



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Sellado de Fuga Aérea Persistente mediante
Plasma Rico en Plaquetas Intrapleural**

**Dña. Patricia Martínez Martínez
2019**



ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa en Integración y Modulación de Señales en Biomedicina

Sellado de Fuga Aérea Persistente mediante Plasma Rico en Plaquetas
Intrapleural

Dña. PATRICIA MARTÍNEZ MARTÍNEZ

Directores:

- Ana María García Hernández
- María José Roca Calvo
- Andrés Sánchez Salinas

2019

A mi jefe, por confiar en mí

A mis enfermos, por mantenerme viva

A mi familia, mi apoyo, mi alegría y mi
consuelo

A GRADECIMIENTOS

Con este trabajo, hemos intentado contribuir, de una manera sencilla y humilde, a disminuir el sufrimiento inherente a la cirugía.

No es fácil, en el momento actual, intentar nuevos enfoques terapéuticos y más aún en nuestra limitada y a veces aislada esfera quirúrgica.

Reciban mi admiración y gratitud todos aquellos que hacen posible la innovación y el cambio.

LA REGENERACIÓN ES POSIBLE.

INDICE

ABREVIATURAS	17
FIGURAS, TABLAS y GRÁFICOS	23
INTRODUCCIÓN	29
I. FUNDAMENTOS DE ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA PLEUROPULMONAR	31
I.1. ANATOMÍA PLEURAL	31
I.2. HISTOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA PLEURAL	37
I.3. ANATOMÍA PULMONAR	43
I.4. FISIOLÓGÍA PULMONAR	47
II. PRINCIPIOS BÁSICOS DE PATOLOGÍA PLEUROPULMONAR	53
II.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES PLEURALES	53
II.2. CLÍNICA	55
II.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS POR IMAGEN	55
II.4. TÉCNICAS INVASIVAS	57
II.4.1. Toracocentesis	57
II.4.2. Drenaje pleural	57
II.4.3. Sistemas colectores pleurales	61
III. PATOLOGÍA QUIRÚRGICA PULMONAR	68
III.1. INTRODUCCIÓN	68
III.1.1. Patología congénita	68
III.1.2. Patología inflamatoria-infecciosa	69
III.1.3. Patología tumoral	70
III.1.4. Bullas enfisematosas	70
III.2. RESECCIONES PULMONARES	71
III.2.1. Introducción	71
III.2.2. Tipos de resecciones pulmonares	73
III.3. COMPLICACIONES DE LAS RESECCIONES PULMONARES	73
III.3.1. Fístula pleuropulmonar	74
III.3.2. Fuga aérea persistente. Cámara pleural residual	77
III.4. NEUMOTÓRAX	82

III.4.1. Clasificación	83
III.4.2. Epidemiología	88
III.4.3. Fisiopatología	89
III.4.4. Etiopatogenia	91
III.4.5. Hallazgos histológicos	93
III.4.6. Clínica	95
III.4.6.1. Sintomatología	95
III.4.6.2. Exploración física	96
III.4.7. Diagnóstico	97
III.4.7.1 Exploraciones radiológicas	97
III.4.7.2 Otras pruebas complementarias	99
III.4.8. Diagnóstico diferencial	99
III.4.9. Complicaciones	100
III.4.10. Tipos de neumotórax complicado	100
III.4.11. Tratamiento	102
III.4.11.1. Medidas generales	103
III.4.11.2. Evacuación del aire pleural	104
III.4.11.3. Cirugía	106
III.4.12. Pleurodesis	111
III.4.12.1. Pleurodesis con talco	113
III.4.12.2. Pleurodesis con otros agentes esclerosantes	115
III.4.12.3. Pleurodesis con sangre autóloga	116
III.4.12.4. Complicaciones de la pleurodesis	121
IV. PROPIEDADES DEL PLASMA Y LAS PLAQUETAS	122
IV.1. INTRODUCCIÓN	122
IV.2. LAS PLAQUETAS Y SUS COMPONENTES	123
IV.2.1. Membrana plaquetar	125
IV.2.2. Citoplasma y citoesqueleto	127
IV.2.3. Fisiología plaquetar	130
IV.3. PLASMA RICO EN PLAQUETAS	133
IV.3.1. Historia del uso de PRP	136

IV.3.2. Factores de crecimiento	137
IV.3.3. Obtención PRP	143
IV.3.4. Marco legal del PRP	147
IV.3.5. Aplicaciones clínicas del PRP	148
HIPÓTESIS y OBJETIVOS	151
I. HIPÓTESIS	155
II. OBJETIVO PRINCIPAL	155
III. OBJETIVOS SECUNDARIOS	155
MATERIAL y MÉTODOS	157
I. PACIENTES	159
II. ELABORACIÓN PLASMA RICO EN PLAQUETAS	160
II.1. EXTRACCIÓN DEL COMPONENTE SANGUÍNEO	160
II.2. MÉTODO DE ELABORACIÓN DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS	161
III. TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN INTRAPLEURAL DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS	161
IV. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	166
RESULTADOS	167
I. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.	169
II. EVOLUCIÓN DE LA FUGA AÉREA TRAS EL PROCEDIMIENTO	175
II.1. SELLADO DE FUGA AÉREA	177
II.2. INDICACIÓN DE SEGUNDA PLEURODESIS CON PLASMA RICO EN PLAQUETAS	178
III. DOSIS DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS	179
IV. COMPLICACIONES	180
V. RECIDIVAS	183
VI. MORTALIDAD	184
VII. OTROS HALLAZGOS DESTACABLES	185

DISCUSIÓN	189
I. FUGA AÉREA PERSISTENTE	191
II. PLEURODESIS QUÍMICA	193
III. COMPLICACIONES DE LA PLEURODESIS QUÍMICA	198
IV. PLEURODESIS CON SANGRE AUTÓLOGA	199
V. PAPEL DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN EL CONTROL DE LA FUGA AÉREA	201
VI. TRATAMIENTO DEL NEUMOTÓRAX	204
CONCLUSIONES	207
BIBLIOGRAFÍA	211
ANEXO 1	225

A BREVIATURAS

ACCP	American college of chest physicians
ADP	Adenosín difosfato
AEMPS	Agencia española del medicamento y productos sanitarios
AgHBs	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
ATP	Adenosíntrifosfato
aTP	Activador tisular del plasminógeno
BIPAP	Sistema de biopresión aérea positiva
BTS	British Thoracic Society
CaCl ₂	Cloruro cálcico
CBPNCP	Carcinoma broncopulmonar no células pequeñas
Ch	Medida de calibre Charrière
Cm	Centímetro
CO ₂	Dióxido de carbono
CPAP	Sistema de presión aérea positiva continua
CRF	Capacidad residual funcional
CSF	Factor estimulante de colonias
CV	Capacidad vital
CVF	Capacidad vital forzada
CVT	Cirugía videotoracoscópica
EDG	Gen de la diferenciación endotelial
ej.	Ejemplo
EE.UU.	Estados unidos de Norteamérica
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
etc.	Etcétera
FAP	Fuga aérea persistente
FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico
Fig.	Figura.
Fr	Medida de calibre French
G	Gramo
GP	Glicoproteína

H	Hora
H ₂ O	Agua
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
HCUVA	Hospital clínico universitario Virgen de la Arrixaca
Hg	Mercurio
IGF	Factor de crecimiento similar a la insulina
IL	Interleukina
kDa	Kilodalton
Kg	Kilogramo de peso
L	Litro
Lat/min	Latidos por minuto
LDH	Lactato deshidrogenasa
L-PRF	Fibrina rica en plaquetas con leucocitos
L-PRP	Plasma rico en plaquetas con leucocitos
mcL	microlitro
Mg	Miligramo
Mg/Kg	Miligramo por kilogramo de peso
mL	Mililitro
mL/Kg	Mililitros por kilogramo de peso
Mm	Milímetro
mm ²	Milímetro cuadrado
mm ³	Milímetro cúbico
Mol	Moles
mol/L	Moles por litro
Na ⁺	Sodio
NAT	Técnica de detección de ácidos nucleicos
NE	Neumotórax espontáneo
NEP	Neumotórax espontáneo primario
NES	Neumotórax espontáneo secundario
Nm	Nanometro
O ₃	Ozono
OR	Odds ratio
PaCO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono a nivel arterial

PCO ₂	Presión de dióxido de carbono
PDAF	Factor angiogénico derivado de las plaquetas
PDGF	Factor de crecimiento de origen plaquetario
PEDFG	Factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas
PF	Factor plaquetario
PG	Prostaglandina
Pg	Picogramo
PNT	Procedimiento normalizado de trabajo
PPP	Plasma pobre en plaquetas
P-PRF	Fibrina rica en plaquetas pura sin leucocitos
P-PRP	Plasma rico en plaquetas puro sin leucocitos
PRF	Fibrina rica en plaquetas
PRP	Plasma rico en plaquetas
PSA	Pleurodesis con sangre autóloga
PTFE	Politetrafluoroetileno
RD	Real decreto
RM	Resonancia magnética
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio del adulto
SEPAR	Sociedad española de aparato respiratorio y cirugía torácica
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SPP	Esfingosina-1-fosfato
STS	Society of Thoracic Surgeons
TBC	Tuberculosis
TC	Tomografía computarizada
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TGF	Factor de crecimiento de transformación
TLC	Capacidad pulmonar total
TNF γ	Factor de necrosis tumoral gamma
TSP	Trombospondina
TX	Tromboxano
UPC	Unidad de producción celular
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VHB	Virus de la hepatitis B

VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humano
VR	Volumen Residual
VTC	Videotoracoscopia
vWF	Factor de von Willebrand

FIGURAS, TABLAS y GRÁFICOS

Fig. 1	Anatomía del tórax. Visión anterior del tórax.	31
Fig. 2	Anatomía de la cavidad pleural. Recesos pleurales. Visión anterior del tórax.	35
Fig. 3	Anatomía de la cavidad pleural. Recesos pleurales. Visión posterior del tórax.	37
Fig. 4	Segmentación broncopulmonar.	45
Fig. 5	Estructura broncoalveolar-acino pulmonar.	46
Fig. 6	Curva de presión/volumen pulmonares.	49
Fig. 7	Circulación capilar en el acino pulmonar.	52
Fig. 8	Colocación de drenaje pleural.	59
Fig. 9	Válvula de Heimlich clásica.	61
Fig. 10	Válvula unidireccional tipo Pneumostat®.	62
Fig. 11	A: Sistema de una botella. B: Sistema de dos botellas.	62
Fig. 12	Sistema de tres botellas.	63
Fig. 13	Sistema de tres botellas vs sistema compacto.	63
Fig. 14	Sistema tricameral húmedo.	64
Fig. 15	Sistema tricameral seco con sello seco.	64
Fig. 16	Sistema de drenaje pleural portátil electrónico aspirativo.	67
Fig. 17	Receptores plaquetarios de membrana.	126
Fig. 18	Componentes citoplasmáticos de la plaqueta.	128
Fig. 19	Plaqueta activada emitiendo pseudópodos.	133
Fig. 20	Componentes sangre periférica tras centrifugación.	144
Fig. 21	Recepción de jeringas con PRP y cloruro cálcico. Conexiones. Manejo y preparación en condiciones de esterilidad en Sala Blanca del Servicio de Hematología y Terapia celular.	161
Fig. 22	Preparación del paciente y drenaje. Adaptación de conexiones.	162
Fig. 23	Instilación del producto (PRP activado con cloruro cálcico) a través del tubo de tórax.	162
Fig. 24	Proceso de administración del PRP a través del drenaje pleural en condiciones de esterilidad.	163
Fig. 25	Comprobación de permeabilidad del tubo. Chequeo con suero tras finalizar instilación de PRP.	164
Fig. 26	Reconexión del tubo de tórax al sistema de drenaje tras clampaje del tubo.	164

- Fig. 27 Conexión a sistema de drenaje sin aspiración con tubo de tórax en U invertida que permite la salida del aire ante aumento de presión intratorácica y evita la salida masiva del producto administrado. 165
- Fig. 28 Caso clínico 1 (fuga postoperatoria). A: Radiografía de tórax: Fuga aérea con neumotórax y enfisema subcutáneo prePRP (tubos subcutáneos e intrapleural). B: Radiografía de tórax: Resolución tras PRP. Aislamiento de *Streptococcus agalactiae* en líquido pleural antes de PRP. 172
- Fig. 29 Caso clínico 14. A: Radiografía de tórax postoperatorio 1ª cirugía con 1º PRP. B: Radiografía de tórax postoperatorio 2ª cirugía. C: Radiografía de tórax tras 2º PRP a la semana de la 2ª cirugía. D: Radiografía de tórax tras 2º PRP. E: Radiografía de tórax al mes de retirada de drenaje pleural. 177
- Fig. 30 Caso clínico 17. A: Radiografía de tórax tras retirada de tubo postPRP a las 24 horas. B: Radiografía de tórax tras retirada de tubo postPRP a las 72 h postPRP. C: Radiografía de tórax con nuevo drenaje pleural y fibrinolíticos. D: Radiografía de tórax con resolución del cuadro al mes del alta. 181
- Fig. 31 Imagen histológica de material fibrinoide eosinófilo (PRP inyectado en cavidad pleural) con fibroblastos aislados en su interior. Dato indirecto del reclutamiento fibroblástico secundario a los factores de crecimiento quimiotácticos de fibroblastos. 186
- Fig. 32 Visión al microscopio óptico: fibroblastos (elementos basófilos) inmersos en matriz proteinácea (eosinófila). 186
- Fig. 33 Imágenes de TC torácico con masa en lóbulo inferior derecho y afectación difusa intersticial pulmonar en lóbulos superior izquierdo e inferiores bilaterales, con preservación de lóbulo superior derecho (A) y lóbulo medio (B). 187

Tabla 1	Complicaciones del drenaje pleural.	60
Tabla 2	Origen de la fuga aérea.	66
Tabla 3	Factores que contribuyen a la persistencia de fuga.	79
Tabla 4	Procedimientos invasivos para sellado de fuga aérea.	83
Tabla 5	Clasificación según etiología del neumotórax.	84
Tabla 6	Clasificación de la EPOC.	85
Tabla 7	Etiología del neumotórax espontáneo secundario.	87
Tabla 8	Descripción de la composición de proteínas y factores de crecimiento contenidos en un plasma rico en plaquetas según Informe de la AEMPS sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas.	139
Tabla 9	Datos clínicos más relevantes de nuestra serie de pacientes.	173-4
Tablas 10 y 11	Estadísticos procedentes de estudio SPSS para determinar la relación entre el volumen de PRP y la aparición de complicaciones.	183

Gráfico 1	Edad de los pacientes (mayor o menor de 50 años).	169
Gráfico 2	Presencia de enfermedad respiratoria.	170
Gráfico 3	Frecuencia de procedimiento según hemitórax afecto.	170
Gráfico 4	Origen de la fuga aérea.	171
Gráfico 5	Evolución post-pleurodesis.	175
Gráfico 6	Tasa de éxitos por procedimiento de sellado de fuga.	178
Gráfico 7	Tasa éxitos global de sellado de fuga.	178
Gráfico 8	Indicación de 2ª pleurodesis con PRP en pacientes.	179
Gráfico 9	Frecuencia de volumen de PRP administrado intrapleural.	180
Gráfico 10	Complicaciones tras la infusión de PRP.	180
Gráfico 11	Frecuencia de complicaciones según volumen de PRP.	182
Gráfico 12	Complicaciones en relación con dosis de PRP.	182
Gráfico 13	Frecuencia de recidiva a los 6 meses.	183
Gráfico 14	Frecuencia de recidiva a los 12 meses.	184
Gráfico 15	Curva de supervivencia global.	185

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La fuga aérea persistente es una de las complicaciones postoperatorias más frecuentes y la principal indicación de cirugía en los pacientes con neumotórax espontáneo. En su manejo se contemplan varias alternativas terapéuticas: quirúrgicas como la cirugía de resección pulmonar, el sellado mediante pleurectomía; o conservadoras mediante talcaje (*slurry*), válvula unidireccional o administración de sangre autóloga a través del drenaje pleural.

Basándonos en el potencial fibrinogénico de los factores de crecimiento plasmáticos así como de los mediadores de la inflamación liberados por la activación plaquetaria, y apoyados en la literatura científica actual, planteamos una alternativa al tratamiento de la fuga aérea administrando plasma rico en plaquetas (PRP) a través del tubo de drenaje pleural con el fin de obtener sellado de la fuga aérea y pleurodesis.

Para su desarrollo, nos acompañaremos de unas nociones básicas de anatomía y fisiología pleuropulmonar, insistiremos en la patología pleuropulmonar implicada y profundizaremos en las propiedades del plasma y las plaquetas como agentes inductores de regeneración y reparación tisular.

I. FUNDAMENTOS DE ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA PLEUROPULMONAR

I.1. ANATOMIA PLEURAL

La pleura es la membrana serosa de revestimiento del adulto, careciendo de forma propia. Se muestra como una superficie lisa, pulida y brillante. Su escaso grosor (20-40 micras) explica su transparencia, lo que permite observar a su través los elementos anatómicos que recubre. Se distinguen dos pleuras en relación con su origen embriológico y distribución

anatómica, que junto con el peritoneo, recubren la cavidad celómica del embrión por dentro (serosa parietal o somatopleura) y por fuera, los órganos contenidos en el interior de esta cavidad (serosa visceral o esplacnopleura)^{1,2}.

La pleura visceral tiene un grosor de unas 20 micras y está tan unida a la superficie pulmonar que no existe plano de clivaje entre ambos. Recubre toda la superficie pulmonar hasta la profundidad de las cisuras. A través de ella, se identifican los canalículos linfáticos subpleurales, que adoptan una distribución reticular de color azul oscuro debido a la acumulación de partículas inhaladas (antracosis). Esta red linfática se distribuye delimitando zonas del pulmón con aspecto poligonal (lobulillos pulmonares)¹.

La pleura parietal tiene un grosor de 30-40 micras. Recubre y tapiza por dentro la cavidad pleural, se mantiene adherida de forma laxa a la fascia endotorácica lo que permite su disección, excepto a nivel del centro tendinoso del diafragma, donde está firmemente adherida a las fibras arciformes¹.

Se diferencian tres partes según el área de revestimiento: la pleura costal, diafragmática y mediastínica¹. Dado que la pleura se adapta a las formas de los órganos y tejido que recubre, se van originando recesos o senos que actúan como zonas de reserva ventilatoria (figs. 1, 2 y 3). Los más destacados son^{1,2}:

- *Seno pleural superior o ápex pleural*: se localiza en la base del cuello, por encima de la clavícula. En el ápex confluyen la pleura costal y mediastínica, formando el cono superior o cúpula. Para mantenerlo fijo a la base del cuello existen 3 ligamentos fibrosos denominados ligamento transverso-pleural, costopleural y vertebropleural. A su conjunto se le denomina aparato suspensorio de Sebileau.
- *Seno costofrénico anterior o cardiofrénico*: se forma por la confluencia de las pleuras parietales costal, diafragmática y mediastínica en la región retroesternal.

- *Seno costofrénico posterior*: formado por la intersección de la pleura parietal diafragmática, costal y mediastínica sobre el cuerpo vertebral D11, siendo el punto más declive de la cavidad pleural.
- *Seno costofrénico lateral*: se forma por la reflexión de la pleura parietal costal con la diafragmática, pudiendo sobrepasar el borde inferior de la duodécima costilla.
- *Cisuras*: son recesos de la pleura visceral que dividen al pulmón en lóbulos. Generalmente, suele tratarse de dos cisuras para el pulmón derecho (cisura mayor y menor) y una cisura mayor para el pulmón izquierdo, estando sometido a variabilidades anatómicas tales como cisuras accesorias del VI segmento o cisura de Nelson, lóbulo de la ácigos, cisura menor izquierda, entre otras^{2,3}.
- *Reflexión pleural perihiliar*, envolviendo a las estructuras broncovasculares y prolongándose por debajo de la vena pulmonar inferior, dando lugar al ligamento pulmonar o triangular³.

Vascularización y drenaje venoso: La pleura parietal recibe la irrigación arterial sistémica a través de vasos directos de la aorta torácica: ramas procedentes de arterias intercostales para la pleura costal, arterias pericardiofrénicas, para la pleura mediastínica, y las arterias frénicas, dirigidas a la pleura diafragmática^{1,2}. Sin embargo, la sangre arterial que recibe la pleura visceral procede sobre todo de la circulación pulmonar mediante capilares pulmonares, junto con sangre arterial sistémica procedente de las arterias bronquiales a través de las comunicaciones sistémico-pulmonares, denominadas anastomosis precapilares de Leford o postcapilares de Von Hayeck^{1,2}.

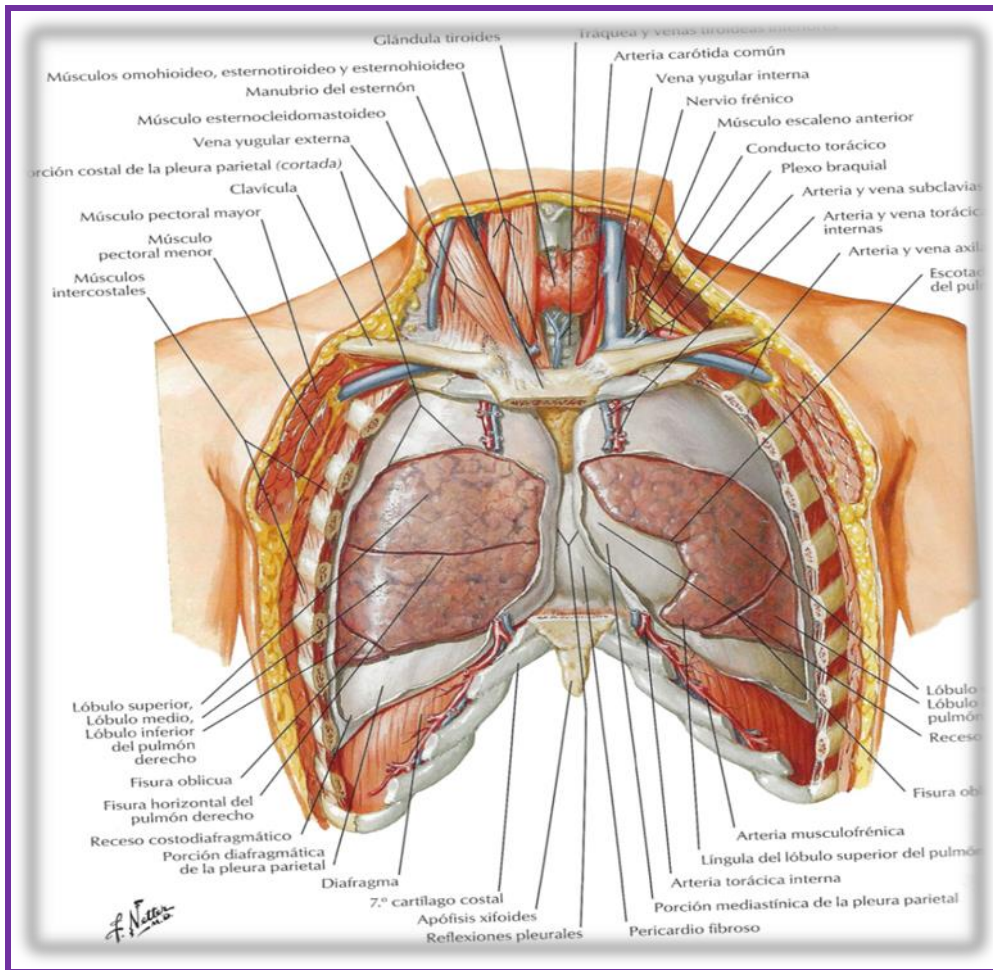


Fig. 1. Anatomía del tórax. Visión anterior del tórax. Tomada de Atlas de Anatomía Humana. Frank H Netter. 4ª Edición. Ed. Elsevier Doyma Masson 2007.

Drenaje linfático: la cavidad pleural dispone de dos sistemas de drenaje linfático, que desempeñan un papel esencial en la eliminación de líquidos, células, proteínas y cuerpos extraños. Generalmente, los vasos linfáticos de la pleura parietal acompañan a las venas en su recorrido, constituyendo una tupida red subpleural que drena la mayor parte del líquido pleural. El sistema linfático empieza en unos minúsculos estomas (de 8-10 micras de diámetro) que comunican el espacio pleural con una frondosa red de colectores linfáticos con presiones negativas en su interior, que drenan hacia los ganglios linfáticos regionales (en la pleura costal, a los ganglios de la vena mamaria interna y de las venas intercostales, en la pleura diafrágica, a los ganglios retroesternales, mediastínicos y del tronco celiaco).

Estas comunicaciones son más abundantes en las porciones inferiores de la pleura mediastínica. Pueden eliminar hasta 20 veces el volumen de líquido formado en condiciones normales, constituyendo la principal ruta de reabsorción de líquido pleural¹.

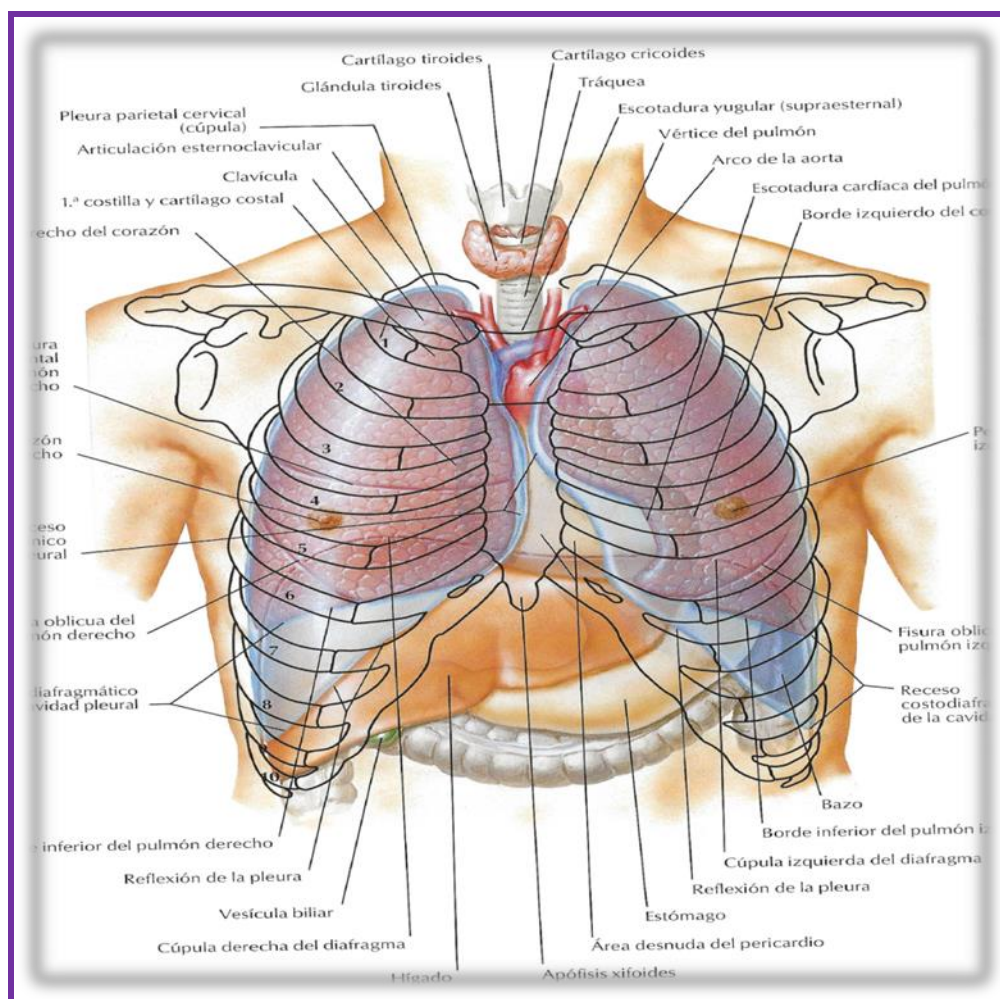


Fig. 2. Anatomía de la cavidad pleural. Recesos pleurales. Visión anterior del tórax. Tomada de Atlas de Anatomía Humana. Frank H Netter. 4ª Edición. Ed. Elsevier Doyma Masson 2007.

La circulación linfática de la pleura visceral es más compleja y drena a través de dos sistemas¹:

- red subpleural superficial hacia el hilio pulmonar,

- red profunda, que desde la red superficial penetra de forma radial en el espesor del parénquima, formando ganglios regionales de diferente nivel según localización: intrasegmentarios, intersegmentarios, interlobares o hiliares¹.

Ambas circulaciones linfáticas, las de la pleura parietal y la pleura visceral, se comunican entre sí a través de las zonas de intercambio situadas en el mediastino¹.

Defensa del espacio pleural: los focos de Kampmeier son agregados de macrófagos, linfocitos, histiocitos, mastocitos y células mesenquimales indiferenciadas que se encuentran rodeando gruesos capilares sanguíneos y canales linfáticos. Se localizan en regiones inferiores de la pleura mediastínica y son similares al tejido linfoide amigdalario¹. Entre sus funciones de defensa del espacio pleural se encuentran: producción de linfocitos bajo estímulo inflamatorio, fagocitosis, atrapamiento de partículas y macrófagos¹.

Inervación: en la pleura parietal costal y diafragmática existen terminaciones nerviosas sensitivas somáticas o propioceptivas. Los nervios intercostales D1-D12 inervan la pleura costal y la parte periférica de la pleura diafragmática. La estimulación de cualquiera de estas áreas se percibe como dolor segmentario en la pared torácica adyacente. Por el contrario, la parte central de la pleura diafragmática está inervada por el nervio frénico y la estimulación de esta zona produce dolor referido a la región supraclavicular y hombro ipsilateral¹. La pleura visceral solo está inervada por terminaciones vegetativas procedentes del plexo simpático pulmonar y de los nervios vagos, siendo la sensibilidad profunda e inconsciente, a diferencia de la pleura parietal¹.

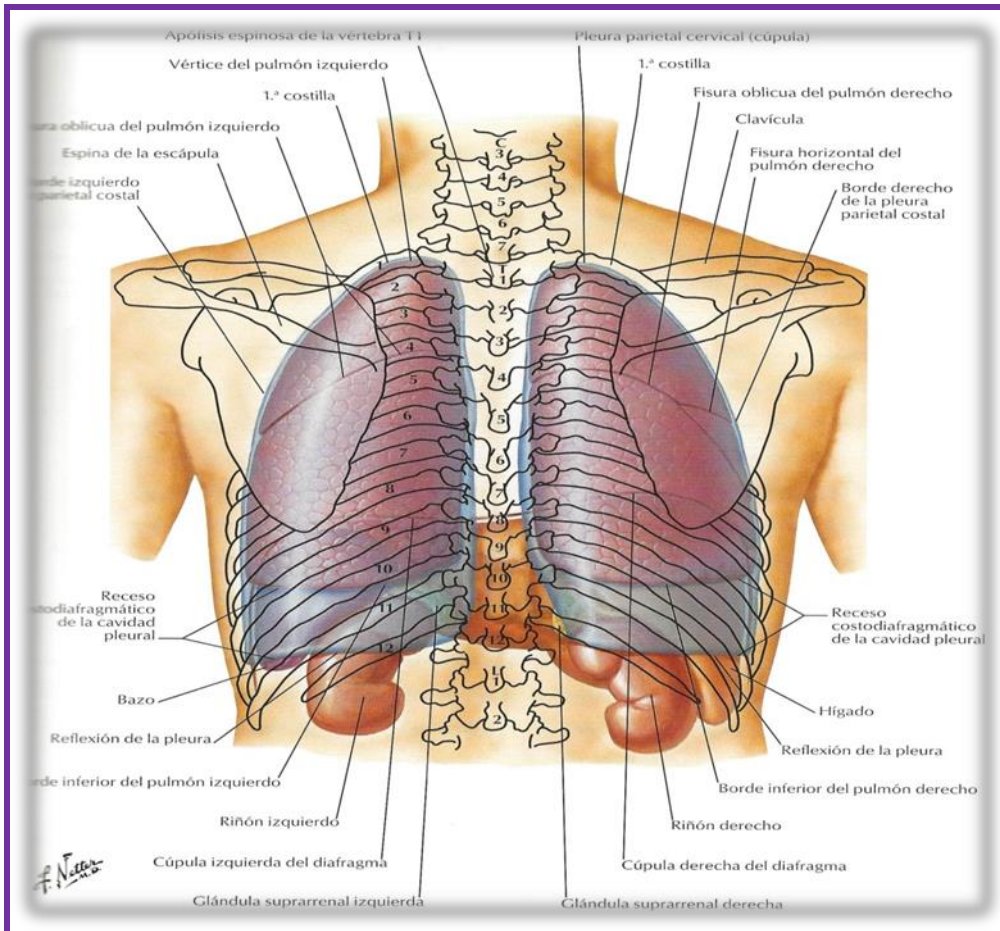


Fig. 3. Anatomía de la cavidad pleural. Recesos pleurales. Visión posterior del tórax. Tomada de Atlas de Anatomía Humana. Frank H Netter. 4ª Edición. Ed. Elsevier Doyma Masson 2007.

I.2. HISTOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA PLEURAL

La cavidad pleural es el espacio virtual (mide entre 10 y 27 micras) comprendido entre ambas superficies pleurales, la pleura parietal y visceral. En condiciones normales, contiene una cantidad mínima de líquido pleural procedente de la ultrafiltración del plasma, rico en ácido hialurónico, que actúa como lubricante entre ambas pleuras facilitando los movimientos respiratorios. La cantidad total de líquido pleural normal se sitúa entre 0,1 mL/Kg y 0,2 mL/Kg. Las dos cavidades pleurales son independientes entre sí, aunque en determinadas circunstancias, la pleura parietal de ambas puede estar en contacto a nivel retroesternal³.

La pleura dispone de poros o estomas de 2-6 micras de diámetro por las que se transportan líquidos, e incluso células y proteínas. El volumen total de líquido pleural en condiciones normales es de 0,1-0,2 mL/Kg, con una concentración de proteínas de 1-1,5 g/100 mL³. Ambas pleuras, visceral y parietal, están formadas por una capa única de células mesoteliales sobre tejido conjuntivo. Las células mesoteliales tienen capacidad para variar su forma y tamaño según la localización, y pueden mostrar una forma aplanada, cúbica y columnar o cilíndrica³:

- Aplanada: son células quiescentes en la superficie visceral o en la superficie parietal sobre estructuras rígidas. Se verán más aplanadas cuanto mayor sea la expansión pulmonar a nivel de la pleura visceral.
- Cúbica o cilíndrica: cuando se sitúan sobre una estructura grasa.

Ultraestructuralmente, las células mesoteliales se caracterizan por estar recubiertas de una capa abundante y tupida de microvellosidades de 0,1 micras de longitud, cuyas principales funciones son³:

- incrementar la superficie efectiva favoreciendo la fagocitosis y la transcitosis (absorción del líquido),
- atrapar ácido hialurónico, que actúa como lubricante para disminuir la fricción entre la superficie pulmonar y la pared torácica.

Las células mesoteliales están interconectadas por una red de desmosomas intercelulares. Presentan abundante retículo endoplásmico lo que indica capacidad secretora y actividad metabólica importante, por lo que intervienen en la formación y composición del líquido pleural. Su citoplasma también es rico en vesículas pinocitóticas y mitocondrias³.

Ambas pleuras presentan similar estructura histológica, si bien, la pleura parietal es más simple. La capa más externa de la pleura visceral y la más interna de la pleura parietal están formadas por células mesoteliales aplanadas provistas de microvellosidades. Por debajo de esta capa, se identifica el tejido conjuntivo submesotelial³. De este modo:

En la pleura visceral se describen 5 capas³:

- Capa de células mesoteliales, aplanada y de localización más externa.
- Capa submesotelial delgada de tejido conjuntivo laxo.
- Capa elástica externa o superficial, donde se demuestran las fibras elásticas con la técnica de Van Gieson.
- Capa de tejido conjuntivo subpleural, constituida fundamentalmente por fibras colágenas y en la que se localizan los vasos sanguíneos y linfáticos.
- Capa fibroelástica profunda, en contacto con la elástica alveolar, a la que se adhiere firmemente.

En la pleura parietal se identifican 4 capas³:

- Capa mesotelial, la más interna.
- Capa elástica superficial.
- Capa de tejido conjuntivo gruesa donde se localizan los vasos sanguíneos.
- Fascia endotorácica: constituye el plano de clivaje entre la pleura parietal y la pared torácica, siendo más gruesa sobre los arcos costales y a nivel del estrecho cervicotorácico dando lugar al septo fibroso o diafragma cervicotorácico de Bourgerly.

La cavidad pleural se define como el espacio entre la pleura visceral que recubre el pulmón, y la pleura parietal, que recubre el interior del tórax, la pared torácica, el diafragma y el mediastino. El espacio pleural es capaz de transferir las fuerzas de expansión del hemitórax

al pulmón, permitiendo su expansión⁴. La pleura visceral tiene una función mecánica doble: limitar el volumen pulmonar y generar una presión de retroceso elástico⁴.

Ambos pulmones se encuentran lubricados por una capa fina de líquido mucoide pleural. La aspiración continua del exceso de líquido hacia los linfáticos pleurales diafragmáticos y mediastínicos mantiene una ligera presión negativa entre ambas pleuras, manteniendo la expansión pulmonar⁴. El origen del líquido pleural son los microvasos pleurales de la circulación sistémica, no de la circulación pulmonar. El líquido se filtra, siguiendo un gradiente de presión pasivo, a través de las hendiduras de las células mesoteliales de la pleura parietal, que equilibran la presión oncótica e hidrostática según la ley de Starling que describe el movimiento del líquido entre el compartimento intravascular y extravascular⁵. El conocimiento actual sobre la composición y fisiología del líquido pleural procede principalmente de estudios experimentales en animales, dada la dificultad para disponer de líquido pleural de individuos sanos⁵. En un estudio realizado en humanos sanos se observó que el volumen medio de líquido pleural en cada hemitórax es de 8,4 +/- 4,3 mL y la concentración en éste de moléculas de pequeño tamaño como la glucosa, es similar a la del plasma, mientras que la concentración de macromoléculas como la albúmina, es considerablemente menor que en el plasma⁵. El control del volumen, la composición del líquido pleural y su dinámica vienen determinados por:

- las bases morfológicas e histológicas de la pleura,
- el balance de líquido determinado por las fuerzas de la ley de Starling de intercambio transcapilar,
- el drenaje linfático a través de los estomas de la pleura,
- el equilibrio electrolítico dependiente del mesotelio,
- el transporte vesicular de líquido con proteínas por pinocitosis a través de las células mesoteliales,

- fuerzas de retracción elástica del pulmón y pared torácica y por el gradiente de presión coloidosmótica del líquido pleural.

En cuanto a las células, existe un predominio de macrófagos de alrededor del 75%, algo más de un 20% de linfocitos y un escaso porcentaje de células mesoteliales. La concentración de Na^+ es menor en el líquido pleural que en el plasma, y la de HCO_3^- superior, lo que hace que el pH del líquido pleural sea mayor que el de la sangre ($>7,50$)⁵. La tasa de producción y reabsorción del líquido pleural es de unos mililitros al día 0,01 mL/Kg/h. En el caso de una persona de 60 Kg, unos 15 mL/día. Debido al diferente drenaje venoso de ambas pleuras (pleura parietal a venas sistémicas y pleura visceral a venas pulmonares), la presión capilar de la pleura visceral puede ser inferior a la de la pleura parietal. Esto sustentaría la teoría de que el líquido pleural se forma en la pleura parietal y se reabsorbe en la superficie visceral⁵.

El gradiente hidrostático favorece la formación de líquido en el espacio pleural, ya que la presión en los capilares pleurales es similar a la de los capilares sistémicos y la presión intrapleural es inferior a la atmosférica. La presión oncótica compensa el gradiente resultante de la mayor concentración de proteínas en el plasma que en el líquido pleural. El balance entre ambas presiones favorece la filtración del líquido⁵. La presión en el espacio pleural viene determinada por las propiedades mecánicas del aparato respiratorio. La presión pleural es la diferencia entre la presión alveolar y la presión transpulmonar. En condiciones estáticas, la alveolar es igual a 0, por lo que la pleural sería igual a la transpulmonar, siendo la presión pleural proporcional a la presión desarrollada en el pulmón. Cuando el volumen pulmonar se encuentra en su capacidad residual funcional, las fuerzas elásticas del pulmón y del tórax se encuentran en situación de equilibrio, con valores de presión pleural de -2 cm de agua a -5 cm de agua. A medida que el volumen pulmonar aumenta durante la inspiración hasta la capacidad vital, la presión pleural se vuelve progresivamente más negativa, pudiendo llegar a

valores de -25 cm a -35 cm de agua. Durante la espiración se produce una inversión de este fenómeno. En situaciones en las que existe aumento del retroceso elástico del pulmón, la presión pleural se vuelve subatmosférica. En situaciones de aumento de la resistencia de la vía respiratoria, la presión pleural se vuelve más negativa durante la inspiración⁴.

Por otro lado, la presión alveolar es la presión del aire que se encuentra en el interior de los alveolos pulmonares. Cuando la glotis está abierta y no existe flujo de aire, la presión alveolar es igual a la presión atmosférica, que se considera que tiene un valor de cero. Para que el aire circule al interior del pulmón durante la inspiración, la presión alveolar debe ser negativa (por debajo de la presión atmosférica). Durante la espiración, por el contrario, la presión alveolar aumenta por encima de 1 cm de agua, forzando la salida del aire espirado^{4,6}.

Además, la presión negativa intrapleural también tiene un efecto sobre el funcionamiento del sistema cardiovascular, facilitándose el retorno venoso durante la inspiración, momento en el que disminuye la presión intrapleural, mientras que en espiración, el aflujo venoso al corazón se hace menor. Las maniobras de Valsalva pueden elevar la presión intrapleural hasta 40 cm de agua⁴. En la filtración del líquido influyen otros factores tales como la superficie pleural y la permeabilidad de la pleura⁵.

Por otro lado, la formación de líquido no es uniforme en toda la cavidad pleural, produciéndose principalmente en las regiones más declives de la pleura parietal, donde los vasos están más próximos a la superficie mesotelial y la pleura es más permeable⁵. Sin embargo, la pleura visceral posee una microcirculación más alejada del espacio pleural y una presión de filtración menor, probablemente porque drena a las venas pulmonares. Es por ello que el gradiente de presión va más a favor de la absorción del líquido más que a la filtración⁵. El drenaje linfático es la vía más importante de eliminación del líquido pleural, entre un 70-80% de la tasa total de recambio del líquido, a razón de 0,02-0,03 mL/Kg/h y es el único capaz de ajustarse para compensar acumulaciones de líquido pleural en condiciones no

fisiológicas⁵. El drenaje linfático a través de los estomas del mesotelio parietal es esencial para eliminar del espacio pleural células, partículas y macromoléculas que no pueden ser eliminadas por otros mecanismos⁵. Los vasos linfáticos de la pleura, con escasas células musculares lisas, poseen válvulas unidireccionales e impulsan la linfa según los impulsos cardiacos y los cambios de presión generados por los movimientos respiratorios. Este flujo linfático es capaz de aumentar con el incremento de la concentración de proteínas, la estimulación del músculo liso y, lo más importante, con el aumento de la cantidad de líquido y de la presión del líquido pleural, multiplicando su capacidad de absorción hasta 20 veces los valores fisiológicos⁵.

Se denomina transcitosis al transporte de agua y macromoléculas en vesículas a través del citoplasma, y es dependiente de energía. En la pleura, este transporte se produce desde el lado luminal al lado intersticial del mesotelio pleural, es independiente del gradiente de presiones y se calcula que contribuye en un 10% en el proceso de eliminación del líquido pleural⁵.

I.3. ANATOMÍA PULMONAR

Cómo órganos respiratorios, los pulmones son innecesarios durante la vida intrauterina, sin embargo, la necesidad de estar preparados para asumir la función respiratoria en el momento del nacimiento, hace que su diferenciación morfológica y funcional sea relativamente compleja y abarque los periodos embrionario y fetal del desarrollo en su totalidad, prolongándose normalmente hasta los dos primeros años de vida extrauterina⁷.

Los pulmones son los órganos esenciales del sistema respiratorio y están destinados a realizar la hematosis. Se encuentran en la cavidad torácica, se amoldan sus paredes y la sobrepasan cranealmente para alcanzar la base del cuello. Caudalmente están separados de los órganos abdominales por el diafragma y entre ellos se interpone un espacio sagital, el

mediastino, ocupado por elementos que están situados en el tórax o que lo atraviesan longitudinalmente⁷. Cada uno de los pulmones presenta la forma de un semicono, de consistencia blanda (semejante a una esponja), con una superficie brillante cuyo color varía con la edad. De rosado en la infancia, a tonalidad azul negruzca, e incluso negro por el alquitrán en fumadores⁷.

Cada pulmón presenta tres caras: una externa, convexa, lisa, que se extiende ventral, lateral y dorsalmente, denominándose vértice pulmonar en su extensión hacia el cuello; una interna, mediastínica ligeramente cóncava y una cara inferior o diafragmática, denominada base pulmonar, también cóncava⁶. Ambos pulmones suelen estar divididos al menos en dos lóbulos (superior e inferior) debido a la presencia de la cisura mayor u oblicua. La presencia de cisura menor entre el lóbulo superior y el medio derechos es frecuente, no así en el pulmón izquierdo⁶. Debido a la existencia de estas cisuras, cada pulmón queda dividido en unidades más pequeñas que reciben el nombre de lóbulos pulmonares, tres en el pulmón derecho (superior, medio e inferior) y dos en el izquierdo (superior e inferior). Estas cisuras pueden ser incompletas, sin una clara delimitación de los lóbulos pulmonares⁶ (fig. 4).

En la cara mediastínica se localiza el hilio pulmonar, a mitad de distancia entre el vértice y la base. En el caso de pulmón izquierdo, la impronta de la silueta cardiaca disminuye el diámetro transversal del pulmón izquierdo, lo que conduce a su menor volumen⁷. En los márgenes del hilio pulmonar se reflejan ambas pleuras, que pasan de visceral a mediastínica y parietal, determinando la formación de un manguito que engloba a las estructuras hiliares y que constituyen el pedículo pulmonar. Caudalmente, las hojas pleurales se prolongan y se fusionan dando lugar al ligamento pulmonar⁷.

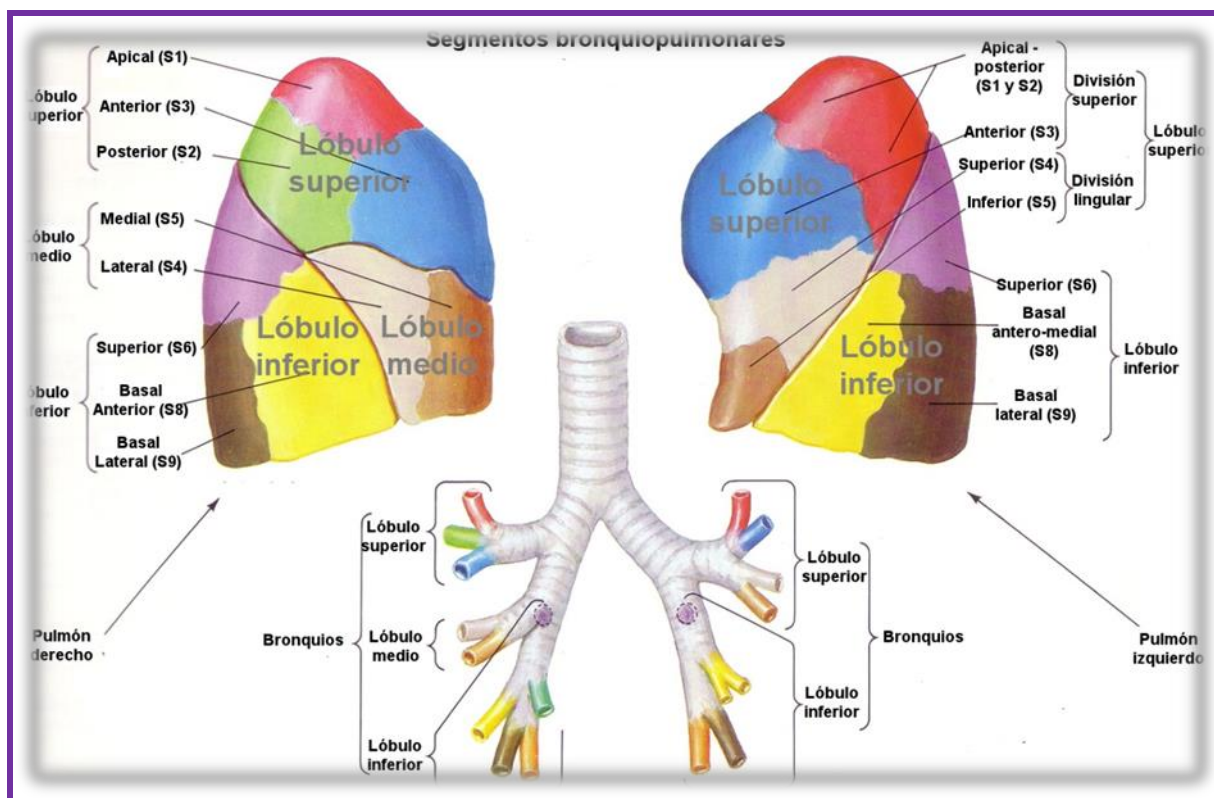


Fig. 4. Segmentación broncopulmonar. Tomado de <http://fisioterapiapulmonarug.blogspot.com/2017/07/valoracion-semiologica-del-sistema.html>.

Cada pulmón está unido al resto del organismo mediante el pedículo pulmonar a través de estructuras bronquiales, vasculares y nerviosas⁷. El bronquio principal, derecho e izquierdo, se extiende a partir de la bifurcación traqueal y, acompañando a los vasos pulmonares, alcanza el hilio pulmonar, donde se subdivide en bronquios lobares y posteriormente en bronquios segmentarios, destinados a la ventilación de cada uno de los diferentes segmentos broncopulmonares⁷.

A cada uno de los pulmones llegan dos tipos de arterias, cuyos orígenes y función están claramente diferenciados. Por un lado, las arterias pulmonares y sus ramas que transportan la sangre desoxigenada sistémica para realizar la hematosis en los pulmones y por otro lado, las arterias bronquiales, procedentes de circulación arterial sistémica, que vascularizan a los bronquios y al tejido pulmonar⁷ (fig. 5).

El drenaje venoso de los pulmones se hace a través de dos sistemas venosos: el sistema de las venas pulmonares y el sistema de las venas bronquiales. Las venas pulmonares transportan la sangre oxigenada directamente hacia la aurícula izquierda⁷. Las venas bronquiales drenan la sangre procedente de los territorios vascularizados por las arterias bronquiales a venas sistémicas del territorio ácidos- hemiácidos⁷.

Los vasos linfáticos procedentes del parénquima pulmonar siguen el mismo trayecto que los bronquios y vasos pulmonares. A lo largo de su trayecto, existen una serie de ganglios linfáticos que filtran la linfa hasta llegar a los ganglios hiliares, y desde allí, a los ganglios mediastínicos: traqueobronquiales, paraesofágicos y prevasculares⁷.

