

REPERCUSIÓN FUNCIONAL DE LA PLEURODESIS CON TETRACICLINAS EN EL NEUMOTÓRAX ESPONTÁNEO

E. Chiner, J. Custardoy, M.E. Pérez y J. Marín

Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Efectuamos un estudio comparativo de función pulmonar en individuos afectados de neumotórax espontáneo primario y sometidos a distinta opción terapéutica. El grupo 1 fue tratado con reposo y oxigenoterapia. El grupo 2 fue sometido a drenaje torácico. En el grupo 3 se realizó toracoscopia y pleurodesis con clorhidrato de tetraciclina.

Los grupos 1 y 2 no presentaron diferencias significativas con sus valores teóricos expresados en cifras absolutas en ninguna de las determinaciones. En el grupo 3 no hubieron diferencias significativas en FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF 25-75, MEF 25, MEF 50, TLC y DCO con respecto a sus valores teóricos, a excepción de RV ($p < 0,001$) y del cociente RV/TLC ($p < 0,001$). Aplicando el análisis de la Varianza para comparar los tres grupos entre sí con valores expresados como porcentaje de su teórico no existieron diferencias estadísticas significativas. La pleurodesis en el paciente premedicado y anestesiado con lidocaína intrapleural fue tolerada sin producir dolor significativo. No se comprobó intolerancia medicamentosa ni infección pleural. No existió recidiva homolateral en el grupo tratado con pleurodesis en el año de seguimiento.

Concluimos que la pleurodesis con tetraciclina puede ser empleada en el tratamiento del neumotórax dada su buena tolerancia, disminución del porcentaje de recidivas y de trastornos funcionales con traducción clínica significativa.

Arch Bronconeumol 1991; 27:259-262

Functional repercussion of pleurodesis with tetracycline in spontaneous pneumothorax

We have undertaken a comparative study of pulmonary function in patients with primary spontaneous pneumothorax subjected to different therapeutic option. Group 1 was treated with oxygen and rest; group 2 underwent a thoracic drainage; and group 3 was subjected to thoracoscopy and pleurodesis with tetracycline chlorhydrate. Group 1 and 2 had no significant differences in the theoretical values of either of the explorations expressed as absolute values. In group 3 there were no significant differences in FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF 25-75, MEF 25, MEF 50, TLC and DCO with respect to their corresponding theoretical values except for RV ($p < 0.001$) and for RV/TLC quotient ($p < 0.001$). Applying the analysis of variance for comparing the three groups with values expressed as percentage of the theoretical values there were no statistically significant differences. Pleurodesis in a premedicated patient under anesthesia with intrapleural lidocaine was well tolerated without significant pain. There was no drug intolerance and there were no pleural infections. During a follow-up period of one year, patients treated with pleurodesis did not experience homolateral relapse of the pneumothorax.

We conclude that pleurodesis with tetracycline may be useful in the treatment of spontaneous pneumothorax in view of its good tolerance, low incidence of relapses, and scanty clinically functional disturbances.

Introducción

La incidencia del neumotórax espontáneo primario (NEP), viene acusando una elevación en los últimos años¹ y como consecuencia, se han orientado diversas investigaciones hacia aspectos etiológicos, clínicos o terapéuticos de la enfermedad²⁻⁶. Debido a su frecuente recidiva, fenómeno íntimamente ligado a la presencia de bullas⁷, se han propuesto métodos alternativos a la cirugía como tratamiento del NEP. En este sentido han sido utilizados agentes químicos o sustancias como el caolín⁸, nitrato de plata⁹, quinacrina¹⁰ o aceite de oliva¹¹ para conseguir la pleurodesis, aunque los

efectos secundarios de algunos de ellos han desaconsejado su uso. La pleurodesis con talco en polvo, instilado a través del tubo de drenaje o a través del toracoscopio^{12,13} ha sido quizá la más empleada, aunque existe cierta controversia debido a efectos descritos como el potencial desarrollo de neoplasias¹⁴ o reacciones adversas, tanto en la utilización experimental como humana (dolor, neumonitis, embolismo cerebral)¹⁵.

Goldszer en 1979¹⁶ asocia en el tratamiento del NEP la aplicación de tetraciclina intrapleural a través del tubo de aspiración torácica, con óptimos resultados terapéuticos, atribuyéndose la sínfisis pleural ocasionada a la destrucción de las células mesoteliales, que con los posteriores fenómenos reparativos

Recibido el 20-9-1990 y aceptado el 11-12-1990.



provocaría fibrosis residual. Dichos fenómenos han sido demostrados en animales, permitiendo una completa pleurodesis sin complicaciones y exenta de recidivas¹⁷⁻²⁰.

