



SALUD

Respuesta rapida en evaluacion de tecnologias sanitarias

¿Deberia usarse fibrinoliticos (estreptoquinasa) para el manejo del derrame pleural complicado maligno o de origen infeccioso?

Autores:

Tortosa, Fernando
Prandi, Dana

Tecnologia solicitada: **Estreptoquinasa ampollas**

Comparador: talco esteril/drenaje pleural

Lugar: Hospital Area Programa Bariloche "Ramon Carrillo"

Grado de recomendación	Resumen
¿Deberia usarse fibrinoliticos (estreptoquinasa) para el manejo del derrame pleural complicado maligno o de origen infeccioso?	
Fuerte en contra de la recomendación	Certeza de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕

Contexto

Históricamente, el tratamiento de elección para pacientes con derrame pleural maligno ha sido la pleurodesis, siendo el talco el agente de elección recomendado (5, 6). Para lograr la pleurodesis, es necesario tener la pleura visceral y parietal en aposición. Dado que al menos el 30% de los pacientes con MPE tienen pulmón no expansible, y el hecho de que la disnea en pacientes con derrame pleural se relaciona más con la ineficiencia diafragmática que con la expansión pulmonar, los IPC (indwelling pleural catheter) se han convertido en el tratamiento de elección para los pacientes con antecedentes conocidos con pulmón no expandible. Actualmente no hay recomendaciones sobre si se deben usar IPC o pleurodesis en pacientes con pulmón expansible conocido o sospechado.

Métodos: Pregunta de investigación y estrategia de búsqueda

PICO:

P: Derrame pleural sintomático/derrame pleural complicado (infeccioso o derrame pleural maligno) con pulmón expansible

I: Streptokinasa

C: talco estéril/ placebo/drenaje

O: desenlaces: manejo de disnea, resolución del derrame

Cochrane Library (3 revisiones 57 trials)

"streptokinase" in Title Abstract Keyword AND "pleural effusion" in Title Abstract Keyword OR "pleural empyema" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

Epistemonikos (3 ECA-1 en niños 1 revisión bibliográfica)

Streptokinase AND pleural effusion (buscador avanzado)

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en PROSPERO – International prospective register of systematic reviews

<http://www.crd.york.ac.uk/Prospero/>

MeSH DESCRIPTOR Streptokinase EXPLODE ALL TREES AND: No hubo resultados

Se buscaron guías de práctica clínica relacionadas con el tópico en discusión en los siguientes sitios

OPS - Listado de guías de los ministerios de salud de América Latina y el Caribe

http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=2802&Itemid=4109&lang=es

National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov

National Institute for Health and Clinical Excellence www.nice.org.uk

Evidencia indirecta: Talco esteril versus agentes varios

En un metaanálisis en red realizado por Clive y col (2016) se compararon varias estrategias terapéuticas. La mayoría de los estudios (39/62) exploraron la eficacia de una variedad de agentes de pleurodesis. El talco se evaluó en 23 ensayos. Otros frecuentemente evaluados fueron bleomicina y tetraciclina. Dos estudios compararon los catéteres pleurales permanentes con la suspensión de talco (Davies 2012; Demmy 2012). Cuatro estudios evaluaron el modo de administración del agente de pleurodesis (tres estudios compararon el polvo de talco con talco en suspensión (Dresler 2005; Terra 2009; Yim 1996) y uno que compara la instilación de tetraciclina toracoscópicamente o a través de una canula intercostal (Evans 1993)). Varios estudios evaluaron alternativas métodos para mejorar la pleurodesis (un estudio examinó el tamaño del catéter (Clementsén 1998); tres evaluaron la duración del drenaje después pleurodesis (Goodman 2006; Villanueva 1994; Yildirim 2005); uno evaluó la duración del drenaje antes de la instilación del esclerosante (Ozkul 2014); uno evaluó si la rotación del paciente mejor tasa de pleurodesis (Mager 2002) y uno evaluó el efecto del tamaño de partícula de talco (Maskell 2004)). Un

Un ECA que examinó el papel de los fibrinolíticos intrapleurales (Okur 2011). Un ECA evaluó la administración de tres dosis diferentes de nitrato de plata a través de un tubo torácico (Terra 2015). Dos estudios compararon la pleurodesis con talco con métodos quirúrgicos para tratar el derrame maligno (uno que compara cualquiera de las pleurodesis con talco con pleurectomía (Rintoul 2014) y una suspensión de talco comparativa con pleurodesis mecánica toracoscópica (Crnjac 2004)). Además, identificamos siete estudios de agentes específicamente para el tratamiento de derrames por cáncer de pulmón (Du 2013; Ishida 2006; Kasahara 2006; Luh 1992; Masuno 1991; Yoshida 2007; Zhao 2009).

El desenlace primario evaluado fue la eficacia de la pleurodesis. Este análisis mostró que el polvo de talco fue el agente químico más efectivo. El beneficio del talco esteril sobre el resto de los agentes químicos evaluados fue de RR 16 (95% IC 1 a 5) con buena evidencia (robusta para excluir los estudios de mayor riesgo de sesgo) de que sea mejor que otros métodos de pleurodesis incluyendo bleomicina y tetraciclina.

