



Universitat de Lleida

## **Predictores de retirada e infecciones asociados al catéter pleural tunelizado: estudio retrospectivo de 336 procedimientos**

Magdalena Torres Pifarré

<http://hdl.handle.net/10803/668729>

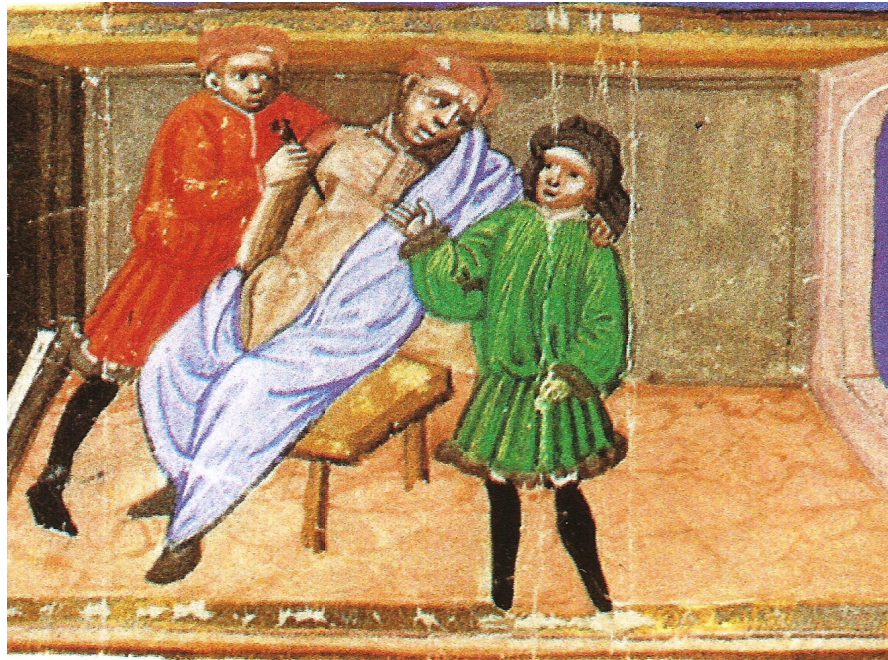


*Predictores de retirada e infecciones asociados al catéter pleural tunelizado: estudio retrospectivo de 336 procedimientos* està subjecte a una llicència de [Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 No adaptada de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Les publicacions incloses en la tesi no estan subjectes a aquesta llicència i es mantenen sota les condicions originals.

(c) 2020, Magdalena Torres Pifarré

**Predictores de retirada e infección asociados al catéter pleural  
tunelizado: estudio retrospectivo de 336 procedimientos**



**TESIS DOCTORAL**  
**Magdalena Torres Pifarré, Lleida 2020**

Directores:  
Dr. José Manuel Porcel Pérez  
Dra. Silvia Bielsa Martín

Tutor: Dr. José Manuel Porcel Pérez

Viñeta inferior derecha de la ilustración (realizada a final del Siglo XIII) que encabeza el Libro V del Canon de la Medicina de Avicena (Biblioteca Universitaria de Bolonia). *Abu 'Ali Ibn Sina* (Avicena) fue un famoso médico persa (980-1037). Se ha interpretado como una incisión en las costillas para la evacuación de líquido resultante de una pleuresía purulenta.

# AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, Dr. Porcel y Dra. Bielsa por su ejemplo, apoyo y ayuda sin los cuales no hubiera sido posible realizar esta investigación.

A mi querida familia mi hijo Ramon y mis padres Joana y Andreu que me han apoyado y animado en este proyecto.

A Marina Pardina, Carlos Galindo y M<sup>a</sup> Alba Sorolla por su colaboración y ayuda.

A Fernando López Gatus, por su ayuda incondicional, motivación y acompañamiento.

A Mari, Paqui, Elena, Lola, Marta por estar cuando las he necesitado.

A los pacientes que han hecho posible este estudio, con ellos he aprendido y recibido mucho amor.



## **ABREVIATURAS**

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

DPM: Derrame pleural maligno

DPB: Derrame pleural benigno

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

IPC: Catéter pleural tunelizado (por sus siglas en inglés)

LENT: Escala pronóstica del DPM

LDH: Lactato deshidrogenasa

LP: Líquido pleural

NA: No aplicable

NOS: No especificado

PCR: Proteína C reactiva

SHR: Sub-hazard ratio

TT: Toracocentesis terapéutica



# INDICE







<b>RESUMEN.....</b>	<b>20</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>25</b>
1.1. Catéter pleural tunelizado (IPC).....	27
1.2. Forma y función de la pleura.....	28
1.3. Formación de un derrame pleural.....	30
1.4. Diagnóstico del derrame pleural.....	31
1.5. Interpretación del líquido pleural (LP).....	31
1.6. Derrame pleural benigno (DPB) crónico.....	32
1.7. Derrame pleural maligno (DPM).....	33
1.8. Tratamiento del derrame pleural crónico.....	34
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>37</b>
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
2.1. Hipótesis.....	43
2.2. Objetivos.....	43
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>45</b>
3.1. Población de estudio.....	47
3.2. Procedimientos. Inserción del IPC.....	47
3.3. Variables y recogida de datos.....	61
3.4. Análisis estadístico.....	66
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>67</b>
4.1. Características de la población de estudio.....	70
4.2. Complicaciones relacionadas con el IPC.....	72
4.3. Predictores de retirada del IPC.....	73
4.4. Infecciones relacionadas con el IPC.....	78
4.5. Factores relacionados con los vaciados en domicilio.....	83
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>85</b>

5.1. Limitaciones y perspectivas clínicas.....	90
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>91</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>95</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>103</b>
Consentimiento informado	
Folleto educativo	
Artículo publicado	

# INDICE DE TABLAS



TABLA 1. Descripción escala ECOG.....	64
TABLA 2. Descripción escala LENT.....	64
TABLA 3. Valoración de la escala LENT.....	65
TABLA 4. Características basales de la población de estudio.....	70
TABLA 5. Complicaciones del IPC.....	72
TABLA 6. Frecuencia de retirada del IPC en diferentes subgrupos.....	73
TABLA 7. Predictores de retirada del IPC.....	75
TABLA 8. Características según el desarrollo de infección pleural.....	80
TABLA 9. Complicaciones según manejo domicilio vs sanitario del IPC.....	83
TABLA 10. Frecuencia de infección del IPC en estudios previos.....	88





# INDICE DE FIGURAS





FIGURA 1. Catéter pleural tunelizado (IPC).....	27
FIGURA 2. IPC colocado en un paciente en hemitórax derecho.....	28
FIGURA 3. Esquema pleural parietal (extraído de Jeong et al. 2008) .....	29
FIGURA 4. Diagrama de la pleura y su drenaje linfático (extraído de Jeong et al. 2008) .....	30
FIGURA 5. Radiografía de tórax. Derrame pleural grande en hemitórax derecho con IPC.....	35
FIGURA 6. IPC. PleurX® Care Fusion.....	48
FIGURA 7. Botella de drenaje del IPC.....	49
FIGURA 8. IPC y botella de vacío.....	50
FIGURA 9. Material necesario para el procedimiento de vaciado del IPC.....	51
FIGURA 10. Paso 1. Desinfección de la zona de inserción del IPC.....	51
FIGURA 11. Paso 2. Desinfección del IPC.....	52
FIGURA 12. Paso 3. Retirada de la clorhexidina con suero fisiológico.....	53
FIGURA 13. Línea de conexión del IPC y dispositivo de vacío.....	54
FIGURA 14. Dispositivo de vacío.....	54
FIGURA 15. Paso 4. Conexión de la línea con el dispositivo de vacío.....	55
FIGURA 16. Paso 5. Conexión de la línea con el IPC.....	55
FIGURA 17. Paso 6. Drenaje del LP.....	56
FIGURA 18. Paso 7. Cambio de la botella de drenaje.....	57
FIGURA 19. Paso 8. Tapón de protección.....	58
FIGURA 20. Paso 9. Tapado zona de inserción con gasas.....	58
FIGURA 21. Paso 10. Protección con un apósito semipermeable.....	59
FIGURA 22. IPC protegido tras drenaje.....	60
FIGURA 23. Radiografía de tórax. Pulmón expansible después de la colocación de un IPC en hemitórax izquierdo.....	60

FIGURA 24. Radiografía de tórax. Pulmón parcialmente no expansible en hemitórax izquierdo.....	62
FIGURA 25. Radiografía de tórax. Pulmón no expansible de forma completa en hemitórax izquierdo.....	63
FIGURA 26. Etiología de DPM .....	69
FIGURA 27. Etiología de DPB .....	70
FIGURA 28. Ecografía de tórax con espacio pleural multiseptado.....	74
FIGURA 29. Evolución según etiología y existencia o no de pulmón expandible.....	77
FIGURA 30. Paciente con infección asociada al IPC.....	78
FIGURA 31. Resumen descriptivo de los principales resultados del estudio.....	82



# RESUMEN





## RESUMEN:

**Antecedentes:** los catéteres pleurales tunelizados permanentes (IPC) ofrecen un manejo ambulatorio del derrame pleural persistente sintomático, pero su uso generalizado se ve limitado tanto por el riesgo de infección pleural como por el inconveniente de llevar un catéter durante un tiempo prolongado. Los factores asociados a estas dos limitaciones fueron analizados en este estudio.

**Material y métodos:** Revisión retrospectiva de pacientes consecutivos sometidos a colocación de un IPC durante un periodo de 5 años. Se analizó el tiempo hasta la retirada del IPC con el modelo de supervivencia de riesgos competitivos de Fine y Gray, con la muerte como riesgo competitivo. Un modelo de regresión logística binaria se utilizó para evaluar los factores que influyeron en las infecciones pleurales relacionadas con el IPC.

**Resultados:** Se colocaron un total de 336 IPC en 308 pacientes, en su mayoría debido a un derrame pleural maligno (DPM) (83%). La retirada del IPC debido a pleurodesis se logró en 170 (51%) procedimientos en una mediana de tiempo de 52 días. Las tasas más altas de retirada del IPC se asociaron con un pulmón expansible (sub-hazard ratio [SHR] = 1,93), una escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0-2 (SHR = 2,22) y desarrollo de un espacio pleural multiseptado (SHR = 1,37). Las infecciones pleurales relacionadas con un IPC ocurrieron en el 8% de los casos, la mayoría en hidrotórax hepático (odds ratio [OR] = 4,75) y líquido pleural (LP) con proteína C reactiva <15 mg/L antes de la inserción del IPC (OR = 4,42).

**Conclusión:** La retirada del IPC es más probable que ocurra en pacientes con buena calidad de vida y pulmón expandible tras el drenaje. El principal factor de riesgo relacionado con infección tras el uso del IPC es el hidrotórax hepático.

**Palabras clave:** Derrame pleural, catéter pleural tunelizado, infección, hidrotórax hepático.

## RESUM:

**Antecedents:** els catèters pleurals permanents (IPC) ofereixen un maneig ambulatori del vessament pleural persistent simptomàtic, però el seu ús generalitzat es veu limitat tant pel risc d'infecció pleural com per l'inconvenient de portar un catèter durant un temps prolongat. Els factors associats a aquestes dues limitacions van ser analitzats en aquest estudi.

**Material i mètodes:** Revisió retrospectiva de pacients consecutius sotmesos a col·locació d'IPC durant un període de 5 anys. Es va analitzar el temps corresponent fins a la retirada de l'IPC amb el model Fine i Gray d'anàlisi de riscos competitiu, de supervivència i risc de mort. El mètode de regressió logística binària es va utilitzar per avaluar els factors que influeixen en les infeccions pleurals relacionades amb l'IPC.

**Resultats:** Es van col·locar un total de 336 IPC a 308 pacients, majoritàriament a causa de vessaments malignes (85%). La retirada de l'IPC a causa de pleurodesi es va aconseguir en 170 (51%) procediments en una mitjana de temps de 52 dies. Les taxes més altes de retirada de l'IPC es van associar amb pulmó expansible (relació sub-risc [SHR] = 1,93), escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-2 (SHR = 2,22) i amb un vessament pleural multiseptado (SHR = 1,37). Les infeccions pleurals relacionades amb IPC van ocórrer en el 8% dels casos, la majoria a hidrotorax hepàtic (odds ratio [OR] = 4,75) i líquid pleural amb proteïna C reactiva <15 mg / L abans de la inserció de l'IPC (OR = 4,42).

**Conclusió:** L'eliminació del IPC és més probable que passi en pacients amb bona qualitat de vida i pulmó re-expansible després del drenatge. El major predictor d'infecció relacionat amb IPC és el hidrotorax hepàtic.

**Paraules clau:** Vessament pleural, catèter pleural tunelitzat, infecció, hidrotorax hepatic.

**ABSTRACT:**

**Background:** Indwelling pleural catheters (IPCs) offer ambulatory management of symptomatic persistent pleural effusions, but their widespread use is somewhat hampered by the risk of pleural infection and the inconvenience of carrying a catheter for a prolonged period of time. Factors associated with these two limitations were analyzed in this study.

**Material and methods:** Retrospective review of consecutive patients who had undergone IPC placement over a 5 year period. Time to IPC removal was analyzed with the Fine and Gray competing risks survival model, with competing risk being death. A binary logistic regression method was used to evaluate factors influencing IPC-related pleural infections.

**Results:** A total of 336 IPCs were placed in 308 patients, mostly due to malignant effusions (83%). IPC removal secondary to pleurodesis was achieved in 170 (51%) procedures at a median time of 52 days. Higher rates of IPC removal were associated with an expandable lung (subhazard ratio [SHR]=1,93), an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) grade of 0-2 (subhazard ratio [SHR]=2.22), and development of a multiseptated pleural space (SHR=1,37). IPC-related pleural infections occurred in 8% of the cases, and were more often seen in hepatic hydrothoraces (odds ratio [OR] =4,75) and pleural fluids with a C-reactive protein < 15 mg/L before the IPC insertion (OR=4,42).

**Conclusion:** IPC removal is more likely to occur in patients with good performance status whose lungs fully expand after drainage. Hepatic hydrothorax is the most significant predictor of IPC-related infections.

**Key words:** Pleural effusions, indwelling pleural catheter, infection, hepatic hydrothorax.



# 1. INTRODUCCIÓN





### 1.1 Catéter pleural tunelizado (IPC)

Los catéteres pleurales tunelizados permanentes (IPC, por sus siglas en inglés) son estructuras tubulares de pequeño calibre, flexibles para inserción torácica, que se tunelizan vía subcutánea hacia la cavidad pleural (Porcel, 2018). Permiten que los pacientes afectados por un derrame pleural crónico, o sus cuidadores, puedan drenar el líquido pleural (LP). Se alivian así los síntomas de los derrames pleurales persistentes o recurrentes, particularmente aquellos de naturaleza maligna. En las siguientes imágenes se representa un IPC y uno de ellos colocado en un paciente.

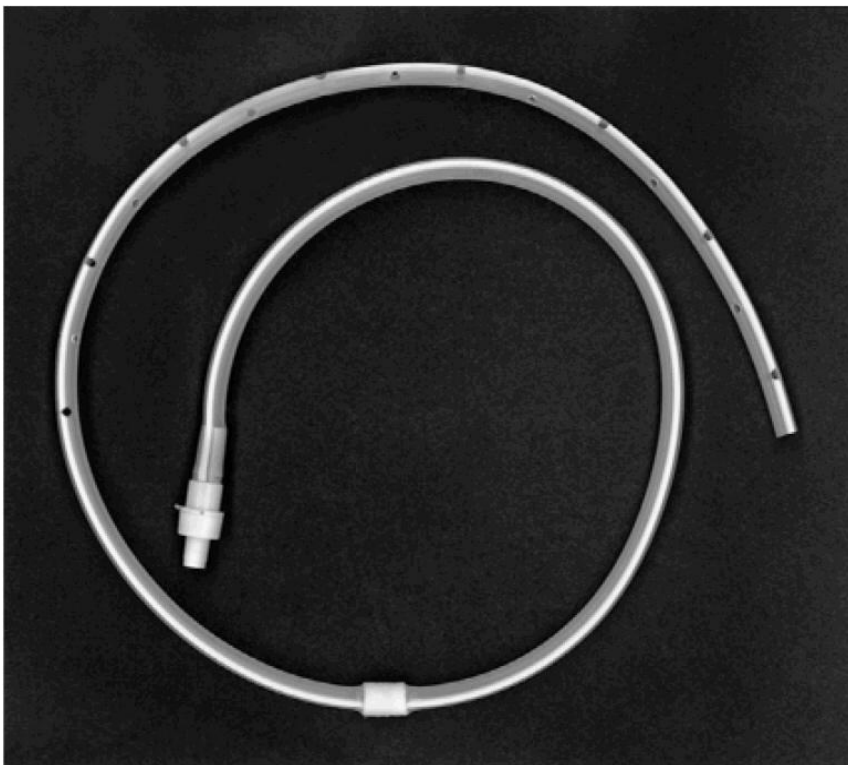


Figura 1 Catéter pleural tunelizado (IPC)





**Figura 2 IPC colocado en un paciente en hemitórax derecho**

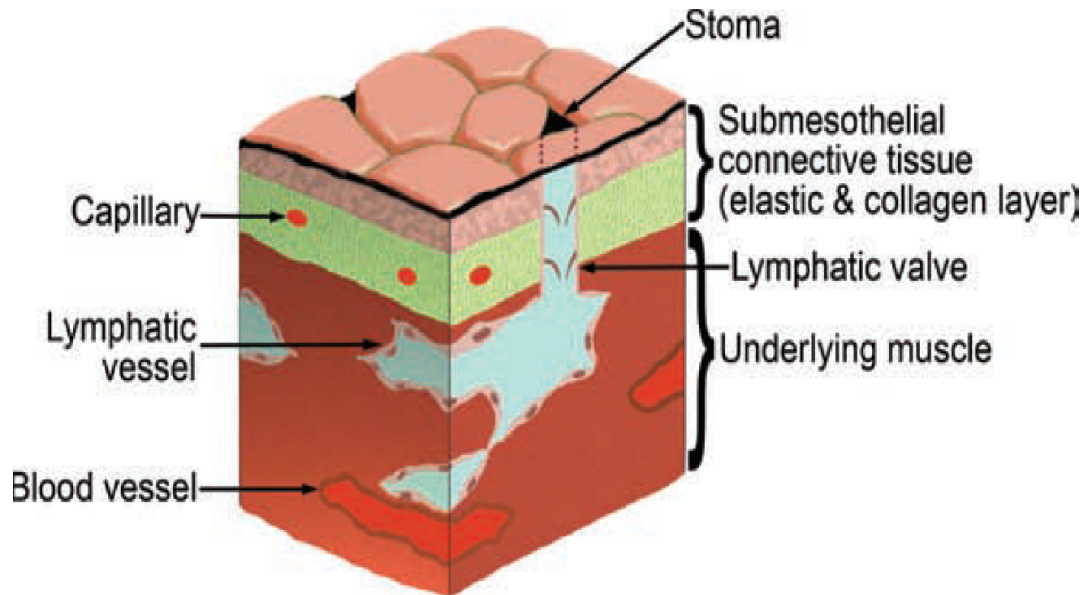
En este trabajo revisaremos aspectos básicos para el uso del IPC, así como la búsqueda de factores clínicos, bioquímicos o radiológicos que predigan una infección o una precoz retirada del IPC. Todo ello, nos permite ampliar los conocimientos sobre este dispositivo, y por tanto mejorar en la atención al paciente con derrame pleural crónico. No obstante, revisaremos inicialmente algunos conceptos básicos sobre la pleura y la fisiopatología del derrame pleural.

## **1.2 Forma y función de la pleura**

La pleura es la bolsa de origen embrionario que incluye a los pulmones. Es una lámina continua que tapiza el pulmón (denominada pleura visceral), la pared torácica (pleura parietal) o el diafragma (pleura diafragmática). Su superficie está tapizada por una membrana serosa, constituida por una capa de células planas denominadas mesoteliales, que descansan sobre una membrana basal y que con el tejido conectivo subyacente forman la unidad funcional denominada serosa (Jeong *et al.*, 2008). Este tipo de estructura también se encuentra en otros sitios anatómicos como el peritoneo o el pericardio.

La mayoría de células mesoteliales están en contacto. Sin embargo, hay pequeñas aberturas o estomas entre ellas. La distribución de los estomas en la cavidad serosa no es uniforme, sino que se localizan preferiblemente en la pleura parietal. Los estomas o

aberturas se comunican con los linfáticos suberosas y sirven como vías de drenaje para la absorción de líquido de las cavidades pleurales. El drenaje linfático ocurre casi completamente en la pleura parietal.



**Figura 3 Esquema pleura parietal (extraído de Jeong et al. 2008)**

El espacio pleural es un espacio potencial que contiene pequeñas cantidades de líquido (0,15mg/kg) en condiciones normales, necesario para la lubricación y el movimiento de los pulmones.

