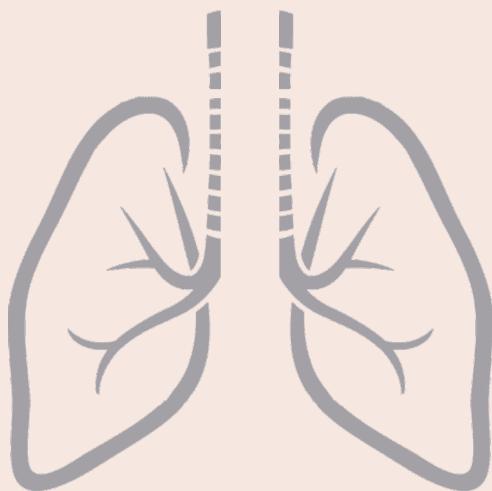


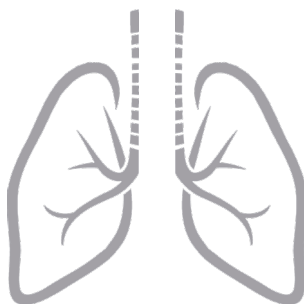
GUÍA CLÍNICA SECT PARA EL MANEJO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO

GRUPO DE TRABAJO
DEL
DERRAME PLEURAL MALIGNO



GUÍA CLÍNICA SECT PARA EL MANEJO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO

GRUPO DE TRABAJO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO



AGRADECIMIENTOS

JUAN IGNACIO MARTÍN SÁNCHEZ

Responsable de Área de Medicina Basada en la Evidencia.

Área de Transferencia del Conocimiento.

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS).

Centro de Investigación Biomédica de Aragón (CIBA).

Zaragoza

ISBN: 978-84-09-37881-4

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS. Este libro o cualquier de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso del autor y de la Sociedad Española de Cirugía Torácica (SECT).



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA TORÁCICA

Castelló, 128, 7ª planta

28006 Madrid (España)

Tel.: 913108031 - Fax: 913023926

email: secretaria@sect.es

Impreso en España

COORDINADOR

José Luis Recuero Díaz, MD, PhD

Cirugía Torácica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
Instituto De Investigación Sanitaria (IIS) de Aragón

AUTORES

Santiago Figueroa Almánzar, MD

Cirugía Torácica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

Carlos Gálvez Muñoz, MD, PhD

Cirugía Torácica. Hospital Universitario de Alicante. Alicante

Javier Lázaro Sierra, MD, PhD

Neumología. Hospital Royo Villanova. Zaragoza

Marta López Porras, MD, PhD

Cirugía Torácica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Diego Márquez Medina, MD, PhD

Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

María Nabal Vicuña, MD

Cuidados Paliativos. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lérida

Laura Sánchez Moreno, MD

Cirugía Torácica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Mar González Cantalejo

Documentalista. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

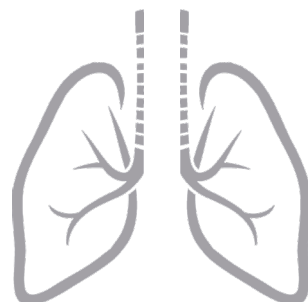
José Manuel Porcel Pérez, MD, FCCP, FERS

Unidad De Medicina Pleural. Servicio De Medicina Interna.
Hospital Universitario Arnau De Vilanova. Universitat De Lleida. Lérida

Índice

GUÍA CLÍNICA SECT PARA EL MANEJO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO

Introducción	11
Metodología	11
Manejo diagnóstico.....	14
Manejo terapéutico	18
Pronóstico del derrame pleural maligno	32
Algoritmo diagnóstico-terapéutico del derrame pleural maligno ..	33
Resumen de recomendaciones	34
Bibliografía.....	35



Guía Clínica SECT para el manejo del derrame pleural maligno

JOSÉ LUIS RECUERO DÍAZ, SANTIAGO FIGUEROA ALMÁNzar, CARLOS GÁLVEZ MUÑOZ, JAVIER LÁZARO SIERRA, MARTA LÓPEZ PORRAS, DIEGO MÁRQUEZ MEDINA, MARÍA NABAL VICUÑA, LAURA SÁNCHEZ MORENO, MAR GONZÁLEZ CANTALEJO Y JOSÉ MANUEL PÓRCEL PÉREZ

INTRODUCCIÓN

El derrame pleural maligno (DPM) supone en torno a un 15 % de todos los derrames pleurales¹, siendo la primera causa de exudado². Se estima que la incidencia anual en EE. UU. es de 150.000 nuevos casos y en el Reino Unido de 50.000^{3,4}. Su incidencia ha ido incrementándose conforme han ido aumentando el diagnóstico de neoplasias y la supervivencia global de dichos pacientes.

El DPM puede estar causado por un tumor primario de la pleura como el mesotelioma pleural maligno (MPM). No obstante, lo más frecuente es que se deba a la presencia de metástasis pleurales de tumores de otro origen. Así, el cáncer de pulmón es la causa más frecuente de DPM en varones y el carcinoma de mama en las mujeres^{5,6}, representando el 50-65 % de todos los casos. Existen otras neoplasias causantes de DPM como los linfomas, las neoplasias genitourinarias o tumores gastrointestinales que suponen en torno a un 25 %⁷⁻⁹.

La presencia de un DPM en el contexto de una neoplasia implica una enfermedad avanzada o diseminada¹⁰. La mediana de supervivencia tras el diagnóstico de un DPM varía de 3 a 12 meses, siendo la supervivencia más corta para los pacientes con derrames secundarios a una neoplasia de pulmón.

Recientemente se han actualizado guías de práctica clínica con la intención de establecer unas pautas unificadas en el manejo del DPM^{11,12}. En los últimos años, el mayor número de intervenciones pleurales y la creciente experiencia en el enfoque de esta entidad ha conllevado la aparición de nuevas dificultades y retos.

Dada la incidencia del DPM, las repercusiones en la calidad de vida de los pacientes, la variedad de opciones terapéuticas, así como la falta de uni-

formidad en la aplicación de dichas estrategias terapéuticas, desde la Sociedad Española de Cirugía Torácica (SECT) se ha considerado necesaria la elaboración de una guía clínica que establezca unos criterios unificados para el diagnóstico y tratamiento de los DPM.

METODOLOGÍA

Este documento se ha elaborado para intentar homogeneizar la asistencia de los pacientes diagnosticados de DPM; es decir, de aquéllos con un tumor primario que se extiende a la pleura y desarrollan un derrame pleural (DP) uni o bilateral secundario. Se ha excluido el MPM, tanto por sus características particulares como por su baja prevalencia en nuestro medio.

El entorno de aplicación de esta guía es el hospitalario, dado que es en él donde se diagnostican y tratan la mayoría de DPM, con la participación de diversas especialidades como la Neumología, Cirugía Torácica, Medicina Interna, Oncología, Cirugía General y Anatomía Patológica.

A continuación, se detallan la metodología de trabajo (Fig. 1).

Metodología de trabajo

Fase de Configuración

Desde la Junta Directiva de la SECT se propuso la elaboración de dicho documento, contactándose con los distintos autores. La elección de los mismos se basó en su experiencia, bien en la investigación o en la asistencia clínica de pacientes con DPM.

A partir de un guion inicial elaborado por el coordinador, se han consensado unas «Contro-

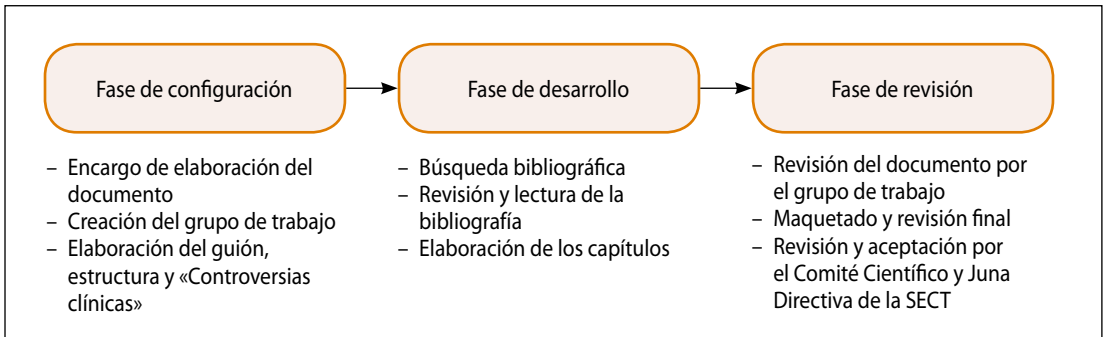


Figura 1. Diagrama de flujo para el desarrollo de la Guía Clínica sobre DPM.

versias Clínicas» sobre aspectos diagnósticos o terapéuticos del DPM, bajo el planteamiento metodológico de una pregunta PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*). Dichas controversias y sus diferentes apartados fueron consensuados por todo el grupo de trabajo. La elección del autor responsable de cada «Controversia Clínica» se realizó en función de su experiencia en dicha área.

Fase de desarrollo de la Guía

En una primera etapa se realizó una búsqueda preliminar (*scoping search*) sobre el DPM filtrando y seleccionando sus resultados en revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y guías, con el objeto de identificar los posibles estudios potencialmente relevantes. La búsqueda preliminar se realizó en el mes de mayo de 2019 en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, Trip Database, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Tras eliminar los duplicados resultantes de la búsqueda en las diferentes bases de datos, se enviaron los resultados a los integrantes del grupo de trabajo para su revisión y selección.

En una segunda etapa, se realizaron búsquedas específicas para aquellas cuestiones o «controversias clínicas», en las que no se identificaron suficientes estudios en la primera etapa. Las búsquedas correspondientes a la segunda etapa se ejecutaron en Embase, Pubmed y Cochrane Central Register of Controlled Trials. No se estableció ningún límite lingüístico ni temporal. Se realizaron

entre agosto y octubre de 2019. Durante los meses de junio a septiembre de 2020 se realizó una actualización de la información.

Para una mejor gestión de las referencias bibliográficas y sus archivos adjuntos, se abrió un grupo compartido en Mendeley, en donde cada uno de los integrantes del grupo de trabajo fue incorporando aquellas referencias consultadas. Se revisó la correcta citación, la presencia de posibles revistas depredadoras, así como la eliminación de duplicados y errores en dichas referencias. Estas últimas acciones permitieron tanto una correcta incorporación de las citas como de la creación de la bibliografía en el documento redactado.

Cada autor llevó a cabo una revisión y lectura crítica de la bibliografía proporcionada por la documentalista. Posteriormente, se elaboró el capítulo asignado y se dio respuesta a la controversia clínica, si era el caso. Se siguieron los criterios GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*)¹³ para cuantificar la fuerza de las recomendaciones en cada una de las «Controversias Clínicas» planteadas (**Tablas 1 y 2**).

Fase de Revisión por el Grupo de Trabajo

Cada autor subió a una plataforma gestionada por el coordinador el material elaborado. Éste fue revisado por todos los autores y subido de nuevo con las correcciones oportunas. El autor del capítulo redactaba entonces una versión definitiva. Este sistema de revisión y corrección se llevó a cabo en dos ocasiones, obteniéndose un documento final

Tabla 1. Sistema GRADE: Significado de los 4 niveles de evidencia

Niveles de calidad	Definición actual	Concepto anterior
Alto	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado	La confianza en la estimación del efecto no variará en posteriores estudios
Moderado	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado	Posteriores estudios pueden tener un importante impacto en nuestra confianza en la estimación del efecto
Bajo	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado	Es muy probable que posteriores estudios cambien nuestra confianza en la estimación del efecto
Muy bajo	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado	Cualquier estimación es muy incierta

revisado por todo el grupo de trabajo. Debido a la situación de la pandemia por el COVID-19 y suspendiéndose el XI Congreso anual de la SECT, se decidió por parte del grupo de trabajo realizar una actualización de la bibliografía y nueva revisión del documento con las nuevas incorporaciones.

La última versión del documento se revisó y maquetó por parte del coordinador y uno de los autores para unificar y estructurar el mismo. El borrador final se envió al grupo de trabajo para

su revisión y puesta en común. Esta se llevó a cabo mediante reunión virtual, donde se consensuaron las recomendaciones que se plasman en la guía.

Fase de Revisión y Aprobación por parte del Comité Científico y la Junta Directiva de la SECT

El presente documento se envió al Comité Científico y la Junta Directiva de la SECT para su revisión.

Tabla 2. Clasificación del nivel de evidencia según el sistema GRADE

Tipo de estudio	Nivel de calidad a priori	Desciende si	Sube si	Nivel de calidad a posteriori
Estudios aleatorizados	Alta	<i>Riesgo de sesgo</i> • -1 importante • -2 muy importante	<i>Efecto</i> • +1 grande • +2 muy grande	Alta
		<i>Inconsistencia</i> • -1 importante • -2 muy importante	<i>Dosis-respuesta</i> • +1 gradiente evidente	Moderada
Estudios observacionales	Baja	<i>No evidencia directa</i> • -1 importante • -2 muy importante	<i>Todos los factores de confusión</i> • +1 reducirían el efecto observado • +1 sugerirían un efecto espurio si no hay efecto observado	Baja
		<i>Imprecisión</i> • -1 importante • -2 muy importante		Muy baja
		<i>Sesgo de publicación</i> • -1 probable • -2 muy probable		

MANEJO DIAGNÓSTICO

Fisiopatología

Los mecanismos de formación de un DPM están intrínsecamente relacionados con la invasión tumoral de la pleura. No obstante, los sujetos con cáncer pueden desarrollar DP por otras causas indirectas, como una atelectasia obstructiva, hipoproteinemia, embolia pulmonar, obstrucción de la vena cava superior, taponamiento cardiaco o efectos adversos de la radioterapia o quimioterapia; en cuyo caso hablaremos de derrame pleural paramaligno (DPPM).

La infiltración de la pleura por células tumorales no conduce necesariamente a un DPM. En una revisión de 143 necropsias de pacientes oncológicos, sólo el 60% de los que tenían infiltración pleural habían desarrollado un DP^{6,14}. A excepción del mesotelioma, que asienta primariamente sobre la pleura, los mecanismos fisiopatológicos del DPM son comunes a la invasión metastásica, linfática o hematogena, de cualquier neoplasia. Estudios llevados a cabo sobre necropsias sugieren que, con mayor frecuencia, la primera en afectarse es la hoja visceral y que su invasión ocurre a través del torrente circulatorio¹⁵.

La vía hematogena es la utilizada por las neoplasias pulmonares: desde la pleura visceral las células tumorales pueden invadir la pleura parietal por contigüidad, a través de adherencias pleurales o del depósito de células tumorales en el espacio pleural. Como en cualquier DP su acúmulo ocurre por un desequilibrio entre la formación y la reabsorción del líquido pleural. Una vez que las células tumorales se han implantado en la pleura visceral y/o parietal, la formación del DPM viene determinada por el incremento en la permeabilidad vascular propia de los vasos del tejido tumoral y por una disminución de su absorción debida a la obstrucción tumoral de los vasos linfáticos de la pleura parietal¹⁶.

La vía linfática es la utilizada fundamentalmente por los tumores linfáticos, en especial el linfoma de Hodgkin (LH). Estos tumores producen un bloqueo del drenaje linfático en los ganglios hiliares y mediastínicos; o bien una compresión del conducto torácico, que lleva a la formación de un quilotórax¹⁷. Los linfomas no Hodgkin (LNH), en especial el linfoma difuso de célula grande B, aparte

del mecanismo común referido para el LH, suelen desarrollar un DPM por infiltración directa de la pleura como mecanismo fundamental¹⁸.

Por último, puede existir una diseminación directa por proximidad desde tumores extratorácicos. Es el caso del cáncer de mama que puede infiltrar la pleura parietal por invasión desde la pared torácica o el propio cáncer de pulmón de localización periférica. Sin embargo, la afectación pleural en el cáncer de mama ocurre comúnmente por obstrucción de los linfáticos de la pared torácica. Los tumores de mama que con más frecuencia se asocian a DPM son aquellos en los que los receptores hormonales son negativos¹⁹.

Clínica

Las manifestaciones clínicas del DPM, más allá de las propias de la enfermedad de base, son inespecíficas y comunes a cualquier DP tipo exudado: disnea, dolor torácico pleurítico y tos. La disnea es el síntoma más frecuente (80%), es de aparición progresiva y guarda relación con el volumen del DPM y la situación cardiorrespiratoria basal del paciente. La disfunción diafragmática que ocasiona el DP parece crítica para justificar este síntoma²⁰. El dolor torácico se localiza en el hemitórax afecto y aumenta con la respiración profunda, la tos y el estornudo. Puede irradiar al hombro si se afecta la pleura diafragmática central, o al abdomen superior si el área afectada es la pleura diafragmática periférica. La tos es variable y no guarda relación con la cuantía del DPM.

Exploración física

Se deben explorar las diferencias semiológicas entre ambos hemitórax, teniendo en cuenta que los hallazgos no son exclusivos del DPM. Con DP de gran cuantía, en general, el paciente se presenta en una situación de insuficiencia respiratoria, bien en decúbito supino, sedestación o decúbito lateral sobre el hemitórax afecto. En el lado afectado, la palpación muestra característicamente una reducción del frémito vocal o táctil, y la percusión un sonido mate. En la auscultación se detecta hipofonosis, en ocasiones un soplo pleural y, más raramente, un roce pleural.

Pruebas de imagen

Radiografía simple de tórax

La radiografía simple es una prueba que debe realizarse en todos los pacientes con DP. Los DP pequeños obliteran los senos costofrénicos y, a medida que aumenta su tamaño, borran la línea diafragmática y opacifican el hemitórax. Los DP subpulmonares pueden simular una elevación del hemidiafragma y los loculados tener disposiciones atípicas. El cáncer justifica el 60 % de los DP masivos; es decir, aquellos que provocan una opacidad completa del hemitórax²¹. En estos casos siempre es recomendable realizar una ecografía antes de proceder a la toracocentesis, debido a que una masa tumoral o una atelectasia pueden producir una imagen radiológica similar. Más del 80 % de los DPM son unilaterales². El 40 % de los pacientes con cáncer de pulmón desarrollarán DP, bien al inicio o durante la evolución de la enfermedad. No obstante, la mitad de estos DP no serán susceptibles de aspiración por su pequeño tamaño²².