La inervación de los pulmones y de las pleuras se lleva a cabo por los plexos nerviosos pulmonares anterior y posterior, compuestos por fibras simpáticas y fibras parasimpáticas⁷.

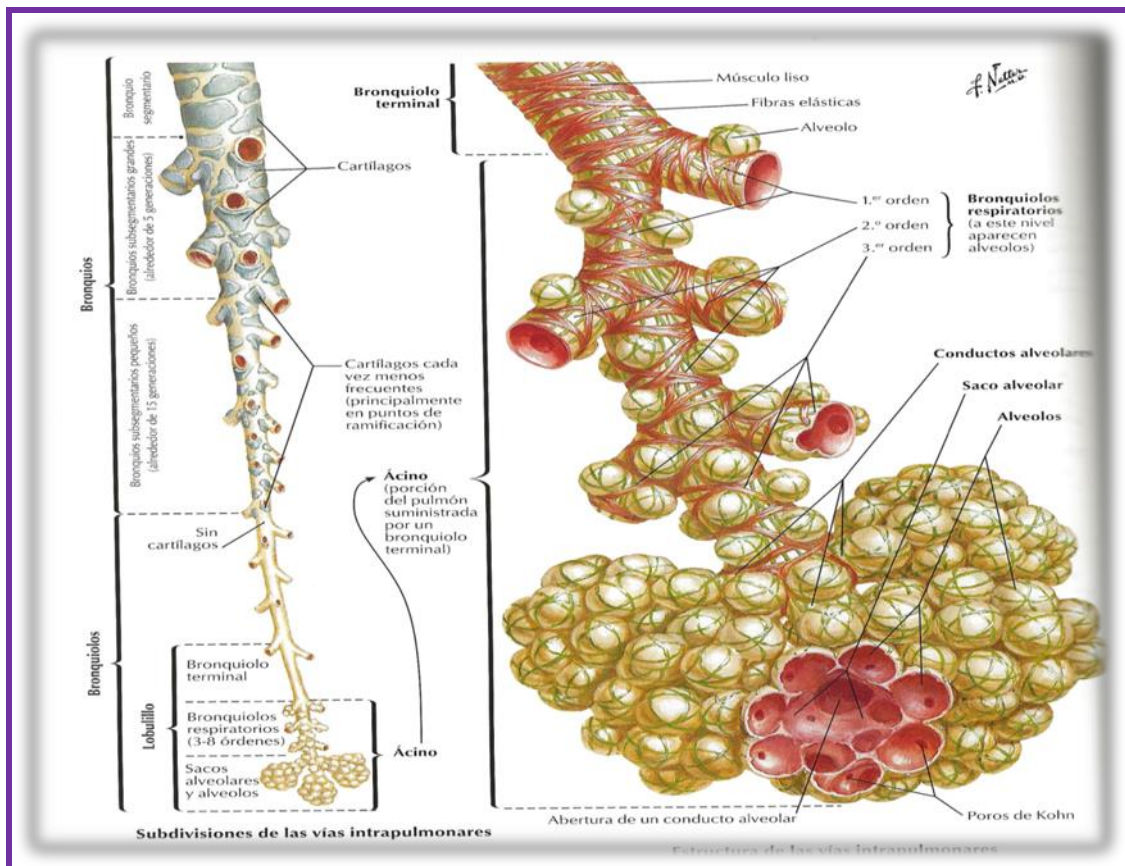


Fig. 5. Estructura broncoalveolar-acino pulmonar. Tomada de Atlas de Anatomía Humana. Frank H Netter. 4ª Edición. Ed. Elsevier Doyma Masson 2007.

I.4. FISILOGIA PULMONAR

La principal función respiratoria es garantizar el aporte de oxígeno a todas las células de nuestro organismo. Para ello es fundamental un adecuado intercambio de gases entre el alveolo y la circulación pulmonar⁸. En condiciones de reposo el contenido de aire del pulmón que interviene en el intercambio gaseoso es la capacidad residual funcional⁸. En ausencia de flujo aéreo y atendiendo a la estructura del árbol bronquial, la presión a nivel del alveolo es igual a la presión atmosférica, por consenso, cero. Para que exista flujo aéreo, debe generarse un gradiente de presión entre la atmosfera y el alveolo. Durante la inspiración, el gradiente se consigue generando presión negativa intraalveolar. Durante la espiración, para conseguir que el aire salga del alveolo, se genera una presión positiva intraalveolar. Estos cambios de presión se deben, principalmente, a la capacidad elástica del pulmón y de la caja torácica y a la acción de los músculos respiratorios, especialmente el diafragma⁸.

La estructura mecánica del aparato respiratorio está compuesta por la caja torácica y el pulmón, dos estructuras elásticas situadas en serie de tal forma que entre ambas existe un espacio virtual denominado cavidad pleural⁸. En condiciones normales, la tendencia de la caja torácica es expandirse, mientras que la del pulmón es retraerse. Estas fuerzas contrapuestas generan en el espacio pleural una presión negativa que en situación de reposo es de -3 a -5 cm de agua⁸. En esta situación y en ausencia de flujo aéreo, la presión alveolar es de 0. El gradiente de presión para conseguir la entrada de aire al alveolo se consigue aumentando el gradiente de presión negativa, haciéndola más negativa al expandir la caja torácica, debido a la contracción del diafragma, principal musculo inspiratorio. Los músculos intercostales externos actúan conjuntamente con el diafragma, aunque representan solo un 20-30% del esfuerzo inspiratorio. El esternocleidomastoideo, los escalenos, el pectoral mayor forman parte de la musculatura accesoria inspiratoria⁸.

Como el pulmón y la caja torácica son elásticos, tienden a recuperar la posición de equilibrio después de completar su expansión activa durante la inspiración. Durante este proceso activo, las estructuras elásticas pulmonares se cargan con una presión positiva, denominada presión transpulmonar y que es igual a la presión alveolar menos la presión pleural. Esta presión transpulmonar será la responsable del retroceso pasivo del pulmón y de generar una presión positiva, por encima de la presión atmosférica a nivel alveolar. Con una presión positiva a nivel alveolar se generará un gradiente de presión con el exterior que condicionará la salida del aire del pulmón, que se corresponde con el fenómeno pasivo de la espiración⁸.

La espiración se vuelve activa durante el ejercicio, durante la hiperventilación voluntaria o en determinadas situaciones patológicas. Los músculos espiratorios más importantes son los de la pared abdominal (rectos, oblicuos, transversos) y los músculos intercostales internos⁸.

Las propiedades elásticas del pulmón son:

- *Distensibilidad o compliancia*: en condiciones de reposo y debido a la presión pleural negativa, los pulmones se encuentran permanentemente distendidos en el interior de la cavidad pleural. Cuando durante la inspiración, el diafragma se contrae, se genera una presión intrapleural más negativa, con una mayor distensión del pulmón con aumento del volumen de aire intrapulmonar y un aumento de la presión transpulmonar⁸.

La relación presión-volumen no es lineal, siendo necesario generar una alta presión para conseguir flujo aéreo cuando el volumen de aire pulmonar es elevado (fig. 6). La relación presión- volumen difiere durante la inspiración y la espiración. Este fenómeno se denomina histéresis y es inherente a toda estructura elástica⁸. La pendiente de la curva presión-volumen o el cambio de volumen por unidad de cambio de presión, se denomina distensibilidad o compliancia. La distensibilidad de un pulmón depende de su tamaño y en

situación de reposo, con presiones de expansión de 5 a 10 cm de agua, en el pulmón humano, es de 0,2 L/cm de agua⁸.

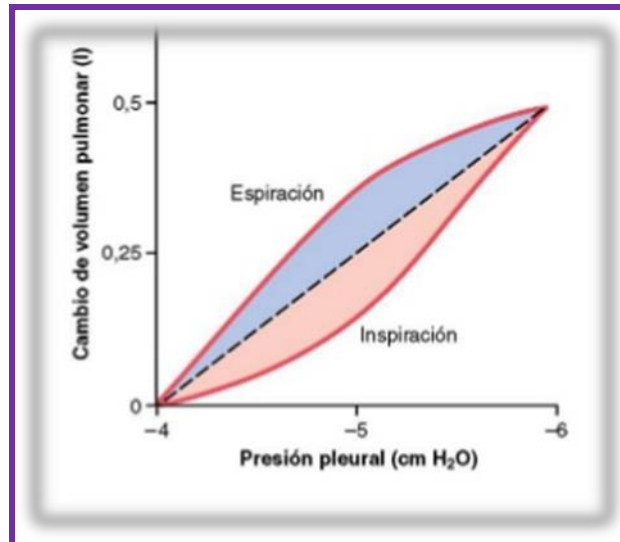


Fig.6. Curva de presión/volumen pulmonares. Tomada de <https://es.slideshare.net/oralialupercio/fisiologia-pulmonar-oralia>.

La distensibilidad del pulmón aumenta con la edad y en relación con situaciones patológicas que cursan con obstrucción bronquial, siendo muy acusada en el enfisema. Sin embargo, en situaciones de fibrosis, edema de pulmón o atelectasias, la distensibilidad está disminuida⁸.

- *Tensión superficial*: este comportamiento elástico de los pulmones se debe a las propiedades elásticas de los tejidos y a las fuerzas superficiales de la película líquida que recubre la pared interior de los alveolos. Dicha película líquida se encuentra en contacto con los gases alveolares, de forma que en la pared alveolar se constituye una interfase aire-líquido que determina una tensión superficial⁸.

El surfactante pulmonar es un fosfolípido denominado dipalmitoil fosfatidilcolina, que es sintetizado por los neumocitos tipo II de los alveolos pulmonares. Su peculiar estructura, con

una parte hidrófila y una parte hidrófoba situada hacia la luz del alveolo, condiciona una reducción de la tensión superficial y, consecuentemente, una reducción de la presión de retracción elástica de los pulmones. Esto conlleva un menor trabajo mecánico por parte de la musculatura inspiratoria para distender el pulmón, lo que condiciona un menor gasto energético durante el proceso ventilatorio⁸.

Otra función del surfactante pulmonar es conferir estabilidad a los más de 300 millones de alvéolos que forman la estructura pulmonar. Su estructura hidrófoba, le confiere disminuir proporcionalmente la tensión superficial a medida que disminuye el radio del alveolo, lo que asegura igual presión dentro de los alveolos y no exista flujo de aire entre alveolos de diferente diámetro. La interdependencia que existe entre las diferentes unidades alveolares entre sí, también contribuye a la estabilización de las estructuras alveolares y evitar su colapso⁸.

La tercera función importante del surfactante pulmonar es mantener secos los alveolos. De la misma forma que las fuerzas de tensión superficial tienden a colapsar los alveolos, también tienden a absorber líquido desde los capilares a los espacios alveolares, ya que reduce la presión hidrostática en el tejido adyacente a los capilares alveolares. Al disminuir la tensión superficial, el surfactante evita la disminución de esta presión hidrostática y por tanto, el paso del líquido del capilar al intersticio y al alveolo pulmonar⁸.

- *Flujo aéreo y resistencias de las vías aéreas*: las características de la presión y flujo en las vías aéreas cuando el flujo es laminar fueron descritas por Poiseuille. De su ecuación podemos destacar que cuando el radio disminuye a la mitad, la resistencia en la vía aérea aumenta 16 veces, ya que la resistencia al flujo aéreo es inversamente proporcional al radio elevado a la cuarta potencia⁸. La resistencia de la vía aérea no está uniformemente repartida entre los distintos tramos de la vía aérea. En condiciones normales, una parte sustancial de la

resistencia total es atribuible a las vías aéreas superiores (50% en la respiración nasal, 25% en la bucal). Resulta destacable, que a medida que la vía aérea se divide, las resistencias disminuyen. En individuos sanos, la resistencia de las vías aéreas periféricas representa tan solo el 20% del total. Esto hace muy difícil el diagnóstico precoz de patologías como el enfisema o la obstrucción pulmonar crónica, cuyo desarrollo se inicia en las zonas periféricas pulmonares⁸.

- *Ventilación y difusión*: la función del aparato respiratorio es trabajar como una bomba capaz de introducir oxígeno y eliminar dióxido de carbono producido durante la respiración tisular⁸. El término ventilación minuto nos indica la cantidad de aire movilizada hacia dentro y fuera de los pulmones, que por consenso, se mide por la cantidad de aire espirado. Se obtiene de multiplicar la frecuencia respiratoria por el volumen corriente. Sin embargo, desde un punto clínico, la ventilación minuto no aporta información suficiente para valorar la ventilación a nivel alveolar. Para ello, el parámetro que permite una evaluación directa de la efectividad de la ventilación es el valor de la presión parcial de dióxido de carbono a nivel arterial (PaCO_2)⁸.

El dióxido de carbono, CO_2 , es el resultado del metabolismo tisular y debe ser eliminado mediante el proceso ventilatorio, ya que su exceso produce complicados efectos tóxicos en el organismo⁸. El aire ambiente no contiene niveles de CO_2 . A nivel alveolar, la presión de CO_2 (PCO_2) es similar a la arterial transfiriéndose desde el capilar venoso al alveolo a través de la membrana alveolocapilar por gradiente de presión, de 46 mm de Hg a 40 mm de Hg. Teniendo en cuenta que en reposo, la cantidad de CO_2 producido es similar a la cantidad de CO_2 eliminada, se establece una relación inversamente proporcional entre la ventilación alveolar y la PCO_2 , de modo que la hipoventilación se manifiesta por el aumento de la PCO_2 o hipercapnia⁸.

- *Circulación pulmonar*: se trata de un sistema de baja presión que presenta pocos mecanismos reguladores y un flujo bajo. La presión en el circuito pulmonar es una séptima parte de la sistémica, estando relacionado con la gran elasticidad de su lecho vascular. Esta elasticidad la hace muy sensible a fuerzas externas como la gravedad. Al diferir de los vasos sistémicos en la estructura de la pared, menos capa muscular, desarrollan menos presiones vasculares. Permiten una alta capacidad de perfusión, dada su baja resistencia al flujo sanguíneo. Aparte de su función principal en el intercambio gaseoso, tiene funciones metabólicas y de filtración de cuerpos extraños, aire o grasa procedentes del territorio sistémico venoso⁸ (fig. 7).

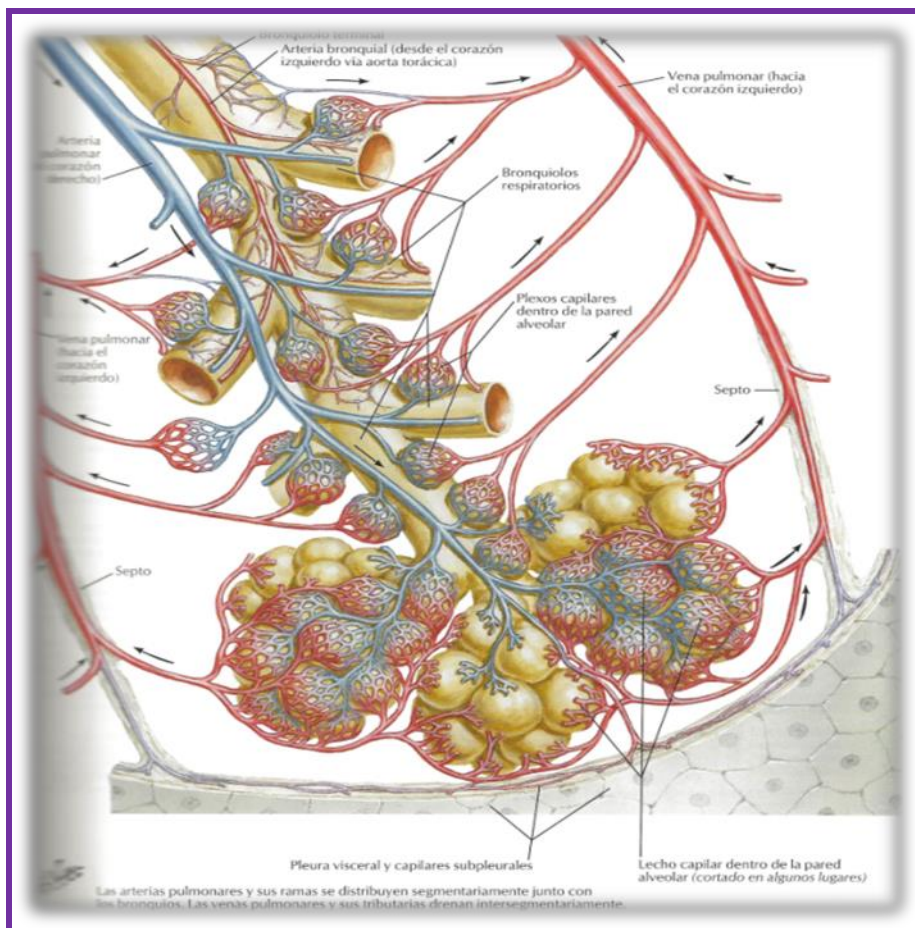


Fig. 7. Circulación capilar en el acino pulmonar. Tomada de Atlas de Anatomía Humana. Frank H Netter. 4ª Edición. Ed. Elsevier Doyma Masson 2007.

II. PRINCIPIOS BÁSICOS DE PATOLOGÍA PLEUROPULMONAR

II.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES PLEURALES

Las enfermedades pleurales son muy prevalentes, afectan a más de 3000 personas por millón de habitantes/año lo que supone de un 4 a un 10% de toda la patología respiratoria⁹. El derrame pleural se produce como una complicación de enfermedades muy diferentes, de origen pulmonar, pleural o incluso, extratorácico⁹.

La distinción entre un derrame de tipo trasudado o exudado es primordial para el diagnóstico diferencial de los derrames pleurales. Para ello se emplean los criterios de Light, según los cuales un exudado debe cumplir alguno de los siguientes criterios, mientras que si se trata de un trasudado, no debe cumplir ninguno de éstos⁹:

- relación de proteínas del líquido pleural/ séricas $> 0,5$,
- relación lactato deshidrogenasa (LDH) pleural/sérica $> 0,6$,
- LDH pleural mayor de dos tercios del límite superior de la LDH sérica.

Las principales causas de la aparición de un trasudado pleural son, por orden de frecuencia, la insuficiencia cardiaca congestiva (75%), la cirrosis hepática (15%) y el síndrome nefrótico. Otras causas de trasudados son la diálisis peritoneal, la obstrucción de la vena cava superior, el hipotiroidismo, la atelectasia, el síndrome de Meiggs, la embolia pulmonar y la sarcoidosis⁹.

Las principales causas de exudados pleurales son las neoplasias (40%) y las infecciones, tanto el derrame paraneumónico-empiema (25%) como la tuberculosis (13%). Otras causas menos frecuentes son las enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, sarcoidosis, lupus), afecciones infradiafragmáticas y digestivas, los fármacos y el síndrome de Dressler⁹.

Existen otras causas de derrame pleural:

- *Tromboembolismo pulmonar (TEP)*: aproximadamente entre el 30- 50% de los pacientes con embolia pulmonar se produce derrame pleural. El TEP es la cuarta causa en orden de frecuencia de derrame pleural, tras la insuficiencia cardiaca congestiva, las neumonías y las neoplasias, y es la primera causa en pacientes menores de 40 años con dolor pleurítico y derrame⁹.

- *Enfermedades digestivas*: alrededor del 20% de los pacientes con pancreatitis presentan derrame pleural; la cirrosis hepática produce hidrotórax en el 10% de los pacientes con ascitis asociada, más frecuentemente, derecho; los abscesos subfrénicos se acompañan de derrame pleural en aproximadamente un 80% de los casos; los abscesos intrahepáticos puede cursar con derrame pleural en el 20% de los casos; la perforación esofágica, las afecciones esplénicas, las hernias diafragmáticas o la patología inflamatoria intestinal pueden acompañarse de derrame pleural⁹.

- *Derrames pleurales postquirúrgicos*:

* tras la resección pulmonar puede aparecer una cámara pleural, definida como la presencia de una cámara aérea o líquida que persiste durante más de 7 días tras la resección. Su incidencia es variable, dependiendo de su etiología, siendo elevada en la cirugía de la tuberculosis y menos frecuente en las resecciones neoplásicas. La mayoría de los espacios pleurales residuales se resuelven espontáneamente en el plazo de un año o persisten sin complicaciones⁹,

* tras trasplante hepático o cirugía abdominal⁹.

Otra de las patologías pleurales son los tumores. La mayoría de los tumores pleurales (75%) son focos metastásicos de otros tumores primarios, como el pulmón, la mama o linfomas⁹. Los tumores primarios de la pleura son poco frecuentes, pueden distinguirse entre

difusos y localizados, siendo los difusos, como el mesotelioma maligno difuso, de comportamiento más agresivo y de peor pronóstico que los localizados⁹.

Por último, otras patologías pleurales que pueden aparecer son el quilotórax; pseudoquilotórax; asbestosis y el neumotórax, definido como la presencia de aire en el espacio pleural⁹. Dada la importancia de esta patología pleural en el desarrollo de este trabajo, nos remitimos al capítulo específico de neumotórax.

II.2. CLÍNICA

Las afecciones pleurales son frecuentes y se acompañan de alteraciones de la función respiratoria que suelen manifestarse con síntomas y signos propios, raramente aislados, habitualmente asociados entre sí, en combinación con síntomas generales (fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, etc.) o asociados a otros síntomas que no son propiamente respiratorios (disfonía, ronquido, somnolencia, edemas en extremidades inferiores, etc.)¹⁰.

La anamnesis y la exploración física rigurosa (inspección, la palpación, la percusión y la auscultación) siguen constituyendo la base para la orientación diagnóstica de las enfermedades pleurales. El dolor, la disnea y la tos son síntomas esenciales en la patología pleural¹⁰.

II.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS POR IMAGEN

A pesar del desarrollo vertiginoso en las últimas décadas de los procedimientos radiológicos, la radiografía de tórax posteroanterior y lateral sigue siendo la prueba de elección en la evaluación inicial de las enfermedades pleuropulmonares, puesto que proporciona un diagnóstico sindrómico adecuado que permite, junto con la información

clínica, tomar decisiones terapéuticas inmediatas o determinar la necesidad de realizar estudios complementarios¹¹.

La imagen radiológica de un derrame pleural en la radiografía de tórax en bipedestación se corresponde con una obliteración del ángulo costofrénico lateral, en caso de radiografía de tórax lateral, sería el ángulo costofrénico posterior. Para su observación, se requieren al menos 200 mL, aunque algunos pacientes con más de 500 mL pueden presentar ángulo costofrénico lateral normal¹¹. Cuando existen dudas sobre la existencia del derrame, la proyección en decúbito lateral con rayo horizontal puede ser útil para demostrar la presencia de pequeñas cantidades de líquido¹¹. En caso de derrame pleural masivo, se advierte aumento de densidad de todo el hemitórax¹¹.

En el caso de neumotórax, se advierte una línea densa y cóncava hacia el pulmón, que se corresponde con la pleura visceral que separa al pulmón de la cavidad pleural llena de aire (hiperclaridad y ausencia de trama vascular)¹¹.

La tomografía computarizada (TC) es, después de la radiografía de tórax, la prueba de elección para el diagnóstico de las enfermedades torácicas¹².

En relación con la resonancia magnética (RM), su uso se ve limitado a la gran cantidad de artefactos que generan los movimientos respiratorios, la débil señal emitida por los tejidos y su coste elevado. El uso estandarizado de la TC, su disponibilidad, la rapidez en la adquisición de imágenes hacen que en la práctica diaria sea más aceptada que la RM¹³.

La ecografía torácica, con el desarrollo del procesamiento de imágenes de los últimos años, se presenta como una técnica útil y disponible que permite la localización de patología pleural con intenciones diagnóstico-terapéuticas¹⁴.

II.4. TÉCNICAS INVASIVAS

A continuación describiremos las técnicas invasivas más utilizadas en la patología pleuropulmonar.

II.4.1. Toracocentesis

La toracocentesis es la obtención de líquido pleural mediante la punción transtorácica de la pleura parietal localizado en la cavidad pleural, con fines diagnóstico y /o terapéuticos¹⁵. La toracocentesis está indicada en aquellos derrames sin diagnóstico y con volumen suficiente¹⁵.

II.4.2. Drenajes pleurales

Los drenajes pleurales se emplean para evacuar colecciones líquidas y aéreas de la cavidad pleural con la finalidad de conseguir la reexpansión pulmonar¹⁶. Una expansión pulmonar adecuada ayuda a realizar la hemostasia (control del sangrado) y la aerostasia (control de la fuga aérea)¹⁶.

Las características que debe cumplir un drenaje pleural son: ser un sistema estanco, impedir el reflujo de aire o líquido hacia el paciente, ser estéril, permitir la aplicación de la aspiración¹⁶. Está indicado en el neumotórax, empiema, derrame pleural, hemotórax, quilotórax-pseudoquilotórax, post-intervención de cirugía cardiotorácica¹⁶.

Existen diferentes tipos de drenaje según el calibre, el material del que está compuesto y si cuentan con dispositivos de aplicación¹⁶. El principal material que se utiliza para los drenajes es el plástico transparente, y la forma puede ser recta o acodada. Con respecto al calibre, la medida que se utiliza para su denominación es el French (Fr) o Charrière (Ch). Los valores más empleados oscilan entre el 8 y el 36, en múltiplos de 4. Para conocer el diámetro interno en milímetros se divide su número por 4; para conocer su diámetro externo,

se dividirá su número por 3¹⁶. Los más utilizados son los tubos Argyle[®], que se insertan mediante trocar y cuyos diámetros habituales oscilan entre 16 Fr y 36 Fr. Actualmente se están incorporando otro tipo de drenajes, de polivinilo y de colocación percutánea mediante técnica de Seldinger (Pleurocath[®]), drenajes entre 8 y 15 Fr, drenajes acanalados de silicona, flexibles y que drenan por capilaridad y son de utilidad para el manejo postoperatorio¹⁶.

Otra variante es el drenaje pleural tunelizado permanente (PleurX[®]) indicado en los derrames pleurales neoplásicos, de silicona, muy bien tolerado que permite el manejo ambulatorio de pacientes con derrame pleural recidivante¹⁶. También pueden emplearse los drenajes conocidos como pig-tails colocados por radiología intervencionista en el tratamiento de derrame pleurales loculados¹⁶.

En general, podría afirmarse que los drenajes de calibre pequeño se usan para neumotórax o los derrames pleurales de baja densidad, mientras que los de mayor calibre, en el postoperatorio y con derrames más densos (empiema, hemotórax). En los neumotórax, se considerarán los drenajes de mayor calibre en caso de neumotórax primarios completos, neumotórax secundarios, existencia de neumotórax contralateral, presencia de sintomatología respiratoria, hidroneumotórax o hemoneumotórax, neumotórax traumáticos o pacientes intubados¹⁶.

La técnica para la colocación del drenaje pleural es muy importante. Previo a la inserción del drenaje pleural, hay que revisar la historia clínica del paciente, la exploración física y las pruebas complementarias (radiografía de tórax y analítica con estudio de coagulación)¹⁶. El paciente puede colocarse en decúbito supino, decúbito lateral o incluso sentado, en caso de derrames loculados posteriores, dependiendo de la localización y severidad del cuadro clínico. Generalmente, si el espacio pleural está libre, se establece un triángulo de seguridad entre el 4º y 6º espacio intercostal, línea media axilar, formado en su lado craneal por la axila, en su lado posterior por el borde anterior del dorsal ancho y el lado

anterior por el borde posterior del pectoral, y se corresponde con la zona del tórax donde la pared muscular es más delgada (sólo presentes los músculos intercostales y serrato). También está descrita su inserción en el segundo espacio, en la línea medioclavicular¹⁶. En caso de derrames pleurales loculados, de difícil acceso, la inserción de drenajes radiológicos guiados por ecografía o la TC resulta de gran utilidad¹⁶.

En el *procedimiento quirúrgico* se llevará a cabo una limpieza de la zona de inserción con antiséptico. A medida que se va infiltrando el anestésico local (mepivacaína al 2%, habitualmente) desde la piel hasta la pleura parietal, se va aspirando con la jeringa para confirmar que la localización es la correcta. Tras la anestesia, se incide la piel según el tamaño del drenaje pleural y se introduce el catéter, ya sea por técnica Seldinger, técnica con trocar tras disección de la pared torácica o inserción mediante clamp o pinza¹⁶. Después de finalizar cualquiera de estas técnicas es necesario fijar el drenaje a la piel para evitar su salida inesperada¹⁶ (fig. 8).

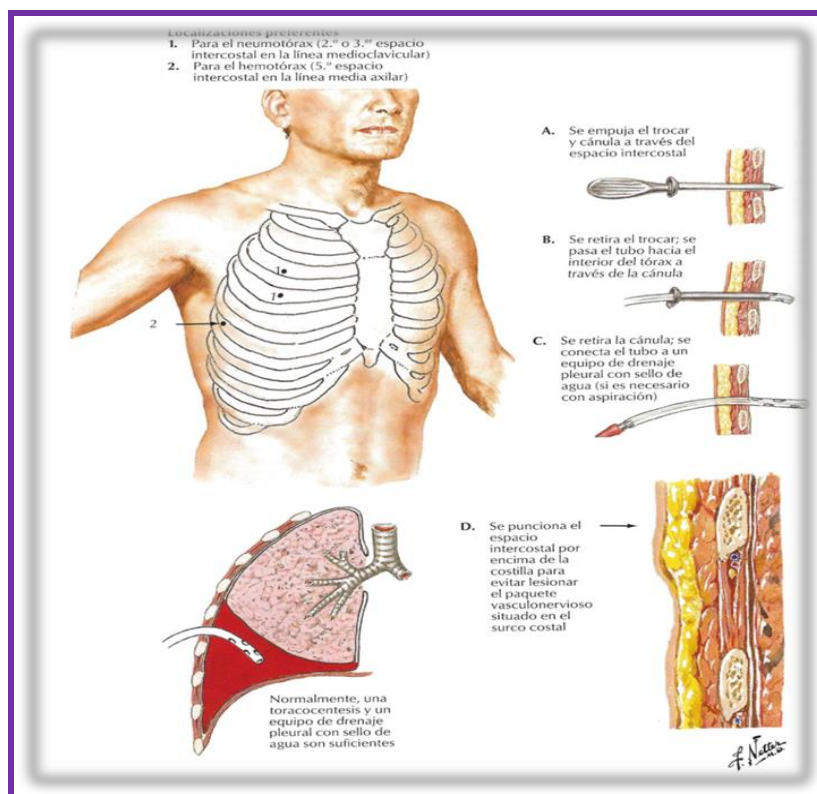


Fig. 8. Colocación de drenaje pleural. Tomada de Atlas de Anatomía Humana. Frank H Netter. 4ª Edición. Ed. Elsevier Doyma Masson 2007.

Las complicaciones derivadas de la colocación de drenaje pleural, se describen hasta casi en un 20%¹⁵ (tabla 1).

Tabla 1. Complicaciones del drenaje pleural.

Parietales: hematoma, celulitis, dolor o neuralgia intercostal, sangrado intercostal.

Viscerales:

* Hemotórax: es la más grave, bien por lesión directa del paquete intercostal o por lesión de órganos internos como corazón, grandes vasos, pulmón, hígado o bazo. También puede ser ocasionada por alteraciones de la coagulación.

* Empiema.

* Edema pulmonar (*edema exvacuo*) por reexpansión brusca del neumotórax de gran volumen (se debe al aumento de la permeabilidad de los capilares durante el neumotórax y se relaciona con la aplicación de aspiración inmediata) o por neumotórax de varios días de evolución (10%).

* Fuga aérea secundaria a la inserción intraparenquimatosa del catéter. Es la segunda complicación más frecuente y suele resolverse con medidas conservadoras.

* Neumomediastino.

* Enfisema subcutáneo por rotura alveolar o drenaje pleural mal posicionado u obstruido.

Sistémicas: alergia al anestésico; reacción o síncope vasovagal.

La retirada del drenaje debe realizarse teniendo en cuenta varios aspectos: la presencia de fuga aérea, el débito diario, la permeabilidad del catéter y la situación clínica-radiológica del paciente¹⁶. En primer lugar, no debe retirarse un drenaje pleural cuando exista fuga aérea. No existe consenso en si debe ser pinzado durante 12-24 h antes de ser retirado. Tampoco está aclarada la cantidad de líquido límite para ser retirado, inferior a 150 mL o incluso a 450 mL, según los autores¹⁶. También existe controversia en la maniobra de retirada del drenaje, sin que exista acuerdo sobre si realizarla en inspiración o en espiración forzada. Ambas situaciones son seguras y dependen de la predilección del cirujano, debiendo mantener bien cerrado el orificio de inserción del drenaje tras su retirada¹⁶.

II.4.3. Sistemas colectores pleurales

Los sistemas colectores pleurales son dispositivos para recoger el contenido del espacio pleural evacuado por los drenajes pleurales. Se caracterizan por ser válvulas unidireccionales que impiden el retorno del aire o el líquido drenados, y mantienen la presión intrapleurales negativa, facilitando la reexpansión pulmonar y el restablecimiento de la fisiología pleural. La válvula antirretorno puede ser mecánica o hidráulica. Están diseñados para que funcionen a presión atmosférica o conectados a presión negativa¹⁷.

Desde 2011, existe un consenso por parte de las principales sociedades científicas internacionales de cirugía torácica para proponer definiciones estandarizadas en los aspectos ambiguos del drenaje pleural¹⁷. Se distinguen los siguientes sistemas colectores:

- válvulas unidireccionales: existen diferentes dispositivos, siendo el más básico la válvula de Heimlich o válvula unidireccional y que permite la salida de aire en la espiración (fig. 9). Durante la inspiración, el colapso de la válvula impide la entrada de aire. Es un sistema seguro, eficiente y económico para la salida de aire, no así del líquido pleural. Por ello se han diseñado otros dispositivos similares con reservorio de 30 mL, denominado Pneumostat[®] que permiten el manejo de pacientes con neumotórax y drenaje pleural de forma ambulatoria¹⁷(fig. 10).

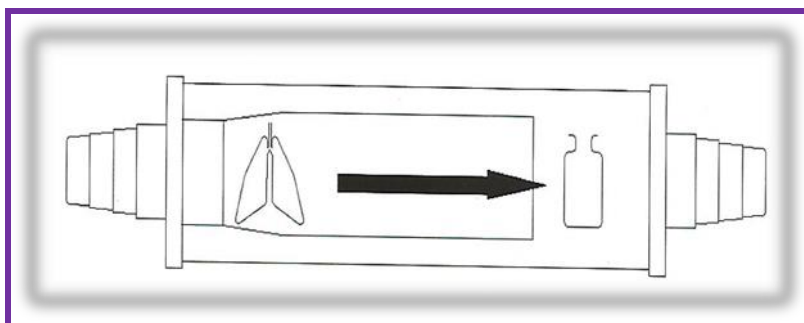


Fig. 9. Válvula de Heimlich clásica. Tomada de Patología de la Pleura- Sociedad Española de Cirugía torácica. Editorial Panamericana.2014.

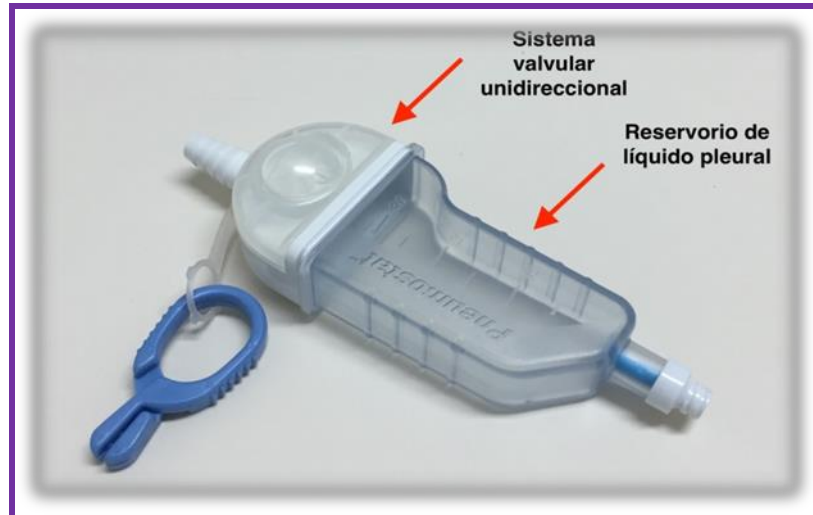


Fig. 10. Válvula unidireccional tipo Pneumostat®. Tomada de Patología de la Pleura- Sociedad Española de Cirugía torácica. Editorial Panamericana.2014.

- sistemas de botellas: están basados en una botella (recolectora), dos botellas (recolectora y sello de agua) y tres botellas (columna de aspiración) actualmente en desuso¹⁷ (figs. 11 y 12).

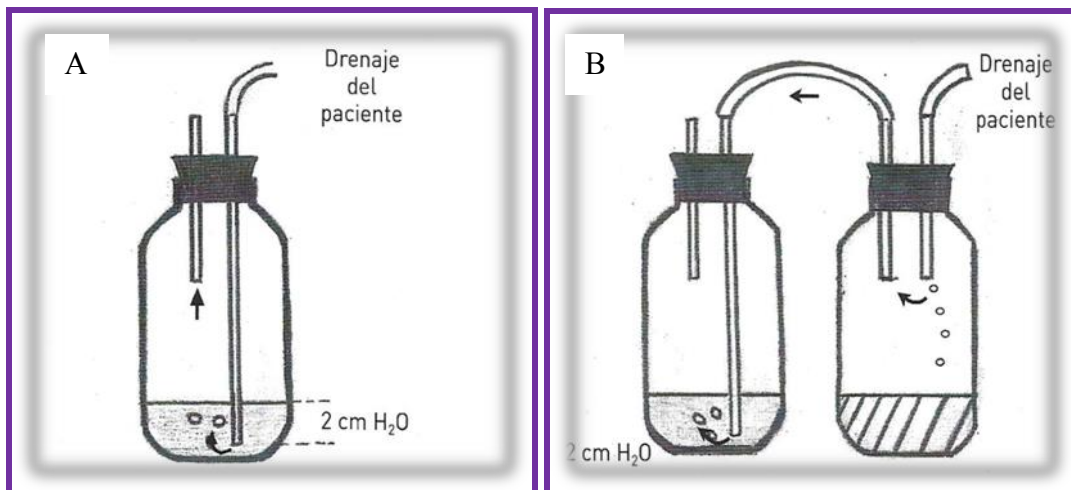


Fig. 11. A: Sistema de una botella. B: Sistema de dos botellas. Tomadas de Patología de la Pleura- Sociedad Española de Cirugía torácica. Editorial Panamericana.2014.

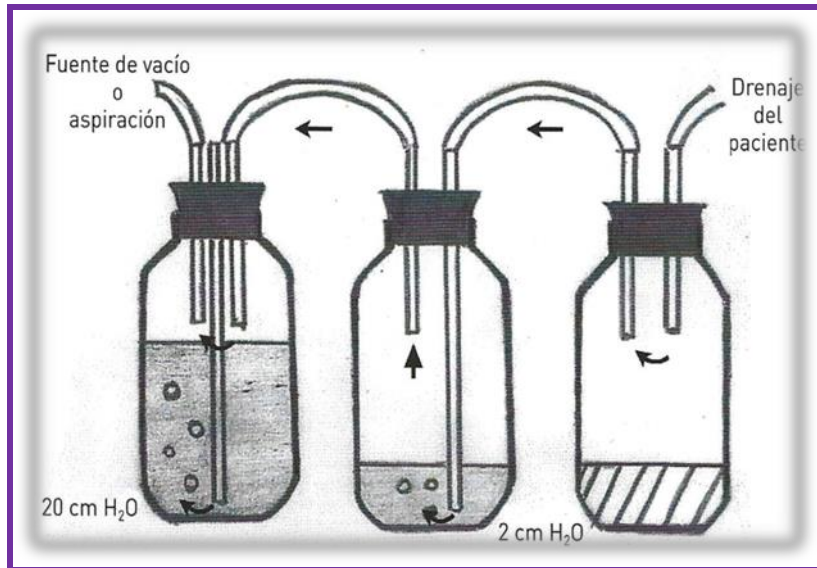


Fig. 12. Sistema de tres botellas. Tomado de Patología de la Pleura- Sociedad Española de Cirugía torácica. Editorial Panamericana.2014.

- sistemas tricamerales compactos: la complejidad de montaje de los sistemas de botellas con múltiples conexiones entre los frascos, la dificultad de manejo y el riesgo de infección llevaron al desarrollo de los equipos compactos. Estos pueden ser muy diferentes, con control de aspiración húmedo o seco, sello de agua húmedo o seco, con monitor de fuga graduado o con graduación de intensidad de aspiración, con conexión para autotransfusión, entre otras peculiaridades¹⁷ (figs. 13, 14 y 15).

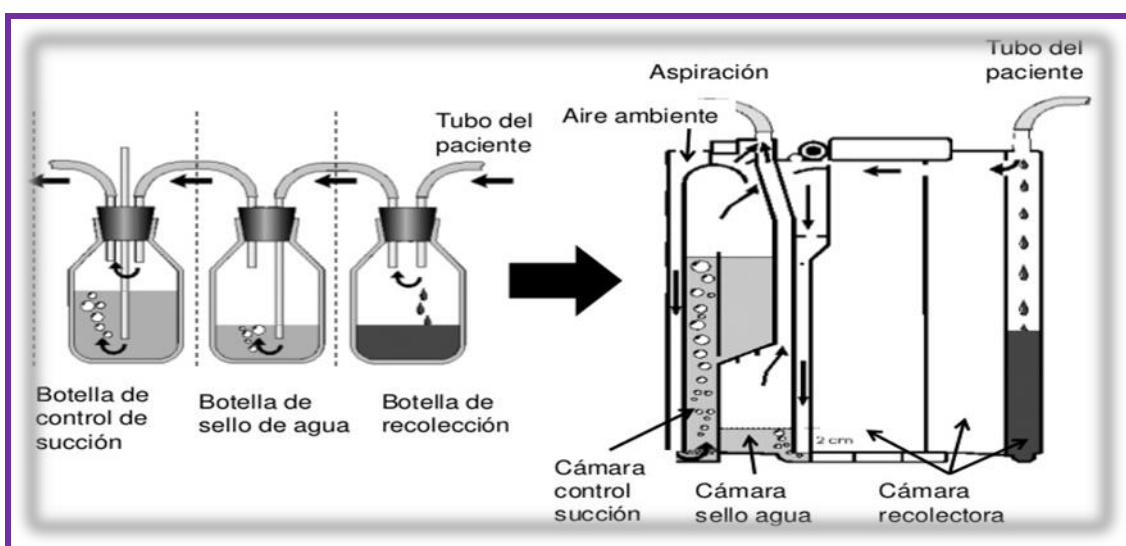


Fig. 13. Sistema de tres botellas vs sistema compacto. Tomado de Patología de la Pleura- Sociedad Española de Cirugía torácica. Editorial Panamericana.2014.

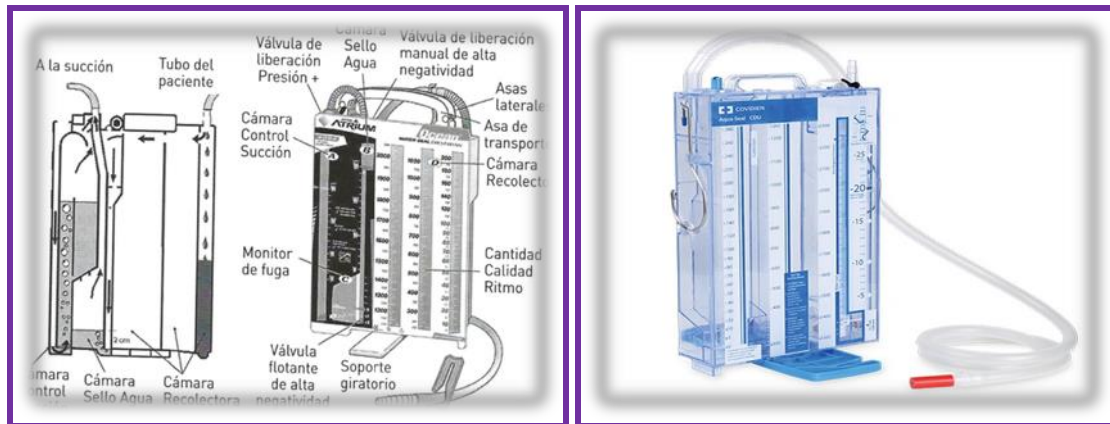


Fig. 14: Sistema tricameral húmedo. Tomada de Patología de la Pleura- Sociedad Española de Cirugía torácica. Editorial Panamericana. 2014.

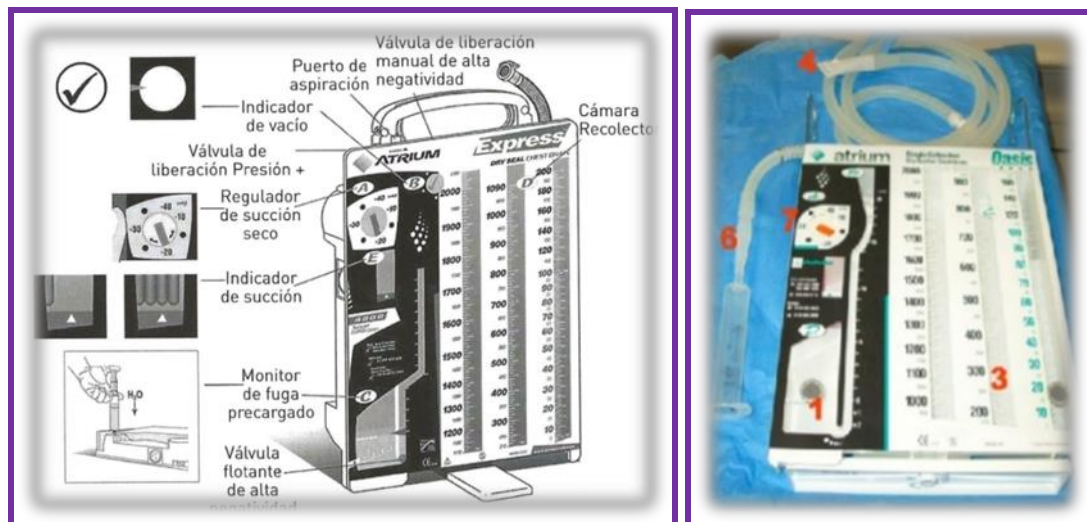


Fig. 15: Sistema tricameral seco con sello seco. Tomada de Patología de la Pleura- Sociedad Española de Cirugía torácica. Editorial Panamericana.2014.

Históricamente se ha considerado que siempre hay que aplicar aspiración al espacio pleural para extraer aire o líquido y permitir así la expansión pulmonar. Sin embargo, los pulmones se expandirán sin necesidad de aspiración ya que el aire acumulado en el espacio pleural saldrá cuando la presión intrapleural sea más positiva que la presión del sello de agua, por lo que en un sistema normofuncionante no será necesaria la aspiración. Además, la creación de una presión negativa en el espacio pleural produce un aumento de la presión transpulmonar (presión alveolar-presión intrapleural) que puede incrementar o prolongar la

fuga aérea. Por el contrario, se requerirá aspiración en casos con gran fuga aérea, drenaje de fluido espeso y en pacientes con ventilación mecánica¹⁷.

La mayoría de los autores consideran que -20 cm de agua es la presión negativa adecuada, aunque no existen estudios que lo avalen. Esta debe ser constante en ambas fases del ciclo respiratorio. La aplicación de una presión muy negativa podría lesionar el tejido pulmonar¹⁷.

Los colectores pleurales precisan de la monitorización de la presión intrapleurar. La cámara del sello de agua y la cámara de control de succión permiten monitorizar la presión intrapleurar¹⁷. Cuando el drenaje se realiza por gravedad (sin aspiración), la presión intrapleurar es igual al nivel de agua del brazo largo de la cámara del sello de agua. Las variaciones de la presión pleural secundarias a los movimientos respiratorios se transmiten desde el tubo a la cámara del sello de agua. La oscilación respiratoria se valora con el drenaje sin aspiración. Ante una inspiración profunda, el líquido del sello de agua asciende, y durante la espiración el líquido desciende debido a la presión positiva. En caso de ventilación mecánica se invierten los cambios de presión¹⁷. Sin embargo, cuando el sistema está conectado a la aspiración, la presión intrapleurar es igual a al nivel de agua de la cámara de control de la aspiración más la altura del nivel de la columna del cierre hidráulico. Así, con una presión negativa de aspiración de -20 cm de agua y 2 cm de agua en el sello de agua, en ausencia de líquido en la manguera de conexión, la presión negativa del sistema y la de la cavidad pleural será de -18 cm de agua¹⁷.

La fuga de aire se manifiesta mediante la aparición de burbujas en la cámara del sello de agua. Si no se aprecia fuga con la respiración espontánea, hay que pedir al paciente que tosa o que realice una maniobra de Valsalva¹⁷. La cantidad de fuga aérea se puede monitorizar, ya que el burbujeo en la cámara de sello de agua es proporcional a la magnitud de la fuga.

Existen equipos compactos con monitor de fugas en la cámara del sello de agua, que sirve de guía para valorar la magnitud de la fuga. A mayor número de columnas, mayor grado de fuga aérea¹⁷ (tabla 2).

Tabla 2. Origen de la fuga aérea¹⁷

Fuga aérea continua	<p>Puede deberse a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fuga alveolar periférica en paciente ventilado mecánicamente, - fuga aérea de alto flujo secundaria a bulla rota o a fistula broncopleurales de mediano o gran calibre, drenaje en localización extrapleurales parcial o totalmente.
Fuga aérea inspiratoria	fuga alveolar periférica en paciente con ventilación mecánica
Fuga aérea espiratoria	fuga alveolar periférica

La cámara recolectora suele estar fabricada con un material que permite la visualización del líquido drenado, pudiendo valorar sus características. Consta de varias columnas comunicadas calibradas en mL, con diferente capacidad de almacenamiento según la marca comercial. La mayoría de los modelos presenta una puerta o abertura que permite la toma de muestras¹⁷.

Recientemente, se han comercializado sistemas electrónicos que permiten medir la fuga, mediante caudalímetro de aire a través del drenaje torácico o a través de un algoritmo basado en la presión intrapleurar mantenida por una bomba de succión y medida por un sensor de presión¹⁷. Es destacable su capacidad de registro y almacenamiento de la información y su recuperación para explotación de datos. Permite valorar la tendencia a la fuga en las horas previas a la retirada del drenaje, eliminando la variabilidad entre observadores y la subjetividad derivada de la observación de burbujas en el monitor de fugas de los equipos tradicionales¹⁷. Estos sistemas disponen de una fuente de succión integrada y de una batería recargable, que les permite funcionar independientemente de la red eléctrica y proporcionar presión negativa sin estar conectados a una fuente de aspiración externa estática, lo que permite una mejora en la capacidad de movilización de los pacientes¹⁷ (fig. 16).



Fig. 16. Sistema de drenaje pleural portátil electrónico aspirativo. Tomada de patología de la Pleura- Sociedad Española de Cirugía torácica. Editorial Panamericana. 2014.