El LP normal en humanos tiene una baja concentración en proteínas, lo que indica que la formación del mismo involucra un proceso de filtración a través de una barrera microvascular. Normalmente, se genera aproximadamente 0,01ml/ (kg x h). La tasa de absorción es casi la misma que la de formación, por lo que la cantidad de LP es estable.

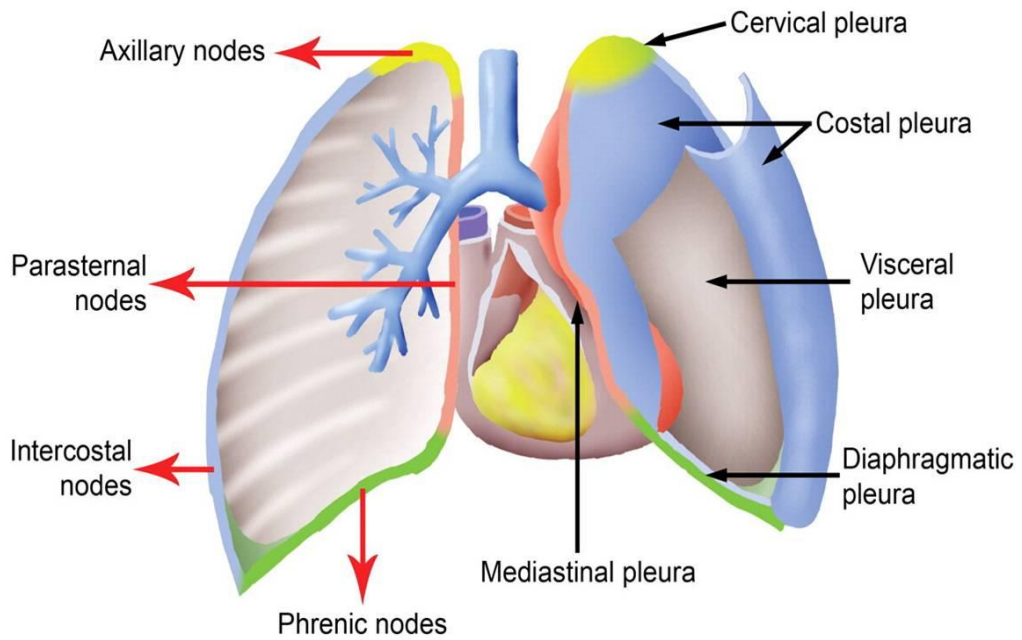


Figura 4 Diagrama de las partes de la pleura parietal y su drenaje linfático (extraído de Jeong et al. 2008)

### 1.3 Formación de un derrame pleural

La pleura está íntimamente conectada con el parénquima pulmonar subyacente a través de una red de factores celulares y humorales que participan en las actividades de inmunidad. La membrana pleural no actúa solamente como función de barrera, sino que tiene otros mecanismos de defensa para mantener el balance homeostático. La inflamación, la disrupción mecánica de la monocapa mesotelial u otros cambios en el delicado balance homeostático del espacio pleural puede iniciar la entrada en la cavidad de células extrañas, proteínas, microorganismos, sangre o aire. La fisiopatología del derrame pleural tiene sus particularidades dependiendo de la etiología que lo cause, pero básicamente hay un desequilibrio entre la formación y la reabsorción del LP, con el consiguiente acúmulo del mismo en la cavidad pleural. El LP es producido primariamente en la pleural parietal y reabsorbido vía linfática. Un derrame pleural se forma cuando aumenta su producción o cuando sus mecanismos de reabsorción son interrumpidos. Esta última causa es mucho más común.

#### **1.4 Diagnóstico del derrame pleural**

El derrame pleural constituye uno de los procesos más comunes a los que se enfrentan diversas especialidades médicas. Se presenta con síntomas como la disnea, la tos y el dolor torácico. Las causas más frecuentes son la insuficiencia cardiaca, el cáncer y la neumonía. Sin embargo, hay más de 50 causas documentadas de derrame pleural. El diagnóstico de un derrame pleural requiere una combinación de investigaciones clínicas, radiológicas y de laboratorio.

Después de una valoración clínica, muchos derrames pleurales no tendrán una causa clara de su etiología, por lo que la interpretación del LP es esencial. Un panel estándar de valores que se deben solicitar incluyen: niveles de proteínas, glucosa, pH, lactato dehidrogenasa (LDH), citología y cultivo.

#### **1.5 Interpretación del LP**

Distinguir entre trasudado y exudado es fundamental para identificar el proceso subyacente que causa el derrame pleural. La principal diferencia es cómo se ha acumulado el LP. Un trasudado se asocia a un desequilibrio en el líquido o en las proteínas en el cuerpo, más que a una patología del espacio pleural. Puede producirse por dos mecanismos fundamentales: por sobrecarga de líquido, donde la presión hidrostática fuerza a salir el líquido de los capilares y pasar al espacio extravascular como en la insuficiencia cardiaca. El segundo mecanismo se debe a la disminución de la presión oncótica en los capilares que permite la pérdida del líquido de los vasos y por tanto su acumulación también en el espacio extravascular. Este mecanismo ocurre en los estados de hipoalbuminemia como la insuficiencia hepática o el síndrome nefrótico. Al contrario, un exudado, es causado normalmente por una enfermedad localizada en la pleura. El acúmulo de líquido es consecuencia de un aumento de la permeabilidad capilar secundario a un estímulo dañino para la pleural como una infección o un cáncer.

Para distinguir entre exudado y trasudado se utilizan los criterios de Light, descritos en 1972 y con una alta sensibilidad y especificidad para distinguir trasudado y exudado. Para considerar un exudado se debe cumplir alguna de las siguientes condiciones:

## Introducción

-Cociente proteínas en LP/séricas >0,5

-Cociente LDH en LP/sérica >0,6

-LDH en LP > a las 2/3 partes del límite superior de la normalidad de la LDH sérica

Cualquiera de estos criterios presentes, predice un exudado con una exactitud del 94,7%, aunque tienen una relativa baja especificidad. Es decir, es más común clasificar erróneamente un trasudado como exudado que al revés. Los niveles séricos y en LP de albúmina o el gradiente de proteínas se puede calcular para reclasificar correctamente derrames aparentemente exudados pero que clínicamente pueden tener una etiología de trasudado.

### **1.6 Derrame pleural benigno crónico (DPB)**

Las causas más frecuentes de DPB crónico son la insuficiencia cardiaca y el hidrotórax hepático.

Como se ha descrito previamente, en la insuficiencia cardiaca el derrame pleural resulta del incremento del fluido intersticial pulmonar debido a la elevación de la presión capilar pulmonar. Típicamente es un derrame pleural bilateral y con frecuencia cumple criterios de trasudado. Si bien, alrededor del 25% pueden caer en el rango de exudados. El análisis del gradiente de proteínas, albúmina o de los péptidos natriuréticos (NT-pro BNP o BNP) pueden ser útiles para identificar un derrame pleural cardiaco de tipo exudado. Sobre el tratamiento, básicamente consiste en diuréticos de asa para mantener la euvolemia. Otros fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los betabloqueantes por ejemplo son necesarios para mejorar la función cardiaca. En pacientes con derrames pleurales grandes y sintomáticos, una toracocentesis terapéutica (TT) puede aliviar de forma rápida la disnea. Raramente, aparecen pacientes con derrame pleural refractario al tratamiento diurético y en ese caso pueden requerir la realización de un procedimiento más definitivo como una pleurodesis o un IPC. (Porcel, 2010).

Un hidrotórax hepático se define como aquel derrame pleural que aparece en un paciente con hipertensión portal y que no puede ser atribuido a una causa cardiaca o

pleural subyacente. Resulta del paso de ascitis a la cavidad pleural a través de pequeños defectos diafragmáticos. La presión negativa intratorácica que se genera en la inspiración favorece la transferencia de este líquido hacia la cavidad pleural. Alrededor de la mitad de los pacientes con cirrosis compensada desarrollarán ascitis en los siguientes 10 años. Además, alrededor de un 6% de pacientes cirróticos con ascitis presentarán derrame pleural. En el 80% de los casos son derrames unilaterales, derechos y grandes con la consiguiente disnea. El tratamiento del hidrotórax hepático requiere un abordaje consecutivo, empezando con una dieta con restricción de sodio, tratamiento diurético, TT, y si no es suficiente, tratamientos definitivos sobre el derrame pleural como un IPC. En general, en este tipo de pacientes, no se recomienda la realización de pleurodesis con un agente esclerosante porque es frecuente que estos procedimientos fracasen. El flujo continuo de líquido ascítico hacia el espacio pleural no ofrece tiempo suficiente para que la superficie pleural permanezca unida el tiempo suficiente para una adherencia exitosa y duradera. Sin embargo, el mejor tratamiento para esta patología es el trasplante hepático, aunque se han de cumplir ciertos criterios clínicos para ser candidato a trasplante. (Porcel 2014).

### **1.7 Derrame pleural maligno (DPM)**

La presencia de DPM representa una enfermedad metastásica avanzada. La incidencia es alta y continúa creciendo, en parte por los cambios demográficos poblacionales. Globalmente, la incidencia de cáncer en el mundo prevé un incremento potencia del 68% entre 2012 y 2030. Las causas más comunes asociadas al DPM son el cáncer de pulmón, mama, neoplasias gastrointestinales, ováricas o renales. Frecuentemente, cuando se asocian a derrame pleural, los pacientes tienen peor pronóstico, con una esperanza de vida de 3 a 12 meses (Cases *et al.*, 2009).

La fisiopatología del DPM es atribuida al bloqueo tumoral de las cadenas linfáticas ocasionando una barrera en el drenaje. Otros mecanismos propuestos son el incremento de la permeabilidad capilar y fuga del líquido vascular, resultando en una acumulación de

## Introducción

líquido en el espacio pleural. Su tratamiento es principalmente paliativo y debe ir encaminado al drenaje del líquido y prevención de recidivas.

### 1.8 Tratamiento del derrame pleural crónico

Los objetivos principales en la solución del derrame pleural crónico son la mejoría de la calidad de vida, alivio de síntomas, mínimos efectos adversos, baja tasa de recurrencia y el tiempo mínimo de estancia hospitalaria.

Uno de los síntomas predominantes es la disnea que puede explicarse por el aumento de la presión pleural de un derrame grande. Además, puede coincidir por una inversión diafragmática anormal o un movimiento paradójico del diafragma (potencialmente relacionado con el estiramiento muscular). Después del drenaje hay un retorno a la forma normal del diafragma (Cracken *et al.*, 2008).

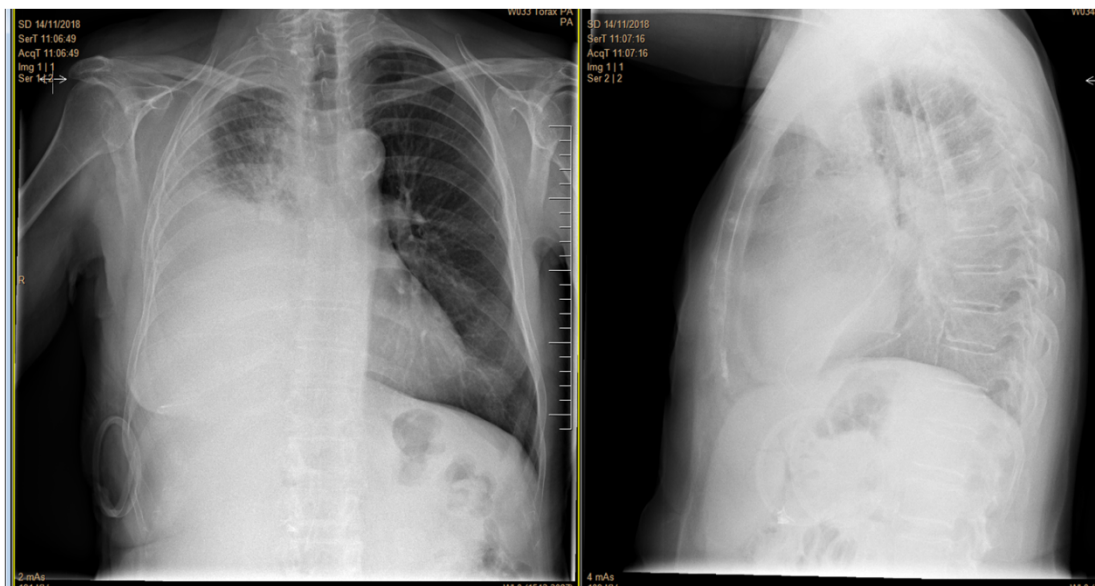
La TT es el procedimiento más utilizado en pacientes con esperanza de vida reducida, de menos de cuatro semanas. No es considerada como terapia a largo plazo en pacientes con una supervivencia esperada de más de un mes de vida debido a los riesgos asociados como el desarrollo de adherencias y tabiques entre la pleura parietal y visceral. Alivia los síntomas, pero con altas tasas de reacumulación del LP en 30 días en la mayoría de los casos (Cracken *et al.*, 2018).

La pleurodesis (pleura + désis = unión) es considerado el tratamiento estándar para el DPM. Durante el procedimiento se inyecta de forma intrapleural un agente esclerosante causando una inflamación, como resultado se produce una adhesión de las láminas pleurales, previniendo la acumulación del líquido. Estos pueden ser povidona yodada, talco y doxiciclina entre otros (Van Den Toorn *et al.*, 2005). Este procedimiento se realiza mediante toracoscopia video asistida o a través de un catéter pleural, con tasas de éxito entre 75% y 95%, pero en ocasiones con prolongadas estancias hospitalarias, intervenciones repetidas, síntomas o recurrencia del DPM. Algunos estudios describen una recurrencia del 50% en 6 meses post-procedimiento. (Hunt *et al.*, 2012).

El IPC se inserta ambulatoriamente y su uso se ha expandido hasta considerarlo como tratamiento de primera línea en el DPM, al mismo nivel que la

pleurodesis clásica con talco u otros agentes esclerosantes (Porcel *et al.*, 2017; Feller-Kopman *et al.*, 2018).

Los ensayos clínicos aleatorios (ECA) controlados han demostrado que el IPC proporciona beneficios similares a la pleurodesis convencional con suspensión de talco en términos de control de síntomas y calidad de vida (Davies *et al.*, 2012; Thomas *et al.*, 2017). Por lo tanto, se debe tomar una decisión sobre la mejor estrategia terapéutica, ya sea IPC o pleurodesis que beneficie al paciente. Las posibles desventajas del tratamiento con IPC a largo plazo incluyen el inconveniente de la realización del drenaje regularmente (con el coste que supone la atención médica y de enfermería) (Olfert *et al.*, 2017) y el riesgo de infecciones. Estas dos limitaciones a menudo son postuladas por clínicos que favorecen la pleurodesis clásica sobre las IPC.



**Figura 5 Derrame pleural grande en hemitórax derecho con IPC**









## **2.- JUSTIFICACIÓN**



El objetivo del tratamiento del DPM es aliviar los síntomas del paciente y mejorar su calidad de vida, puesto que se trata de una enfermedad neoplásica avanzada que supone un pronóstico limitado en la mayoría de los casos (Porcel et al., 2017). Clásicamente, se consideró la pleurodesis con talco como el mejor tratamiento para conseguir este objetivo. No obstante, con este procedimiento el paciente debe estar hospitalizado (Davies et al., 2012). En los últimos años, ha surgido la alternativa de los IPC ambulatorios y rápidamente han ganado popularidad. Sin embargo, existen complicaciones asociadas al uso de este dispositivo, la más relevante es la infección de la cavidad pleural (Bibby et al., 2015). Este estudio está dirigido a la búsqueda de factores predictores de la complicación infecciosa y de los factores que se asocian con una retirada más precoz del IPC. Estos aspectos tienen el fin de ayudar a seleccionar a los mejores candidatos para estos dispositivos, evitar las complicaciones y que no tenga un impacto negativo en su calidad de vida.



## **2.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**







## **2.1 Hipótesis**

Existen parámetros clínicos, bioquímicos de LP, o radiológicos que permiten evaluar el tiempo de retirada del IPC y que podrían ser factores de riesgo asociados a la infección derivada de su utilización. El manejo del IPC en domicilio después de la educación sanitaria recibida es seguro.

## **2.2 Objetivos:**

1. Analizar la frecuencia de complicaciones asociadas al uso de un IPC
2. Evaluar factores clínicos, parámetros bioquímicos de LP y métodos radiológicos como posibles predictores de una retirada más precoz del IPC debido a la formación de una pleurodesis.
3. Analizar los factores de riesgos clínicos, bioquímicos o radiológicos que se puedan asociar con una infección derivada del uso del IPC.
4. Comparar la frecuencia de complicaciones del IPC dependiendo si los vaciados se realizan en el domicilio del paciente o en un ambiente sanitario.



## **3.-MATERIAL Y MÉTODOS**





### **3.1 Población de estudio**

Análisis retrospectivo de la base de datos recogida prospectivamente de IPC que fueron colocados consecutivamente desde el 1 de enero del 2014 hasta el 30 de junio del 2019 en el Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Lleida, España). Se incluyeron un total de 308 pacientes consecutivos cronológicamente y procedentes de consultas externas y hospitalización de los Servicios de Medicina Interna, Oncología, Digestivo o Paliativos con diagnóstico médico de DPM y/o DPB crónico. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con DPM sintomático (tos, disnea y/o dolor torácico) o DPB refractario al tratamiento. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética local (CEIC No. 1511).

### **3.2 Procedimientos. Inserción del IPC**

En todos los casos se colocó un IPC (PleurX<sup>®</sup>, CareFusion). Se trata de un catéter de silicona fenestrado de 66 cm de longitud y 15,5 F de grosor, con un mecanismo de válvula y un manguito de poliéster. Una tira de sulfato de bario se extiende por toda la longitud del catéter. En el extremo proximal posee una válvula unidireccional que evita el paso de aire o líquidos en ambas direcciones, a menos que se acceda con el dispositivo de drenaje diseñado para tal fin.



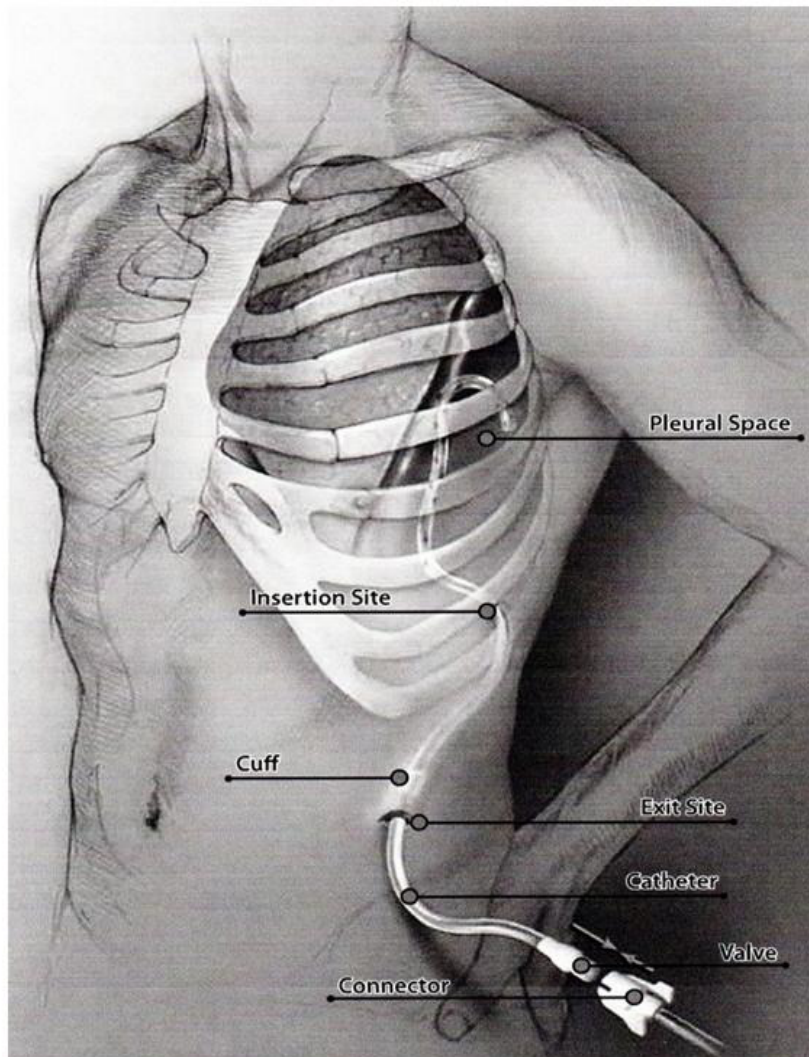
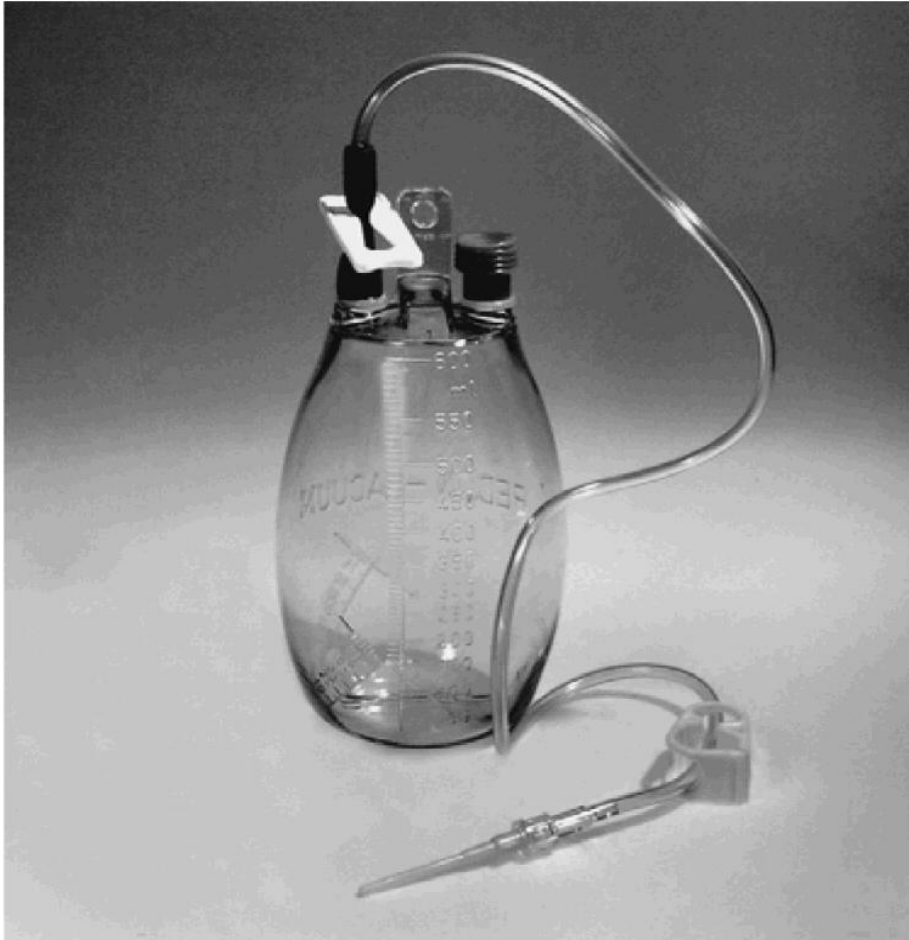


Figura 6 IPC (Pleur X, Care Fusion).