Ecografía

Cualquier procedimiento diagnóstico pleural en pacientes con sospecha de DPM o malignidad confirmada es recomendable realizarlo bajo guía ecográfica^{23,24}. Con ello se reduce significativamente el riesgo de neumotórax iatrogénico y de complicaciones hemorrágicas. La detección de cualquiera de los siguientes signos es altamente sugestiva de la naturaleza maligna de un DP: engrosamiento de la pleura parietal > 1 cm, nodularidad de la pleura parietal o visceral, engrosamiento del diafragma > 0,7 cm o presencia de metástasis hepáticas^{23,25}. Al menos el 50 % de los DPM exhiben alguno de esos signos ecográficos, si bien ocasionalmente se pueden observar nódulos o engrosamientos pleurales en patologías benignas^{23,25,26}.

Asimismo, la ecografía puede ser útil para predecir el éxito o fracaso de una pleurodesis²⁷, así como la presencia de un pulmón no expansible antes de una toracocentesis terapéutica^{28,29}, lo que conllevaría decisiones terapéuticas posteriores (p. ej., desestimar una pleurodesis en caso de posible pulmón atrapado).

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) se realiza de forma rutinaria en los pacientes con sospecha de DPM. Para optimizar la visualización e interpretación de la pleura, las imágenes se deben obtener 60-90 segundos después de la inyección del contraste intravenoso³⁰. La sensibilidad para detectar alteraciones de la superficie pleural es particularmente baja con los protocolos de angio-TC³¹. El drenaje completo del DP, con la finalidad de mejorar la visualización del parénquima pulmonar subyacente, no añade beneficios diagnósticos relevantes³².

La TC sugiere malignidad cuando se visualizan signos similares a los referidos para la ecografía: nódulos o engrosamientos pleurales ≥ 1 cm, engrosamiento pleural circunferencial o de la pleura mediastínica, nódulos o masas pulmonares o abdominales y metástasis hepáticas. Desafortunadamente, estos signos están presentes, de forma aislada, en menos de la mitad de los DPM. Sin embargo, en un estudio su combinación generó un sistema de puntuación con unas propiedades discriminatorias relevantes²². Los elementos y puntuaciones incluidas se detallan en la **tabla 3**. Una puntuación ≥ 7 tuvo una sensibilidad y especificidad del 88 % y 94 %, respectivamente, en la identificación de malignidad pleural²².

Tomografía por emisión de positrones

El híbrido de tomografía por emisión de positrones y TC (PET-TC) puede ser de ayuda para bus-

Tabla 3. Sistema de puntuación para predecir la etiología maligna de un derrame pleural en la TC²²

Parámetro	Puntuación
Nódulo, masa o engrosamiento pleural ≥ 1 cm	5
Metástasis hepáticas	3
Masa abdominal	3
Masa o nódulo pulmonares ≥ 1 cm	3
Ausencia de loculaciones pleurales	2
Ausencia de derrame pericárdico	2
Ausencia de cardiomegalia	2

car el tumor primario en un paciente con un DPM de origen desconocido. Otra indicación potencial es el diagnóstico diferencial entre un DPM y uno benigno. A este respecto, la PET sugiere DPM cuando se detectan engrosamientos pleurales (≥ 3 mm) con un índice de captación estándar (SUV, de *standardized uptake value*) máximo $\geq 2,5$, nódulos o masas pulmonares con $SUV_{max} \geq 2,5$, neoplasias extrapulmonares o un aumento del radiotrazador en el propio DP. A pesar de que en un estudio prospectivo reciente de 84 pacientes con DPM y 115 con DP benignos la combinación variable de estos hallazgos ofreció notables propiedades discriminatorias (sensibilidad 83 % y especificidad 92 %) ³³, los resultados de un metaanálisis previo que incluyó 639 pacientes no fueron tan prometedores (sensibilidad 81 %, especificidad 74 %) ²². La PET puede ser falsamente positiva en pleuritis infecciosas y después de realizar una pleurodesis con talco.

Resonancia magnética nuclear

El papel de la resonancia nuclear magnética en el DPM no está bien establecido. Sus indicaciones podrían limitarse a los enfermos en los que está contraindicada la realización de una TC torácica con contraste.

Análisis del líquido pleural

El análisis bioquímico del líquido pleural en un DPM suele mostrar un exudado linfocitario con concentraciones de adenosina desaminasa (ADA) < 35 U/L. Sin embargo, alrededor de un 5 % de DPM cumplen criterios de trasudado ^{34,35}, puede existir un predominio de neutrófilos (> 50 % del recuento total de leucocitos) en el 20 % de los casos ³⁶ y la ADA pleural superar las 35 U/L en el 7 % (cifra que se eleva al 35 % en el caso de los linfomas) ³⁷. La medición de marcadores tumores clásicos en el líquido pleural puede ser orientativa, pero no evita la necesidad de una demostración cito-histológica de malignidad. De este modo, en un estudio de 1575 pacientes con exudados pleurales no purulentos (de los que 833 eran DPM) se midieron las concentraciones de CEA y CA15-3 en líquido pleural ³⁸. Utilizando puntos de corte 100 % específicos (esto es, ningún DP benigno podía superarlos), el

41 %, 40 % y 60 % de los DPM tenían concentraciones pleurales de CEA > 45 ng/mL, CA15-3 > 77 UI/l o alguno de los anteriores, respectivamente. El hallazgo relevante fue que más de un tercio de los DPM con citología pleural falsamente negativa mostraban marcadores tumorales elevados.

El análisis citológico del líquido pleural es diagnóstico en alrededor del 55 % de los DPM, si bien este porcentaje se ve influenciado por una serie de factores como el tipo de tumor primario que invade la pleura (p. ej., rentabilidad < 30 % en carcinomas escamosos y sarcomas), la experiencia del citólogo, el número de especímenes remitidos para análisis y la forma en que se examinan (frotis *vs.* bloque celular, estudios inmunocitoquímicos), así como el volumen de líquido pleural procesado ³⁹. Las recomendaciones más aceptadas serían: 1) enviar al menos 20 a 40 mL de líquido pleural para análisis citológico (a más volumen, mayor probabilidad de crear bloques celulares adecuados); 2) generar tanto un frotis teñido con Papanicolaou o May-Grunwald Giemsa, como un bloque celular fijado en formalina, parafinado y teñido con hematoxilina-eosina, ya que son complementarios. Así, en un estudio de 414 DPM, el 11 % de los líquidos pleurales con frotis negativos mostraron un bloque positivo para malignidad, mientras que ocurrió lo contrario en el 15 % de ocasiones ³⁸; 3) solicitar un segundo estudio citológico mediante nueva toracentesis si el primero ha resultado negativo y existe sospecha fundada de malignidad. En un estudio de 214 pacientes con DPM cuyo primer estudio citológico resultó negativo, el examen de una nueva muestra fue diagnóstico en 55 (26 %) casos ². No se recomiendan estudios citológicos ulteriores; y 4) hacer uso de las tinciones inmunocitoquímicas sobre el bloque celular y de técnicas de biología molecular sobre el sobrenadante, frotis o bloque celular del líquido pleural para definir el origen de las metástasis pleurales y tomar decisiones terapéuticas, respectivamente ³⁹. Los marcadores inmunocitoquímicos de adenocarcinoma más empleados son el EpCAM (también conocido como BerEP4 o MOC-31), claudina 4, CEA y, en el caso de adenocarcinomas de pulmón, TTF-1 y napsina A. La inmunotinción de PD-L1 sobre bloques celulares del líquido pleural podría incluso expandir las indicaciones de la inmunoterapia en sujetos con cáncer

de pulmón. También en estos últimos, las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) y de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) aplicadas sobre especímenes de líquido pleural permiten detectar alteraciones moleculares (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET y NTRK) para las que existen actualmente terapias diana³⁹.

Bopsia pleural

La biopsia pleural se recomienda cuando el estudio citológico del líquido pleural es negativo, se sospecha malignidad y se quiere confirmar dicho diagnóstico porque el paciente sería candidato a un tratamiento oncológico activo. Existen tres modalidades de biopsia pleural: la biopsia cerrada o «a ciegas», la guiada por imagen (ecografía o TC) y la obtenida a través de una videotoroscopia. La biopsia cerrada tiene una rentabilidad inferior a la de la citología del líquido, debido a que la invasión tumoral de la pleura es parcheada o focal. No obstante, la biopsia cerrada puede llegar a diagnosticar hasta un 20 % de DPM con citologías de líquido pleural falsamente negativas⁴⁰. Cuando se elige esta modalidad, es recomendable seleccionar las porciones basales de la pleura cercanas al diafragma, donde suele haber más implantes tumorales.

La biopsia pleural guiada por técnicas de imagen tiene una rentabilidad muy superior (87 %), siempre que exista suficiente engrosamiento pleural (> 1 cm) o lesiones nodulares focales. De hecho, en dos estudios randomizados la biopsia pleural con aguja Tru-cut dirigida por TC fue un 43 % más sensible que la biopsia pleural cerrada con aguja de Abrams (40-47 % de sensibilidad para esta última)^{41,42}. Un único estudio randomizado ha comparado el uso de TC vs. ecografía, encontrando que la biopsia pleural asistida (no en tiempo real) por ecografía con aguja Tru-cut fue menos sensible que la dirigida por TC con aguja de Abrams (61 % vs. 77 %)⁴³. Es plausible pensar que el uso de ecografía en tiempo real probablemente hubiera incrementado dicha sensibilidad. Además de la presencia de engrosamiento pleural, un mayor tamaño de la aguja de biopsia (la aguja Abrams tiene mayor calibre que la Tru-cut) se relaciona significativamente con un mayor rendimiento diagnóstico⁴⁴.

La videotoroscopia (VTC), consistente en la inserción de un toracoscopio rígido o semirrígido en el espacio pleural conectado a un sistema de video, tiene una sensibilidad del 93-95 % para confirmar la naturaleza maligna de un DP⁴⁰. Puede realizarse bajo sedación intravenosa y anestesia local o mediante anestesia general, prefiriéndose la primera por los menores costes y estancia hospitalaria⁴⁵. Su única contraindicación es la obliteración del espacio pleural por adherencias extensas que impidan la entrada del toracoscopio, así como una hipercapnia basal que probablemente empeoraría durante y después del procedimiento. En un estudio randomizado de 90 pacientes el rendimiento diagnóstico de la toracoscopia rígida fue superior al de la variante semirrígida (97,8 % vs. 73,3 %)⁴⁶. Esta diferencia se atribuyó al menor tamaño de las biopsias pleurales obtenidas mediante el toracoscopio semirrígido; algo que se podría solventar teóricamente con el uso de criobiopsias. No obstante, un metaanálisis reciente que comparó 311 criobiopsias pleurales frente a 275 obtenidas mediante forceps no encontró diferencias en el rendimiento diagnóstico (96,5 % vs. 93,1 %)⁴⁷. En otro estudio donde se randomizaron 73 pacientes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la sensibilidad de la biopsia pleural obtenida por mini-toracoscopia o toracoscopia semirrígida (69,4 % vs. 81,1 %)⁴⁸. Finalmente, la comparación entre toracoscopia médica y biopsia pleural guiada por TC (aguja de Abrams) en un único estudio randomizado mostró superioridad numérica, pero no estadística, para el diagnóstico de malignidad pleural con el primero de estos procedimientos (95,2 % vs. 86,8 %)⁴⁹.

► **Controversia clínica.** En pacientes con DPM, la biopsia pleural cerrada en comparación con la videotoroscopia, ¿consigue muestras histológicas diagnósticas?

Cuando se estudia un derrame pleural sospechoso de malignidad, la biopsia con aguja tru-cut ha sido uno de los métodos tradicionales para la obtención de biopsia pleural percutánea¹⁰. La rentabilidad diagnóstica de la biopsia cerrada con aguja es menor del 60 % en DPM. Esta rentabilidad asciende hasta el 88 % y 83 % cuando se realiza guiada por TC o ecografía respectivamente⁵⁰.

La VTC es un procedimiento diagnóstico y terapéutico seguro con una alta rentabilidad diagnóstica (91-95 %) ⁵⁰⁻⁵⁵. Presenta una baja mortalidad (< 0,5 %) ⁵⁶⁻⁵⁹, siendo las principales complicaciones mayores el empiema y la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección o edema pulmonar por reexpansión ⁶⁰⁻⁶². Puede llevarse a cabo bajo anestesia local ^{57,60,63} con una sensibilidad en DPM del 92,6 % ¹⁰, una tasa de complicaciones del 2,3 % y una mortalidad del 0,40 %. Al finalizar el procedimiento, permite realizar una pleurodesis con talco en suspensión. En casos en los que exista escasa cuantía de derrame o se observen importantes adherencias pleurales, puede optarse por la realización de una VATS con anestesia general.

Durante la VTC puede evaluarse la totalidad de la superficie pleural, permitiendo llevar a cabo maniobras terapéuticas como la pleurodesis con talco o, en el caso de pulmones atrapados, la liberación de adherencias/tabiques para facilitar la reexpansión pulmonar ^{64,65} o la colocación de drenajes pleurales permanentes. A pesar de ello presenta una tasa de falsos negativos de hasta el 8 %, especialmente en casos de mesotelioma ^{66,67}.

En un estudio prospectivo de 208 pacientes con DPM, Loddenkemper *et al.* compararon simultáneamente la biopsia pleural con aguja tru-cut y la biopsia por toracoscopia, con 44 % y 95 % de rentabilidad diagnóstica respectivamente ⁶³. En otro estudio prospectivo que incluyó 150 pacientes, estas cifras fueron del 36 % y 87 %, respectivamente ⁶⁸. Sin embargo, la biopsia pleural ciega se puede realizar de modo ambulatorio, mientras que la toracoscopia es un procedimiento más complejo y requiere habitualmente hospitalización ⁶⁹.

A pesar de que la biopsia por toracoscopia es la prueba con mayor rentabilidad diagnóstica en DPM, dado que en algunos centros no está disponible debido a recursos más limitados y que requiere experiencia para su realización, la biopsia cerrada con aguja guiada por imagen es una alternativa válida pudiendo reservar la biopsia por toracoscopia para aquellos casos en los que ésta no resulte diagnóstica ⁵⁰.

RECOMENDACIONES

- ✓ La biopsia pleural cerrada con aguja bajo control de imagen es la prueba de elección ante un derrame sospechoso de malignidad con toracocentesis negativa, si existen áreas de engrosamiento pleural, nodularidad o masas pleurales. (Calidad de la Evidencia MODERADA).
- ✓ La biopsia por toracoscopia es la prueba diagnóstica de elección tras biopsias pleurales no diagnósticas, o en casos donde no se evidencien nódulos, engrosamientos o masas pleurales en las pruebas de imagen. (Calidad de la Evidencia MODERADA).
- ✓ La biopsia por toracoscopia permite la realización de una pleurodesis durante el procedimiento, con una alta tasa de éxito. (Calidad de la Evidencia BAJA).

MANEJO TERAPÉUTICO

Observación

El tratamiento del DPM es paliativo, siendo el objetivo principal aliviar la disnea. Aunque una actuación precoz, en teoría, reduciría la posibilidad de desarrollar loculaciones o atrapamiento pulmonar, facilitando con ello el control posterior del espacio pleural, debe valorarse el riesgo-beneficio de los tratamientos invasivos que, como norma general, deben reservarse para los pacientes que desarrollan síntomas.

► **Controversia clínica.** En pacientes con DPM, ¿es necesaria la evacuación del derrame o es la observación una opción?

La mayoría de los pacientes con DPM presentan síntomas, siendo la disnea el más frecuente de ellos. Según los estudios publicados, la prevalencia de DPM asintomáticos oscila entre el 14 % y el 41 %, aunque no está establecido cuántos de estos pacientes terminan desarrollando síntomas ⁷⁰.

En 2007 Tremblay *et al.* publicaron los resultados de un estudio retrospectivo dirigido a describir la evolución de DP asintomáticos en pacientes con cáncer de pulmón. De los 113 pacientes incluidos en el estudio, 14 de ellos (12,3 %) no presentaban síntomas. Se realizó un seguimiento medio de 98 días en 13 de estos pacientes, sin precisar ningún tipo de tratamiento en este período. Las conclusiones del estudio fueron que es infrecuente que los

derrames pleurales malignos asintomáticos requieran tratamiento. El estudio presenta varias limitaciones, como su carácter retrospectivo, pequeño número de pacientes, escaso tiempo de seguimiento y el hecho de que se centra en pacientes con cáncer de pulmón⁷¹.

Un estudio multicéntrico internacional con 540 pacientes con DPM el 53,6 % precisó tratamiento invasivo con pleurodesis o drenaje pleural permanente⁷². En otro estudio retrospectivo de 556 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de pulmón, se encontró que hasta el 40 % de los pacientes desarrollaron DP. En la mitad de estos casos el DP era demasiado pequeño para poder realizar una toracocentesis diagnóstica. Este tipo de DP mínimos no progresaron a DP sintomáticos, pero se asociaron a una peor supervivencia²². De los DPM demostrados por toracocentesis, el 84 % requirió de alguna intervención paliativa sobre el espacio pleural.

Gran número de publicaciones sobre el manejo del DPM afirman que los DP asintomáticos no precisan tratamiento, independientemente de su tamaño^{38,73-75} non-surgical approaches (especially combined Indwelling Pleural Catheter (IPC). Igualmente, la guía de práctica clínica de la Sociedad Torácica Americana (ATS) publicada en 2018 recomienda no aplicar tratamientos invasivos en pacientes asintomáticos con DPM ya que los datos de los estudios publicados son insuficientes y se refieren principalmente al cáncer de pulmón⁷⁶.

RECOMENDACIONES

- ✓ No se recomienda la evacuación del DPM en pacientes asintomáticos, ya que implica un riesgo asociado al procedimiento invasivo, sin beneficio clínico alguno. (Calidad de la Evidencia BAJA).

Toracocentesis terapéutica

Una opción de tratamiento en el DPM es la toracocentesis terapéutica. Ésta consiste en la evacuación del derrame empleando catéteres finos (14-18 G)⁷⁷ o dispositivos especiales destinados a esta técnica⁷⁸. También se emplea indistintamente el término de toracocentesis evacuadora.

Este procedimiento es una medida paliativa poco agresiva cuya ventaja principal es que se puede realizar en régimen ambulatorio^{77,78}. A pesar de que tiene un alto porcentaje de recurrencias tras su realización (95 %)⁷⁸, es una buena opción para los enfermos frágiles (ECOG 3-4), con una esperanza de vida muy corta, ya que es capaz de controlar de forma rápida la sintomatología del paciente⁷⁷.