III. PATOLOGÍA QUIRÚRGICA PULMONAR

III.1. INTRODUCCIÓN

Dentro de la patología respiratoria, la patología quirúrgica pulmonar ocupa un espacio importante que merece ser destacado. A lo largo de la historia de la cirugía torácica, los avances científico-médicos han permitido resolver enfermedades que inicialmente fueron manejadas quirúrgicamente (la tuberculosis, los abscesos pulmonares) mientras que, por otro lado, el aumento de la exposición a carcinógenos ambientales ha incrementado la patología neoplásica en las últimas décadas, generando un mayor número de actuaciones quirúrgicas en el campo de la oncología torácica^{18, 19, 20}.

III.1.1. Patología congénita

Las anomalías congénitas del pulmón son una patología poco frecuente, pero importante por su variedad y morbimortalidad asociada¹⁸. Pueden ocasionar sintomatología a cualquier edad, desde el nacimiento hasta la edad adulta. La presentación clínica puede ser muy variada, desde el distrés respiratorio en el recién nacido a ser un hallazgo radiológico casual en la edad adulta¹⁸.

La clasificación de estas lesiones se fundamenta en su correlación embriológica, pudiendo dividirse en lesiones broncopulmonares congénitas (agenesias – atresias traqueales, bronquiales y/o pulmonares, fistulas congénitas, bronquiectasias, secuestros pulmonares, enfisema lobar, quistes broncogénicos) habitualmente con tratamiento quirúrgico y lesiones vasculares pulmonares, de más difícil tratamiento¹⁸.

III.1.2. Patología inflamatorio-infecciosa

Hasta épocas relativamente recientes, las supuraciones pulmonares constituían un importante campo de batalla en la patología clínico-quirúrgica pulmonar, por su prevalencia, gravedad y secuelas asociadas¹⁹. La moderna antibioticoterapia junto con los logros de la medicina preventiva ha permitido descender drásticamente el riesgo, la incidencia y progresión rápida de estas enfermedades¹⁹. Sin embargo, en los últimos años, con el incremento de los pacientes inmunodeprimidos o bajo los efectos de tratamientos inmunomoduladores actuales, y las consecuencias de las nuevas técnicas instrumentales, estamos viviendo un cambio en el panorama de los procesos infecciosos pulmonares, con nuevas formas de presentación clínica, gérmenes oportunistas, multirresistentes, entre otras situaciones¹⁹.

En general, la mayor parte de los abscesos de pulmón responden bien a la antibioticoterapia y se resuelven completamente al cabo de 3 a 5 meses¹⁹. En la actualidad, la proporción de pacientes que necesitan tratamiento quirúrgico no superan el 10%¹⁹.

Las bronquiectasias es un concepto general anatomopatológico que describe la dilatación irreversible de los bronquios cartilagosos de más de 2 mm, que puede producirse por diferentes causas y asociarse a diferentes enfermedades (fibrosis quística, tuberculosis, inmunodeficiencias primarias, congénitas)¹⁹. Independientemente de la causa, todas las bronquiectasias son susceptibles de colonizarse y desarrollar una respuesta inflamatoria que se asocia a la progresión del daño pulmonar¹⁹. La cirugía está reservada para aquellos casos complicados (hemoptisis, hongos, tuberculosis multirresistente) en los que fracase el tratamiento médico y puedan tolerar la resección quirúrgica propuesta, tanto desde el punto de vista funcional como clínico¹⁹. Habitualmente la resección más empleada es la lobectomía, incluso consecutiva bilateral¹⁹.

III.1.3. Patología tumoral

Dentro de la patología tumoral, el carcinoma broncopulmonar no células pequeñas (CBPNCP) es el más frecuente de todos los tumores pulmonares primarios y es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial¹⁹. El manejo clínico, estadificación y tratamiento del CBPNCP forman parte habitual de la actividad asistencial actual de los especialistas del aparato respiratorio y oncología de nuestro sistema de salud²⁰.

Desde finales del siglo XX, la mayor parte de la actividad quirúrgica actual de un servicio de Cirugía torácica se basa en el tratamiento quirúrgico del CBPNCP mediante resecciones pulmonares, habitualmente, lobectomías, menos frecuentemente neumonectomías y cada vez con mayor tendencia a las resecciones segmentarias anatómicas en casos seleccionados²⁰.

III.1.4. Bullas enfisematosas

Una bulla es un espacio aéreo donde no existe parénquima pulmonar, resultante de la destrucción, dilatación y confluencia de espacios aéreos distales de los bronquiolos terminales y por definición, debe tener un tamaño superior a 1 cm²¹. Son variadas las enfermedades pulmonares que se acompañan de bullas, tales como el enfisema o estadios avanzados de la fibrosis pulmonar²¹. La definición de enfermedad bullosa se reserva a la presencia de bullas localizadas en una determinada región pulmonar sin otra enfermedad responsable del cuadro. Es importante la distinción entre bulla y bleb. Las *bullas* están delimitadas por tejido conectivo y su base mantiene comunicación directa con la vía aérea

distal. Un *bleb* es una acumulación de aire entre dos láminas de pleura visceral y su ruptura es la responsable de los neumotórax espontáneos primarios²¹.

El desarrollo de la cirugía moderna de primeros de siglo XX trajo consigo la incorporación de la cirugía en el tratamiento de las bullas pulmonares. Varios procedimientos se han descrito desde 1940 con la técnica de drenaje intrabulla de Monaldi, mediante toracotomía, como la plicatura de bullas, la bullectomía o la resección pulmonar típica anatómica (segmentectomía, lobectomía) o atípica mediante cuña pulmonar²¹. En la actualidad, la cirugía videotoracoscópica ha demostrado excelentes resultados²¹.

Las indicaciones quirúrgicas de bullectomía son²¹:

- presencia de neumotórax secundario a rotura de bulla,
- hemoptisis o infección del complejo bulloso,
- bulla gigante que ocupa más de la mitad del hemitórax con evidencia radiológica de parénquima pulmonar comprimido y función pulmonar conservada.

III.2. RESECCIONES PULMONARES

III.2.1. Introducción

Las primeras resecciones pulmonares humanas vienen precedidas por muchos otros intentos fallidos e innumerables ensayos clínicos²². De hecho, la cirugía de resección pulmonar había sido excepcional y muy comprometida hasta finales del siglo XIX, sobre todo por los riesgos que conllevaba la apertura de la cavidad pleural, el aire proveniente del parénquima pulmonar restante y su persistencia tras el cierre del tórax²².

Entre ambas guerras mundiales, eran numerosos los pacientes con tuberculosis (TBC) que llenaban los sanatorios; muchos de estos pacientes crónicos tomaban la decisión de asumir los riesgos de esta cirugía para escapar de los centros de sanación de TBC, incluso a pesar del descubrimiento de la estreptomina en 1944 y la ausencia de una protección antibiótica quirúrgica eficaz²². Antes del inicio de la TBC, la principal indicación de la resección de un lóbulo pulmonar habían sido las bronquiectasias, pero tras la experiencia adquirida en la tuberculosis, ésta se convertiría en la llave maestra del desarrollo de la cirugía torácica. Además, en España, y otros países mediterráneos, endémicos en hidatidosis y TBC, la cirugía torácica vivió momentos de esplendor, asociando las grandes toracoplastias a las resecciones pulmonares²².

Posteriormente, el desarrollo de los antibióticos y la medicina preventiva mediante campañas de vacunación en la segunda mitad del siglo XX, la industrialización y aumento de la contaminación medioambiental, ha permitido un gran avance en el tratamiento y control de las enfermedades infecciosas y por el contrario, un incremento en el número de pacientes con patología tumoral maligna, modificándose los patrones de actuación quirúrgica en los últimos cincuenta años²². Desde su comienzo, la resección pulmonar oncológicamente aceptada fue la neumonectomía, pero su elevada morbimortalidad permitió el desarrollo de resecciones pulmones lobares y sublobares²². Tras cerrarse hace unas décadas el debate entre lobectomía (resección de un lóbulo pulmonar) y la neumonectomía (pulmón completo), como la resección más apropiada en el tratamiento del CBPNCP, ya que es oncológicamente adecuada, preserva mayor cantidad de parénquima pulmonar con un mejor estado clínico que la neumonectomía, se reabre en el momento actual el debate entre las resecciones lobares y las sublobares (segmentectomía)²². Las guías prácticas de la sociedad American College of Chest Physicians (ACCP) recomiendan la lobectomía por encima de las resecciones sublobares en los pacientes con CBPNCP en estadios I-II que

toleran dicha resección. Se admiten las resecciones sublobares en pacientes con pobre reserva funcional, con resultados superponibles en cuanto a supervivencia si se trata de tumores menores de 2 cm²².

III.2.2. Tipos de resección pulmonar

Los tipos de resección más utilizada en la práctica clínica son²²:

- Resecciones subsegmentarias.
- Resecciones segmentarias.
- Resecciones lobares.
- Resección pulmonar completa o neumonectomía.

III.3. COMPLICACIONES DE LAS RESECCIONES PULMONARES

La cirugía torácica, principalmente la que se acompaña de resección pulmonar, es una cirugía compleja, con una morbilidad asociada al procedimiento nada desdeñable, que se ve incrementada en base al tipo de resección pulmonar y a los factores predisponentes (enfermedades previas del paciente)²³. En el momento actual, la resección pulmonar constituye la mejor alternativa terapéutica aislada para modificar favorablemente la historia natural del cáncer de pulmón, y consecuentemente, el pronóstico de los pacientes que lo padecen. Sin embargo, deben darse dos requisitos imprescindibles: resecabilidad tumoral (exéresis completa del tumor) y operabilidad del paciente (tolerancia clínica y funcional del paciente al tipo de resección)²³. A pesar de una estricta valoración preoperatoria, las resecciones pulmonares por cáncer de pulmón asocian una morbilidad entre el 12-50%, y una mortalidad desde 0.5-14%²³.

Las complicaciones postoperatorias pueden dividirse en complicaciones médicas y quirúrgicas²⁴:

- complicaciones médicas:

* respiratorias: embolismo pulmonar, atelectasia pulmonar, retención de secreciones, neumonía, insuficiencia respiratoria, edema agudo de pulmón y distrés respiratorio;

* cardíacas: arritmias cardíacas, cardiopatía isquémica;

* dolor torácico;

* distensión gástrica, íleo paralítico.

- complicaciones quirúrgicas:

* empiema pleural postoperatorio;

* fístula broncopleural de alto flujo y empiema postneumonectomía;

* hemotórax postoperatorio;

* fístula broncopleural y fuga aérea persistente; neumotórax; cámaras pleurales residuales;

* enfisema subcutáneo;

* infección de la herida postoperatoria;

* quilotórax postoperatorio;

* síndrome postneumonectomía;

* torsión lobar;

* embolismo tumoral;

* hernia cardíaca.

III.3.1. Fístula pleuropulmonar

Denominamos fístula pleuropulmonar a la comunicación anómala entre el espacio pleural y el tejido broncopulmonar debido a una disrupción de la vía aérea, lo que conlleva un escape de aire o fuga aérea al espacio pleural produciendo neumotórax. Dependiendo de

dónde se localice la fuga, ésta será de mayor o menor calibre, comprometiendo más o menos la ventilación y la oxigenación del individuo²⁵.

Revisando la bibliografía existente^{25, 26, 27} podríamos clasificarlas en 3 grandes grupos atendiendo a su localización:

- Fístula pleuropulmonar central o de alto flujo. Se debe a la pérdida de continuidad del árbol traqueobronquial principal (tráquea, bronquios principales y lobares). Pueden ser de origen iatrógeno, traumático o, principalmente, como complicación post-resección pulmonar mayor (neumonectomías y lobectomías). Son poco frecuentes, habitualmente de difícil manejo y peor control cuando surgen en el postoperatorio inmediato, condicionando, en su mayoría, un mal pronóstico. Este tipo de fístula es conocida como fístula broncopleurales.

- Fístula pleuropulmonar de flujo mediano, en relación con bronquios segmentarios y subsegmentarios. Frecuentemente tras resección pulmonar o en pacientes con enfermedades pulmonares que cursan con neumotórax espontáneo, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- Fístula pleuropulmonar de bajo flujo o pequeño calibre, debidas a la rotura de blebs subpleurales en el caso de neumotórax espontáneo primario, rotura de bullas en casos de neumotórax secundario a enfermedad broncopulmonar previa o como complicación postoperatoria de la cirugía pulmonar. Es conocida como fístula alveolo-pleural.

La comunicación entre el árbol bronquial y la cavidad pleural (fístula broncopleurales) tras una neumonectomía es la complicación más temible para un cirujano torácico. Su existencia

implica la rápida presencia de gérmenes en la cavidad pleural, con el consiguiente empiema pleural, pnoneumotórax y fuga aérea a través del drenaje pleural, si es en el postoperatorio inmediato²⁴. Suele ser más frecuente en las neumonectomías derechas. Las manifestaciones clínicas son muy sugestivas, destacando la expectoración hemoptoica o purulenta, fiebre, deterioro del estado general e insuficiencia respiratoria, principalmente si se acompaña de inundación del árbol bronquial contralateral. Si esta situación se da en los primeros días postoperatorios, la gravedad del cuadro se asocia a una mortalidad muy elevada. Además de una clínica muy evidente, las exploraciones radiológicas como la radiografía de tórax o la TC pueden apoyar el diagnóstico y permitir una aproximación diagnóstica del alcance de la gravedad de la situación (neumonía contralateral). El diagnóstico de certeza se realiza mediante visualización directa del orificio fistuloso o dehiscencia de sutura con fibrobroncoscopio²⁴.

Una fistula postneumonectomía diagnosticada en las primeras 48 h postoperatorias implica un problema técnico de la sutura bronquial y debe ser reintervenido de inmediato con el fin de resuturar el muñón bronquial. En el resto de situaciones (más frecuentemente), el tratamiento se basa inicialmente en el drenaje pleural a fin de intentar controlar el cuadro infeccioso, evitar la contaminación del árbol bronquial contralateral y estabilizar el mediastino en los casos más precoces²⁴.

La toracostomía sigue siendo el tratamiento de elección en los casos en los que la complicación se presenta de forma tardía, a partir del primer mes postoperatorio. La toracostomía permite la adecuada limpieza de la cavidad postneumonectomía, consiguiéndose de forma progresiva una reducción del tamaño de la cavidad gracias al estímulo continuado sobre el tejido de granulación, permitiendo un abordaje definitivo para el cierre de la toracostomía y obliteración del espacio pleural residual, junto con el sellado de la fistula mediante mioplastia y/o omentoplastia²⁴. Debido a la precaria situación clínica

de los pacientes, en numerosas ocasiones, la toracostomía abierta suele ser el tratamiento definitivo, consiguiendo resultados aceptables, con reducciones muy importantes de la cavidad residual, sin llegar a realizarse una intervención tan compleja como la toraco-mio-omentoplastia²⁴. Ante una fuga aérea de alto flujo, debe realizarse una fibrobroncoscopia para descartar fistula de origen bronquial, dada la importancia y gravedad de dicha complicación²⁴.

Las fistulas de menor calibre a nivel pleuropulmonar suelen ser causa de fuga aérea persistente tras cirugía de resección pulmonar. Cuando se trata de bronquios de mediano calibre (segmentarios- subsegmentarios), suelen precisar reintervención por fuga aérea de alto flujo, habitualmente en relación con bulla enfisematosa rota o en el postoperatorio tras resección pulmonar²⁴.

III.3.2. Fuga aérea persistente. Cámara pleural residual.

Denominamos fuga aérea persistente, a aquella que perdura más allá del 5º día de permanencia de drenaje pleural ya sea postoperatorio o tras ingreso por neumotórax de cualquier etiología que haya precisado drenaje pleural según la guía de la Sociedad Española de Aparato Respiratorio y Cirugía Torácica (SEPAR). Para la Society of Thoracic Surgeons (STS) se define como aquella fuga aérea que perdura más allá de la estancia media de una lobectomía (5º día postoperatorio). Otros autores (Shields) consideran una fuga aérea prolongada postoperatoria cuando supera el 7º día postoperatorio²⁶. Se estima que, en términos generales, el 10% de los pacientes tras cirugía pulmonar sufren una pérdida de aire mayor de 7 días²¹.

Generalmente la fuga aérea se identifica en el sello de agua del dispositivo de drenaje pleural. El grado o tamaño de la fuga puede medirse dependiendo del dispositivo (número de columnas con fuga, cantidad de burbujas, volumen de fuga en mL/min si el dispositivo

es digital) de forma que ésta se evidencia con la tos o la espiración forzada. A mayor número de burbujas o de mL por unidad de tiempo, mayor será el grado de fuga. Aunque existen varias clasificaciones para medir la fuga, suele emplearse la clasificación de Cerfolio^{27, 28}. El grado de fuga se clasifica desde grado 1 a 4:

- grado 1: fuga con la tos o espiración forzada,
- grado 2 con la espiración,
- grado 3 con la inspiración y
- grado 4 donde la fuga está presente de forma continuada en inspiración y en espiración.

Su incidencia oscila desde el 8% al 26%²⁹. Se ha demostrado que aumenta la estancia y los costes hospitalarios y se asocia a un aumento de las complicaciones tales como el empiema. Suelen ser debidas a pequeños desgarros pulmonares o por mínimas soluciones de continuidad entre las suturas. Los factores de riesgo más destacables son la presencia de un pulmón patológico, como en el enfisema pulmonar, la baja reserva funcional respiratoria, el uso de esteroides, la resección del lóbulos superiores, la presencia de neumotórax coincidiendo con la fuga aérea y la presencia de adherencias pleuropulmonares^{30,31}. Para algunos autores²⁹ existe mayor riesgo de fuga aérea tras una segmentectomía que tras una resección en cuña, probablemente debido a que se precisa una mayor disección intersegmentaria, junto con un mayor grosor del parénquima a seccionar (tabla 3).

No existe un único tratamiento correcto para controlar las fugas persistentes. Depende mucho de la experiencia y habilidades del cirujano. Existen varias opciones para prevenir y controlar las fugas aéreas: técnicas intraoperatorias como la tienda pleural, la liberación pulmonar mediante la disección cuidadosa de adherencias y del ligamento pulmonar, el refuerzo de sutura pulmonar mediante diferentes materiales, siendo los más empleados el pericardio bovino y el politetrafluoroetileno (PTFE), el empleo de sellantes o colas

biológicas en la sutura pulmonar (con evidencia científica limitada)³¹. En cuanto al control postoperatorio, parece que el manejo adecuado de los drenajes, disminuyendo la presión negativa de la aspiración tiene un papel importante en la mayoría de los pacientes²¹.

Tabla 3. Factores que contribuyen a la persistencia de fuga²¹.

Preoperatorios	<p>Edad avanzada</p> <p>Sexo masculino</p> <p>FEV₁< 1 litro o FEV₁/CVF<50%</p> <p>Diabetes Mellitus</p> <p>Corticoides</p> <p>Infecciones</p> <p>Malnutrición</p>
Perioperatorios	<p>Longitud de la resección</p> <p>Cirugía de los lóbulos superiores</p>
Postoperatorios	<p>Magnitud de la pérdida aérea</p> <p>Manejo de los drenajes (aspiración vs bajo sello de agua)</p> <p>Altas presiones ventilatorias</p>

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. CVF: capacidad vital forzada.

La mayoría de los casos de fuga aérea persistente en relación con fistulas alveolopulmonares suelen solucionarse con el mantenimiento del tubo de drenaje²⁴. En ocasiones puede, incluso, realizarse un tratamiento ambulatorio manteniendo el drenaje pleural conectado a una válvula unidireccional de Heimlich. También se ha descrito la

administración intrapleural de sustancias como las tetraciclinas, quinacrina, talco, nitrato de plata o sangre autóloga. Cuando la fuga es más importante y no cesa tras manejo conservador, está indicada la intervención, para localizar la zona de la fuga aérea y suturarla. También se pueden aplicar pegamentos-sellantes biológicos²¹, plastias musculares, de grasa pericárdica o pleura. Recientemente, algunos autores proponen un tratamiento más agresivo de la fuga aérea prolongada mediante reintervención con sellantes de fibrina sobre la sutura²⁹.

Otra posibilidad, dentro de este tipo de complicación, es la cámara aérea residual, que en caso de no producir complicaciones ni sobreinfección y ser de tamaño limitado, puede no precisar tratamiento²⁴. En otras ocasiones, se produce un neumotórax residual que puede requerir la reconexión del tubo de drenaje a la aspiración o la instauración de un drenaje pleural nuevo.

Se conocen distintas técnicas para reducir las cámaras aéreas residuales²⁹:

- la movilización de adherencias pleuropulmonares y liberación del ligamento pulmonar,
- la creación de tienda pleural en lobectomías superiores con el fin de disminuir las fugas aéreas y las cámaras residuales,
- la creación de neumoperitoneo en lobectomías inferiores ha mostrado disminuir la fuga aérea, el tiempo de mantenimiento del tubo de drenaje, las cámaras residuales, aunque no está exenta de complicaciones³¹,
- la parálisis transitoria del nervio frénico mediante infiltración de anestésico local se ha descrito con similares propósitos.

Dentro de las técnicas intraoperatorias para evitar la fuga aérea, disponemos de las siguientes:

- el uso de sellantes y cargas protegidas en resecciones pulmonares está siendo sometido a múltiples estudios³². Los sellantes sintéticos y sellantes de fibrina pueden disminuir la magnitud o la duración de la fuga, pero no se ha visto que produzcan una reducción sustancial en el tiempo de permanencia del drenaje o en la estancia hospitalaria³². Similar situación se da con las cargas de endograpadoras protegidas, con resultados muy variables. En la cirugía de reducción de volumen ha mostrado ser efectiva la utilización de cargas protegidas, como los sellantes de fibrina en pacientes con enfisema severo³³.

- otras técnicas intraoperatorias frecuentemente usadas para prevenir fugas, aunque menos estudiadas son: evitar la disección de las cisuras, disminuir las presiones inspiratorias en la reexpansión pulmonar, evitar el solapamiento de líneas de sutura y el cierre lento y cuidadoso de las máquinas en tejidos de mayor grosor. Estos pequeños detalles quirúrgicos pueden ser tan efectivos como el uso de nuevos materiales²⁹.

Como se ha comentado con anterioridad, el tratamiento de la fuga aérea se basa en la colocación de un tubo de drenaje. La evidencia actual sugiere que el empleo de dispositivos bajo sello de agua sin aspiración o con aspiración reducida o discontinua por debajo de -20 cm de agua reducen la duración de la fuga aérea en la mayoría de los pacientes²⁹. En el caso de pacientes con enfisema severo, con FEV₁ menor del 40%, la experiencia clínica indica la posibilidad de manejo mediante sello de agua, siempre que no exista neumotórax sintomático, deterioro clínico o enfisema subcutáneo²⁹. En estos pacientes, el uso de aspiración a -20 cm de agua puede ser contraproducente, siendo preferible el sello de agua en caso de fuga aérea sintomática o de alto flujo³⁴.

Aproximadamente, un 90-95% de los casos suelen resolverse de forma conservadora, con el drenaje bajo sello de agua durante unas semanas, siendo el empiema una

complicación poco frecuente²⁹. Los pacientes con neumotórax pequeños, asintomáticos, pueden manejarse con válvula unidireccional de forma ambulatoria. En caso de necesitar diferenciar la fuga aérea de la evacuación del espacio residual, hay autores que recomiendan realizar el test de clampar el tubo de drenaje y si no reaparece el neumotórax, proceder a su retirada²⁹.

Si se consigue expansión pulmonar completa, puede realizarse pleurodesis con talco a través del tubo de drenaje, o incluso la administración de sangre autóloga como agente esclerosante, técnica simple y efectiva, aunque algunos autores describen asociación con aumento de riesgo de infección intratorácica. No se dispone de ensayos clínicos, y los niveles de evidencia se basan en los consensos de expertos, en revisiones y casos publicados²⁹.

Cuando la fuga aérea es de alto flujo y no se tolera el sello de agua, el tratamiento conservador debe ser relegado y deben considerarse otras actitudes más agresivas con el fin de sellar mecánicamente la fuga aérea²⁹. Los procedimientos invasivos están indicados cuando fallan las medidas conservadores en las fugas persistentes. Algunos de estos procedimientos se recogen en la tabla 4.

III.4. NEUMOTÓRAX

Se define como *neumotórax* a la presencia de aire dentro de la cavidad pleural con el consiguiente colapso pulmonar, cuya magnitud y repercusión clínica dependerá principalmente, de la causa y de la patología pleuropulmonar subyacente^{26, 36}.

Tabla 4. Procedimientos invasivos para sellado de fuga aérea.

- Neumoperitoneo a través de catéter transabdominal ha mostrado ser de utilidad en algunos casos²⁹.
- Las válvulas endobronquiales unidireccionales, que se emplean en el enfisema, pueden ser de utilidad en pacientes con fuga aérea persistente³⁵.
- Debe realizarse broncoscopia diagnóstica para descartar una fistula broncopleurar²⁹.
- La decorticación puede ser necesaria para facilitar la expansión pulmonar²⁹.
- La pleurectomía apical o la pleurodesis mecánica puede ser útil tras la expansión pulmonar²⁹.
- En raras ocasiones es necesario completar la lobectomía²⁹.
- En situaciones extremas, la toracoplastia o una ventana abierta pueden estar indicadas²⁹.

III.4.1. Clasificación

Puede presentarse como enfermedad primaria (neumotórax espontáneo primario del joven) o como cuadro sindrómico secundario a enfermedad pulmonar (neumotórax espontáneo secundario) u otra causa desencadenante (neumotórax adquirido). En la tabla 5 se relacionan las etiologías de los distintos tipo de neumotórax^{6, 36, 37}.

El neumotórax espontáneo (NE) se subdivide en^{6, 36}

- NE primario (NEP): se denomina así al neumotórax que ocurre sin una causa aparente en una persona sin enfermedad pulmonar conocida, aunque en la actualidad sabemos que realmente es secundario a la rotura de blebs subpleurales³⁸. También se le denomina *neumotórax espontáneo juvenil*, porque afecta a individuos jóvenes entre los 20 y 40 años de edad y es más frecuente en varones. Es una entidad cuya incidencia exacta es muy difícil de calcular, ya que en muchos casos es asintomático. Suele afectar a individuos altos y delgados, fumadores en su mayoría^{38, 39}.

- NE secundario (NES): es aquel resultante de la complicación de una enfermedad broncopulmonar subyacente³⁹, por orden de frecuencia: EPOC (50-70% de los casos), fibrosis quística, procesos infecciosos pleuropulmonares, lesiones tumorales, rotura de esófago, enfermedad pulmonar intersticial, catamenial, neonatal^{6, 36} (Tabla 6). El NES ocurre en sujetos adultos, la mayoría tienen más de 40 años excepto en aquellos casos que se asocia a fibrosis quística. Se ha estimado una incidencia de 6.3 por 100.000 habitantes para hombres y de 2 por 100.000 para mujeres^{33, 38}. Generalmente se trata de pacientes con EPOC³⁸.

Tabla 5. Clasificación según etiología del neumotórax.

Espontáneo:

- Primario: rotura de blebs apicales
- Secundario (EPOC, FQ, Neumopatías intersticiales, neumonías necrotizantes, TBC)
- Catamenial
- Neonatal

Adquirido:

- Traumático:
 - * Abierto
 - * Cerrado
 - * Barotrauma
- Iatrógeno: procedimientos diagnóstico-terapéuticos invasivos del tórax y órganos vecinos (toracocentesis, punciones transtorácicas, punción transbronquial, marcapasos, accesos venosos centrales subclavios, drenaje pleural, punciones transparietohepáticas, cirugía laparoscópica, ventilación mecánica, etc.).

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FQ: fibrosis quística. TBC: tuberculosis.

La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, asociada a una reacción inflamatoria anómala principalmente frente al humo del

tabaco, también puede asociarse a la exposición continuada a productos de la combustión de biomasa en ambientes cerrados, así como al déficit homocigoto de alfa-1-antitripsina⁴⁰. Se considera que hay obstrucción al flujo aéreo cuando el FEV₁/FVC es inferior a 0,7 tras la administración de un broncodilatador. El valor del FEV₁ es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo y se utiliza como primer parámetro para clasificar la enfermedad (tabla 6).

Tabla 6. Clasificación de la EPOC. Tomada de guía clínica SEPAR – ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC 2008⁴⁰.

Clasificación de la EPOC (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁]/capacidad vital forzada < 0,7^a)	
Grado de gravedad	FEV₁ posbroncodilatador
Leve	≥ 80%
Moderado	≥ 50% y < 80%
Grave	≥ 30% y < 50%
Muy grave	< 30% o < 50% con insuficiencia respiratoria crónica ^b

^aPor debajo del límite inferior de la normalidad en personas mayores de 60 años⁶.
^bPresión arterial de oxígeno < 60 mmHg con o sin hipercapnia (presión arterial de anhídrido carbónico ≥ 50 mmHg) a nivel del mar, respirando aire ambiente.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

El carácter heterogéneo y sistémico de la EPOC aconseja tener en cuenta también otras variables, aparte del FEV₁, en la valoración clínica de los pacientes, como el intercambio gaseoso, los volúmenes pulmonares, la percepción de los síntomas, la capacidad de ejercicio, la frecuencia de las exacerbaciones, la presencia de alteraciones nutricionales (pérdida no intencionada de peso) o índices combinados como el BODE (índice de masa corporal), obstrucción bronquial (medida por el FEV₁), disnea y distancia caminada en 6 min⁴⁰. En España la prevalencia de la EPOC es del 9,1% en edades comprendidas entre los 40 y los 70 años⁴⁰.

Generalmente, en los pacientes con EPOC, el neumotórax se debe a la rotura de bullas intrapulmonares. En estos pacientes la repercusión funcional puede ser severa, por lo que es importante sospechar este diagnóstico en cualquier paciente con EPOC en los que exista aumento de su disnea habitual o dolor torácico; el asma también se puede asociar, sobre todo en los episodios agudos; en las fibrosis pulmonares avanzadas, cuando existe panalización y bullas como en la Histiocitosis X, puede aparecer neumotórax; también existe asociación con enfermedades del tejido conectivo como el Síndrome de Marfan y el síndrome de Ehlers-Danlos^{41, 42}. El grado de severidad del EPOC se correlaciona con la probabilidad de desarrollar NES. Por ejemplo, más del 30% de los pacientes con NES por EPOC tienen un FEV₁ menor de 1 litro y una ratio FEV₁/CVF menor del 40%³⁹.

Aproximadamente un 3-4% de los pacientes con FQ desarrollaran un NES, y en caso de superar los 18 años, hasta un 20% de ellos⁴³. El riesgo de neumotórax es inversamente proporcional a las cifras de FEV₁⁴³. Otros factores asociados que incrementan el riesgo de neumotórax son las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex* o por *Aspergillus spp*^{6, 36}.

Las neumonías necrotizantes, en especial la originada por el estafilococo, puede producir un neumotórax; la tuberculosis también puede ser causa debido a la presencia de focos caseosos subpleurales o a la formación de bullas; del 2 al 6% de los pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pueden presentar un neumotórax y sabemos que el uso de pentamidina en aerosol para la profilaxis de esta enfermedad aumenta el riesgo; se ha visto que la incidencia de enfermedad bullosa está aumentada en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en ausencia de infección activa por *Pneumocystis*; también se han asociado otras causas (tabla 7)^{42, 44}.

Tabla 7. Etiología del neumotórax espontáneo secundario

EPOC (enfisema bulloso)
Déficit de $\alpha 1$ antitripsina (enfisema bulloso)
Linfangiomiomatosis
Histiocitosis X
Tuberculosis pulmonar
Rotura esofágica espontánea
SIDA
Síndrome Birt-Hogg-Dubé
Hidatidosis
Absceso pulmonar
Neumonías necrotizantes
Fibrosis quística
Neoplasias pulmonares primarias y secundarias
Asma bronquial
Neumotórax catamenial
Neumoconiosis
Sarcoidosis
Fibrosis pulmonar
Infección por *Pneumocystis jirovecii*
Enfermedad del tejido conectivo
Síndrome de Marfan
Síndrome de Ehlers- Danlos
Neonatal

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El neumotórax adquirido (NA) se subdivide en:

- neumotórax traumático: puede producirse como consecuencia de un traumatismo torácico abierto o cerrado. El neumotórax traumático abierto se desencadena tras una herida penetrante en el tórax, que pone en comunicación el espacio pleural y la atmósfera exterior (entrada de aire atmosférico), y a su vez suele lesionar también el pulmón (salida de aire alveolar). El neumotórax traumático cerrado está causado habitualmente por una fractura costal, rotura bronquial o lesión esofágica⁴².

En caso de neumotórax asociado a barotrauma: es una complicación común en los pacientes sometidos a ventilación mecánica, y consiste en la rotura de alvéolos como consecuencia de una sobreexpansión pulmonar, con salida de aire alveolar y formación,

finalmente, de neumomediastino, enfisema subcutáneo y neumotórax. Se ha relacionado con el uso de presión positiva al final de la espiración y de volúmenes corrientes elevados⁴².

- neumotórax iatrógeno: se suele producir como consecuencia de procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos torácicos, como toracocentesis, biopsia pulmonar transbronquial, biopsia pleural, lavado broncoalveolar, punción pulmonar transtorácica o cateterización de la vena subclavia, colocación de marcapasos, etc. No obstante, puede ser también una complicación de otros procedimientos invasivos que involucren el cuello o el abdomen (por ejemplo, biopsia hepática)^{36, 38, 42}.

III.4.2. Epidemiología

El neumotórax es una de las patologías más frecuentes del tórax, constituyendo un problema de salud significativo, con una incidencia variable, que va en aumento en los últimos años^{38, 47, 48, 49}. La incidencia del NEP en varones varía geográficamente, desde 7.4/100.000 habitantes/año en Estados Unidos a 37/100.000 habitantes /año en Reino Unido⁴⁷. La incidencia es sustancialmente menor en mujeres que en hombres, con un rango entre 1.2/100.000 habitantes/año en Estados Unidos de América del Norte (EE.UU.) y 15.4/100.000 habitantes/ año en Reino Unido⁴⁶. En EE.UU. Melton *et al*⁴⁹, al ajustar por edad y tipo de NE, observaron que el NEP presentaba una incidencia de 6.3 por 100.000 en varones y de 2 en mujeres (predominio de varones sobre mujeres de 3,2:1)³⁸. Probablemente, estos datos no reflejen la realidad, ya que en ocasiones puede cursar de forma asintomática; no obstante, se ha demostrado un progresivo incremento durante los últimos años, registrándose incidencias de hasta 37/100.000 habitantes⁴⁷.

En relación con la edad de presentación, es importante destacar que el pico de máxima incidencia se sitúa para el NEP en los jóvenes (20-40 años) y para el NES en las personas mayores de 55 años^{47, 49}. La tasa de recidiva varía ampliamente en la literatura médica, en

función del tratamiento elegido y del período de seguimiento empleado⁴⁹. Se estima una tasa de recidivas del NEP entre el 16-52%⁵⁰ y del NES entre el 40-56%^{51, 52}. Frecuentemente, la recidiva se produce durante los 6 meses posteriores al primer episodio⁵³. Sadikot *et al*⁴, que siguieron durante 54 meses a 153 pacientes con NEP, observaron una tasa de recurrencia del 39% durante el primer año, y un 15% del total de NEP desarrolló neumotórax contralateral. Después de un segundo neumotórax, sin una adecuada actitud terapéutica la posibilidad de un tercer episodio aumenta considerablemente. Según la British Thoracic Society (BTS), entre los factores de riesgo de recidiva del NEP destacan el consumo de tabaco, la altura en los varones y la edad, y entre los del NES, la edad, la presencia de fibrosis pulmonar y presentar enfisema pulmonar⁴⁸. Como factores de riesgo de recurrencias, el Pleural Disease Group de la BTS encontró relación entre la recurrencia del NE y el mantenimiento del consumo de tabaco⁴⁸.

En relación con la mortalidad según la forma de presentación, es infrecuente en los pacientes con NEP⁴⁷, mientras que en el NES la tasa de mortalidad es mayor como consecuencia de la enfermedad pulmonar de base y la menor reserva funcional³⁹. Con respecto a la tasa de mortalidad por NE, en el Reino Unido fue de 0,62 por millón de habitantes y año para las mujeres, y de 1,26 para los varones. Al analizar la mortalidad de pacientes hospitalizados mayores de 55 años según el sexo, fue del 1,8% en varones y del 3,3% en mujeres⁴⁷. En pacientes con EPOC, la tasa de mortalidad varía entre el 1 y el 7%. Videm *et al*² afirman que en estos pacientes la mortalidad se incrementa por 4 con cada nuevo episodio.

III.4.3. Fisiopatología

La entrada incidental de aire en el espacio pleural provoca una pérdida de la presión negativa intrapleural y el pulmón tiende a colapsarse por su propia fuerza retráctil, hasta llegar

a un nuevo punto de equilibrio entre la presión intrapleural y la presión intraalveolar. Si la cantidad de aire es importante, la presión pleural se aproxima a la atmosférica, condicionando un colapso completo⁶.

El grado de repercusión funcional depende del tamaño del colapso y de la reserva funcional previa del paciente. En pacientes sanos y jóvenes, la hipoxemia secundaria a un colapso pulmonar significativo (>25%) suele ser transitoria, pero en pacientes con enfermedad pulmonar severa, el trastorno funcional puede ser grave e incluso condicionar su muerte. La hipoxemia es debida al shunt pulmonar secundario a la alteración de la relación ventilación/perfusión originada por el pulmón colapsado^{6, 36, 45}.

Cualquier circunstancia que altere la integridad de alguna de las dos hojas pleurales puede producir un neumotórax. Cuando se produce una laceración pulmonar, una disrupción de la pared torácica, de la vía aérea o de la pared esofágica, se produce una succión del aire exterior hacia la cavidad pleural debido a su presión negativa. Las presiones intrapleural y atmosférica tienden a igualarse, provocando un colapso variable del pulmón. Si esta cantidad es importante, la presión pleural se aproxima a la presión atmosférica y la presión transpulmonar puede acercarse a cero, lo que causaría un colapso de todo el pulmón. Al alcanzarse el equilibrio entre las presiones desaparece el gradiente, y el movimiento del aire cesa, produciéndose así el denominado neumotórax normotensivo^{6, 37}.

El grado de colapso pulmonar y la disminución de la capacidad ventilatoria están en relación con el volumen de aire intrapleural, sin embargo, la sintomatología dependerá no sólo del grado de colapso, sino también de la reserva funcional del pulmón⁶. La capacidad vital (CV), la capacidad pulmonar total (TLC) y la capacidad residual funcional (CRF) disminuyen, al igual que la distensibilidad pulmonar⁶. El volumen residual (VR) no se modifica y la capacidad de difusión puede reducirse. Es frecuente que exista hipoxemia arterial con un aumento de la diferencia alvéolo arterial de oxígeno, e hipocapnia secundaria a hiperventilación. Se cree que

la hipoxemia es secundaria a la existencia de shunts anatómicos y a la desproporción de la relación ventilación/perfusión que se producen en el pulmón colapsado. Si la vasoconstricción hipóxica refleja que se produce es capaz de disminuir la perfusión del pulmón colapsado de forma proporcional a la ventilación, la hipoxemia puede ser menos significativa. Esta respuesta puede estar alterada en pacientes con afectación del parénquima pulmonar y en este caso puede existir una hipoxemia severa³⁶.

Sin embargo, cuando se produce un mecanismo valvular por el que persiste la entrada de aire en la cavidad pleural, se puede generar un neumotórax hipertensivo o a tensión. Bajo estas circunstancias, el aumento de la presión intrapleurar tiene otro efecto añadido al colapso pulmonar. Al producirse un desplazamiento del mediastino y el acodamiento de las cavas, se produce un descenso en el retorno venoso condicionando una disminución del gasto cardiaco, y provocando un estado de shock hemodinámico. Esta situación requiere de un tratamiento urgente para aliviar la hiperpresión intrapleurar. Es frecuente su presentación en relación con heridas penetrantes del tórax (accidentes de tráfico, traumatismos abiertos, iatrogenias)³⁶. El neumotórax puede ser bilateral entre el 2- 10% de los casos^{6,36}.

El neumotórax estable es el que no cambia de tamaño y se mantiene invariable, sin alteraciones hemodinámicas ni respiratorias. La reexpansión se detiene o no sucede, provocando una pleuritis que condiciona un atrapamiento pulmonar, lo que podría condicionar un neumotórax crónico³⁶.

III.4.4 Etiopatogenia

El NEP está asociado con el consumo de tabaco y con la constitución física o biotipo morfológico, más concretamente con el tipo asténico o leptosómico⁵⁵. El consumo de tabaco es un factor importante de desarrollo como consecuencia de la existencia de bronquiolitis respiratoria, que se detecta en el 88% de los fumadores con NEP⁵⁶. De este modo Bense *et al*⁵⁷,

han observado que el hábito de fumar incrementa hasta 22 veces en los varones y 9 veces en las mujeres, la posibilidad de NE. Está descrito que un 80-86% de los pacientes siguen fumando tras el primer episodio⁵⁸.

Los patrones de herencia familiar pueden influir. Existe historia familiar en un 10% de los casos. Dentro de los múltiples mecanismos de transmisión hereditaria que se han descrito, el Síndrome de Birt-Hogg-Dubé, de herencia autosómica dominante, se asocia a una incidencia aumentada de neumotórax, además de una mayor predisposición a cáncer renal y tumores benignos de piel^{59, 60}. El gen responsable de este síndrome es el gen FLCN, localizado en el cromosoma 17p11.2 y está asociado con la proteína foliculina, que parece tener función supresora tumoral. Sin embargo, otras mutaciones del gen FLCN se han asociado con neumotórax espontáneo y enfermedad bullosa en ausencia de las manifestaciones oncológicas del síndrome de Birt-Hogg-Dubé^{59, 60}. Contrariamente a la creencia popular, la actividad física no influye de forma evidente en la producción del NEP, y tampoco se ha demostrado con claridad la influencia de los cambios climáticos y de presión atmosférica³⁸. Además, el NEP se ha relacionado infrecuentemente con determinadas actividades laborales y deportivas³⁸.

Los mecanismos etiopatogénicos del NE continúan siendo desconocidos, aunque se supone que el NEP es el resultado de la formación y posterior rotura de bullas subpleurales⁵³. Pero la explicación de por qué se rompen los blebs y bullas en un momento determinado, es algo que no se conoce con exactitud.

Se postulan varias y diferentes teorías como el aumento brusco de presión intrapulmonar a glotis cerrada o los cambios de la presión atmosférica, el desarrollo de los cambios estructurales en el parénquima pulmonar, denominados “cambios enfisematoides” (emphysema-like changes), influiría el mayor gradiente de presión desde el vértice hasta la base de la cavidad pleural³⁸. Esto condiciona un aumento de la presión intraalveolar y una gran distensión en los alvéolos subpleurales apicales, con la consiguiente formación de quistes y

posterior rotura, asociada a la existencia de degradación de las fibras elásticas pulmonares, secundaria a la acción de los mediadores liberados por los neutrófilos y macrófagos, típico de los fumadores. Esta degradación ocasiona un desequilibrio de los sistemas proteasa-antiproteasa y oxidante-antioxidante, que da lugar a un daño irreversible del parénquima pulmonar, con la formación de enfisema y bullas pulmonares. Tras la formación de la bulla, la inflamación de las pequeñas vías aéreas incrementa la presión alveolar, con rotura y fuga de aire por el intersticio pulmonar hacia el hilio⁶¹. La presencia de lesiones bullosas pulmonares en imágenes de la TC ha sido descrita por múltiples autores, observaron blebs o ampollas entre el 46% hasta el 80%^{62, 63, 64}. Otros las describen en toracoscopia entre el 69-93% de los casos^{65, 66, 67}. No obstante, en un estudio comparativo de pacientes con un único episodio de NEP y pacientes con recidiva no se encontró mayor número de ampollas en estos últimos, por lo que los autores señalan que éstas no constituyen el único factor de riesgo⁶⁵. De hecho, según los resultados del estudio de Horio *et al*⁶⁸, la realización solamente de bullectomía sin pleurodesis química o pleurectomía asociada no previene las recidivas.

El NES puede estar provocado por gran cantidad de enfermedades broncopulmonares, las más frecuentes la EPOC y la fibrosis quística, por procesos infecciosos (*Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis*, neumonías necrotizantes), enfermedades pulmonares intersticiales y del colágeno, histiocitosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, principalmente^{36, 37, 41, 42, 44, 45}.

La etiopatogenia del NES es multifactorial y sigue siendo desconocida. El aire entra en la cavidad pleural tras la rotura alveolar como resultado de la necrosis pulmonar periférica o dependiendo del mecanismo propio de cada enfermedad de base^{48, 70}.

III.4.5. Hallazgos histológicos

El estudio macroscópico de las piezas quirúrgicas de casos de neumotórax revela cambios enfisematosos y bullas en el parénquima pulmonar y adelgazamiento de la pleura, excepto en casos de infección asociada³⁸. Histológicamente, hay un cierto grado de fibrosis pleural, con hiperplasia mesotelial e infiltrado inflamatorio variable, con eosinófilos y ocasionales células plasmáticas, acompañado de cambios vasculares asociados al proceso inflamatorio, fibrosis o enfermedad pulmonar subyacente³⁶. Se ha descrito una lesión histológica específica que se localiza en regiones apicales denominada lesión fibroblástica asociada al neumotórax en un subgrupo de pacientes jóvenes no fumadores que predispone al NEP. Se trata de un patrón de fibrosis característico con focos fibroblásticos en la interfase pleuroparenquimatosa de lesiones subpleurales³⁶.

Los *blebs* son pequeños quiste aéreos (<1 cm) en el interior de la pleura visceral, secundarios a una rotura alveolar y atrapamiento aéreo entre las capas elásticas interna y externa de la pleura. Suelen localizarse en los ápex y en los segmentos superiores de los lóbulos inferiores y se encuentran bien delimitados del parénquima. Estos hallazgos histológicos son compatibles con el enfisema paraseptal, pudiendo presentarse solos o combinados con enfisema centroacinar o panacinar. Suelen acompañarse de fibrosis y su aparición se debe a la degradación de las fibras elásticas de la pleura^{36, 45}. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el NEP, en el Síndrome de Birt–Hogg–Dubé, los quistes aéreos se desarrollan intraparenquimatosos o subpleuralmente pero de localización basal, y suelen estar rodeados de parénquima normal⁵⁹.

Las *bullas* son mayores (>1 cm) que los blebs y son verdaderas zonas de destrucción parenquimatosa (enfisema). La pared de las bullas carece de revestimiento en gran parte de su superficie interna, pudiendo encontrarse una hiperplasia mesotelial reactiva³⁶. Atendiendo a la clasificación de Reid (1966) para las bullas^{36, 38} :

- *tipo I*: de pared fina, subpleural, rodeadas de parénquima sano, hiperinsuflación de una pequeña área de parénquima comunicada a través de un estrecho pedículo;
- *tipo II*: en las que se mantienen parcialmente preservadas las células mesoteliales, pero están rodeadas de estructuras alveolares destruidas y la comunicación con la bulla es a través de un pedículo más ancho;
- *tipo III*: aquellas en las que la base de la bulla es amplia y se extiende hacia el interior del parénquima pulmonar.

En cuanto al *NES*, los hallazgos histológicos determinarán la patología pulmonar subyacente causante del neumotórax (neoplasia, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis X, fibrosis quística, entre otras)^{6, 36, 45}.

III.4.6. Clínica

III.4.6.1. Sintomatología

El perfil del paciente con NEP es un joven de entre 20 y 30 años, alto, delgado o asténico y preferentemente varón^{6, 39}.

Con respecto a la localización, el hemitórax más frecuente es el derecho y el neumotórax bilateral se produce en menos del 10-15% de los pacientes con NE^{39, 49}.

Los síntomas dependen del tamaño del neumotórax y de la presencia o no de enfermedades predisponentes y por tanto, de la reserva funcional del paciente. Hasta en un 5-10% de los casos puede ser asintomático y descubrirse de forma ocasional en radiografías de tórax realizadas por otro motivo³⁶. El cuadro clínico del neumotórax es el mismo para el NEP que

para el NES o el adquirido, independientemente de la etiología que lo haya condicionado⁶, pero son más intensos y llamativos en el NES³⁶.

El dolor torácico y la disnea son los síntomas más frecuentes, ocurren en un 80-90% de los casos. De forma característica el dolor es ipsilateral, de comienzo agudo y de tipo pleurítico. Habitualmente durante el reposo. A las 48-72 h el dolor puede ser sordo e incluso desaparecer a pesar de la persistencia del neumotórax. En cuanto a la disnea, ésta puede ser variable y puede llegar a ser intensa cuando existen enfermedades de base y la reserva funcional del paciente está comprometida⁶, lo que puede representar una amenaza vital, que requiera tratamiento inmediato. Otros síntomas que pueden acompañar al neumotórax son: tos seca, síncope, debilidad de extremidades superiores y en algunos casos los pacientes se quejan de un ruido extraño en el tórax⁶.

III.4.6.2. Exploración física

La disminución o abolición del murmullo vesicular en el hemitórax afecto es el signo más frecuente, aunque depende del tamaño del neumotórax y puede ser difícil de detectar en sujetos enfisematosos con hiperinsuflación grave. Existe timpanismo a la percusión y disminución de las vibraciones vocales. Ocasionalmente se pueden oír ruidos bronquiales de carácter metálico o anfóricos³⁶. De forma infrecuente puede oírse también un roce pleural. Un sonido crujiente asincrónico con el latido cardíaco (signo de Haman) sugiere enfisema mediastínico y puede ser una manifestación de los neumotórax izquierdos⁴⁷. Puede apreciarse limitación de la expansión del hemitórax afecto y la aparición de enfisema subcutáneo, más frecuente en pacientes con NES a EPOC³⁶.

Generalmente la frecuencia respiratoria es normal aunque puede existir taquipnea dependiendo de la cuantía del neumotórax y del estado funcional previo del paciente. Con respecto al estado clínico, según los criterios del American College of Chest Physicians

(ACCP)³⁹, un neumotórax es clínicamente estable cuando la frecuencia respiratoria es menor de 24 respiraciones/min, la frecuencia cardíaca se encuentra entre 60 y 120 lat/min, la presión arterial sistémica está en el rango de la normalidad, la saturación arterial de oxígeno respirando aire ambiente es mayor del 90% y, por último, el paciente puede pronunciar frases completas entre respiraciones o existe ausencia de disnea, según la guía de la BTS^{48, 55}. Si la frecuencia cardíaca es mayor de 140 latidos por minuto, existe hipotensión o cianosis, hay que sospechar un neumotórax a tensión. Además, se puede apreciar aumento del trabajo respiratorio y compromiso hemodinámico. Es frecuente la presencia de enfisema subcutáneo, e incluso mediastínico, debido a la presencia de adherencias³⁶.

III.4.7. Diagnóstico

III.4.7.1. Exploraciones radiológicas

- Radiografía de tórax: el diagnóstico definitivo lo aportan las pruebas de imagen, entre las que destaca el estudio radiológico simple de tórax en proyección estándar (posteroanterior, bipedestación e inspiración forzada), el cual identifica la línea de la pleura visceral, línea nítidamente definida de aumento de la opacidad y ausencia de trazados pulmonares distales a ella). Esta misma proyección en espiración forzada puede identificar neumotórax que de otra forma pasarían inadvertidos, aunque las diferentes guías no recomiendan de forma sistemática la maniobra de espiración forzada para el diagnóstico^{48, 53, 69, 71}.