Extraído de: <http://www.nickwilsmore.com.au/for-health-professional-indwelling-pleural-catheters>



**Figura 7 Botella de drenaje IPC**

El IPC (PleurX®, CareFusion) Figura 6 se insertó según la práctica clínica estándar de la Unidad de Medicina Pleural en nuestro centro (Porcel, 2018) La colocación fue en una sala donde se realizan los procedimientos pleurales en pacientes hospitalizados o ambulatoriamente. Se insertó bajo condiciones estériles incluidas el lavado de manos, el uso de bata y guantes estériles por parte del facultativo que realiza el procedimiento, desinfección de la piel con betadine al 7,5%, tallas estériles y sin la administración de antibióticos profilácticos. Se utilizó anestesia local, (mepivacaina 2% 20mm) y se colocó con la ayuda de un equipo de ultrasonido (Philip Ultrasound, EEUU). En el primer drenaje tras la inserción del IPC se evacuó la cantidad de líquido tolerada mientras se controlaban los síntomas.



**Figura 8 Catéter pleural y botella de vacío**

Se educó al paciente y a la familia en el manejo estéril del dispositivo, se realizó el seguimiento de los pacientes a los 15 días posteriores a su colocación y/o según necesidades, para inspeccionar el sitio de inserción, retirada de suturas, revisión de drenajes y aclarar dudas o preocupaciones del paciente y cuidador. Aunque se animaba a los familiares a realizar los vaciados en el propio domicilio, también se ofrecía la opción de hacerlo en ambiente sanitario si se negaban. Se aconsejó a los pacientes que suspendieran el drenaje cuando cesaba la salida de líquido o manifestaban dolor o tos, o después de haber drenado 800cc de líquido. La frecuencia de drenaje fue de tres veces por semana o según sintomatología. Se redujo a una o dos veces por semana cuando se obtuvieran menos de 300cc por drenaje.

En las siguientes imágenes se detalla el procedimiento de vaciado de un paciente. Se realizó un documento que sirviera para recordar todos los pasos en el caso de que fuera la familia la que decidiera hacerse cargo del procedimiento Figura 9-22 (anexo 2).

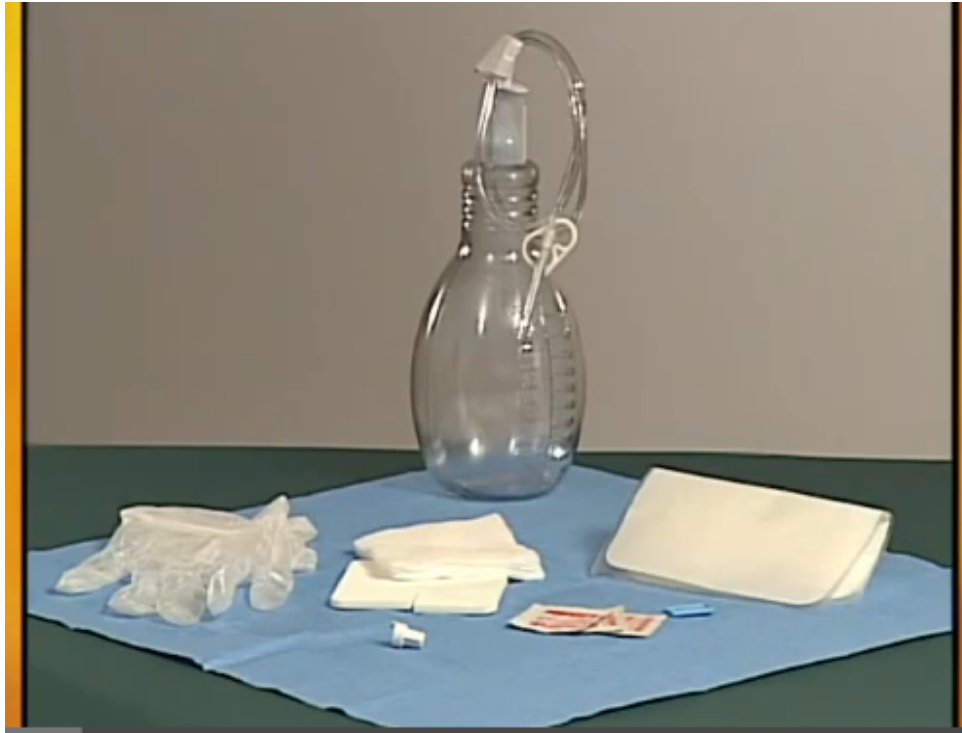


Figura 9 Material necesario para realizar el procedimiento



Figura 10 Paso 1. Desinfección zona inserción catéter

## Material y métodos



**Figura 11 Paso 2. Desinfección catéter**



**Figura 12 Paso 3. Retirada de la clorhexidina con suero fisiológico**

## Material y métodos



Figura 13 Línea conexión catéter y dispositivo de vacío



Figura 14 Dispositivo de vacío



Figura 15 Paso 4. Conexión línea con dispositivo de vacío



Figura 16 Paso 5. Conexión línea con IPC



## Material y métodos



**Figura 17 Paso6. Drenaje de LP**



Figura 18 Paso 7. Cambio de dispositivo

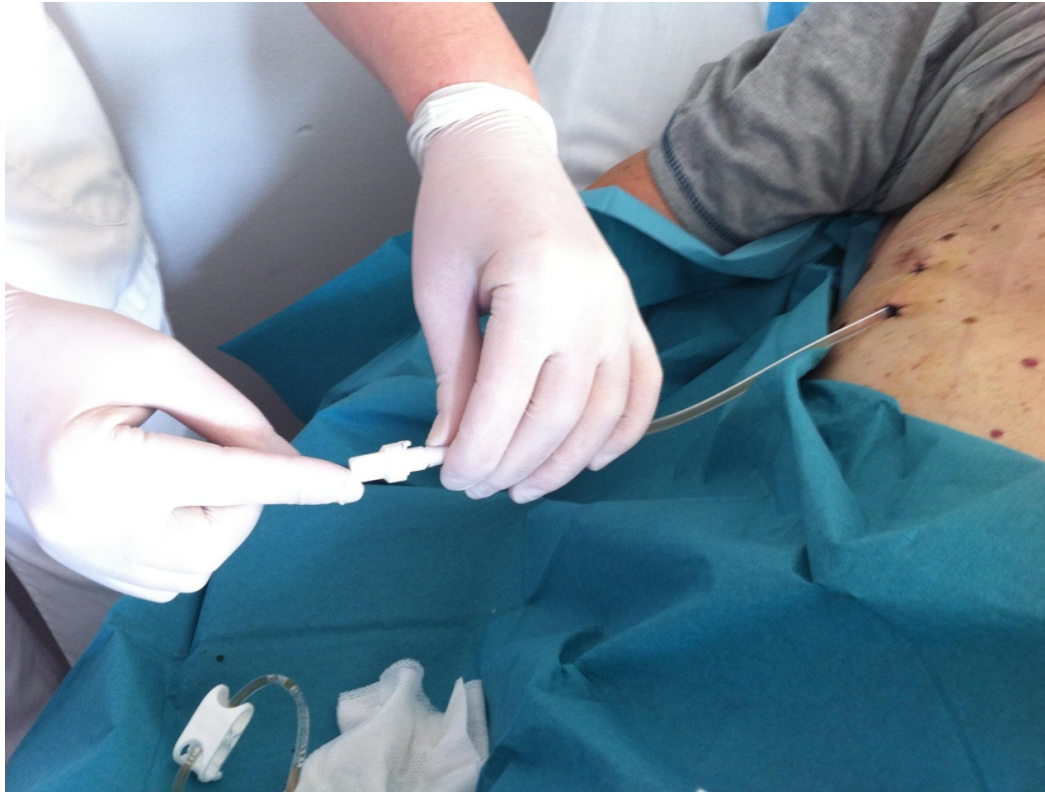


Figura 19 Paso 8. Tapón de protección



Figura 20 Paso 9. Tapado de la zona de inserción con gasas



Figura 21 Paso 10. Protección con apósito semipermeable



**Figura 22 IPC protegido tras drenaje**

El IPC se retiró cuando se obtuvo un débito de 50 ml o menos en tres drenajes consecutivos y previa comprobación bajo ecografía de tórax de sínfisis pleural. Tras la retirada del catéter se aplicaba un punto de sutura que se retiraba al cabo de una semana.

Se realizó el seguimiento de los pacientes hasta la retirada del IPC, la muerte o hasta el 31 de julio de 2019. Nuestra política es principalmente insertar un IPC en todos los pacientes con derrame pleural con una alta probabilidad clínica de ser maligno, sintomático y con una supervivencia esperada superior a un mes. La razón de este enfoque es que si se llega al diagnóstico de malignidad, el tratamiento paliativo (es decir el IPC) ya estaría establecido.

La posibilidad de un drenaje controlado de líquidos durante el proceso diagnóstico garantiza tener una cámara pleural adecuada para procedimientos pleurales invasivos si es necesario con seguridad. Si no se confirma la malignidad y no se plantean más investigaciones, el IPC se retira según criterios de “autopleurodesis”. Es decir, cuando en tres veces consecutivas se extraen menos de 50mL y se confirme ecográficamente ausencia de LP.

### 3.3 Variables y recogida de datos

Se recopilaron los siguientes datos de cada procedimiento:

-Datos demográficos: sexo y edad

-Datos radiológicos: lado y tamaño del derrame pleural en una radiografía de tórax antes de la inserción del IPC; presencia de pulmón expandible o no expandible después de los vaciados.

La presencia de pulmón no expandible era diagnosticada radiográficamente (radiografía de tórax o tomografía computarizada) y definido como una falta de aposición pleural de la pleura visceral y parietal después del drenaje o aspiración, el pulmón no puede expandirse completamente para llenar el hemitorax. Puede producirse como resultado de un engrosamiento pleural que causa el recubrimiento del pulmón, por obstrucción endobronquial proximal que causa colapso distal del pulmón o atelectasia crónica (Bibby *et al*, 2018).

Radiológicamente se definió pulmón no expandible si cumplía alguno de los siguientes requisitos:

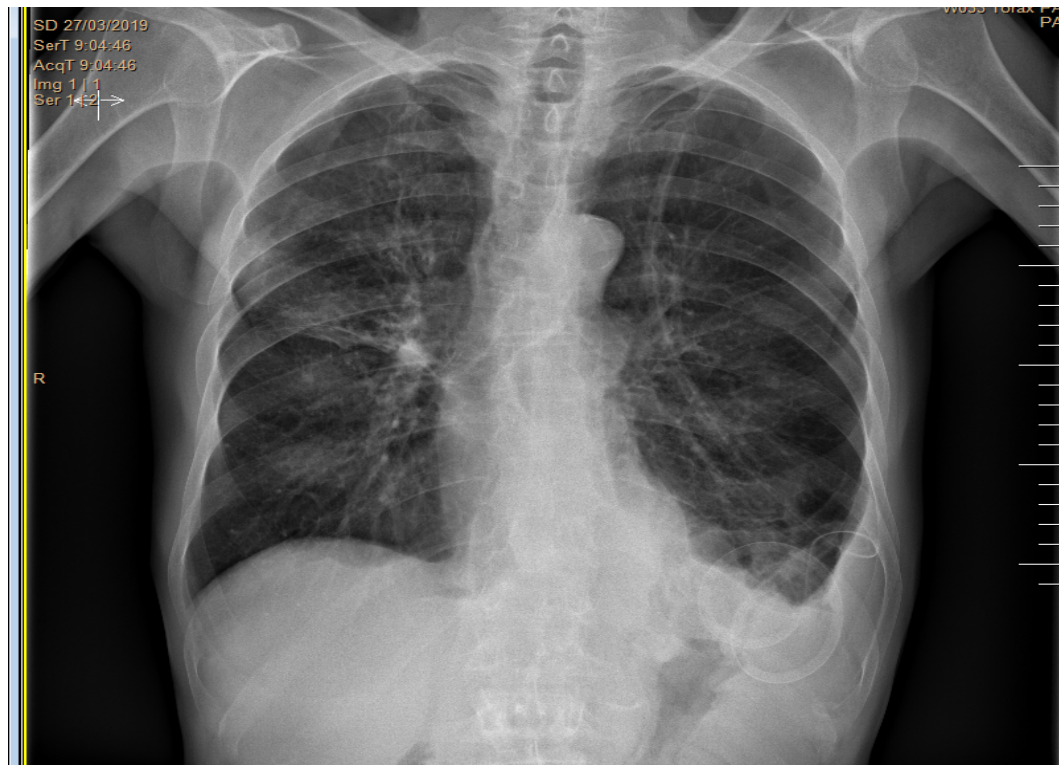
1) pérdida de volumen ipsilateral: definida como un tamaño más pequeño del hemitórax que contiene el neumotórax en comparación con el hemitórax contralateral.

2) neumotórax basilar, definido como neumotórax presente en los campos pulmonares inferiores en una radiografía de tórax vertical.

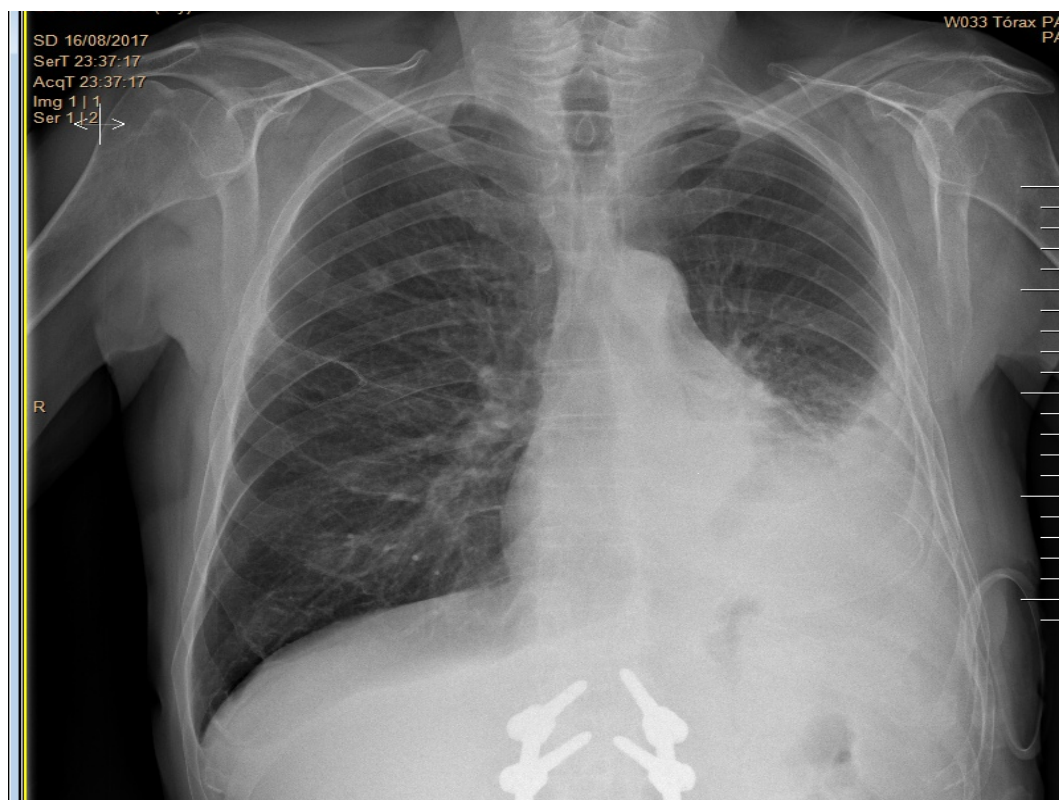
3) cáscara pleural visceral, definida como una línea pleural visceral visible > 1 mm de grosor.

4) atelectasia lobar, definida como atelectasia completa de un lóbulo pulmonar observada en la tomografía computarizada.

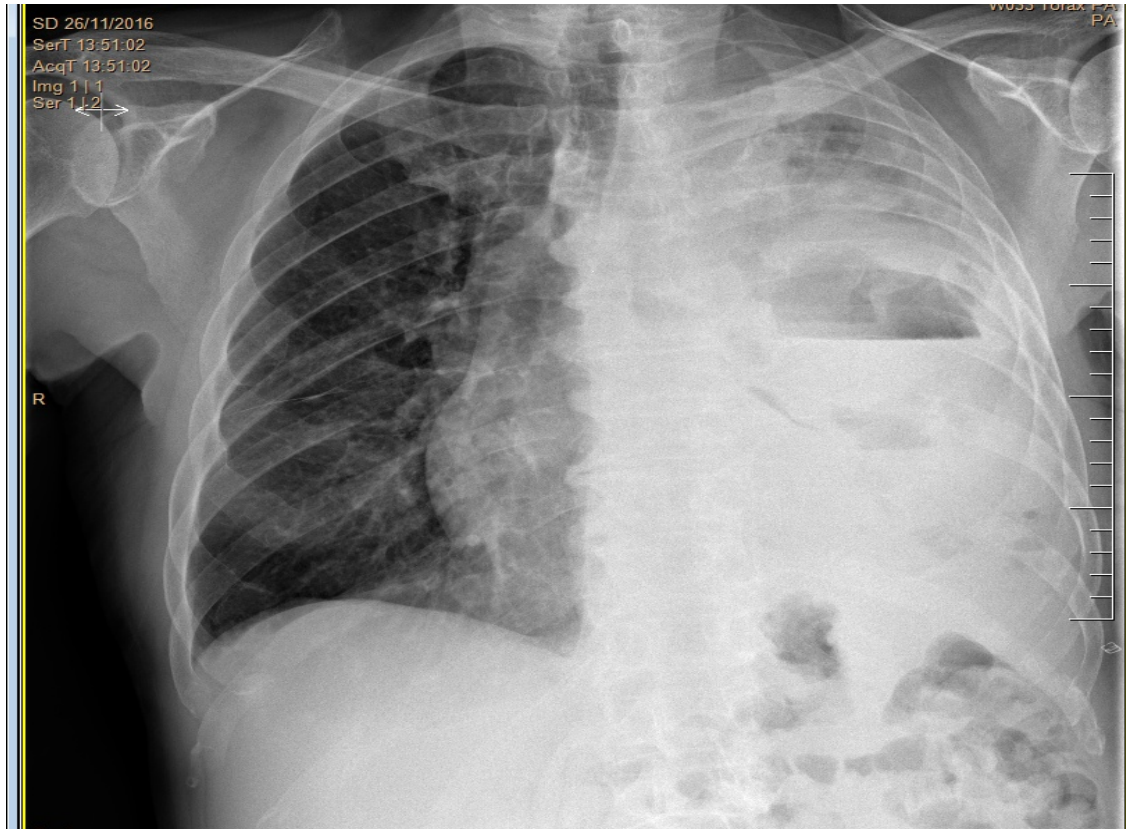
## Material y métodos



**Figura 23 Radiografía de tórax. Pulmón expandible después de la colocación IPC en hemitórax izquierdo**



**Figura 24 Radiografía de tórax. Pulmón no expandible parcialmente en hemitórax Izquierdo**



**Figura 25 Radiografía de tórax. Pulmón no expandible completamente en hemitórax izquierdo**

-Datos pronósticos: Escala diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de Estados Unidos y validada por la Organización Mundial de la Salud para evaluar la calidad de vida del paciente con cáncer. Dicha escala valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria, cuando la puntuación es de 0, el paciente se encuentra asintomático. El máximo es de 5 e indica que el paciente ha fallecido. Escala LENT diseñada para valorar el pronóstico de pacientes con DPM. A continuación, se describen detalladamente ambas escalas.