Una potencial complicación de esta técnica es el edema pulmonar post reexpansión (EPR). Se produce por la evacuación de una gran cantidad de DP en un único procedimiento y su incidencia es del 0,5 %⁷⁷. Para evitar el EPR se recomienda drenar un máximo de 1,5 litros de una sola vez o finalizar la evacuación cuando el paciente presente molestias torácicas, tos persistente o síntomas vasovagales¹⁰.

► **Controversia clínica.** En los pacientes con DPM a los que se realiza una toracocentesis evacuadora, ¿el uso de la manometría pleural es útil para predecir la presencia de un pulmón atrapado o no-expansible, así como para evitar el edema post-reexpansión?

Predecir un pulmón atrapado es crucial para decidir la actuación terapéutica más adecuada en aquellos pacientes diagnosticados de DPM. La falta de expansión pulmonar tras una toracocentesis terapéutica se objetiva en aproximadamente el 30 % de los pacientes, siendo una contraindicación para la pleurodesis^{10,12,79}. En estos casos, sería más conveniente optar por el catéter pleural permanente tunelizado.

El uso de la manometría pleural permite una mayor precisión en la medición de los cambios de presión que se producen en el espacio pleural durante la aspiración en comparación con la observación clínica⁷⁸. Se trata de una solución potencial para identificar pulmones que no van a expandirse tras la evacuación del DP de una forma más precisa que la radiología simple o la sintomatología del paciente⁷⁸.

El cálculo de la presión pleural o su elastancia (cambio en la presión del líquido pleural en cm H₂O/litro de líquido extraído) es uno de los abordajes más estudiados para predecir si el pulmón se expandirá. La curva de presión/volumen en un pulmón atrapado será inicialmente negativa y descenderá rápidamente desde el principio. Una elas-

tancia mayor de 14,5 cm H₂O/l sugiere un pulmón no expansible y valores mayores de 19 cm H₂O/l se relacionan con fallo en la pleurodesis⁸⁰.

Los estudios existentes sobre drenaje y manometría son limitados y heterogéneos, ya que existe variación en la forma de llevar a cabo el procedimiento. Sólo uno de ellos se ha centrado en el empleo de esta técnica y sus resultados largo plazo. Lan *et al.* analizaron a 55 pacientes con DPM que se iban a someter a una pleurodesis con Bleomicina y encontraron que una elasticidad < 19 cm H₂O medida tras la evacuación de 500 ml de líquido predecía el éxito de la pleurodesis. En 42 de los 43 pacientes (98 %) que presentaron una elasticidad menor de 19 cm H₂O y no tenían el pulmón atrapado, se objetivó al mes de la retirada del drenaje pleural una pleurodesis eficaz⁸¹.

Posteriormente, Lentz *et al.* llevaron a cabo el primer estudio randomizado para determinar la utilidad de la manometría pleural de rutina durante la toracocentesis. Sus resultados mostraron que no existe beneficio de esta técnica para predecir el dolor y otras complicaciones, pero sí podría tener valor para predecir el pulmón atrapado y ayudar de esta forma en la toma de decisiones sobre el manejo terapéutico. Un cambio en la elasticidad pleural > 14,5 cm H₂O por litro sugiere una presión pleural negativa y traduce un pulmón no expansible⁸².

Un estudio más reciente ha analizado la relación entre la elasticidad pleural y la expansión pulmonar radiográfica post-toracocentesis en 70 pacientes con DPM⁸³. En 36 pacientes (51,4 %) se identificó una elasticidad elevada y en 38 (54 %), se objetivó una falta de expansión pulmonar. En casi un tercio de los pacientes (20 de 70 casos, el 29 %) presentaron una discordancia entre los hallazgos radiológicos encontrados y los resultados de la manometría pleural. Establecen que la radiografía de tórax por sí sola no es suficientemente sensible ni específica para determinar si va a existir una elevación de la elasticidad pleural, pero la realización de una manometría durante la toracocentesis nos puede aportar información que nos ayude a decidir qué pacientes pueden ser buenos candidatos a una pleurodesis.

Por otro lado, la manometría puede ayudar también a predecir el riesgo de EPR durante una toracocentesis terapéutica cuando la presión pleural desciende rápidamente, en cuyo caso se debería

suspender el procedimiento. Existen varios estudios^{80,84,85} que midieron la presión pleural durante las toracocentesis y determinaron que una presión que no superara los -20 cm H₂O era razonablemente segura, mientras que una presión de -40 cm H₂O suponía un alto riesgo para la aparición de un EPR.

RECOMENDACIONES

- ✓ La toracocentesis terapéutica en el DPM tiene un alto índice de recurrencias a corto plazo, por lo que no se recomienda como única maniobra terapéutica cuando la expectativa de vida es superior al mes. (Calidad de la Evidencia ALTA).
- ✓ Se recomienda no evacuar más de 1,5 litros en un único procedimiento por el riesgo de EPR. (Calidad de la Evidencia BAJA).
- ✓ La manometría pleural durante la toracocentesis terapéutica es potencialmente útil para predecir un pulmón atrapado, lo que contraindicaría un intento de pleurodesis. (Calidad de la Evidencia BAJA).

Pleurodesis

Una opción terapéutica en el DPM es la colocación de un drenaje pleural para evacuar completamente el líquido pleural e instilar agentes esclerosantes que faciliten una pleurodesis (pleurodesis a pie de cama).

► **Controversia clínica.** ¿Cuál es la actitud a seguir ante un pulmón atrapado diagnosticado tras la colocación de un drenaje pleural?

Definiremos, como algunos autores, «pulmón atrapado o no expansible» como aquel que es incapaz de expandirse ocupando > 50 % de la cavidad torácica, tras la evacuación del DP⁸⁶. Al menos el 30 % de los pacientes con DPM tendrán un pulmón no expansible⁸⁷. Además, la pleurodesis fracasa en más del 30 % de los pacientes y hasta en el 14 % de los enfermos con DPM se descubren loculaciones sintomáticas después de la primera línea de tratamiento¹⁰.

No existen estudios randomizados que investiguen específicamente el manejo terapéutico del pulmón atrapado en el DPM. Una revisión sistemática concluyó que ante un pulmón atrapado en el contexto de un DPM la mejor opción terapéutica

es el catéter permanente tunelizado⁸⁸. Este catéter mejora la sintomatología⁸⁹ refractory malignant pleural effusion (MPE, reduce la estancia hospitalaria y tiene escasos efectos adversos en aquellos pacientes con DPM y pulmón no expansible⁹⁰.

Varios estudios observacionales han analizado el uso del catéter permanente tunelizado en pacientes con DPM y pulmón atrapado, concluyendo que mejora la sintomatología en más del 94 % de los casos⁹⁰⁻⁹³.

El DPM loculado es aquel que presenta más de una colección líquida debido normalmente a la excesiva producción de fibrina que conlleva una compartimentalización del espacio pleural. En estos casos el drenaje del DP no consigue la reexpansión completa del pulmón, por lo que la pleurodesis estaría contraindicada, y el catéter pleural tunelizado tampoco conseguiría evacuar totalmente el espacio pleural, limitando así la mejoría sintomática del paciente⁹⁴.

Es ampliamente conocido que el empleo de fibrinolíticos intrapleurales mejora el drenaje de los derrames infecciosos loculados. Se ha analizado el empleo de estos agentes para los DPM y la instilación de estos aumenta el débito a través del drenaje, mejorando la sintomatología y la radiografía de tórax en unos porcentajes que oscilan entre el 60 y hasta el 100 % según distintas series¹¹.

Existen varios estudios randomizados que investigan el papel de los fibrinolíticos en el tratamiento de los DPM loculados. Hsu *et al.* emplearon uroquinasa intrapleural en 48 pacientes, de los cuales 36 presentaban DPM loculados y 12 tenían pulmón atrapado. En el 72,2 % de los casos (26 pacientes) se consiguió una reducción radiológica del tamaño del DP de más de dos tercios. Tras la instilación de los fibrinolíticos se realizó pleurodesis, consiguiéndose la sínfisis pleural en el 80,8 % (21 casos)⁹⁵.

Otros dos estudios emplearon la estreptocinasa para el DPM loculado. Okur comparó la instilación de fibrinolíticos frente al empleo solo de drenaje pleural en 47 pacientes con DPM loculado sintomático⁹⁶. En el grupo de estreptoquinasa, el 96 % de los pacientes mejoró la expansión pulmonar radiológicamente pudiéndose realizar una pleurodesis posterior, frente al 75 % del grupo control ($p=0,035$). El éxito de la pleurodesis al mes fue similar en ambos grupos (74 % vs. 56 %, $p=0,28$).

El otro estudio comparó la instilación intrapleural de estreptocinasa con placebo y posterior pleurodesis mediante talco slurry⁹⁷. En el grupo que recibió fibrinolíticos, además de la mejoría radiológica, se observó una disminución de las necesidades de aporte de oxígeno (10 % vs. 45 %, $p=0,03$) y aunque sin significancia, un menor índice de recurrencias al mes de la pleurodesis (11 % vs. 45 %, $p=0,07$).

El estudio más reciente, el TIME3 analizó la disnea y el resultado de la pleurodesis en 71 pacientes con DPM a los que se les instilaba uroquinasa intrapleural frente a placebo. No encontró diferencias en el grado de disnea entre ambos grupos ($p=0,36$; IC95 % -12-4,4) y el fracaso de la pleurodesis también fue similar (uroquinasa; 13 de 35 [37 %] frente a placebo, 11 de 34 [32 %], $p=0,65$). La uroquinasa se asoció a una disminución del volumen del derrame controlado radiográficamente ($p<0,001$; IC95 % -28-11) y una reducción de la estancia hospitalaria ($p=0,049$; IC95 % 1-2,6)⁹⁸.

RECOMENDACIONES

- ✓ En pacientes con DPM sintomático y pulmón atrapado o fracaso en la pleurodesis se recomienda el empleo de catéteres pleurales tunelizados. (Calidad de la Evidencia BAJA).
- ✓ El empleo de agentes fibrinolíticos no presenta efectos en cuanto a disnea o éxito en la pleurodesis, pero sí se relaciona con una disminución del derrame pleural y de la estancia hospitalaria. (Calidad de la Evidencia BAJA).

Más del 50 % de los derrames pleurales malignos recidivan tras la toracocentesis inicial, por lo que se recomienda la realización de procedimientos pleurales definitivos en esos casos. La pleurodesis consiste en la administración de algún fármaco o sustancia en el espacio pleural, para producir adherencias entre la pleura visceral y parietal, y evitar así la reacumulación de líquido pleural.

El talco es uno de los agentes esclerosantes más efectivo para realizar una pleurodesis, una vez se ha conseguido la evacuación completa del DPM y la reexpansión pulmonar^{1,10,99,100}. Ha demostrado ser más efectivo que otras sustancias¹⁰⁰⁻¹⁰². El talco utilizado para la administración intrapleural está libre de amianto y se esteriliza mediante la exposición al calor seco, el óxido de etileno y la radiación gamma. Puede administrarse de dos formas: durante una

toracoscopia utilizando un atomizador (poudrage), o a través de un drenaje torácico diluido en suero salino y/o con anestésicos locales (slurry). Debe utilizarse talco con partículas $> 15 \mu\text{m}$ para disminuir el riesgo de un síndrome de distrés respiratorio^{10,103}. Los principales efectos secundarios son el dolor torácico pleurítico y la fiebre, siendo el síndrome de distrés respiratorio una complicación rara relacionada con el empleo de partículas de talco pequeñas ($< 15 \mu\text{m}$), actualmente en desuso¹⁰³.

► **Controversia clínica.** ¿Cuándo está indicada la pleurodesis con talco mediante slurry y cuándo poudrage?

La administración de talco mediante slurry es tan efectiva como la administración poudrage^{10,100}, si bien en casos de recurrencia del DPM, la pleurodesis con talco en polvo a través de toracoscopia es la técnica de elección. Las tasas de éxito del talco en suspensión (slurry) oscilan entre el 81 % y el 100 %¹⁰⁴⁻¹⁰⁶; unos porcentajes similares a los descritos para el talco en polvo.

Varios estudios randomizados no han encontrado diferencias de eficacia en cuanto a éxito de la pleurodesis entre los drenajes gruesos ($> 14\text{F}$) y finos ($\leq 14\text{F}$)^{94,107,108}. Estos últimos, sin embargo, producen menor disconfort al paciente¹⁰. Rahman en el estudio TIME1 sometió a 320 pacientes a una pleurodesis con talco mediante drenaje fino y grueso, demostró un ligero mayor riesgo del fracaso en la pleurodesis con el drenaje de menor calibre (30 % vs. 24 % de fallo de pleurodesis)¹⁰⁹.

Bhatnagar *et al.* publicaron recientemente un estudio que comparó la pleurodesis química con talco realizada a través de un tubo de drenaje pleural frente a la llevada a cabo con toracoscopia¹¹⁰. Aunque este trabajo no fue diseñado para analizar los tamaños de los drenajes pleurales, no se encontraron diferencias en la eficacia del talcaje realizado en función del grosor del tubo de drenaje (fuese pequeño, de 12-14 Fr, o de mayor tamaño, de 16-24 Fr). Un reciente metaanálisis incluyó 4 estudios para evaluar la eficacia de la pleurodesis a través de drenajes finos ($\leq 14\text{Fr}$) frente a gruesos ($\geq 14\text{Fr}$) con un total de 203 pacientes, 103 en el grupo de drenajes finos frente a 100 en el grupo de drenajes gruesos¹¹¹. No se observaron diferencias en la estimación global en cuanto a la eficacia de la

pleurodesis (RR 0,90; IC95 % 0,77-1,05; $p=0,19$). Tampoco se observaron diferencias entre grupos en la tasa de complicaciones (RR 0,95; IC95 % 0,42-2,15; $p=0,9$).

Ninguno de los 4 ensayos clínicos aleatorizados publicados ha encontrado diferencias significativas en términos de éxito de la pleurodesis entre ambas técnicas^{87,110,112,113} (Tabla 4). Dresler, en el mayor estudio aleatorizado con 240 pacientes sometidos a pleurodesis con talco slurry versus 242 pacientes sometidos a pleurodesis con talco poudrage, observó que no existían diferencias en la tasa de pleurodesis a los 30 días en pacientes con reexpansión pulmonar inicial $> 90\%$ (78 % vs. 71 %; $p=0,169$). No obstante, el talco poudrage fue superior en el subgrupo de pacientes con cáncer de mama o pulmón (82 % vs. 67 %; $p=0,022$), si bien no se hallaron diferencias en los que estaban vivos a los 30 días. Asimismo, se observó un mayor número de eventos adversos en el grupo de pleurodesis mediante talco poudrage (13,5 % vs. 5,6 % de complicaciones respiratorias; $p=0,007$, y 2 % de mortalidad en ambos grupos)⁸⁷. Bhatnagar, en el segundo mayor estudio aleatorizado, multicéntrico, con 166 pacientes sometidos a pleurodesis con 4 gr de talco poudrage, y 164 pacientes sometidos a colocación de drenaje y 4 gr de talco slurry, no halló diferencias significativas en la tasa de fallo de la pleurodesis a los 90 días (22 % vs. 24 %; OR 0,91; IC95 % 0,54-1,55; $p=0,74$). Tampoco se observó diferencia en el fracaso de la pleurodesis a los 30 días (10 % vs. 14 %; OR 0,69; IC95 % 0,34-1,27; $p=0,29$) ni a los 180 días (29 % vs. 28 %; OR 1,05; IC95 % 0,63-1,73; $p=0,86$)¹¹⁰.

De entre los estudios prospectivos observacionales publicados¹¹⁴⁻¹¹⁸, se observa un efecto significativo a favor del talco poudrage (RR 0,22; IC95 % 0,06-0,80), si bien hay que tener en cuenta un posible sesgo de selección puesto que los pacientes con mejor estado son sometidos a pleurodesis mediante esta técnica. Dos estudios con un total de 277 pacientes no encontraron diferencias en términos de éxito de la pleurodesis^{116,117}, mientras que otros dos estudios con un total de 257 pacientes demostraron mayor tasa de pleurodesis, menor duración de drenaje torácico (9 vs. 6 días) y mayor supervivencia libre de derrame con el talco poudrage^{114,118}.

Tabla 4. Estudios aleatorizados comparando pleurodesis con talco en polvo y en suspensión en el DPM

Autor	Año	N	Resultados
Yim <i>et al.</i> ¹¹²	1996	57 (28 poudrage; 29 slurry)	Sin diferencias significativas en recurrencia (3,5% poudrage vs. 10,3% slurry; p=NS). Similar tasa de complicaciones (10,7% poudrage vs. 6,9% slurry; p=NS).
Dresler <i>et al.</i> ⁸⁷	2005	482 (240 poudrage; 242 slurry)	Similar tasa pleurodesis a los 30 días (78% vs. 71%; p=0,169). Mayor tasa de pleurodesis con el uso de poudrage en cáncer mama/pulmón (82% vs. 67%; p=0,022).
Terra <i>et al.</i> ¹¹³	2009	60 (30 poudrage; 30 slurry)	Sin diferencias significativas en recurrencia (16,6% poudrage vs. 13,3% slurry; p=0,999). Similar tasa de complicaciones (23,3% poudrage vs. 30% slurry; p=0,559).
Bhatnagar <i>et al.</i> ¹¹⁰	2020	330 (166 poudrage; 164 slurry)	Similar tasa de pleurodesis a los 90 días (22% vs. 24%; p=0,74). Similar tasa de fallo de pleurodesis a los 30 días (10% vs. 14%; p=0,29). Similar tasa de fallo de pleurodesis a los 180 días (29% vs. 28%; p=0,86).

NS: no significativo.

No se observaron diferencias significativas en términos de insuficiencia respiratoria (RR 1,74; IC95 % 0,81-3,74), o de fracaso del tratamiento ni en los estudios aleatorizados (RR 1,02; IC95 % 0,31-3,31) ni en los observacionales (RR 0,74; IC95 % 0,51-1,06). Tampoco se observaron diferencias significativas en la tasa de complicaciones a excepción de un incremento en la tasa de neumonías a favor del talco slurry (RR 2,18; IC95 % 1,02-4,64)¹².