Según criterios radiológicos se pueden clasificar el neumotórax, así, el estudio de consenso del ACCP³⁹ utiliza la denominación de “neumotórax pequeño” cuando la distancia desde el vértice pulmonar a la cúpula torácica es menor de 3 cm, y “neumotórax grande” cuando es mayor de 3 cm. En cambio, la BTS⁴⁸ considera que es pequeño cuando la separación entre el

margen pulmonar y la caja torácica es menor de 2 cm, y grande cuando es mayor de 2 cm. Dado que resulta difícil la valoración del neumotórax en centímetros, y tras la creciente utilización de la radiografía digitalizada, o en porcentajes, al no adoptar en ocasiones una conformación constante y uniforme, la SEPAR cuantifica el neumotórax mediante la simple visualización anatómica y morfológica. De este modo, el neumotórax se clasifica en³⁸:

- *parcial*, si la separación de la pleura visceral ocupa una parte de la cavidad pleural, siendo la más frecuente la apical;
- *completo*, cuando la separación entre la pleura visceral y la parietal se produce a todo lo largo de la cavidad pleural, pero sin llegar al colapso total, y
- *total*, si hay colapso pulmonar con formación uniforme de un muñón.

Este método para cuantificar el tamaño radiográfico del neumotórax es simple, sencillo, cómodo y rápido, y junto con la valoración del estado clínico del paciente aporta información suficiente y adecuada para tomar una u otra actitud terapéutica³⁸.

- Tomografía computarizada torácica: permite identificar neumotórax mínimos, así como el estado del parénquima pulmonar y la presencia de bullas. A pesar de que la TC puede revelar lesiones fisiopatológicas de base que causen el NE, el ACCP³⁹ no recomienda realizarla sistemáticamente a los pacientes con un primer episodio de NEP o pacientes con NES. Por otra parte, la TC puede ser útil en pacientes con NES recurrentes, o bien para determinar la actitud ante fugas de aire persistentes o para planificar una intervención quirúrgica³⁶. La BTS⁴⁸ recomienda la TC cuando haya dificultad para diferenciar un neumotórax de una enfermedad pulmonar bullosa; cuando se sospeche colocación anómala del tubo torácico, y cuando resulte difícil interpretar la radiografía simple de tórax por la existencia de enfisema subcutáneo.

III.4.7.2. Otras pruebas complementarias

- Ecografía torácica: está adquiriendo una importancia creciente en nuestros días. La disponibilidad y la experiencia del observador tienen un papel fundamental en su desarrollo como método diagnóstico del neumotórax. No se considera una prueba complementaria que deba realizarse sistemáticamente a pacientes con NEP³⁶.

- Gasometría arterial: en el NEP la determinación de gases en sangre arterial puede mostrar un incremento del gradiente alveoloarterial de oxígeno y alcalosis respiratoria aguda³⁹, la hipoxemia y la hipocapnia suelen ser los hallazgos más frecuentes. En el NES, está indicada, ante un paciente con taquipnea, uso de la musculatura accesoria y, trabajo respiratorio, en aquel con saturación de oxígeno por debajo del 92% o tiene historia de hipercapnia. Habitualmente, los pacientes con NES suelen presentar hipoxemia e hipercapnia³⁶.

- Exploración de la función respiratoria: la espirometría no está indicada en pacientes con NE debido a la limitación funcional secundaria al neumotórax y a su tratamiento³⁸.

- Electrocardiograma: las alteraciones en el electrocardiograma son infrecuentes. No se considera una prueba complementaria que deba realizarse de forma sistemática a pacientes con NEP³⁸.

III.4.8. Diagnóstico diferencial

Clínicamente el neumotórax puede ser similar a otros procesos que causan dolor torácico y disnea de comienzo brusco como un tromboembolismo pulmonar, disección aórtica, úlcera

péptica perforada, cardiopatía isquémica, pericarditis y rotura esofágica. Radiológicamente en ninguno de estos casos existe neumotórax excepto en este último⁴⁵.

Distinguir en una radiografía simple de tórax un neumotórax de un quiste broncogénico, bulla gigante, hernia diafragmática con vólvulo gástrico, enfisema lobar congénito, etc. puede ser difícil en ocasiones, estando indicada en caso de duda la realización de una TC torácica^{36, 45}.

En ocasiones, el NES a enfermedad bullosa es difícil de diagnosticar, aun a pesar de la realización de TC, debido a que la línea pleural es tan delgada y el parénquima enfisematoso tan radioluciente que se confunde con la cámara aérea. Habitualmente, la línea pleural asociada a neumotórax suele ser convexa a la pared torácica mientras que la línea pleural de la bulla gigante suele ser cóncava, aunque no siempre está claro⁴⁵. En estos casos la sintomatología y el deterioro clínico con respecto a la situación clínica previa pueden resultar determinantes en la toma de decisión terapéutica⁴⁵.

III.4.9. Complicaciones

Se debe informar a los pacientes de las infrecuentes pero graves complicaciones, inmediatas o tardías, que se derivan del neumotórax en sí o de las actitudes terapéuticas aplicadas. Entre ellas cabe destacar: la fuga aérea persistente, insuficiencia respiratoria, neumonitis inflamatoria, shock cardiogénico. Sólo un 3-5% de los pacientes presentan fistula broncopleural asociada⁴⁵.

III.4.10. Tipos de neumotórax complicados

- Neumotórax hipertensivo: puede ocurrir en un 3% de los NE y se presenta cuando la presión en el espacio pleural supera la presión atmosférica. Esta presión se mantiene gracias a un mecanismo valvular que permite la entrada de aire durante la inspiración y la espiración y que no permite su salida. A medida que el aire se acumula en el espacio pleural, el pulmón del

mismo lado se colapsa, el mediastino y la tráquea se desplazan hacia el lado contralateral y el hemidiafragma ipsilateral se invierte. Como consecuencia del desplazamiento contralateral del corazón, este se comprime, se dificulta el retorno venoso a la aurícula derecha y disminuye el gasto cardíaco. Clínicamente se caracteriza por disnea severa, taquipnea, cianosis, diaforesis, hipotensión y distensión de las venas del cuello. Este cuadro requiere un drenaje pleural inmediato⁴⁵.

- Hidroneumotórax: en ocasiones tanto el NEP como el NES pueden coexistir con un derrame pleural o nivel hidroaéreo (10-20%) de mayor o menor volumen y de predominio celular eosinófilo, debido a la irritación pleural por la entrada de aire⁴⁵.

- Hemoneumotórax: es menos frecuente (2-8%) de los casos y se debe a la rotura de adherencias vascularizadas, habitualmente de localización pleuroapical. Debe sospecharse ante una acumulación rápida de líquido en la radiografía de tórax o a través del drenaje pleural. Con frecuencia precisan de intervención quirúrgica urgente por persistencia de sangrado⁴⁵.

- Neumotórax bilateral: la presentación bilateral representa menos de un 10% de los casos, limitándose la forma sincrónica a un 2% de los NEP⁴⁵.

- Neumomediastino y enfisema subcutáneo: ocurre en un 1% de los neumotórax y no suele tener importancia clínica. Como consecuencia de la rotura alveolar el aire progresa a través del intersticio pulmonar, llega al mediastino y posteriormente progresa por las fascias del cuello. En los NE de pequeña cuantía y gran enfisema subcutáneo, puede ser indicativo de

sínfisis pleural y hay que tener cuidado con la inserción del drenaje. Suele ser más frecuente su presentación en pacientes enfisematosos con NES⁴⁵.

- **Pionemotórax:** generalmente suele ser secundario a una neumonía necrotizante, absceso pulmonar, tuberculosis cavitaria, pero también puede deberse a una rotura esofágica⁴⁵.

- **Neumotórax crónico:** se define como aquel neumotórax que persiste más de tres meses. Los factores que predisponen a la cronicidad son: adherencias pleurales, fístula broncopleural a través de una bulla o a través de zonas alteradas del parénquima como un nódulo, un tuberculoma o una zona necrótica. El pulmón queda atrapado y la cavidad se rellena con líquido. La intervención quirúrgica consigue la restitución del proceso⁴⁵.

III.4.11. Tratamiento

Desde un punto de vista clínico y terapéutico, la característica más importante del NEP es su tendencia a la recidiva. La tasa de recidiva es variable, entre un 30 y un 50% de los NEP, dependiendo de muchos factores, entre ellos la selección de los pacientes, el tipo de tratamiento y la duración del seguimiento. La recurrencia sucede en un 80% de casos durante el primer año³⁶.

El tratamiento debe cumplir un doble objetivo, por un lado evacuar el aire de la cavidad pleural para conseguir la reexpansión del pulmón con la menor morbilidad posible y por otro, evitar las recidivas. En los NES, será necesario el tratamiento adecuado de la enfermedad de base que lo ha ocasionado³⁶.

III.4.11.1. Medidas generales

- Abandono del tabaco: dejar de fumar debe ser una de las prioridades de los pacientes con NEP y supone una medida preventivo-terapéutica importante tanto en el inicio, deterioro funcional y recidiva del NEP⁴⁸.
- Analgesia: entre los cuidados generales que se deben dispensar a estos pacientes, es de destacar la adecuada analgesia con la finalidad de evitar el dolor ocasionado por el propio neumotórax o por el tratamiento aplicado⁴⁸.
- Reposo: no hay evidencia de que el reposo absoluto en cama mejore la reexpansión pulmonar y/o la reabsorción del aire, y sí puede dar lugar a complicaciones en pacientes con NE. En el caso de que el reposo sea preciso, un aspecto importante es la prevención de la enfermedad tromboembólica de forma sistemática en todos los pacientes con riesgo. Para ello se aplicarán medidas físicas o farmacológicas, como la administración de heparinas de bajo peso molecular en el tiempo y las dosis adecuadas⁷².
- Oxigenoterapia: la absorción espontánea del neumotórax por día oscila entre el 1,25 y el 1,8% (50-75 mL) del volumen de aire intrapleurar, y dicho proceso se ve acelerado hasta 4 veces si se aporta oxígeno suplementario. Se recomienda que los pacientes dentro del ámbito hospitalario reciban aporte suplementario de oxígeno mientras esperan ser evaluados o cuando ingresan con un simple tratamiento conservador⁴⁸, ya que la inhalación de oxígeno reduce la presión parcial de nitrógeno en los capilares, con lo que aumenta la velocidad de reabsorción del gas contenido en el espacio pleural. La BTS recomienda administrar altos flujos de oxígeno suplementario (p. ej., 10 L/min), pero insiste en tener precaución en los pacientes con EPOC por el riesgo de ocasionar hipercapnia⁴⁸.

El manejo conservador mediante reposo y oxigenoterapia, está indicado en:

- NEP de pequeño tamaño (< 15%) y escasamente sintomáticos⁵⁵. Estos pacientes deben permanecer en observación hospitalaria de 12 a 24 horas (3 a 6 horas según el consenso de la ACCP³⁹) y pueden ser dados de alta tras descartar la progresión del neumotórax mediante una nueva radiografía. Se debe indicar reposo en domicilio, y aconsejar al paciente que acuda nuevamente al hospital si se intensifican sus síntomas (los pacientes que no tengan un fácil acceso al hospital deben ser ingresados). Debe realizarse un seguimiento ambulatorio hasta que se objetive una reexpansión pulmonar completa³⁹.

- NES de pequeño tamaño (apical o < 1 cm de separación entre la pleura visceral y la pared torácica) y asintomáticos. Estos pacientes deben ser ingresados. Se aplicará oxigenoterapia durante su estancia hospitalaria⁵⁴.

III.4.11.2. Evacuación del aire intrapleural

La evacuación del aire intrapleural está indicada en casos de neumotórax de cualquier etiología con colapso completo, sintomático y/o $\geq 15\%$ ⁴⁶. A continuación, se describen diferentes métodos para el drenaje de la cavidad pleural:

- Punción-aspiración (*toracocentesis terapéutica*): La BTS propone la aspiración simple como primer paso en todos los NE primarios que precisan evacuación⁵⁴. Habitualmente mediante kit de toracocentesis con catéter 18G por el que se introduce un catéter fino de 8-9 F, se inserta en la cavidad pleural y se aspira manualmente con jeringa hasta conseguir sacar todo el aire y no puede extraerse más. Si la aspiración es exitosa y el pulmón permanece reexpandido 6 horas después, el paciente puede ser dado de alta con las mismas premisas que en el neumotórax de pequeño tamaño. Cuando se perpetúa la salida de aire (más de 4

litros) o el pulmón no expande se asume que se trata de una fuga aérea persistente, el catéter pleural debe conectarse a un sistema de drenaje bajo sello de agua o a una válvula unidireccional⁵⁵.

- Drenaje de pequeño calibre: se pueden utilizar catéteres de 7 a 14 Fr de calibre, como ventajas podemos incluir la fácil colocación bajo anestesia local, menos molestias para el paciente y pocas complicaciones; como defectos, la posibilidad de obstrucción con fibrina o coágulos. Por todo ello, debe quedar reservado para neumotórax iatrogénicos o neumotórax simples no complicados sin derrame pleural. En caso de obstruirse es mejor reemplazarlo por un drenaje convencional, ya que si se realizan lavados es posible producir un empiema⁴⁸.

-Tubo de drenaje de 20 a 28 Fr de calibre (graduación francesa: 3 Fr equivalen a 1 mm), y posterior conexión al sistema de drenaje bajo agua o a válvula de flujo unidireccional, que permite una deambulación precoz. Es el sistema normalmente aceptado para el tratamiento del NE en el primer episodio, siendo los calibres 20-24 Fr. los más utilizados. En los neumotórax completos se coloca preferentemente a través del 4º espacio a nivel axilar anterior o por 2º espacio intercostal línea clavicula media, vía actualmente en desuso. En los neumotórax parciales, el drenaje se colocará donde haya cámara de neumotórax, localizada según imagen radiológica o guiado por ecografía en casos de neumotórax parcial que lo precisen^{36, 48}.

En relación con la *conexión a aspiración continua*: su aplicación acelera la salida de aire. Sin embargo, una evacuación rápida del neumotórax puede provocar un edema pulmonar por reexpansión, que es más frecuente en neumotórax de mayor tamaño y en pacientes jóvenes, y suele manifestarse por tos, dolor torácico y disnea después de la inserción del tubo pleural.

SEPAR recomienda la aplicación de aspiración continua de -15 a -25 cm H₂O inicialmente siempre que el neumotórax no sea muy importante (menor del 50%)³⁸, si el neumotórax es mayor del 50% se aplicará la aspiración pasadas unas horas, para evitar el edema por reexpansión³⁹. La BTS no recomienda su aplicación de forma rutinaria, y reserva su uso a casos en los que persiste fuga aérea 48 h después de la inserción del drenaje^{48, 54}.

En cuanto a la *retirada del drenaje*, habitualmente la fuga de aire cesa en 48 a 72 horas, y el tubo puede retirarse 24 h después del cese de la fuga si el pulmón se mantiene reexpandido. En todos los casos se debe realizar una radiografía de tórax para comprobar la reexpansión pulmonar. Según la normativa SEPAR, no hay evidencia que sustente la necesidad de pinzar el drenaje o de esperar un período antes de su retirada, una vez comprobada la reexpansión³⁸. Sin embargo, en España, como en otros países, un gran número de médicos prefiere pinzar el drenaje antes de la retirada (un 47% en el grupo de expertos de la ACCP)³⁹ por la posibilidad de detectar fugas pequeñas o intermitentes y así evitar la necesidad de colocar un nuevo drenaje, sobre todo en aquellos pacientes de alto riesgo o de evolución tórpida. Se debe tener en cuenta que esta maniobra es potencialmente peligrosa y, por tanto, debe realizarse sólo con la supervisión de personal sanitario entrenado, para despinzar si fuera necesario. En cualquier caso, este pinzamiento no debe mantenerse más de 6-12 h⁶¹.

III.4.11.3. Cirugía

La cirugía queda reservada para los neumotórax recidivantes, fuga aérea persistente (>5 días), profesiones de riesgo (marineros, pilotos, camioneros, deportistas, personas aisladas etc.), hemoneumotórax importante, lesiones pleuropulmonares que dificulten la reexpansión, neumotórax bilateral simultáneo, neumotórax contralateral, neumotórax a tensión, hallazgos de bullas o blebs en radiología convencional o toracoscopia^{6, 36, 37, 45}.

Los objetivos de la cirugía son, por un lado, la resección de las lesiones causantes del NEP y la obliteración o sínfisis del espacio pleural mediante técnica de pleurodesis, con el fin de evitar las recidivas^{36,37,45}.

Generalmente, para la extirpación de bullas o bullectomía se emplea la resección pulmonar atípica mediante sutura mecánica con endograpadora, acompañada, habitualmente, de la liberación de adherencias pleuropulmonares (adhesiolisis), responsables de la persistencia de fugas y recidivas en muchos casos de NES^{36,38}.

En caso de no hallar lesión bullosa aparente, muchos cirujanos optan por la resección apical o apicectomía como tratamiento para evitar la recurrencia⁷³.

Además, en los últimos años se han incorporado nuevos materiales sintéticos para protección de línea de sutura mecánica, junto con sellantes de aplicación tópica con el fin de disminuir la incidencia de fugas aéreas postoperatorias³⁶. En casos de fuga aérea persistente y/o ausencia de expansión pulmonar, está indicado el chequeo mediante instilación de suero en la cavidad pleural, con el fin de localizar la fuga aérea y proceder a su cierre mediante resección³⁶.

Habitualmente la intervención para la prevención de recurrencias se indica tras un segundo episodio de NE ipsilateral^{39,55}. Algunos autores recomiendan esta intervención después del primer episodio de NES⁷⁴. El retraso en la indicación condicionará una mayor incidencia de dificultades técnicas, que motivará un incremento en la necesidad de practicar toracotomías⁷⁵.

Tras un primer episodio de NEP el índice de recurrencias es variable (30-50%, según las series), y aunque son muchas las publicaciones que recomiendan un abordaje mínimamente invasivo tras un primer episodio de NEP, incluso con un beneficio en la relación coste-efectividad⁷⁵, algunos autores opinan que debemos evitar un riesgo quirúrgico innecesario a pacientes habitualmente jóvenes y sanos³⁶.

En el NES, el objetivo principal es tratar la enfermedad pulmonar de base, presentándose en múltiples ocasiones, como complicación final de una neumopatía evolucionada. Dada la situación de gravedad de muchos de estos pacientes, la evolución y desarrollo natural de la enfermedad les conduce a situaciones irreversibles³⁶. El NES presenta una morbimortalidad importante, asociando el tratamiento quirúrgico una morbilidad del 15-28% y una mortalidad de hasta el 5,5%^{76, 77}. Algunos autores recomiendan el tratamiento definitivo con el primer episodio de NES, dada la elevada morbimortalidad asociada y a la frecuente recidiva, próxima al 50%^{48, 61}.

La ACCP⁶¹ y la Sociedad Belga de Neumología⁶⁹ recomiendan el abordaje quirúrgico preferentemente por cirugía videotoracoscópica (CVT) como primera opción. Aunque la guía BTS de 2003⁴⁸ recomendaba la toracotomía como abordaje de elección, es en la guía BTS de 2010⁵⁵, de la que se desprende que son equiparables los resultados obtenidos por ambos abordajes, incluso con menor morbilidad para el abordaje mediante videotoracoscópica (VTC).

En general, la CVT reduce el dolor postoperatorio y la estancia hospitalaria, pero tiene un mayor porcentaje de recidiva (4-8%) con respecto a la toracotomía (< 2%)³⁶. El tratamiento debe ser lo menos agresivo posible, pero eficaz, para controlar la alta tasa de recidivas. No existe acuerdo en qué procedimiento es mejor, dada la ausencia de estudios prospectivos aleatorizados. Habitualmente, se prefiere el abordaje VTC porque asocia una morbimortalidad menor respecto a la toracotomía. La tasa de conversión a toracotomía es variable entre un 6- 30%³⁶.

A continuación vamos a describir los procedimientos quirúrgicos más utilizados en esta patología:

- La cirugía videotoracoscópica es el tratamiento quirúrgico de elección en el NEP y en muchos casos de NES^{61, 61}, si bien hay que resaltar que frente a la mejor tolerancia postoperatoria el índice de fracasos de la técnica se encuentra entre el 4-12 %^{36, 38, 45}. La CVT aplicada al NE debe perseguir los mismos objetivos que la cirugía abierta: eliminar el substrato lesional sobre todo el causante de la fuga aérea, añadir un sistema de pleurodesis para ayudar a reducir al mínimo la recidiva, conseguir la reexpansión pulmonar completa y precoz, baja o nula morbilidad y mortalidad, todo ello con un coste aceptable y con una mínima estancia hospitalaria³⁶. La intervención se realiza bajo anestesia general e intubación bronquial selectiva con tubo de doble luz, lo que permite la ventilación unipulmonar. Tras colocar al paciente en decúbito lateral, suelen realizarse 3 puertas de entrada, en situación triangular para la distribución del material y de la videocámara. La técnica puede reducirse a 2 o a un solo puerto, con el fin de disminuir la neuralgia intercostal por traumatismo directo de los instrumentos. Tras visualizar la cavidad pleural, pleura, pulmón y diafragma, y localizar las lesiones bullosas, frecuentemente de localización apical, se procede a la resección mediante suturas mecánicas de las lesiones. La utilización de endostapler (instrumento lineal de sutura y corte de aplicación endoscópica) es el procedimiento de elección para resección de blebs o bullas^{36, 45}. Finalmente, se procede a la pleurodesis, que puede realizarse mediante medio físico o químico, abrasión pleural, pleurectomía, talcaje³⁶.

La CVT como abordaje mínimamente invasivo, proporciona una efectividad similar a la toracotomía axilar pero con menor dolor postoperatorio, recuperación funcional precoz, menor estancia hospitalaria, pronta reincorporación a la actividad habitual, todo ello con seguridad y resultados equiparables a los de la cirugía convencional. De todas formas existen pocos estudios controlados prospectivos y mucho menos aleatorizados, que comparen la CVT con la toracotomía axilar^{36, 55}.

- La cirugía convencional en el NE está indicada ante el fracaso de la CVT (más frecuente en NE secundario) o cuando existan dificultades técnicas para la CVT (adherencias pleuropulmonares extensas por intervención previa, imposibilidad de intubación selectiva, etc.). En estos casos suele ser suficiente una minitoracotomía axilar o posterior amiotómica (respetando el músculo)^{36, 45}.

Habitualmente se han empleado toracotomías pequeñas del tipo axilar, lateral o posterior, acompañado de sutura automática de blebs y lesiones bullosas. En caso de ser necesario actuar sobre ambos hemitórax se ha utilizado la esternotomía media, la toracotomía secuencial bilateral y la toracotomía bilateral transesternal (incisión "clamshell"). En la actualidad, el doble abordaje videotoracoscópico secuencial, incluso simultáneo, en el mismo acto operatorio, ha desplazado al resto de abordajes por su mejor tolerancia clínica³⁶.

La toracotomía axilar se impuso como abordaje abierto de elección mínimamente invasivo del NE sobre los años 1980. Consiste en una incisión amiotómica de unos 6 cm en región axilar entre el borde anterior del dorsal ancho y el lateral del pectoral mayor. Es una alternativa al abordaje posterolateral, con menos dolor y un resultado estético más favorable. La visualización de toda la cavidad pleural es limitada a diferencia de la CVT. Permite un adecuado acceso al vértice pulmonar para la pleurectomía apical de forma segura y cómoda. También puede emplearse la abrasión mecánica con esponja o gasa seca, que preserva el espacio extrapleural. La recidiva es menor al 2%³⁶.

La toracotomía posterolateral extraserrática ha quedado relegada para cuando no son factibles el resto de técnicas menos agresivas. Mantiene las mejores cifras de tasa de recurrencias (1%) a expensas de aumentar el dolor postoperatorio y la estancia

hospitalaria. Por otro lado, permite una mejor visualización y acceso a la cavidad pleural para el manejo de posibles complicaciones que el resto de abordajes³⁶.

En cuanto a la existencia de complicaciones quirúrgicas del neumotórax, en general, la mayoría de los pacientes presentan evolución favorable tras el tratamiento quirúrgico, siendo la tasa de complicaciones baja, alrededor del 10% según las series^{38, 70}. Entre las más importantes destacan: el dolor torácico, la fuga aérea persistente o prolongada, el hemotórax, la neumonía, la atelectasia, la infección de la herida quirúrgica o el derrame pleural (empiema)^{36, 45}.

Como ya hemos visto, la fuga aérea persistente es el denominador común de un neumotórax complicado y de una complicación postoperatoria que precisa de actuación más o menos invasiva según la gravedad de la fuga. Ya hemos visto en el apartado de fuga aérea las medidas preventivas intraoperatorias y el manejo posterior. El uso de endograpadoras con material de refuerzo sintético en la línea de grapas y el empleo de sellantes biológicos y/o sintéticos para refuerzo de la línea de sutura han mejorado los resultados en los últimos años, si bien, no se dispone de estudios con niveles de evidencia para establecer indicaciones precisas, de forma que queda a disponibilidad y voluntad de cirujano²⁹.

Generalmente, en los casos con fuga grado 1 de Cerfolio, los dispositivos de válvula unidireccional permiten un adecuado manejo y resolución de la fuga con manejo ambulatorio. Otras opciones a valorar son el talcaje (si éste no se ha realizado previamente)³⁶, la pleurodesis mediante infusión de sangre autóloga^{38, 45, 79} o incluso gel plaquetario autólogo⁷⁹.

III.4.12. Pleurodesis

El principal problema en el manejo del neumotórax primario o secundario, radica en la alta tasa de recidiva si no se aplica ninguna técnica sinfisante⁸⁰. Almind *et al*, compararon en un

estudio prospectivo drenaje solo o drenaje + tetraciclinas o drenaje + talco (*slurry*) y encontraron un índice de recidivas del 36%, 13% y 8%, respectivamente, después de un seguimiento medio de 4,6 años⁸¹. En otro estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, que incluyó 108 pacientes, Tschopp *et al*, observaron sólo un 5% de recidivas a los 5 años tras aplicar pleurodesis con talco mediante toracoscopia, mientras que la tasa subió a un 34% en los pacientes tratados con solo drenaje pleural⁸².

Con el desarrollo de la cirugía videotoracoscópica, se ha consolidado la resección de blebs o bullas mediante videotoracoscopia como tratamiento de elección del neumotórax recidivante o primer episodio en pacientes de alto riesgo⁸³. No obstante, hay algunas objeciones a la simple resección de blebs o bullas, si no se asocia alguna maniobra de pleurodesis. De esta forma, Hurtgen *et al*, encontraron un 10,2% de recidivas cuando sólo se hizo resección de blebs en una serie de 1365 procedimientos⁸⁴. Por otro lado, parece que en numerosas ocasiones se produce fuga aérea en zonas más amplias que los propios blebs o bullas^{85, 86}, por lo que algunos autores propugnan la aplicación de talco para controlar las recidivas, con o sin resección de blebs^{70, 87}.

Existen diferentes técnicas de obliteración del espacio pleural asociadas a los diferentes procedimientos⁸⁰. Habitualmente, la pleurodesis mediante técnica quirúrgica suele ser mecánica mediante abrasión pleural, aunque también está descrita la pleurodesis química⁸⁰.

La *pleurodesis mecánica* puede realizarse mediante: abrasión de la pleura parietal (con torundas de gasa, fragmentos de lija o estropajo); escarificación pleural con electrocoagulación o láser; pleurectomía parietal, habitualmente empleada en abordaje abierto, cada vez menos empleada, aunque sigue siendo la técnica de elección en situaciones especiales como en las profesiones de riesgo⁴⁵.

La *pleurodesis química* requiere que ambas pleuras (parietal y visceral) estén en contacto entre sí, por lo que no debería indicarse en caso de falta de reexpansión completa pulmonar. Habitualmente se emplea en el manejo paliativo del derrame pleural maligno⁴⁵. Para autores

como Light y Heffner, entre otros, su utilización en neumotórax debería ser restringida a pacientes (habitualmente, de edad avanzada) en los que existe contraindicación para el tratamiento quirúrgico o mal pronóstico a corto plazo de su enfermedad subyacente (por ejemplo, neoplasia)⁴⁵.

La instilación del agente sinfisante provoca una intensa inflamación en el espacio pleural, con rápido aumento de neutrófilos, que a su vez, liberan gran cantidad de citoquinas e intensifican la respuesta inflamatoria⁸⁸, que posteriormente conducen al reclutamiento de fibroblastos y consiguiente unión fibrosa de las dos hojas pleurales⁸⁰. La respuesta inflamatoria al esclerosante puede ser inhibida por los corticoides⁸⁹. Una segunda respuesta al agente sinfisante y ligada a la respuesta inflamatoria, es la activación de la cascada de la coagulación, con marcada inhibición de la fibrinólisis endopleural⁹⁰. Esto conduce a la formación de puentes de fibrina entre la pleura visceral y parietal, que posteriormente conducen a la sínfisis pleural o pleurodesis.

III.4.12.1. Pleurodesis con talco

El agente farmacológico más utilizado por su efectividad es el talco⁸⁰. Se debe emplear talco libre de fibras de asbesto, cuyo tamaño de las partículas oscile entre 10 y 30 micras y envasado estérilmente. No se recomienda aplicar más de 5 g. Dentro de las complicaciones que se han descrito por la aplicación de talco, las más frecuentes son fiebre (puede aparecer 4-12 h después de la instilación del talco), empiema, dolor torácico de intensidad variable y finalmente cuadros respiratorios compatibles con síndromes de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Este último inconveniente, afortunadamente poco habitual, ha sido atribuido a dosis excesivas de talco, tamaño mínimo de las partículas, ausencia de esterilidad, pulmón subyacente muy deteriorado y episodios de edema agudo de pulmón tras evacuación rápida del derrame pleural^{45, 80}.

La pleurodesis química con talco mediante *técnica poudrage*: consiste en nebulización de polvo talco estéril y libre de impurezas, mediante videotoracoscopia bajo anestesia local y sedación. De esta forma el talco puede dirigirse a las diferentes zonas de la cavidad pleural, colocándose posteriormente un drenaje torácico aspirativo. Está indicada principalmente en pacientes con NES y EPOC, no siendo recomendada por algunos autores en pacientes jóvenes con NEP o en aquellos con NES que pueden ser sometidos a cirugía torácica posterior, por ejemplo, trasplante pulmonar³⁶, siendo recomendada la doxiciclina como alternativa al talco⁴⁵. Están descritos resultados favorables en casos de NES en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humano (VIH) con enfermedad pulmonar severa, con pleurodesis con talco sin asociar resección pulmonar⁷⁵.

En caso de que el estado general del paciente no aconseje la práctica de la toracoscopia, el talco puede aplicarse a través del drenaje pleural (*técnica de slurry*), mediante la suspensión de 5 g, en una jeringa con 100 mL de suero fisiológico. Esta suspensión se introduce en la cavidad pleural previa analgesia por vía general y/o instilación de 20 mL de lidocaína al 2% en 50 mL de solución salina fisiológica, para reducir en lo posible el dolor. En esta última forma de aplicación del talco en la propia cama del paciente, y con el drenaje torácico pinzado, se debe movilizar al paciente a ser posible en los cuatro decúbitos, para que la acción del talco se reparta lo más ampliamente posible dentro de la cavidad pleural, durante aproximadamente una hora, tras la cual y una vez despinzado el drenaje, se reestablece la aspiración pleural⁴⁵. Ésta técnica presenta unos resultados satisfactorios con un bajo índice de recidiva, presentando el inconveniente de la permanencia endopleural de los cristales de dicho mineral, que da lugar a una reacción granulomatosa a cuerpo extraño, cuyo futuro es difícil de predecir. Se han publicado asimismo casos de SDRA y neumonitis por talcaje además de dolor intenso e hipertermias pasajeras. Se recomienda en los pacientes neoplásicos o de edad avanzada y en aquellos en

los que ha fallado otro tipo de pleurodesis⁴⁵. La posibilidad de una actuación quirúrgica posterior con resección pulmonar o trasplante, aconsejan abstenerse de realizar dicho talcaje en pacientes jóvenes con neumotórax espontáneo⁹¹.

III.4.12.2. Pleurodesis con otros agentes esclerosantes

Además del talco se pueden utilizar otros agentes como:

- El *clorhidrato de tetraciclina* que actualmente está fuera de uso comercial. En su defecto, se suele emplear la doxiciclina (500 mg en 50 mL de suero salino fisiológico, mediante un procedimiento similar al talcaje mediante *slurry* y con una eficacia similar al talco pero sin riesgo de desarrollo de SDRA^{45, 61, 91}.
- La *bleomicina*, agente citostático utilizado por algunos grupos en los derrames pleurales malignos, es potencialmente cardio y neumotóxico, presenta una eficacia esclerosante menor que el talco⁹².
- La *povidona yodada* o el *nitrate de plata*, se han utilizado como agentes esclerosantes. Sin embargo, se requieren más estudios para indicar su recomendación⁸⁰. Se ha descrito mayor edema alveolar con el nitrato de plata que con el talco⁹³ así como graves reacciones alérgicas con compuestos yodados tras su instilación pleural⁹⁴.
- El *factor de crecimiento de transformación beta* (TGF- β) 2 ha sido propuesto por Light como el mejor agente sinfisante en base a estudios experimentales^{95, 96, 97}, aunque no existe constancia de haber sido utilizado en humanos y su coste puede ser muy elevado⁸⁰. Es una potente citokina profibrótica que aumenta la matriz extracelular por estimulación directa del colágeno y de la fibronectina además de inhibir la degradación de la matriz extracelular. La acción directa fibrogénica del TGF- β permite inducir la pleurodesis más rápido que el talco sin producir daño pleural y con menor respuesta inflamatoria. Además posee importantes propiedades inmunomoduladoras, disminuyendo las funciones

linfocitarias y la expresión de citokinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral gamma (TNF- γ) e interleukina 1 (IL-1)^{95,98}.

III.4.12.3. Pleurodesis con sangre autóloga

La administración intrapleural de sangre autóloga fue descrita por primera vez por Robinson en 1987 para tratar pacientes con NE que presentaban fugas aéreas persistentes⁹⁹. Después, Dumire publicó un caso de fuga aérea persistente tras lobectomía pulmonar tratada con sangre autóloga con éxito inmediato en 1992¹⁰⁰. Desde entonces, se han publicado múltiples trabajos subrayando el efecto beneficioso de la sangre autóloga en el sellado de las fugas aéreas tras neumotórax espontáneo y post-resección pulmonar. Generalmente, suele tratarse de series de casos y, más recientemente, se han publicado estudios prospectivos aleatorizados que describen una tasa de éxito de entre el 73% y el 100%¹⁰¹.

En la mayoría de los artículos se indica la pleurodesis con sangre autóloga (PSA) entre los 10 y 23 días postoperatorios. Recientemente, hay autores que indican la pleurodesis con sangre a partir del 7º día con muy buenos resultados, recomendando incluso su administración en el 6º día para disminuir estancias hospitalarias y costes¹⁰¹. En cuanto a la cantidad de sangre administrada, no existe un consenso claro en la literatura¹⁰¹, recomendándose mediante estudios prospectivos aleatorizados en pacientes adultos desde cantidades fijas (90-100 mL)^{78, 102} a ajustes en función del peso del paciente en torno a 1 mL/Kg, como Cao *et al*¹⁰³.

El mecanismo fisiopatológico por el que la sangre produce el sellado de la fuga probablemente sea múltiple: por un lado, un efecto mecánico directo que tapone las zonas de laceración de la pleura visceral y del parénquima, y por otro, un efecto inflamatorio

inducido por los factores mediadores de la inflamación vehiculados en el plasma sanguíneo y por las plaquetas⁴⁵.

El procedimiento mediante el cual se obtiene la sangre autóloga, precisa de una extracción de sangre procedente de acceso venoso periférico, habitualmente, mediante proceso estéril y su instilación por el tubo de tórax, sin añadir anticoagulante en la jeringa. Después de la infusión de sangre a través del drenaje pleural, se eleva el tubo de drenaje unos 60 cm por encima del tórax del paciente en forma de U, manteniendo su conexión al sistema de sello de agua en el suelo. El tubo se retira tras 24 h sin fuga aérea⁴⁵.

Existen pocas complicaciones descritas en la literatura en relación a la PSA. El principal efecto secundario es el empiema, descrito en el 9% de los casos, según las series¹⁰¹. Teniendo en cuenta la tasa de efectos adversos y complicaciones descritas con el uso de otras sustancias como el talco o la tetraciclina para la pleurodesis¹⁰³, la PSA se presenta como un método relativamente seguro, pudiendo recomendarse su uso incluso en pacientes con afecciones pulmonares de base graves^{104, 105} y, por tanto, también en pacientes pediátricos. La tasa de recidiva del neumotórax descrita en los distintos estudios tras tratamiento con PSA varía entre 0% y 29,4%¹⁰¹. Este valor es superior a la tasa descrita tras el tratamiento quirúrgico, pero menor que tras el tratamiento exclusivo con drenaje simple¹⁰⁶.

Por el contrario, el tratamiento con PSA presenta la ventaja de evitar un procedimiento quirúrgico y anestésico, en pacientes que en ocasiones presentan un elevado riesgo. No se han registrado complicaciones que contraindiquen el trasplante en los casos publicados, incluso en niños, para quienes la PSA puede ser considerada una alternativa segura, económica y de fácil aplicación en caso de NE o fuga aérea persistente (FAP), pacientes previamente intervenidos o con elevado riesgo quirúrgico o anestésico¹⁰¹. Sin embargo, el número de pacientes analizados es limitado. Por lo que es fundamental realizar estudios multicéntricos

para agrupar un mayor número de pacientes y valorar mejor las posibles indicaciones y su eficacia¹⁰¹.

Por ello se ha recogido por orden cronológico la experiencia publicada más relevante en relación a la PSA junto con el nivel de evidencia científica de los estudios¹⁰⁷:

- Robinson describe el primer estudio de pleurodesis con sangre para la fuga aérea persistente en 1987. En él, describe 25 pacientes tratados por rotura de bullas y neumotórax, con 1-3 inyecciones de sangre autóloga, con una tasa de éxitos del 85% (21 pacientes) sin complicaciones⁹⁹.
- Dumire *et al*, en 1992 describe la técnica en 2 pacientes, con buenos resultados, presentándola como una técnica efectiva, barata y sencilla, como último recurso ante la fuga aérea¹⁰⁰.
- En 1998, Cagirici *et al*, conducen un estudio prospectivo para evaluar la eficacia de la pleurodesis con sangre autóloga en 32 pacientes, tras tubo de toracostomía por neumotórax espontáneo. El cese de la fuga ocurrió en 72 h en 27 pacientes (84%) y mostró reducción de la duración de la fuga en comparación con el drenaje simple ($p < 0.01$). Se describieron complicaciones menores en 9 pacientes (28%), no se describieron recurrencias a los 4 meses de seguimiento comparados con los 22 pacientes que llevaron drenaje simple (16%)¹⁰⁸.
- Ando *et al*, realizaron estudio comparativo de sangre autóloga en pulmón expandido y no expandido en 17 casos de neumotórax con fuga aérea. Se resolvieron 6 pacientes (60%) y 4 pacientes (57%), respectivamente. Se precisó repetir la inyección para conseguir éxito en el 75% de los pulmones no expandidos en comparación con el 33% de los pulmones expandidos. Dos recurrencias se vieron a los dos años de seguimiento¹⁰⁹.
- En el 2000, Rivas de Andrés *et al*, evaluaron la pleurodesis con sangre autóloga para la fuga aérea persistente (media de 16,7 días) en 6 pacientes tras cirugía de cáncer de

pulmón con una tasa de éxito del 100% con un volumen medio de 100 mL, sin complicaciones⁷⁸.

- Basándose en este estudio, Lang-Lazdunki y Coonar diseñaron un estudio prospectivo aplicando pleurodesis con sangre para la fuga aérea persistente (media de 7,8 días) tras resección pulmonar en 11 pacientes. Se emplearon 50 mL de sangre en cada paciente. Se comprobó cierre de la fuga en el 72,7% (8 pacientes) en 12 horas y en el 100% en 48 horas¹¹⁰.

- Ozpolat, muestra en su estudio la eficacia de la pleurodesis con sangre en la fuga aérea persistente postoperatoria. La fuga aérea cesó en 21 de 24 pacientes con retirada de tubo a las 24 horas si no se apreciaba fuga aérea (20 pacientes)¹¹¹.

- Otro estudio, dirigido por Martínez- Escobar, de casos- control para medir la eficacia de la pleurodesis con sangre autóloga en la fuga aérea persistente en pacientes con SDRA complicados con neumotórax, para 27 casos, relación 1:1 con los casos controles (drenaje pleural y sello de agua). La media de tiempo para cese de la fuga en grupo pleurodesis, fue de 2 días en comparación con el sello de agua (10 días). El tiempo con ventilación mecánica fue de 5 días *vs* 16 días. La estancia media en Cuidados Intensivos fue de 16 *vs* 29 días, respectivamente¹¹².

- Droghetti *et al*, publican un estudio retrospectivo sobre 21 pacientes con fuga postoperatoria con una media de 11 días de fuga tras resección pulmonar, a los que se realizó pleurodesis con sangre autóloga. Los resultados fueron favorables, con una tasa de éxitos con una sola inyección del 81% en 12 horas y del 100% a las 24 horas. Algunos precisaron de 2 inyecciones, con resolución de la fuga a las 48 horas. No se describieron complicaciones¹¹³.

- Shackloth *et al*, en 2006, llevan a cabo el primer estudio prospectivo aleatorizado con pleurodesis con sangre *vs* tubo de tórax postlobectomía en 22 pacientes¹¹⁴.

- Andreetti *et al*, extendieron sus estudios a aleatorizar según volumen de sangre administrado durante el procedimiento en 3 grupos: A con 50 mL de sangre, B con 100 mL de sangre y C sólo drenaje. La fuga aérea cesó en grupo A 2,3 +/- 0,6 días; grupo B 1,5 +/- 0,6 días; grupo C 6,3 +/- 3,7 días. Se encontraron diferencias significativas entre A y B con $p < 0.005$; entre A y C con $p < 0.0009$; entre B y C con $p < 0.0001$ ¹⁰².
- Athanassadi *et al*, analizaron 20 pacientes tras lobectomía, reducción de volumen y neumotórax secundario. El 80% (14 pacientes) se resolvió en 12 horas y el 95% (19 pacientes) en 48 horas. Un paciente precisó reintervención¹¹⁵.
- En el estudio prospectivo de Cobanoglu en 2009, se compara la eficacia, efectos secundarios y complicaciones de la pleurodesis con sangre, con talco y con tetraciclinas. Se trata de 50 pacientes con fuga mayor de 7 días, a los que tras la pleurodesis (20 con sangre, 19 con talco y 11 con tetraciclinas) se les hace seguimiento de fuga y efectos secundarios al mes y a los 3 meses. La dosis recomendada de sangre fue máximo 1 mL/Kg, de talco 5 gramos en 40 mL de salino y doxiciclina 20 mg/Kg en 150 mL de salino, previa instilación de lidocaína¹⁰⁴. Se alcanzaron tasas de éxito del 75% con sangre, 84,2% con talco y 63,6% con tetraciclinas. No se obtuvo éxito en el 24% (12 pacientes precisaron de cirugía). No se describen efectos secundarios con la sangre autóloga, pero sí con el talco (fiebre y disnea) y dolor con las tetraciclinas. Como complicaciones, destaca el empiema, un caso con sangre a la semana de la administración y otro caso asociado con las tetraciclinas. Se describió un caso de SDRA con el talco.

En relación al volumen de sangre que se instila, hay diversas opiniones. Para autores como Cobanoglu es importante limitar la cantidad de sangre administrada (una sola inyección de unos 50 mL) ya que piensan que puede aumentar la incidencia de infecciones

pleurales al aumentar la manipulación de la cavidad pleural¹⁰⁴. Otros autores, como Andreetti¹⁰² y Droghetti¹¹³, entre otros, emplean dosis mayores de sangre y repiten procedimiento hasta conseguir efecto deseado.

III.4.12.4. Complicaciones de la pleurodesis

Las complicaciones más relevantes de la pleurodesis se enumeran a continuación⁸⁰:

- Dolor y febrícula transitoria son hallazgos frecuentes tras la administración intrapleural de cualquier agente sinfisante. Están relacionados con la liberación de mediadores pro-inflamatorios y suelen controlarse con medicación analgésica y antipirética. Como ocurre con los corticoides, es preferible usar bajas dosis de antiinflamatorios no esteroideos, si es que son necesarios.
- Fallo respiratorio agudo (SDRA) o neumonitis. Se ha observado sobre todo con el talco (dosis altas y tamaño de partícula pequeño)^{80, 116, 117, 118}, aunque también ha sido descrito con otros agentes como la doxiciclina¹¹⁹.
- Posible activación de la coagulación sistémica por extensión de la activación de la coagulación intrapleural. Algunos autores recomiendan la profilaxis sistemática con la heparina antes y después de la pleurodesis, sobre todo, en derrame pleural maligno, para prevenir posibles fenómenos trombóticos⁹⁰.
- Empiema.
- Derrame pleural multiloculado.

IV. PROPIEDADES DEL PLASMA Y LAS PLAQUETAS

IV.1. INTRODUCCIÓN

El plasma rico en plaquetas (PRP) se define como la porción de la fracción de plasma de sangre autóloga que tiene una concentración de plaquetas superior al valor basal. El PRP no solo contiene plaquetas, sino que además está formado por: plasma, leucocitos, factores de crecimiento, proteínas de secreción y todos los componentes de la cascada de coagulación¹²⁰. Recientemente, el PRP ha sido redefinido como un grupo de sustancias polipeptídicas solubles y difusibles capaces de regular el crecimiento, la diferenciación y el fenotipo de numerosos tipos de células¹²¹. Un coágulo de sangre normal contiene 93% de glóbulos rojos, 6% de plaquetas y, en algunos casos, menos de 1% de glóbulos blancos. Por el contrario, un coágulo de PRP contiene el 94% de las plaquetas, solo el 5% de los glóbulos rojos y el 1% de los glóbulos blancos. Este cambio en la proporción de células que no estimulan la regeneración (glóbulos rojos) frente a las que estimulan todas las fases de regeneración (plaquetas) explica su capacidad para reforzar la regeneración tisular¹²².

Bioquímicamente, el PRP se compone de plasma autólogo, leucocitos, plaquetas y factores de crecimiento como el factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF), el TGF β , el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento similar a insulina (IGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). Estos factores, liberados después de la degranulación de plaquetas, son responsables de la modulación y aceleración de los procesos de regeneración tisular a través de sus efectos sobre las células residentes, la neoangiogénesis y la formación de matriz extracelular y colágeno, entre otras funciones¹²².

En sus gránulos alfa, las plaquetas contienen un cóctel de mediadores químicos que desencadenan el inicio de la fase regenerativa, tanto mediante la promoción de la

angiogénesis como el inicio de la regeneración celular por mediadores mitóticos de las células mesenquimales, que es el "cóctel de inicio". La acción de los gránulos de plaquetas es clave en el paso de la fase hemostática a la regenerativa. Sus lisosomas contienen muchas enzimas proteolíticas, sus gránulos densos contienen factores protrombóticos y sus gránulos α un alto contenido de factores de crecimiento pro-regenerativos, entre ellos PDGF y TGF- β . Además, a lo largo de su formación, las plaquetas tienen la propiedad de acumular, por endocitosis, numerosas moléculas del medio, entre las que se encuentran los mediadores lipídicos, como la esfingosina-1-fosfato (SPP), el ácido fosfatídico y el lisofosfatidato. Estas sustancias tienen un efecto antiapoptótico sobre las células endoteliales, están implicadas en la quimiotaxis de las células endoteliales, y su proliferación y promoción de los enlaces de adhesión forman estructuras de tipo capilar. La esfingosina parece ser crítica para el inicio de la angiogénesis, ya que es el ligando de los receptores del gen de diferenciación endotelial (EDG). Finalmente, la sobreexpresión de VEGFR2 hace que el endotelio sea sensible a la producción de VEGF para iniciar la angiogénesis a partir de células endoteliales¹²².

Algunos de estos factores de crecimiento pueden obtenerse mediante procedimientos de ingeniería genética y recombinante; sin embargo, son caros y se requieren dosis repetidas para lograr un óptimo efecto terapéutico. En contraste, el PRP es fácil de obtener, es de bajo costo y contiene una alta concentración de factores de crecimiento, proporcionando así una fuente alternativa excelente. Dado que el PRP es una preparación autóloga, por lo tanto no tóxico y no alergénico, puede usarse en diversas condiciones médicas, como un adyuvante del tratamiento convencional con resultados en su mayoría satisfactorios¹²².

IV.2. LAS PLAQUETAS Y SUS COMPONENTES

Las plaquetas son pequeñas células discoides anucleadas, procedentes de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos, fueron descritas por Bizzozero, quien en 1882, describió

su capacidad para la formación del trombo hemostático en las zonas lesionadas de los vasos, así como que la coagulación era un fenómeno independiente, aunque paralelo y que las plaquetas liberaban sustancias no visibles al microscopio que aceleraban la coagulación¹²³.

Las plaquetas son principalmente conocidas por su papel en el proceso de hemostasia en el cual contribuyen a evitar la pérdida de sangre en las zonas vasculares heridas. Para llevarlo a cabo, las plaquetas se adhieren, se agregan y forman una superficie pro-coagulante, que provoca la generación de trombina y la formación de fibrina. La formación de un hematoma o un coágulo inicia la cascada de cicatrización. La formación de un coágulo puede iniciarse por una ruta intrínseca o extrínseca. La vía intrínseca se activa por un daño o alteración de la propia sangre, mientras que la vía extrínseca se inicia cuando la sangre entra en contacto con factores ajenos a la sangre (ej. tejidos dañados). Ambas rutas involucran una cascada de eventos, que aunque se inician de manera diversa, tienen puntos de convergencia en las etapas finales. Las plaquetas son las células liberadoras de las proteínas esenciales y necesarias en la ruta de la formación del coágulo¹²⁰.

Las plaquetas son células sanguíneas que proceden del megacariocito, célula que prolifera y madura en la médula ósea bajo la influencia de la trombopoyetina. La fragmentación de su citoplasma da nacimiento, a nivel del seno vascular a las plaquetas, que son células que carecen de núcleo y no pueden replicarse. Circulan en la sangre en forma de disco biconvexo (discocitos) de aproximadamente 3 mm^2 de diámetro, $4 - 7 \text{ mm}^3$ de volumen y 10 pg. Poseen carga eléctrica negativa en su superficie. Su concentración normal en la sangre es de $150 \times 10^6/\text{mL}$ a $350 \times 10^6/\text{mL}$ y su tiempo de vida media en sangre es de 5 a 10 días¹²⁰.