**Tabla 1 Descripción de la escala ECOG**

Puntuación	Descripción ECOG
0	Completamente activo, capaz de realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción.
1	Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos.
2	Capaz de caminar y autocuidado pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más del 50% de las horas que está despierto.
3	Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más del 50% de las horas que está despierto.
4	Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla.
5	Muerte.

**Tabla 2 Descripción de la escala LENT**

	0	1	2	3
LDH líquido pleural, UI/L	< 1500	≥ 1500	-	-
ECOG	0	1	2	3-4
Ratio neutrófilos / linfocitos en suero	<9	≥ 9	-	-
Tipo de tumor	Mesotelioma Hematológico	Mama Ginecológico Hipernefoma	Pulmón u otros	-

Tabla 3 Valoración de la escala LENT

Puntuación	Riesgo	Mediana de supervivencia
0-1	Bajo	319 días
2-4	Medio	130 días
5-7	Alto	44 días

-Datos del LP: aspecto macroscópico, análisis bioquímico, citológico y cultivos microbiológicos.

-Datos evolutivos: procedimientos pleurales realizados antes y después de la colocación del IPC, volumen y frecuencia de los drenajes de IPC, persona responsable de los drenajes de IPC (familia, enfermeras de atención domiciliaria, personal del hospital).

-Tipo de tratamiento durante el uso del IPC: quimioterapia, corticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), diuréticos o administración de terapias intrapleurales (fibrinolíticos o agentes esclerosantes como la doxiciclina).

- Etiología del derrame pleural. Un derrame se clasificó como maligno cuando se detectaron células malignas en el examen citológico de muestras de LP o biopsia, mientras que para el diagnóstico de un DPB se siguieron criterios clínicos establecidos. En particular, el diagnóstico de un derrame pleural idiopático requirió un exudado con niveles bajos de adenosina desaminasa junto con estudios citohistológicos y microbiológicos negativos, ausencia de exposición previa al asbesto y resolución del derrame sin terapia específica durante el seguimiento.

-Complicaciones:

1. Dolor posterior a la colocación IPC o durante los drenajes posteriores.

2. Infección relacionada con IPC: hubo dos tipos, celulitis y/o infección de recorrido subcutáneo o bien infección del espacio pleural. Esta última se referían a casos en los que se necesitaban antibiótico debido a la aspiración de pus, un cultivo de LP positivo o un exudado de apariencia no purulenta con un pH inferior a 7,20 en asociación con signos

## Material y métodos

clínicos de infección pleural. Se obtuvieron muestras para análisis bioquímicos y cultivo a través del IPC.

3. Presencia de loculaciones sintomáticas, definidas como un derrame pleural que no drenaba debido a las adherencias fibrinosas en pacientes portadores de IPC, identificados por ecografía.

4. Por último otras complicaciones: como tos, reacción vagal durante el proceso de colocación del IPC, hemotórax, etc.

- Pleurodesis: en el caso de que en tres drenajes consecutivos se obtuviera una cantidad igual o inferior a 50 ml, y en una ecografía de tórax se demostrara la ausencia o una mínima cantidad de líquido, es decir, solo visible en un espacio intercostal se consideraba pleurodesis y se retiraba el IPC.

- Fracaso pleurodesis en caso de reacumulación de DP en el mismo hemitórax donde se retiró el IPC.

### 3.4 Análisis estadístico

Las variables cuantitativas y cualitativas se expresaron como medianas (cuartiles 25 y 75) y números (porcentajes), respectivamente. Se analizaron a su vez con las pruebas de Mann-Whitney y Fisher para comparar los pacientes con DPM o benigno o entre los que desarrollaron o no una infección pleural.

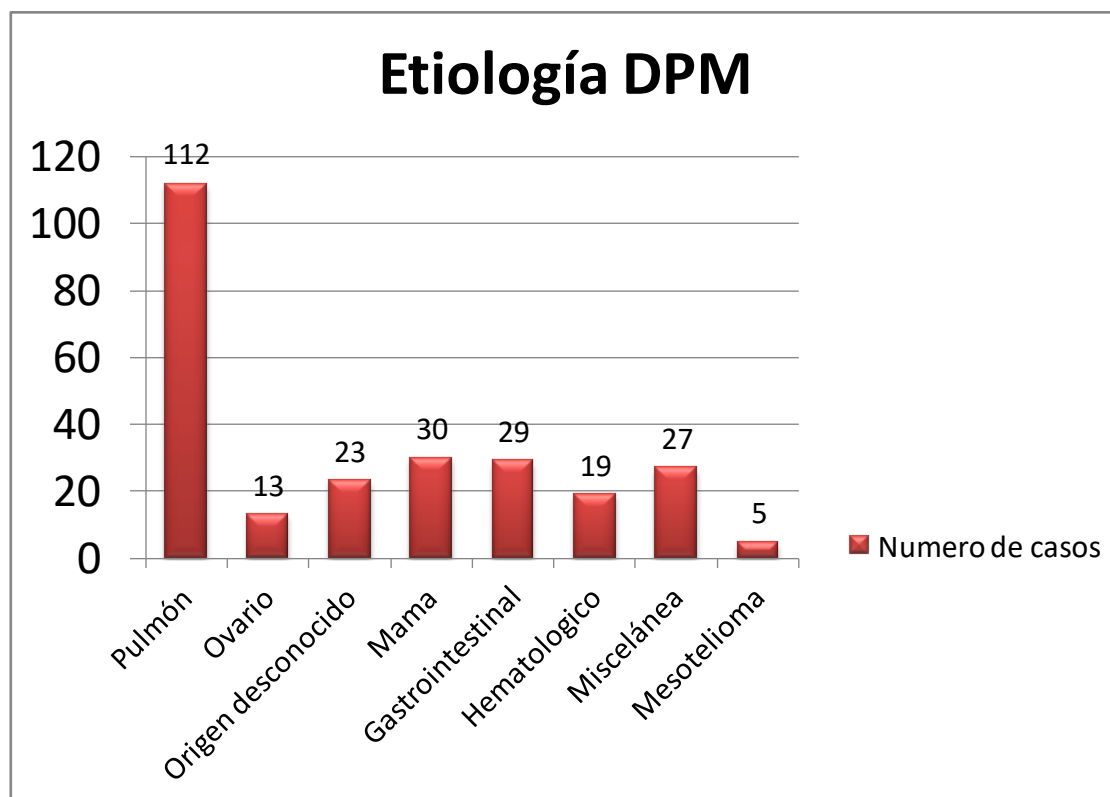
El tiempo desde la inserción del IPC hasta la infección y/o retirada se estimó con el método de Kaplan-Meier. Un análisis de regresión logística binaria determinó los factores predictores de infección IPC. Finalmente, la frecuencia de pleurodesis se analizó con el modelo de riesgos competitivos de Fine and Gray, con la muerte como el riesgo competitivo. Los pacientes que no alcanzados una pleurodesis o que no habían fallecido tuvieron al menos un mes de seguimiento. Las "cause-specific hazards" fueron evaluadas con modelos de Cox. Las curvas de eficacia diagnóstica (ROC) ayudaron en la selección de los puntos de corte discriminatorios óptimos como predictores bioquímicos para la retirada del IPC y la infección. Todos los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS versión 24.0 (Chicago, IL, USA) o "R".

## **4.-RESULTADOS**



Durante el período de estudio de 5 años y medio, se colocaron un total de 336 IPC en 308 pacientes (en 20 pacientes se instauraron IPC bilaterales y 8 necesitaron IPC adicionales ipsilaterales). La mediana de edad de la población fue de 73 años, con 181 (59%) hombres. Las indicaciones para la colocación de IPC fueron: DPM sintomático en 258 (84%) y DPB en 50 (16%). Los pacientes fueron seguidos una mediana de 107 días (cuartiles 25% y 75%, 29-357; rango 1-2278) a partir de la fecha de inserción del IPC.

Los DPM se clasificaron como se indica en la figura 14. El cáncer de pulmón (no célula pequeña) fue la neoplasia identificada con mayor frecuencia (43%), seguida del cáncer de mama (12% y digestivo (11%). Entre éstos últimos: páncreas, colorrectal, gástrico, esofágico o colangiocarcinoma. En cuando a los DPB refractarios al tratamiento, la etiología más frecuente fue la insuficiencia cardíaca (44%) seguida del hidrotórax hepático (26%), como se indica en la figura 15.



**Figura 26 Etiología del DPM**

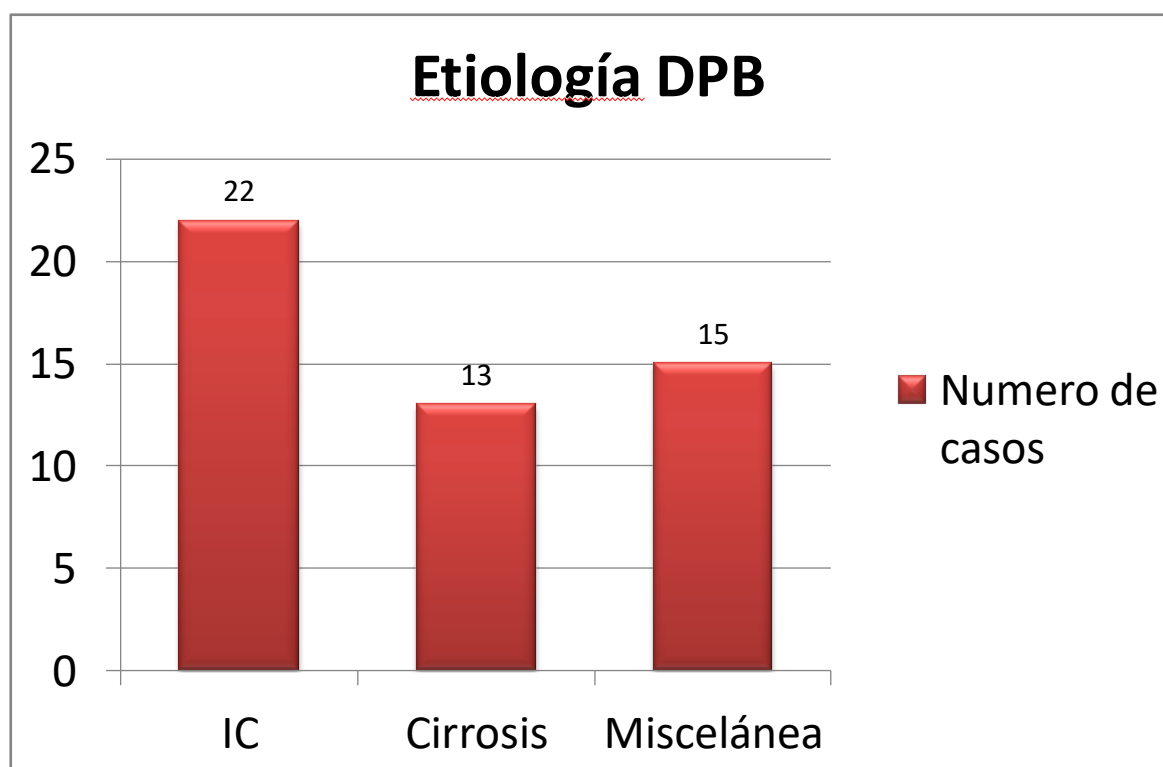


Figura 27 Etiología del DPB

#### 4.1 Características de la población de estudio

Del total de 308 pacientes incluidos en el estudio, 253 (82%) fallecieron. Las características demográficas y clínicas de los pacientes junto con la información más relevante sobre el procedimiento del IPC se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4 Características basales de la población de estudio

Características	DPM (n=258)	DPB (n=50)	P valor
Edad, años	71 (61-81)	80 (66-86)	0,002
Sexo, varon	148 (57)	33 (66)	0,21
Causas DPM			
Pulmón	112 (43)	NA	
Célula no pequeña	95		
Célula pequeña	10		
NOS	6		

Sarcoma	1		
Mama	30 (12)		
Gastrointestinal	29 (11)		
Origen desconocido	23 (9)		
Hematológico	19 (7)		
Ovario	13 (5)		
Mesotelioma	5 (2)		
Miscelánea <sup>a</sup>	27 (11)		
Causas enfermedad benigna			
Insuficiencia cardíaca	NA	22 (44)	
Cirrosis		13 (26)	
Miscelánea <sup>b</sup>		15 (30)	
ECOG <sup>c</sup>			
0-1	140 (50)	24 (42)	0,27
2	69 (25)	20 (35)	
3-4	70 (25)	13 (23)	
Escala LENT <sup>c</sup>			
0-1	19 (7)	NA	
2-4	181 (65)		
5-7	79 (28)		
Medicaciones <sup>c</sup>			
NSAID	98 (35)	6 (11)	<0,001
Corticoides	136 (49)	6 (11)	<0,001
Diuréticos	65 (23)	50 (88)	<0,001
Quimioterapia	175 (63)	NA	NA
Procedimientos pleurales antes IPC <sup>c</sup>			
Ninguno	181 (65)	11 (19)	<0,001
Toracocentesis terapéutica	77 (28)	44 (77)	<0,001
Pleurodesis	14 (5)	1 (2)	NS
IPC previos	7 (2)	1 (2)	NS
Lugar de drenaje IPC <sup>c</sup>			
Domicilio (cuidador)	107 (38)	18 (32)	0,34
Personal sanitario	172 (62)	39 (68)	
Instilación esclerosante vía IPC <sup>c</sup>	19 (7)	3 (5)	0,70
Líquido pleural antes IPC <sup>c</sup>			
CRP <15 mg/L	146/276 (53)	45/56 (80)	<0,001
LDH >700 U/L <sup>d</sup>	122/279 (44)	1/57 (2)	<0,001

Los datos se presentan como números. (%) o medianas (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles) según corresponda.

<sup>a</sup>Riñón 10, endometrio 4, cabeza y cuello 4, próstata 4, otros 5.

<sup>b</sup>Enfermedad pericárdica 3, idiopática 3, post-cirugía cardíaca 2, otros 7.

<sup>c</sup>Calculado sobre procedimientos, no sobre pacientes (279 en derrames pleurales malignos 57 en condiciones benignas).

<sup>d</sup>En nuestro hospital, el límite superior normal de LDH sérico es 378 U/L.

Abreviaturas: CRP: proteína C-reactiva; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPC: catéter pleural tunelizado; LDH: lactato dehidrogenasa; LENT: escala pronóstico del derrame pleural maligno; NA: no aplicable; NO: no significativo; NOS: no especificado.



## Resultados

### 4.2 Complicaciones relacionadas con IPC

Las complicaciones relacionadas con IPC se enumeran en la Tabla 5. Se registró dolor leve durante el drenaje en 156 (46%) pacientes. La mayoría de complicaciones, como el dolor o la tos durante los drenajes son leves. Otras complicaciones, como la presencia de loculaciones sintomáticas del derrame pleural, se pueden resolver con fibrinolíticos intrapleurales sin más incidencias. Se desarrolló una infección del espacio pleural en 26 (8%) de los casos, de los que en 12 el LP fue purulento. Más adelante se detallan los aspectos relacionados con las infecciones relacionadas con el IPC. Aunque fue la complicación más importante en los pacientes con este dispositivo, si el estado general del paciente lo permitía se podía resolver con antibióticos y llegar a retirar el IPC.

**Tabla 5 Complicaciones del IPC (n= 336)**

<b>Complicaciones</b>	<b>Número (%)</b>
Dolor leve durante el drenaje del IPC	156 (46)
Tos leve durante el drenaje del IPC	85 (25)
Loculaciones que necesitaron fibrinolítico (urokinasa)	64 (19)
Dolor leve durante o inmediatamente después de la inserción del IPC	43 (13)
Infección pleural <sup>a</sup>	26 (8)
IPC obstruido	18 (5,4)
Reacción vasovagal en la inserción IPC	14 (4,2)
Celulitis <sup>a</sup>	12 (3,6)
Salida del catéter	5 (1,5)
Hematoma subcutáneo	4 (1,2)
Fuga de LP en inserción del catéter	3 (0,9)
Dermatitis por material (gasas, apósito)	3 (0,9)
Hemotórax	2 (0,6)
Enfisema subcutáneo	2 (0,6)
Fractura/fisura del catéter	2 (0,6)
Tracto metastásico en orificio de salida del IPC	1 (0,3)
Neuralgia intercostal	1 (0,3)

<sup>a</sup>Infección pleural y/o celulitis 29 (8,6%) procedimientos.

Abreviaturas: IPC: catéter pleural tunelizado.

### 4.3 Predictores de extracción de IPC

Sobre el total de 336 procedimientos, 170 (51%) IPC se extrajeron finalmente debido a una pleurodesis después de una mediana de 52 días (cuartiles 25% y 75% 29-98; rango 2-635). Sin embargo, estas cifras variaron ligeramente en subpoblaciones específicas como se observa en la siguiente tabla. La mitad de los pacientes (154 de 308) murieron con el IPC in situ. En este caso, la mediana del tiempo hasta la muerte fue de 50 días (cuartiles 25% y 75% 28-100). En 22 (6,5%) pacientes se instiló un agente esclerosante a través del IPC (doxiciclina 500 mg en 18 casos, y talco 3 g en 4), una mediana de 31 días (cuartiles 25% y 75% 9-209) posterior a la colocación del IPC, en un intento de acelerar la pleurodesis. Después de la extracción de IPC, hubo una recurrencia sintomática en 14 procedimientos (8%) que requirieron TT (n = 6) o un nuevo IPC (n = 8).

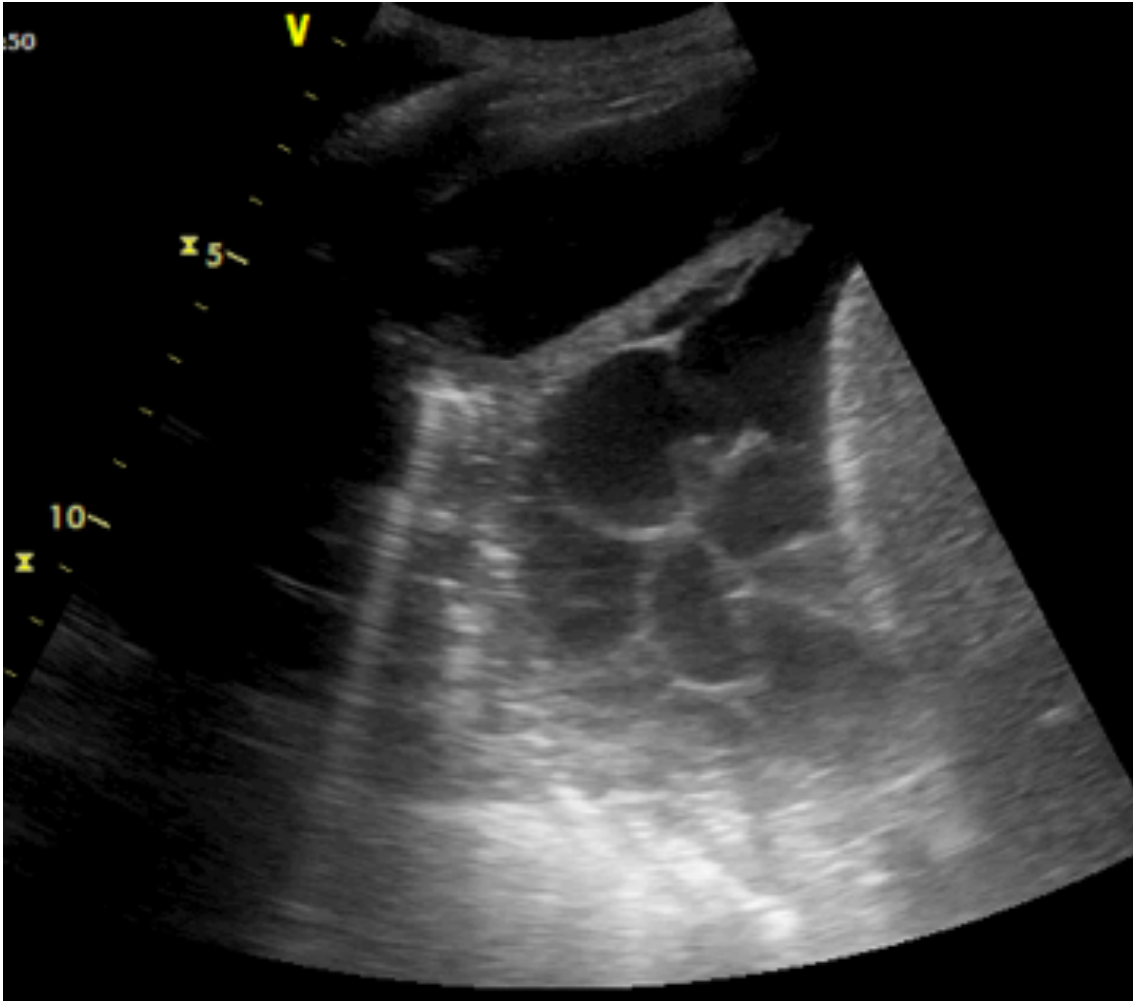
**Tabla 6 Frecuencia de retirada de IPC en los diferentes subgrupos**

Grupos	Frecuencia de extracción del IPC	Tiempo hasta retirada IPC, días
Todos los procedimientos (n=336)	170 (51)	52 (29-98)
DPM (n=279)	133 (48)	50 (27-99)
DPB (n=57)	37 (65)	61 (38-87)
Pulmón no expandible (n=80)	36 (45)	64 (39-176)
Pulmón expandible (n=177)	114 (64)	49 (27-83)
IPC sin instilación de agentes esclerosantes (n=314)	156 (50)	50 (28-88)
Pulmón expandible sin instilación de agentes esclerosantes (n=159)	104 (65)	49 (27-79)

Los valores se expresan como número (%) o medianas (cuartiles 25% y 75%) según corresponda. Abreviaturas: DPB: derrame pleural benigno; DPM: derrame pleural maligno; IPC: catéter pleural tunelizado.