La decisión de emplear un método u otro de pleurodesis con talco, dependerá de factores relacionados con el paciente (drenaje pleural ya colocado), de la disponibilidad y experiencia con la toracoscopia, así como de la necesidad de obtener material para estudios moleculares cuando otras muestras (líquido pleural, biopsia cerrada o guiada por imagen) han sido insuficientes^{12,100}. Una revisión Cochrane del año 2010, apuntó a la pleurodesis poudrage como el mejor método¹¹⁹ (RR 1,68; IC 95 % 1,35-2,10) frente a la administración slurry, sin que existieran diferencias en la mortalidad (RR 1,36; IC95 % 0,88-2,10). Este dato incluía la aplicación de diferentes agentes esclerosantes, pero si tan sólo se analiza la efectividad usando el talco, también se observa un beneficio de su aplicación

poudrage frente a slurry a pie de cama (RR 1,19; IC95 % 1,04-1,36). En la revisión de Clive *et al.* de 2016¹, se observó que la tasa de fallos en la pleurodesis fue mayor con el talco slurry frente al talco poudrage, si bien el intervalo de confianza al 95 % no alcanzaba la significación estadística (OR 1,31; IC95 % 0,92-1,85).

Las guías clínicas de la European Respiratory Society (ERS) y la European Association of Cardiothoracic Surgery (EACTS)¹¹, así como la European Society of Medical Oncology (ESMO)¹²⁰ sugieren que la pleurodesis con talco poudrage podría ser ligeramente superior que la pleurodesis slurry. La American Thoracic Society (ATS), la Society of Thoracic Surgery (STS) y la Society of Thoracic Radiology (STR) sugieren el uso indistinto de ambas modalidades en DPM con pulmón expandible¹².

No existe evidencia que avale la rotación del paciente tras la administración del talco, ni la administración de más de 4 gramos intrapleurales^{121,122}. Se aconseja pinzar el drenaje torácico durante 1 hora tras la administración, y retirarlo en las primeras 24-48 horas con débitos inferiores a 250 ml diarios¹⁰.

RECOMENDACIONES

- ✓ Los catéteres de calibre fino ($\leq 14\text{Fr}$) deberían ser la primera opción para el drenaje del DPM en el contexto de una pleurodesis a pie de cama. (Calidad de la Evidencia ALTA).
- ✓ No se han demostrado diferencias en la efectividad de la pleurodesis con talco poudrage respecto a la pleurodesis con talco slurry, ni tampoco en la mortalidad. (Calidad de la Evidencia ALTA).
- ✓ La decisión de realizar una pleurodesis con talco slurry o poudrage dependerá de factores relacionados con el paciente (drenaje pleural ya colocado), de la disponibilidad y experiencia con la toracoscopia y de la necesidad de obtener material para estudios moleculares cuando otras muestras han sido insuficientes. (Calidad de la Evidencia MUY BAJA).

► **Controversia clínica.** ¿Qué actitud hay que seguir ante un fallo de la pleurodesis?

En torno un 50-55 % de los pacientes afectos de un DPM drenado recidivarán, siendo esta recidiva en las primeras dos semanas en un 58 % de los casos^{123,124}.

Ante un fallo en la pleurodesis realizada, existe la posibilidad de llevar a cabo una nueva toracoscopia con pleurodesis. En un estudio de 611 pacientes sometidos a toracoscopia y pleurodesis con talco en polvo, 2 presentaron fallo tardío de la pleurodesis (12 y 14 meses) y fueron sometidos nuevamente a una VATS con resultado exitoso en términos de control del DP⁵⁹. Los autores apuntan al drenaje torácico (convencional o CPT) como alternativa en casos de recurrencia temprana, frente a la re-toracoscopia en recidivas tardías. La colocación de un CPT durante la realización de una toracoscopia incrementa la tasa de pleurodesis (53 % en 38 pacientes a través de VATS vs. 28 % a través de técnica tradicional de Seldinger, de un total de 418 CPT) respecto a su colocación tradicional¹²⁵, pudiéndose alcanzar tasas de pleurodesis de hasta el 92 % si se combinan el talco poudrage mediante toracoscopia y el CPT en el mismo acto.

En otra serie retrospectiva de 273 pacientes con DPM sometidos a toracoscopia, la pleurodesis con talco en polvo fue llevada a cabo en el 88,3 %. En 11(6 %) fracasó la pleurodesis, de los cuales 3 fue-

ron sometidos nuevamente a toracoscopia y pleurodesis con un 66 % de éxito⁵⁸.

RECOMENDACIONES

- ✓ Ante fracaso de la pleurodesis, pulmón atrapado o derrames loculados, se recomienda el uso de CPT frente a una nueva pleurodesis con talco por cualquier método valorando previamente la localización de la recidiva y la situación del paciente. (Calidad de la Evidencia BAJA).
- ✓ La pleurodesis poudrage por videotoracoscopia es una alternativa ante el fracaso de la pleurodesis previa e imposibilidad de colocar un CPT. (Calidad de la Evidencia MUY BAJA).

Catéteres pleurales tunelizados

Considerando que el principal objetivo en el manejo del DPM es mejorar la disnea y la calidad de vida del paciente del modo menos invasivo posible, disminuyendo por tanto la necesidad de repetidos procedimientos e ingresos hospitalarios, la utilización de CPT resulta una opción terapéutica muy atractiva. Presentan unas ventajas potenciales, como su implantación bajo anestesia local en régimen ambulatorio, menor dolor asociado a la técnica y un papel fundamental en el manejo del pulmón atrapado.

No obstante, existen también determinadas circunstancias que pueden suponer una contraindicación para su uso, así como complicaciones derivadas de su mantenimiento.

Deben tenerse en cuenta estos pros y contras para llegar en cada caso a las recomendaciones de tratamiento más adecuadas.

► **Controversia clínica.** En pacientes con el diagnóstico de DPM, la colocación de un catéter permanente ¿puede aportar similar éxito terapéutico a la pleurodesis?

El pulmón atrapado supone un escenario clínico particular, que ya ha sido abordado en otro apartado del documento. Por tanto, nos centraremos en el análisis de aquellos pacientes con DPM en los que el pulmón subyacente es plenamente expansible y son potenciales candidatos a pleurodesis.

Se han publicado cinco ensayos clínicos aleatorizados comparando la pleurodesis química con los CPT¹²⁶⁻¹³⁰. En general, las principales variables estudiadas son el control sintomático, la estancia

hospitalaria, la necesidad de intervenciones sucesivas sobre la cavidad pleural y los eventos adversos relacionados. Los resultados más relevantes se resumen en la **tabla 5**.

En el ensayo TIME2¹²⁷, no se encontraron diferencias en relación al control de la disnea entre ambos grupos transcurridas 6 semanas de tratamiento, con una pequeña diferencia a favor de los CPT a los 6 meses. La estancia hospitalaria fue significativamente menor en los pacientes tratados con CPT, ya que su inserción se realizó de forma ambulatoria (0 vs. 4 días). También requirieron menos intervenciones sucesivas sobre la cavidad pleural (6 % vs. 22 %). La tasa de eventos adversos (la mayor parte leves) fue más elevada siguiendo esta estrategia terapéutica, con una OR 4,7 (CI95 % 1,75-12,60; p = 0,002).

El ensayo AMPLE¹²⁹ mostró una mejora similar en las escalas de disnea y calidad de vida de ambos grupos, menor estancia para los CPT (10 vs. 12 días; p = 0,03) y menor necesidad de intervenciones sucesivas (4 % vs. 22 %; p = 0,001). Las complicaciones fueron más frecuentes (30 % vs. 18 %), aunque de nuevo con un perfil de gravedad bajo.

Considerando en conjunto los cinco ensayos, los CPT se asocian con una menor estancia hospitalaria y menor necesidad de intervenciones pleurales adicionales. En cambio, la tasa de complicaciones es mayor que la de los pacientes tratados con pleuro-

desis. La mejoría sintomática se consigue por igual con ambas estrategias terapéuticas.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis en red comparando las diferentes alternativas para el manejo del DPM¹⁰⁰. El estudio concluye que los CPT pueden disminuir la necesidad de una nueva intervención invasiva sobre la cavidad pleural en comparación con la pleurodesis con talco (OR 0,25; IC95 % 0,13-0,48; moderada certeza). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el control de la disnea o en los efectos adversos relacionados con el procedimiento (solo se consideraron en el metaanálisis la fiebre y el dolor).

Existen además varios estudios no aleatorizados que muestran resultados similares¹³¹⁻¹³⁵. Destaca el estudio de cohortes prospectivo de Walker *et al.*¹¹⁵, en el que se evalúan cuatro estrategias de tratamiento y se analizan los resultados desde una perspectiva centrada en la satisfacción del paciente. Si bien los CPT se asociaron con menores estancias hospitalarias y puntuaciones de dolor post-procedimiento, la satisfacción más alta se obtuvo en el grupo de pleurodesis VATS (83 vs. 92 puntos en la escala FACIT-TS, p > 0,05)

La reciente revisión sistemática de Sivakumar sigue esta misma orientación, recopilando la evidencia en torno a la calidad de vida percibida tras intervenciones pleurales invasivas¹³⁶. La principal conclusión de los autores es que tanto la pleurodesis

Tabla 5. Principales resultados de los ensayos clínicos aleatorizados comparando catéteres pleurales tunelizados vs pleurodesis para el tratamiento del derrame pleural maligno

	n	Pleurodesis en grupo comparación	Control sintomático	Estancia (Días)	Intervenciones sucesivas (%)	Eventos adversos (%)
Putnam	144	Doxiciclina	Sin diferencias	1 vs 6,5	—	31 vs 16
Davies Ensayo TIME2	106	Talco slurry	Sin diferencias	0 vs 4	6 vs 22	40 vs 13
Demmy Ensayo CALGB 30102	57	Talco slurry	Sin diferencias	—	—	24 vs 12
Thomas Ensayo AMPLE	146	Talco slurry	Sin diferencias	10 vs 12	4 vs 22	30 vs 18
Boshuizen Ensayo NVALT-14	94	Talco slurry	Sin diferencias	0 vs 5	11 vs 34	19 vs 15,5

como los CPT tienen un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes con DPM durante 4 a 12 semanas, pero no existen suficientes datos para extender esta afirmación más allá de los 3 meses del tratamiento ni para comparar ambas estrategias.

La desventaja más obvia de los CPT es el discomfort y la carga psicológica asociada a un drenaje permanente¹³³. Las contraindicaciones más frecuentes para su utilización son las coagulopatías, evidencia de una infección activa en la cavidad pleural o de organización del DP. La tasa de complicaciones derivadas de su mantenimiento oscila entre un 20 y un 40 % en las principales series¹³⁷. Las más frecuentes son: dolor leve durante el drenaje de líquido pleural (46 %), tos durante el drenaje (25 %) y aparición de loculaciones con necesidad de fibrinolisis (19 %)¹³⁷. El empiema tardío puede darse en un 8-13,5 % de los casos, así como la celulitis en la zona de inserción (3,6-11,5 %), si bien el desarrollo de una infección no implica necesariamente la retirada del catéter. Otros posibles efectos adversos son los desplazamientos / extracciones accidentales, obstrucción permanente del catéter, hemotórax y neumotórax. La diseminación tumoral en el trayecto del drenaje es una complicación rara¹³⁸.

Un CPT puede llevar a la pleurodesis espontánea. Porcel *et al.* obtienen una tasa de auto-pleurodesis del 50 % a los 50 días¹³⁷. En el ensayo aleatorizado ASAP se consiguió una tasa de auto-pleurodesis a las 12 semanas del 47 % con una evacuación diaria, frente a un 24 % al distanciar la frecuencia de drenaje a días alternos¹³⁹. Quedarían excluidos de esta dinámica los pacientes con pulmón atrapado, en los que una estrategia de evacuación tan frecuente puede generar dolor significativo.

Cabe mencionar la posibilidad de combinar un CPT con pleurodesis química. Destaca en esta dirección el trabajo de Bhatnagar,¹⁴⁰ un ensayo clínico aleatorizado (IPC-Plus) que demostró mejores tasas de pleurodesis y mejor calidad de vida en los pacientes a los que se instiló talco slurry a través del propio drenaje, en régimen ambulatorio. Transcurridos 35 días, el 43 % de los pacientes sometidos a talcaje había desarrollado una pleurodesis eficaz, frente al 23 % del grupo placebo.

Varios estudios han explorado también la combinación de toracoscopia-pleurodesis y CPT, siguiendo diferentes estrategias. Freeman *et al.*¹⁴¹

analizaron 60 pacientes sometidos a VATS: en 30 de ellos se colocó un CPT al finalizar el procedimiento y se compararon con 30 pleurodesis con talco poudrage mediante emparejamiento por puntuación de propensión. El grupo con CPT tuvo una menor morbilidad postquirúrgica y menor estancia hospitalaria. Al menos dos trabajos^{142,143} han estudiado la utilidad de colocar un CPT tras la pleurodesis toroscópica, en el mismo acto quirúrgico. Esto permite una estancia hospitalaria más corta (media de 3 vs. 9 días; $p=0,002$)¹⁴², la retirada precoz del drenaje en caso de conseguirse la sínfisis pleural (mediana de 7,5 días)¹⁴³ y el mantenimiento del mismo si persiste un débito elevado. También puede recurrirse a los DPT si en la toracoscopia se observa un pulmón atrapado o en pacientes con historia previa de pleurodesis fallida¹⁴⁴.

RECOMENDACIONES

- ✓ En el DPM, la colocación de un CPT puede aportar un éxito terapéutico similar a la pleurodesis química. (Calidad de la Evidencia ALTA).
- ✓ Las principales ventajas de los CPT frente a la pleurodesis química son una menor estancia hospitalaria y menor necesidad de intervenciones adicionales sobre la cavidad pleural. En cambio, la tasa de complicaciones (aunque no graves) es mayor. (Calidad de la Evidencia ALTA).
- ✓ La realización de toracoscopia con talco poudrage e instauración de un CPT en el mismo acto mejora la tasa de éxito y el tiempo en que se alcanza una pleurodesis respecto al CPT aislado. En caso de recidiva, la presencia del CPT evita tratamientos posteriores. (Calidad de la Evidencia BAJA).

► **Controversia clínica.** En pacientes con expectativa de respuesta al tratamiento sistémico antitumoral y DPM sintomático, ¿deben realizarse procedimientos definitivos (pleurodesis o catéter pleural tunelizado) inicialmente o debe realizarse una toracocentesis terapéutica y esperar al efecto del tratamiento sistémico?

Un escenario que se plantea con cierta frecuencia es el de pacientes con un DPM sintomático secundario a una neoplasia quimiosensible (cáncer de mama, carcinoma de pulmón de célula pequeña (CPCP) o neoplasias hematológicas, entre otras) o para la que existe una terapia diana (cáncer de

pulmón con mutaciones específicas). Se pueden considerar dos escenarios: 1) el DPM metastásico se diagnostica simultáneamente al tumor primario; y 2) el DPM aparece en el curso de una enfermedad neoplásica por la que el paciente ya ha recibido algún tratamiento sistémico. En el primer caso, se podría considerar que las metástasis pleurales podrían responder inicialmente al tratamiento sistémico antitumoral en un plazo corto, por lo que el DP podría manejarse inicialmente con una toracocentesis terapéutica o, alternativamente, plantearse un tratamiento definitivo del mismo mediante la inserción de un CPT o pleurodesis. En el segundo caso, la aparición del DPM traduce una progresión de la enfermedad y/o resistencia al tratamiento por lo que sería beneficiosa la aplicación de alguna técnica pleural definitiva.

Hasta la fecha, dada la escasa bibliografía, ninguna guía ha establecido recomendaciones al respecto. Si bien hay pequeñas series retrospectivas que recomiendan esperar al efecto del tratamiento sistémico antitumoral para valorar algún procedimiento definitivo en la pleural, otras manejan la cavidad pleural de forma definitiva desde el principio.

En neoplasias hematológicas, en general, se recomienda empezar con el tratamiento quimioterápico en pacientes con diagnóstico citológico y/o histológico^{17,145}, si bien en ciertas histologías, algunos trabajos recomiendan realizar algún procedimiento definitivo inicialmente. En una revisión de 185 pacientes diagnosticados de un linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), analizaron 24 pacientes con DPM. Observaron que aquellos que debutaban con DP al diagnóstico de su LDCBG presentaban mejor supervivencia que aquellos que lo desarrollaron durante la enfermedad, siendo el volumen de LP drenado > 200mL un factor de mal pronóstico (HR 1,9)³⁷. Los autores recomiendan que, en aquellos pacientes con DP en el contexto de un LDCBG, además del tratamiento sistémico, se lleve a cabo un tratamiento pleural definitivo.

Una serie retrospectiva analizó la supervivencia libre de progresión pleural (SLPP) en 108 pacientes con cáncer de mama y DPM¹⁴⁶. Dividieron la serie en dos grupos: pacientes en los que se aplicó tratamiento sistémico versus pacientes que recibieron

tratamiento sistémico junto con pleurodesis inicial. La mediana de SLPP fue mayor en aquellos a los que se les realizó pleurodesis (4,1 meses vs. 8,5m; $p < 0,01$; HR 0,24). Así mismo, en un estudio aleatorizado de 501 pacientes, en un análisis de subgrupos, la pleurodesis a través de VTC en pacientes con neoplasia de mama demostró mayor tasa de pleurodesis (82 % vs. 67 %; $p = 0,022$)⁸⁷.

El DPM puede ser con frecuencia la entidad de debut de un CP. En pacientes con CPCP parece que la actitud inicial pueda ser esperar al efecto del tratamiento sistémico dada su respuesta al tratamiento sistémico. Así, en un estudio retrospectivo de 373 con CPCP, 62 pacientes con DPM recibieron quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) como tratamiento inicial¹⁴⁷. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos: grupo A, que recibieron QT y RT; B, que no recibieron RT tras observarse la desaparición del DPM con QT; y C, aquellos que no recibieron RT y presentaban persistencia del DP a pesar del tratamiento QT. Se evidenció una resolución del DP tras la primera línea de tratamiento en el 55 % de los casos, observando una mejor supervivencia a los 2 años en aquellos pacientes que recibieron QT más RT (Grupo A, 38 %, Grupo B, 25 %, y Grupo C, 7 %).