La intención del presente trabajo es aportar nuestra experiencia en el tratamiento del NEP utilizando toracoscopia y pleurodesis química con clorhidrato de tetraciclina (PT). Debido a que los estudios de funcionamiento pulmonar en individuos afectados de neumotórax y sometidos a diversas formas de tratamiento son escasos, evaluamos los efectos que la PT pudiera determinar, comparativamente a otros grupos de enfermos con NEP tratados de forma convencional.

Material y métodos

Desde el 1-6-87 al 1-6-88 estudiamos 72 pacientes, hombres y mujeres, de edades entre 14 y 30 años que acudieron a nuestro Servicio afectados de NEP. En todos ellos se comprobó y cuantificó radiológicamente la existencia del mismo. Fueron desechados del estudio aquéllos que presentaban NEP a tensión, patología pulmonar asociada y antecedentes de alergia a tetraciclinas.

Los pacientes fueron distribuidos en tres grupos:

- Grupo 1: constituido por aquéllos que radiológicamente presentaban un NEP inferior al 20 % sin repercusión clínica y que fueron sometidos a tratamiento conservador mediante reposo y oxigenoterapia.

- Grupo 2: formado por aquéllos que radiológicamente presentaban un NEP superior al 20 % o inferior a éste con repercusión clínica, tratados con drenaje torácico y aspiración.

- Grupo 3: integrado por individuos afectados de NEP superior al 20 % y que quisieron someterse de forma voluntaria tras explicar la técnica, a PT a través del toracoscopia.

La toracoscopia fue llevada a cabo en una sala de nuestro Servicio destinada a tal efecto, premedicando previamente con atropina y meperidina, permaneciendo el paciente en ayunas un mínimo de ocho horas previas. Se utilizó un toracoscopia Wolff con visión lateral de 7 mm de diámetro, con canal interior, con una fuente de luz fría con sistema óptico. El lugar de introducción del toracoscopia fue generalmente el 2-3 espacio intercostal, línea media clavicular del hemitórax afecto, excepto en aquellos casos donde existía sospecha radiológica de afectación parenquimatosa media o basal, en los cuales el lugar elegido para su introducción fue el 5.º-6.º espacio intercostal en la línea media axilar.

Tras la revisión de la pleura parietal y visceral, se efectuó anestesia local de la pleura parietal con lidocaína al 2 % utilizando una sonda-spray introducida a través del canal del toracoscopia. Una vez anestesiada y tras 5 minutos de actuación del anestésico, aplicamos bajo visión directa y con el mismo sistema una solución de clorhi-

drato de tetraciclina (500 mg en 10 ml de suero fisiológico) a toda la pleura parietal²¹. La exploración se daba por finalizada tras dejar una sonda de drenaje pleural con sellado bajo agua.

Todos los pacientes, indistintamente al grupo a que perteneciesen, fueron revisados transcurrido un período de 12 meses en nuestras consultas externas para valoración radiológica y funcional, siendo excluidos del estudio todos aquéllos que presentaron patología pulmonar asociada, recidiva del neumotórax (homo o contralateral) y aquéllos que no acudieron a la revisión.

Tanto los flujos como los volúmenes y difusión pulmonar se efectuaron con un Transferscreen (Erich Jaeger) obteniendo la capacidad vital forzada (FVC), flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), flujo mesoespiratorio (FEF 25-75), flujo máximo al 50 % de la FVC (MEF 50) y flujo máximo al 25 % de la FVC (MEF 25) por neumotacografía e integración del flujo a partir de la curva flujo-volumen, eligiendo de entre no menos de cinco maniobras ventilatorias forzadas, la mayor curva envolvente. El índice FEV₁/FVC se obtuvo directamente del aparato. La difusión pulmonar (DCO) se efectuó por el método de respiración única descrita por Krogh²². El volumen residual (RV) y la capacidad pulmonar total (TLC) se determinaron por el método de dilución con He²³.

Se emplearon como valores teóricos de flujos y volúmenes los de Knudson²⁴ para edades inferiores a los 24 años y los de la CECA actualizados para mayores de 24 años. Los teóricos de DCO fueron los de la CECA actualizados²⁵. Se utilizó la t de Student para datos apareados en cada grupo y el análisis de la varianza (ANOVA) entre los tres grupos.