## Resultados

En un análisis de regresión multivariante se observó un incremento de las tasas de retirada del IPC asociado a un grado de ECOG de 2 o menos (SHR= 2,22 IC95% [1,19-4,12]), la falta de un pulmón no expandible (SHR=1,93 IC95% [1,35-2,78]) y el desarrollo de un espacio pleural multiseptado (SHR=1,37 IC95% [1,01-1,91]). Globalmente, se detectó un pulmón no expandible después de que la colocación de un IPC en 80 de 257 pacientes con imágenes disponibles (31% en general; 34% de DPM versus 16% de DPB,  $p = 0,021$ ).



**Figura 28** Ecografía de tórax con espacio pleural multiseptado.

Tabla 7 Predictores de retirada del IPC

Variable	Regresión bivalente, SHR (IC 95% )	P	Regresión multivalente, SHR (IC 95% )	P
DPB	1,51 (1,07-2,13)	0,02		
Derrame grande ( $\geq 1/2$ del hemitorax) <sup>a</sup>	0,98 (0,72-1,31)	0,87		
DP derecho	1,06 (0,79-1,44)	0,69		
Líquido hemático	0,83 (0,60-1,16)	0,28		
Proteínas en líquido pleural $>3,5$ g/dL <sup>a</sup>	1,57 (1,07-2,29)	0,02		
PCR en líquido pleural $>10$ mg/L <sup>a</sup>	0,95 (0,70-1,27)	0,71		
LDH en líquido pleural $>700$ U/L <sup>a</sup>	0,89 (0,63-1,24)	0,48		
Uso de AINES	0,91 (0,66-1,25)	0,55		
Uso de corticoides	0,87 (0,64-1,19)	0,39		
Agentes esclerosantes intrapleurales	1,18 (0,74-1,88)	0,50		
ECOG 0-2	2,68 (1,68-4,30)	$<0,01$	222 (1,19-4,12)	$<0,01$
Drenaje IPC $>3$ veces por semana	1,88 (1,24-2,87)	$<0,01$		
Drenaje por sanitarios	1,43 (1,06-1,93)	0,02		
Dolor durante el drenaje	0,96 (0,71-1,30)	0,79		
Infección pleural IPC	1,24 (0,77-1,99)	0,37		
Loculaciones sintomáticas IPC	1,46 (1,06-2,03)	0,02	1,37 (1,01-1,91)	0,05
Obstrucción catéter	1,30 (0,64-2,64)	0,46		
Pulmón expansible	1,84 (1,28-2,64)	$<0,01$	1,93 (1,35-2,78)	$<0,01$

<sup>a</sup>Antes de la colocación IPC.

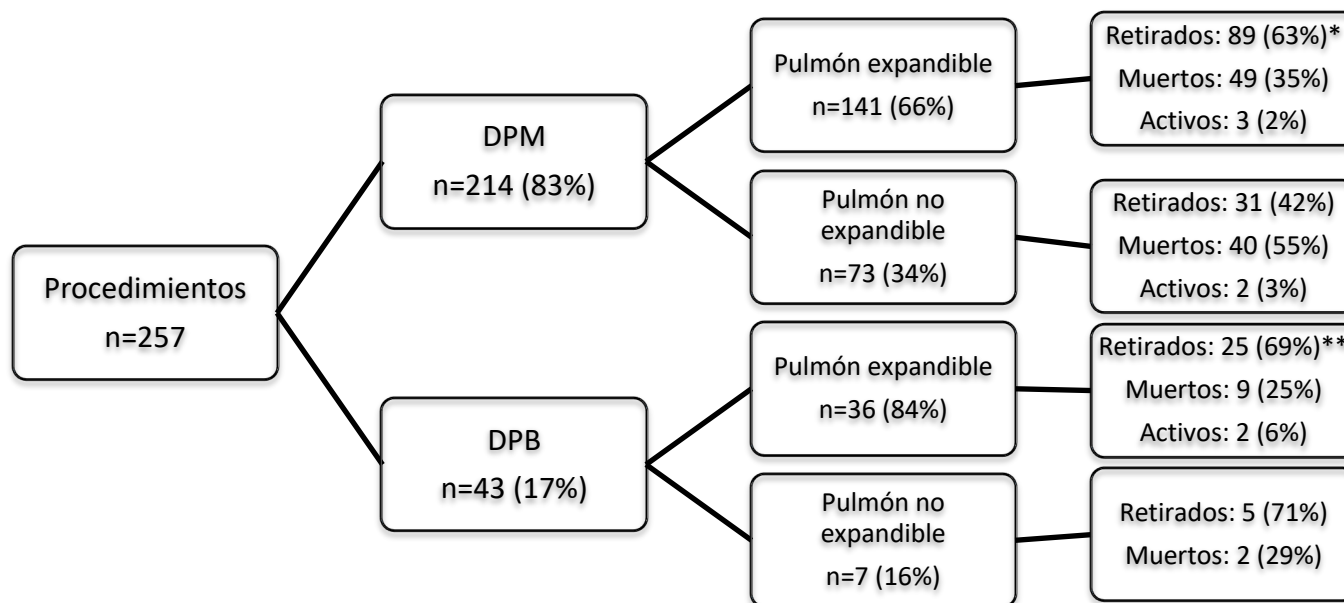
Abreviaturas: PCR: proteína C-reactiva; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPC: catéter pleural tunelizado; LDH: lactato dehidrogenasa; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; SHR: subhazard ratio.

## Resultados

Un análisis separado de DPM, que incluyó variables adicionales como el uso de quimioterapia, el tipo de tumor y la puntuación LENT, mostraron un ECOG 0-2 (HSR = 2,80, IC 95% [1,33-5,87]) y una falta de pulmón expandible (HSR = 1,91, IC 95% [1,29-2,82]) como los únicos predictores independientes de la eliminación del IPC.

Con respecto a las condiciones benignas, después de agregar la causa específica del derrame en el análisis multivariante, cifras de LDH en LP mayores de 700 UI/L antes de la colocación del IPC (SHR = 7,98, IC del 95% [2,76-23,04]) y una PCR de LP mayor de 10 mg/L (SHR = 2,15, IC 95% [1,08-4,26]) fueron predictores de su posterior retirada.

En la siguiente figura se muestra la evolución de los pacientes: retirada del IPC, muertos con IPC o siguen activos a fecha de cierre del estudio según la etiología del derrame pleural y la existencia o no de un pulmón expandible.



\* 11 pacientes precisaron un nuevo procedimiento después de la retirada del IPC (7 un nuevo IPC y 4 TT).

\*\* 3 pacientes precisaron un nuevo procedimiento después de la retirada del IPC (1 un nuevo IPC y 2 TT).

**Figura 29 Evolución según etiología y existencia o no de pulmón expandible**

#### 4.4 Infecciones relacionadas con IPC.

El microorganismo más común identificado en el cultivo de LP de los 26 pacientes infectados fue *Staphylococcus aureus* (n = 6). En los cultivos restantes se aislaron estafilococos coagulasa negativos (n = 3), *Serratia marcescens* (n = 3), *Proteus mirabilis* (n = 2), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 2), y en un único cultivo: *Klebsiella spp*, *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus oralis*. No se realizó cultivo del LP drenado ni se administraron antimicrobianos en dos pacientes moribundos con empiema. Además del drenaje diario de LP, se realizaron lavados con suero salino a través del IPC con un abocath del número 14 y una jeringa de 50cc, en todos los pacientes excepto los dos moribundos descritos previamente. Fueron tratados con antibióticos orales 15 pacientes (58%), mientras que 9 (35%) recibieron antibióticos tanto intravenosos como orales. La mediana de duración de la terapia antimicrobiana fue de 16 días (cuartiles 25% y 75% 10-30). Seis pacientes (23%) requirieron hospitalización. No se retiró ningún IPC a causa de la infección pleural y ningún paciente necesitó cirugía. La infección pleural ocurrió en una mediana de 43 días (IC 95% 19-130) después de la inserción de IPC. Quince (58%) pacientes lograron pleurodesis después de una mediana de 17 días (IC 95% 11-58) tras la infección del IPC.



**Figura 30** Paciente con infección asociada al IPC

Se presentan detalles específicos sobre pacientes que desarrollaron o no infección pleural relacionada con el IPC en la Tabla 8. Después de incluir los parámetros que habían alcanzado un valor de  $p \leq 0,2$  en el análisis bivariante en un modelo multivariante, se encontró que los predictores independientes de infecciones pleurales relacionadas con IPC fueron la etiología de hidrotórax hepático (OR= 4,75 IC95% [1,29-17,54]) y una proteína C reactiva en LP antes de la inserción del IPC menor a 15 mg/L (OR= 4,42 IC95% [1,26-15,52]).



Resultados

**Tabla 8 Características según el desarrollo de infección pleural (n= 336)**

Características	Infección pleural (n=26)	No infección pleural (n=310)	P
Edad, años	71 (59-81)	72 (61-82)	0,82
Sexo, varón	12 (46)	186 (60)	0,17
Etiología maligna vs benigna	19 (73)	260 (84)	0,16
Tipo tumor			
Pulmón	8 (42)	115 (44)	0,86
Mama	3 (16)	30 (12)	
Otros	8 (42)	115 (44)	
Etiología benigna			
Insuficiencia cardiaca	3 (43)	21 (42)	0,03
Hidrotórax hepático	4 (57)	9 (18)	
Otros	0 (0)	20 (40)	
Derrame grande ( $\geq 1/2$ del hemitórax)	26 (100)	303 (98)	0,51
Lado derecho derrame pleural	15 (58)	180 (58)	0,97
Líquido hemático	7/26 (27)	119/294 (40)	0,18
Bioquímica líquido pleural			
Leucocitos/ $\mu$ L	916 (232-2179)	898 (342-1723)	0,79
Neutrófilos, %	13 (5-32)	13 (5-32)	0,86
Glucosa, mg/dL	99 (91-122)	110 (91-138)	0,31
Proteínas, g/dL	4 (3,3-4,5)	4,2 (3,5-4,6)	0,36
LDH, U/L	423 (181-774)	506 (264-942)	0,19
pH	7,45 (7,36-7,5)	7,44 (7,37-7,48)	0,64
PCR, mg/L	10 (3-14)	12 (5-28)	0,15
ADA, U/L	7 (5-8)	8 (6-13)	0,09
Uso de AINEs	9 (35)	95 (31)	0,68
Uso de corticoides	10 (38)	132 (43)	0,67
Uso de diuréticos	12 (46)	103 (33)	0,19
Quimioterapia <sup>a</sup>	11 (58)	164 (63)	0,64
ECOG 0-2	23 (88)	230 (74)	0,11
LENT escala <sup>a</sup>			
0-1	0 (0)	19 (7)	0,15
2-4	16 (84)	165 (64)	
5-7	3 (16)	76 (29)	
Drenaje IPC >3 veces/semana	5/22 (23)	77/273 (28)	0,58
Total número de drenajes	26 (10-62)	13 (8-28)	0,02
Total volumen drenaje, L	8,7 (3,8-22,5)	5,4 (3,1-9,7)	0,10
IPC drenado por cuidadores	7 (27)	118 (38)	0,26
Dolor durante el drenaje	14 (54)	142 (46)	0,44
Locuciones sintomáticas	9/25 (36)	55/300 (18)	0,03

Pulmón no expandible	9/21 (43)	71/236 (30)	0,23
Días de permanencia del IPC	64 (36-261)	50 (29-92)	0,19
Supervivencia, días	186 (98-650)	117 (31-364)	0,05
IPC como primer procedimiento	11 (42)	180 (58)	0,12

Datos presentados en número (%) o medianas (percentiles 25% y 75%) según sea apropiado.

<sup>a</sup>Solo para DPM.

Abreviaturas: ADA:adenosina deaminasa; AINEs: antiinflamatorio no esteroideo; PCR: proteína C reactiva; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPC: catéter pleural tunelizado; LDH: lactato deshidrogenasa; LENT: escala pronóstico de DPM.

Resultados

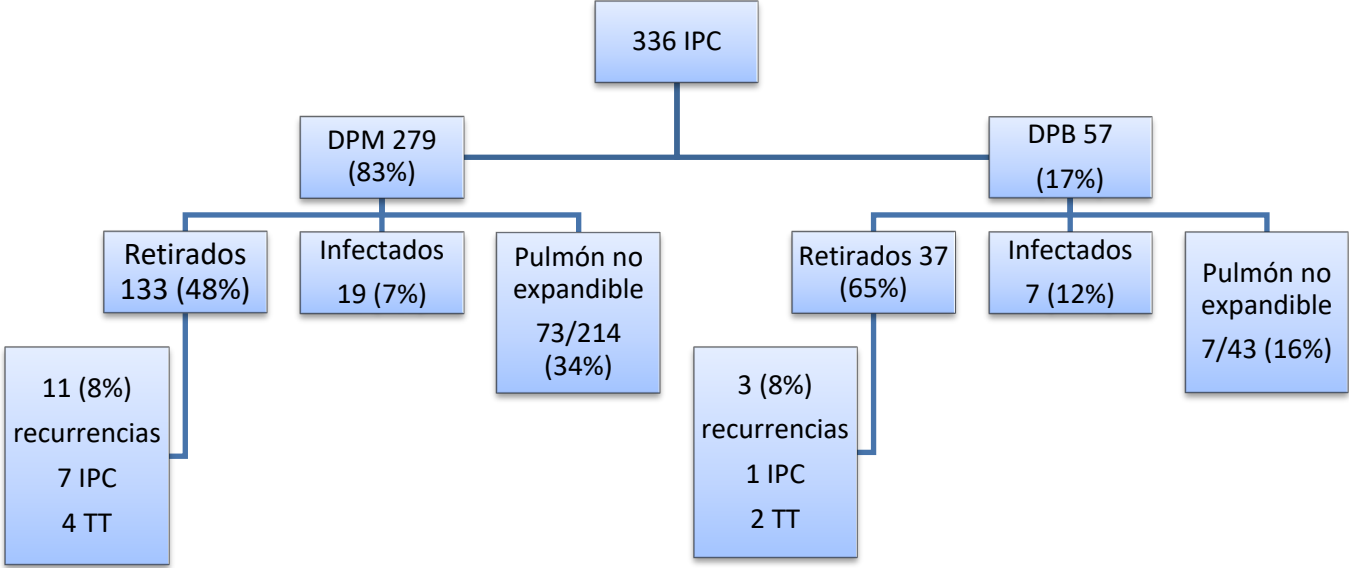


Figura 31 Resumen descriptivo de los principales resultados del estudio

Abreviaturas: DPB: derrame pleural benigno; DPM: derrame pleural maligno; IPC: catéter pleural tunelizado; TT: toracocentesis terapéutica

#### 4.5 Factores relacionados con los vaciados en domicilio

Se valoró si el hecho de manejar el IPC por los familiares de los pacientes suponía mayor frecuencia de complicaciones. En la siguiente tabla se comparan diferentes variables entre los pacientes que se realizaron los vaciados en domicilio por familiares o aquellos en los que se realizó en un ambiente sanitario. No se observó un aumento de complicaciones entre los pacientes atendidos por sus familiares, excepto la presencia de dolor leve con los vaciados. En cuanto a la infección del dispositivo, la complicación más temida en un paciente portador de IPC, existió una tendencia no significativa a un menor porcentaje de infecciones en los pacientes que se vaciaban en su propio domicilio (4% vs 8%).

**Tabla 9 Complicaciones según manejo domiciliario vs sanitario del IPC**

	<b>Sanitario n=159</b>	<b>Domicilio n=103</b>	<b>p</b>
Infección del IPC	13 (8)	4 (4)	0,168
Infección cutánea	4 (3)	3 (3)	0,764
Obstrucción del IPC	8 (5)	6 (6)	0,78
Derrame multiseptado	35 (22)	17 (17)	0,275
Dolor con vaciados			
No	90 (57)	42 (41)	0,004
Si	65 (41)	50 (49)	
Ocasional	4 (3)	11 (11)	
Tos con vaciados	46 (29)	29 (28)	0,892
Pulmón no expandible	35/125 (28)	23/87 (26)	0,802
Volumen total de líquido drenado	5,3 (3,2-9,5)	5,7 (3-9,9)	0,665
Tiempo días IPC	57 (27-95)	49 (28-105)	0,797
Supervivencia, días	100 (58-142)	195 (96-294)	0,113

## Resultados

ECOG			
0-1	69 (43)	61 (59)	0,004
2	39 (25)	27 (26)	
3-4	51 (32)	15 (15)	
LENT <sup>a</sup>			
0-1	10 (8)	6 (7)	0,159
2-4	79 (60)	63 (72)	
5-7	42 (32)	18 (21)	
DPM vs DPB	131 (82)	88 (85)	0,515
Edad	72 (62-82)	66 (56-79)	0,008

Datos presentados en número (%) o medianas (percentiles 25% y 75%) según sea apropiado.

<sup>a</sup>Solo para DPM.

Abreviaturas: DPB: derrame pleural benigno; DPM: derrame pleural maligno; IPC: catéter pleural tunelizado.

## **5.-DISCUSIÓN**









Este estudio está dirigido a la búsqueda de complicaciones y factores asociados con una retirada del IPC o el desarrollo de una infección asociada al dispositivo, para ello se han evaluado 336 procedimientos consecutivos sobre 308 pacientes de un único centro. Aunque el IPC es una opción terapéutica atractiva en el manejo de pacientes con derrame pleural persistente sintomático, tanto pacientes como médicos deben estar alerta a los posibles inconvenientes o características de los dispositivos.

El 51% de los pacientes lograron pleurodesis después de la colocación de IPC en nuestro estudio, comparado con el 45,6% descrito en una revisión sistemática sobre 943 pacientes con DPM. (Van Meter *et al*, 2011) Sin embargo, se ha observado un tiempo inferior de retirada de IPC en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA): con un promedio de 37,7% en 557 pacientes de 7 ECAs (Davies *et al*, 2018; Thomas *et al*, 2017; Putman *et al*, 1999; Bhatnagar *et al*, 2018). Esto podría implicar una mayor dedicación en tiempo para el profesional sanitario mientras el paciente es portador del IPC. (Asciak *et al*, 2018). Por esta razón, además del control sintomático del derrame persistente, la retirada temprana del catéter se está convirtiendo cada vez más en un objetivo en el tratamiento de los derrames. Estudios previos han investigado factores que predicen la retirada del IPC (Warren *et al*, 2008; Li *et al*, 2019). En línea con nuestros resultados, todos los autores han resaltado que la retirada del catéter es más probable en ausencia de pulmón atrapado. El pulmón atrapado o no expandible, es una condición que excluye la pleurodesis debido a la falta de aposición entre superficies pleurales viscerales y parietales. Sin embargo, los pacientes con buena calidad de vida pueden sobrevivir el tiempo suficiente para permitir que se produzca una pleurodesis. (Liet *al*, 2018). Además de un pulmón expandible y una puntuación ECOG de 0-2, el desarrollo de fibrosis en el espacio pleural es un proceso esencial de pleurodesis, por lo que, como es lógico también predijeron la retirada IPC. Sin embargo, otros predictores sugeridos previamente, como el tipo de tumor o ciertas características del líquido no fueron confirmadas en el presente estudio. Una explicación razonable es que los estudios anteriores no utilizaron un análisis estadístico de riesgos competitivos, que se considera esencial para la correcta interpretación de los datos. (Ost, 2018) En particular, el uso de quimioterapia o la infección pleural no fueron factores predictivos de pleurodesis, como ya se ha indicado (Li *et al*, 2018; Mitchell *et al*,

## Discusión

2018). En DPB, los niveles altos de LDH y/o proteína C reactiva en el LP (indicadores del grado de inflamación pleural) con mayor frecuencia condujeron a pleurodesis.