En CPCNP no queda claro el manejo únicamente con tratamiento sistémico. Series retrospectivas han demostrado, con importantes sesgos de selección, el papel de la QT sistémica. Una serie que analizó 34 pacientes con adenocarcinoma y DPM que recibieron tratamiento con QT, reportó tasas de respuesta del DPM del 58,8 %¹⁴⁸. La adición de nuevas terapias al tratamiento sistémico estándar parece que mejora el control de los pacientes con CPCNP con DPM. Así, en una serie retrospectiva de 13 pacientes que recibieron Bevacizumab junto a QT, seis no fueron sometidos a pleurodesis¹⁴⁹. Sólo en un paciente no se pudo controlar el DPM. En un estudio prospectivo de 76 pacientes con CPCNP y DPM portadores de la mutación EGFR que no habían recibido tratamiento se aplicaron 2 líneas de tratamiento a los pacientes: inicialmente tratamiento oral con Gefitinib que se continuó hasta el desarrollo de toxicidad no aceptable, progresión de la enfermedad o abandono del paciente; aquellos que recidivaron, recibieron una segunda línea constituida por pleurodesis por VTC más QT con

Carboplatino y Paclitaxel⁸⁶. Setenta pacientes presentaron respuesta completa (RC) (desaparición del DP al menos tres meses) o parcial (RP) (desaparición de más del 50 % del DP al menos tres meses), con una tasa de respuesta global del 92,1 % y una mediana de SLP 15 meses. Entre los 70 pacientes con RC y RP, 48 progresaron, siendo el DPM la forma de progresión más frecuente. Se realizaron 33 pleurodesis por VTC con una tasa de RC de 21 pacientes y RP en 12, con una tasa de respuesta global del 94 %. Los autores argumentan que el beneficio añadido por la pleurodesis con talco a través de CVT depende del momento en el que se lleve a cabo, optando por aplicarla cuando el tratamiento con el inhibidor de la tirosin-kinasa (ITK) fracase. Otra serie analizó 86 pacientes con CPCNP y DPM con resistencia adquirida a EGFR-ITK, de los que 47 de ellos recibieron Bevacizumab junto a ITK frente a 39 que recibieron Bevacizumab más QT¹⁵⁰. La tasa global de respuesta fue del 90,7 %, siendo en el primer grupo mayor (89,4 % vs. 64,1 %; $p = 0,005$) y con mejor SLP (mediana 6,3 vs. 4,8 meses; $p = 0,042$). No obstante, la SG fue similar en ambos grupos. Recientemente se ha publicado un estudio de cohortes entre pacientes con DPM al diagnóstico del CPCNP¹⁵¹. La cohorte estaba compuesta por 233 pacientes, 127 con CPCNP con mutaciones oncogénicas que recibieron tratamiento oral dirigido, 34 pacientes sin mutaciones que recibieron tratamiento sistémico y 71 pacientes con tratamiento paliativo. Entre aquellos pacientes que recibieron tratamiento precoz del DP con pleurodesis con talco, la necesidad de una reintervención de éste fue menor. Así, en el grupo de pacientes con mutaciones, el 23,5 % de los pacientes con mutaciones a los que se les realizó tratamiento pleural precoz precisó una reintervención pleural frente a 53,8 % ($p = 0,002$). En los grupos de pacientes sin mutaciones que recibieron tratamiento sistémico y paliativo, dichos resultados se mantuvieron (0 % vs. 52,5 %; $p = 0,003$; y 18 % vs. 56,7 %; $p = 0,024$; respectivamente).

En los últimos años, se están llevando a cabo ensayos que valoran la eficacia de los tratamientos intrapleurales con terapias dirigidas en pacientes con DPM¹⁵²⁻¹⁵⁶, si bien queda por definir los beneficios de dichas terapias en pacientes con CPCNP.

La guía de la ATS establece que no pueden sacarse conclusiones sólidas en cuanto al valor del tratamiento sistémico en el paciente con DPM¹². Por ello, dado que no parece que el tratamiento intervencionista habitual del DPM implique un riesgo asociado al paciente, recomiendan que dicha actitud sea el tratamiento de primera línea.

En relación a la seguridad en la aplicación de tratamientos sistémicos antitumorales en pacientes portadores de CPT, distintas series han mostrado perfiles de seguridad que permiten la aplicación de dichos tratamientos en estos pacientes. Un estudio analizó las complicaciones derivadas del uso de CPT en 78 pacientes con DPM secundario a distintos tipos de neoplasia¹⁵⁷. Siete pacientes (9 %) desarrollaron infecciones, recibiendo sólo uno de ellos QT durante el tiempo que llevó el CPT. En un estudio en 207 pacientes con carcinoma de mama portadores de CPT, el riesgo de infección asociada al mismo entre aquellos que recibieron QT y los que no, no mostró diferencias significativas (RR 0,57; $p = 0,48$)¹⁵⁸. Otros dos estudios en neoplasias hematológicas presentaron resultados similares en cuanto a complicaciones^{159,160}. Recientemente, un estudio retrospectivo multicéntrico analizó la relación entre el uso de tratamientos antineoplásicos y el estado de inmunocompetencia con la tasa de infecciones en pacientes portadores de CPT con DPM y DPPM¹⁶¹. En 1.328 pacientes se colocaron 1.408 CPT. Un 83 % (828 pacientes) de los mismos recibió tratamiento con algún antineoplásico. La tasa de infecciones global fue del 7 % (89 pacientes), recibiendo un 65 % (58/89) tratamiento antineoplásico, de los cuales un 16 % (9/58) eran inmunocomprometidos. Se estratificaron en dos grupos a los pacientes: 1) aquellos sometidos a tratamiento antineoplásico frente a los que no; 2) aquellos con estado de inmunosupresión frente a los que no. No hubo diferencias en la tasa de infecciones entre grupos, que osciló entre 6-7 %. Al realizar el análisis univariante y multivariante, el tiempo de duración del CPT fue el único factor que asoció a un mayor riesgo de infección, (HR 1,03; $p = 0,013$). Sin embargo, ni el tratamiento antineoplásico ni el estado de inmunocompetencia se relacionaron con el riesgo de desarrollar una infección asociada a CPT (HR 0,82; $p = 0,419$; y HR 1,14; $p = 0,690$, respectivamente).

RECOMENDACIONES

- ✓ En pacientes con DPM sintomático de debut en una neoplasia con expectativas de respuesta al tratamiento sistémico antitumoral, la intervención precoz sobre el DPM puede disminuir procedimientos posteriores. (Calidad de la Evidencia BAJA).
- ✓ No parece que el tratamiento sistémico antitumoral aumente el riesgo de complicaciones infecciosas relacionadas con los CPT, por lo que su uso parece recomendable para el manejo del DPM. (Calidad de la Evidencia MUY BAJA).

► **Controversia clínica.** ¿Cuál debe ser la frecuencia de drenaje de un catéter pleural tunelizado en pacientes con DPM?

Para muchos pacientes con DPM a los que se les somete a la colocación de un CPT, no solo la mejoría de la disnea y de la calidad de vida son un objetivo terapéutico, sino también la retirada del CPT en el plazo más breve posible. Cuanto menos tiempo se lleve el CPT, menores serán los costes (p.ej. ahorro en botellas de recolección y tiempo de personal de enfermería) y las potenciales complicaciones derivadas del mismo (p.ej., infecciones).

Se desconoce cuál debe ser el esquema de drenaje idóneo del CPT. En la práctica existen dos opciones: 1) drenaje basado en los síntomas, lo cual suele comportar 2 o 3 procedimientos a la semana; y 2) drenaje intensivo o diario. Los ensayos ASAP¹³⁹ y AMPLE²¹⁶² evaluaron cuál de estas dos estrategias consigue un mayor grado de autopleurodesis y, en consecuencia, de retirada del CPT. En el estudio ASAP se randomizaron 149 pacientes hacia un drenaje intensivo del CPT (diario) o estándar (cada 2 días)¹³⁹. Se consiguió un mayor porcentaje de autopleurodesis en la rama de drenaje intensivo (47% vs. 24% a las 12 semanas), y además ésta se produjo de forma más precoz en comparación con la rama estándar (54 vs. 90 días). El estudio AMPLE-2 no mostró diferencias en una escala analógica visual de disnea durante los 2 meses que siguieron a la randomización de 87 pacientes con CPT: 43 se sometieron a drenaje diario y en el CPT se drenó sólo cuando aparecían síntomas¹⁶². Además, un mayor porcentaje de sujetos de la rama de tratamiento intensivo alcanzaron una pleurodesis espontánea a los 2 meses que aquellos que siguieron un drenaje estándar (37,2% vs. 11,4%).

Otra aproximación que reduce el tiempo de pleurodesis es la instilación de talco a través del

CPT. El estudio IPC-plus investigó si 4 g de talco slurry administrados a través del CPT eran más efectivos en inducir pleurodesis que el uso de un CPT aisladamente, utilizando un régimen de al menos 2 drenajes semanales en ambos grupos¹⁴⁰. En efecto, una pleurodesis exitosa a la quinta semana de randomización se alcanzó en el 43% del grupo de talco slurry frente al 23% del grupo placebo.

RECOMENDACIÓN

- ✓ Los regímenes de drenaje intensivo (diario) del CPT y/o la instilación de talco a través del mismo aceleran el proceso de pleurodesis y, por consiguiente, la retirada del catéter. Este objetivo, además del alivio de la disnea, puede considerarse por parte del paciente como prioritario. (Calidad de la Evidencia MODERADA).

Otras opciones quirúrgicas: pleurectomía

La pleurectomía total o subtotal (resección de la pleura parietal y visceral) y la decorticación (extirpación de la coraza fibrosa de la pleura visceral) pueden ser útiles para el control del DPM. Generalmente suele limitarse su uso a casos en los que ha fallado la pleurodesis química o en los que existe atrapamiento pulmonar sintomático. Esta limitación está basada en que se trata de un procedimiento invasivo que precisa un tiempo prolongado de recuperación y para el que no existe evidencia científica de su superioridad frente a otros tratamientos menos invasivos.

Varias series de casos publicadas hace unos años sugieren que la pleurectomía parcial y total son tratamientos efectivos para el DPM, ya que se reduce la carga tumoral y se elimina la fuente de exudación. Se considera poco apropiada la realización de este procedimiento por toracotomía dada la morbilidad asociada a esta vía de abordaje, el tiempo de recuperación necesario y la corta esperanza de vida de estos pacientes^{75,163,164}.

En la serie publicada por Kara, 19 pacientes con DPM refractario a otros tratamientos se sometieron a pleurectomía videotoracoscópica uniportal. En 2 de estos pacientes se realizó además decorticación por atrapamiento pulmonar. No se observó morbilidad asociada al procedimiento, consiguiéndose la resolución del derrame hasta en el 91,4% de los casos¹⁶⁵.

Un estudio no aleatorizado comparando pleurodesis con talco, abrasión pleural y pleurectomía en pacientes con DPM realizados tanto por toracotomía como por videotoroscopia demostró que existía mayor morbimortalidad intrahospitalaria en aquellos pacientes tratados con pleurectomía, especialmente cuando se asociaba a toracotomía. Sin embargo, no existían diferencias en la tasa de recidiva del derrame entre los diferentes procedimientos tras 3 meses de seguimiento¹⁶⁶.

Tratamiento sistémico del derrame pleural maligno

El DPM puede representarse como el debut de la enfermedad neoplásica o bien desarrollarse a lo largo de su evolución, empeorando el pronóstico y la sintomatología/calidad de vida del paciente. Dado que la enfermedad tumoral de base y sus opciones terapéuticas definen la expectativa vital del paciente, el tratamiento sistémico debe abordarse en conjunto con el del DPM^{11,12,75,167}.

El abordaje local del DPM mejora el estado general del paciente, garantiza una ventana de oportunidad para tratar la neoplasia y permite obtener muestras que definen la histología del tumor y la presencia de dianas terapéuticas. Sin embargo, salvo en contadas ocasiones, el tratamiento sistémico rara vez consigue la curación de la enfermedad metastásica.

Sin embargo, el mayor conocimiento de la biología tumoral, la mejora de los tratamientos de soporte, las combinaciones más eficaces de fármacos, el desarrollo de fármacos dirigidos y la aplicación de inmunoterapia consiguen por lo general: 1) reducir la cuantía e incidencia del DPM; 2) incrementar la supervivencia media del paciente con cáncer y 3) mejorar su calidad de vida.

La potencial quimiosensibilidad del tumor de base (cáncer de mama, ovario, linfomas, tumores germinales o microcíticos de pulmón), la respuesta o el número de tratamientos previos dirigidos y la presencia de eventuales dianas terapéuticas (p. ej. mutaciones EGFR o BRAF, traslocaciones ALK, amplificación HER2) son factores a tener en cuenta a la hora de recomendar un tratamiento sistémico. De hecho, incluso en tumores menos quimiosensibles, puede existir una respuesta inicial que redunde en beneficio del paciente, especialmente ahora que

se desarrollan nuevas alternativas con inmunoterapia o antiangiogénicos^{120,168-171}.

Por tanto, siempre que el paciente no presente un mal estado general y se estime la posibilidad de respuesta, el tratamiento sistémico debe contemplarse en conjunto con el local y no postergarse innecesariamente^{11,12,75,167}, considerando tres grupos de factores: 1) los relacionados con el paciente (comorbilidad previa, edad, situación funcional, hábitat y soporte, preferencias respecto al tratamiento); 2) los referentes al DPM en sí (cuantía, velocidad de instauración, sintomatología, localización, toracocentesis previas, naturaleza, necesidad de biopsia, reexpansión pulmonar); y 3) los relacionados con la neoplasia subyacente (origen e histología, sensibilidad esperada al tratamiento sistémico, pronóstico, presencia de dianas para tratamientos dirigidos, líneas previas de tratamiento y respuesta)^{120,168,169,172-175}.

Por lo general, existen tratamientos sistémicos efectivos para los principales tumores sólidos implicados en el desarrollo de DPM. Dentro del cáncer de pulmón no microcítico metastásico, distinguimos subgrupos de pacientes desde el punto de vista terapéutico. Aquellos con alteraciones sensibilizantes del EGFR, BRAF, ROS-1 o ALK, por ejemplo, deberían ser tratados con terapias específicas, en tanto que el resto son candidatos al tratamiento con quimio y/o inmunoterapia^{169,174}. En el cáncer microcítico de pulmón, el tratamiento sistémico con quimioterapia basada en platino a la que pudiera asociarse inmunoterapia es la primera línea de tratamiento recomendada¹⁷⁵. En el cáncer de mama, debemos decidir el tratamiento en virtud de la expresión de receptores hormonales y HER2 en el tumor, con distintas combinaciones de maniobras hormonales, inhibición de ciclinas, fármacos anti-HER2 o quimioterapia convencional para el tratamiento^{168,173}.

La radioterapia, con escaso papel en el tratamiento del DPM metastásico, ha sido utilizada en el tratamiento de tumores primarios como el mesotelioma maligno y en el tratamiento del DPM asociado a cánceres de pulmón, mama o linfomas localmente avanzados o con importante afectación ganglionar^{120,168-175}.

Aparte del beneficio que combinaciones de inmunoterapia o nuevos fármacos dirigidos pudieran añadir a la quimioterapia convencional^{120,168-17}, la adición de fármacos antiangiogénicos, pudiera

resultar beneficiosa en pacientes con DPM por cáncer de pulmón no microcítico no escamoso o con mesotelioma maligno, aunque esta última indicación no está disponible en España¹⁷¹.

Tanto los antiangiogénicos como otras quimioterapias convencionales con o sin hipertermia han sido aplicadas por vía intrapleurales a través de catéteres en ensayos fase I y II, reportando una considerable tasa de respuestas y de control del derrame. Sin embargo, hasta el momento, ninguna ha sido directamente comparada con terapias sistémicas o tratamientos clásicos locales del DPM en ensayos fase III prospectivos y, por tanto, no deben ser recomendados fuera del contexto del ensayo clínico.

Cuidados paliativos y derrame pleural maligno

El DPM origina síntomas que interfieren la calidad de vida del paciente, siendo los más frecuentes la disnea, la tos y el dolor. Es importante considerar, en estos casos, que el DPM es uno entre otros múltiples factores que contribuyen a la aparición y el mantenimiento de estos síntomas, tanto más cuanto más avanzada se encuentre la enfermedad oncológica.

En ninguna de las guías revisadas^{11,12,77,176-178} existen referencias a la conducta a seguir en caso de que el manejo del DPM no mejore la sintomatología del paciente o si su situación clínica desaconseja medidas agresivas por el mal pronóstico a corto plazo.

En este marco planteamos si la sedación paliativa está justificada clínica y éticamente tras el fracaso del resto de medidas terapéuticas.

► **Controversia clínica.** ¿La sedación paliativa está justificada clínica y éticamente tras el fracaso del resto de medidas terapéuticas?

La sedación paliativa se define como la disminución deliberada del nivel de conciencia del enfermo mediante la administración de los fármacos apropiados con el objetivo de evitar un sufrimiento intenso causado por uno o más síntomas refractarios¹⁷⁹⁻¹⁸¹.

Entendemos por síntoma refractario aquel que no puede ser adecuadamente controlado con los tratamientos disponibles, aplicados por médicos expertos, en un plazo de tiempo razonable. En estos casos el alivio del sufrimiento del enfermo requiere la disminución de la conciencia.

Los trabajos centrados en la sedación paliativa, en su mayoría son revisiones sistemáticas o narrativas, opiniones de expertos, estudios cualitativos con profesionales y estudios descriptivos retrospectivos. En ningún caso se contempla el DPM propiamente dicho como motivo de sedación. No obstante, sí señalan a la disnea refractaria como causa justificada de sedación, en una de cada dos o tres sedaciones¹⁸²⁻¹⁸⁴, destacando que la ambigüedad de los términos, en especial el de «síntoma refractario», dificulta la aproximación terapéutica al problema y la comparación de resultados¹⁸²⁻¹⁸⁵.

La sedación paliativa está justificada clínicamente en el caso de un paciente con disnea (de cualquier etiología y/o multifactorial) tras el fracaso del resto de medidas terapéuticas y en el marco de una enfermedad avanzada con un pronóstico vital de horas o días. Ello significa que hemos agotado las medidas proporcionadas disponibles a nuestro alcance, incluido el uso de morfina a dosis adecuadas para el control del dolor y la disnea¹⁸⁶. Consideramos dosis adecuadas de morfina aquellas proporcionadas a la intensidad del síntoma. En pacientes que no han recibido un tratamiento previo con opioides iniciaríamos el tratamiento con dosis de 5 mg/4h subcutánea o endovenosa (2,5 mg/4h subcutáneas en el caso de los pacientes ancianos caquéticos o con insuficiencia renal o hepática). En el caso de los pacientes en tratamiento con opioides, nuestra recomendación es incrementar la dosis total en un 30 %.