La estructura de las plaquetas se adapta a la gran variedad de funciones que deben desempeñar, con zonas anatómicas preferentemente dedicadas a cada una de ellas: en la membrana plaquetaria se producen las interacciones en el exterior, el citoesqueleto es el responsable de la contracción celular, los gránulos específicos almacenan sustancias

prohemostáticas, procicatrizantes y activadoras de las propias plaquetas y los sistemas membranosos amplifican la superficie plaquetaria y alojan componentes químicos implicados en la activación¹²³.

IV.2.1. Membrana plaquetaria

La membrana constituye el límite o separación de la plaqueta con el exterior, no solo en su superficie biconvexa principal sino también en la de los canales intraplaquetarios y está integrada por tres capas: exterior, intermedia e interna¹²³. La cubierta exterior o *glicocálix*, mide 15-20 nm de grosor y contiene diversos receptores, entre ellos el complejo glicoproteico Ib-IX, que interacciona con el factor von Willebrand en el proceso de adhesión, y el complejo glicoproteico IIb-IIIa, que lo hace con el fibrinógeno en la agregación¹²³. La segunda capa es una típica unidad de membrana o bicapa fosfolipídica, asimétrica, especialmente rica en ácido araquidónico¹²³. La capa más interna es el área submembranosa, que está unida a las porciones transmembranosas de algunas glicoproteínas, y contiene filamentos submembranosos, que forman parte del citoesqueleto¹²³ (fig. 17).

Las glicoproteínas (GP) del *glicocálix* funcionan como receptores de los agonistas fisiológicos de las plaquetas (ADP, TXA₂, trombina), proteínas de adhesión (fibrinógeno, fibronectina, laminina, trombospondina, vitronectina, factor de von Willebrand (vWF) y para ligandos fibrosos como el colágeno, además, posee enzimas importantes para el funcionamiento celular y fosfolípidos¹²⁰. Es responsable de la interacción de la célula con el medio circundante a través de receptores, entre las que figuran las integrinas las cuales se caracterizan por enlazarse a proteínas que tienen la secuencia arginina-glicina-aspartato (ej.:

fibrinógeno, fibronectina, vitronectina, factor de von Willebrand, colágeno). Las integrinas más estudiadas han sido GPIIb/IIIa y la GPIb/IX¹²⁰.

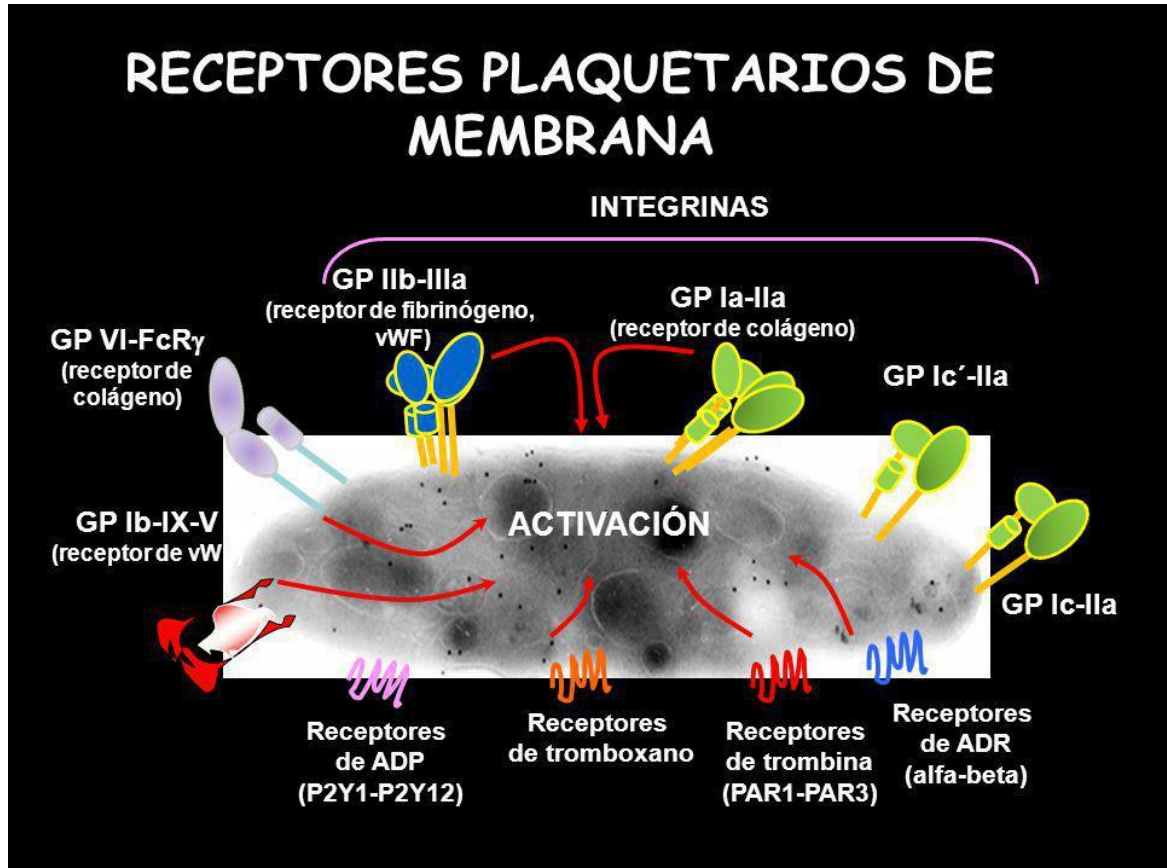


Fig. 17. Receptores plaquetarios de membrana. Tomada de Dra Emilse Bermejo <https://slideplayer.es/slide/1609024/>

La GPIIb/IIIa ocupa una gran proporción de la superficie plaquetaria (15% de la proteína total de la membrana y 3% de la célula). Hay de 3 a 8 réplicas en la plaqueta en reposo. Es un heterodímero de 228 kDa, dependiente de calcio, cuyas subunidades *a* y *b* son codificadas por genes diferentes. La mayor proporción de esta glicoproteína es extracelular y dispone de 2 segmentos transmembrana y 2 cortos segmentos citoplasmáticos formados por los extremos C terminales. En la plaqueta en reposo se halla en forma de monómero, ya que la asociación de las subunidades requieren calcio extracelular, que se enlaza a la subunidad IIIb¹²⁰.

La GPIb/IX es un heterodímero formado por la asociación de las GPIb y IX. La GPIb consta de una cadena *a* y una *b* enlazadas por puentes disulfuro. Tiene regiones extracelulares (~40 nm), que garantizan la interacción con los ligandos vWF y trombina), submembrana y citoplasmáticos, que actúan como anclaje del complejo a la célula. Esta glicoproteína es rica en leucina. Después de la GPIIb/IIIa es la mayoritaria en la membrana de la plaqueta ($1-3 \times 10^4$ moléculas/plaqueta). Las subunidades GP1 *a* y *b* y la GPIX son codificadas por genes diferentes, localizados en cromosomas diferentes¹²⁰.

La región extracelular posee los dominios de identificación de la trombina y el vWF. Las diferentes porciones de este complejo tienen una función: la región extracelular facilita el acceso al subendotelio y la interacción con trombina y vWF; la región intracitoplasmática une los dominios funcionales extraplaquetarios con el citoesqueleto de actina; la región transmembrana actúa como anclaje de la glicoproteína en la membrana plaquetaria¹²⁰.

IV.2.2. Citoplasma y citoesqueleto

El citoplasma o zona de sol-gel contiene el citoesqueleto, junto con partículas de glucógeno diseminadas o aglomeradas que constituyen la fuente energética de esta célula, y pequeñas cantidades de ribosomas, dada la casi nula síntesis proteica¹²⁰ (fig. 18).

El citoesqueleto es un conjunto de sistemas fibrilares que soportan la forma discoide de la plaqueta (compuesto por microtúbulos y microfilamentos) que garantizan su resistencia a la deformación^{120, 123}. Los microtúbulos son estructuras tubulares de aproximadamente 25 nm de diámetro. Parecen estar dispuestos en haces de 8-24 microtúbulos, pero se trata de uno solo en espiral, formando un anillo, muy cerca de la membrana, que mantiene la forma discoide de la plaqueta en reposo y colabora en la eficiencia de la secreción plaquetaria¹²³. Los microfilamentos están compuestos básicamente por actina y miosina, dispuestos en redes irregulares por toda la plaqueta y son los elementos contráctiles de la plaqueta¹²³. Los

filamentos submembranosos, también compuestos por actina y miosina, cooperan con los microtúbulos en el mantenimiento de la forma discoide¹²³.

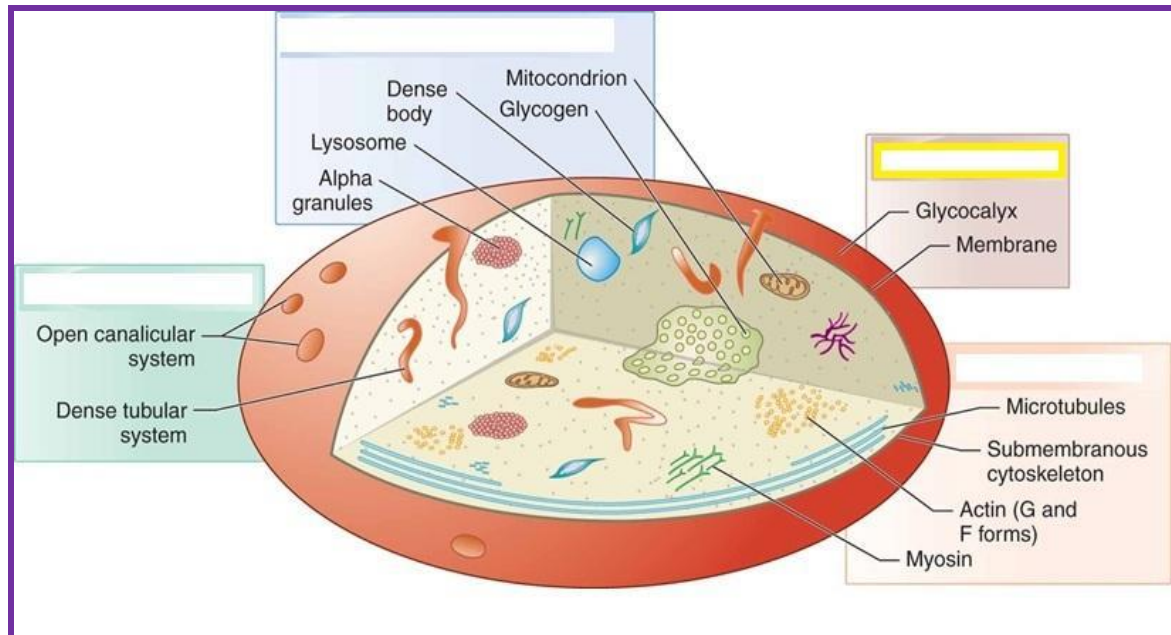


Fig. 18. Componentes citoplasmáticos de la plaqueta.

Tomada de: <http://passtheclassandnotfail.blogspot.com/2013/03/primary-hemostasis.html> y modificada por Tibisay Jiménez

El citoesqueleto tiene como funciones¹²⁰:

- a) la regulación de las propiedades de la membrana, tales como sus contornos y estabilidad, junto a los microtúbulos propicia el mantenimiento de la forma de la plaqueta en reposo;
- b) mediación de la distribución lateral de las glicoproteínas receptoras en la membrana;
- c) constituyen una barrera para la exocitosis. Su alteración puede llevar a la fragmentación del citoplasma formando micropartículas.

El gel contráctil está formado por largos filamentos de actina enrejados, conectados con el citoesqueleto submembranoso y miosina que se encuentra en forma no polimérica en la célula en reposo. Constituye el cuerpo de los organelos celulares, los cuales se desplazan hacia el centro de la célula a consecuencia de la contracción del gel¹²⁰.

El sistema canalicular abierto está formado por canales ramificados, se conecta a la membrana externa y posee características similares a ella en cuanto a su composición. A través de este sistema se transportan las GPIIb/IIIa y la GP1b hacia los gránulos alfa¹²⁰.

El sistema tubular denso es un sistema de membranas que aparece en la vecindad de los microtúbulos y rodea los organelos, con apariencia, y funciones similares a las del retículo endoplásmico liso de otras células. Regula la activación plaquetaria mediante el secuestro o liberación de calcio, de forma similar a los túbulos del músculo esquelético y por un mecanismo más rápido que el de las mitocondrias¹²⁰.

También posee ATPasas, enzimas del metabolismo del ácido araquidónico y adenilato ciclasa, junto con organelos inespecíficos, como mitocondrias, lisosomas y peroxisomas, que tienen características y funciones similares a los de otras células y organelos específicos, que son los gránulos alfa y los gránulos densos¹²⁰.

Los gránulos alfa son organelos esféricos de 140 nm a 400 nm en diámetro, contienen más de 30 proteínas bioactivas y son los más numerosos. Constituyen un 15% del volumen total de las células. Sus membranas contienen GPIIb/IIIa, pequeñas cantidades de GPIb, GPIX y P selectina. Tienen una importante participación en el funcionamiento celular, al propiciar la interacción entre plaquetas, de ahí que la cantidad de gránulos alfa (como promedio 35-40) determina el valor funcional de la célula. También participan en la interacción con otras células a través de la liberación de su contenido¹²⁰. Son el principal lugar de almacenamiento de proteínas específicas de las plaquetas, como la beta-tromboglobulina o el factor plaquetario 4, sintetizadas en el megacariocito. Otras son compartidas con el plasma, entre ellas el fibrinógeno, la albúmina, algunas inmunoglobulinas, la fibronectina, el factor von Willebrand y algunos factores de la

coagulación. También contienen sustancias con propiedades mitogénicas, el PDGF, con isómeros $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\alpha\beta$), el TGF β (isómeros $\beta1$ y $\beta2$), el factor plaquetario 4 (PF4), la IL-1, el factor angiogénico derivado de plaquetas (PDAF), el VEGF, el EGF, el factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas (PEDFG), el EGF, el IGF, la osteocalcina, la osteoconectina, el fibrinógeno, la vitronectina, la fibronectina y la trombospondina (TSP-1). Estas proteínas denominadas proteínas secretoras, componen las familias de los factores de crecimiento, citoquinas y quimioquinas¹²⁴.

Los gránulos densos se caracterizan por la alta densidad que le confiere el elevado contenido en calcio (50% del total, en una concentración 2 mol/L) y fósforo inorgánico¹²⁰. Son ricos en serotonina, pirofosfato, ADP, aTP (activador tisular del plasminógeno), calcio y otros cationes¹²⁴.

Los gránulos lambda, con menor densidad y concentración de sustancias. Contienen enzimas lisosomales¹²⁵.

IV.2.3. Fisiología plaquetaria

Las plaquetas se caracterizan por un elevado consumo de oxígeno, siendo 6 veces superior al de las células musculares en reposo. La fuente de energía es la glucosa. Incorporan a su interior (por un mecanismo independiente de energía) fragmentos de membrana que contienen GPIIb/IIIa y también fibrinógeno y (por un mecanismo dependiente de energía) fragmentos de membrana que contienen GPIb, esto permite la regeneración de los receptores de membrana¹²¹. Estas células concentran la mayoría de la

serotonina de la sangre la cual toman unida a calcio mediante transporte activo. También toman del plasma ligandos como fibrinógeno, colágeno, fibronectina y aminas biógenas¹²⁰.

La primera manifestación física de la activación plaquetaria es el cambio de forma de discocito a esferocito, que se acompaña de un incremento en la superficie desde 8,02 mm² (en la plaqueta en reposo) a 13 mm² (en la plaqueta activada). Disminuye la longitud del subesqueleto submembrana cuya evaginación aporta membranas para este proceso¹²⁰. Se produce la redistribución de los microtúbulos, lo que le confiere la característica de deformabilidad celular y la posibilidad de emitir pseudópodos. Los microtúbulos que están en estrecho contacto con el gel contráctil, se trasladan hacia el centro de la célula. Se procede a la desintegración del citoesqueleto y se restituye a partir de la internalización de fragmentos de la membrana externa. Es un proceso independiente de calcio (cuando el estímulo es el ADP) y dependiente de energía¹²⁰.

La activación plaquetaria, y por tanto, su participación en los procesos de hemostasia y trombosis depende de la ocurrencia de 3 eventos: el enlace plaqueta-superficie o adhesión plaquetaria; el cambio de forma y el enlace plaqueta-plaqueta o agregación plaquetaria¹²⁰. La activación, también conocida como degranulación, condiciona que los gránulos alfa se fundan con la membrana celular de las plaquetas, donde algunas proteínas son activadas mediante la unión a carbohidratos o a histonas, lo que les permite enlazarse a los receptores de sus células diana. Tras la unión, las proteínas transmembrana desencadenan la respuesta celular mediante cambios en las secuencias génicas inducidas por proteínas señalizadoras intracelulares. La proliferación fibroblástica, la síntesis de colágeno, de matriz ósea, dependiendo del tipo celular sobre el que actúen¹²⁰.

Las plaquetas son capaces de adherirse a superficies artificiales (adhesión plaquetaria), sobre las cuales se expanden. Utilizan como ligando al fibrinógeno, a través de su unión a

GPIIb/IIIa. También se adhieren al colágeno (fundamentalmente de los tipos I y III), vWF, fibronectina y laminina. En condiciones de bajo flujo sanguíneo, este evento es mediado por la interacción vWF-GPIb, pero en condiciones de alto flujo también se requiere la participación de GPIIb/IIIa. La adhesión plaquetaria al colágeno requiere de la interacción del colágeno con vWF del plasma, GPIb, GPIa-IIa de la membrana de la plaqueta que durante la formación del coágulo establecen enlaces plaqueta-fibrina. Se produce la internalización de las mallas de fibrina o de colágeno, que son rodeados de microfilamentos¹²⁰.

Los estímulos fisiológicos para la activación plaquetaria son la trombina, el colágeno, el ADP, la epinefrina, el TXA₂. Los eventos posteriores tienen elementos comunes y otros que lo diferencian. En el caso de la trombina, el ADP y el TXA₂, se trata de receptores acoplados a proteínas de unión a nucleótidos de guanina (proteínas G). El de trombina es una glicoproteína con 7 dominios transmembrana, de la cual hay de 1500 a 2000 copias que se desensibilizan rápidamente al producirse la activación, no siendo recuperables. El receptor del ADP es purinérgico, él se caracteriza por responder con activación frente al ADP y con inhibición frente al adenosíntrifosfato (ATP).

Después de un estímulo fuerte los gránulos alfa y densos se alargan y emiten pseudópodos (fig. 19), se aproximan a la membrana plasmática (lo que es posible debido a la disolución del sistema canalicular abierto), se funden con la membrana, aumentan de volumen debido a la entrada de agua y esto propicia la liberación de su contenido al medio exterior, lo que se denomina **secreción**¹²⁰.

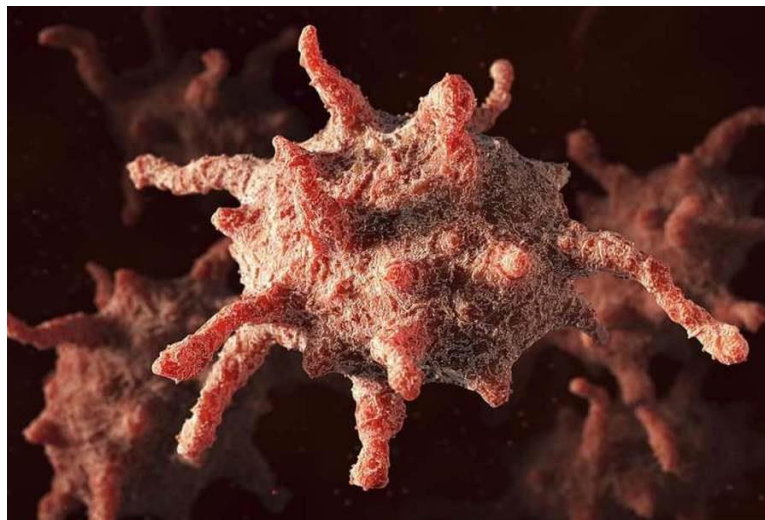


Fig 19. Plaqueta activada emitiendo pseudópodos. Tomada de <http://www.cofa.org.ar/wp-content/uploads/2019/04/plaquetas.jpg>

IV.3. PLASMA RICO EN PLAQUETAS

El PRP fue dado a conocer por primera vez por M. Ferrari, en 1987, como un componente autólogo utilizado en una cirugía cardíaca a corazón abierto con la intención de disminuir el sangrado y, por ende, el consumo de productos para transfusión homóloga¹²⁶.

El PRP se define como una fracción de plasma obtenido de sangre autóloga que tiene una concentración de plaquetas superior a la del plasma en condiciones basales. Debe su interés terapéutico al papel reparador de las plaquetas, específicamente a los factores de crecimiento liberados por sus gránulos¹²⁶.

Los factores de crecimiento más importantes presentes en los gránulos alfa de las plaquetas son el TGF- β , el PDGF $\alpha\beta$ - $\beta\beta$, el IGF, el VEGF, el EGF y el FGF¹²⁵. El TGF- β y el PDGF estimulan la producción de células mesenquimales y son responsables de formación de matriz extracelular incluyendo tejido colágeno. Su presencia en el sitio de

lesión estabiliza la herida y dirige la migración y división de las células mesenquimales y epiteliales locales lo que lleva a la formación de una cicatriz estable¹²⁵.

El VEGF y el FGF-2 son importantes en la neoangiogénesis por lo que favorecen el aporte de nutrientes, células progenitoras y neutrófilos al sitio de injuria influyendo de esta manera en el desarrollo y la defensa del tejido nuevo en formación y el TGF- β es importante en la supresión del sistema inmune¹²⁵. Por ello, la aplicación local de PRP en heridas y úlceras crónicas, a menudo infectadas, sea efectiva¹²⁵ como también se demuestra la menor incidencia de infecciones con su uso en cirugía cardiovascular¹²⁷.

Teóricamente, si aumentamos muchas veces la concentración de estos factores en un sitio dado, el efecto generador de tejido nuevo también se verá multiplicado. La idea que subyace a la preparación de PRP es la de revertir la relación glóbulos rojos 95%/plaquetas 4% habitual en la sangre, disminuyendo la cantidad de eritrocitos a un 5% y concentrando las plaquetas a un 94%. Se ha demostrado que el aumento de concentración de plaquetas en el PRP para que sea efectivo, debe ser al menos de 1.000×10^6 /mL de plasma ya que cantidades menores disminuyen su eficacia y por otro lado, cantidades mayores no aumentan significativamente su efecto^{125, 128, 129}.

La pregunta que cabe hacer es si los métodos de obtención de PRP logran realmente esa concentración de plaquetas por un lado y por otra parte si éstas exhiben la concentración de factores de crecimiento que se preconiza como útiles. A este respecto, Jeon Woo Lee *et al*¹²⁹ en un interesante trabajo obtienen de muestras de voluntarios sanos jóvenes que separan en 4 grupos: sangre total inactivada; PRP inactivado, sangre total activada y PRP activado y concluyen que efectivamente se logra una concentración de plaquetas alrededor de 5 veces la cantidad en la sangre total; el PDGF- $\alpha\beta$ es 8,28 veces mayor en el PRP que en la sangre total; el PDGF $\beta\beta$ es 9,12 veces mayor en el PRP que en la sangre total no habiendo diferencia estadística significativa en las cantidades de estos factores de crecimiento al

comparar PRP no activado *vs* PRP activado. TGF- β resultó ser 2,55 veces mayor en el PRP que en la sangre total.

Existen múltiples variables que influyen en el efecto del PRP sobre la cicatrización de una herida, entre ellas la concentración plaquetaria, el tipo de lesión y la condición médica del paciente. Estas variables y su interacción es una razón por la cual no existe una recomendación única sobre el nivel de aumento de plaquetas que debe producir el PRP sobre la línea de base¹²⁶.

En la literatura se encuentran una gran variedad de conceptos en cuanto a la cantidad de plaquetas requeridas para calificar como PRP, y a su proceso de obtención¹²⁶. Se considera PRP a un volumen de plasma autólogo que contiene entre 4 a 8 veces más plaquetas que el plasma normal, esto es, alrededor de 300.000 a 1.000.000 de plaquetas por mL¹²⁵.

Rodríguez *et al*¹²⁴ mencionan que “la centrifugación es el procedimiento básico para obtener PRP, con un rendimiento aproximado del 10% sobre la sangre extraída”. Cabe destacar la importancia de realizar el proceso con una centrífuga calibrada de acuerdo a las condiciones del paciente¹²⁶. Asimismo, el concepto de rendimiento plaquetario se obtiene con la siguiente fórmula:

$$\text{Rendimiento} = \text{recuento de plaquetas PRP} \times 100 / \text{recuento de plaquetas sangre total}$$

Los tratamientos que emplean el PRP mimetizan los eventos que se suceden durante el proceso fisiológico de cicatrización debido a la liberación de diversos factores de crecimiento. Al ser autólogo, la seguridad del procedimiento es alta y la cantidad requerida se obtiene de la sangre del propio paciente. La potenciación del mecanismo de cicatrización inducido por concentraciones supra-fisiológicas de plaquetas autólogas en el tejido dañado o zona quirúrgica ha sido demostrada tanto en estudios básicos como clínicos. Debido a la alta

concentración y liberación de factores, el PRP puede potencialmente incrementar el reclutamiento y proliferación de células madres y endoteliales¹²⁰.

IV.3.1. Historia del uso del PRP

Los primeros usos del PRP en los años 70 buscaban la polimerización de fibrinógeno con trombina y calcio por sus propiedades hemostáticas y adhesivas. De esta forma se obtenían pegamentos de fibrina, que se usaron para el tratamiento de las úlceras cutáneas. La característica principal de estos pegamentos era que tenía una elevada concentración de plaquetas. Sin embargo, a pesar de que existen muchos casos de pacientes tratados, inicialmente la terminología era confusa a la hora de referirse a este producto y en los estudios realizados no se tenía en cuenta su composición (principalmente si contenía leucocitos o no), por lo que la evidencia disponible es de dudosa calidad¹²⁵.

Como ya se ha comentado, la primera comunicación del uso de PRP autólogo la hacen Ferrari *et al*¹²⁷, en 1987 con el fin de disminuir los requerimientos de los componente sanguíneos, comprobándose, de manera intercurrente, demuestran también una menor incidencia de infecciones en estos pacientes¹²⁵.

Posteriormente y en especial desde los años 90 en adelante se ha desatado una tendencia en el uso de productos autólogos con el fin de optimizar los procesos de reparación en un gran número de aplicaciones. En el año 1997, Whitman *et al*¹³⁰, inician la era de la aplicación de PRP en la cirugía maxilofacial comunicando su utilidad en la regeneración de tejido blando y óseo, expandiéndose desde entonces su utilización, pero sin que haya hasta el momento estudios clínicos aleatorizados controlados en seres humanos con un gran número de pacientes que apoyen su utilización¹²⁵. Lo que se encuentra en la literatura son comunicaciones de casos o series de casos con un número reducido de individuos

especialmente en el terreno de la cirugía traumatológica, maxilofacial, dental y plástica y cosmética¹²⁵.

IV.3.2. Factores de crecimiento

Son un conjunto de sustancias de naturaleza peptídica cuya misión es la comunicación intercelular a nivel molecular. Son capaces de modificar las respuestas biológicas celulares, que regulan la migración, proliferación, diferenciación y metabolismo celular, e incluso la apoptosis¹²⁴. La función principal de los factores de crecimiento es la del control externo del ciclo celular, mediante el abandono de la quiescencia celular (G0) y la entrada de la célula en fase G1. Los factores de crecimiento estimulan el tamaño celular al incrementar la síntesis proteica de las células sobre las que actúan¹²⁴.

La función de los factores de crecimiento está regulada por diferentes mecanismos que controlan la activación genética como¹²⁵:

1. La transcripción y traducción del gen del factor de crecimiento.
2. La modulación de emisión de señal por el receptor
3. El control de la respuesta celular por moléculas con acción opuesta a la respuesta inicial.
4. Control extracelular por la disponibilidad del factor de crecimiento que es atrapado en la matriz extracelular.

Los factores de crecimiento son sintetizados por un gran número de células, como mediadores celulares ante diversos estímulos, como puede ser una lesión. No actúan como enzimas, sino como señales intercelulares de membrana celular. Su mecanismo de acción comienza al unirse a receptor celular específico de membrana¹²¹. Para cada tipo de factor de crecimiento existe un receptor o conjunto de receptores específicos. Las células

responden a un factor de crecimiento sólo si se dispone de la proteína receptora apropiada¹²³.

El proceso está mediado por un sistema de segundos mensajeros que activan una cascada de señales que acaba en la activación de uno o varios genes (transducción de señales). Debido a este mecanismo, la acción de los factores en el lugar de la lesión continúa aunque hayan desaparecido estos del medio, ya que han activado el sistema de segundos mensajeros¹²⁴.

Se conocen al menos siete familias importantes de factores de crecimiento (tabla 8)¹²⁴:

- El factor de crecimiento epidérmico (EGF).
- El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β).
- El factor de crecimiento insulínico (IGF).
- El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).
- El factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF).
- Las interleukinas (ILs).
- El factor estimulante de colonias (CSF).

Aparte de la importancia fundamental de los factores de crecimiento en la formación, el mantenimiento y la reparación de los tejidos, cabe destacar su capacidad de producir enfermedades diversas en los casos en que estos factores actúan de modo alterado o en los que sus respectivos receptores actúan de manera anómala¹³³.

Tabla 8. Descripción de la composición de proteínas y factores de crecimiento contenidos en un plasma rico en plaquetas según Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas. INFORME/V1/23052013¹³¹

Categoría	Proteínas	Función
Proteínas Adhesivas	Factor Von Willebrand + Pro-péptido, Fibrinógeno, Fibronectina, Vitronectina, TSP-1, laminina-8 (subunidades de laminina alpha4- y alpha5-), SCUBE1	Interacción celular, hemostasia y coagulación, composición de la matriz extracelular.
Factores de coagulación y proteínas asociadas	Factor V/Va, proteína del tipo factor XI, multimerina, proteína S, quininógeno de alto peso molecular, antitrombina III, inhibidor de la vía del factor tisular (TFP1)	Producción de trombina y su regulación
Factores fibrinolíticos y proteínas asociadas	Plasminógeno, PAI-1, u-PA, alfa 2 antiplasmina, glicoproteína rica en histidina, TAFI, alfa 2 macroglobulina	Producción de plasmina y modelado vascular
Proteasas y anti proteasas	Inhibidores de metaloproteasas 1-4 (TIMPs 1-4), metaloproteasas -1, -2, -4, 9, ADAMTS 13, TACE, inhibidor plaquetario de FIX, proteasa nexina 2, inhibidor C1, inhibidor 8 de la proteinasa serpina, alfa 1 antitripsina	Angiogénesis, modelado vascular, regulación de la coagulación, regulación del comportamiento celular
Factores de crecimiento	PDGF, TGF- β 1 y 2, EGF, IGF-1, VEGF (A y C), bFGF (FGF-2), HGF, BMP-2, -4, -6, CTGF	Quimiotaxis, Proliferación celular y diferenciación, angiogénesis
Quimioquinas, citoquinas y otros	RANTES, IL8, MIP 1-alfa, ENA 78, MCP-3, alfa GRO, angiopoietina 1, IGFBP3, IL-6sR, PF4, proteína básica plaquetaria, NAP-2, péptido III activador del tejido conectivo, HMGB1, FasL, LIGHT, TRAIL, alfa SDF 1, endostatinas, osteonectina, sialoproteína ósea	Regulación de la angiogénesis, modelado vascular, interacciones celulares, formación ósea
Glicoproteínas de membrana	α IIb β 3, α v β 3, GPIb, PECAM-1, la mayoría de los constituyentes de la membrana plasmática, receptores de los agonistas primarios, CD40L, factor tisular, P-selectina, TLT-1	Agregación y adhesión de plaquetas, endocitosis de las proteínas, inflamación, generación de trombina, interacciones entre plaquetas y leucocitos
Proteínas antimicrobianas	Trombocidinas	Propiedades bactericidas y fungicidas
Otros	Sulfato de condroitina 4, albúmina, inmunoglobulinas, disabled-2, semaforina	Promueve la angiogénesis la regeneración del cartílago, la fibrosis y la adhesión plaquetaria

El EGF es un péptido que promueve el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celulares a través del ligando con su receptor (EGFR), presente en la superficie celular¹³². En la actualidad se dispone de EGF recombinante purificado y de fácil y precisa dosificación, a partir de la aplicación de las tecnologías biotecnológicas de recombinación (EGF heterólogo). En los inicios del conocimiento y la utilización del EGF, éste era obtenido a partir de la centrifugación de la propia sangre del paciente y de la extracción de la fase plasmática que se consideraba que contenía el EGF (en este caso llamado EGF autólogo), lo que en la práctica dificultaba en extremo la precisión en la dosificación y la purificación de la molécula activa¹³². En muchos mamíferos (entre ellos el ser humano), el EGF se encuentra presente en las plaquetas y en los macrófagos, además de en muchos fluidos como la orina, la saliva, la leche y en el plasma¹³². En la propia familia del EGF hay otros factores de estructura parecida, tales como el factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina (HB-EGF), el TGF- α , Anfiregulina, Epiregulina, Epigen, Betacelulina y las Neuroregulinas 1, 2, 3 y 4, entre otros. Los miembros de la familia del EGF tienen una estructura común, el llamado ‘dominio EGF’, que consiste en los seis residuos de cisteína que confieren los tres sintetizan en formas promotoras asociadas a la membrana celular antes de ser liberados a la matriz intercelular mediante escisión proteolítica¹³².

El EGF es un polipéptido producido de forma natural entre otras por las células de la piel en los seres humanos y muchos animales, relacionado con la curación de las heridas mediante la estimulación del tejido de granulación y el mantenimiento de la integridad y la regeneración de la piel, así como en la formación y desarrollo de otros epitelios y mucosas, como el árbol respiratorio, ya que induce la migración celular¹³². Es liberado por queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales, macrófagos, plaquetas. Actúa sobre

células gliales y células endoteliales. Presenta efecto mitogénico, proapoptótico, quimiotaxis y diferenciación de células epiteliales, renales, gliales y fibroblastos¹²⁰.

El PDGF es liberado por plaquetas, macrófagos, monocitos, células endoteliales, músculo liso. Actúa sobre fibroblastos, músculo liso, células gliales, macrófagos y neutrófilos. Como efectos biológicos, estimula la síntesis de proteínas y ADN en tejido óseo; efecto mitogénico en células mesenquimales, efecto angiogénico en células endoteliales, facilita la formación de colágeno tipo I¹²⁰; activador de macrófagos. El receptor para el PDGF (PDGFR) pertenece a la clase de receptores con actividad tir. Dos tipos de PDGFR han sido identificados: el tipo α y el β . El PDGFR tipo α se une al PDGF- $\alpha\alpha$, PDGF- $\beta\beta$ y PDGF- $\alpha\beta$ mientras el PDGFR tipo β se une con alta afinidad al PDGF- $\beta\beta$ y PDGF- $\alpha\beta$ ¹²⁵.

El VEGF está liberado por plaquetas, células mesenquimales y del estroma. Actúa sobre células endoteliales, monocitos-macrófagos, neuronas, células epiteliales renales y células tumorales. Los efectos biológicos son la quimiotaxis y proliferación de células endoteliales; hiperpermeabilidad de los vasos sanguíneos; potente inductor de la formación de vasos sanguíneos¹²⁰; efecto mitogénico, proapoptótico, promotor de quimiotaxis y la diferenciación de células epiteliales, renales, gliales y fibroblastos¹²⁴.

El VEGF incluye las proteínas homodiméricas: VEGF-A (el factor conocido como VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y PlGF (factor de crecimiento placentario). Presenta importante efecto angiogénico¹²⁰.

El TGF- β es liberado por plaquetas, linfocitos T, macrófagos, monocitos y neutrófilos. Actúa sobre fibroblastos, células stem de la médula ósea, células endoteliales, pre-osteoblastos. Estimula la angiogénesis, la formación del tejido óseo, la síntesis de la matriz extracelular, proliferación y diferenciación de células mesenquimales. Es quimiotáctico para los osteoblastos e inhibe a los osteoclastos. Promueve la proliferación de adipocitos y fibroblastos dérmicos. Inhibe la formación de osteoclastos. Inhibe la proliferación de células epiteliales en presencia de otros factores¹²⁴. TGF- β tiene muchos efectos diferentes (se dice por ello que tiene un efecto pleiotrópico), a veces opuestos, en función del tipo de tejido afectado y el tipo de daño¹²⁵.

El PDAF o PDGF es liberado por plaquetas y células endoteliales. Actúa sobre células endoteliales con un efecto mitogénico; además incrementa la angiogénesis y la permeabilidad capilar¹²⁰.

El IGF-1 es liberado por osteoblastos, macrófagos, monocitos, condrocitos. Actúa sobre fibroblastos, osteoblastos, condroblastos. Estimula la proliferación de osteoblastos y la síntesis de la matriz ósea e incrementa la expresión de las proteínas de la matriz ósea (como la osteocalcina, entre otras). Mejora la calidad de la cicatrización en combinación con el PDGF¹²⁰.

El FGF es liberado por fibroblastos, queratinocitos, astrocitos, plaquetas (FGF2, beta FGF). Actúa sobre los fibroblastos, aumentando el índice de actividad mitótica y síntesis de ADN. Favorece la proliferación y diferenciación de los osteoblastos e inhibe a los osteoclastos¹²⁰; la proliferación de fibroblastos e induce la secreción de fibronectina, y la proangiogénesis por acción quimiotáctica sobre las células endoteliales¹²⁰.

El PF-4 está liberado por plaquetas, actúa sobre fibroblastos y neutrófilos, y es quimiotáctico para los fibroblastos y los neutrófilos¹²⁰.

IV.3.3. Obtención del PRP

El PRP se obtiene, tras punción venosa, de la sangre del paciente a través de separación celular por centrifugación diferencial, hasta obtener el plasma rico en plaquetas. La idea que subyace a la preparación de PRP es la de revertir la relación glóbulos rojos/plaquetas en la sangre, disminuyendo la cantidad de eritrocitos de un 93% a un 5% (anexo 1).

Los concentrados de plaquetas fueron originalmente utilizados en medicina transfusional en el tratamiento o prevención de hemorragias a causa de una severa trombocitopenia¹²⁰. Los concentrados estándares de plaquetas a transfundir se denominaron PRP y su concentración era de $0,5 \times 10^{11}$ plaquetas por unidad¹²⁰.

Las potencialidades del uso de productos derivados de la sangre para estimular la cicatrización y sellar heridas fue descrito por primera vez en 1970 por Matras¹³³. Se trataba fundamentalmente de concentrados de fibrinógeno cuya polimerización se inducía con calcio o trombina. Por su alto contenido en factores de crecimiento, el uso de las plaquetas para acelerar el proceso de cicatrización resulta muy atractivo y se ha venido utilizando en los últimos años en la práctica clínica¹²⁰.

El uso de los concentrados de plaquetas cuenta con protocolos diversos, pero un punto en común es que se obtienen por lo general a partir de sangre con anticoagulante y se procesan de manera usual como máximo una hora antes de ser administrados. Uno de los

pasos más comunes es la centrifugación inicial de la sangre, cuyo objetivo es obtener diferentes fracciones (fig. 20):

- 1) fracción correspondiente a los glóbulos rojos (sedimento),
- 2) capa leucocitaria,
- 3) fracción de plasma acelular que teóricamente se subdivide en:
 - a) Zona rica en plaquetas o PRP y
 - b) Plasma Pobre en Plaquetas (PPP).

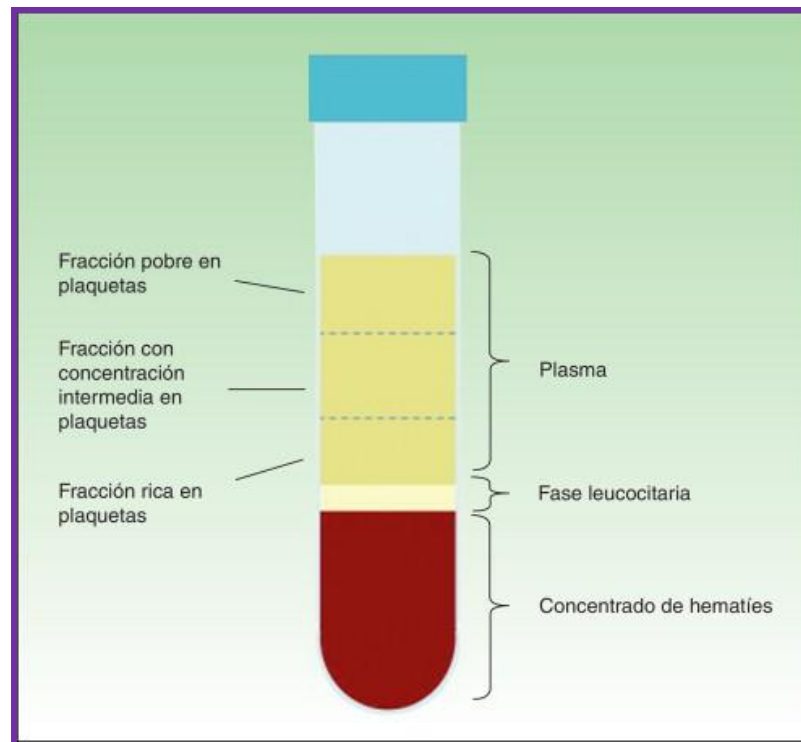


Fig. 20. Componentes sangre periférica tras centrifugación. Tomada de <https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.12.021>

Otro método implica la extracción del sobrenadante (descartando los eritrocitos) del primer centrifugado y la recentrifugación a mayores gravedades¹³⁴. Un método alternativo a la centrifugación es la filtración, para lo cual se emplean dispositivos apropiados, sugiriéndose que este método requiere un 40% menos de tiempo y que es menos

traumático para las plaquetas, mientras que se obtienen concentraciones similares de plaquetas y factores de crecimiento¹³⁵.

Las técnicas de obtención pueden variar también en dependencia de su obtención manual o con dispositivos creados al efecto, pasando por sistemas abiertos como el PRGF (creado por Anitua en 1999)^{136, 137} que es sencillo pero exige trabajar en un medio estéril como lo es el flujo laminar, la campana de vacío o en el quirófano¹²⁰. Otros métodos que existen en el mercado son cerrados o semicerrados siendo su coste variable según la casa comercial (ej.: BTI, GPS[®] de Zimmer Biomet[©], Proteal[®], GMP, Orthogen[©], entre otros)¹²⁰.

El uso de los preparados de plaquetas está sujeto a numerosas variables, las cuales incidirán en su eficacia clínica. Algunas de estas variables son: concentración de plaquetas que se logra, técnica de obtención, concentración de proteínas secretadas, manipulación y aplicación clínica¹³⁵. Sobre la cantidad de plaquetas que se obtiene con distintos métodos se han reportado variaciones que van desde 2 a 8,5 veces el valor basal. En cuanto a este aspecto se refiere que para obtener óptimos resultados se requiere concentrar las plaquetas entre 3-5 veces por encima del valor basal¹³⁸. Teniendo en consideración que un individuo normal tiene alrededor de 200000 plaquetas/mcL un concentrado de plaquetas con 1000000 plaquetas/mcL sería óptimo con fines terapéuticos¹³⁹.

En la actualidad, existe una guía (Dohan, 2013)¹⁴⁰ con las normas de publicación para los artículos en relación a los concentrados plaquetarios.

Los concentrados de plaquetas para uso quirúrgico son productos autólogos preparados mediante centrifugación de una muestra de sangre que se obtiene con anticoagulante. El objetivo de estas técnicas es recoger los componentes más activos (plaquetas, fibrina y a veces, leucocitos) para prepararlos para uso clínico. Pueden ser en forma de solución o de gel, para ser inyectados o administrados en la zona quirúrgica, en una herida o en una zona dañada¹⁴⁰.

La sangre precisa de dos centrifugados para dar lugar al plasma rico en plaquetas. Éste puede ser inyectado directamente en articulaciones o bien, ser activado con cloruro cálcico. Tras su activación, se produce la liberación de los factores de crecimiento y la polimerización del fibrinógeno en fibrina, formando un gel similar a un pegamento de fibrina que puede ser utilizado en área quirúrgica o sobre herida¹⁴⁰.

Existe una subfamilia de PRP que se obtiene sin anticoagulante, tras una sola centrifugación y que no precisa de activación, denominada fibrina rica en plaquetas (PRF) habitualmente utilizado en forma activa, como un gel, en cirugía maxilofacial, ortopédica y sobre úlceras crónicas¹⁴⁰.

Dependiendo de la concentración de leucocitos y plaquetas pueden elaborarse 4 tipos de PRP¹⁴⁰:

- a los concentrados plaquetarios en forma líquida (inyectables) antes de su activación se les denomina PRP. Dentro de esta modalidad, encontramos: el PRP puro (P-PRP), sin leucocitos; y el PRP con leucocitos (L-PRP);
- por otro lado, a los concentrados plaquetarios sólidos (biomateriales no inyectables) activados y ensamblados sobre estructura de fibrina, se les denomina PRF. Éstos, a su vez, si son puros sin leucocitos se denomina P-PRF y L-PRF si contiene leucocitos;
- las versiones activadas de P-PRP y L-PRP son en forma gel, P-PRP gel y L-PRP gel.

Además de la activación con calcio, el PRP puede ser activado mediante ozono (O₃). Existe experiencia con la combinación de ambas técnicas, activación con calcio y ozono para acelerar la activación de las plaquetas. Al ozonizar el PRP se forman ozónidos y otros derivados, que difunden en el interior de la plaqueta, se activa la fosfolipasa C y la A₂

(dependiente de calcio), facilitando la formación de sustancias pro-agregantes (PGE₂, TX, etc.). Con ello se consigue no solo liberar los factores de crecimiento más rápidamente, sino que la formación de peróxidos es capaz de iniciar muchas rutas metabólicas curativas que estaban silentes¹²⁰.

IV.3.4. Marco legal del PRP

Actualmente, dado que se encuadra en la definición de medicamento dada por la Ley 29/2006, de 26 de julio, que define los medicamentos de uso humano como «toda sustancia poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica» se considera un medicamento de uso humano autólogo sujeto a prescripción médica que se puede utilizar al amparo del artículo 5 de la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre¹³¹.

Como es un medicamento de uso humano es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) la que dicta los requisitos que debe cumplir el PRP para ser usado (garantías de calidad, seguridad y eficacia)¹³¹. Sin embargo, por tratarse de un hemoderivado para donación autóloga, en algunos aspectos (criterios de selección de donantes y requisitos del etiquetado) le aplica el RD 1088/2005 de 16 de septiembre por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y la Orden SPI/2101/2011 de 22 de julio, por la que se modifica el Anexo V de dicho RD. En base a dicho RD, para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas se realizarán las pruebas analíticas siguientes¹³¹:

- a) Sífilis: pruebas serológicas.
- b) Hepatitis B: AgHBs.

- c) Hepatitis C: Anti-VHC y pruebas de amplificación genómica del ácido nucleico (NAT).
- d) VIH I/II: Anti-VIH I/II.
- e) Aquellas pruebas necesarias para detectar portadores de otros agentes infecciosos en determinados donantes por sus circunstancias epidemiológicas concretas.

El PRP solo podrá ser prescrito por profesionales pertenecientes a las siguientes profesiones: médicos, odontólogos y podólogos. Estos profesionales deben tener una cualificación adecuada, experiencia en el tratamiento y con el equipamiento adecuado para llevar a cabo el procedimiento. El uso del PRP se realizará en centros sanitarios autorizados por las comunidades autónomas¹³¹. Está prohibida cualquier tipo de publicidad destinada al público en general¹³¹. Los profesionales sanitarios tienen la obligación de reportar la sospecha de efectos adversos causados por cualquier fármaco, como es el PRP. Éstas serán notificadas mediante la tarjeta amarilla a los centros de farmacovigilancia de las comunidades autónomas¹³¹.

Finalmente, en cuanto a las exigencias de calidad, en el caso de obtención de PRP con método manual “técnica abierta”, la autoridad competente (en este caso las comunidades autónomas) deberá verificar la adecuación de las instalaciones y las actividades de producción y control de calidad tomando como referencia las normas de correcta fabricación de la Unión Europea¹³¹.

IV.3.5. Aplicaciones clínicas del PRP

La *ortobiología* es la ciencia que se dedica al estudio del desarrollo de tratamientos destinados a mejorar las habilidades innatas del organismo para repararse aplicando materiales provenientes de fuentes biológicas (biomateriales). Ejemplos de esto, son la

utilización de células madre, uso de factores de crecimiento y de sustancias viscoelásticas que ofrecen posibilidades reales de acelerar los procesos normales de reparación de tejidos¹²⁵.

Basándose en la potencialidad de los factores de crecimiento segregados por las plaquetas, se está viviendo en la actualidad, y desde hace unos años, una explosión de aplicaciones terapéuticas del plasma rico en plaquetas, principalmente en el campo de la cicatrización, y en la regeneración de tejidos (Terapia celular).

Los sorprendentes resultados clínicos en la Odontología, han inducido una intensa búsqueda por descubrir todas las posibles aplicaciones terapéuticas de estos mediadores de la inflamación en múltiples y diferentes especialidades biomédicas, desde la Traumatología o Cirugía plástica a la Neumología¹²⁵.

Las aplicaciones terapéuticas del PRP son muy diversas. Se utilizó hace años en cirugía como coagulante, sellante y compactante de injertos óseos. En los últimos tiempos se sugieren nuevas terapias fundamentadas en el potencial regenerativo y antiinflamatorio de los factores de crecimiento contenidos en las plaquetas y que éstas liberan al activarse. También se utiliza junto a auto o aloinjertos óseos o con algún sustrato de fosfato tricálcico u otro material de relleno óseo combinado con células madre, en casos de falta de consolidación ósea¹²⁰.

Se están desarrollando estudios, tanto a nivel preclínico como clínico, destinados a generar evidencia científica de los efectos antiinflamatorios, analgésicos y/o regenerativos del PRP infiltrado en articulaciones artrósicas, tendinitis, ligamentoplastias y otras lesiones musculoesqueléticas¹²⁰.

Desde hace más de 15 años que se viene aplicando el PRP en medicina deportiva (lesiones musculares, tendinosas) y también en trastornos degenerativos (artrosis, condropatías y problemas de cicatrización). La indicación ideal en la artrosis es aquel

paciente que no es sensible a los tratamientos convencionales y que por razones varias (edad, riesgo quirúrgico, entre otros), no procede una cirugía radical como la artroplastia total o prótesis. También el deportista con problemas de condropatía puede recuperar sus prestaciones habituales con este tratamiento¹²⁰.

Está indicado en aquellas situaciones en que se precise estimular la regeneración celular. Sobre todo cuando existe degeneración de partes blandas (tendinitis degenerativas, degeneración discal, fascitis, degeneración del cartílago). Se está utilizando con éxito actualmente en: condropatías, osteocondritis y artrosis; lesiones de ligamentos de la rodilla u otras articulaciones; ligamentoplastias; lesiones musculares y tendinosas; consolidación ósea; implantación de prótesis articulares; cicatrización de úlceras y heridas; lesiones corneales; implantes dentales; regeneración cutánea: úlceras de decúbito, retrasos de cicatrización y medicina estética¹²⁰. En cirugía, se utiliza además por su acción antiinflamatoria, antiedematosa y antihemorrágica. Otros autores resaltan su acción antimicrobiana¹²⁰. En las lesiones cutáneas u otros procesos cicatriciales se aprecia un aumento en la rapidez y calidad de la cicatrización¹²⁰.