Se ha observado en los ECA que un drenaje intensivo, es decir con drenajes diarios del IPC (Wahidi *et al*, 2017; Muruganandan *et al*, 2018) con o sin la instilación de talco vía IPC (Bhatnagar *et al*, 2018) acelera la pleurodesis. Estas estrategias, o incluso la implementación del IPC recubierto con nitrato de plata recientemente desarrollado, (Bhatnagar *et al*, 2018) pueden convertirse en estándar en un futuro próximo para aumentar las posibilidades de extracción más temprana del IPC en sujetos con pulmones expandibles.

La infección pleural es una de las complicaciones más temidas de los IPC, particularmente en pacientes que reciben quimioterapia sistémica. En una revisión retrospectiva multicéntrica, 4,9% de 1021 pacientes con DPM desarrollaron una infección pleural relacionada con el IPC. (Fysh *et al*, 2013). En la siguiente tabla se observan las frecuencias de infección de algunas series previas de IPC.

**Tabla 10 Frecuencia de infección del IPC en estudios previos**

Estudio	Número IPC	Infección del IPC, %	Etiología
Putnam et al	100	5	DPM
Van den Toom et al	17	12	DPM
Murthy et al	63	1,7	DPM
Tremblay et al	250	3,2	DPM
Warren et al	231	2,2	DPM
Sioris et al	51	5,8	DPM
Morel et al	82	9	DPM
Bertolaccini et al	90	0	DPM
Davies et al	52	9,6	DPM
Hunt et al	59	1,7	DPM
Fysh et al	34	10,8	DPM
Mekhaiel et al	262	6,1	DPM

Srouf et al	43	0	DPB
Bhatnagar et al	57	3,5	DPB
Ost et al	266	1	DPM
Rial et al	50	3,6	DPM
Bibby et al	672	3,7	DPM
Gilbert et al	225	5,8	DPM
Gilbert et al	91	7,7	DPM

En nuestra serie, el porcentaje de infección fue del 8%, pero más del 25% de ellos ocurrieron en DPB. El hidrotórax hepático fue la etiología que representó el predictor más poderoso de esta complicación. En dos series recientes de 79 y 62 pacientes con hidrotórax hepático que se habían sometido a una colocación de IPC, se relacionaron con un 10% y un 16% de infecciones pleurales respectivamente; (Shojaee *et al*, 2019; Kniese *et al*, 2019) una tasa que duplica y triplica lo mencionado anteriormente. La actividad inmune inherentemente más baja (es decir, la actividad opsonica y los niveles de complemento disminuidos) en los LP y ascíticos de pacientes con cirrosis pueden justificar esta susceptibilidad a la infección (Sese *et al*, 2003) Las bacterias cutáneas pueden migrar potencialmente al espacio pleural a lo largo del IPC con el tiempo. La explicación para el hecho de que los niveles de PCR pleural por debajo de 15 mg/L, fueron indicadores de un mayor riesgo de infección posterior al IPC no está clara. Sin embargo, se puede valorar que la presencia de un bajo grado de inflamación o activación inmune, definida como un nivel de PCR entre 3 y 10 mg / L, en última instancia, podría conducir al agotamiento de las células inmunes y una capacidad reducida para resistir infecciones. (Kaspersen *et al*, 2016) Cabe señalar que cuanto mayor es la supervivencia y, en consecuencia, mayor número de drenajes, mayor es la probabilidad de desarrollar una infección pleural relacionada con IPC. Sin embargo, estas variables perdieron significación en el análisis multivariado.

Además, nuestro estudio confirmó que la quimioterapia no aumenta significativamente el riesgo general de infecciones relacionadas con el IPC, (Mekhaieel *et al*, 2013; Wilshire *et al*, 2018) y que la retirada del IPC no suele ser necesario porque

## Discusión

proporciona acceso fácil al drenaje del fluido infectado. Finalmente, el lapso de tiempo entre la colocación de IPC y el desarrollo de infecciones relacionadas (mediana de tiempo de 43 días) anticipa un papel irrelevante para los antibióticos profilácticos previos al procedimiento, pero no existen datos sobre el tema.

### **5.1 Limitaciones y perspectivas clínicas**

Este estudio está limitado por su diseño retrospectivo, aunque la mayoría de los datos estaban disponibles en registros médicos electrónicos y los pacientes fueron sometidos a un drenaje estandarizado. Sin embargo, en algunas variables como la existencia de pulmón expandible después de la colocación del IPC existen datos perdidos. Por último, la relación estadísticamente significativa entre las infecciones relacionadas con el IPC y la cirrosis hepática se basó en un pequeño número absoluto de pacientes infectados ( $n = 26$ ), las conclusiones deben interpretarse cautelosamente. Sin embargo, los 13 pacientes con hidrotórax hepático que se incluyeron en el estudio representaron el 15% de todas las infecciones y el 57% de las que ocurrieron en derrames benignos.

Los futuros ECA prospectivos pueden arrojar luz sobre si las nuevas tendencias en la terapia IPC como el drenaje diario y con la instilación intrapleural de un agente esclerosante (particularmente de la familia de antibióticos como la doxiciclina), pueden cambiar los patrones de complicaciones como es la infección. Aun así, la frecuencia relativamente baja de infecciones relacionadas con IPC anticipa dificultades para lograr un tamaño de muestra óptimo para análisis adecuados.

## **6.-CONCLUSIONES**



1. La frecuencia de complicaciones importantes relacionadas con el IPC es baja, hubo un 8% de infecciones del IPC.
2. La retirada del IPC es más probable en los pacientes con buena calidad de vida y en los que se produjo expansión pulmonar después del drenaje de LP.
3. La etiología de hidrotórax hepático es el factor de riesgo más asociado al desarrollo de una infección del IPC.
4. El manejo del IPC en domicilio por parte de los familiares del propio paciente es seguro y no aumenta el riesgo de infecciones.





## **7.-BIBLIOGRAFIA**



1. Asciak R, Hallifax RJ, Mercer RM, et al. The hospital and patient burden of indwelling pleural catheters: a retrospective case series of 210 indwelling pleural catheter insertions. *Respiration*. 2019; 97:70-77.
2. Bertolaccini L, Viti A, Gorla A et al. Home-management of malignant pleural effusion with an indwelling pleural catheter: ten years experience. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:1161-4.
3. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, et al. Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for malignant effusion. *N Engl J Med*. 2018; 378:1313-1322.
4. Bhatnagar R, Reid ED, Corcoran JP et al. Indwelling pleural catheters for non-malignant effusions: a multicentre review of practice. *Thorax*. 2014;69:959-61.
5. Bhatnagar R, Zahan-Evans N, Kearney C, et al. A novel drug-eluting indwelling pleural catheter for the management of malignant effusions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197:136-138.
6. Bibby AC, Clive AO, Slade GC et al. Survival in patients with malignant pleural effusions who developed pleural infection: a retrospective case review from six UK centers. *Chest*. 2015;148:235-41.
7. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J*. 2018; 52:1800349.
8. Boshuizen RC, Vd Noort V, Burgers JA, et al. A randomized controlled trial comparing indwelling pleural catheters with talc pleurodesis (NVALT-14). *Lung Cancer*. 2017;108:9-14.
9. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax*. 2014; 69:1098-1104.

## Bibliografía

10. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307:2383-2389.
11. Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, et al. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 30102). *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10:975-982.
12. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, De Camp MM, et al. Management of malignant pleural effusions. An official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198:839-849.
13. Fysh ET, Tremblay A, Feller-Kopman D, et al. Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: an international multicenter study. *Chest*. 2013; 144:1597-1602.
14. Fysh ET, Waterer GW, Kendall PA et al. Indwelling pleural catheters reduce inpatients days over pleurodesis for malignant pleural effusion. *Chest*. 2012;142:394-400.
15. Gilbert CR, Lee HJ, Akulian JA et al. A quality improvement intervention to reduce indwelling tunneled pleural catheter infection rates. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:847-53.
16. Gilbert CR, Lee HJ, Skalski JH et al. The use of indwelling tunneled pleural catheters for recurrent pleural effusions in patients with hematologic malignancies: a multicenter study. *Chest*. 2015;148:752-8.
17. Hunt ET, Farrivar AS, Vallieres E et al. Thoracoscopic talc versus tunneled pleural catheters for palliation of malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:1053-7.
18. Jeong YT, Kim S, Kwak SW, et al. Neoplastic and nonneoplastic conditions of serosal membrane origin: CT findings. *Radiographics*. 2008; 28: 801-817.
19. Kaspersen KA, Dinh KM, Erikstrup LT, et al. Low-grade inflammation Is associated

with susceptibility to infection in healthy men: results from the Danish Blood Donor Study (DBDS). *PLoS One*. 2016; 11:e0164220.

20. Kniese C, Diab K, Ghabril M, et al. Indwelling pleural catheters in hepatic hydrothorax: a single-center series of outcomes and complications. *Chest*. 2019; 155:307-314.

21. Li P, Graver A, Hosseini S, et al. Clinical predictors of successful and earlier pleurodesis with a tunneled pleural catheter in malignant pleural effusion: a cohort study. *CMAJ Open*. 2018; 6:E235-E240.

22. Li P, Hosseini S, Zhang T, Amjadi K. Clinical predictors of successful and earlier removal of indwelling pleural catheters in benign pleural effusions. *Respiration*. 2019;2:1-7.

23. Macy M S Lui, Rajesh Thomas, Y C Gary Lee. Complications of indwelling pleural catheter use and their management. *BMJ Open Resp Res* 2016; 3:e000123.

24. Mekhaiel E, Kashyap R, Mullon JJ, et al. Infections associated with tunneled indwelling pleural catheters in patients undergoing chemotherapy. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2013; 20:299-303.

25. Mitchell MA, Burkett A, Li P, et al. Effect of chemotherapy on removal of indwelling pleural catheters in breast cancer patients with malignant pleural effusions. *Respiration*. 2018; 96:552-559.

26. Morel A, Mishra E, Medley L, et al. Chemotherapy should not be withheld from patients with an indwelling pleural catheter for malignant pleural effusion. *Thorax*. 2011;66:448-9.

27. Murthy SC, Okereke I, Mason DP et al. A simple solution for complicated pleural effusions. *J Thorac Oncol*. 2006;1:697-700.

## Bibliografía

28. Muruganandan S, Azzopardi M, Fitzgerald DB, et al. Aggressive versus symptom guided drainage of malignant pleural effusion via indwelling pleural catheters (AMPLE-2): an open-label randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2018; 6:671-680.
29. Olfert JA, Penz ED, Manns BJ, et al. Cost-effectiveness of indwelling pleural catheter compared with talc in malignant pleural effusion. *Respirology*. 2017; 22:764-770.
30. Ost DE, Jimenez CA, Leix X et al. Quality-adjusted survival following treatment of malignant pleural effusions with indwelling pleural catheters. *Chest*. 2014;145:1347-56.
31. Ost DE. Quantifying outcomes for palliative pleural interventions. *Lancet Respir Med*. 2018; 6:648-649.
32. Porcel JM. Chest tube drainage of the pleural space: a concise review for pulmonologists. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018; 81:106-115.
33. Porcel JM. Pleural effusions from congestive heart failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31:689-97.
34. Porcel JM. Management of refractory hepatic hydrothorax. *Curr Opin Pulm Med*. 2014; 20:352-7.
35. Porcel JM, Lui MM, Lerner AD, et al. Comparing approaches to the management of malignant pleural effusions. *Expert Rev Respir Med*. 2017; 11:273-284.
36. Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer*. 1999; 86:1992-1999.
37. Putnam JB Jr, Walsch GL, Swisher SG et al. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling pleural catheter. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:369-75.

38. Rial MB, Lamela IP, Fernandez VL et al. Management of malignant pleural effusion by an indwelling pleural catheter: a cost-efficiency analysis. *Ann Thorac Med.* 2015;10:181-4.
39. Sese E, Xiol X, Castellote J, et al. Low complement levels and opsonic activity in hepatic hydrothorax: its relationship with spontaneous bacterial empyema. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 36:75-77.
40. Sioris T, Sihvo E, Salo J et al. Long-term indwelling pleural catheter (PleurX) for malignant pleural effusion unsuitable for talc pleurodesis. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:546-51.
41. Shojaee S, Rahman N, Haas K, et al. Indwelling tunneled pleural catheters for refractory hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis: a multicenter study. *Chest.* 2019; 155:546-553.
42. Srour N, Potechin R, Amjadi K. Use of indwelling pleural catheters for cardiogenic pleural effusions: a multicentre review of practice. *Thorax.* 2014;69:959-61.
43. Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis on hospitalization days in patients with malignant pleural effusion: the AMPLE randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318:1903-1912.
44. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest.* 2006;129:362-8.
45. Van den Toorn LM, Schaap E, Surmont VF et al. Management of recurrent malignant pleural effusion with a chronic indwelling pleural catheter. *Lung cancer.* 2005;50:123-7.
46. Van Meter ME, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural Catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2011; 26:70-76.



## Bibliografia

47. Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L, et al. Randomized trial of pleural fluid drainage frequency in patients with malignant pleural effusions. The ASAP Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195:1050-1057.

48. Warren WH, Kalini R, Khodadadian LM et al. Management of malignant pleural effusion using the Pleur(x) catheter. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1049-55.

49. Warren WH, Kim AW, Liptay MJ. Identification of clinical factors predicting Pleurx catheter removal in patients treated for malignant pleural effusion. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33:89-94.

50. Wilshire CL, Gilbert CR, Louie BE, et al. Tunneled pleural catheter use for pleural palliation does not increase infection rate in patients with treatment-related immunosuppression. *Support Care Cancer.* 2018; 26:1525-1531.

51. Wong WM, Tam TC, Wong MK, et al. Managing malignant pleural effusion with an indwelling pleural catheter: factors associated with spontaneous pleurodesis. *Hong Kong Med J.* 2016; 22:334-340.



## **8-ANEXOS**





## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Título del estudio: Predictores de retirada e infecciones asociados al catéter pleural tunelizado.**

**INVESTIGADORES:** M<sup>a</sup> Magdalena Torres Pifarre (Máster en Ciencias de la Salud), José Manuel Porcel (Jefe del Servicio de Medicina Interna), Silvia Bielsa Martin (Dra. adjunta de Medicina Interna).

**CENTRO:** Hospital Universitario Arnau de Vilanova.

### **Introducción:**

Apreciado Sr. Sra.

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Debe saber que su participación en el estudio es voluntaria y puede decidir no participar o cambiar de decisión y retirarse del estudio en cualquier momento, si lo cree oportuno. En cualquier caso, le agradecemos primero, la atención a esta petición por lo trascendental de dicha investigación y segundo, su interés en el estudio del que se espera obtener resultados óptimos y positivos para mejorar el conocimiento del **tratamiento del derrame pleural crónico** y las oportunas aplicaciones médicas.

Actualmente, el consentimiento informado en Cataluña está regulado por la ley 21/2000 de 29 de diciembre, sobre los derechos de información concerniente a la salud y la autonomía del paciente y la documentación clínica (artículos 6 y 7 del capítulo IV). En el Estado Español existe la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (artículo 8, 9 y 10 del capítulo IV).

**Descripción general del estudio:**

El catéter pleural tunelizado (Pleur X<sup>®</sup>, Denver Biomedical Inc.) está considerado hoy en día como una de las mejores herramientas para el tratamiento del derrame pleural sintomático persistente o recurrente; la mayoría de naturaleza maligna. Aunque inicialmente se diseñó para el derrame pleural maligno en la actualidad se ha extendido su uso a nuevas indicaciones de derrame pleural crónico, como el asociado al hidrotórax hepático o insuficiencia cardiaca refractaria al tratamiento. Además, ofrece al paciente la posibilidad de un tratamiento totalmente ambulatorio con un control efectivo de los síntomas y mejoría de la calidad de vida.

La implementación del Pleur X<sup>®</sup> es simple, se realiza de forma ambulatoria con anestesia local. Con este catéter el paciente con derrame pleural crónico puede drenar el líquido pleural en su domicilio. Los pacientes y/o familiares son instruidos mediante explicación del personal sanitario de forma oral, escrita y audiovisual inmediatamente después del procedimiento realizándolo in situ bajo supervisión de 2 a 3 ocasiones posteriores, según sus necesidades.

**Metodología:**

A los pacientes y familiares que consientan en participar en la parte prospectiva del estudio se les realizara una entrevista el día de la inserción del catéter Pleur X<sup>®</sup> y a las dos semanas posteriores. Se realizarán controles analíticos de líquido pleural mensuales (extraído de las botellas de drenaje), además del seguimiento clínico habitual o según necesidades del paciente. En caso de incapacidad el paciente o su familiar firmaran el consentimiento informado que se adjunta. El seguimiento finalizara cuando tenga lugar la retirada del catéter por pleurodesis espontanea o fallecimiento del paciente.

En el estudio se incluirán pacientes en el periodo comprendido desde 1 de enero del 2014 hasta el 30 de junio del 2019.

**Objetivos.**

Valorar la satisfacción y calidad de vida de los pacientes portadores de drenaje pleural tunelizado.

Valorar los factores (bioquímicos, histológicos o clínicos) que influyen en la progresión a pleurodesis espontánea precoz en pacientes portadores de drenaje pleural tunelizado.

**Confidencialidad.**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico de estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

**Aclaraciones.**

La decisión del paciente de participar en el estudio es, como se ha mencionado, completamente voluntaria. En el estudio se recogerán datos clínicos (de su diagnóstico y evolución de su enfermedad y analíticos de líquido pleural), pero no será sometido a ningún procedimiento especial por participar en el estudio.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para la persona si decide no aceptar la invitación. Si por el contrario, decide participar en el estudio podrá dejar de colaborar en el momento que lo estime oportuno. En el transcurso del estudio el paciente podrá solicitar más información si la necesita o plantear cualquier duda. La información obtenida en este estudio será tratada con absoluta confidencialidad.



Anexos

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación en el estudio puede, si así lo desea, firmar la **Carta de Consentimiento Informado** que se adjunta a este Documento.

Agradecemos su desinteresada colaboración en el avance de la medicina.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, el abajo firmante, Don/Doña

.....

He leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria.

He sido informado y acepto que los datos obtenidos en el estudio, preservando la confidencialidad establecida, pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.

Participante o tutor Firma

Investigador Firma

Fecha

**RECHAZO O REVOCATORIA**

Yo ----- después de ser informado sobre la naturaleza y propósito de este estudio manifiesto de forma libre y consciente no participar en dicho estudio.

Participante o tutor Firma

Investigador Firma

## FULL INFORMATIU DE CURES PER ALS PACIENTS PORTADORS DE CATÈTER PLEUR-X®

### Responsable del document

Nom	Servei/Unitat
Rosa Maria Oliver Garcia	Supervisora de la Unitat de Medicina Pleural

### Autor/s

Nom	Servei/Unitat
Ana González Roselló	DUI del Servei de Medicina Interna
Irene Martínez Maluquer	DUI del Servei de Medicina Interna
Miguel Ángel Roquet García	DUI del Servei de Medicina Interna
Magda Torres Pifarré	DUI de la Unitat de Medicina Pleural

### Gestió de modificacions

Versió	Data	Motiu de la revisió
01	2015	Elaboració del document
Propera revisió	2018	






### Gestió del circuit

Versió	Codi	Camp d'aplicació	Comitè Operatiu Qualitat
01	FI-INF-019	Qualitat	15/05/2015

**Cures per als pacients portadors de catèter i drenatge PLEUR-X®**

		
<p>Catèter i sistema de drenatge Pleur-x®</p>	<p>Material necessari per al drenatge de líquid pleural:          1 talla, guants, 3 paquets de gases, línia de Pleur-x®, 2 redons, 4 apòsits tipus Opsite®, sobre de clorhexidina sabonosa i sèrum fisiològic estèril</p>	<p>Retireu-vos anells i polseres. Renteu-vos bé les mans amb aigua i sabó abans de començar i a l'acabar</p>
		
<p>Obrir amb cura la talla i, agafant-la per les puntes (de forma estèril), col·loqueu-la sota l'apòsit</p>	<p>Retireu, amb precaució, l'apòsit del catèter</p>	<p>Deixeu col·locat el catèter damunt de la talla estèril, ajudant-vos de la gasa de l'apòsit per no tocar-lo (com es mostra a la foto). Rebutgeu l'apòsit</p>
		
<p>Col·loqueu damunt la talla, de forma estèril, la línia de Pleur-x®, els redons, els apòsits Opsite® i les gases estèrils (un paquet mullat amb clorhexidina sabonosa, un altre amb sèrum fisiològic i un altre de seques)</p>	<p>Obriu el paquet de guants i col·loqueu-vos- els de forma estèril</p>	<p>La cara externa dels guants no ha de tocar mai la pell</p>

		
<p>Amb la gasa mullada amb clorhexidina netegeu la pell que envolta la inserció del Pleur-x®</p>	<p>Netegeu també el catèter (inclòs el tap)</p>	<p>Repetiu els passos anteriors utilitzant la gasa mullada en sèrum fisiològic</p>
		
<p>La línia de Pleur-x® es cargola primer al redon i després es connecta al catèter</p>	<p>Assegureu-vos que tant la pinça de la línia com la del redon estan tancades</p>	
		
<p>Obriu la pinça del redon i posteriorment la de la línia Pleur-x® lentament (una evacuació massa ràpida de líquid pot provocar tos i/o dolor)</p>	<p>Si cal, podeu fer anar un segon redon (teniu la MÀXIMA precaució de mantenir les pinces sempre tancades). El buidatge del segon cal que sigui més lent (reguleu-lo amb la pinça de la línia)</p>	<p>En acabar del drenatge de líquid, desconnecteu la línia del catèter i desinfecteu-ne la punta amb clorhexidina sabonosa</p>
		
<p>Esbandiu-lo amb sèrum fisiològic</p>	<p>Col·loqueu de nou el tap</p>	<p>Fiqueu una gasa doblegada entre la pell i el catèter, i una altra per damunt (tal i com es veu a la foto)</p>

		
<p>Cargoleu el catèter damunt de les gases perquè no toqui la pell i cobriu el conjunt amb gases</p>	<p>Cobriu les gases amb Opsite®</p>	<p>És un apòsit impermeable i transpirable que permet la dutxa del pacient</p>
		
<p>Buideu el contingut del redon dins el sanitari tallant la vàlvula verda de la botella</p>	<p><b>NO PINÇAR MAI</b></p>	

## **RECOMANACIONS**

- 1.- Cal mantenir la màxima asèpsia en tot el procediment.
  - No utilitzar MAI alcohol o povidona iodada per desinfectar el catèter.
  - Usar sempre clorhexidina sabonosa.
- 2.- Fer el drenatge amb la freqüència que us ha indicat el metge.
- 3.- L'ampolla del redon ha de tenir el botó verd plegat per fer el buit; si no és així, llanceu-la.
- 4.- Mai s'han de drenar més de 800 cc (2 ampolles de redon).
- 5.- El drenatge s'ha de suspendre en cas que noteu molèsties i/o tos.
- 6.- Cal estar alerta si:
  - La pell que envolta el catèter envermelleix o s'inflama.
  - El líquid drenat canvia de color i aspecte (sanguinolent, purulent).
  - Si apareix dificultat respiratòria i no millora un cop fet el drenatge.
- 7.- Si es perd el tap contacteu amb la infermera de Unitat de Medicina Pleural perquè us el reposi.