Desde el punto de vista ético, siguiendo los principios de beneficencia y no maleficencia, el uso de la sedación paliativa constituye una medida adecuada cuando el síntoma no puede ser controlado por otro medio¹⁸⁷. Siguiendo el principio de autonomía, el paciente debe participar en la toma de decisiones, aunque la mayoría se encuentra en condiciones de suma fragilidad física y cognitiva que complican la situación. En el caso de que el paciente no pueda expresar su opinión es aceptable contar con el acuerdo del entorno familiar. De acuerdo con el principio de equidad/justicia, el acceso a cuidados paliativos y a una sedación paliativa debería ser una medida disponible para todos los pacientes con disnea refractaria.

Para realizar una sedación éticamente justificada debemos ajustar las dosis de la medicación a las necesidades de cada paciente. No existen recetas

preestablecidas ya que deberemos considerar: la talla y peso del paciente, la edad y los fármacos y dosis previamente utilizados para el control de la disnea y cuyo fracaso motiva la sedación^{188,189}.

En el caso de los pacientes en un entorno hospitalario y con una vía venosa disponible, la vía de elección para la sedación será la intravenosa. En el caso de no disponer de una vía venosa o en el ámbito domiciliario la vía subcutánea resulta también eficaz para este procedimiento y es menos invasiva¹⁹⁰.

Respeto a los fármacos a utilizar, es importante mantener o incrementar las dosis de morfina, pero administrarla en perfusión continua para evitar los efectos pico y valle a nivel plasmático. Con el objetivo de disminuir el nivel de conciencia y así rebajar el sufrimiento, asociaremos a la morfina, midazolam en dosis de partida de 0,1-0,3 mg/Kg y día en 100 cc de suero fisiológico a pasar inicialmente a un ritmo de 4 ml/h que iremos incrementando en función de las necesidades de confort del paciente^{188,189,191}.

En presencia de estertores respiratorios se puede asociar a la combinación anterior butilbromuro de escopolamina (Buscapina®) o escopolamina bromhidrato^{189,191}.

En caso de sedación paliativa es importante revisar además todo el tratamiento retirando aquellos fármacos que ya no serán útiles para el paciente y clarificando con la familia la conducta a seguir en lo relacionado con la alimentación e hidratación del paciente^{189,191}.

RECOMENDACIÓN

- ✓ La sedación paliativa está justificada clínica y éticamente en el caso de síntomas asociados al DPM refractario, tras el fracaso del resto de medidas terapéuticas, en el paciente en situación de enfermedad avanzada y mal pronóstico vital a corto plazo (Calidad de la Evidencia: BAJA).

PRONÓSTICO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO

La orientación terapéutica del DPM viene determinada, en gran medida por el pronóstico del paciente. Así, en pacientes con un pronóstico limitado el objetivo fundamental de nuestra actuación sería mejorar al máximo su situación basal maximizando el confort psico-social. Por el contrario, en individuos con mayor esperanza de vida podríamos plantear actitudes más invasivas.

Han sido múltiples los estudios publicados en busca de factores pronósticos de supervivencia en pacientes afectados de DPM: desde el tamaño del derrame^{192,193}, valores bioquímicos del líquido pleural como el pH^{192,194,195} o la LDH^{192,196}, sistemas de puntuación basados en mediadores inflamatorios¹⁹⁷⁻²⁰⁰, el

Tabla 6. Cálculo del Score LENT y Categorías

Cálculo de Score Lent		
	Variable	Puntuación
L	LDH en líquido pleural (ui/l)	
	< 1.500	0
	> 1.500	1
E	ECOG	
	0	0
	1	1
	2	2
	3-4	3
N	NLR	
	< 9	0
	> 9	1
T	Estirpe tumoral	
	Tumores de bajo riesgo • MESOTELIOMA • Neoplasias hematológicas	0
	Tumores de riesgo moderado • Cáncer de mama • Cáncer ginecológico • Carcinoma de células renales	1
	Tumores de alto riesgo • Cáncer de pulmón • Otros tipos de cánceres	2
Categorías de riesgo		Puntuación total
Bajo riesgo		0-1
Riesgo moderado		2-4
Riesgo elevado		5-7

LDH: lactato deshidrogenasa; NLR: ratio neutrófilos/linfocitos.

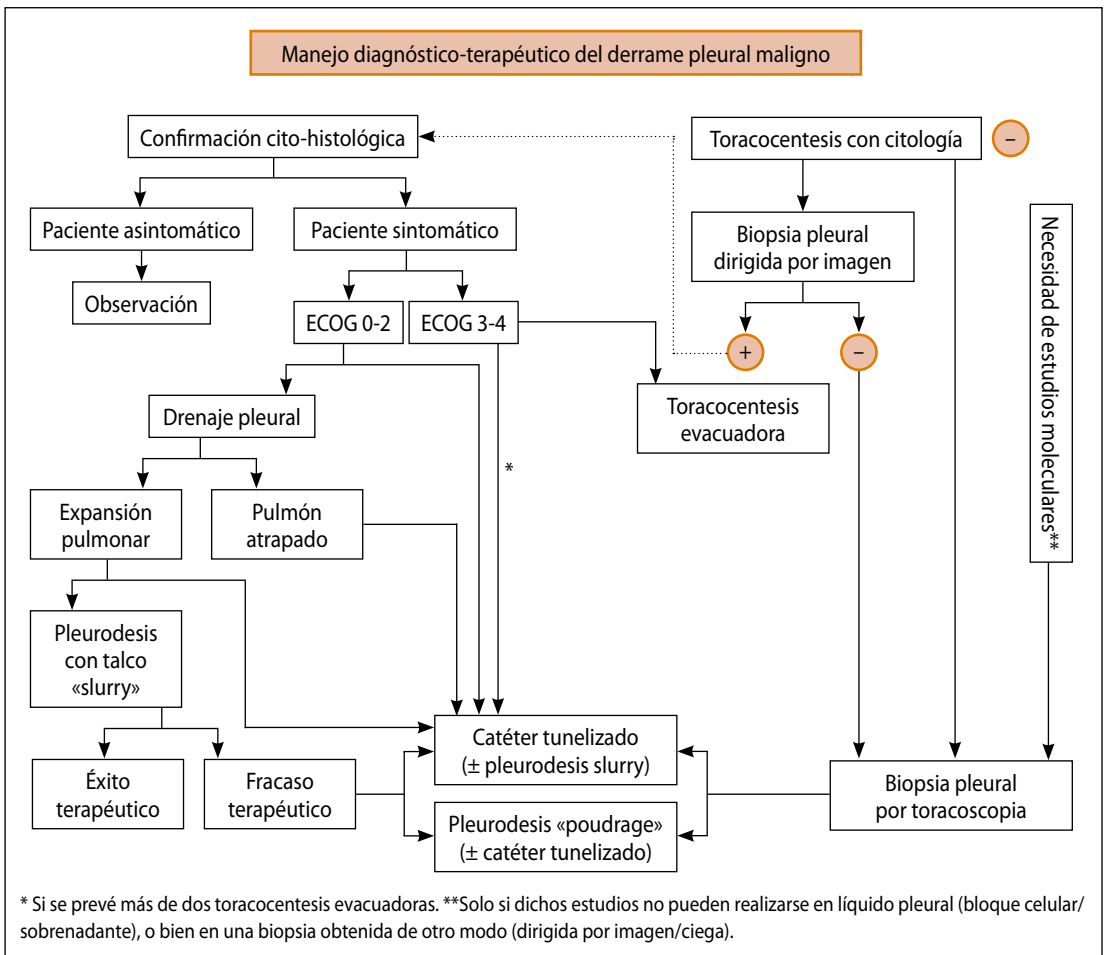
tipo histológico^{192,201,202} y, en los últimos años, factores genéticos y moleculares^{203,204,213,205-212}, entre otros²¹⁴⁻²¹⁶.

En esta línea, se han propuesto distintos sistemas de puntuación pronóstica del DPM. Sin embargo, sólo uno ha sido validado de forma externa: el sistema de puntuación LENT¹⁶⁷. Esta clasificación se desarrolló a partir de tres cohortes prospectivas de tres países distintos incluyendo un total de 789 pacientes. Se analizaron distintos potenciales factores pronósticos y aquellos que presentaron una asociación independiente con la supervivencia, fueron incluidos en el análisis multivariante. Las variables seleccionadas fueron el valor de la LDH líquido pleural, el ECOG PS del paciente, la ratio entre los neutrófilos y los linfocitos en sangre (NLR) y la estirpe tumoral. Los pacientes fueron divididos

en tres grupos basándose en su puntuación en el momento del diagnóstico del DPM: bajo riesgo (0-1 punto), riesgo moderado (2-4 puntos) y alto riesgo (5-7 puntos) (Tabla 6). El estadístico C de Harrell para el modelo fue 0,71. Así, los pacientes con riesgo moderado y riesgo elevado dentro del score tuvieron una HR (IC95%) de mortalidad de 1,49 (1,03-2,15) y 5,97 (3,58-9,97) respectivamente. El score LENT fue validado con una segunda cohorte de 66 pacientes obteniéndose resultados muy similares.

El score LENT se ha establecido como una herramienta útil, sencilla y precisa en la toma de decisiones sobre el DPM. Así, en pacientes con puntuaciones más elevadas se podrían plantear actitudes más invasivas que en aquellos con puntuaciones más bajas y, por tanto, peor pronóstico.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO



RESUMEN DE RECOMENDACIONES

► **Controversia clínica.** En pacientes con DPM, la biopsia pleural cerrada en comparación con la videotoroscopia, ¿consigue muestras histológicas diagnósticas?

RECOMENDACIONES

- ✓ La biopsia pleural cerrada con aguja bajo control de imagen es la prueba de elección ante un derrame sospechoso de malignidad con toracocentesis negativa, si existen áreas de engrosamiento pleural, nodularidad o masas pleurales. (Calidad de la Evidencia MODERADA).
- ✓ La biopsia por toracoscopia es la prueba diagnóstica de elección tras biopsias pleurales no diagnósticas, o en casos donde no se evidencien nódulos, engrosamientos o masas pleurales en las pruebas de imagen. (Calidad de la Evidencia MODERADA).
- ✓ La biopsia por toracoscopia permite la realización de una pleurodesis durante el procedimiento, con una alta tasa de éxito. (Calidad de la Evidencia BAJA).

► **Controversia clínica.** En pacientes con DPM, ¿es necesaria la evacuación del derrame o es la observación una opción?

RECOMENDACIONES

- ✓ No se recomienda la evacuación del DPM en pacientes asintomáticos, ya que implica un riesgo asociado al procedimiento invasivo, sin beneficio clínico alguno. (Calidad de la Evidencia BAJA).

► **Controversia clínica.** En los pacientes con DPM a los que se realiza una toracocentesis evacuadora, ¿el uso de la manometría pleural es útil para predecir la presencia de un pulmón atrapado o no-expansible, así como para evitar el edema post-reexpansión?

RECOMENDACIONES

- ✓ La toracocentesis terapéutica en el DPM tiene un alto índice de recurrencias a corto plazo, por lo que no se recomienda como única maniobra terapéutica cuando la expectativa de vida es superior al mes. (Calidad de la Evidencia ALTA).
- ✓ No se recomienda evacuar más de 1,5 litros en un único procedimiento por el riesgo de EPR. (Calidad de la Evidencia BAJA).
- ✓ La manometría pleural durante la toracocentesis terapéutica es potencialmente útil para predecir un pulmón atrapado lo que contraindicaría un intento de pleurodesis. (Calidad de la Evidencia BAJA).

► **Controversia clínica.** ¿Cuál es la actitud a seguir ante un pulmón atrapado diagnosticado tras la colocación de un drenaje pleural?

RECOMENDACIONES

- ✓ En pacientes con DPM sintomático y pulmón atrapado o fracaso en la pleurodesis se recomienda el empleo de catéteres pleurales tunelizados (Calidad de la Evidencia BAJA).
- ✓ El empleo de agentes fibrinolíticos no presenta efectos en cuanto a disnea o éxito en la pleurodesis, pero si se relaciona con una disminución del derrame pleural y de la estancia hospitalaria (Calidad de la Evidencia BAJA).

► **Controversia clínica.** ¿Cuándo está indicada la pleurodesis con talco mediante slurry y cuando poudrage?

RECOMENDACIONES

- ✓ Los catéteres de calibre fino ($\leq 14\text{Fr}$) deberían ser la primera opción para el drenaje del DPM en el contexto de una pleurodesis a pie de cama (Calidad de la Evidencia ALTA).
- ✓ No se han demostrado diferencias en la efectividad de la pleurodesis con talco poudrage respecto a la pleurodesis con talco slurry, ni tampoco en la mortalidad. (Calidad de la Evidencia ALTA).
- ✓ La decisión de realizar una pleurodesis con talco slurry o poudrage dependerá de factores relacionados con el paciente (drenaje pleural ya colocado), de la disponibilidad y experiencia con la toracoscopia y de la necesidad de obtener material para estudios moleculares cuando otras muestras (líquido pleural, biopsia cerrada o guiada por imagen) han sido insuficientes. (Calidad de la Evidencia MUY BAJA).

► **Controversia clínica.** ¿Qué actitud hay que seguir ante un fallo de la pleurodesis?

RECOMENDACIONES

- ✓ Ante fracaso de la pleurodesis, pulmón atrapado o derrames localizados, se recomienda el uso de CPT frente a una nueva pleurodesis con talco por cualquier método valorando previamente la localización de la recidiva y la situación del paciente. (Calidad de Evidencia BAJA).
- ✓ La toracoscopia es una alternativa en casos de fracaso de la pleurodesis previa, pudiendo volver a aplicarse talco en polvo para conseguir sínfisis pleural. (Calidad de la Evidencia MUY BAJA).

► **Controversia clínica.** En pacientes con el diagnóstico de derrame pleural maligno, la colocación de un catéter permanente ¿puede aportar similar éxito terapéutico a la pleurodesis?

RECOMENDACIONES

- ✓ En el DPM, la colocación de un CPT puede aportar un éxito terapéutico similar a la pleurodesis química. (Calidad de la Evidencia ALTA).
- ✓ La realización de una videotoroscopia con talco poudrage e instauración de un CPT en el mismo acto mejora la tasa de éxito y el tiempo en que se alcanza una pleurodesis respecto al CPT aislado. En caso de recidiva, la presencia del CPT evita tratamientos posteriores. (Calidad de la Evidencia BAJA).
- ✓ Las principales ventajas de los CPT frente a la pleurodesis química son una menor estancia hospitalaria y menor necesidad de intervenciones adicionales sobre la cavidad pleural. En cambio, la tasa de complicaciones (aunque no graves) es mayor. (Calidad de la Evidencia ALTA).

► **Controversia clínica.** En pacientes con expectativa de respuesta al tratamiento sistémico antitumoral y DPM sintomático, ¿deben realizarse procedimientos definitivos (pleurodesis o catéter pleural tunelizado) inicialmente o debe realizarse una toracocentesis terapéutica y esperar al efecto del tratamiento sistémico?

RECOMENDACIONES

- ✓ En pacientes con DPM sintomático de debut en una neoplasia con expectativas de respuesta al tratamiento sistémico antitumoral, la intervención precoz sobre el DPM puede disminuir procedimientos posteriores. (Calidad de la Evidencia BAJA).
- ✓ No parece que el tratamiento sistémico antitumoral aumente el riesgo de complicaciones infecciosas relacionadas con los CPT, por lo que su uso parece recomendable para el manejo del DPM. (Calidad de la Evidencia MUY BAJA).

► **Controversia clínica.** ¿Cuál debe ser la frecuencia de drenaje de un catéter pleural tunelizado en pacientes con DPM?

RECOMENDACIÓN

- ✓ Los regímenes de drenaje intensivo (diario) del CPT y/o la instilación de talco a través del mismo aceleran el proceso de pleurodesis y, por consiguiente, la retirada del catéter. Este objetivo, además del alivio de la disnea, puede considerarse por parte del paciente como prioritario. (Calidad de la Evidencia MODERADA).

► **Controversia clínica.** ¿La sedación paliativa está justificada clínica y éticamente tras el fracaso del resto de medidas terapéuticas?

RECOMENDACIÓN

- ✓ La sedación paliativa está justificada clínica y éticamente en el caso de síntomas asociados al DPM refractario, tras el fracaso del resto de medidas terapéuticas, en el paciente en situación de enfermedad avanzada y mal pronóstico vital a corto plazo. (Calidad de la Evidencia: BAJA).