Existen unos pocos casos publicados sobre el empleo del PRP en patología pleuropulmonar. En ellos se describen los buenos resultados del PRP como sellante de sangrados bronquiales y de fuga aérea e incluso, reparación de fístula esofagotraqueal mediante inyección de PRP por broncoscopia, así como de un caso de neumotórax con fuga persistente con sellado mediante instilación pleural de PRP¹²⁵. En 2010, Andreetti describe un caso clínico de resolución de fuga aérea postoperatoria mediante gel rico en plaquetas⁷⁹.

H IPÓTESIS y OBJETIVOS



IPÓTESIS y OBJETIVOS

En la actualidad, la cirugía es reconocida como el tratamiento definitivo del neumotórax con fuga persistente, aunque realmente no existe un tratamiento de elección y las diferentes alternativas terapéuticas varían según la experiencia de cada cirujano. Con los avances en técnicas mínimamente invasivas, la cirugía videotoracoscópica ha ido asumiendo un papel protagonista sobre todo en los casos donde la cirugía abierta es considerada más agresiva e invalidante, como en la población joven (grupo diana de los NEP) y en los pacientes añosos con EPOC de larga evolución.

En nuestro servicio de Cirugía Torácica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) se actúa según las recomendaciones de nuestra sociedad SEPAR, de forma que se valora a los pacientes y se les indica la cirugía bajo un criterio unificado y evaluando las condiciones individuales de cada paciente. La cirugía videotoracoscópica es considerada el tratamiento de elección en el paciente con neumotórax espontáneo con fuga mayor de 5 días, siempre que sea factible. La cirugía abierta se reserva a los casos complicados que no pueden resolverse por videotoracoscopia. La cirugía consiste en la extirpación del parénquima pulmonar bulloso responsable de la fuga aérea asociado a técnica de pleurodesis que combina abrasión física de la pleura y agente químico, habitualmente talco, indistintamente a población joven o añosa, estando controvertido su uso en jóvenes.

Es poco frecuente la indicación de reintervención en pacientes con fuga aérea persistente, ya que la mayoría de casos se trata de pacientes EPOC añosos intervenidos de cáncer de pulmón con función pulmonar postoperatoria límite. En casos de pacientes con mala reserva funcional respiratoria o pacientes intervenidos mediante resección pulmonar, se ofrecen otras alternativas

conservadoras, como es el mantenimiento del drenaje conectado a sistema de válvulas unidireccionales (tipo Heimlich).

Otra alternativa conservadora es la pleurodesis con sangre autóloga a través del tubo pleural. Ocasionalmente empleada por intensivistas y neumólogos en situaciones extremas, como en casos de neumotórax con fuga aérea persistente de pacientes críticos, y menos frecuentemente por cirujanos, por el temor a la contaminación del espacio pleural y a la pérdida de la permeabilidad del drenaje por coágulos. Sin embargo, la experiencia acumulada durante años ha servido para documentar y reconocer a la sangre autóloga como técnica eficaz en el sellado de la fuga aérea persistente con mínima morbilidad asociada.

El HCUVA dispone de una Unidad de Aféresis con experiencia en plaquetoféresis y un Laboratorio de Terapia Celular y Trasplante acreditada por la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia para la obtención del PRP autólogo por método abierto. Con esta infraestructura y basándonos en el apoyo bibliográfico disponible, decidimos ofrecer a nuestros pacientes con fuga aérea persistente una alternativa terapéutica a la cirugía consistente en una pleurodesis con PRP.

Pensamos que el PRP es el factor esencial en el mecanismo de producción del efecto de pleurodesis que se consigue con la sangre autóloga, dado que lo que se consigue tras la centrifugación de la sangre completa es eliminar los eritrocitos y concentrar al máximo los factores de crecimiento celular, las proteínas de adhesión, factores de coagulación y proteínas asociadas, factores fibrinolíticos y proteínas asociadas, proteínas antimicrobianas, glicoproteínas de membrana, entre otros, optimizándolos al máximo en el volumen deseado.

Basándonos en la hipótesis de que la pleurodesis con PRP puede tener un adecuado perfil de seguridad y eficacia para el paciente con fuga aérea persistente en relación a los tratamientos convencionales, se plantea una alternativa a aquellos pacientes candidatos a cirugía por fuga aérea persistente mediante la administración intrapleural del plasma rico en plaquetas a través del tubo de

tórax con el fin de conseguir el sellado de la fuga aérea y evitar un procedimiento quirúrgico, que conlleva resección pulmonar y pleurodesis mediante abrasión física y talcaje.

Desde Diciembre/2014, en nuestro servicio de Cirugía Torácica se está empleando el PRP intrapleurar como agente para conseguir pleurodesis en pacientes con fuga aérea prolongada no candidatos a cirugía y/o reintervención por EPOC severo y/o por elevada morbimortalidad asociada al procedimiento quirúrgico, previo consentimiento informado del paciente.

I. HIPOTESIS

La administración de plasma rico en plaquetas a través de drenaje pleural es un procedimiento seguro y eficaz en el manejo de los pacientes con fuga aérea persistente.

II. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo se relatan a continuación.

II.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

Analizar la tasa de sellado de la fuga aérea y la tasa de recidivas tras la administración intrapleurar de plasma rico en plaquetas en pacientes con fuga aérea persistente postoperatoria y en pacientes con neumotórax espontáneo.

II.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios se componen de:

- Seguridad del procedimiento (morbi-mortalidad).
- Disminuir la tasa de cirugías por fuga aérea persistente.

MATERIAL y MÉTODO

MATERIAL y MÉTODO

El trabajo es un estudio retrospectivo y descriptivo de los pacientes con fuga aérea persistente tratados desde diciembre/2014 hasta abril/2018, en el Servicio de Cirugía Torácica del HCUVA, a los que por sus características individuales se les ofreció la pleurodesis con PRP como tratamiento alternativo previo a la intervención quirúrgica. Seguimiento mínimo de 12 meses para control de recidivas durante el primer año (fin de periodo de estudio en abril 2019).

I. PACIENTES

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con neumotórax espontáneo primario o secundario con fuga aérea mayor de 5 días, con indicación de cirugía por fuga aérea, incluyendo pacientes no candidatos a cirugía por elevado riesgo quirúrgico.
- Pacientes intervenidos mediante cirugía de resección pulmonar con fuga aérea postoperatoria superior a 7 días de mediano-alto flujo con elevado riesgo quirúrgico por deterioro de la función respiratoria post-resección pulmonar.
- Pacientes con neumotórax recidivante que rechazan voluntariamente la cirugía y/o talcaje.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Negativa del paciente.
- Seropositividad para virus hepatitis B y/o C y/o VIH y/o lúes.
- Pacientes con cifra de plaquetas inferior a 150.000/mcL.

II. ELABORACIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS

La elaboración del PRP lo llevó a cabo el servicio de Hematología del HCUVA según sus procedimientos de práctica clínica habitual.

II.1. EXTRACCIÓN DE COMPONENTE SANGUÍNEO

Una vez seleccionado al paciente tras cumplir algún criterio de inclusión y ninguno de exclusión se procedió el día de la administración del PRP intrapleural, a la extracción de sangre por parte del personal del servicio de Hematología del HCUVA. Para la idoneidad de los pacientes se les realizó analítica sanguínea con parámetros bioquímicos básicos (creatinina, urea, proteínas e iones), parámetros hematológicos como cifra de hemoglobina, número de plaquetas, actividad de coagulación, así como estudio de serología y carga viral para descartar infecciones activas por VHB, VHC, VIH y serología de sífilis.

Teniendo en cuenta que de cada 50 mL de sangre total extraída se obtienen aproximadamente unos 15 mL de PRP, el responsable técnico de la unidad de producción celular del HCUVA decidió, en función del volumen de producto solicitado y de las características del paciente, si la obtención del material de partida se hacía mediante:

- Sangría a bolsa de donación con pesada (para volumen de PRP solicitado de 50-100 mL).
- Plaquetoféresis (volumen de PRP solicitado >100 mL, paciente sin contraindicación para la aféresis, accesos venosos adecuados). Técnica de centrifugación por gradiente de densidad mediante la cual se separan las plaquetas y se devuelven al torrente sanguíneo el resto de componentes. Para poder donar plaquetas por aféresis, es necesario tener un mínimo de 180.000 plaquetas por mL. El proceso dura unos de 45 min (con un máximo

de 65 minutos) y durante el mismo, hay unos 15 minutos en los que el donante debe soportar un volumen extracorpóreo de unos 450 mL. Al finalizar, queda con cifras seguras de plaquetas (solamente dona el 20 por cien de las que posee) y a las 48 horas recupera las cifras iniciales.

II.2. MÉTODO DE ELABORACIÓN DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS

La elaboración del PRP se realizó siguiendo el documento del PNT-P-034.01 Obtención de plasma rico en plaquetas para uso autólogo (Fecha de vigencia: 30/01/15) de la UPC-Servicio Hematología/Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (ver anexo 1).

III. TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN INTRAPLEURAL DEL PRP

Una vez obtenido el PRP se carga en jeringas (figs. 21 y 22), se añaden 0,5 mL de CaCl_2 por cada 10 mL de PRP e inmediatamente después, se administra el plasma activado a través del tubo de tórax (figs. 23 y 24).



Fig. 21. Recepción de jeringas con PRP y cloruro cálcico. Conexiones. Manejo y preparación en condiciones de esterilidad en Sala Blanca del Servicio de Hematología y Terapia celular.



Fig. 22. Preparación del paciente y drenaje. Adaptación de conexiones.



Fig. 23. Instilación del producto (PRP activado con cloruro cálcico) a través del tubo de tórax.



Fig. 24. Proceso de administración del PRP a través del drenaje pleural en condiciones de esterilidad.

Tras su administración, con el paciente encamado, se coloca el tubo en posición en U invertida por encima del nivel de la cama del paciente con el sello de agua sin aspiración durante 2 horas, siempre y cuando el paciente lo tolere (para ello se vigila la aparición o aumento de enfisema subcutáneo si el paciente lo presentaba previamente). Se debe comprobar la permeabilidad del tubo en todo momento, mediante visualización de las oscilaciones del sello de agua y ante su ausencia, comprobando mediante aspiración con jeringa de cono ancho de 100 mL e incluso, con instilación de suero salino estéril para desobstruir en caso de formación de coágulo de fibrina, al primer minuto, a los 5 minutos y a los 15 minutos (figs. 25, 26 y 27).



Fig. 25. Comprobación de permeabilidad del tubo. Chequeo con suero tras finalizar instilación de PRP.



Fig. 26. Reconexión del tubo de tórax al sistema de drenaje tras clampaje del tubo.



Fig. 27. Conexión a sistema de drenaje sin aspiración con tubo de tórax en U invertida que permite la salida del aire ante aumento de presión intratorácica y evita la salida masiva del producto administrado.

El volumen administrado está determinado por la cantidad de volumen de plasma sanguíneo extraído al paciente y por la tolerancia a la infusión del preparado a través del tubo de tórax. Ante dolor torácico o aumento de presión durante su instilación se detiene la infusión de PRP.

Aproximadamente, a las 2 horas, se realiza control radiológico mediante radiografía de tórax en bipedestación en ambas proyecciones posteroanterior y lateral para comprobar la expansión pulmonar y la ausencia de cámaras pleurales hidroaéreas.

A continuación, se conecta el drenaje pleural a través del sello de agua a la aspiración a menos 20 cm de agua durante 48 h.

En caso de ausencia de fuga en 24-48 h, se comprueba la permeabilidad del drenaje pleural según el procedimiento descrito, antes de valorar su retirada.

En caso de presentar fuga aérea, se conecta a sistema de válvula unidireccional. En pacientes que precisan de ventilación mecánica no invasiva (BIPAP, CPAP) se mantiene el drenaje conectado a válvula unidireccional como medida preventiva al menos durante 48 h. Tras comprobarse ausencia de fuga y expansión pulmonar en control radiológico, se retira el drenaje pleural al 3º-4º día.

Si tras 7 días persiste la fuga y no se puede retirar el drenaje, se valora el tratamiento quirúrgico dependiendo del grado de fuga y de la situación clínica del paciente. En caso contrario, está contemplado el mantenimiento de la válvula Pneumostat[®] hasta ser retirado el drenaje e incluso la repetición del proceso.

El talcaje previo no es causa de contraindicación para la pleurodesis con PRP.

IV. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes seleccionados tratados con PRP intrapleural por fuga aérea persistente.

Análisis descriptivo de todos los pacientes tratados mediante PRP intrapleural en el periodo establecido. Las variables numéricas las resumiremos como medias, medianas y desviaciones típicas, las cualitativas como frecuencias y porcentajes.

Al tratarse de un estudio observacional no nos planteamos, a priori, contraste de hipótesis. En caso de que la distribución de la muestra lo permita, emplearemos el test de la Chi-cuadrado para las asociaciones entre variables cualitativas y Test de ANOVA o t de Student para las diferencias entre variables numéricas en distintos factores. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

Todos los análisis estadísticos se llevarán a cabo con el programa SPSS v.19.0.

R RESULTADOS

R

ESULTADOS

Durante el periodo de estudio se han realizado 28 procedimientos sobre 23 pacientes, con un periodo de seguimiento de al menos 12 meses.

I. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

- **Sexo:** de los 23 pacientes, solo una era mujer.

- **Edad:** los pacientes se encuentran en edades comprendidas entre los 13 y los 89 años, concentrándose la mayor parte de procedimientos en aquellos con edades superiores a los 50 años (19/23) (gráfico 1).

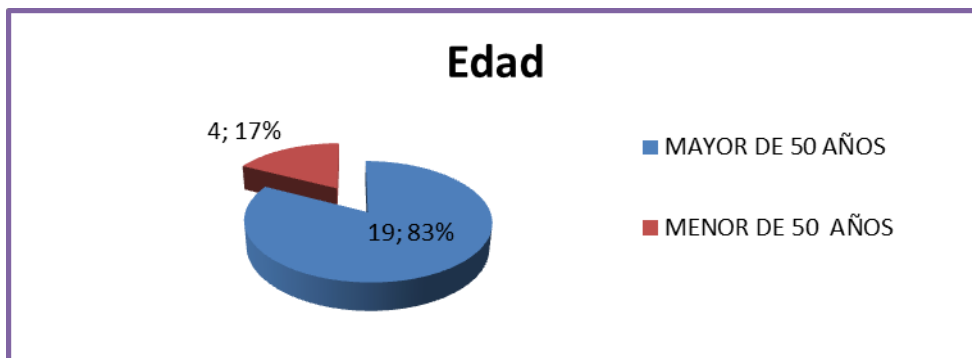


Gráfico 1. Edad de los pacientes (mayor o menor de 50 años).

- **Enfermedad respiratoria asociada:** de los 23 pacientes, una de ellas era asmática, 3 no presentaban patología respiratoria y 19 pacientes presentaban enfisema asociado a EPOC (gráfico 2).

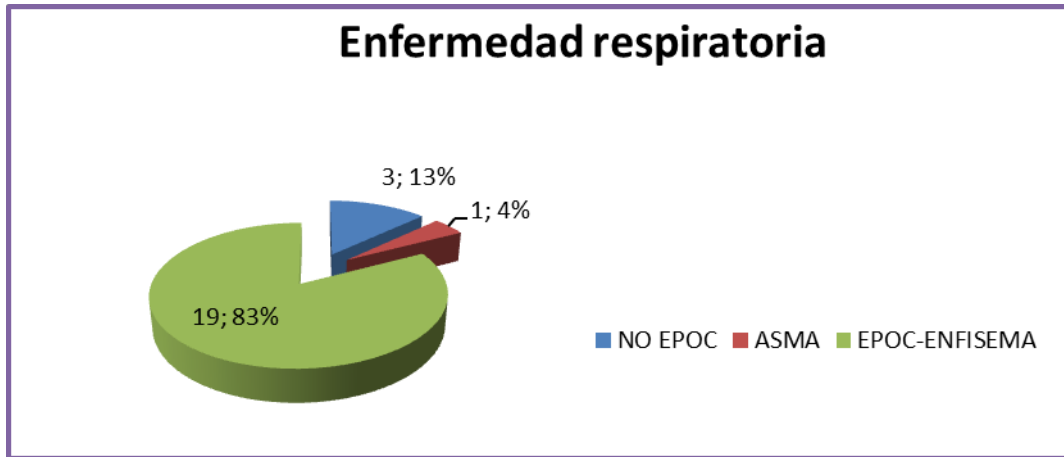


Gráfico 2. Presencia de enfermedad respiratoria.

- **Procedimientos:** se han realizado 28 procedimientos en los 23 pacientes. De ellos, 13 procedimientos han sido derechos y 15 procedimientos, izquierdos. Se ha repetido el procedimiento en 5 pacientes por fuga aérea persistente tras primera dosis (gráfico 3).

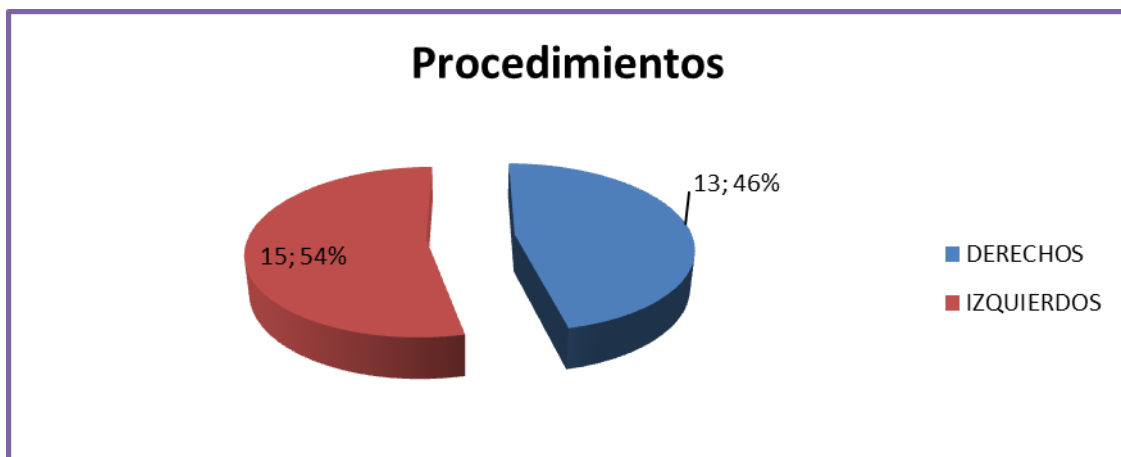


Gráfico 3. Frecuencia de procedimiento según hemitórax afecto.

- Las indicaciones de PRP fueron (gráfico 4):

* Neumotórax recidivante (para evitar recidivas): sólo se realizó en un caso (1/23) que no presentaba fuga pre-PRP y se negó a la intervención quirúrgica.

* Fuga aérea persistente (para sellado de fuga): el resto de los pacientes (22/23) presentaba fuga aérea de al menos 7 días de evolución.

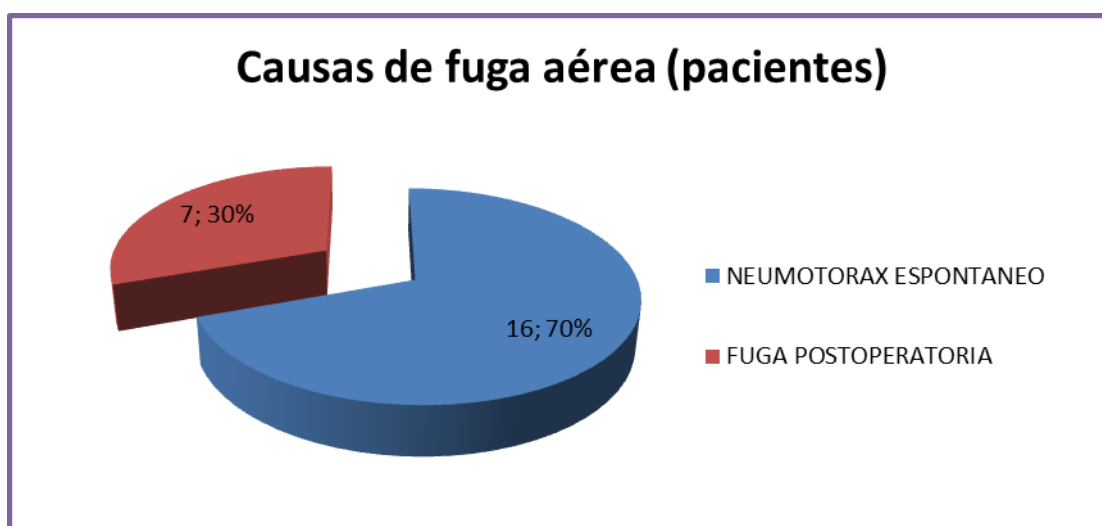


Gráfico 4. Origen de la fuga aérea.

La mayoría de los pacientes 70% (16/23) presentaban neumotórax espontáneo. Sólo el 30% (7/23) eran casos posquirúrgicos. De estos 7 pacientes operados, 5 asociaban talcaje al procedimiento quirúrgico (no comprobándose interacciones o incompatibilidades entre ambos procedimientos).

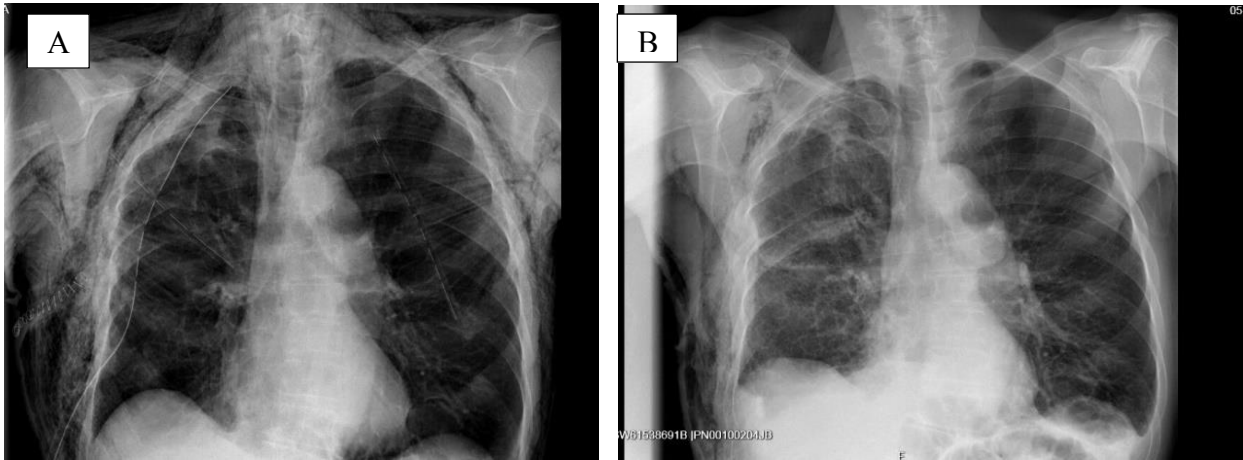


Fig 28: Caso clínico 1 (fuga postoperatoria). A: Radiografía de tórax: Fuga aérea con neumotórax y enfisema subcutáneo prePRP (tubos subcutáneos e intrapleural).B: Radiografía de tórax: Resolución tras PRP. Aislamiento de *Streptococcus agalactiae* en líquido pleural antes de PRP.

Tabla 9. Datos clínicos más relevantes de nuestra serie de pacientes.

PACIENTES	EDAD	NEUMOTÓRAX ESPONTÁNEO PRIMARIO/ SECUNDARIO	FUGA POSTOPERATORIA	EPOC	DOSIS PRP (mL) Nº PLAQUETAS (x10 ⁹ /mL)	RESOLUCIÓN FUGA	RECIDIVA	COMPLICACIONES	EXPANSION PULMONAR COMPLETA POSTPRP 24H/1 MES
CASO 1	78	NO	SI	MOD	175 ¿?	SI	NO	NO	SI/SI
CASO 2	79	SI	NO	SEVERO	125 13	SI	NO	NO	SI/SI
CASO 3	70	NO	SI	MOD	145 ¿?	SI	NO	SI	NO/SI
CASO 4	53	SI	NO	ASMA	120 1,763	SI	NO	SI	NO/SI
CASO 5	74	SI	SI	MOD	135 1,611	SI	NO	SI	SI/SI
CASO 6	77	SI	NO	SEVERO	120 1,265	SI	NO	NO	SI/SI
CASO 7	73	SI	NO	SEVERO	125 0,251	SI	NO	SI	SI/SI
CASO 8	42	SI	NO	NO	125 0,822	SI	NO	NO	SI/SI
CASO 9	13	SI	SI	NO	150 0,411	SI	NO	SI	NO/SI
CASO 10	59	SI	SI	MOD	120 0,364	NO	NO	NO	NO/NO
					140 0,090	SI			NO/NO
CASO 11	57	NO	SI	MOD	140 0,245	SI	NO	NO	NO/SI
CASO 12	40	SI	NO	MOD	128 2,074	NO. CIRUGIA ROTURA BULLA LOB. ACIGOS	NO	DOLOR	SI, POSTCIRUGIA

Continuación Tabla 9									
PACIENTES	EDAD	NEUMOTÓRAX ESPONTÁNEO PRIMARIO/ SECUNDARIO	FUGA POSTOPERATORIA	EPOC	DOSIS PRP (mL) N° PLAQUETAS (x10 ⁹ /mL)	RESOLUCIÓN FUGA	RECIDIVA	COMPLICACIONES	EXPANSION PULMONAR COMPLETA POSTPRP 24H/1 MES
CASO 13	57	SI	NO	MOD	160	SI	SI, A LOS 5 MESES	DOLOR	SI
					1,566				
CASO 14	53	SI	SI, 2 CIRUGIAS	MOD	179	NO	NO	NO	NO
					1,295				
CASO 14	53	SI	SI, 2 CIRUGIAS	MOD	1°POSTQX: 145	SI	NO	SI	SI
					0,172				
CASO 15	79	SI	NO	SEVERO	200	SEVERO	NO	NO	SI
					120: 0,291				
CASO 16	52	SI	NO	SEVERO	80: 0,197	NO	NO	SI	SI
					180				
CASO 17	75	SI	NO	SEVERO	37,980	SI	NO	NO	SI
					178				
CASO 18	25	SI	NO	MOD	1,397	SI	NO	SI	SI
					182ML				
CASO 19	32	SI	NO	NO	1,380	SI	NO	DERRAME	SI
					300				
CASO 20	68	SI	NO	MOD	1,594	SI	NO	DERRAME	SI
					230				
CASO 21	89	SI	NO	SEVERO	0,299	SI	NO	DERRAME	SI
					144				
CASO 22	75	SI	NO	SEVERO	1,067	SI	SI, A LOS 3 MESES, NO CIRUGIA, NO PRP	NO	SI
					140				
CASO 23	80	SI	NO	SEVERO	0,839	SI	NO	SI	SI
					120				
CASO 22	75	SI	NO	SEVERO	0,387	SI	SI, A LOS 20 DÍAS	NO	SI
					125				
CASO 23	80	SI	NO	SEVERO	¿?	SI	NO	NO	SI
					130				
CASO 23	80	SI	NO	SEVERO	0,148	SI	NO	NO	SI
					140				
CASO 23	80	SI	NO	SEVERO	0,064	SI	NO	NO	SI
					140				

II. EVOLUCIÓN DE LA FUGA TRAS EL PROCEDIMIENTO

En el 60% de los pacientes (14/23), se comprobó ausencia de fuga a las 24 horas. Se indicó retirada de drenaje a las 24h tras PRP, tras comprobarse ausencia de fuga y expansión pulmonar radiológica en 10 de ellos (43% del total). A los otros 4 pacientes se les conectó válvula unidireccional como medida de precaución al ser EPOC severos, presentar grandes bullas de enfisema y/o portadores de dispositivos CPAP (2 casos) y BIPAP (1 caso), durante un intervalo de 4-5 días.

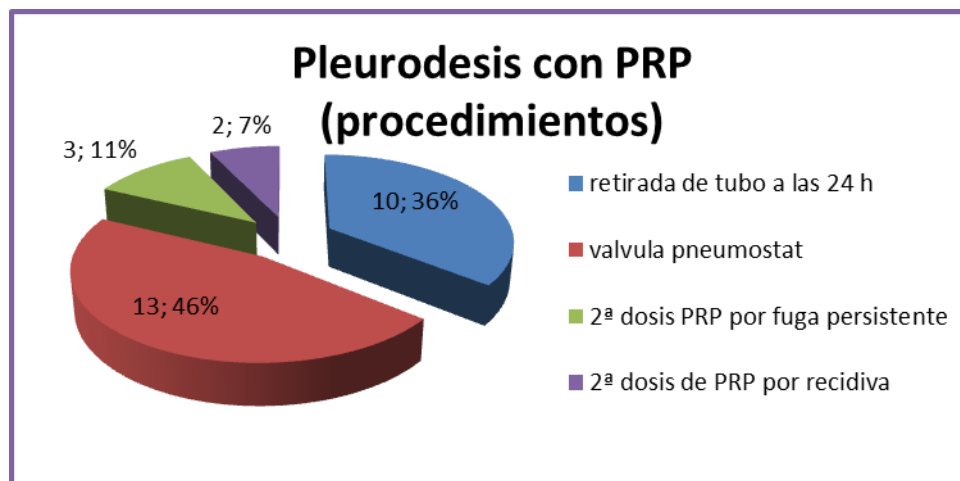


Gráfico 5. Evolución post-pleurodesis

Los 9 pacientes restantes presentaron fuga aérea post-pleurodesis con PRP (39%). De éstos, 7 pacientes tras 4 días de drenaje aspirativo se conectaron a válvula unidireccional, de los cuales 5 pacientes presentaron resolución de la fuga aérea y 2 pacientes precisaron de una segunda pleurodesis con PRP por persistencia de la fuga, con éxito, finalmente. Los pacientes con fuga aérea presentaron una mediana de 12 días (5-32 días) de mantenimiento de drenaje. Los otros dos pacientes precisaron de intervención quirúrgica (9%).

Casos quirúrgicos:

- *Caso 12:* hombre de 40 años con antecedente de artritis reumatoide muy evolucionada (altas dosis de corticoides e inmunosupresores), que debuta con neumotórax espontaneo primer episodio con fuga persistente por bulla rota en lóbulo accesorio de la ácidos (visualizado en TC de tórax). Presentaba drenaje pleural con fuga de alto flujo. Se realiza la pleurodesis con PRP a los 7 días. Tras no apreciarse disminución de la fuga, se indica cirugía a los 8 días. Se aborda mediante videotoracoscopia derecha, hallando lóbulo accesorio de la ácidos que impide la llegada del PRP al área de la bulla rota. Se completa la cirugía con resección de la bulla y talcaje. Resolución de la fuga en 4 días tras cirugía.

- *Caso 14:* hombre de 53 años ingresado por neumonía en UCI. Neumotórax secundario a barotrauma en pulmón enfisematoso. Fuga persistente, realizándose resección de bullas pulmonares mediante CVT y posterior talcaje. Mantiene fuga de alto flujo y ausencia de expansión pulmonar. A la semana, se realiza pleurodesis con PRP. Fuga persistente. Precisa de revisión quirúrgica ante ausencia de expansión pulmonar, realizando resutura pulmonar con refuerzo de teflón, sellantes en línea de grapas; en el acto quirúrgico se aprecia lóculo compacto de fibrina, de unos 5 cm, no adherido a pleura. Estudio anatomopatológico del lóculo extraído informa de fibroblastos en matriz fibrinoide. Ante fuga persistente postoperatoria, se repite nueva pleurodesis de PRP y colocación de válvula Pneumostat[®], consiguiendo el cese de la fuga y pudiendo proceder a la retirada de tubo (fig. 14).

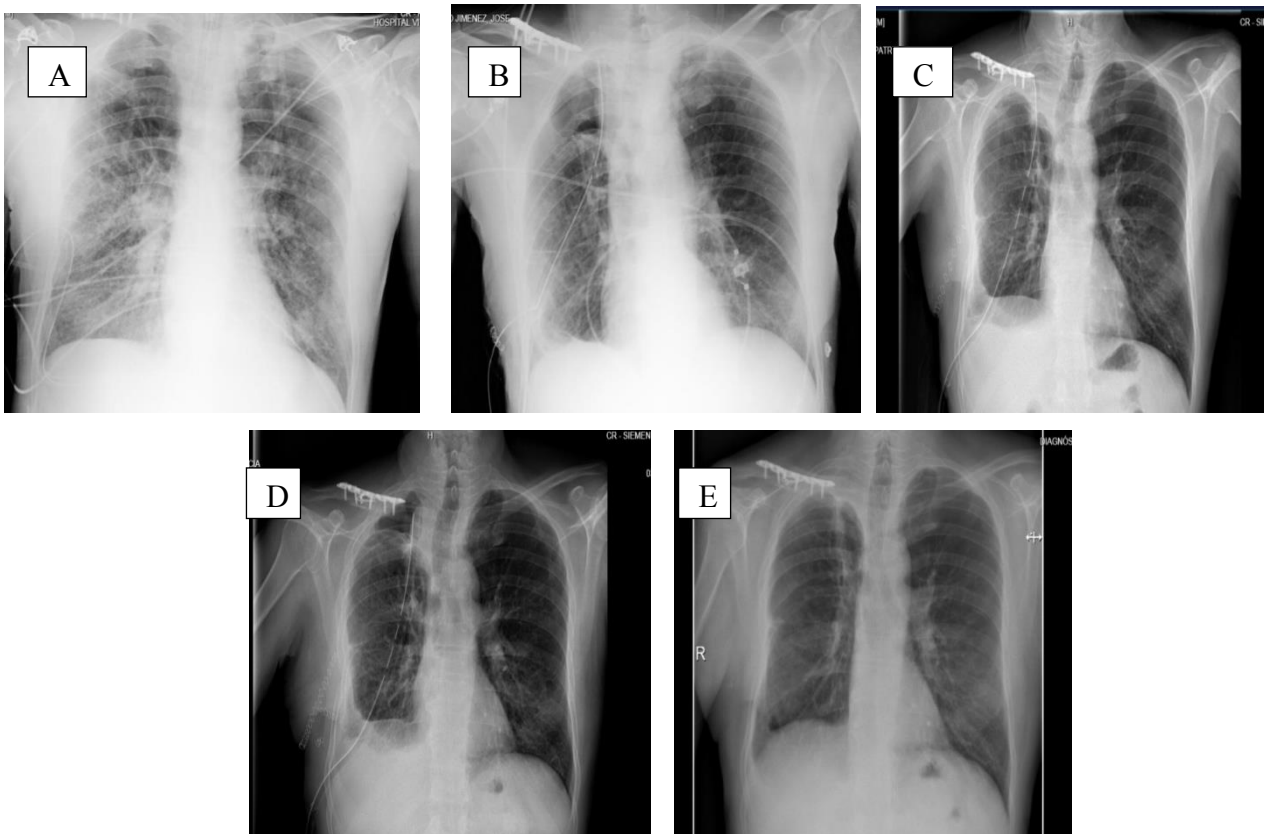


Fig 29. Caso clínico 14. A: Radiografía de tórax postoperatorio 1ª cirugía con 1º PRP. B: Radiografía de tórax postoperatorio 2ª cirugía. C: Radiografía de tórax tras 2º PRP a la semana de la 2ª cirugía. D: Radiografía de tórax tras 2º PRP. E: Radiografía de tórax al mes de retirada de drenaje pleural.

II. 1. SELLADO DE FUGA AÉREA

Tras la primera dosis de PRP se consigue resolver la fuga en el 86% de los procedimientos. En relación con el número de pacientes (23), se consiguió la resolución de la fuga con primera dosis en el 82,6%.

Como ya hemos visto previamente, se indicó cirugía en 2 pacientes, siendo resolutiva sólo en uno de ellos. El caso 14 precisó de 2º cirugía y 2º pleurodesis con PRP por persistencia de la fuga postoperatoria con resolución final del proceso (gráfico 6).

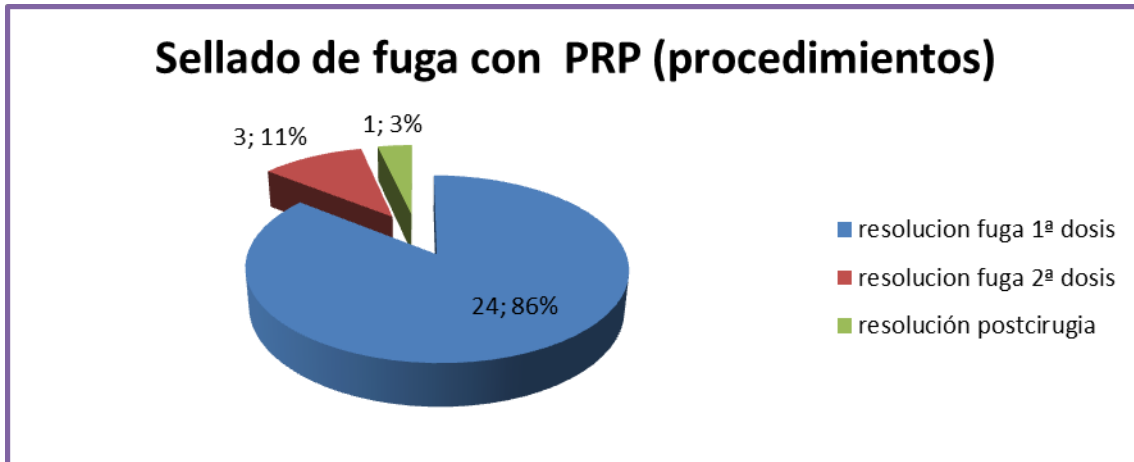


Gráfico 6. Tasa de éxitos por procedimiento de sellado de fuga.

La tasa de éxitos global de sellado de fuga aérea (con uno o dos procedimientos de PRP) fue del 95,6% y un caso con cirugía (gráfico 7).

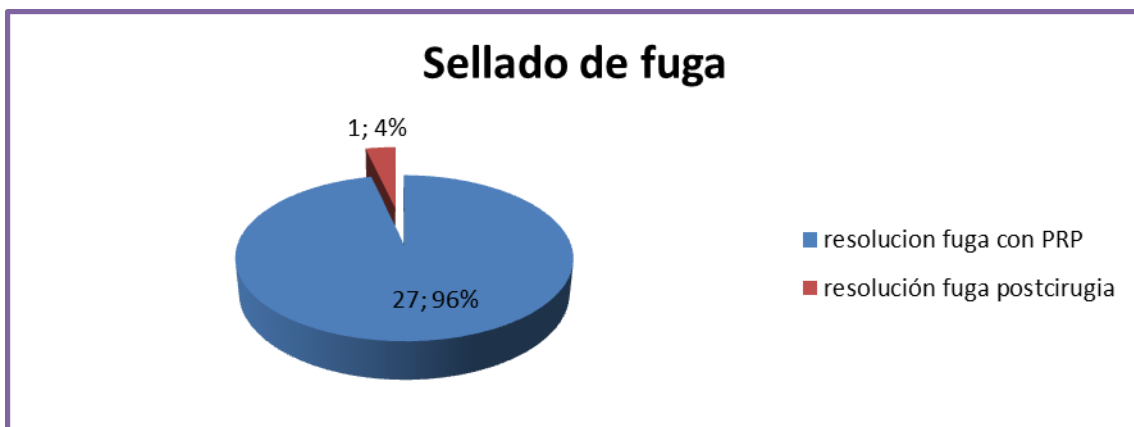


Gráfico 7. Tasa éxitos global de sellado de fuga

II. 2. INDICACIÓN DE SEGUNDA PLEURODESIS CON PLASMA RICO EN PLAQUETAS

Se repite el procedimiento en 5 casos: 2 pacientes por fuga persistente tras PRP, 1 caso tras cirugía, PRP y reintervención quirúrgica; y 2 casos tras recidiva dentro de los primeros 6 meses

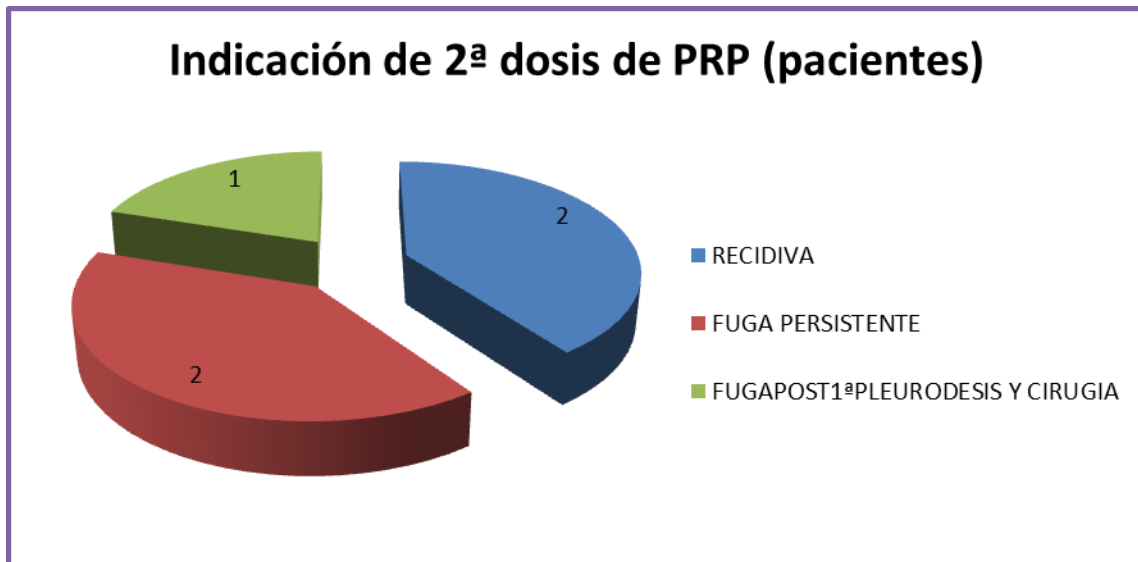


Gráfico 8: Indicación de 2ª pleurodesis con PRP en pacientes.

III. DOSIS DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS

- Número de plaquetas: se analiza mediante prueba Chi cuadrado de Pearson si existe relación entre el número de plaquetas en el PRP administrado con el resultado de la resolución de la fuga, para ello comparamos aquellos procedimientos que se realizaron con más de $1 \times 10^9/\text{mL}$ plaquetas y aquellos que recibieron menos de $1 \times 10^9/\text{mL}$ plaquetas. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas, por lo que no podemos demostrar relación entre el número de plaquetas y el efecto de pleurodesis.

-Volumen de PRP administrado: el 68% de los procedimientos se realizaron con cantidades de PRP entre los 120-150 mL, el 32% superaron los 150 mL. La cantidad estaba determinada por el volumen de plasma sanguíneo extraído al paciente y la tolerancia durante su infusión a través del drenaje pleural. Pero, la aparición de complicaciones con los 2 primeros procedimientos con mayor volumen de PRP nos indujo a utilizar volúmenes de alrededor de 120-150 mL con nivel de tolerancia adecuado (gráfico 9).

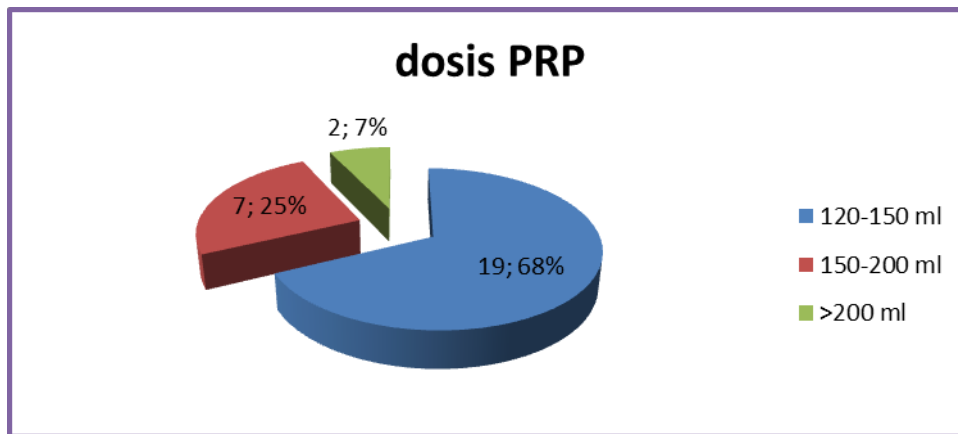


Gráfico 9. Frecuencia de volumen de PRP administrado intrapleurar.

IV. COMPLICACIONES

Los procedimientos fueron bien tolerados, cursando de forma asintomática en el 50% de los procedimientos. Las complicaciones que se registraron fueron: dolor torácico en el 36% grado 2, broncoespasmo grado 2 en 1 caso (3%) y derrame pleural loculado grado 2-3 en 3 casos (11%) que precisó de fibrinolíticos intrapleurales (gráfico 10).

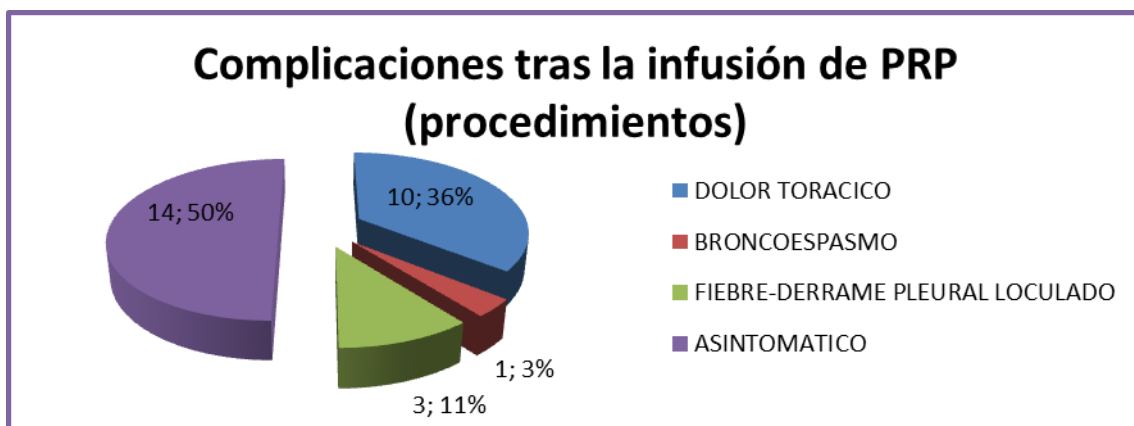


Gráfico 10. Complicaciones tras la infusión de PRP.

La complicación con derrame pleural loculado que precisó nuevo drenaje pleural y fibrinolíticos en 3 procedimientos de 28 con resolución del evento adverso, se asoció con dosis de PRP superiores a 170 mL (>200 mL en 2 de ellos), y los estudios microbiológicos fueron negativos en los tres casos.

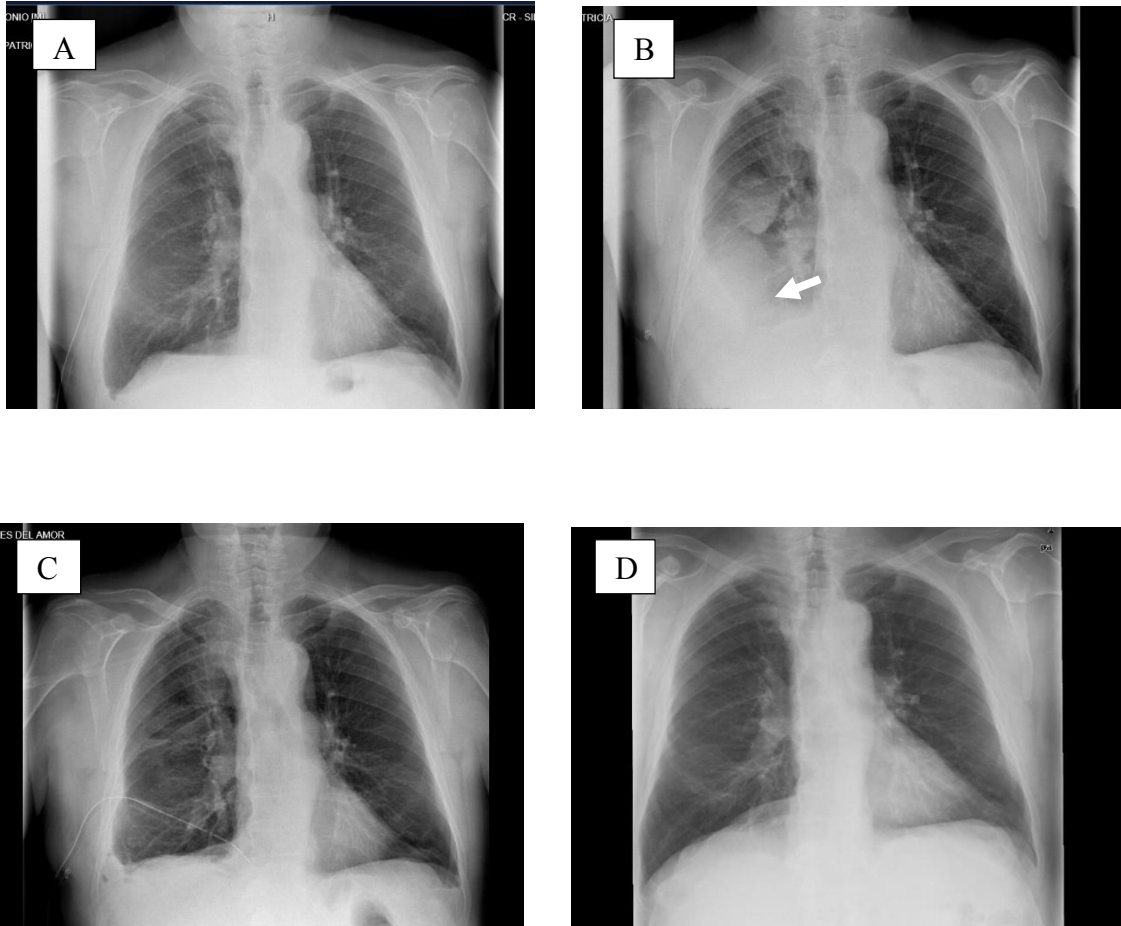


Figura 30. Caso clínico 17. A: Radiografía de tórax tras retirada de tubo postPRP a las 24 horas. B: Radiografía de tórax tras retirada de tubo postPRP a las 72 h postPRP. C: Radiografía de tórax con nuevo drenaje pleural y fibrinolíticos. D: Radiografía de tórax con resolución del cuadro al mes del alta.

Complicaciones según dosis de PRP: las complicaciones se dieron en todos los casos (2/2) con volumen superior a 200 mL, en 6/7 con volumen 150-200 mL y en 6/19 con volumen 120-150 mL (gráficos 11 y 12).