**En qualsevol d'aquests supòsits o si teniu qualsevol dubte, cal que us poseu en contacte amb a la Unitat de Medicina Pleural**

**De dilluns a divendres de 8 a 15h i dimarts de 8 a 17 h. Tel: 973248100 / Ext. 2522**

**En cas de ser necessari fora d'aquesta franja horària, contactar amb MAP / DUI de la vostra ABS**

## Hoja informativa

### Cuidados para los pacientes portadores de catéter y drenaje PLEUR-X®

		
<p>Catéter y sistema de drenaje Pleur-x®</p>	<p>Material necesario para el drenaje de líquido pleural: 1 talla, guantes, 3 paquetes de gasas, línea de Pleur-x®, 2 redons, 4 apósitos tipo Opsite®, sobre de clorhexidina jabonosa y suero fisiológico estéril</p>	<p>Quítese los anillos y pulseras. Lávese bien las manos con agua y jabón antes de empezar y al finalizar</p>
		
<p>Abra con cuidado la talla y sujetándola por las puntas (de forma estéril), colóquela debajo del apósito</p>	<p>Vaya retirando, con precaución, el apósito del catéter</p>	<p>Deje colocado el catéter encima de la talla estéril ayudándose de la gasa del apósito para no tocarlo (como se muestra en la foto). Deseche el apósito</p>
		
<p>Coloque encima de la talla, de forma estéril, la línea de Pleur-x®, los redons, los apósitos Opsite® y las gasas estériles (un paquete empapado con clorhexidina jabonosa, otro con suero fisiológico y otro de secas)</p>	<p>Abra el paquete de guantes y colóqueselos de forma estéril</p>	<p>La cara externa de los guantes no debe tocar nunca la piel</p>

		
<p>Con la gasa empapada en clorhexidina limpie la piel que rodea el catéter</p>	<p>Limpie también el catéter (incluyendo el tapón)</p>	<p>Repita los pasos anteriores utilizando ahora la gasa empapada en suero fisiológico</p>
		
<p>La línea de Pleur-x<sup>®</sup> se enrosca primero al redon y después se conecta al catéter</p>	<p>Asegurarse de que tanto la pinza de la línea como la del propio redon estan cerradas</p>	
		
<p>Abra la pinza del redon y posteriormente la de la línea Pleur-x<sup>®</sup> lentamente (una evacuación demasiado rápida de líquido puede provocar tos y/o dolor)</p>	<p>Si lo precisa, puede utilizar un segundo redon (tener la MÁXIMA precaución de tener las pinzas siempre cerradas al cambiar los redons ).El vaciado del segundo debe ser más lento (regulado con la pinza de la línea)</p>	<p>Al finalizar el drenaje de líquido, desconecte la línea del catéter y desinfecte la punta de éste con clorhexidina jabonosa</p>
		
<p>Aclárelo con suero fisiológico</p>	<p>Coloque de nuevo el tapón (girándolo hacia la derecha hasta oír el clic y sin forzarlo)</p>	<p>Coloque una gasa doblada entre la piel y el catéter y otra por encima (como se indica en la foto)</p>



		
<p>Enrolle el catèter encima de las gasas para que no toque la piel y cubra el conjunto con gasas</p>	<p>Cubra las gasas con Opsite®</p>	<p>Es un apósito impermeable y transpirable que permitirá la ducha del paciente</p>
		
<p>Vacíe el contenido del redon en el sanitario cortando la válvula verde de la botella</p>	<p><b>NO PINZAR NUNCA</b></p>	

## **RECOMENDACIONES**

- 1.- Mantenga la máxima asepsia en todo el procedimiento.
  - No utilice NUNCA alcohol o povidona yodada para desinfectar el catéter.
  - Use siempre clorhexidina jabonosa.
- 2.- Realice el drenaje con la frecuencia que le haya indicado su médico.
- 3.- La botella del redon debe tener el botón verde presionado para hacer vacío; si no es así, deséchela.
- 4.- En ningún caso se ha de drenar más de 800 cc (2 redons).
- 5.- El drenaje se ha de suspender en caso de notar molestias y/o tos.
- 6.- Este alerta si:
  - La piel que rodea el catéter se enrojece o inflama.
  - El líquido drenado cambia de color y aspecto (sanguinolento, purulento)
  - Al presentar dificultad respiratoria y realizarse el drenaje, no nota alivio.
- 7.- Si se pierde el tapón contactar con la enfermera de la Unidad de Medicina Pleural para que se lo reponga.

**En cualquiera de estos casos, o si tiene alguna duda, ha de ponerse en contacto con la Unidad de Medicina Pleural**

**De lunes a viernes de 8 a 15 h; el martes de 8 a 17 h. Tel. 973248100 / Ext. 2522**

**En caso de ser necesario en otra franja horaria contactar con MAP7DUI de su ABS**

# Predictors of Indwelling Pleural Catheter Removal and Infection

## A Single-center Experience With 336 Procedures

José M. Porcel, MD, FCCP, FACP, FERS,\* Magdalena Torres, CNS,\*  
Marina Pardina, MD,† Carmen Civit, MD,\* Antonieta Salud, MD,‡  
and Silvia Bielsa, MD\*

**Background:** Indwelling pleural catheters (IPCs) offer ambulatory management of symptomatic persistent pleural effusions, but their widespread use is somewhat hampered by the risk of pleural infection and the inconvenience of carrying a catheter for a prolonged period of time. Factors associated with these 2 limitations were analyzed in this study.

**Materials and Methods:** Retrospective review of consecutive patients who had undergone IPC placement over a 5 1/2-year period. Time to IPC removal was analyzed with the Fine and Gray competing risks survival model, with competing risk being death. A binary logistic regression method was used to evaluate factors influencing IPC-related pleural infections.

**Results:** A total of 336 IPCs were placed in 308 patients, mostly because of malignant effusions (83%). IPC removal secondary to pleurodesis was achieved in 170 (51%) procedures at a median time of 52 days. Higher rates of IPC removal were associated with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) grade of 0 to 2 [subhazard ratio (SHR)=2.22], an expandable lung (SHR = 1.93), and development of a multiseptated pleural space (SHR = 1.37). IPC-related pleural infections occurred in 8% of the cases, and were more often seen in hepatic hydrothoraces [odds ratio (OR)=4.75] and pleural fluids with a C-reactive protein <15 mg/L before the IPC insertion (OR = 4.42).

**Conclusion:** IPC removal is more likely to occur in patients with good performance status whose lungs fully expand after drainage. Hepatic hydrothorax is the most significant predictor of IPC-related infections.

**Key Words:** pleural effusion, indwelling pleural catheter, infection, hepatic hydrothorax

(*J Bronchol Intervent Pulmonol* 2019;00:000–000)

Indwelling pleural catheters (IPCs) are small-bore chest tubes that are tunneled subcutaneously into the pleural cavity.<sup>1</sup> They allow patients or caregivers to intermittently drain pleural fluid for symptomatic relief in cases of persistent or recurrent pleural effusions (PEs), particularly those of a malignant nature. The IPC is inserted as a day case procedure and its use has been expanding to such an extent that it is now considered a first-line therapy for malignant PEs, at the same level as classic pleurodesis with talc or other sclerosing agents.<sup>2–4</sup> Randomized controlled trials (RCTs) have demonstrated that the IPC provides similar benefits to the conventional talc slurry pleurodesis in terms of symptom control and quality of life.<sup>5–7</sup> Therefore, patients should make an informed decision on which therapeutic strategy, either IPC or bedside pleurodesis, will benefit them most.

Potential drawbacks of long-term IPC treatment include the inconvenience of regular drainage (with its associated health care costs if significant nursing time is required),<sup>8</sup> and the risk of infections. As these 2 limitations are often posited by clinicians who favor classic pleurodesis over IPCs, we aimed to evaluate the factors that predict IPC removal (supposedly because of “autopleurodesis” or “spontaneous pleurodesis”) and the development of secondary infections to aid the decision-making process.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Population

A retrospective analysis of a prospectively collected database of IPCs that were consecutively placed between January 1, 2014 and June 30, 2019

Received for publication May 13, 2019; accepted September 30, 2019.  
From the Departments of \*Internal Medicine, Pleural Medicine Unit;  
†Radiology; and ‡Medical Oncology, Arnau de Vilanova University  
Hospital, IRBLleida, Lleida, Spain.

Disclosure: There is no conflict of interest or other disclosures.  
Reprints: José M. Porcel, MD, FCCP, FACP, FERS, Department of  
Internal Medicine, Pleural Medicine Unit, Arnau de Vilanova  
University Hospital, Avda Alcalde Rovira Roure 80, Lleida 25198,  
Spain (e-mail: jporcel@yahoo.es).  
Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.  
DOI: 10.1097/LBR.0000000000000632

at the Arnau de Vilanova University Hospital (Lleida, Spain) was conducted to assess the rate and time of IPC removal, and associated infectious complications. The study protocol was approved by the local ethics committee (CEIC No. 1511).

### Procedures

The IPC (PleurX; CareFusion) was inserted as per the standard clinical practice of the Pleural Medicine Unit in our center.<sup>1</sup> Procedures were performed during either inpatient or outpatient encounters, under sterile conditions and without the administration of prophylactic antibiotics. Patients were advised to initially drain the IPC 3 times weekly, with stoppage occurring when the flow ceased, chest pressure was experienced, or 800 mL was achieved. Drainage frequency was reduced to once or twice weekly when <300 mL was obtained. All patients were followed-up until IPC removal or death, or censored on July 31, 2019.

Our policy is primarily to insert an IPC in all patients with either an undiagnosed PE with a high clinical probability of being malignant (on the basis of clinical data and pleural fluid biochemistries), or confirmed malignant involvement of the pleural space, provided the patient is sufficiently symptomatic and not moribund. The underlying purpose for this approach is as follows. If the diagnosis of malignancy is eventually reached, palliative treatment (ie, IPC) will have already been established. As fluid drainage through the IPC can be controlled, we always maintain a sufficient quantity of fluid for the safe performance of invasive procedures (eg, pleural biopsy) that may be required for diagnostic purposes. If malignancy is not confirmed and no further investigations are planned, the IPC is removed according to the criteria of “autopleurodesis” described below. This pragmatic approach is on the basis of IPC being considered a first-line palliative therapy for symptomatic malignant effusions. It is admitted, however, that chemical pleurodesis is an equally valid alternative which is routinely used in many centers, where IPC is reserved for patients with failed pleurodesis procedures or unexpandable lungs (identified after performing a therapeutic drainage).

### Variables

The following data were collected: demographics, side and size of the PE on a chest radiograph before IPC insertion, presence of unexpandable lung, underlying diagnosis for the PE, pleural fluid data (macroscopic appearance, biochemistries, cytology), pleural procedures performed before and after IPC placement, volume

and frequency of IPC drainages, individuals who performed IPC drainages (family member, home care nurse, hospital personnel), complications (including pain during fluid removal, infections, and symptomatic loculations that precluded drainage), use of drugs while the IPC was in situ (chemotherapy, corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, diuretics), administration of intrapleural therapies (fibrinolytics, doxycycline, talc), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale of performance status, and prognostic LENT score [pleural fluid lactate dehydrogenase (LDH), ECOG, neutrophil to lymphocyte ratio, and tumor type]<sup>9</sup> in malignant PEs, survival, and date of IPC removal or death.

### Definitions

An effusion was categorized as malignant if malignant cells were detected upon cytologic examination of pleural fluid or biopsy specimens. The diagnosis of benign PEs followed established clinical criteria. In particular, the diagnosis of idiopathic PEs required an exudate with low adenosine deaminase levels along with negative cytohistologic and microbiologic studies, absence of previous asbestos exposure, and resolution of the effusion without specific therapy during follow-up.

IPC-related infection was defined as either cellulitis and/or tunnel infection or pleural space infection. The latter referred to cases which needed antibiotics because of the aspiration of pus, a positive culture of pleural fluid, or a nonpurulent appearing exudate with a pH < 7.20, in association with clinical signs of pleural infection. Pleural fluid samples for biochemical and microbiologic analyses were obtained through the IPC itself. Symptomatic loculations were defined as nondraining PEs because of fibrinous adhesions identified by ultrasonography in patients with patent IPCs. Non-expandable lung was diagnosed radiographically (chest x-ray or computed tomography) and defined as a lack of pleural apposition following drainage or aspiration. Finally, patients were deemed to have achieved pleurodesis if a drainage quantity of 50 mL or less for 3 consecutive drainages was observed, and a thoracic ultrasound demonstrated either the absence or a minimal quantity of fluid (ie, only visible over 1 rib space).

### Statistical Analysis

Quantitative and qualitative variables are expressed as medians (25th and 75th percentiles) and numbers (percentages), respectively. The Mann-Whitney and Fisher exact tests were used

to compare quantitative and qualitative data, respectively, between patients with malignant or benign PEs, and those who did or did not develop an IPC infection. A logistic regression analysis was performed to determine the predictors of IPC infection. The time from IPC insertion to infection was evaluated with the Kaplan-Meier estimation method. Finally, the rate of pleurodesis was analyzed using the Fine and Gray competing risk time-to-event regression model, with death as the competing risk. Patients who did not achieve pleurodesis or did not die had at least 1 month of follow-up. The cause-specific hazards were evaluated with Cox models. Receiver operating characteristic curves assisted in the selection of the optimal discriminating cutoff points for pleural fluid biochemistries as predictors of IPC removal and infection. All data were analyzed with the R environment of statistical computing and SPSS version 24.0 statistical software (Chicago, IL).

## RESULTS

During the 5 ½-year study period, a total of 336 IPCs were inserted into 308 patients (20 patients received bilateral IPCs and 8 needed additional IPCs on the same side). The median age of the study population was 73 years, with 181 (59%) subjects being male individuals. Indications for IPC placement were symptomatic malignant PEs in 258 (84%) cases and benign conditions in 50 (16%). Patients were followed-up a median of 107 days [interquartile range (IQR), 29 to 357; range, 1 to 2278] from the date of IPC insertion. By study closure, 253 (82%) patients had died. The basic and clinical characteristics of the patients along with the most relevant information on the IPC procedure are shown in Table 1.

### Predictors of IPC Removal

A total of 170 (51%) IPCs were ultimately removed because of pleurodesis after a median time of 52 days (IQR, 29 to 98; range, 2 to 635), though these figures varied slightly in specific subpopulations (Table 2). Half the patients (154 of 308) died with their IPC in situ, for whom the median time to death was 50 days (IQR, 28 to 100). Of note, in 22 (6.5%) procedures a sclerosing agent was instilled through the IPC (doxycycline 500 mg in 18 cases, and talc 4 g in 4), a median of 31 days (IQR, 9 to 209) postplacement in an attempt to accelerate pleurodesis. Following IPC removal, there was a symptomatic recurrence on 14 occasions (8%), which required

either therapeutic thoracenteses (n = 6) or a new IPC (n = 8).

In a multivariate regression analysis, increased rates of IPC removal were significantly associated with an ECOG grade of 2 or less [subhazard ratio (SHR) = 2.22; 95% confidence interval (CI), 1.19-4.12], an expandable lung (SHR = 1.93; 95% CI, 1.35-2.78), and development of a multiseptated pleural space (SHR = 1.37; 95% CI, 1.01-1.91) (Table 3). An unexpandable lung after IPC drainage was detected in 80 of 257 patients for whom imaging was available (31% overall; 34% of malignant effusions vs. 16% of benign,  $P = 0.021$ ). A separate analysis of malignant effusions, which included additional variables such as chemotherapy use, tumor type, and LENT score, showed an ECOG 0-2 (SHR = 2.80; 95% CI, 1.33-5.87) and an expandable lung (SHR = 1.91; 95% CI, 1.29-2.82) as the only independent predictors of IPC removal. Concerning benign conditions, after adding the specific cause of the effusion into the multivariate analysis, a pleural fluid LDH > 700 U/L before IPC placement (SHR = 7.98; 95% CI, 2.76-23.04) and a pleural fluid C-reactive protein (CRP) > 10 mg/L (SHR = 2.15; 95% CI, 1.08-4.26) were shown to be predictors of its subsequent removal.

### IPC-related Infections

Complications related to IPC are listed in Table 4. Pleural space infection developed in 26 (8%) cases, of which the pleural fluid in 12 was frankly purulent. The most common microorganism identified by fluid culture was *Staphylococcus aureus* (n = 6). The remaining isolates included 3 each of coagulase-negative staphylococci and *Serratia marcescens*, 2 each of *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas aeruginosa*, and 1 each of *Klebsiella spp*, *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes*, and *Streptococcus oralis*. In 2 moribund patients with empyema, a fluid culture was not obtained nor were antimicrobials instituted. In addition to daily fluid drainage and pleural saline lavage through the existing catheter, 15 patients (58%) were just treated with oral antibiotics, whereas 9 (35%) received both IV and oral antibiotics. The median duration of antimicrobial therapy was 16 days (IQR, 10 to 30). Six patients (23%) required hospital admission. No catheter was removed because of pleural infection and no patient needed surgery. Pleural infection occurred at a median of 43 days (95% CI, 19-130) after IPC

**TABLE 1.** Baseline Characteristics of the Study Population

Characteristic	Malignant Effusions (n = 258)	Benign Effusions (n = 50)	P
Age (y)	71 (61-81)	80 (66-86)	0.002
Sex (male)	148 (57)	33 (67)	0.21
Causes of malignant diseases		NA	
Lung	112 (43)		
NSCLC	95		
Small cell lung cancer	10		
NOS	6		
Sarcoma	1		
Breast	30 (12)		
Gastrointestinal	29 (11)		
Unknown origin	23 (9)		
Hematological	19 (7)		
Ovary	13 (5)		
Mesothelioma	5 (2)		
Miscellaneous*	27 (11)		
Causes of benign diseases	NA		
Heart failure		22 (44)	
Cirrhosis		13 (26)	
Miscellaneous†		15 (30)	
ECOG‡			0.27
0-1	140 (50)	24 (42)	
2	69 (25)	20 (35)	
3-4	70 (25)	13 (23)	
LENT score‡§			
0-1	19 (7)	NA	
2-4	181 (65)		
5-7	79 (28)		
Medications‡			
NSAID	98 (35)	6 (11)	< 0.001
Corticosteroids	136 (49)	6 (11)	< 0.001
Diuretics	65 (23)	50 (88)	< 0.001
Chemotherapy	175 (63)	NA	NA
Pleural procedures before IPC‡			
None	181 (65)	11 (19)	< 0.001
Therapeutic thoracentesis	77 (28)	44 (77)	< 0.001
Pleurodesis	14 (5)	1 (2)	NS
A previous ipsilateral IPC	7 (2)	1 (2)	NS
IPC drainage setting‡			
Home (caregivers)	107 (38)	18 (32)	0.34
Health care personnel	172 (62)	39 (68)	
Instillation of sclerosing agents using IPC‡	19 (7)	3 (5)	0.70
Pleural fluid data before IPC insertion‡			
CRP < 15 mg/L	146/276 (53)	45/56 (80)	< 0.001
LDH > 700 U/L	122/279 (44)	1/57 (2)	< 0.001
Total number of drainages‡	12 (7-27)	24 (13-53)	< 0.001
Total volume drainage (L)‡	5.1 (2.9-9)	9.5 (4.7-36.9)	< 0.001
Unexpandable lung	73/214 (34)	7/43 (16)	0.021
IPC dwell time (d)‡	42 (21-84)	72 (40-208)	< 0.001
Survival (d)	92 (28-293)	356 (117-775)	< 0.001

Data are presented as N (%) or medians (25th to 75th percentiles) as appropriate. When there were missing data denominators are indicated.