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.* 2016;(5):CD010529.
2. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(5):161-5.
3. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(5):1987-2001.
4. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, Chapman SJ, Davies RJO, Downer NJ, et al. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax.* 2010;65(Suppl 2):ii54 LP-ii60.
5. Sears D, Hajdu SI. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol.* 1987;31(2):85-97.
6. DiBonito L, Falconieri G, Colautti I, Bonifacio D, Dudine S. The positive pleural effusion. A retrospective study of cytopathologic diagnoses with autopsy confirmation. *Acta Cytol.* 1992;36(3):329-32.
7. Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer.* 1985;56(4):905-9.
8. Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopatho-

- logy in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest*. 1975;67(5):536-9.
9. Heffner JE, Heffner JN, Brown LK. Multilevel and Continuous Pleural Fluid pH Likelihood Ratios for Evaluating Malignant Pleural Effusions. *Chest*. 2003;123(6):1887-94.
 10. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii32-40.
 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 Cardio-Thoracic Surg*. 2019;55(1):116-32.
 12. 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*. 2018;198(7):839-49.
 13. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94.
 14. Light RW, Hamm H. Malignant pleural effusion: would the real cause please stand up? *Eur Respir J*. 1997;10(8):1701-2.
 15. Rodríguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, López Mejías J. Pleural metastatic tumours and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. *Eur Respir J*. 1989;2(4):366-9.
 16. Stathopoulos GT, Kalomenidis I. Malignant pleural effusion: tumor-host interactions unleashed. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(6):487-92.
 17. Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS, Bouros D. Pleural Effusions in Hematologic Malignancies. *Chest*. 2004;125(4):1546-55.
 18. Wang Z, Wu YB, Xu LL, Jin ML, Diao XL, Wang XJ, et al. Diagnostic value of medical thoracoscopy in malignant pleural effusion induced by non-Hodgkin's lymphoma. *Oncol Lett*. 2017;14(6):8092-9.
 19. Soni A, Ren Z, Hameed O, Chanda D, Morgan CJ, Siegal GP, et al. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *Am J Clin Pathol*. 2015;143(4):471-8.
 20. Muruganandan S, Azzopardi M, Thomas R, Fitzgerald DB, Kuok YJ, Cheah HM, et al. The Pleural Effusion And Symptom Evaluation (PLEASE) study of breathlessness in patients with a symptomatic pleural effusion. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1900980.
 21. Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest*. 2003;124(3):978-83.
 22. Porcel JM, Gasol A, Bielsa S, Civit C, Light RW, Salud A. Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions. *Respirology*. 2015;20(4):654-9.
 23. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson F V. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax*. 2009;64(2):139-43.
 24. Laursen CB, Clive A, Hallifax R, Pietersen PI, Asciak R, Davidsen JR, et al. European Respiratory Society Statement on Thoracic Ultrasound. *Eur Respir J*. 2020 Oct 8;Epub ahead of print.
 25. Bugalho A, Ferreira D, Dias SS, Schuhmann M, Branco JC, Marques Gomes MJ, et al. The diagnostic value of transthoracic ultrasonographic features in predicting malignancy in undiagnosed pleural effusions: a prospective observational study. *Respiration*. 2014;87(4):270-8.
 26. Piskac Zivkovic N, Cikara I, Novak NP, Brkljacic B, Tudoric N. A Retrospective Study of Ultrasound Characteristics and Macroscopic Findings in Confirmed Malignant Pleural Effusion. *Pulm Med*. 2019;2019:1-6.
 27. Corcoran JP, Hallifax RJ, Mercer RM, Yousuf A, Asciak R, Hassan M, et al. Thoracic Ultrasound as an Early Predictor of Pleurodesis Success in Malignant Pleural Effusion. *Chest*. 2018;154(5):1115-20.
 28. Salamonsen MR, Lo AKC, Ng ACT, Bashirzadeh F, Wang WYS, Fielding DIK. Novel use of pleural ultrasound can identify malignant entrapped lung prior to effusion drainage. *Chest*. 2014;146(5):1286-93.
 29. Aguilera Garcia Y, Palkar A, Koenig SJ, Narasimhan M, Mayo PH. Assessment of Diaphragm Function and Pleural Pressures During Thoracentesis. *Chest*. 2020;157(1):205-11.
 30. Arenas-Jiménez JJ, García-Garrigós E, Escudero-Fresneda C, Sirera-Matilla M, García-Pastor I, Quirce-Vázquez A, et al. Early and delayed phases of contrast-enhanced CT for evaluating patients with malignant pleural effusion. Results of pairwise comparison by multiple observers. *Br J Radiol*. 2018;91(1089):20180254.
 31. Tsim S, Stobo DB, Alexander L, Kelly C, Blyth KG. The diagnostic performance of routinely acquired and reported computed tomography imaging in patients presenting with suspected pleural malignancy. *Lung Cancer*. 2017;103:38-43.
 32. Corcoran JP, Acton L, Ahmed A, Hallifax RJ, Psallidas I, Wrightson JM, et al. Diagnostic value of radiological imaging pre- and post-drainage of pleural effusions. *Respirology*. 2016;21(2):392-5.
 33. Yang M-F, Tong Z-H, Wang Z, Zhang Y-Y, Xu L-L, Wang X-J, et al. Development and validation of the PET-CT score for diagnosis of malignant pleural effusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(7):1457-67.
 34. Porcel JM, Alvarez M, Salud A, Vives M. Should a Cytologic Study Be Ordered in Transudative Pleural Effusions? *Chest*. 1999;116(6):1836-7.
 35. Arnold DT, De Fonseka D, Perry S, Morley A, Harvey JE, Medford A, et al. Investigating uni-

- lateral pleural effusions: the role of cytology. *Eur Respir J*. 2018;52(5).
36. Porcel JM. Pearls and myths in pleural fluid analysis. *Respirology*. 2011;16(1):44-52.
 37. Porcel JM, Cuadrat I, García-Cerecedo T, Pardiña M, Bielsa S. Pleural Effusions in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical and Prognostic Significance. *Lung*. 2019;197(1):47-51.
 38. Porcel JM, Lui MM-S, 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):273-84.
 39. Porcel JM. Diagnosis and characterization of malignant effusions through pleural fluid cytological examination. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(4):362-8.
 40. Porcel JM. The case against performing pleural biopsies for the aetiological diagnosis of exudates. *Rev Clin Esp*. 2017;217(7):423-6.
 41. Maskell NA, Gleeson F V., Davies RJO. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9366):1326-30.
 42. Rezk NASA, Aly NYA, El-Hadidy TA, Dashti K. CT-guided biopsy versus conventional Abram's needle biopsy in malignant pleural effusion. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2015;64(2):405-9.
 43. 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*. 2016;91(2):156-63.
 44. Zhang Y, Tang J, Zhou X, Zhou D, Wang J, Tang Q. Ultrasound-guided pleural cutting needle biopsy: accuracy and factors influencing diagnostic yield. *J Thorac Dis*. 2018;10(6):3244-52.
 45. Ali MS, Light RW, Maldonado F. Pleuroscopy or video-assisted thoracoscopic surgery for exudative pleural effusion: a comparative overview. *J Thorac Dis*. 2019;11(7):3207-16.
 46. Dhooria S, Singh N, Aggarwal AN, Gupta D, Agarwal R. A randomized trial comparing the diagnostic yield of rigid and semirigid thoracoscopy in undiagnosed pleural effusions. *Respir Care*. 2014;59(5):756-64.
 47. Shafiq M, Sethi J, Ali MS, Ghori UK, Saghaie T, Folch E. Pleural Cryobiopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2020;157(1):223-30.
 48. Bansal S, Mittal S, Tiwari P, Jain D, Arava S, Hadda V, et al. Rigid Mini-Thoracoscopy Versus Semirigid Thoracoscopy in Undiagnosed Exudative Pleural Effusion: The MINT Randomized Controlled Trial. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2020;27(3):163-71.
 49. Metintas M, Ak G, Dundar E, Yildirim H, Ozkan R, Kurt E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: A randomized, controlled trial. *Chest*. 2010;137(6):1362-8.
 50. Koegelenberg CFN, Diacon AH. Pleural controversy: Close needle pleural biopsy or thoracoscopy - Which first? *Respirology*. 2011;16(5):738-46.
 51. Martínez-Moragón E, Aparicio J, Rogado MC, Sanchis J, Sanchis F, Gil-Suay V. Pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomized study of tetracycline versus bleomycin. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2380-3.
 52. Loddenkemper R. Diagnosis of diffuse pleural mesotheliomas. *Pneumologie*. 1991;45(4):159-61.
 53. Cantó A, Blasco E, Casillas M, Zarza AG, Padilla J, Pastor J, et al. Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusion. *Thorax*. 1977;32(5):550-4.
 54. Ferrer J, Roldan J, Teixidor J, Al. E. Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing thoracoscopy. *Chest*. 2005;127:1017-22.
 55. Agrawal A, Murgu S. Multimodal approach to the management of malignant pleural effusions: Role of thoracoscopy with pleurodesis and tunneled indwelling pleural catheters. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):2803-11.
 56. Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A. Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest*. 2005;128:1431-5.
 57. Harris RJ, Kavuru MS, Rice TW, Kirby TJ. The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy. A review. *Chest*. 1995;108(3):828-41.
 58. Arapis K, Caliendo R, Stern J, Girard P, Debrosse D, Gossot D. Thoracoscopic palliative treatment of malignant pleural effusions: results in 273 patients. *Surg Endosc*. 2006;20(6):919-23.
 59. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, Regal M, Corzani F, Ricci A, et al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2002;21(2):302-6.
 60. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med*. 1991;114:271-6.
 61. Arapis K, Caliendo R, Stern J, et al. Thoracoscopic palliative treatment of malignant pleural effusions: results in 273 patients. *Surg Endosc*. 2006;20:919-23.
 62. de Campos J, Vargas F, De Campos Werebe E, et al. Thoracoscopy talc poudrage: a 15-year experience. *Chest*. 2001;119:801-6.
 63. Loddenkemper R. Thoracoscopy: state of the art. *Eur Respir J*. 1998;11:213-21.
 64. Colt H. Therapeutic thoracoscopy. *Clin Chest Med*. 1998;19:383-94.
 65. Qureshi RA, Collinson SL, Powell RJ, Froeschle PO, Berrisford RG. Management of malignant pleural effusion associated with trapped lung syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008 Apr;16(2):120-3.

66. Venekamp LN, Velkeniers B, Noppen M. Does "idiopathic pleuritis" exist? Natural history of non-specific pleuritis diagnosed after thoracoscopy. *Respiration*. 2005;72(1):74-8.
67. Davies HE, Nicholson JE, Rahman NM, Wilkinson EM, Davies RJO, Lee YCG. Outcome of patients with nonspecific pleuritis/fibrosis on thoracoscopic pleural biopsies. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2010;38(4):472-7.
68. Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farisse P. Thoracoscopy in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis*. 1981;124(5):588-92.
69. Rodríguez-Panadero F, Romero-Romero B. Current and future options for the diagnosis of malignant pleural effusion. *Expert Opin Med Diagn*. 2013;7(3):275-87.
70. Keshishyan S, Harris K. Asymptomatic malignant pleural effusion: to observe or to manage. *J Thorac Dis*. 2017;9(S10):S1146-7.
71. Tremblay A, Robbins S, Berthiaume L, Michaud G. Natural History of Asymptomatic Pleural Effusions in Lung Cancer Patients. *J Bronchol*. 2007 Apr;14(2):98-100.
72. Fysh ETH, Bielsa S, Budgeon CA, Read CA, Porcel JM, Maskell NA, et al. Predictors of clinical use of pleurodesis and/or indwelling pleural catheter therapy for malignant pleural effusion. *Chest*. 2015;147(6):1629-34.
73. Fitzgerald DB, Koegelenberg CFN, Yasufuku K, Lee YCG. Surgical and non-surgical management of malignant pleural effusions. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(1):15-26.
74. Koegelenberg CFN, Shaw JA, Irusen EM, Lee YCG. Contemporary best practice in the management of malignant pleural effusion. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1-13.
75. Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Recommendations of Diagnosis and Treatment of Pleural Effusion. Update. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(6):235-49.
76. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, Gould MK, Balekian AA, DeCamp MM, Diekemper RL, et al. Management of malignant pleural effusions: An official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Oct 1;198(7):839-49.
77. Terra RM, Dela Vega AJM. Treatment of malignant pleural effusion. *J Vis Surg*. 2018;4:110.
78. Walker S, Mercer R, Maskell N, Rahman NM. Malignant pleural effusion management: keeping the flood gates shut. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):609-18.
79. Jarabo Sarceda JR, Fernández Martín E, Milla Collado L, Cal Vázquez I, Fraile Olivero C, Calatayud Gasterde J et al. Derrame pleural en la carcinomatosis. In: Guijarro Jorge R, Deu Martín M AKA, editor. *Patología de la Pleura*. 1a. ed. Madrid: Panamericana; 2013. p. 265-74.
80. Pereyra MF, Ferreiro L, Valdés L. Pulmón no expansible. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(2):63-9.
81. Lan RS, Lo SK, Chuang ML, Yang CT, Tsao TC, Lee CH. Elastance of the Pleural Space: A Predictor for the Outcome of Pleurodesis in Patients with Malignant Pleural Effusion. *Ann Intern Med*. 1997;126(10):768.
82. Lentz RJ, Lerner AD, Pannu JK, Merrick CM, Roller L, Walston C, et al. Routine monitoring with pleural manometry during therapeutic large-volume thoracentesis to prevent pleural-pressure-related complications: a multicentre, single-blind randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):447-55.
83. Chopra A, Judson MA, Doelken P, Maldonado F, Rahman NM, Huggins JT. The Relationship of Pleural Manometry With Postthoracentesis Chest Radiographic Findings in Malignant Pleural Effusion. *Chest*. 2020;157(2):421-6.
84. Huggins JT, Sahn SA, Heidecker J, Ravenel JG, Doelken P. Characteristics of Trapped Lung. *Chest*. 2007;131(1):206-13.
85. Villena V, López-Encuentra A, Pozo F, De-Pablo A, Martín-Escribano P. Measurement of Pleural Pressure during Therapeutic Thoracentesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1534-8.
86. Lin JB, Lai FC, Li X, Tu YR, Lin M, Qiu ML, et al. Sequential treatment strategy for malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer with the activated epithelial growth factor receptor mutation. *J Drug Target*. 2017;25(2):119-24.
87. Dresler CM, Olak J, Herndon JE, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*. 2005;127(3):909-15.
88. Zahid I, Routledge T, Bille A, Scarci M. What is the best treatment for malignant pleural effusions? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(5):818-23.
89. Pien GW, Gant MJ, Washam CL, Serman DH. Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion. *Chest*. 2001;119(6):1641-6.
90. Ohm C, Park D, Vogen M, Bendick P, Welsh R, Pursel S, et al. Use of an indwelling pleural catheter compared with thoracoscopic talc pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Am Surg*. 2003 Mar;69(3):198-202; discussion 202.
91. Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, Kim AW. Management of Malignant Pleural Effusions Using the Pleurx Catheter. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(3):1049-55.
92. Qureshi RA, Collinson SL, Powell RJ, Froeschle PO, Berrisford RG. Management of malignant pleural effusion associated with trapped lung syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008;16(2):120-3.
93. Van Den Toorn LM, Schaap E, Surmont VFM, Pouw EM, Van Der Rijt KCD, Van Klaveren RJ. Management of recurrent malignant pleural effu-

- sions with a chronic indwelling pleural catheter. *Lung Cancer*. 2005;50(1):123-7.
94. Clementsen P, Ewald T, Grode G, Hansen M, Krag Jacobsen G, Faurischou P. Treatment of malignant pleural effusion: pleurodesis using a small percutaneous catheter. A prospective randomized study. *Respir Med*. 1998;92(3):593-6.
 95. Hsu L-H, Soong TC, Feng A-C, Liu M-C. Intrapleural Urokinase for the Treatment of Loculated Malignant Pleural Effusions and Trapped Lungs in Medically Inoperable Cancer Patients. *J Thorac Oncol*. 2006;1(5):460-7.
 96. Okur E, Baysungur V, Tezel C, Ergene G, Okur HK, Halezeroglu S. Streptokinase for malignant pleural effusions: A randomized controlled study. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2011;19(3-4):238-43.
 97. Saydam O, Karapinar K, Gokce M, Kilic L, Metin M, Oz II, et al. The palliative treatment with intrapleural streptokinase in patients with multiloculated malignant pleural effusion: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Med Oncol*. 2015 Jun 10;32(6):179.
 98. Mishra EK, Clive AO, Wills GH, Davies HE, Stanton AE, Al-Aloul M, et al. Randomized controlled trial of urokinase versus placebo for nondraining malignant pleural effusion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(4):502-8.
 99. Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, Tamm M, Pless M, Perruchoud AP, et al. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 I):1445-9.
 100. Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N, Clive AO. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(4):CD010529.
 101. Banka R, George V, Rahman NM. Multidisciplinary approaches to the management of malignant pleural effusions: a guide for the clinician. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(10):1009-18.
 102. Beltsios ET, Mavrounis G, Adamou A, Panagiotopoulos N. Talc pleurodesis in malignant pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Nov 22;Epub ahead of print.
 103. Shafiq M, Feller-Kopman D. Management of Malignant Pleural Effusions. *Clin Chest Med*. 2020;41(2):259-67.
 104. Leverenz A, Heckmayr M, Tischer-Neuhaus R, Gatzemeier U. Intrapleural palliative treatment of malignant pleural effusions with talcum versus placebo (pleural tube alone). *Lung Cancer*. 2000;29(1):274-5.
 105. Adler RH, Sayek I. Treatment of Malignant Pleural Effusion: A Method Using Tube Thoracostomy and Talc. *Ann Thorac Surg*. 1976;22(1):8-15.
 106. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest*. 1994;106(2):342-6.
 107. Goff BA, Mueller PR, Muntz HG RL. Small chest-tube drainage followed by bleomycin sclerosis for malignant pleural effusions. *Obstet Gynecol*. 1993;81(6):993-6.
 108. Chen Y-MY-M, Shih J-F, Yang K-Y, Lee Y-C, Peng R-P, Chen Y-MY-M. Usefulness of pig-tail catheter for palliative drainage of malignant pleural effusions in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2000;8:423-6.
 109. Rahman NM, Pepperell J, Rehal S, Saba T, Tang A, Ali N, et al. Effect of opioids vs NSAIDs and larger vs smaller chest tube size on pain control and pleurodesis efficacy among patients with malignant pleural effusion: The TIME1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(24):2641-53.
 110. 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: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(1):60-9.
 111. Thethi I, Ramirez S, Shen W, Zhang D, Mohamad M, Kaphle U, et al. Effect of chest tube size on pleurodesis efficacy in malignant pleural effusion: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis*. 2018;10(1):355-62.
 112. Yim AP, Chan AT, Lee TW, Wan IY, Ho JK. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(6):1655-8.
 113. Terra RM, Junqueira JJM, Teixeira LR, Vargas FS, Pêgo-Fernandes PM, Jatene FB. Is full post-pleurodesis lung expansion a determinant of a successful outcome after talc pleurodesis? *Chest*. 2009;136(2):361-8.
 114. Stefani A, Natali P, Casali C, Morandi U. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2006;30(6):827-32.
 115. Walker S, Zubrinic M, Massey C, Shargall Y, Bédard E, Darling G. A prospective study of patient-centred outcomes in the management of malignant pleural effusions. *Int J Palliat Nurs*. 2016;22(7):351-8.
 116. Benkó I, Molnár TF, Horváth OP. Palliative treatment of malignant pleural effusions by video-assisted thoracoscopic surgery. *Acta Chir Hung*. 1999;38(2):131-3.
 117. Debeljak A, Kecelj P, Triller N, Letonja S, Kern I, Debevec L, et al. Talc pleurodesis: comparison of talc slurry instillation with thoracoscopic talc insufflation for malignant pleural effusions. *J BUON*. 2006;11(4):463-7.
 118. Luh S, Chen C, Tzao C. Malignant pleural effusion treatment outcomes: pleurodesis via video-assis-