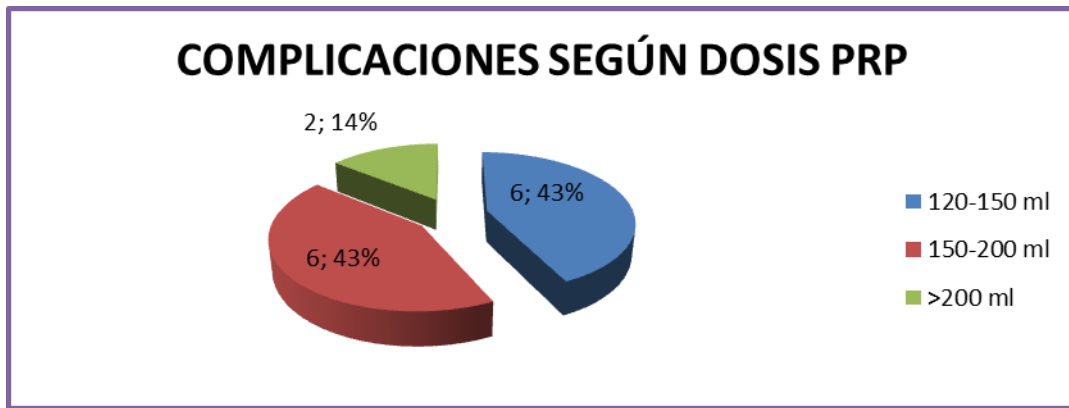


Gráfico 11. Frecuencia de complicaciones según volumen de PRP.

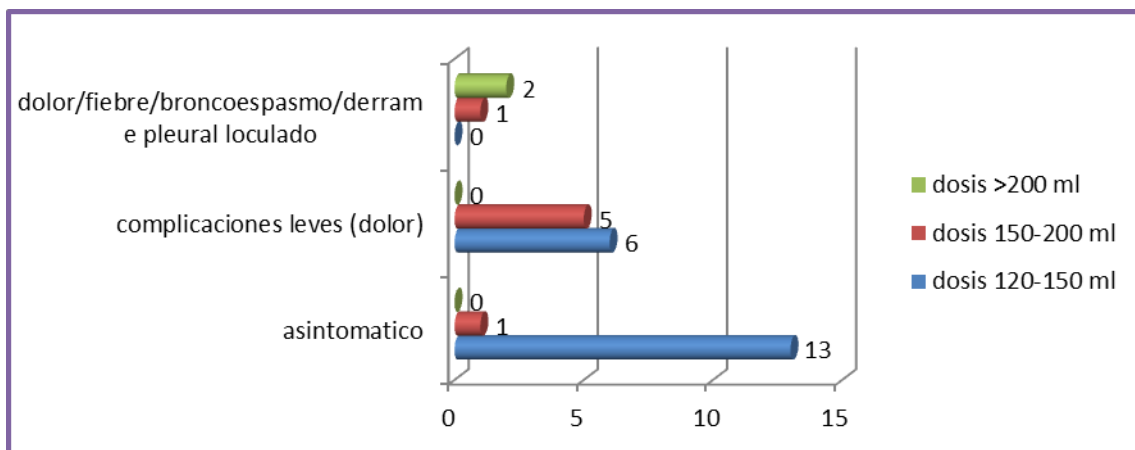


Gráfico 12. Complicaciones en relación con dosis de PRP.

Ante estos hallazgos, se ha planteado contrastar dichos hallazgos mediante el test de Chi-cuadrado (gráficos 13 y 14).

De estos datos se revela que la dosis de PRP por encima de 200 mL no es recomendable puesto que asocia mayor número de complicaciones importantes como el derrame pleural loculado con fiebre.

**Tabla cruzada VOLUMEN PRP-
COMPLICACIONES**

Recuento	VOLUMEN PRP	COMPLICACIONES		Total
		SI	NO	
	100-150	0	19	19
	151-200	1	6	7
	>200	2	0	2
Total		3	25	28

Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	19,040 ^a	2	,000
Razón de verosimilitud	13,326	2	,001
Asociación lineal por lineal	13,785	1	,000
N de casos válidos	28		

Tablas 10 y 11. Estadísticos procedentes de estudio SPSS para determinar la relación entre el volumen de PRP y la aparición de complicaciones.

V. RECIDIVAS

La tasa de recidivas en pacientes durante los primeros 6 meses fue del 13% (3/23 casos), que precisaron de drenaje pleural. Solo se repitió procedimiento en 2 de ellos. En relación con los procedimientos la tasa de recidiva a los 6 meses fue del 11% (gráfico 13) y a los 12 meses del 0% (gráfico 14).

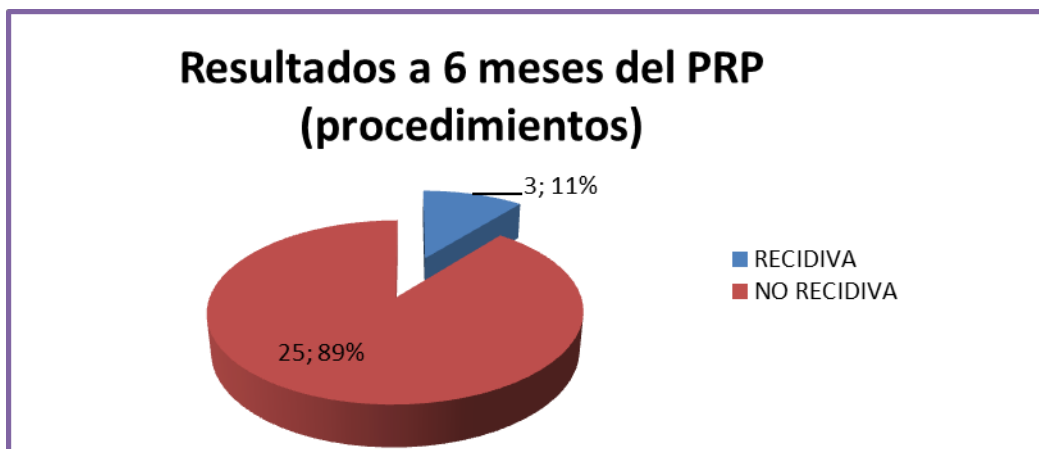


Gráfico 13. Frecuencia de recidiva a los 6 meses.

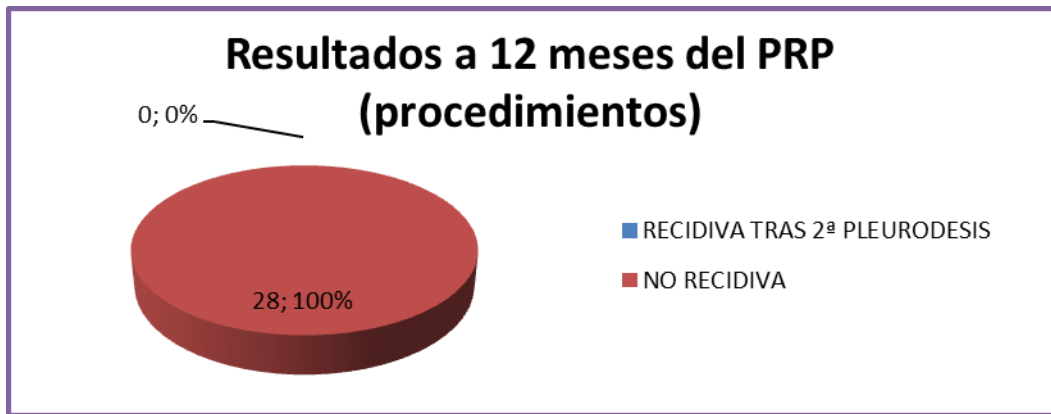


Gráfico 14. Frecuencia de recidiva a los 12 meses.

Por tanto, el efecto de la pleurodesis a los 6 meses fue del 89% y, a los 12 meses, en todos los casos excepto en un paciente que fue intervenido quirúrgicamente (96%).

La tasa de éxitos global de sellado de fuga (1 ó 2 procedimientos) y pleurodesis fue del 95,6% de los pacientes.

VI. MORTALIDAD

A fecha de cierre de estudio (abril de 2019), el seguimiento mínimo post-procedimiento ha sido de 12 meses y máximo de 51 meses, con una mediana de 29 meses, la mortalidad relacionada con el procedimiento fue 0% y la supervivencia global del 82,6%.

Las causas de éxitus fueron: edema agudo de pulmón (caso 1), progresión tumoral de carcinoma broncopulmonar previo (caso 6 y caso 10), neumonía nosocomial (caso 7) (gráfico 15).

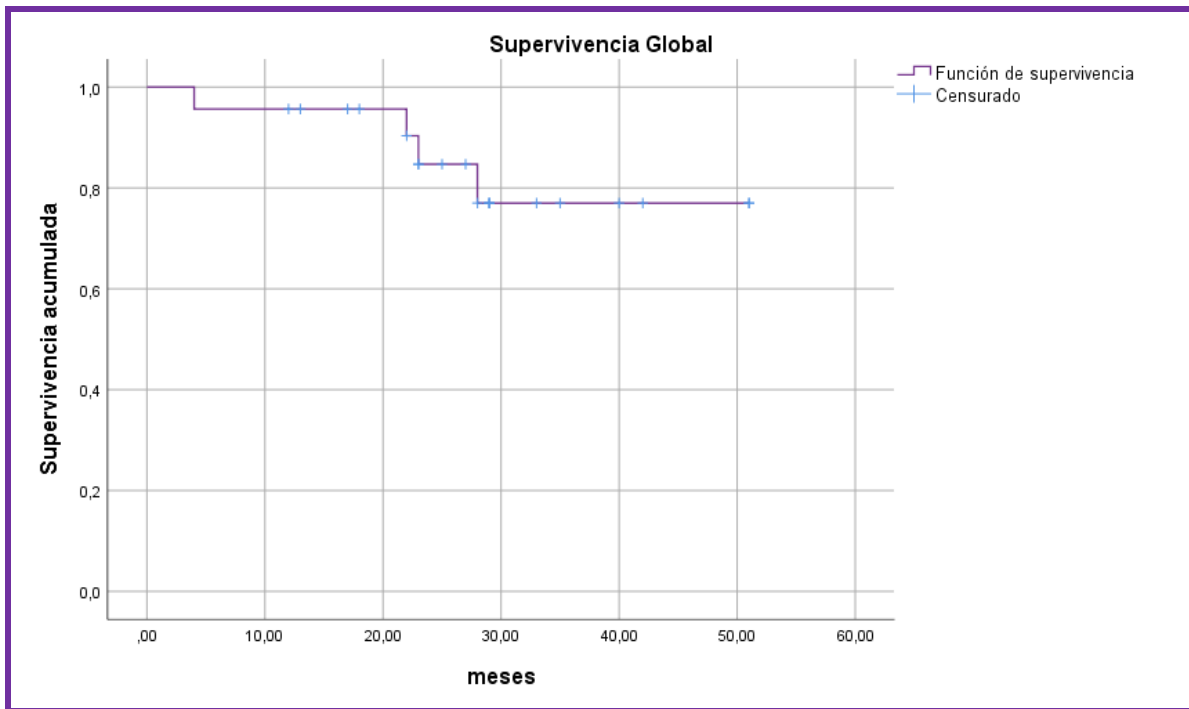


Gráfico 15. Curva de Supervivencia global.

VII. OTROS HALLAZGOS DESTACABLES

- Capacidad bactericida del PRP: en un paciente con aislamiento en líquido pleural de *Streptococcus agalactiae*, tras la administración intrapleurar de PRP, no presentó complicación infecciosa ni empiema (caso 1, fig 28).

- Inducción de fibrosis- sínfisis pleural con menor daño que el talco: en todos los pacientes a los que se administró PRP intrapleurar no se observaron en los TC de control del año ningún hallazgo radiológico de restricción, fibrosis extrapleurar o calcificación pleural.

- Presencia de factores tróficos en el PRP: los pacientes EPOC severos con oxigenoterapia, presentaron mejoría clínica subjetiva, con disminución de sus exacerbaciones y de los requerimientos de oxigenoterapia al menos en los primeros 12 meses tras la administración intrapleurar de PRP.

- Factores quimiotácticos de fibroblastos: en el paciente intervenido quirúrgicamente por fuga persistente tras la primera cirugía y la administración de una dosis de PRP intrapleural (caso clínico 14), se aprecia en la cavidad pleural un magma fibrinoide que anatomopatológicamente se observan fibroblastos (figs. 31 y 32). En el TC torácico de control al año se observó *restitutio ad integrum*.

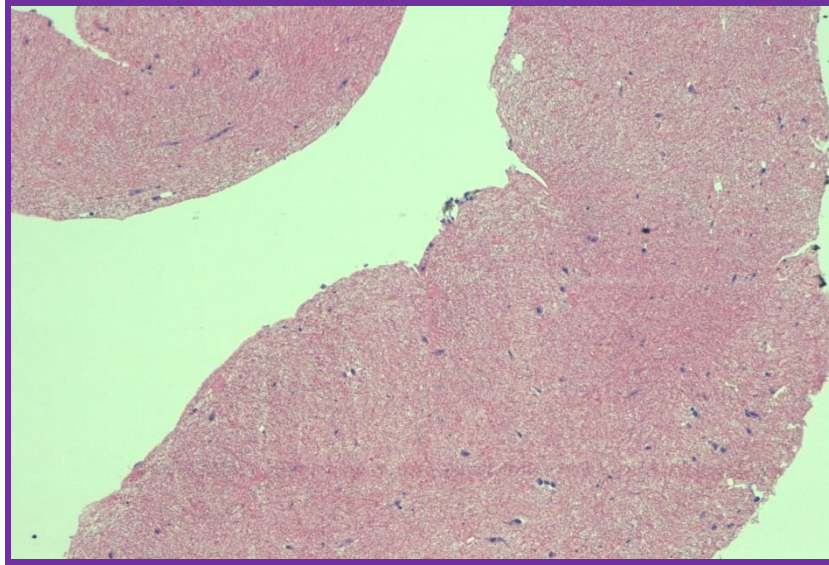


Fig 31. Imagen histológica de material fibrinoide eosinófilo (PRP inyectado en cavidad pleural) con fibroblastos aislados en su interior. Dato indirecto del reclutamiento fibroblástico secundario a los factores de crecimiento quimiotácticos de fibroblastos.

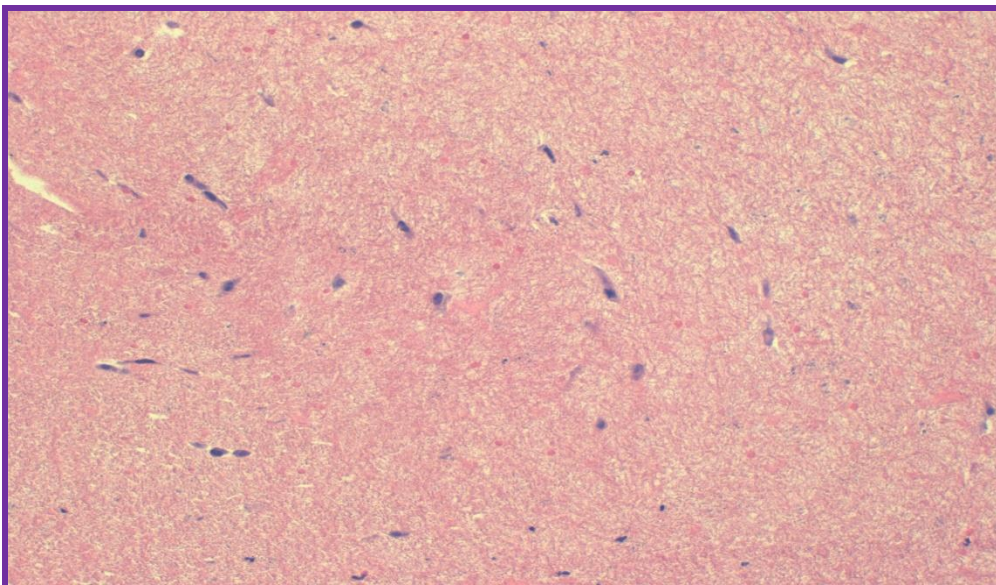


Fig 32. Visión al microscopio óptico: fibroblastos (elementos basófilos) inmersos en matriz proteinácea (eosinófila).

- En un paciente con toxicidad pulmonar generalizada (patrón intersticial micronodular) inducida por pembrolizumab como tratamiento ante recaída de carcinoma pulmonar previo, se observó mediante TC a los dos años de la administración de PRP (administrado en dos ocasiones por fuga persistente postoperatoria de NES) la preservación de los lóbulos superior derecho y medio (caso clínico 10, fig. 33).

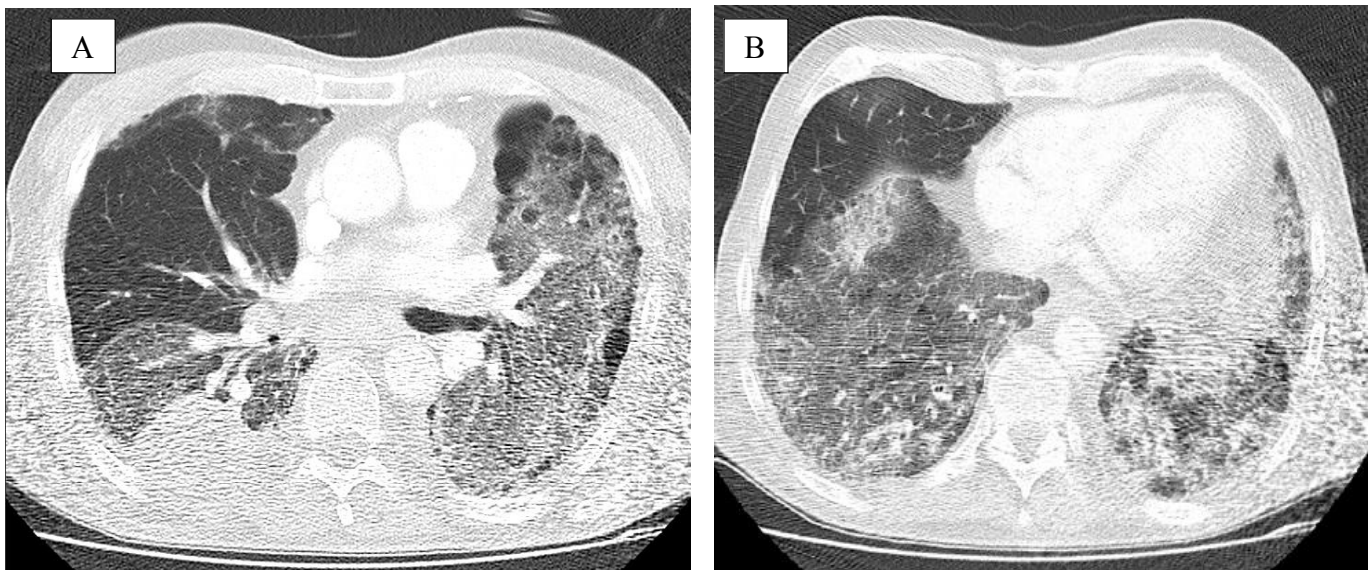


Fig. 33. Imágenes de TC torácico con masa en lóbulo inferior derecho y afectación difusa intersticial pulmonar en lóbulos superior izquierdo e inferiores bilaterales, con preservación de lóbulo superior derecho (A) y lóbulo medio (B).

DISCUSIÓN

D ISCUSIÓN

En los últimos años se ha retomado el manejo conservador del neumotórax basado en el principio de que el aire intrapleuraral no precisa necesariamente de una actitud agresiva y a que el manejo depende de los síntomas y no del tamaño del neumotórax⁴⁸. Este manejo conservador puede aplicarse en casos de ausencia de síntomas y un adecuado acceso a los servicios médicos en caso de deterioro clínico⁵⁵, como indica la BTS (2010). Por el contrario, la ACCP consenso Delphi (2001) recomienda un manejo agresivo con drenaje pleural en neumotórax mayores del 20% independientemente de la sintomatología⁶¹.

Sin embargo, el neumotórax espontáneo secundario, tiene con frecuencia una baja respuesta al tratamiento conservador, precisando de drenaje pleural en la mayoría de los casos, asociando frecuentemente fuga aérea prolongada o persistente¹⁴¹. Las altas tasas de recidiva del neumotórax tratado solo con drenaje (20-32%) nos indican la necesidad de generar pleurodesis^{142, 143}.

En general, y como venimos planteando, las opciones de tratamiento para el control de la fuga aérea y de las recidivas del neumotórax son muy similares: agentes esclerosantes a través del tubo de tórax o por videotoracoscopia; o abordaje quirúrgico para resutura-sellantes biológicos-pleurectomía mediante videotoracoscopia o toracotomía.

I. FUGA AÉREA PERSISTENTE

La fuga aérea persistente es una de las complicaciones postoperatorias más frecuentes y la principal indicación de cirugía en los pacientes con neumotórax espontáneo. La fuga aérea persistente puede producirse como complicación de un neumotórax (ya sea espontáneo o adquirido) o postoperatoria tras resección pulmonar²⁷. La mayoría de nuestros pacientes (70%) presentaron neumotórax espontáneo y sólo el 30% eran fugas postoperatorias.

La fuga aérea persistente se debe a la existencia de una comunicación anómala entre el parénquima pulmonar y el espacio pleural que perdura más de 5 ó 7 días a pesar de que la cavidad pleural se esté drenando de forma constante. Puede tener un origen diverso y su tratamiento, en el momento actual, sigue siendo un desafío¹⁰⁴. La cirugía con la reparación directa del daño pudiera ser el tratamiento de elección, pero no todos los pacientes pueden ser candidatos quirúrgicos debido a su situación clínica general²⁷. Esta complicación suele condicionar largas estancias hospitalarias, aumenta el número de infecciones respiratorias, empiema y trombosis venosa profunda¹⁴⁴.

Se han publicado tasas similares de fuga aérea persistente mayor de 7 días, tras lobectomías (15,2% de 197 pacientes, por Rice *et al*)¹⁴⁴ y tras resecciones en cuña por CVT en pacientes con neumotórax (14,8% de 182 pacientes, por Lang-Lazdunski *et al*)¹⁴⁵.

Según Cerfolio²⁷, la mayoría de las fugas postoperatorias son espiratorias solamente, siendo predictores de fuga aérea postoperatoria: un bajo índice de Tiffenau, edad avanzada, aumento de la ratio RV/TLC, el aumento del volumen residual y una CRF aumentada, por lo que recomienda el talcaje en *slurry* cuando persiste más allá del día 4°.

Se han descrito tratamiento mediante procedimientos conservadores, como la conexión del drenaje a sistemas valvulares como la válvula de Heimlich o Pneumostat[®], o más agresivos, como el empleo de agentes químicos o sangre autóloga para inducir pleurodesis¹⁰⁴, la reintervención quirúrgica para reparación, resutura e instilación de pegamentos o sellantes biosintéticos¹⁴⁶ e incluso la instilación en forma de gel de PRP para control de un caso de fuga aérea postoperatoria⁷⁹. En el momento actual no hay estudios con la suficiente evidencia científica que nos permitan generar una norma para el manejo de las fugas aéreas. Las técnicas son aplicadas según experiencia o a criterio del cirujano, con el fin de conseguir el cese de la fuga y la pleurodesis o sínfisis pleural. Para ello, es necesaria la resolución del neumotórax

con expansión pulmonar completa¹⁴⁷, siendo el talco un agente esclerosante muy eficaz pero con un efecto tardío, alrededor de 4 semanas¹⁴⁸.

En relación al manejo conservador de la fuga aérea con dispositivos portátiles, se registran 5 estudios retrospectivos con válvula de Heimlich¹⁴⁹, en ellos se muestra que pacientes con fuga aérea persistente postoperatoria son alta hospitalaria al 4º o 5º postoperatorio con dispositivos portátiles con control ambulatorio cada 3-5 días. Los tubos suelen ser retirados entre el 4º y el 11º día e incluso uno de los estudios revela la posibilidad de retirar el drenaje incluso con presencia de fuga aérea y neumotórax a los 17 días del postoperatorio. En nuestra serie, en 10 pacientes se pudo retirar el tubo de drenaje tras la pleurodesis a las 24 h mientras que en los otros 13 pacientes, se les colocó válvula unidireccional o de Heimlich, con una mediana de duración de 8 días (4-32 días).

II. PLEURODESIS QUÍMICA

La pleurodesis química, bien a través de VTC o a través del tubo de tórax, suele prevenir de forma satisfactoria la recurrencia del NEP y NES. Sin embargo, la VTC con pleurodesis química tiene beneficios sobre la pleurodesis química a través del tubo de tórax porque permite la inspección y la resección de las bullas subpleurales, simultáneamente. Por el contrario, la pleurodesis mecánica mediante VTC, aunque requiere mayor estancia hospitalaria, no expone al paciente a riesgos relacionados con el talco. La evidencia sugiere unos resultados similares cuando se comparan la VTC con la pleurodesis química en relación con la reducción en el número de recurrencias^{150, 151}. En nuestra serie, todos los procedimientos de pleurodesis se realizaron a través de tubo de tórax.

Se han utilizado numerosas sustancias y compuestos químicos irritantes como agentes inductores de pleurodesis: talco, tetraciclinas, minociclinas, doxiciclina, nitrato de plata,

povidona yodada (eficacia alrededor del 86 al 96%)^{94, 152}, bleomicina, *Corynebacterium parvum* con acetato de metilprednisolona, eritromicina, fluoracilo, interferón β , sangre autóloga, mitomicina C, cisplatino, citarabina, doxorubicina, etopósido, OK-432 (*Streptococcus pyogenes* A3)^{153, 154, 155, 156, 157} e incluso suero glucosado al 50% con reacciones adversas graves¹⁵⁸. En nuestro estudio, se pudo realizar pleurodesis con PRP en 5 casos que previamente habían sido sometidos a pleurodesis con talco que presentaban fuga aérea grado 4 de Cerfolio, sin reacciones adversas añadidas.

Cobanoglu *et al*, basan su trabajo de 2009¹⁰⁵ en los tres principales agentes químicos para inducir pleurodesis: el talco, las tetraciclinas y la sangre autóloga. El talco es el más efectivo y el más comúnmente usado^{156, 157}, y debe su mayor efectividad por el efecto inflamatorio, a través de la migración de los neutrófilos mediada por interleukinas y la infiltración por monocitos¹⁰⁴, con una efectividad del talcaje de más del 90%^{157, 159}. De acuerdo con Macoviak *et al*¹⁴⁷, las tetraciclinas sólo producen reacción inflamatoria y fibrosis sin efecto parche, con una eficacia del 50%, aproximadamente^{100, 118} y con recurrencias entre el 13-35%. Sin embargo, algunos clínicos las prefieren al talco para enfermos jóvenes con neumotórax^{81, 160}. El mecanismo por el que la sangre pueda ser útil en el manejo de la fuga aérea persistente es doble, por un lado, cierra las pequeñas fugas aéreas por la formación de un coágulo y por otro, la actividad fibrogénica de la sangre en la cavidad pleural que induce inflamación e irritación de ambas pleuras^{99, 104}. El resto de agentes químicos, incluido el talco, inducen inflamación y fibrosis, pero no efecto parche¹⁰⁴.

Atendiendo a los efectos de la sangre en el tratamiento de la fuga aérea, el uso del PRP, como factor biológico generador del tapón fibrinoplaquetario inicial para control de la fuga y como principal componente sanguíneo responsable en el proceso de cicatrización y fibrosis. Además tiene la propiedad de modular y ayudar a la reparación de los tejidos pleuropulmonares de forma directa e indirecta a través de la inducción de bioseñales y mediadores del proceso de la

inflamación y de la fibrosis, como pudimos observar en el caso clínico 17. Presenta las ventajas de ser un componente natural, fisiológico, autólogo y de fácil adquisición, que permite su empleo de forma ilimitada hasta conseguir resultados.

En general, puede decirse que el problema del neumotórax radica en el cierre de la fuga aérea que mantiene la situación de hiperpresión pleural con mayor o menor repercusión clínica y radiológica, que obliga a mantener el drenaje pleural y en la elevada tasa de recurrencias que precisa de procedimiento para conseguir pleurodesis. De nuestros datos puede deducirse que mediante el empleo del PRP hemos conseguido dos objetivos: el sellado de la fuga aérea en el 96% y disminuir las recurrencias mediante el efecto de pleurodesis en un 87% de los pacientes con una sola dosis de PRP.

En relación con el momento adecuado para indicar la pleurodesis, son muchos los autores que señalan el tiempo de aplicabilidad frecuentemente en 7 días. Puede tratarse de una premisa basada en la definición de fuga aérea persistente, pudiendo ser variable, ajustándose a las necesidades o requerimientos específicos de cada paciente. En nuestro estudio nos hemos intentado ceñir a los 7 días en la mayoría de los casos. La disponibilidad y procesamiento del PRP, el estudio virológico previo y la situación individual de cada paciente nos ha condicionado el momento de aplicabilidad del PRP.

En cuanto a la preparación del paciente para pleurodesis química, debe revisarse la medicación previa de cada paciente¹⁶¹. El uso concomitante de corticoides puede disminuir el éxito de la pleurodesis, ya que ésta precisa de inflamación pleural y estos son potentes antiinflamatorios¹⁶¹. Aunque pueda pensarse que los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) interfieren en el proceso de pleurodesis, se ha publicado un estudio¹⁶² en el que no se demuestran efectos negativos secundarios a los AINES. Algunos autores recomiendan disminuir la dosis de glucocorticoides 24-48 horas previo a la pleurodesis¹⁶¹. Nuestros pacientes, en general, tanto aquellos con fuga postoperatoria como los neumotórax con drenaje, suelen estar medicados para

el control del dolor con perfusión de AINEs o metamizol. No suele ser preciso revertir las dosis anticoagulantes para la pleurodesis química, si bien, es preciso para la colocación del drenaje por el riesgo de hemorragia¹⁶¹. En nuestro caso, el uso de antiagregantes puede condicionar la inactivación plaquetaria, por lo que es recomendable su suspensión. Probablemente fueron causa de fracaso terapéutico de la primera pleurodesis en el caso 22. Tras la recidiva del neumotórax en menos de 15 días, se suspendió el antiagregante (ácido acetilsalicílico) y se programó la segunda pleurodesis con PRP a los 8 días, con éxito hasta la fecha (16 meses de seguimiento).

En cuanto al procedimiento a través del tubo de tórax, generalmente, la pleurodesis se indica cuando el pulmón está expandido; para ello es necesario drenar el espacio pleural mediante un catéter o tubo pleural¹⁶¹. Como hemos visto en la introducción, el diámetro de los tubos sigue siendo un tema controvertido¹⁶¹. Para algunos autores¹⁶² el calibre del tubo puede ser un factor condicionante de fracasos en el manejo del derrame pleural, pero dada la mejor tolerancia clínica a los drenajes de pequeño calibre e incluso a los tunelizados, son cada vez son más utilizados¹⁶¹. En nuestro estudio hemos empleado drenajes de calibre 20, 24 y 28 Fr, dependiendo de los casos, descartando el uso de tubos de calibre inferior a 20 Fr por ser insuficientes bajo nuestro criterio para drenar de forma adecuada el espacio pleural y por presentar un riesgo elevado de obstrucción.

Dado que la pleurodesis química es un proceso doloroso, puede precisar frecuentemente del empleo de opioides y ansiolíticos como premedicación para control del dolor durante el procedimiento. Además, la guía de la BTS⁴⁸ recomienda la instilación previa intrapleural de lidocaína (3 mg/Kg) justo antes de la administración del esclerosante; siendo preciso mantener la analgesia postprocedimiento. Dado que nuestro procedimiento suele ser bien tolerado, no se ha considerado necesaria la instilación de lidocaína. La premedicación con paracetamol (1 g intravenoso) y corticoides (hidrocortisona 100 mg) se empezó a utilizar tras detectar las

primeras complicaciones (dolor pleurítico, broncoespasmo) en pacientes de mayor susceptibilidad (EPOC).

Cuando se administra sangre autóloga o en nuestro caso, el PRP, no es estrictamente necesario que el pulmón esté expandido¹⁰⁴. Si hemos observado que es importante que el tubo de drenaje esté bien posicionado con respecto a la cámara pleural y/o la fuga aérea. En nuestra experiencia, se recomienda mantener al paciente encamado durante dos horas con el fin de distribuir el PRP en la cavidad pleural. Se mantiene la aspiración al menos 24 h tras la instilación del esclerosante. En caso de persistir la fuga, se mantiene dos días con aspiración y al tercer día se conecta válvula Pneumostat[®] si el pulmón se mantiene expandido. En caso de no expansión, se mantiene aspiración. En ausencia de fuga en pacientes EPOC severos y/o bajo ventilación mecánica no invasiva (BIPAP, CPAP) se mantiene el drenaje conectado a válvula unidireccional como medida preventiva al menos durante 48 h. Tras comprobarse ausencia de fuga y expansión pulmonar en control radiológico, se retira el drenaje pleural al 3º- 4º día. En base a nuestros hallazgos, debemos puntualizar que aunque pueda apreciarse un cese de la fuga en pocas horas tras su administración, o incluso a las 24 h, la ausencia de expansión en la radiografía de control a las 2 h es un dato sugestivo de reaparición de fuga. Por ello debe chequearse la permeabilidad del drenaje en varias ocasiones y en todos los casos. Sólo la ausencia de fuga con drenaje permeable y expansión pulmonar completa en la radiografía de tórax son garantía de éxito del sellado de la fuga. Es por ello que habitualmente se mantiene el drenaje mínimo 24 h.

Si a los 8 días persiste la fuga, dependiendo de la complejidad del caso se opta por las siguientes opciones: si la fuga es de alto flujo se valora la intervención quirúrgica o se mantiene el drenaje aspirativo, puede valorarse repetir PRP; en caso de disminuir el grado de fuga, se puede conectar el drenaje a válvula unidireccional tipo Pneumostat[®].

Aunque no es objeto de este estudio, se ha apreciado disminución en el número de los días de fuga en pacientes postlobectomía con fuga de alto flujo conectados a válvula Pneumostat[®] a los

que se les ha administrado PRP en comparación con los que no han sido tratados. Estos hallazgos nos parecen de tal interés que pensamos nos permitirán nuevos estudios para confirmarlo.

III. COMPLICACIONES DE LA PLEURODESIS QUÍMICA

Las complicaciones que aparecen con más frecuencia tras la pleurodesis química son: fiebre, dolor y síntomas gastrointestinales^{161, 163}. Menos frecuentes son fallo respiratorio, complicaciones cardiovasculares (arritmias, el infarto de miocardio, el fallo cardíaco, el dolor torácico o la hipotensión), respuesta inflamatoria sistémica, empiema, pérdida de volumen toracopulmonar, diseminación de agente químico¹⁶¹. La mayoría de estas complicaciones están relacionadas con el proceso de esclerosis y probablemente ocurran con todos los esclerosantes, como el talco, cuya exposición sistémica aumenta cuando se superan los 5 g¹⁶¹.

El dolor puede ser tratado con opiáceos, y si es necesario, con AINEs, que no disminuyen la tasa de éxito de la pleurodesis¹⁶².

El empiema bacteriano se ha documentado con el talco mediante *slurry* con una incidencia entre 0-11%, con talco *poudrage* 0-3% y raramente con tetraciclinas^{163, 164}.

La reacción inflamatoria sistémica leve-moderada es común tras pleurodesis siendo significativo el aumento de temperatura, leucocitosis y elevación de la proteína C reactiva cuando se administra el talco vía toracoscópica (*poudrage*) en comparación con la cirugía videotoracoscópica sin talcaje¹⁶⁵.

En el momento actual, el riesgo de mesotelioma está minimizado tras la eliminación del amianto de los polvos de talco¹⁰⁴.

En relación a nuestro estudio no se registraron complicaciones graves, la tasa de complicaciones leves-moderadas fue del 50%, destacando como complicaciones leves el dolor

torácico (36%) y broncoespasmo (3%) y como complicaciones moderadas la aparición de fiebre y derrame pleural loculado en un 11%, coincidiendo con dosis superiores a 150 mL, siendo estadísticamente significativa la asociación entre complicaciones y dosis de PRP mayor de 200 mL.

La inducción a la formación de líquido pleural está descrita en estudios experimentales con animales realizados por el grupo de Light cuando inyecta TGF- β 2 para inducir pleurodesis^{95, 96, 166}. Desconocemos si nuestros hallazgos se debieron a una mayor dosis de PRP que no pudo ser reabsorbida o drenada a nivel pleural o a este efecto de irritación pleural y formación de líquido.

En nuestro trabajo se objetiva que la administración de PRP en dosis repetidas es factible y sin complicaciones relevantes (5 pacientes: 3 casos por fuga y 2 casos por recidiva).

Los pacientes que presentaron derrame pleural loculado que precisaron nuevo drenaje y fibrinolíticos intrapleurales no se consideraron fracasos de la técnica ya que como hemos desarrollado previamente, el proceso está mediado por un sistema de segundos mensajeros, de modo que aunque los factores de crecimiento del PRP hayan desaparecido del medio, su acción continua a través de la activación de segundos mensajeros que inducen la transducción de señales¹²⁴.

IV. PLEURODESIS CON SANGRE AUTÓLOGA

El uso en la pleurodesis de la sangre autóloga ha sido descrito como un tratamiento sencillo, barato y seguro para el tratamiento de la fuga aérea persistente en el neumotórax secundario^{99, 100, 108, 109} y para la fuga postoperatoria^{78, 100} con tasas de éxito entre el 59 y el 100%. Se ha comprobado su éxito incluso en casos de ausencia de expansión pulmonar^{109, 167}. Aunque la fiebre, el derrame pleural y el empiema han sido descritos cuando se emplea la sangre autóloga,

hay muchas publicaciones que dicen que es el método más seguro para conseguir pleurodesis en fuga aérea postoperatoria y en neumotórax espontáneo^{113, 114, 115, 168, 169}. En el caso específico de la sangre y en el nuestro que utilizamos un componente sanguíneo (PRP), la obstrucción del drenaje o tubo pleural es un problema muy importante. Es por ello, que recomendamos el cuidado y el correcto manejo del drenaje y pensamos que es importante el calibre del tubo (no recomendando tubos inferiores a 20 Fr por el alto riesgo de coagulación). Los autores que emplean sangre recomiendan que se haga lentamente con el fin de no provocar su coagulación inmediata, ya que se trata de sangre total recién extraída sin anticoagulante. Cabe destacar que, al igual que nosotros, hay algunos autores que recomiendan enjuagar o lavar el tubo con suero salino tras finalizar la instilación del producto sanguíneo^{99, 167} con el fin de evitar el neumotórax a tensión¹¹⁴.

Al igual que para Dumiere¹⁰⁰ y Cagirici¹⁰⁸, para Cobanoglu¹⁰⁴ es importante la cantidad de sangre administrada, situándose en alrededor de 50 mL, en una sola inyección, ya que piensan que puede aumentar la incidencia de infecciones pleurales al aumentar la manipulación de la cavidad pleural. Otros autores (Andreotti, Droghetti, entre otros)^{102, 113} emplean dosis mayores de sangre y repiten procedimiento hasta conseguir efecto deseado. En nuestra serie de pacientes concluimos que un volumen superior a 150 mL se asocia con mayor incidencia de complicaciones moderadas, y volúmenes de alrededor de 120-140 mL nos permitían con una mayor tolerabilidad alcanzar resultados satisfactorios.

En cuanto al tiempo para conseguir el cese de la fuga, como hemos visto, algunos estudios como el de Lang-Lazdunki y Coonar¹¹⁰ revelan un cese de fuga aérea en las primeras 12 h con sangre en el 72,7% y del 100% a las 48 horas. Este cese se debe al efecto parche-coágulo de la sangre¹⁰⁴. En las publicaciones se ha considerado éxito, incluso cuando el pulmón no está expandido^{99, 100, 108, 114}. En nuestro estudio, a pesar de tener ausencia de fuga a las 24 h en

prácticamente la mitad de los casos, hemos preferido mantener el drenaje pleural conectado a válvula unidireccional en casos con enfermedad pulmonar de base y ventilación no invasiva.

V. PAPEL DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN EL CONTROL DE LA FUGA AÉREA

Existe una amplia experiencia con el PRP en patología osteoarticular, odontológica y en regeneración de heridas. Sin embargo, son escasos los trabajos publicados de aplicabilidad del PRP en patología respiratoria. En 2006, Tao *et al*, publican un estudio experimental en perros de cierre de fístula broncopleurales con una matriz colágena¹⁷⁰, algunos de ellos asociados a PRP con resultados favorables.

En 2010, Andreetti *et al*⁹ publican un caso clínico tratado con PRP-gel para cierre de fuga aérea postoperatoria asociada a ausencia de expansión pulmonar con buenos resultados. Los autores describen un procedimiento de obtención por centrifugación del plasma similar al nuestro y preparan el gel sobre malla de fibrina; administran 7.5 mL del gel PRP autólogo través del tubo de tórax cada 72 h en 3 ocasiones; después de la tercera aplicación, se comprueba la ausencia de fuga aérea, concluyendo que el PRP-gel es un agente eficaz, seguro y barato. Pudiendo ser considerado como una opción terapéutica válida en pacientes con fuga aérea y en ausencia de expansión completa pulmonar. También en 2010, el grupo de Venuta publica su experiencia, con éxito, en 12 pacientes con fuga aérea postoperatoria persistente con plasma rico en plaquetas leucocitario en forma de gel¹⁶⁵. En 2014, Rioseco *et al*¹²⁵ describen el uso de PRP en patología respiratoria mostrando las aportaciones del PRP a la resolución de situaciones complejas en cirugía torácica con inyección intrabronquial de PRP en fístula traqueoesofágica, en un caso de hemoptisis masiva, y en un caso de fuga aérea prolongada en

paciente VIH con *Pneumocystis jirovecii*, al que administraron 300 mL de PRP a través del drenaje pleural, con resolución de la fuga al 3º día, siendo retirado el drenaje pleural.

Aunque debemos tener en cuenta las limitaciones de nuestro estudio, en relación al número de pacientes tratados mediante pleurodesis con PRP, es el estudio con mayor número de casos (28 procedimientos en 23 pacientes) publicado mediante este procedimiento hasta la fecha.

La técnica de obtención de PRP descrita por estos autores es similar a la nuestra, tras la extracción de sangre venosa del paciente con citrato de sodio, y obtención del PRP mediante centrifugación. Posteriormente se activan las plaquetas con cloruro de calcio que transforma la protrombina endógena en trombina, la que a su vez, determina la transformación del fibrinógeno en una malla de fibrina bajo la cual se agregan las plaquetas. Con ello se genera un agregado de plaquetas insertas en una malla de fibrina, que suprime el uso de trombina bovina cuya utilización es indispensable cuando se trabaja con los adhesivos de fibrina clásicos y desaparece el riesgo asociado al no introducir ningún componente exógeno al paciente. Se induce entonces de esta forma la degranulación de los gránulos alfa plaquetarios, con su rico contenido en factores de crecimiento. Bajo este formato, puede administrarse mediante inyección en el tejido dañado, instilación a través del tubo o pulverización a través de una sonda. Por otra parte, se puede activar in situ las plaquetas y así acelerar el proceso mediante una sonda de doble lumen; a través de uno de sus lúmenes se administra el PRP y a través del segundo, el cloruro de calcio¹²⁵. En nuestro estudio, la activación del PRP se realizó a pie de cama del paciente, añadiendo el cloruro de calcio a la jeringa del PRP justo antes de su instilación a través del drenaje pleural, con el fin de que no se coagule en el tubo de tórax, sino en el interior de la cavidad pleural. La aparición de derrame pleural loculado complicado en tres casos consecutivos nos indujo a disminuir la dosis de PRP (máximo 150 mL) así como la

cantidad de cloruro cálcico, administrándose los últimos 40-50 mL sin activar, evitándose así la obstrucción de la luz del drenaje pleural.

Se ha demostrado que el aumento de concentración de plaquetas en el PRP para que sea efectivo, debe ser al menos de 1×10^9 /mL de plasma ya que cantidades menores disminuyen su eficacia y por otro lado, cantidades mayores no aumentan significativamente su efecto¹²⁵. En nuestra serie no hemos podido determinar con potencia estadística suficiente si existe relación entre las cifras de plaquetas infundidas y el resultado obtenido en el sellado de la fuga aérea. Es importante conocer si los métodos de obtención de PRP logran realmente esa concentración de plaquetas por un lado y por otra parte si estas exhiben la concentración de factores de crecimiento que se preconiza como útiles. Como vimos en la introducción, en el trabajo de Jeon Woo Lee *et al*²⁹ se hallaron niveles de TGF- β 2,55 veces superiores en el PRP que en la sangre total. Según los trabajos del grupo de Light, aparte de su capacidad inmunomoduladora¹⁷¹, destaca las propiedades del TGF- β como agente sinfisante pleural^{97, 148, 166, 172, 173}. En ellos, se demuestra que TGF- β 2 produce pleurodesis más rápido que el talco induciendo menor daño agudo pleural y mayor deposición de colágeno y fibrosis en un estudio experimental con conejos⁹⁷ con dosis de talco cinco veces superiores a las utilizadas en humanos. En este estudio, se comprueba que TGF- β 2 estimula la producción de matriz extracelular y la síntesis de colágeno dentro de las primeras 24 h postinyección, aumentando transitoriamente la producción de derrame pleural (ya que desaparece al 4º día) a través de su efecto positivo en la producción de VEGF, responsable del aumento de la permeabilidad vascular¹⁷¹. Estos hallazgos podrían aclarar la presencia de un pequeño derrame pleural visualizado en todos los casos, a pesar de reconectar la aspiración al drenaje tras 2 h de su administración intrapleural, generalmente asintomático y con resolución espontánea, menos en 3 de los casos en los que el volumen de PRP superaba 170 mL.

VI. TRATAMIENTO DEL NEUMOTÓRAX

Se estima una tasa de recidivas del NEP entre el 16-52%⁵⁰ y del NES entre el 40-56%^{51, 52}. Habitualmente, la recidiva se produce durante los 6 meses posteriores al primer episodio¹⁷⁴. Sadikot *et al*⁶⁴, que siguieron durante 54 meses a 153 pacientes con NEP, observaron una tasa de recurrencia del 39% durante el primer año, y un 15% del total de NEP desarrolló neumotórax contralateral. La recurrencia del neumotórax espontáneo únicamente tratado con drenaje es del 26,1-50,1% según los estudios¹⁷⁵. La pleurodesis con talco por videotoracosopia (*poudrage*) presenta menor tasa de recurrencia (5,6% y el 16,1% en largas series de casos publicadas)¹⁷⁵ cuando se la compara con el drenaje solo. Estos dos estudios Tschopp *et al*⁸² y Verschoof *et al*⁷⁶ muestran unas recurrencias del 5,1% y 2,6% con OR 0,10 (95% CI 0,03 a 0,38) y 0,08 (95% CI 0,01 a 0,69), respectivamente, cuando se compara *el poudrage* con drenaje solo. Sin embargo, los datos desprendidos de las series de casos recientemente publicadas muestran una tasa de recurrencia mayor (9.5% y 10.2%)¹⁷⁵. Cuando el talco se emplea durante el procedimiento quirúrgico, habitualmente videotoracosopia, la recurrencia parece ser inferior (entre el 0% y 3,2%) y parece que el añadir talco al procedimiento quirúrgico contribuye a disminuir la recurrencia cuando se compara la bullectomía por VTC, con el drenaje o la abrasión pleural sola¹⁷⁵. No hay estudios que comparen bullectomía por VTC y pleurectomía con bullectomía por VTC y pleurodesis con talco¹⁷⁵.

En relación al talcaje mediante *slurry* para el neumotórax secundario se describe una tasa de recurrencias entre el 21%¹⁶³ y el 0%¹⁷, según los estudios.

La pleurodesis con sangre autóloga en pacientes con fuga persistente con deterioro clínico general no candidatos a cirugía consigue aproximadamente una recurrencia del 16%⁹⁹. En cuanto al porcentaje de recidivas cuando se realiza la pleurodesis con PRP, hemos observado, que la tasa de recurrencias se produce en los primeros 6 meses, 9% en nuestra serie, precisando

solo drenaje pleural en un caso y 2° dosis de PRP en dos de los tres casos; sin registrarse recidiva tras 14 meses de seguimiento mínimo, siendo del 0% a los 12 meses.

Los datos de nuestro estudio muestran que se consiguió la resolución de la fuga tras una primera dosis de PRP en el 82,6% de los pacientes, con una tasa de recaída del 10,5% en estos pacientes. La tasa de intervenciones quirúrgicas por fuga persistente tras la primera dosis de PRP fue del 13%. La tasa de sellado de fuga con una o dos dosis de PRP fue del 96% de los procedimientos.

De estos datos se desprende que nuestros hallazgos pueden ser superponibles a los encontrados con los diferentes métodos empleados en pleurodesis química (talcaje, sangre autóloga) en el resto de series publicadas. La tasa de éxitos global mediante pleurodesis con PRP fue del 95,6% de los pacientes.

Los resultados obtenidos nos ofrecen la posibilidad de continuar investigando cuál es el papel del PRP en la inducción de fibrosis pleural. El estudio en profundidad de las propiedades de los FC plaquetarios en el PRP y en el líquido pleural podría ayudar a su comprensión.

La oportunidad de proporcionar a los pacientes con neumotórax primario o secundario un tratamiento definitivo tras el primer episodio de neumotórax mediante un método ortobiológico para generar pleurodesis, pensamos, podría evitar cirugías y/o la administración de agentes químicos irritantes, y aun controvertidos, como el talco.