Resultados

De los 72 pacientes que iniciaron el estudio, 65 fueron hombres (90,2 %) y 7 mujeres (9,7 %). Los grupos se distribuyeron de la siguiente forma:

En el grupo 1, de los 18 sujetos incorporados inicialmente, nueve se desestimaron (ocho por recidiva del neumotórax y uno por no acudir a la revisión). De los 43 que compusieron inicialmente el grupo 2, se rechazaron 14 por recidiva homo o contralateral, dos al comprobarse la existencia de una tuberculosis pulmonar y siete por no acudir al control. De los restantes se eligieron nueve por aleatorización. De los 11 iniciales del grupo 3 (tratado con tetraciclinas) se desestimaron dos por neumotórax contralateral en el seguimiento. Así pues, se aplicó el análisis estadístico a nueve pacientes de cada grupo.

Los grupos 1 y 2 no presentaron diferencias significativas con sus valores teóricos expresados en cifras absolutas en ninguna de las determinaciones. En el

TABLA I

Medias (X) y desviaciones estándar (DE) de los volúmenes, flujos y difusión pulmonar de los individuos que integran cada uno de los grupos, expresados en valores absolutos. Comparación entre valores actuales y teóricos (t Student) en cada grupo

	FVC	FEV ₁ /FVC	TLC	RV	RV/TLC	FEV ₁	FEF25-75	MEF50	MEF75	DCO
Grupo 1										
Actual	4,4 ± 0,7	88,6 ± 9	5,8 ± 0,7	1,4 ± 0,4	24 ± 5	3,7 ± 0,8	4,4 ± 1,4	4,9 ± 1,5	2,7 ± 1,2	193 ± 31
Teórico	4,3 ± 0,5	85,9 ± 1	5,4 ± 0,5	1,1 ± 0,1	21 ± 2	3,5 ± 0,6	4,5 ± 0,4	5,2 ± 0,3	2,9 ± 0,1	192 ± 20
	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Grupo 2										
Actual	5,0 ± 0,5	85,3 ± 8	6,4 ± 0,9	1,5 ± 0,3	24 ± 5	4,1 ± 0,5	4,6 ± 1,1	5,6 ± 1,3	2,3 ± 1,2	170 ± 35
Teórico	4,8 ± 0,5	84,5 ± 1	6,1 ± 0,5	1,3 ± 0,1	22 ± 2	3,9 ± 0,4	4,5 ± 0,3	5,8 ± 0,4	3 ± 0,3	183 ± 18
	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Grupo 3										
Actual	4,9 ± 0,6	86,7 ± 5	6,6 ± 0,7	1,7 ± 0,3	25,5 ± 0,2	4,1 ± 0,6	4,5 ± 1,2	5,3 ± 1,3	2,6 ± 0,9	192 ± 38
Teórico	4,9 ± 0,3	83 ± 1,5	6,5 ± 0,2	1,4 ± 0,1	22,4 ± 2	4,1 ± 0,3	4,7 ± 0,3	5,6 ± 0,4	2,8 ± 0,5	192 ± 17
	ns	ns	ns	p < 0,001	p < 0,001	ns	ns	ns	ns	ns

ns: no significativo.



TABLA II

Medias (X) y desviación estándar (DE) de los volúmenes, flujos y difusión pulmonar de los individuos que integran cada uno de los grupos, expresados como porcentaje de su teórico. Comparación entre las medias de los tres grupos entre sí (ANOVA)

	FVC	FEV ₁ /FVC (%)	TLC	RV	RV/TLC (%)	FEV ₁	FEF25-75	MEF50	MEF75	DCO
Grupo 1 (X ± DE) n = 9	106 ± 20	102 ± 9,8	96 ± 28	125 ± 37	116 ± 28	103 ± 13	97 ± 26	93 ± 31	94 ± 42	100 ± 12
Grupo 2 (X ± DE) n = 9	103 ± 10	100 ± 10	103 ± 14	114 ± 21	108 ± 18	104 ± 7	100 ± 19	95 ± 20	75 ± 34	93 ± 21
Grupo 3 (X ± DE) n = 9	99 ± 13	103 ± 6	102 ± 13	117 ± 19	113 ± 12	98 ± 13	93 ± 22	96 ± 26	90 ± 28	99 ± 19
	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

ns: no significativo.

grupo 3 no hubieron diferencias significativas en FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF 25-75, MEF 25, MEF 50, TLC y DCO con respecto a sus valores teóricos, a excepción de RV ($p < 0,001$) y del cociente RV/TLC ($p < 0,001$) (tabla II).

Aplicando el análisis de la varianza para comparar los tres grupos entre sí con valores expresados como porcentaje de su teórico, no existieron diferencias estadísticas significativas (tabla II).