- ted thoracic surgery (VATS) versus tube thoracostomy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;54:332-6.
119. Shaw PH, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;1:CD002916.
 120. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv192-237.
 121. Janssen JP, Collier G, Astoul P, Tassi GF, Noppen M, Rodriguez-Panadero F, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet.* 2007;369(9572):1535-9.
 122. Mager HJ, B M, F V, Al. E. Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis. *Lung Cancer.* 2002;36:77-81.
 123. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J.* 2001;18(2):402-19.
 124. Ost DE, Niu J, Zhao H, Grosu HB, Giordano SH. Quality Gaps and Comparative Effectiveness of Management Strategies for Recurrent Malignant Pleural Effusions. *Chest.* 2018;153(2):438-52.
 125. Suzuki K, Servais EL, Rizk NP, Solomon SB, Sima CS, Park BJ, et al. Palliation and pleurodesis in malignant pleural effusion: the role for tunneled pleural catheters. *J Thorac Oncol.* 2011;6(4):762-7.
 126. Putnam JB, Light RW, Rodriguez RM, Ponn R, Olak J, Pollak JS, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer.* 1999;86(10):1992-9.
 127. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A, et al. Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Chest Tube and Talc Pleurodesis for Relieving Dyspnea in Patients With Malignant Pleural Effusion. *JAMA.* 2012;307(22):2383.
 128. Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, Toloza EM, D'Amico TA, Sutherland S, et al. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 30102). *J Natl Compr Cancer Netw.* 2012;10(8):975-82.
 129. 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.* 2017;318(19):1903.
 130. Boshuizen RC, Vd Noort V, Burgers JA, Herder GJM, Hashemi SMS, Hiltermann TJN, et al. A randomized controlled trial comparing indwelling pleural catheters with talc pleurodesis (NVALT-14). *Lung cancer.* 2017;108:9-14.
 131. Hunt BM, Farivar AS, Vallières E, Louie BE, Aye RW, Flores EE, et al. Thorascopic Talc Versus Tunneled Pleural Catheters for Palliation of Malignant Pleural Effusions. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(4):1053-9.
 132. Fysh ETH, Waterer GW, Kendall PA, Bremner PR, Dina S, Geelhoed E, et al. Indwelling pleural catheters reduce inpatient days over pleurodesis for malignant pleural effusion. *Chest.* 2012;142(2):394-400.
 133. Bell D, Wright G. A retrospective review of the palliative surgical management of malignant pleural effusions. *BMJ Support Palliat Care.* 2014;4(2):161-6.
 134. Putnam JB, Walsh GL, Swisher SG, Roth JA, Suell DM, Vaporciyan AA, et al. Outpatient Management of Malignant Pleural Effusion by a Chronic Indwelling Pleural Catheter. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(2):369-75.
 135. Srour N, Amjadi K, John Forster A, David Aaron S. Management of malignant pleural effusions with indwelling pleural catheters or talc pleurodesis. *Can Respir J.* 2013;20(2):106.
 136. Sivakumar P, Saigal A, Ahmed L. Quality of life after interventions for malignant pleural effusions: A systematic review. *BMJ Support Palliat Care.* 2020;10(1):45-54.
 137. Porcel JM, Torres M, Pardina M, Civit C, Salud A, Bielsa S. Predictors of Indwelling Pleural Catheter Removal and Infection: A Single-center Experience With 336 Procedures. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2020;27(2):86-94.
 138. Cases E, Seijo L, Disdier C, Lorenzo MJ, Cordovilla R, Sanchis F, et al. Use of indwelling pleural catheter in the outpatient management of recurrent malignant pleural effusion. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(12):591-6.
 139. Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L, Feller-Kopman D, Musani A, Shepherd RW, 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):1050-7.
 140. 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.* 2018;378(14):1313-22.
 141. Freeman RK, Ascoti AJ, Mahidhara RS. A propensity-matched comparison of pleurodesis or tunneled pleural catheter in patients undergoing diagnostic thoracoscopy for malignancy. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(1):259-64.
 142. Boujaoude Z, Bartter T, Abboud M, Pratter M, Abouzgheib W. Pleuroscopic Pleurodesis Combined with Tunneled Pleural Catheter for Management of Malignant Pleural Effusion: A Prospective Observational Study. *J Bronchol Interv Pulmonol.* 2015;22(3):237-43.

143. Reddy C, Ernst A, Lamb C, Feller-Kopman D. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions: A pilot study. *Chest*. 2011;139(6):1419-23.
144. Schneider T, Reimer P, Storz K, Klopp M, Pfannschmidt J, Dienemann H, et al. Recurrent pleural effusion: Who benefits from a tunneled pleural catheter? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;57(1):42-6.
145. Adiguzel C, Bozkurt SU, Kaygusuz I, Uzay A, Tecimer T, Bayik M. Human herpes virus 8-unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma: report of a rare case and review of the literature. *APMIS*. 2009;117(3):222-9.
146. Hirata T, Yonemori K, Hirakawa A, Shimizu C, Tamura K, Ando M, et al. Efficacy of pleurodesis for malignant pleural effusions in breast cancer patients. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1425-30.
147. Niho S, Kubota K, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Nihei K, et al. Clinical outcome of chemoradiation therapy in patients with limited-disease small cell lung cancer with ipsilateral pleural effusion. *J Thorac Oncol*. 2008;3(7):723-7.
148. Fujita A, Takabatake H, Tagaki S, Sekine K. Combination chemotherapy in patients with malignant pleural effusions from non-small cell lung cancer: Cisplatin, ifosfamide, and irinotecan with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support. *Chest*. 2001;119(2):340-3.
149. Kitamura K, Kubota K, Ando M, Takahashi S, Nishijima N, Sugano T, et al. Bevacizumab plus chemotherapy for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer with malignant pleural effusion. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(2):457-61.
150. Jiang T, Li A, Su C, Li X, Zhao C, Ren S, et al. Addition of bevacizumab for malignant pleural effusion as the manifestation of acquired EGFR-TKI resistance in NSCLC patients. *Oncotarget*. 2017;8(37):62648-57.
151. Chiang K, Ho JC, Chong P, Tam TC, Lam DC, Ip MS, et al. Role of early definitive management for newly diagnosed malignant pleural effusion related to lung cancer. *Respirology*. 2020;25(11):1167-73.
152. Du N, Li X, Li F, Zhao H, Fan Z, Ma J, et al. Intrapleural combination therapy with bevacizumab and cisplatin for non-small cell lung cancer-mediated malignant pleural effusion. *Oncol Rep*. 2013;29(6):2332-40.
153. Qi N, Li F, Li X, Kang H, Zhao H, Du N. Combination use of paclitaxel and avastin enhances treatment effect for the NSCLC patients with malignant pleural effusion. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(47):e5392.
154. Xu L, Wang B, Gao M, Zhang Y, Qi Q, Li T, et al. Intrapleural combination therapy with lobaplatin and erythromycin for non-small cell lung cancer-mediated malignant pleural effusion. *Thorac Cancer*. 2018;9(8):950-5.
155. Wang W, Jiang X, Zhang Y, Song Y, Song Z. Intracavitary chemotherapy with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) is not superior to TKI monotherapy in controlling malignant pleural effusion recurrence in EGFR-mutated lung cancer patients. *J Thorac Dis*. 2019;11(9):3712-20.
156. Takemoto S, Fukuda M, Yamaguchi H, Ikeda T, Akagi K, Tomono H, et al. Phase II study of ramucirumab and docetaxel for previously treated non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusion: Protocol of PLEURAM study. *Thorac Cancer*. 2020;11(2):389-93.
157. Morel A, Mishra E, Medley L, Rahman NM, Wrightson J, Talbot D, et al. Chemotherapy should not be withheld from patients with an indwelling pleural catheter for malignant pleural effusion. *Thorax*. 2011;66(5):448-9.
158. Mitchell MA, Burkett A, Li P, Zhang T, Amjadi K. Effect of Chemotherapy on Removal of Indwelling Pleural Catheters in Breast Cancer Patients with Malignant Pleural Effusions. *Respiration*. 2018;96(6):552-9.
159. Gilbert CR, Lee HJ, Skalski JH, Maldonado F, Wahidi M, Choi PJ, et al. The use of indwelling tunneled pleural catheters for recurrent pleural effusions in patients with hematologic malignancies: A multicenter study. *Chest*. 2015;148(3):752-8.
160. Faiz SA, Pathania P, Song J, Li L, Balachandran DD, Ost DE, et al. Indwelling pleural catheters for patients with hematologic malignancies a 14-year, single-center experience. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(6):976-85.
161. Wilshire CL, Chang S-C, Gilbert CR, Akulian JA, AlSarraj MK, Asciak R, et al. Association between Tunneled Pleural Catheter Use and Infection in Patients Immunosuppressed from Antineoplastic Therapy: A Multicenter Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Oct 7;Epub ahead of print.
162. Muruganandan S, Azzopardi M, Fitzgerald DB, Shrestha R, Kwan BCH, Lam DCL, et al. Aggressive versus symptom-guided drainage of malignant pleural effusion via indwelling pleural catheters (AMPLE-2): an open-label randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(9):671-80.
163. Rathinam S, Waller DA. Pleurectomy Decortication in the Treatment of the «Trapped Lung» in Benign and Malignant Pleural Effusions. *Thorac Surg Clin*. 2013;23(1):51-61.
164. Bernard A, De Dompure RB, Hagry O, Favre JP. Early and late mortality after pleurodesis for malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(1):213-7.
165. Kara M, Alzafer S, Okur E, Halezeroglu S. The use of single incision thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Acta Chir Belg*. 2013;113(4):270-4.
166. Bernard A, de Dompure RB, Hagry O, Favre JP. Early and late mortality after pleurodesis for ma-

- lignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg.* 2002 Jul;74(1):213-7.
167. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, Bhatnagar R, Morley AJ, Zahan-Evans N, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: Development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax.* 2014;69(12):1098-104.
 168. Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019 Jan;21(1):31-45.
 169. Losa F, Iglesias L, Pané M, Sanz J, Nieto B, Fusté V, et al. 2018 consensus statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the diagnosis and treatment of cancer of unknown primary. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(11):1361-72.
 170. Huang Z, Yan H, Chavan D, Yuan Z, Yang X, Zhang Y, et al. Effective treatment of a patient with stage IV ovarian cancer: A case report. *Oncol Lett.* 2018;15(1):588-91.
 171. Marquez-Medina D, Popat S. Closing faucets: the role of anti-angiogenic therapies in malignant pleural diseases. *Clin Transl Oncol.* 2016;18(8):760-8.
 172. Ettinger DS, Varadhachary GR, Bajor D, Bowles DW, Brondfield S, Bykowski J, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult Primary. Version 1.2021 [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 26]. Available from: <http://www.nccn.org>
 173. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2020 Apr;18(4):452-78.
 174. Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(12):1464-72.
 175. Ganti AK, Loo BW, Bassetti M, Bauman J, Berman A, Blakely C, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. Version 1.2021 [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 26]. Available from: <http://www.nccn.org>
 176. BTS- British Thoracic Society. BTS Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010;65(supp 2):1-76.
 177. Maskell N. British Thoracic Society Pleural Disease Guidelines - 2010 update. *Thorax.* 2010;65(8):667-9.
 178. Peters, M, Barnett, S, Gary Hammerschlag BSc, MBBS, FRACP CCALCGWP. What is the optimal management of malignant pleural effusions? [Internet]. In: Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer. Sydney: Cancer Council Australia. [cited 2020 Nov 25]. Available from: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer
 179. Swart SJ, van der Heide A, van Zuylen L, Perez RSGM, Zuurmond WWA, van der Maas PJ, et al. Considerations of physicians about the depth of palliative sedation at the end of life. *C Can Med Assoc J.* 2012;184(7):E360-6.
 180. Henry B. A systematic literature review on the ethics of palliative sedation: an update (2016). *Curr Opin Support Palliat Care.* 2016;10(3):201-7.
 181. Menezes MS, Figueiredo M das GM da C de A. The role of end-of-life palliative sedation: medical and ethical aspects - Review. *Rev Bras Anesthesiol.* 2019;69(1):72-7.
 182. Miccinesi G, Caraceni A, Maltoni M. Palliative sedation: ethical aspects. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(12):1317-23.
 183. Endrizzi C, Senore C, D'Amico G, Palella M. Factors associated with the decision-making process in palliative sedation therapy. The experience of an Italian hospice struggling with balancing various individual autonomies. *Cogent Med.* 2017 Jan;4(1).
 184. Ziegler S, Schmid M, Bopp M, Bosshard G, Puhhan MA. Continuous deep sedation until death in patients admitted to palliative care specialists and internists: a focus group study on conceptual understanding and administration in German-speaking Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14657.
 185. Sanz Rubiales Á, Barón Duarte F, del Valle Rivero ML. Do we need a more precise definition of what sedation is?. *Cuad Bioet.* 2015;26(86):111-6.
 186. Currow D, Louw S, McCloud P, Fazekas B, Plummer J, McDonald CF, et al. Regular, sustained-release morphine for chronic breathlessness: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Thorax.* 2020;75(1):50-6.
 187. Tucakovic M, Bascom R, Bascom PB. Pulmonary medicine and palliative care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001;15(2):291-304.
 188. Cherny NI, Radbruch L. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med.* 2009;23(7):581-93.
 189. Boceta Osuna J, Nabal Vicuña M, Martínez Peñalver F, Blanco Picabia A, Aguayo Canela M, Royo Aguado JL. Palliative sedation in a university hospital: experience after introducing a specific protocol. *Rev Calid Asist.* 2013;28(4):225-33.
 190. Abarshi E, Rietjens J, Robijn L, Caraceni A, Payne S, Deliens L, et al. International variations in clinical practice guidelines for palliative sedation: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care.* 2017;7(3):223-9.
 191. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos; Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Guía sedación paliativa. CGCOM, editor. 2012.
 192. Bielsa S, Salud A, Martínez M, Esquerda A, Martín A, Rodríguez-Panadero F, et al. Prognostic signifi-

- cance of pleural fluid data in patients with malignant effusion. *Eur J Intern Med.* 2008;19(5):334-9.
193. Jiménez D, Díaz G, Gil D, Cicero A, Pérez-Rodríguez E, Sueiro A, et al. Etiology and prognostic significance of massive pleural effusions. *Respir Med.* 2005;99(9):1183-7.
 194. SAHN SA. Pleural Fluid pH in Malignant Effusions. *Ann Intern Med.* 1988;108(3):345.
 195. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest.* 2000;117(1):79-86.
 196. Martínez-Moragón E, Aparicio J, Sanchis J, Menéndez R, Cruz Rogado M, Sanchis F. Malignant pleural effusion: Prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration.* 1998;65(2):108-13.
 197. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(5):534-40.
 198. Pinato DJ, Mauri FA, Ramakrishnan R, Wahab L, Lloyd T, Sharma R. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2012;7(3):587-94.
 199. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):1-11.
 200. Lee YS, Nam HS, Lim JH, Kim JS, Moon Y, Cho JH, et al. Prognostic impact of a new score using neutrophil-to-lymphocyte ratios in the serum and malignant pleural effusion in lung cancer patients. *BMC Cancer.* 2017;17(1):1-8.
 201. Anevlavis S, Kouliatsis G, Sotiriou I, Koukourakis MI, Archontogeorgis K, Karpathiou G, et al. Prognostic factors in patients presenting with pleural effusion revealing malignancy. *Respiration.* 2014;87(4):311-6.
 202. 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.
 203. Wu SG, Yu CJ, Tsai MF, Liao WY, Yang CH, Jan IS, et al. Survival of lung adenocarcinoma patients with malignant pleural effusion. *Eur Respir J.* 2013;41(6):1409-18.
 204. Gkiozos I, Tsgouli S, Charpidou A, Grapsa D, Kainis E, Gratziou C, et al. Levels of vascular endothelial growth factor in serum and pleural fluid are independent predictors of survival in advanced non-small cell lung cancer: Results of a prospective study. *Anticancer Res.* 2015;35(2):1129-37.
 205. Hsu I-L, Su W-C, Yan J-J, Chang J-M, Lai W-W. Angiogenetic biomarkers in non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion: correlations with patient survival and pleural effusion control. *Lung Cancer.* 2009;65(3):371-6.
 206. Cheng D, Kong H, Li Y. Prognostic values of VEGF and IL-8 in malignant pleural effusion in patients with lung cancer. *Biomarkers.* 2013;18(5):386-90.
 207. Herrera Lara S, Fernández-Fabrellas E, Juan Sampedro G, Marco Buades J, Andreu Lapedra R, Piniella Moreno A, et al. Cytotoxic Natural Killer Subpopulations as a Prognostic Factor of Malignant Pleural Effusion. *Lung.* 2019 Feb 6;197(1):53-60.
 208. Arellano-Orden E, Romero-Romero B, Sánchez-López V, Martín-Juan J, Rodríguez-Panadero F, Otero-Candelera R. Survivin is a negative prognostic factor in malignant pleural effusion. *Eur J Clin Invest.* 2018 Apr;48(4):Epub 2018 Feb 13.
 209. Shan Y, Ding H, Lu J, Ge Z, Tan Y. Pleural MAC30 as a prognostic marker in NSCLC with malignant pleural effusion. *Oncotarget.* 2017;8(68):112809-15.
 210. Xu CH, Cao L, Zhang XW, Yan J, Yu LK. Prognostic value of soluble H7-B4 in pleural effusion associated with lung cancer. *Tumor Biol.* 2015;36(6):4397-403.
 211. Xu C, Yu L, Zhan P, Zhang Y. Elevated pleural effusion IL-17 is a diagnostic marker and outcome predictor in lung cancer patients. *Eur J Med Res.* 2014;19(1):1-6.
 212. Lim JU, Yeo CD, Kang HS, Park CK, Kim JS, Kim JW, et al. Prognostic value of platelet count and lymphocyte to monocyte ratio combination in stage IV non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion. *PLoS One.* 2018;13(7):1-13.
 213. Tseng YH, Ho HL, Lai CR, Luo YH, Tseng YC, Whang-Peng J, et al. PD-L1 Expression of Tumor Cells, Macrophages, and Immune Cells in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Malignant Pleural Effusion. *J Thorac Oncol.* 2018;13(3):447-53.
 214. Kasapoglu US, Arınç S, Gungor S, Irmak I, Guney P, Aksoy F, et al. Prognostic factors affecting survival in non-small cell lung carcinoma patients with malignant pleural effusions. *Clin Respir J.* 2016;10(6):791-9.
 215. Zhang Y, Yu LK, Lu GJ, Xia N, Xie HY, Hu W, et al. Prognostic values of VEGF and endostatin with malignant pleural effusions in patients with lung cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;15(19):8435-40.
 216. Hwang SS, Scott CB, Chang VT, Cogswell J, Srinivas S, Kasimis B. Prediction of survival for advanced cancer patients by recursive partitioning analysis: role of Karnofsky performance status, quality of life, and symptom distress. *Cancer Invest.* 2004;22(5):678-87.