C ONCLUSIONES

C

ONCLUSIONES

La interpretación de los resultados de nuestra experiencia con el plasma rico en plaquetas como agente sellante de fuga aérea y de pleurodesis nos permite concluir:

1. La pleurodesis con plasma rico en plaquetas a través de tubo de drenaje pleural es un procedimiento factible, seguro y eficaz.
2. La pleurodesis con plasma rico en plaquetas a través de tubo de drenaje pleural disminuye la tasa de reintervenciones quirúrgicas mediante el sellado de la fuga aérea en pacientes con fuga aérea postoperatoria persistente.
3. La pleurodesis con plasma rico en plaquetas a través de tubo de drenaje pleural disminuye la tasa de intervenciones quirúrgicas y recidiva de neumotórax espontáneo.
4. El plasma rico en plaquetas puede emplearse como agente esclerosante alternativo a los agentes químicos habituales y como coadyuvante en casos complejos.
5. El plasma rico en plaquetas puede emplearse de forma repetida como agente esclerosante hasta conseguir el efecto deseado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moya Amorós J, Serrano Piñol T, y otros. Anatomía y embriología pleural. En: E. Panamericana . Patología de la Pleura. Madrid; 2013. p. 3–12.
2. Rodríguez P, Freixenet J, López Artalejo A. Embriología y Anatomía de la pleura. En: Fernández Fau L, editor. Tratado de Cirugía Torácica Vol 1 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Editores Médicos S.A.; 2010. p. 57–63.
3. Gálvez Muñoz C, González Fernández MJ, Mafé Madueño JJ y otros. Histología pleural. En: E. Panamericana. Patología de la Pleura. 2013. p. 13–21.
4. Remero Díaz JL, Embún Flor R y otros. Espacios pleurales y presión pleural. En: E. Panamericana. Patología de la Pleura. 2013. p. 23–8.
5. Sales Badía JG, Jordá Aragón C. Fisiología y composición del líquido pleural. En: E. Panamericana. Patología de la Pleura. Madrid. 2013. p. 29–33.
6. Peñalver Mellado C, Lorenzo Cruz M. Neumotórax. En: Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Neumología. Madrid. Ed. Ergón; 2005. p. 665–74.
7. Ramírez González JA, Ramírez Perdomo P, Ramírez Perdomo S. Anatomía y Embriología de los pulmones. En: Fernández Fau L, editor. Tratado de Cirugía Torácica Vol 1 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Editores Médicos S.A.; 2010. p. 99–118.
8. Muñoz X, Roca O. Mecánica respiratoria. En: Fernández Fau L, editor. Tratado de Cirugía Torácica Vol 1 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Editores Médicos S.A.; 2010. p. 161–71.
9. Galán Gil G, Martínez Pitarch MD y otros. Epidemiología de las enfermedades pleurales. En: Editorial panamericana. Patología de la Pleura. Madrid; 2013. p. 37–46.
10. Gigirey Castro O, Carvajal Carrasco AF y otros. Signos y síntomas de las enfermedades pleurales. En: E. Panamericana. Patología de la Pleura. Madrid; 2013. p. 47–58.
11. Gutierrez Chacoff J, Barnés Navarro D y otros. Radiología simple de la pleura. En: E. Panamericana . Patología de la Pleura. Madrid; 2013. p. 61–71.
12. Rubio Garay MM, Baldó Baldó X y otros. La tomografía computarizada en las enfermedades pleurales. En: E. Panamericana. Patología de la Pleura. Madrid; 2013. p. 73–84.
13. Trujillo Reyes JC, Saumench Perramon R y otros. La resonancia magnética en las enfermedades pleurales. En: E. Panamericana. Patología de la Pleura. Madrid; 2013. p. 85–90.
14. Martínez Crespo J, De Olaiz Navarro B y otros. Ecografía en las enfermedades pleurales. En: E. Panamericana. Patología de la Pleura. Madrid; 2013. p. 91–8.
15. Llobregat Poyán N, Baquero Lopez FR y otros. Toracocentesis. En: Patología de la Pleura. Madrid: Editorial Panamericana; 2013. p. 101–6.
16. López Porras M, Jimenez Merchán R y otros. Drenajes pleurales. En: Patología de la Pleura. Madrid: Editorial Panamericana; 2013. p. 107–12.
17. Uribe-Etxebarria Lugariza- Aresti N, Lorenzo Martín M y otros. Sistemas de aspiración fijos y portátiles. En: Patología de la Pleura. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2013. p. 113–26.

18. Peñalver Pascual R, González Casaurrán G, Moreno Mata S. Malformaciones congénitas del pulmón. En: Tratado de Cirugía Torácica Vol 2 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Editores Médicos S.A.; 2010. p. 1349–63.
19. De Gracia Roldán J. Absceso de pulmón. Bronquiectasias. En: Tratado de Cirugía Torácica Vol 2 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Editores Médicos S.A.; 2010. p. 1407–29.
20. Hernández Hernández JR. Epidemiología del cáncer de pulmón. En: Tratado de Cirugía Torácica Vol 2 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Editores Médicos S.A.; 2010. p. 1559–78.
21. Galvis Carabajal JM, Guijarro Jorge R, Esturi Navarro R. Resección de bullas. Neumotórax. En: Tratado de Cirugía Torácica Vol 1 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Editores Médicos S.A.; 2010. p. 937–57.
22. Gómez Sebastián G. Resecciones pulmonares limitadas. En: Tratado de Cirugía Torácica Vol 1 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Editores Médicos S.A.; 2010. p. 833–41.
23. Fernández Fau L, Moreno Balsalobre R y otros. Evaluación preoperatoria. En: Tratado de Cirugía Torácica Vol 1 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Editores Médicos S.A.; 2010. p. 417–31.
24. Zapatero Gaviria J, Muguruza Trueba I y otros. Complicaciones de la Cirugía Torácica. En: Tratado de Cirugía Torácica Vol 1 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Editores Médicos S.A.; 2010. p. 529–41.
25. Dugan KC, Laxmanan B, Murgu S, Hogarth DK. Management of Persistent Air Leaks. *Chest*. 2017.
26. K. FW and P. Pneumothorax. En: TW. Shields. *General Thoracic Surgery*, vol 1. Fifth edit. Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 675-684.
27. Cerfolio RJ, Tummala RP, Holman WL, Zorn GL, Kirklin JK, McGiffin DC, et al. A prospective algorithm for the management of air leaks after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 1998.
28. Cerfolio RJ. Advances in thoracostomy tube management. *Surgical Clinics of North America*. 2002.
29. Burt BM, Shrager JB. Prevention and management of postoperative air leaks. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014;
30. Singhal S, Ferraris VA, Bridges CR, Clough ER, Mitchell JD, Fernando HC, et al. Management of Alveolar Air Leaks After Pulmonary Resection. *Annals of Thoracic Surgery*. 2010.
31. Rocco G. Intraoperative Measures for Preventing Residual Air Spaces. *Thoracic Surgery Clinics*. 2010.
32. Belda-Sanchís J, Serra-Mitjans M, Iglesias Sentis M et al. Surgical sealant for preventing air leaks after pulmonary resections in patients with lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD003051.
33. Merritt RE, Singhal S, Shrager JB. Evidence-Based Suggestions for Management of Air Leaks. *Thoracic Surgery Clinics*. 2010.
34. Cerfolio R.J. et al. Prospective randomized trial compares suction versus water seal for air leaks. *Ann Thorac Surg*. 2001;

35. Fiorelli A, D'Andrilli A, Cascone R, Occhiati L, Anile M, Diso D, et al. Unidirectional endobronchial valves for management of persistent air-leaks: Results of a multicenter study. *J Thorac Dis.* 2018.
36. Saldaña Garrido D, Cabañero Sanchez A, Muñoz Molina G, Calderon Murgas CL VVR y otros. Neumotorax. En: *Patología de la Pleura*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2013. p. 331–55.
37. González Aragonese F. Neumotórax. Hemotórax. Quilotórax. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, SAJ, editores. *Medicina Respiratoria. SEPAR. Segunda Ed.* Madrid: Aula Médica; 2006. p. 1153–62.
38. De Rivas Andrés JJ, Jiménez López MF, López-Rodó LM, Trullén AP, Lanzas JT. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del neumotórax espontáneo. *Archivos de Bronconeumología.* 2008.
39. Baumann MH, Strange C, Heffner JE, Light R, Kirby TJ, Klein J, et al. Management of Spontaneous Pneumothorax. *Chest.* 2001;
40. Peces-Barba G, Albert Barberà J, Agustí À, Casanova C, Casas A, Luis Izquierdo J, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2008;
41. Rigante D, Segni G, Bush A. Persistent spontaneous pneumothorax in an adolescent with Marfan's syndrome and pulmonary bullous dysplasia. *Respiration.* 2001;
42. Noppen M. Spontaneous pneumothorax: Epidemiology, pathophysiology and cause. *European Respiratory Review.* 2010.
43. Flume PA. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2011.
44. Radhi S, Alexander T, Ukwu M, Saleh S, Morris A. Outcome of HIV-associated Pneumocystis pneumonia in hospitalized patients from 2000 through 2003. *BMC Infect Dis.* 2008;
45. Hernandez Alonso MA, Naranjo Gonzalez S, Carbajo Carbajo M NJ. Neumotorax. En: *Tratado de Cirugía Torácica Vol 2 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*. Madrid: Editores Médicos S.A.; 2010. p. 1187–205.
46. Light RW. b. *Pleural diseases: Sixth edition. Pleural Diseases: Sixth Edition.* 2013.
47. Gupta D, Hansell A, Nichols T, Duong T, Ayres JG, Strachan D. Epidemiology of pneumothorax in England. *Thorax.* 2000;
48. Henry M. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax.* 2003.
49. Melton LJ, Hepper NG, Offord KP. Incidence of spontaneous pneumothorax in Olmsted County, Minnesota: 1950 to 1974. *Am Rev Respir Dis.* 1979.
50. Schramel FM, Postmus PE, Vanderschueren RG. Current aspects of spontaneous pneumothorax. *European Respiratory Journal.* 1997.
51. Lippert HL, Lund O, Blegvad S, Larsen H V. Independent risk factors for cumulative recurrence rate after first spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J.* 1991.
52. Videm V et al. Spontaneous pneumothorax in chronic obstructive pulmonary disease: Complications, treatment and recurrences. *Eur J Respir Dis.* 1987;

53. Baumann M.H. and Noppen M. Invited review series: Pleural Diseases. Pneumothorax. Pneumothorax. 2004.
54. Sadikot RT, Greene T, Meadows K, Arnold AG. Recurrence of primary spontaneous pneumothorax. Thorax. 1997.
55. MacDuff A, Arnold A, Harvey J. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax. 2010.
56. Cottin V, Streichenberger N, Gamondès JP, Thévenet F, Loire R, Cordier JF. Respiratory bronchiolitis in smokers with spontaneous pneumothorax. Eur Respir J. 1998.
57. Bense L, Eklund G, Wiman L-G. Smoking and the Increased Risk of Contracting Spontaneous Pneumothorax. Chest. 1987;
58. Smit HJM, Chatrou M, Postmus PE. The impact of spontaneous pneumothorax, and its treatment, on the smoking behaviour of young adult smokers. Respir Med. 1998.
59. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. The Lancet Oncology. 2009.
60. Gupta N, Sunwoo BY, Kotloff RM. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. Clinics in Chest Medicine. 2016.
61. Bauman MH, Strange C, Heffner JE, Light R, Kirby TJ, Klein J, et al. Management of spontaneous pneumothorax: An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. Chest. 2001.
62. Jordan KG, Kwong JS, Flint J, Müller NL. Surgically treated pneumothorax: Radiologic and pathologic findings. Chest. 1997.
63. Lesur O, Delorme N, Fromaget JM, Bernadac P, Polu JM. Computed tomography in the etiologic assessment of idiopathic spontaneous pneumothorax. Chest. 1990.
64. Sihoe ADL, Yim APC, Lee TW, Wan S, Yuen EHY, Wan IYP, et al. Can CT scanning be used to select patients with unilateral primary spontaneous pneumothorax for bilateral surgery? Chest. 2000.
65. Janssen JP, Schramel FMNH, Sutedja TG, Cuesta MA, Postmus PE. Videothoroscopic appearance of first and recurrent pneumothorax. Chest. 1995.
66. Donahue DM, Wright CD, Viale G, Mathisen DJ. Resection of pulmonary blebs and pleurodesis for spontaneous pneumothorax. Chest. 1993.
67. Ikeda M, Uno A, Yamane Y HN. Median sternotomy with bilateral bullous resection for unilateral spontaneous pneumothorax, with special reference to operative indications. J Thorac Cardiovasc Surg. 1988;96(4)((4)):615–20.
68. Horio H, Nomori H, Kobayashi R, Naruke T, Suemasu K. Impact of additional pleurodesis in video-assisted thoracoscopic bullectomy for primary spontaneous pneumothorax. Surg Endosc Other Interv Tech. 2002.
69. De Leyn P, Lisonde M, Ninane V, Noppen M, Slabbynck H, Van Meerhaeghe A, et al. Belgian society of pneumology. Guidelines on the management of spontaneous pneumothorax. Acta Chirurgica Belgica. 2005.

70. Tschopp JM, Rami-Porta R, Noppen M, Astoul P. Management of spontaneous pneumothorax: State of the art. *Eur Respir J*. 2006.
71. Schramel FMNH, Golding RP, Haakman CDE, Sutudja TG, De Jong KA, Postmus PE. Expiratory chest radiographs do not improve visibility of small apical pneumothoraces by enhanced contrast. *Eur Respir J*. 1996.
72. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, De Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Archivos de Bronconeumología*. 2004.
73. Czerny M, Salat A, Fleck T, Hofmann W, Zimpfer D, Eckersberger F, et al. Lung wedge resection improves outcome in stage I primary spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg*. 2004.
74. Guo Y, Xie C, Rodriguez RM, Light RW. Factors related to recurrence of spontaneous pneumothorax. *Respirology*. 2005.
75. Hatz RA, Kaps MF, Meimarakis G, Loehe F, Müller C, Fürst H. Long-term results after video-assisted thoracoscopic surgery for first-time and recurrent spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg*. 2000.
76. Al-Alawi A, Ayed AK. Recurrence of primary spontaneous pneumothorax: Rate and risk factors. *Kuwait Med J*. 2009.
77. Nakajima J. Surgery for secondary spontaneous pneumothorax. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2010.
78. Rivas de Andrés JJ, Blanco S, De La Torre M. Postsurgical pleurodesis with autologous blood in patients with persistent air leak. *Ann Thorac Surg*. 2000.
79. Andreetti C, Ibrahim M, Ciccone A, D'andrilli A, Poggi C, Maurizi G, et al. Autologous platelet gel for the management of persistent alveolar fistula after lung resection. *Minerva Chir*. 2010.
80. Rodríguez-Panadero F. Pleurodesis. En: *Tratado de Cirugía Torácica Vol 2 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*. Madrid: Editores Médicos S.A.; 2010. p. 1159–70.
81. Almind M, Lange P, Viskum KAJ. Spontaneous pneumothorax: Comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis. *Thorax*. 1989.
82. Tschopp JM, Boutin C, Astoul P, Janssen JP, Grandin S, Bolliger CT, et al. Talcage by medical thoracoscopy for primary spontaneous pneumothorax is more cost-effective than drainage: A randomised study. *Eur Respir J*. 2002.
83. Freixinet Gilart J, Rodríguez de Castro F, Rivas de Andrés JJ. Estudio multicéntrico español de cirugía videotoroscópica. *Arch Bronconeumol*. 2013.
84. Hurtgen M, Linder A, Friedel G, Toomes H. Video-assisted thoracoscopic pleurodesis. A survey conducted by the German Society for Thoracic Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1996.
85. Noppen M, Dekeukeleire T, Hanon S, Stratakos G, Amjadi K, Madsen P, et al. Fluorescein-enhanced autofluorescence thoracoscopy in patients with primary spontaneous pneumothorax and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006.

86. Noppen M, Baumann MH. Pathogenesis and treatment of primary spontaneous pneumothorax: An overview. *Respiration*. 2003.
87. Tschopp JM, Brutsche M, Frey JG. Treatment of complicated spontaneous pneumothorax by simple talc pleurodesis under thoracoscopy and local anaesthesia. *Thorax*. 1997.
88. Psathakis K, Calderón-Osuna E, Romero-Romero B, Martín-Juan J, Romero-Falcón A, Rodríguez-Panadero F. The neutrophilic and fibrinolytic response to talc can predict the outcome of pleurodesis. *Eur Respir J*. 2006.
89. Xie C, Teixeira LR, McGovern JP, Light RW. Systemic corticosteroids decrease the effectiveness of talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998.
90. Rodríguez-Panadero F, Segado A, Juan JM, Ayerbe R, Garcia IT, Castillo J. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995.
91. Light RW. Talc should not be used for pleurodesis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000.
92. Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN. Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993.
93. Vargas FS, Teixeira LR, Vaz MAC, Carmo AO, Marchi E, Cury PM, et al. Silver nitrate is superior to talc slurry in producing pleurodesis in rabbits. *Chest*. 2000.
94. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis through tube thoracostomy. *Respirology*. 2006.
95. Lee YCG, Teixeira LR, Devin CJ, Vaz MAC, Vargas FS, Thompson PJ, et al. Transforming growth factor- β 2 induces pleurodesis significantly faster than talc. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 I):640–4.
96. Light RW, Cheng DS, Lee YCG, Rogers J, Davidson J, Lane KB. A single intrapleural injection of transforming growth factor- β 2 produces an excellent pleurodesis in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000.
97. Lee YCG, Lane KB, Parker RE, Ayo DS, Rogers JT, Deters RW, et al. Transforming growth factor β 2 (TGF β 2) produces effective pleurodesis in sheep with no systemic complications. *Thorax*. 2000.
98. Lee YCG, Lane KB, Zoia O, Thompson PJ, Light RW, Blackwell TS. Transforming growth factor- β induces collagen synthesis without inducing IL-8 production in mesothelial cells. *Eur Respir J*. 2003.
99. Robinson CLN. Autologous blood for pleurodesis in recurrent and chronic spontaneous pneumothorax. *Can J Surg*. 1987.
100. Dumire R, Crabbe MM, Mappin FG, Fontenelle LJ. Autologous “blood patch” pleurodesis for persistent pulmonary air leak. *Chest*. 1992.
101. Arribas PJ, Fernández AL, Burrieza GG, Galdó AM, Roca JL. Pleurodesis con sangre autóloga en el tratamiento del neumotórax en pacientes pediátricos. 2016;4–7.
102. Andreetti C, Venuta F, Anile M, De Giacomo T, Diso D, Di Stasio M, et al. Pleurodesis with an autologous blood patch to prevent persistent air leaks after lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007.

103. Cao GQ, Kang J, Wang F, Wang H. Intrapleural instillation of autologous blood for persistent air leak in spontaneous pneumothorax in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg.* 2012.
104. Cobanoglu U, Melek M, Edirne Y. Autologous blood pleurodesis: A good choice in patients with persistent air leak. *Ann Thorac Med.* 2009.
105. Aihara K, Handa T, Nagai S, Tanizawa K, Watanabe K, Harada Y, et al. Efficacy of Blood-Patch Pleurodesis for Secondary Spontaneous Pneumothorax in Interstitial Lung Disease. *Intern Med.* 2011.
106. Rinaldi S, Felton T, Bentley A. Blood pleurodesis for the medical management of pneumothorax. *Thorax.* 2009.
107. Chambers A, Routledge T, Bille A, Scarci M. Is blood pleurodesis effective for determining the cessation of persistent air leak? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010.
108. Cagirici U, Sahin B, Cakan A, Kayabas H, Buduneli T. Autologous blood patch pleurodesis in spontaneous pneumothorax with persistent air leak. *Scand Cardiovasc J.* 1998.
109. Ando M, Yamamoto M, Kitagawa C, Kumazawa A, Sato M, Shima K, et al. Autologous blood-patch pleurodesis for secondary spontaneous pneumothorax with persistent air leak. *Respir Med.* 1999.
110. Lang-Lazdunski L, Coonar AS. A prospective study of autologous “blood patch” pleurodesis for persistent air leak after pulmonary resection. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2004.
111. Özpolat B. Autologous blood patch pleurodesis in the management of prolonged air leak. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010.
112. Martínez-Escobar S, Ruiz-Bailén M, Lorente-Acosta MJ, Vicente-Rull JR, Martínez-Coronel JF, Rodríguez-Cuartero A. Pleurodesis using autologous blood: a new concept in the management of persistent air leak in acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care.* 2006.
113. Droghetti A, Schiavini A, Muriana P, Comel A, De Donno G, Beccaria M, et al. Autologous blood patch in persistent air leaks after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006.
114. Shackcloth MJ, Poullis M, Jackson M, Soorae A, Page RD. Intrapleural Instillation of Autologous Blood in the Treatment of Prolonged Air Leak After Lobectomy: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Ann Thorac Surg.* 2006.
115. Athanassiadi K, Bagaev E, Haverich A. Autologous blood pleurodesis for persistent air leak. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;
116. Maskell NA, Lee YCG, Gleeson F V., Hedley EL, Pengelly G, Davies RJO. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004.
117. Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, Soler P, Gibert C. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest.* 1984.
118. Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg.* 1999.
119. DiBardino DJ, Vanatta JM, Fagan SP, Awad SS. Acute respiratory failure after pleurodesis with doxycycline. *Ann Thorac Surg.* 2002.

120. Schwartz A, Martínez-Sánchez G, Lamberto R. Factores de crecimiento derivados de plaquetas y sus aplicaciones en medicina regenerativa. Potencialidades del uso del ozono como activador. *Rev Española Ozonoterapia*. 2011.
121. Vega JA, García-Suárez O M-AA. Cartílago Articular y Factores de Crecimiento (primera parte). *Mapfre Med.*; 2000. 212–25 p.
122. Molina AM, Sánchez J, Sánchez W, Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *J Bras Reprod Assist*. 2018;22(1):42–8.
123. Pujol Moix GE. Morfología y estructura de las plaquetas. En: *Trombocitopatías Real Fundacion Victoria Eugenia*. Madrid; 2001. p. 23–39.
124. Rodríguez Flores J, Palomar Gallego MA, Torres García-Denche J. Plasma rico en plaquetas: Fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac*. 2012.
125. Rioseco S P, Céspedes S V, Muñoz V S, Tapia Z S, Vásquez G D. Utilidad del plasma rico en plaquetas en neumología. *Rev Chil enfermedades Respir*. 2014.
126. Valadez Báez XL, Hernández Santos JR, Tenopala Villegas S, Canseco Aguilar CP, Torres Huertas JC. Método óptimo para la obtención de plasma rico en plaquetas en el Servicio de Clínica del Dolor del Centro Médico Nacional de Noviembre ISSSTE. *Rev la Soc Española del Dolor [Internet]*. 2016;23(4):175–80. Available from: http://gestoreditorial.resed.es/DOI/PDF/ArticuloDOI_3419.pdf
127. Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquet F, Venere G, Spagnolo S, et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs*. 1987.
128. Dhillon RS, Schwarz EM, Maloney MD. Platelet-rich plasma therapy - future or trend? *Arthritis Research and Therapy*. 2012.
129. Lee JW, Hyun Kwon O, Kim TK, Cho YK, Choi KY, Chung HY, et al. Platelet-rich plasma: Quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch Plast Surg*. 2013.
130. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;
131. INFORME/V1/23052013 Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas Fecha de publicación: 23 de mayo de 2013.
132. Esquirol Causa J, Herrero Vila E. Factor de crecimiento epidérmico, innovación y seguridad. *Medicina Clinica*. 2015.
133. Matras H. Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin. 1970. *Osterr Z Stomatol*. 1970;67(9):338–59.
134. Tözüm TF, Demiralp B. Platelet-rich plasma: a promising innovation in dentistry. *Journal (Canadian Dental Association)*. 2003.

135. Mehta S, Watson JT. Platelet rich concentrate: Basic science and current clinical applications. *J Orthop Trauma*. 2008.
136. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. 1999 Jul-Aug;14(4):529-35. . *Int J Oral Maxillofac Implant*. 1999;14(4):529–35.
137. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*. 2007.
138. Kevy S V, Jacobson MS. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. *J Extra Corpor Technol*. 2004.
139. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implant Dent*. 2001;
140. Dohan Ehrenfest DM, Sammartino G, Shibli JA, Wang H, Zou D, Bernard J. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma - PRP , or Platelet-Rich Fibrin - PRF): the international classification of the POSEIDO. *POSEIDO J*. 2013;
141. Tschopp J-M, Bintcliffe O, Astoul P, Canalis E, Driesen P, Janssen J, et al. ERS task force statement: diagnosis and treatment of primary spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J*. 2015.
142. Granke K, Fischer CR, Gago O, Morris JD, Prager RL. The Efficacy and Timing of Operative Intervention for Spontaneous Pneumothorax. *Ann Thorac Surg*. 1986.
143. DeVries WC, Wolfe WG. The management of spontaneous pneumothorax and bullous emphysema. *Surg Clin North Am*. 1980.
144. Rice TW, Okereke IC, Blackstone EH. Persistent air-leak following pulmonary resection. *Chest Surgery Clinics of North America*. 2002.
145. Lang-Lazdunski L, Coonar AS. et al. Videothoroscopic bleb excision and pleural abrasion for the treatment of primary spontaneous pneumothorax: Long-term results. *Ann Thorac Surg*. 2003.
146. Thistlethwaite PA, Luketich JD, Ferson PF, Keenan RJ, Jamieson SW. Ablation of persistent air leaks after thoracic procedures with fibrin sealant. *Ann Thorac Surg*. 1999.
147. Macoviak JA, Stephenson LW, Ochs R, Edmunds LH. Tetracycline pleurodesis during active pulmonary-pleural air leak for prevention of recurrent pneumothorax. *Chest*. 1982.
148. Lee YCG, Teixeira LR, Devin CJ, Vaz MAC, Vargas FS, Thompson PJ, et al. Transforming growth factor- β 2 induces pleurodesis significantly faster than talc. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001.
149. French DG, Plourde M, Henteleff H, Mujoomdar A, Bethune D. Optimal management of postoperative parenchymal air leaks. *Journal of Thoracic Disease*. 2018.
150. Chen J-S, Hsu H-H, Huang P-M, Kuo S-W, Lin M-W, Chang C-C, et al. Thoracoscopic Pleurodesis for Primary Spontaneous Pneumothorax With High Recurrence Risk. *Ann Surg*. 2012.
151. Sepehrpour AH, Nasir A, Shah R. Does mechanical pleurodesis result in better outcomes than chemical pleurodesis for recurrent primary spontaneous pneumothorax? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012.
152. Olivares-Torres CA, Laniado-Laborín R, Chévez-García C, León-Gastelum C, Reyes-Escamilla A, Light RW. Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusions. *Chest*. 2002.

153. Salomaa ER, Pulkki K, Helenius H. Pleurodesis with doxycycline or corynebacterium parvum in malignant pleural effusion. *Acta Oncol (Madr)*. 1995;
154. Terra RM, Bellato RT, Hortencio LO, Teixeira LR, Chate RC, Camelo LK, et al. Safety and Effectiveness of Three Different Doses of Silver Nitrate for Pleurodesis in Patients With Malignant Pleural Effusion: Preliminary Results. *Chest*. 2011;
155. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2006.
156. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N. Interventions for the management of malignant pleural effusions: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016.
157. Shaw PHS, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
158. Europea SR. *Cartas científicas*. 2017;53(4):2017–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.08.018>.
159. Xia H, Wang XJ, Zhou Q, Shi HZ, Tong ZH. Efficacy and safety of talc pleurodesis for malignant pleural effusion: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014.
160. Heffner JE, Standerfer RJ, Torstveit J, Unruh L. Clinical efficacy of doxycycline for pleurodesis. *Chest*. 1994.
161. Heffner JE. Chemical pleurodesis. *Uptodate*. 2018;december.
162. 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 - J Am Med Assoc*. 2015;
163. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest*. 1994.
164. Abraham G, Cherian JH, Gopalakrishnan TJ. Pyopneumothorax with bronchofleural fistula following tetracycline pleurodesis in a patient on CAPD [2]. *Peritoneal Dialysis International*. 1992.
165. Froudarakis ME, Klimathianaki M, Pougounias M. Systemic inflammatory reaction after thoracoscopic talc poudrage. *Chest*. 2006.
166. Gary Lee YC, Melkerneker D, Thompson PJ, Light RW, Lane KB. Transforming growth factor β induces vascular endothelial growth factor elaboration from pleural mesothelial cells in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002.
167. Mallen JK, Landis JN, Frankel KM, Dumire R, Crabbe MM, Mappin FG, et al. Autologous “blood patch” pleurodesis for persistent pulmonary air leak [11]. *Chest*. 1993.
168. Karangelis D, Tagarakis GI, Daskalopoulos M, Skoumis G, Desimonas N, Saleptsis V, et al. Intrapleural instillation of autologous blood for persistent air leak in spontaneous pneumothorax- is it as effective as it is safe? *J Cardiothorac Surg*. 2010.

169. Ahmed A, Page RD. The utility of intrapleural instillation of autologous blood for prolonged air leak after lobectomy. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2008.
170. Tao H et al. Bronchoscopic treatment of postpneumonectomy bronchopleural fistula with a collagen screw plug. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006.
171. Lee YCG, Malkerneker D, Devin CJ, Thompson PJ, Johnson JE, Lane KB, et al. Comparing transforming growth factor beta-2 and fibronectin as pleurodesing agents. *Respirology*. 2001.
172. Lee YCG, Devin CJ, Teixeira LR, Rogers JT, Thompson PJ, Lane KB, et al. Transforming growth factor β 2 induced pleurodesis is not inhibited by corticosteroids. *Thorax*. 2001.
173. Lee YCG, Yasay JR, Johnson JE, Parker RE, Thompson PJ, Lane KB, et al. Comparing transforming growth factor- β 2, talc and bleomycin as pleurodesing agents in sheep. *Respirology*. 2002.
174. Haynes D, Baumann MH. Management of pneumothorax. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010.
175. Hallifax RJ, Yousuf A, Jones HE, Corcoran JP, Psallidas I, Rahman NM. Effectiveness of chemical pleurodesis in spontaneous pneumothorax recurrence prevention: A systematic review. *Thorax*. 2017.
176. Verschoof AC, Ten Velde GPM, Greve LH, Woulers EFM. Thoracoscopic pleurodesis in the management of spontaneous pneumothorax. *Respiration*. 1988.
177. Agarwal R, Paul AS, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. A randomized controlled trial of the efficacy of cosmetic talc compared with iodopovidone for chemical pleurodesis. *Respirology*. 2011.

A NEXO 1

UPC-Servicio Hematología



PROCEDIMIENTO NORMALIZADO

PROCEDIMIENTO PRODUCCIÓN	
Código: PNT-P-034.01	Página 1 de 10
Próxima revisión: Enero 2018	Fecha de vigencia: 30/01/15

PRODUCCIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA USO AUTÓLOGO

Índice

1. OBJETIVO.....	2
2. AMBITO DE APLICACIÓN.....	2
3. RESPONSABILIDADES.....	2
5. MATERIALES:.....	3
6. DESARROLLO:.....	6
6.1 Responsabilidades de la UPC en el proceso de obtención del material biológico de partida:.....	7
6.2 Procesamiento del material biológico de partida para la obtención de PRP: ...	8
6.3 Cuarentena y liberación del producto final:	13
7. REFERENCIAS	13
8. HISTORIAL DE REVISIONES	14
9. REGISTROS	14
10. ANEXOS.....	14
11. CONTROL DE COPIAS EMITIDAS.....	15

Redactado: Nombre- Cargo: María Dolores López Lucas- Responsable de Producción. Fecha: 27/01/15 Firma	Revisado: Nombre -Cargo: Darío Sánchez- Responsable Garantía de Calidad / Ana María García Hernández-Responsable Técnico Fecha: 10/02/15 Firma:	Aprobado: Nombre - Cargo: Ana María García Hernández - Responsable Técnico Fecha: 11/02/15 Firma:
---	---	---

OBTENCION DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA USO AUTÓLOGO	PNT-P-034.01
	Página 2 de 15

Fecha de vigencia: 30/01/15

1. OBJETIVO

Describir el procedimiento de producción del medicamento autólogo “plasma rico en plaquetas” (PRP).

2. AMBITO DE APLICACIÓN

Se aplicará a las actividades llevadas a cabo en el Área de producción de la UPC del HCUVA destinadas a fabricar plasma rico en plaquetas. Lo realizará personal del Departamento de Producción, siguiendo los requisitos planteados en el INFORME/V1/23052013 emitido por la AMEPS en Mayo de 2013 sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas y tomando como referencia las Normas de Correcta Fabricación.

3. RESPONSABILIDADES

- **Departamento Producción:** Procesamiento del material biológico de partida (plaquetoaféresis o sangre total) hasta obtener el producto final.
- **Departamento Control de Calidad:** Verificación de controles ambientales y de calidad durante el procesamiento. El responsable de CC se asegurará de la realización y verificará los resultados de la serología previa del paciente. **El informe de virología se incluirá en el expediente de lote.** Nunca se realizará la obtención del material de partida sin estos resultados.
- **Departamento Garantía de Calidad:** El responsable de GC emitirá las **etiquetas** correspondientes que se incluirán en el expediente de lote. Realizará la verificación documental y archivará los expedientes.
- **Responsable técnico:** responsable final de la liberación del medicamento.

4. DEFINICIONES

PRP (plasma rico en plaquetas): es un medicamento de uso humano (Directiva 2001/83/CE) elaborado en base a la prescripción de un facultativo reconocido que lo

UPC-Servicio Hematología/Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

OBTENCION DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA USO AUTÓLOGO	PNT-P-034.01
	Página 3 de 15

Fecha de vigencia: 30/01/15

destina a un paciente individual bajo su responsabilidad personal directa. **NO es un medicamento de fabricación industrial NI un medicamento de terapia avanzada.** El uso del PRP debe hacerse siempre sujeto a prescripción de médicos, odontólogos o podólogos en establecimientos y centros sanitarios que estén debidamente autorizados de acuerdo a la normativa vigente en las respectivas comunidades autónomas. La AEMPS no considera necesaria una autorización caso por caso, siendo responsabilidad del facultativo prescriptor la demostración del cumplimiento de las garantías mínimas ante las autoridades competentes en materia de inspección.

Plaquetoféresis: Técnica de centrifugación por gradiente de densidad mediante la cual se separan las plaquetas y se devuelven al torrente sanguíneo el resto de componentes. Para poder donar plaquetas por AFÉRESIS, es necesario tener un mínimo de 180.000 plaquetas por mm³. El proceso dura unos de 45 min (con un máximo de 65 minutos) y durante el mismo, hay unos 15 minutos en los que el donante debe soportar un volumen extracorpóreo de unos 450ml. Al finalizar, queda con cifras SEGURAS de plaquetas (solamente dona el 20 por cien de las que posee) y a las 48 horas recupera las cifras iniciales.

5. MATERIALES:

Dada la diversidad de aplicaciones para el PRP realizamos varias modalidades de proceso dependiendo de la presentación final y volumen final de medicamento solicitado por el facultativo responsable (ver tabla).

VOLUMEN SOLICITADO (aplicación)	OBTENCIÓN MATERIAL BIOLÓGICO DE PARTIDA	PROCESAMIENTO	PRESENTACIÓN FINAL
>100ml (cirugía torácica: sellado grandes cavidades)	Plaquetoféresis de 200ml	Envasado en sistema cerrado	Jeringas de PRP + jeringas CaCl ₂ + llaves 3 vías para mezcla
50-100 ml (cirugía torácica: sellado cavidades)	Sangría a bolsa de 200 ml	Centrifugación en sistema abierto	Jeringas de PRP + jeringas CaCl ₂ + llaves 3 vías para

UPC-Servicio Hematología/Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

OBTENCION DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA USO AUTÓLOGO	PNT-P-034.01
	Página 4 de 15

Fecha de vigencia: 30/01/15

			mezcla
<50 ml o film de fibrina (fistulas/intraarticulares/ traumatológica)	Extracción con jeringas precargadas con AC	Centrifugación en sistema abierto	Jeringas de PRP + jeringas CaCl ₂ ± placa petri cristal estéril

Los materiales serán distintos según el caso:

5.1. En caso de plaquetoaféresis:

– **Equipos:**

- Cabina de flujo laminar clase A.

– **Fungible:**

- 8 tapones rojos estériles
- 4 Jeringas de 50 ml con conexión “luer loc”
- 4 jeringas de 2 ml con conexión “luer loc”
- 1 paño de campo estéril de 75x75
- 1 placa TSA3
- 1 Juego de frascos Bact-Alert
- 1 aguja de 21G
- 1 acopladores con punto de inyección para toma de muestras (SSC)
- 2 jeringas de 1 ml
- 1 Eppendorf de 1,5 ml (para recuento en el caso de que no se haya cogido antes)
- 1 Criotubo de 2 ml (plaquetoteca)
- 1 Paño estéril de 50x50
- Bolsas de acondicionamiento secundario.
- 1 llave de tres vías.
- Guantes estériles

OBTENCION DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA USO AUTÓLOGO	PNT-P-034.01
	Página 5 de 15

Fecha de vigencia: 30/01/15

– **Reactivos y materia prima:**

- Bolsa plaquetoaféresis con etiqueta del paciente.
- Viales de cloruro cálcico Braun inyectable al 10% (100mg/ml)

5.2. En caso de centrifugación en abierto de sangre total para grandes volúmenes:

– **Equipos:**

- Cabina de flujo laminar de clase A.
- Centrífuga refrigerada.

– **Fungible:**

- Bolsa de donación CPD-A 450 (Grifols)
- Pipetas Pasteur estériles de 3 ml
- 2 Tubo eppendorf de 1,5 ml
- 1 Criotubo de 2ml
- 5 tubos Falcon de 50ml
- Jeringas de 20ml y 50ml con luer lock
- Tapones rojos
- 4 jeringas de 2 ml con luer
- 1 paño de campo estéril de 75x75
- 1 Paño estéril de 50x50
- 1 placa TSA3
- 1 Juego de frascos Bact-Alert
- 1 aguja de 21G
- 1 aguja de 20G
- 1 llave de tres vías.
- 1 acopladores con punto de inyección para toma de muestras (SSC)
- 2 jeringas de 1 ml.
- Bolsas de acondicionamiento secundario.

OBTENCION DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA USO AUTÓLOGO	PNT-P-034.01
	Página 6 de 15

Fecha de vigencia: 30/01/15

– **Reactivos y materia prima:**

- Bolsa con sangre total del paciente.
- Viales de cloruro cálcico Braun inyectable al 10% (100mg/ml)

5.3. Para centrifugación en abierto de sangre total para pequeños volúmenes:

- ACD-A (Baxter)
- Jeringas de 50 y 20 ml,
- Agujas 20G.
- Agujas 21G.
- Jeringa de 5 ml luer lock.
- Jeringas de 10 ml luer lock.
- Tubos Falcon de 15 y 50 ml.
- Pipetas Pasteur de plástico.
- Viales de cloruro cálcico Braun inyectable al 10% (100mg/ml)
- Bolsas de acondicionamiento secundario.
- 1 criotubo de 2 ml
- 2 tubos eppendorf de 1.5 ml
- Tapones rojos estériles
- 1 paño estéril de 75x75
- 1 paño estéril de 50x50
- Placa de sedimentación TSA3.

6. DESARROLLO:

Al menos una semana antes de la fecha prevista para el procedimiento, el facultativo responsable solicita la fabricación del PRP mediante la aplicación de SELENE: <Interconsultas□ **<Solicitud de inclusión del paciente en lista de terapia celular>**, que se imprimirá y quedará incluida en el expediente de lote. En esa solicitud deberá confirmar que se ha solicitado al paciente una **serología completa con (VHB, VHC, VIH).**

UPC-Servicio Hematología/Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

OBTENCION DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA USO AUTÓLOGO	PNT-P-034.01
	Página 7 de 15

Fecha de vigencia: 30/01/15

El paciente debe tener un hemograma previo al procedimiento y no debe estar antiagregado.

El facultativo responsable solicita el envío del medicamento para su administración a través del **REG-PNT-P-005-01 “Solicitud envío producto terminado”**.

Teniendo en cuenta que de cada 50ml de sangre total extraída se obtienen aprox. unos 15 ml de PRP, el Responsable Técnico decidirá, en función del volumen de producto solicitado y de las características del paciente, si la obtención del material de partida se hace mediante:

- Plaquetoféresis (volumen de PRP solicitado >100 ml, paciente sin contraindicación para la aféresis, accesos venosos adecuados)
- Sangría a bolsa de donación con pesada (cuando el volumen de PRP solicitado sea de 50-100ml).
- Extracción de sangre en jeringa de 50ml y de 20ml (para volúmenes < 50ml o films de fibrina).

6.1 Responsabilidades de la UPC en el proceso de obtención del material biológico de partida:

- Plaquetoféresis: El responsable técnico organizará la plaquetoféresis (en la habitación del enfermo si está ingresado) con la supervisora de Banco de Sangre. Valorará al paciente junto con el enfermero de banco de sangre previamente, para solicitar el consentimiento informado para dicha técnica, verificar constantes vitales y valorar accesos venosos. **El consentimiento firmado de aféresis o sangría se incluirá en el expediente de lote.** En la UPC se recibirá la bolsa de la plaquetoféresis correctamente identificada y **el registro del proceso que será incluido en el expediente de lote** (este registro incluye el recuento plaquetar de la bolsa de aféresis).
- Sangría a bolsa: en cabina de flujo laminar, el día de la obtención se tomará una bolsa de donación que contiene 63ml de CDP-A, se le colocará un punzón para toma de muestras (SSC) y a éste punzón una llave de tres vías. Extraer con jeringa los ml de anticoagulante necesarios: teniendo en cuenta que para donaciones de 450ml de

UPC-Servicio Hematología/Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

OBTENCION DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA USO AUTÓLOGO	PNT-P-034.01
	Página 8 de 15

Fecha de vigencia: 30/01/15

sangre total, la bolsa lleva 63ml, si vamos a extraer 200ml de sangre, tendríamos que dejar 28ml de anticoagulante y por tanto, extraer 35ml. Se cierra la llave y se entrega la bolsa al enfermero de banco envuelta en un paño estéril en una batea, junto a la balanza de pesada de criobiología.

- Extracción de sangre en jeringa de 50ml: en cabina de flujo laminar, cargar 8 ml de ACD-A en jeringa de 50ml Cerrar con tapón estéril entregar al enfermero de banco o planta en una batea, envuelta en paño estéril, para que realice la extracción hasta 45ml de sangre.

6.2 Procesamiento del material biológico de partida para la obtención de PRP:

6.2.1 Preparación de materiales y consideraciones iniciales:

Antes de comenzar con cualquiera de las acciones descritas a continuación el técnico de producción debe:

- Encender la lámpara de UV de la cabina de flujo laminar durante 15 minutos sin quitar el cristal protector. Transcurrido ese tiempo elevar el cristal protector y conectar el flujo de aire de la cabina durante 3 minutos antes de empezar a trabajar.
- Mientras, anotar los códigos de todo el material que se vaya a usar en la GFL-030.
- Colocarse guantes no estériles.
- Introducir en la cabina una placa de sedimentación TSA3 y rotularla anotando "PS-CAB-P-01", fecha y lote en la tapa. Colocarla en la esquina izquierda de la cabina.

6.2.2 Procedimiento en caso de plaquetoaféresis:

- Extender un paño de campo estéril grande (75x75 cm) sobre la cabina. Echar sobre el paño de manera estéril todos los materiales necesarios para llevar a cabo el procedimiento salvo aquellos que no estén estériles que se colocaran en el lado izquierdo del paño.
- Preparar 1 criotubo rotulado como PRP-15-001 (15 se refiere a 2015) y fecha.
- Colocarse guantes estériles de un solo uso

UPC-Servicio Hematología/Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

OBTENCION DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA USO AUTÓLOGO	PNT-P-034.01
	Página 9 de 15

Fecha de vigencia: 30/01/15

- Tras desinfectar la bolsa de plaquetas, introducirla en la cabina, homogeneizarla y depositarla sobre el paño, si es posible sobre un sistema de agitación.
- Sellar el tubular de la bolsa con dos nudos y colocarle un punzón para toma de muestras (SSC) en el puerto central. A éste punzón se le colocará una llave de tres vías.
- A través de la llave de 3 vías tomar una muestra de 1 ml en el criotubo para plaquetoteca (almacenada por Dpto. CC).
- Tomar 0.5 ml para recuento sino se ha realizado previamente.
- Ir cargando las jeringas con 50ml a través de la llave de tres vías (asegurándose de cerrar la llave antes de desconectar la jeringa) y cerrándolas con tapón estéril. Llenar 4 jeringas. Aseptizar las etiquetas y etiquetar las jeringas que contienen PRP. Al final tomar una muestra de 0,4 ml con jeringa de 1 ml y aguja de 21G para test de esterilidad (Bact-Alert)
- Cargar 4 jeringas de 2 ml con los ml de cloruro cálcico que corresponda (0,5ml de CaCl₂ por cada 10ml de PRP), rotularlas como Ca-PRP-15-00x/1, Ca-PRP-15-00x/2 de y cerrarlas con tapón estéril.

PRP (ml)	1	2	3	4	5	6	7	8	10
CaCl ₂ (ml)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.5

- Introducir las jeringas de PRP en un paño estéril o bolsa de acondicionamiento secundario bien cerrado, con etiqueta del lote y del paciente.
- Introducir las jeringas de cloruro cálcico en una bolsa de acondicionamiento con etiqueta del lote y del paciente
- Añadir al kit 4 llaves de 3 vías.
- Anotar en la GFL-030 las características del lote.

UPC-Servicio Hematología/Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

OBTENCION DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA USO AUTÓLOGO	PNT-P-034.01
	Página 10 de 15

Fecha de vigencia: 30/01/15

- Revisión por Control de calidad de las características del lote, el correcto etiquetado y la realización de los controles de calidad descritos.
- Firma por parte de los responsables de cada departamento de la aprobación y liberación del lote.
- Rellenar el registro de envío del medicamento REG-PNT-P-005-02 “Recepción y administración de la medicación” y transportar las jeringas con el medicamento hasta el lugar de infusión. No es preciso el retorno de envases vacíos.

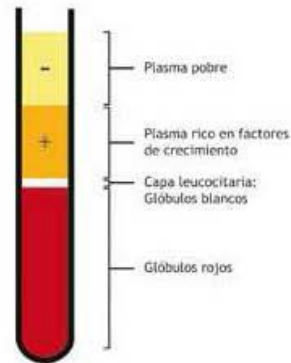
6.2.3 Procedimiento en caso de sangre total:

6.2.3.1 Extraída en bolsa de donación:

- Extender un paño de campo estéril grande (75x75 cm) sobre la cabina. Echar sobre el paño de manera estéril todos los materiales necesarios para llevar a cabo el procedimiento.
- Desinfectar la bolsa e introducirla en la cabina de flujo laminar.
- Rotular los Falcon de 50 ml necesarios con PRP-15-00x (15 se refiere a 2015) y fecha.
- Rotular un Falcon de 50 ml como PPP.
- Preparar 1 criotubo y 1 eppendorf rotulado como PRP-15-00x (15 se refiere a 2015) y fecha.
- Verter el contenido de la bolsa en Falcon de 50 ml y tomar 0.5 ml para recuento inicial. Dejarlos reposar los falcon durante 10 min.
- Centrifugar los falcon 10 minutos a 180 x g (1.050 rpm).

OBTENCION DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA USO AUTÓLOGO	PNT-P-034.01
	Página 11 de 15

Fecha de vigencia: 30/01/15



- “Dividir” el plasma rico del pobre, recoger el PPP de los 4 falcon con pipeta pasteur estéril, y depositarlo en el Falcon rotulado PPP. Reservarlo.
- Recoger el PRP con jeringa/s de 50 ml/20ml con luer lock y aguja de 20G apurando al máximo hasta la capa leucocitaria.
- Al cargar la última, tomar 1,2 ml del medicamento para recuento y test de esterilidad.
- Cerrar la/s jeringas con tapón estéril.
- Aseptizar las etiquetas y etiquetar las jeringas.
- Cada jeringa de PRP debe ir con su correspondiente jeringa de cloruro cálcico Braun al 10%, de manera que por cada 10ml de PRP haya 0,5ml de CaCl₂ en la jeringa del calcio. Rotularlas con el contenido y cerrarlas con tapón estéril.

PRP (ml)	1	2	3	4	5	6	7	8	10
CaCl ₂ (ml)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.5

- Tomar una muestra de 2 ml de PPP del falcon que habíamos reservado en el criotubo para recuento (para ver rendimiento).

UPC-Servicio Hematología/Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

OBTENCION DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA USO AUTÓLOGO	PNT-P-034.01
	Página 12 de 15

Fecha de vigencia: 30/01/15

- Introducir las jeringas en un paño estéril o bolsa de acondicionamiento secundario debidamente etiquetado con la etiqueta del paciente y del lote, las jeringas de CaCl_2 en una bolsa de acondicionamiento igualmente etiquetada y añadir al kit 3 llaves de 3 vías.
- Revisión por Control de calidad de las características del lote, el correcto etiquetado y la realización de los controles de calidad descritos.
- Firma por parte de los responsables de cada departamento de la aprobación y liberación del lote.
- Rellenar el registro de envío del medicamento REG-PNT-P-005-02 "Recepción y administración de la medicación" y transportar las jeringas con el medicamento hasta el lugar de infusión. No es preciso el retorno de envases vacíos.

6.2.3.2 Extraída en jeringa de 50ml:

- Extender un paño de campo estéril grande (75x75 cm) sobre la cabina.
- Depositar sobre el paño de manera estéril todos los materiales necesarios para llevar a cabo el procedimiento.
- Desinfectar la jeringa e introducirla en la cabina de flujo laminar, coger 0.5 ml para recuento inicial en eppendorf.
- Repartir el contenido de las jeringas en 5 tubos falcon de 15 ml, que se dejarán reposar durante 10 minutos.
- Preparar 1 criotubo y 1 eppendorf rotulado como PRP-15-00x (15 se refiere a 2015) y fecha.
- Centrifugar los tubos falcon 15 minutos a 180 x g (1050 rpm).
- Unificar todo el plasma rico y pobre en plaquetas de los 5 tubos en un Falcon de 50 ml rotulado como PRP.
- Centrifugar el falcon PRP 10 minutos a 640 x g (2.000 rpm), para obtener un botón plaquetar y plasma sobrenadante pobre en plaquetas (PPP).
- Cargar el PPP excedente en una jeringa rotulada como tal y taparla con tapón estéril.

UPC-Servicio Hematología/Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

OBTENCION DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA USO AUTÓLOGO	PNT-P-034.01
	Página 13 de 15

Fecha de vigencia: 30/01/15

- Reconstituir el botón plaquetario con los ml de PPP prescritos por el facultativo responsable resuspendiendo suavemente el botón y cargándolos en la jeringa correspondiente, aseptizar las etiquetas y etiquetar las jeringas que contienen PRP. Siempre se añadirá 1,2 ml extra para tomar las muestras de control de calidad del producto final: 0.5 ml en criotubo para test de esterilidad y plaquetoteca y 0.5ml en eppendorf para recuento plaquetar.
- Aseptizar las etiquetas y etiquetar las jeringas que contienen PRP.
- Para la preparación de film de fibrina, extraer 10ml de PPP con una jeringa de 10ml. Con una jeringa de 1 ml extraer 0.5ml de CaCl₂.

6.3 . Cuarentena y liberación del producto final:

- La cuarentena se realiza en la cabina de Preparación de materiales excepto si la dispensación no va a ser inmediata, en cuyo caso dejar el medicamento en agitador de banco de sangre a T^a ambiente introducido en bolsa sellada.
- El tiempo máximo que se podrá almacenar hasta su administración es 24 horas.
- El transporte se efectuará con personal de nuestra Unidad en contenedor apropiado a temperatura ambiente, junto con el registro de envío del medicamento
- Las dosis se administrarán según se recoge en el procedimiento normalizado de trabajo correspondiente en función de la indicación prescrita correspondiente (PNT-001B).

7. REFERENCIAS

- INFORME/V1/23052013 emitido por la AEMPS en Mayo de 2013.
- Directiva 2001/83/CE
- Ley 29/2006
- GFL-030 "Obtención de plasma rico en plaquetas".
- REG-PNT-P-005-01 "Solicitud de envío del medicamento".
- REG-PNT-P-005-02 "Recepción y administración de la medicación".

UPC-Servicio Hematología/Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

OBTENCION DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA USO AUTÓLOGO	PNT-P-034.01
	Página 15 de 15

Fecha de vigencia: 30/01/15

11. CONTROL DE COPIAS EMITIDAS

Nº copia	Nombre y cargo	Firma*	Fecha entrega	Fecha retirada

* Con su firma el personal se compromete a leer y aplicar este procedimiento, así como a darlo a conocer a las personas a su cargo.