La PT en el paciente premedicado y posteriormente anestesiado con lidocaína intrapleural fue tolerada sin producir dolor significativo. No se comprobó intolerancia medicamentosa ni infección pleural. No existió recidiva homolateral del NEP en el grupo tratado con PT, durante el año de seguimiento.

Discusión

Aunque nuestra experiencia sobre la aplicación de tetraciclinas sobre pleura sana como el NEP es corta, ésta no ha mostrado efectos indeseables en su aplicación y el problema principal que constituye el dolor, resuelto con analgesia potente. Destacamos su efecto de sínfisis altamente positivo al cabo de un año y la ventaja que supone el poder aplicarla bajo control visual, sin alterar la óptica del toracoscopio durante la técnica, hecho por contra frecuente al aplicar talco en polvo.

De la posible repercusión funcional de la sínfisis pleural por tetraciclinas en el tratamiento del NE, no hemos encontrado referencias en la literatura. Asimismo, los estudios de función pulmonar en el NE tratado son escasos. Gaensler en 1956⁶, en una serie de nueve pacientes tratados con pleurodesis quirúrgica no refiere cambios en la función pulmonar 15 meses después de la intervención. Fleetham²⁶, tras pleurodesis con nitrato de plata al 10% en cuatro pacientes, instilado en la toracotomía, no obtiene ningún síndrome restrictivo después de dos y nueve años, si bien aprecia una alteración de la ventilación regional que atribuye a una disminución de función de la pleura diafragmática afecta sin traducción clínica significativa. Por el contrario Williams y Kane²⁷ refieren dos síndromes restrictivos en 15 pacientes que siguieron

tratamiento conservador. Pasquis²⁸ comprobó una disminución inferior al 80% de VC en 15 pacientes de los 69 estudiados un mes después del drenaje aunque en este grupo se hallaban incluidos sujetos afectados de secuelas pleurales tras el tratamiento.

En nuestro estudio los tres grupos se comportaron de forma homogénea en cuanto a los flujos, TLC y DCO sin existir diferencias significativas entre los mismos.

Con respecto al aumento significativo de RV y RV/TLC observado por nosotros en el grupo C (tratados con tetraciclina) coincide con los hallazgos de De Troyer²⁹, en 17 de los 21 individuos de su serie tratados con drenaje. Sin embargo, gran parte de ellos presentaron reducción en la KCO, aunque la compliance y la presión de retroceso elástico fueron normales, excepto en cuatro que cumplieron criterios estrictos de enfisema pulmonar. Dichas anomalías han sido atribuidas a la presencia de numerosos *blebs* que condicionan un efecto espacio muerto, reflejo de la notable disminución de la perfusión en las áreas afectas.

Estos mismos hallazgos, que en nuestra serie se encuentran asociados a flujos espiratorios normales, en pacientes sometidos a pleurodesis con tetraciclinas coinciden con los hallados por Bense et al³⁰ en 1986, tras tratamiento con aspiración en individuos no fumadores y estudiados mediante escintigrafía con xenon-133 y tecnecio-99, demostrando la alteración de la distribución y de la ventilación en las zonas apicales y la presencia de obstrucción regional de la vía aérea, aun con flujos espiratorios conservados, coincidiendo con los de Anthonissen³¹ que ya estudió previamente en 1977 la alteración en la ventilación mediante radioisótopos.

Lange en 1988³² estudia los efectos a largo plazo sobre la función pulmonar, 22 a 35 años después de haber presentado NEP y habiendo sometido a un grupo de pacientes a tratamiento con drenaje simple o con pleurodesis con talco, observando una moderada restricción pulmonar en los individuos tratados con talco, con un caso de restricción severa en el mismo grupo, en contraste con los individuos tratados con drenaje simple, en los que no se observó ningún tras-



torno restrictivo. En este estudio, sin embargo, no se efectuó determinación de la difusión pulmonar.