\*Kidney 10, endometrium 4, head and neck 4, prostate 4, others 5.

†Pericardial diseases 3, idiopathic 3, postthoracic surgery 2, others 7.

‡Calculated over IPC procedures (279 in malignant effusions and 57 in benign conditions).

§The LENT score, which predicts survival in malignant effusions, divides patients into low-risk (score, 0 to 1), moderate-risk (score, 2 to 4), and high-risk (score, 5 to 7) prognostic groups.

||In our hospital, the normal upper limit of serum lactate dehydrogenase is 378 U/L.

CRP indicates C-reactive protein; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IPC, indwelling pleural catheter; LDH, lactate dehydrogenase; LENT, pleural fluid LDH; ECOG, neutrophil to lymphocyte ratio, and tumor type; NA, not applicable; NOS, not otherwise specified; NS, nonsignificant; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSCLC, non-small cell lung cancer.

**TABLE 2.** Rate of Indwelling Pleural Catheter (IPC) Removal in Different Subpopulations

Procedural Group*	Rate of IPC Removal	Time to IPC Removal (d)
All procedures (n = 336)	170 (51)	52 (29-98)
Malignant effusions (n = 279)	133 (48)	50 (27-99)
Benign effusions (n = 57)	37 (65)	61 (38-87)
Unexpandable lung (n = 80)	36 (45)	64 (39-176)
Expandable lung (n = 177)	114 (64)	49 (27-83)
IPC without instillation of sclerosing agents (n = 314)	156 (50)	50 (28-88)
Expandable lung without instillation of sclerosing agents (n = 159)	104 (65)	49 (27-79)

Values are expressed as N (%) or medians (25th to 75th percentiles) as appropriate.

\*The number of IPC procedures for which specific data were available is given in parentheses.

insertion. In total, 15 (58%) patients achieved pleurodesis a median of 17 days (95% CI, 11-58) following IPC infection.

Specific details regarding patients who did or did not develop IPC-related pleural infections are presented in Table 5. After entering those parameters which had reached a *P*-value ≤ 0.2 in the bivariate analysis into a multivariate model, it was found that the independent predictors of IPC-related pleural infections were

**TABLE 4.** Complications of Indwelling Pleural Catheter (IPC) (n = 336)

Complications	N (%)
Mild pain with IPC drainage	156 (46)
Mild cough with IPC drainage	85 (25)
Loculations needing fibrinolytics (urokinase)	64 (19)
Mild pain during or immediately after IPC insertion	43 (13)
Pleural infection*	26 (8)
Catheter blockage	18 (5.4)
Vasovagal reaction during IPC placement	14 (4.2)
Cellulitis*	12 (3.6)
Catheter dislodgment	5 (1.5)
Subcutaneous hematoma	4 (1.2)
Leak at catheter site	3 (0.9)
Dermatitis by dressing material	3 (0.9)
Hemothorax	2 (0.6)
Subcutaneous emphysema	2 (0.6)
Fracture/fissure of catheter	2 (0.6)
Catheter tract metastasis	1 (0.3)
Intercostal neuralgia	1 (0.3)

\*Pleural infection and/or cellulitis complicated 29 (8.6%) procedures.

hepatic hydrothorax [odds ratio (OR) = 4.75; 95% CI, 1.29-17.54] and a pleural fluid CRP < 15 mg/L (OR = 4.42; 95% CI, 1.26-15.52) before the IPC insertion.

Figure 1 summarizes the main descriptive results of the study.

**TABLE 3.** Predictors of IPC Removal in Regression Models

Variables	Bivariate Regression [SHR (95% CI)]	<i>P</i>	Multivariate Regression [SHR (95% CI)]	<i>P</i>
Benign pleural effusion	1.51 (1.07-2.13)	0.02		
Large effusion (≥ 1/2 of the hemithorax)*†	0.98 (0.72-1.31)	0.87		
Right-sided pleural effusion	1.06 (0.79-1.44)	0.69		
Bloody pleural fluid*	0.83 (0.60-1.16)	0.28		
Pleural fluid protein > 3.5 g/dL*	1.57 (1.07-2.29)	0.02		
Pleural fluid CRP > 10 mg/L*	0.95 (0.70-1.27)	0.71		
Pleural fluid LDH > 700 U/L*	0.89 (0.63-1.24)	0.48		
Use of NSAID	0.91 (0.66-1.25)	0.55		
Use of corticosteroids	0.87 (0.64-1.19)	0.39		
Use of intrapleural sclerosing agents	1.18 (0.74-1.88)	0.50		
ECOG 0-2*	2.68 (1.68-4.30)	< 0.01	2.22 (1.19-4.12)	< 0.01
IPC drainage > 3 times/week	1.88 (1.24-2.87)	< 0.01		
IPC drainage by caregivers	1.43 (1.06-1.93)	0.02		
Pain during drainage	0.96 (0.71-1.30)	0.79		
IPC-related pleural infection	1.24 (0.77-1.99)	0.37		
IPC-related symptomatic loculations	1.46 (1.06-2.03)	0.02	1.37 (1.01-1.91)	0.05
Catheter blockage	1.30 (0.64-2.64)	0.46		
Expandable lung	1.84 (1.28-2.64)	< 0.01	1.93 (1.35-2.78)	< 0.01

\*Before IPC placement.

†Effusion size was evaluated on a posteroanterior upright radiographic view.

CI indicates confidence interval; CRP, C-reactive protein; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IPC, indwelling pleural catheter; LDH, lactate dehydrogenase; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; SHR, subhazard ratio.

**TABLE 5.** Characteristics of the Study Population Depending on the Development of Pleural Infection (n = 336)

Characteristics	Pleural Infection (n = 26)	No Pleural Infection (n = 310)	P
Age (y)	71 (59-81)	72 (61-82)	0.82
Sex (male)	12 (46)	186 (60)	0.17
Malignant etiology	19 (73)	260 (84)	0.16
Tumor type			
Lung	8 (42)	115 (44)	0.86
Breast	3 (16)	30 (12)	
Others	8 (42)	115 (44)	
Benign etiologies			
Heart failure	3 (43)	21 (42)	
Hepatic hydrothorax*	4 (57)	9 (18)	0.03
Others	0 (0)	20 (40)	
Large effusion ( $\geq 1/2$ of the hemithorax)†	26 (100)	303 (98)	0.51
Right-sided pleural effusion	15 (58)	180 (58)	0.97
Bloody pleural fluid	7 (27)	119/294 (40)	0.18
Pleural fluid biochemistries‡			
Leukocytes/ $\mu$ L	916 (232-2179)	898 (342-1723)	0.79
Neutrophils (%)	13 (5-32)	13 (5-32)	0.86
Glucose (mg/dL)	99 (91-122)	110 (91-138)	0.31
Protein (g/dL)	4 (3.3-4.5)	4.2 (3.5-4.6)	0.36
LDH (U/L)	423 (181-774)	506 (264-942)	0.19
pH	7.45 (7.36-7.50)	7.44 (7.37-7.48)	0.64
CRP (mg/L)	10 (3-14)	12 (5-28)	0.15
ADA (U/L)	7 (5-8)	8 (6-13)	0.09
Use of NSAID	9 (35)	95 (31)	0.68
Use of corticosteroids	10 (38)	132 (43)	0.67
Use of diuretics	12 (46)	103 (33)	0.19
Chemotherapy§	11 (58)	164 (63)	0.64
ECOG 0-2	23 (88)	230 (74)	0.11
LENT score‡			
0-1	0 (0)	19 (7)	
2-4	16 (84)	165 (64)	0.15
5-7	3 (16)	76 (29)	
IPC drainage > 3 times/week	5/22 (23)	77/273 (28)	0.58
Total number of drainages	26 (10-62)	13 (8-28)	0.02
Total volume drainage (L)	8.7 (3.8-22.5)	5.4 (3.1-9.7)	0.10
IPC drainage by caregivers	7 (27)	118 (38)	0.26
Pain during drainage	14 (54)	142 (46)	0.44
IPC-related symptomatic loculations	9/25 (36)	55/300 (18)	0.03
Unexpandable lung	9/21 (43)	71/236 (30)	0.23
IPC dwell time (d)	64 (36-261)	50 (29-92)	0.19
Survival (d)	186 (98-650)	117 (31-364)	0.05
IPC as the first palliative procedure	11 (42)	180 (58)	0.12

Data are presented as N (%) or medians (25th to 75th percentiles) as appropriate. When there were missing data, denominators are indicated.

\*Patients with hepatic hydrothorax who developed IPC-related infections did not have additional factors that could have led to pleural infection (data not shown).

†Effusion size was evaluated on a posteroanterior upright radiographic view.

‡Before IPC placement.

§Only for malignant effusions.

ADA indicates adenosine deaminase; CRP, C-reactive protein; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IPC, indwelling pleural catheter; LDH, lactate dehydrogenase; LENT, pleural fluid LDH, ECOG, neutrophil to lymphocyte ratio, and tumor type; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

## DISCUSSION

This series specifically addressed the factors associated with both a shorter dwell time and development of pleural infections in 336 consecutive IPC procedures from a single center. Although IPC is an attractive option for the management of persistent symptomatic effusions, patients and physicians should be aware of some

intrinsic shortcomings pertaining to this treatment modality.

We found that 51% of patients achieved pleurodesis following IPC placement, which compares with the 45.6% reported in a systematic review of 943 patients with malignant PEs.<sup>10</sup> However, a lower rate of IPC removal has been observed in RCTs: a mean of 37.7% in 557



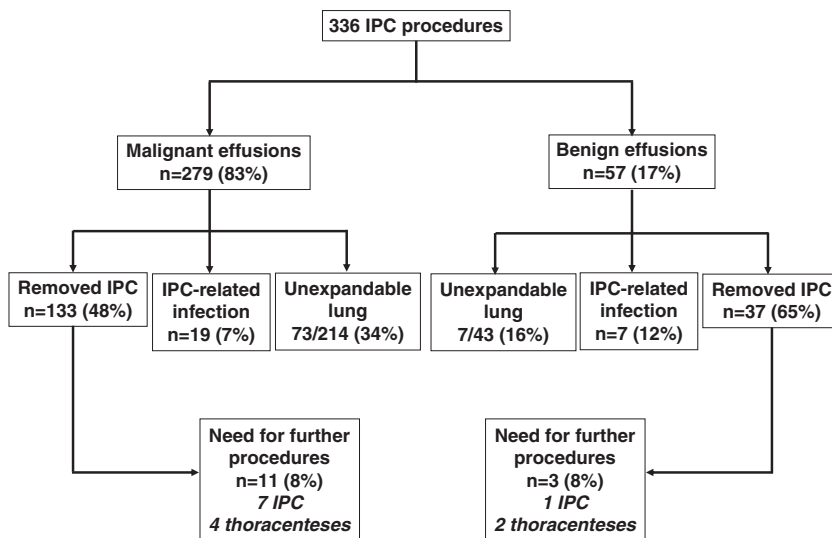


FIGURE 1. Flowchart for the main descriptive results. IPC indicates indwelling pleural catheter.

patients from 7 RCTs.<sup>5,7,11–15</sup> This might imply a health care burden to patients while the IPC is in situ.<sup>16</sup> For this reason, in addition to symptomatic control of persistent effusions, early catheter removal is increasingly becoming an important goal. A few previous studies have investigated putative factors predicting IPC removal.<sup>17–20</sup> In line with our findings, they have all highlighted that catheter removal is more likely in the absence of lung entrapment; a condition which precludes pleurodesis because of the lack of apposition between visceral and parietal pleural surfaces. Moreover, patients with good performance status may survive long enough to allow pleurodesis to occur.<sup>19</sup> Other than an expandable lung and an ECOG score of 0 to 2, the development of pleural space septations, an essential part of the pleurodesis process, not surprisingly also predicted IPC removal. Nevertheless, other previously suggested predictors, such as the type of tumor or certain fluid characteristics were not confirmed in the current study. A reasonable explanation is that preceding studies did not use a competing risk analysis statistical technique, which is considered essential for proper data interpretation.<sup>21</sup> Notably, existing chemotherapy use or pleural infection were not predictors of pleurodesis, as has already been observed.<sup>19,22</sup> In benign PEs, high levels of pleural fluid LDH and/or CRP (reliable indicators of the degree of pleural inflammation) more often led to pleurodesis. Ultimately, what has been learned from RCTs is that an intensive drainage,<sup>13,14</sup> with or without the instillation of

talc using IPC,<sup>15</sup> accelerates pleurodesis. These strategies, or even the implementation of the recently developed silver nitrate-coated IPC,<sup>23</sup> may become standard in the near future to increase the chances of catheter removal in subjects with expandable lungs.

Pleural infection is one of the most dreaded complications of IPCs, particularly in patients who receive systemic chemotherapy. In a multicenter retrospective review, 4.9% of 1021 patients with malignant PEs developed IPC-related pleural infections.<sup>24</sup> In our series, this percentage was 8%, but >25% of infections occurred in benign effusions. In fact, hepatic hydrothorax as the underlying etiology of the effusion represented the most powerful predictor of this complication. In 2 recent series of 79 and 62 patients with hepatic hydrothoraces who had undergone IPC placement there were 10% and 16% IPC-related pleural infections, respectively;<sup>25,26</sup> a rate that doubles and triples the above-mentioned one. The inherently lower immune activity (ie, decreased opsonic activity and complement levels) in the pleural and ascitic fluids of patients with cirrhosis may justify this susceptibility to infection,<sup>27</sup> wherein cutaneous bacteria can potentially migrate to the pleural space along the IPC over time. The explanation for the fact that pleural CRP levels <15 mg/L were indicators of a higher risk of subsequent IPC infection is elusive. Yet, it can be hypothesized that the presence of low-grade inflammation or immune activation, defined as a CRP level between 3 and 10 mg/L, could ultimately lead to the exhaustion of immune cells and a reduced ability to resist infections.<sup>28</sup> It should be

noted that the longer the survival and, consequently, the higher the number of drainages, the greater the probability of developing an IPC-related pleural infection. Nevertheless, these variables lost significance in the multivariate analysis. Moreover, our study confirmed that chemotherapy does not significantly increase the overall risk of IPC-related infections,<sup>29,30</sup> and that removal of the IPC is not usually necessary because it provides ready access to drainage of the infected fluid. Finally, the time lapse between IPC placement and development of related infections (median time of 43 d) anticipates an irrelevant role for preprocedural prophylactic antibiotics, but no data exists on the subject.

This study is limited by its retrospective design, though most data were available from electronic medical records and patients were subjected to a standardized drainage protocol. Future prospective RCTs can shed light on whether new trends in IPC therapy, such as daily drainage with the intrapleural instillation of a sclerosing agent (particularly from the family of antibiotics like doxycycline), may change patterns of infectious complications. Even so, the relatively low frequency of IPC-related infections anticipates difficulties in achieving an optimal sample size for adequate analyses. In addition, as the statistically significant occurrence of IPC-related infections in liver cirrhosis was on the basis of a small absolute number of infected patients (n=26), conclusions should be interpreted cautiously. However, the 13 hepatic hydrothoraces that were included in the study accounted for 15% of all infections and 57% of those that occurred in benign effusions. Lastly, although the rate of unexpandable lungs in our study (31%) is consistent with previous publications, it should be acknowledged that the interobserver agreement for the radiologic identification of this condition is only fair to moderate.<sup>31</sup>

In conclusion, IPC removal is more likely to be accomplished in patients with good performance status whose lungs eventually expand after fluid drainage. More importantly, this study shows for the first time that hepatic hydrothorax is the most relevant independent factor associated with an IPC-related infection.

## REFERENCES

1. Porcel JM. Chest tube drainage of the pleural space: a concise review for pulmonologists. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018;81:106–115.
2. Porcel JM, Lui MM, Lerner AD, et al. Comparing approaches to the management of malignant pleural effusions. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11:273–284.
3. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J*. 2018;52:1800349.
4. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of malignant pleural effusions. An official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:839–849.
5. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:2383–2389.
6. Boshuizen RC, Vd Noort V, Burgers JA, et al. A randomized controlled trial comparing indwelling pleural catheters with talc pleurodesis (NVALT-14). *Lung Cancer*. 2017;108:9–14.
7. Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis on hospitalization days in patients with malignant pleural effusion: the AMPLE randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1903–1912.
8. Olfert JA, Penz ED, Manns BJ, et al. Cost-effectiveness of indwelling pleural catheter compared with talc in malignant pleural effusion. *Respirology*. 2017;22:764–770.
9. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax*. 2014;69:1098–1104.
10. Van Meter ME, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2011;26:70–76.
11. Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer*. 1999;86:1992–1999.
12. Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, et al. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 30102). *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:975–982.
13. Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L, et al. Randomized trial of pleural fluid drainage frequency in patients with malignant pleural effusions. The ASAP Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1050–1057.
14. Muruganandan S, Azzopardi M, Fitzgerald DB, et al. Aggressive versus symptom-guided drainage of malignant pleural effusion via indwelling pleural catheters (AMPLE-2): an open-label randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:671–680.
15. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, et al. Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for malignant effusion. *N Engl J Med*. 2018;378:1313–1322.
16. Ascik R, Hallifax RJ, Mercer RM, et al. The hospital and patient burden of indwelling pleural catheters: a retrospective case series of 210 indwelling pleural catheter insertions. *Respiration*. 2019;97:70–77.
17. Warren WH, Kim AW, Liptay MJ. Identification of clinical factors predicting Pleurx catheter removal in patients treated for malignant pleural effusion. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:89–94.
18. Wong WM, Tam TC, Wong MK, et al. Managing malignant pleural effusion with an indwelling pleural

- catheter: factors associated with spontaneous pleurodesis. *Hong Kong Med J*. 2016;22:334–340.
19. Li P, Graver A, Hosseini S, et al. Clinical predictors of successful and earlier pleurodesis with a tunneled pleural catheter in malignant pleural effusion: a cohort study. *CMAJ Open*. 2018;6:E235–E240.
  20. Li P, Hosseini S, Zhang T, et al. Clinical predictors of successful and earlier removal of indwelling pleural catheters in benign pleural effusions. *Respiration*. 2019;98:239–245.
  21. Ost DE. Quantifying outcomes for palliative pleural interventions. *Lancet Respir Med*. 2018;6:648–649.
  22. Mitchell MA, Burkett A, Li P, et al. Effect of chemotherapy on removal of indwelling pleural catheters in breast cancer patients with malignant pleural effusions. *Respiration*. 2018;96:552–559.
  23. Bhatnagar R, Zahan-Evans N, Kearney C, et al. A novel drug-eluting indwelling pleural catheter for the management of malignant effusions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:136–138.
  24. Fysh ETH, Tremblay A, Feller-Kopman D, et al. Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: an international multicenter study. *Chest*. 2013;144:1597–1602.
  25. Shojaee S, Rahman N, Haas K, et al. Indwelling tunneled pleural catheters for refractory hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis: a multicenter study. *Chest*. 2019;155:546–553.
  26. Kniese C, Diab K, Ghabril M, et al. Indwelling pleural catheters in hepatic hydrothorax: a single-center series of outcomes and complications. *Chest*. 2019;155:307–314.
  27. Sese E, Xiol X, Castellote J, et al. Low complement levels and opsonic activity in hepatic hydrothorax: its relationship with spontaneous bacterial empyema. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:75–77.
  28. Kaspersen KA, Dinh KM, Erikstrup LT, et al. Low-grade inflammation is associated with susceptibility to infection in healthy men: results from the Danish Blood Donor Study (DBDS). *PLoS One*. 2016;11:e0164220.
  29. Mekhaie E, Kashyap R, Mullon JJ, et al. Infections associated with tunneled indwelling pleural catheters in patients undergoing chemotherapy. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2013;20:299–303.
  30. Wilshire CL, Gilbert CR, Louie BE, et al. Tunneled pleural catheter use for pleural palliation does not increase infection rate in patients with treatment-related immunosuppression. *Support Care Cancer*. 2018;26:1525–1531.
  31. Martin GA, Kidd AC, Tsim S, et al. Inter-observer variation in image interpretation and the prognostic importance of non-expansile lung in malignant pleural effusion. *Respirology*. 2019. [In press].