. Desai NR, Lee HJ. Diagnosis and management of malignant pleural effusions: State of the art in 2017. *J Thorac Dis.* 2017;9(7):S1111-S1122. doi:10.21037/jtd.2017.07.79
5. Asciak R, Rahman NM. Malignant Pleural Effusion: From Diagnostics to Therapeutics. *Clin Chest Med.* 2018;39(1):181-193. doi:10.1016/j.ccm.2017.11.004
6. Debiante LG, Ost DE. Advances in the management of malignant pleural effusion. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(4):317-322. doi:10.1097/MCP.0000000000000392
7. Porcel JM, Lui MMS, Lerner AD, Davies HE, Feller-Kopman D, Lee YCG. Comparing approaches to the management of malignant pleural effusions. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(4):273-284. doi:10.1080/17476348.2017.1300532

8. McCracken DJ, Porcel JM, Rahman NM. Malignant Pleural Effusions: Management Options. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(6):704-712. doi:10.1055/s-0038-1676572
9. Walker S, Mercer R, Maskell N, Rahman NM. Malignant pleural effusion management: keeping the flood gates shut. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):609-618. doi:10.1016/S2213-2600(19)30373-X
10. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J*. 2018;52(1):1-23. doi:10.1183/13993003.00349-2018
11. Syer T, Walker S, Maskell N. The use of indwelling pleural catheters for the treatment of malignant pleural effusions. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(7):659-664. doi:10.1080/17476348.2019.1627203
12. Putnam JB, Light RW, Rodriguez RM, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer*. 1999;86(10):1992-1999. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19991115)86:10<1992::AID-CNCR16>3.0.CO;2-M
13. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: The TIME2 randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;307(22):2383-2389. doi:10.1001/jama.2012.5535
14. Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis on hospitalization days in patients with malignant pleural effusion: The AMPLE randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*.

2017;318(19):1903-1912. doi:10.1001/jama.2017.17426

15. Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L, et al. Randomized trial of pleural fluid drainage frequency in patients with malignant pleural effusions the ASAP trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(8):1050-1057. doi:10.1164/rccm.201607-1404OC
16. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, Gould MK, et al. Management of malignant pleural effusions: An official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(7):839-849. doi:10.1164/rccm.201807-1415ST
17. Aboudara M, Maldonado F. Update in the Management of Pleural Effusions. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):475-485. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.007
18. Kheir F, Shawwa K, Alokla K, Omballi M, Alraiyes AH. Tunneled pleural catheter for the treatment of malignant pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *Am J Ther.* 2016;23(6):e1300-e1306. doi:10.1097/MJT.000000000000197
19. Shafiq M, Feller-Kopman D. Management of Malignant Pleural Effusions. *Clin Chest Med.* 2020;41(2):259-267. doi:10.1016/j.ccm.2020.02.009
20. Chalhoub M, Ali Z, Sasso L, Castellano M. Experience with indwelling pleural catheters in the treatment of recurrent pleural effusions. *Ther Adv Respir Dis.* 2016;10(6):566-572. doi:10.1177/1753465816667649
21. 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.* 2015;15(1):1-7. doi:10.1186/s12890-015-0025-z
22. Lorenzo MJ, Modesto M, Pérez J, et al. Quality-of-Life assessment in

malignant pleural effusion treated with indwelling pleural catheter: A  
prospective study. *Palliat Med.* 2014;28(4):326-334.  
doi:10.1177/0269216314521851