De nuestros resultados se concluye que la pleurodesis con tetraciclinas puede ser empleada en el tratamiento del NEP, siempre que no exista contraindicación dada su buena tolerancia, disminución del porcentaje de recidivas y de trastornos funcionales con traducción clínica significativa, no encontrando mayores efectos secundarios que en las terapéuticas habituales. Asimismo, la toracoscopia terapéutica puede constituir una alternativa a la cirugía en el NEP o sentar la indicación de otras actitudes más agresivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ohata M, Suzuki H. Pathogenesis of spontaneous pneumothorax. With special reference to the ultrastructure of emphysematous bullae. *Chest* 1980; 77:771-776.
2. Abyholm F, Storen G, Geiran O. Spontaneous pneumothorax. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 9:281-286.
3. Getz SB, Beasley WE. Spontaneous pneumothorax. *Am J Surg* 1983; 145:823-827.
4. Nakamura H, Konishiie J, Sugamura A, Takeno Y. Epidemiology of spontaneous pneumothorax in women. *Chest* 1986; 89:378-382.
5. Sahn SA. Pneumothorax. En: *Pulmonary emergencies*. Ed Sahn SA. London, Churchill Livingstone 1982, 239-273.
6. Gaensler EA. Parietal pleurectomy for recurrent spontaneous pneumothorax. *Surg Gynaecol Obstet* 1956; 102:293-308.
7. Torres Lanzas J, Rivas de Andres JJ. Recidiva del neumotórax espontáneo y su relación con la presencia de bullas. *Arch Bronconeumol* 1985; 21:212-216.
8. Joynt GHC, Laird RC. Treatment of spontaneous pneumothorax with kaolin. *Chest* 1958; 34:514-520.
9. Wied U, Andersen K, Schultz A, Rasmussen E, Watt-Boolsen S. Silver nitrate pleurodesis in spontaneous pneumothorax. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 15:305-307.
10. Kattwinkel J, Taussig LM, McIntosh CL, Di Sant'Agnese PA, Boat TF, Wood RE. Intrapleural instillation of quinacrine for recurrent pneumothorax. *JAMA* 1973; 226:557-559.
11. Ofoegbu RO. Pleurodesis for spontaneous pneumothorax. Experience with intrapleural olive oil in high risk patients. *Am J Surg* 1980; 140:679-681.
12. Adler RH. A talc powder aerosol method for the prevention of recurrent spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1968; 5:474-477.
13. Canto A, Blasco E, Casillas M et al. Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusion. *Thorax* 1977; 32:550-554.
14. Jackson JW, Bennett MH. Chest wall tumour following iodized talc pleurodesis. *Thorax* 1969; 28:788-793.
15. Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, Soler P, Gibert C. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest* 1984; 86:795-797.
16. Goldszer RC, Bennett J, VanCampen J, Rudnitzky J. Intrapleural tetracycline for spontaneous pneumothorax. *JAMA* 1979; 241:724-725.
17. Macoviak JA, Stephenson LW, Ochs R, Edmunds LH. Tetracycline pleurodesis during active pulmonary-pleural air leak for prevention of recurrent pneumothorax. *Chest* 1982; 81:78-81.
18. Wied U, Halkier E, Hoer-Madsen K, Plucnar B, Rasmussen E, Sparup J. Tetracycline versus silver nitrate pleurodesis in spontaneous pneumothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:591-593.
19. Oliver AF. Tetracycline pleurodesis for refractory pneumothorax among inoperable elderly surgical candidates. *Chest* 1982; 82:512.
20. Tassi GF, Di Fabio D, Chiodera PL, Foccoli P, Zogno M. Intrapleural tetracycline for recurrent pneumothorax. *Chest* 1983; 83:836.
21. Wallach HW. Intrapleural tetracycline for malignant pleural effusion. *Chest* 1975; 68:510-512.
22. Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. *J Physiol London* 1915; 49:271-300.
23. Ferris B. Epidemiology standardization project. III. Recommended standardized procedures for pulmonary function testing. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118 (suppl. 2):55-88.
24. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:725-734.
25. Commissions des Communautés Européennes, Luxembourg. Aide-mémoire pour la pratique de l'examen de la fonction ventilatoire par la spirométrie; 2e éd., Vol. 1/XI, 1971.
26. Fleetham JA, Forkert L, Clarke H, Anthonisen NR. Regional lung function in the presence of pleural simphysis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:33-38.
27. Williams MH, Kane C. Pulmonary function in patients who have recovered from spontaneous pneumothorax. *Dis Chest* 1965; 47:153-156.
28. Pasquis P, Deparde F, Pietrini CH et al. Mécanisme ventilatoire et pneumothorax idiopathique. *Rev Fr Mal Resp* 1975; 3:921-926.
29. De Troyer A, Yernault JC, Rodenstein D, Englert M, De Coster A. Pulmonary function in patients with primary spontaneous pneumothorax. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1978; 14:31-39.
30. Bense L, Hedenstierna G, Lewander R, Wiman LG, Thornstrom S. Regional lung function of non-smoker with healed spontaneous pneumothorax. A physiologic and emission radiologic study. *Chest* 1986; 90:352-357.
31. Anthonisen NR. Regional lung function in spontaneous pneumothorax. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:873-876.
32. Lange P, Mortensen J, Groth S. Lung function 22-35 years after treatment of idiopathic spontaneous pneumothorax with talc poudrage or simple drainage. *Thorax* 1988; 43:559-561.