Evidencia directa

Estreptoquinasa comparado con placebo para derrame pleural complicado (infeccioso)

Paciente o población : derrame pleural complicado (infeccioso)

Intervención : Estreptoquinasa

Comparación: placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Estreptoquinasa				
Fallo de tratamiento/intervención quirúrgica seguimiento: 30 días	145 por 1000	165 por 1000 (104 a 262)	RR 1.14 (0.72 a 1.81)	427 (1 ECA (experimento o controlado aleatorizado)) ¹	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	Estreptoquinasa no se asocia con beneficios significativos sobre placebo
Fallo global del tratamiento seguimiento: media 30 días	281 por 1000	311 por 1000 (233 a 418)	RR 1.11 (0.83 a 1.49)	427 (1 ECA (experimento o controlado aleatorizado)) ¹	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	Estreptoquinasa no se asocia con beneficios significativos sobre placebo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Este estudio, realizado por Maskell y col en 2005 evaluó la eficacia de fibrinolíticos en derrame pleural complicado (evaluado en el metaanálisis de Cameron y col 2008). En este estudio fueron incluidos 299 hombres, 131 mujeres de 18 años o más. Todos los pacientes recibieron antibióticos de amplio espectro, posteriormente adaptados al cultivo microbiológico y a la sensibilidad. Criterios de elegibilidad: presencia de líquido pleural que era purulento macroscópicamente, cultivo positivo para infección bacteriana, positivo para bacterias en tinción de Gram o pH <7.2 en pacientes con clínica e indicadores de infección en el laboratorio, como fiebre, recuento elevado de glóbulos blancos y aumento de la proteína reactiva C. Criterios de exclusión: <18 años, enfermedad grave coincidente con supervivencia de 3 meses improbable, terapia fibrinolítica intrapleural previa, estreptoquinasa, accidente cerebrovascular coincidente o hemorragia mayor, cirugía mayor dentro de los 5 días previos a la misma neumonía. En este estudio se utilizó Estreptoquinasa intrapleural diaria 250,000 UI cada 12 horas por 6 dosis versus placebo. Grupo de intervención: 30 ml de solución salina normal administrada por un tubo torácico intercostal (tamaño mediano 12 francés, rango intercuartil 12-20) instalado cada 12 horas por seis dosis, o estreptoquinasa 250,000 UI en 30 ml de solución salina normal usando el mismo régimen. Este estudio presentó un bajo riesgo de sesgo.

La estreptoquinasa no se asoció con beneficios comparado con placebo en el tratamiento del derrame pleural complicado de etiología infecciosa.

Derrame pleural maligno: fibrinolíticos vs. drenaje pleural

Estreptoquinasa comparado con drenaje pleural en derrame pleural maligno


Paciente o población : derrame pleural maligno

Intervención : Estreptoquinasa

Comparación: drenaje pleural

Sesgo							Número de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Estreptoquinasa	drenaje pleural	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Fallo de pleurodesis (seguimiento: media 30 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	14/19 (73.7%)	9/16 (56.3%)	RR 2.18 (0.53 a 9.02)	664 más por 1000 (de 264 menos a 1000 más)	 BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	----------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	--------------	-----------------------	---	---	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. alto riesgo de sesgo de performance (cegamiento de los participantes y personal)
- b. sesgo de selección (cegamiento de evaluadores de resultados)
- c. bajo número de participantes

En este estudio realizado por Okur y col (2011) investigaron la eficacia de los fibrinolíticos intrapleurales para lisar los depósitos de fibrina y mejorar el pulmón y reexpansión en 48 pacientes con derrame pleural maligno confirmado . Asignaron al azar a 47 pacientes con derrame pleural maligno en 2 grupos: un grupo fibrinolítico de 24 recibió 3 ciclos de estreptoquinasa intrapleural de 250,000 U; el grupo de control de 23 recibieron drenaje pleural solamente. Se realizó pleurodesis con 5 mg de suspensión de talco en todos los pacientes que tenían pulmón reexpansión después del drenaje. Características del paciente, drenaje pleural, expansión pulmonar evaluada mediante radiografía de tórax (expansion pulmonar) , y el éxito de la pleurodesis a un mes, se compararon entre los 2 grupos. Este estudio presento alto riesgo de sesgo de performance (cegamiento de los participantes y personal) y sesgo de seleccion (cegamiento de evaluadores de resultados). La estreptoquinasa podría no asociarse con beneficios con respecto al derrame pleural maligno. Estos resultados se basan en una baja confianza en la estimacion del efecto por los sesgos en estudios incluidos.

Resumen de Juicios

Tipo de decisión	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
Decisión	El panel de expertos remienda no indicar fibrinolíticos (estreptoquinasa) para el manejo del derrame pleural complicado maligno o de origen infeccioso (Recomendación FUERTE sustentada en muy baja certeza en los efectos de la intervención)				
Justificación	El panel considero una intervencion de baja efectividad frente al comparador, los efectos adversos del tratamiento y la carga del tratamiento en términos de utilización de recursos necesarios para implementar la intervención.				
Subgrupos	Contraindicaciones				
Implementación	Dosis. Duracion del tratamiento				
Seguimiento y evaluación					
Prioridades en la investigación					

Teniendo en cuenta que comparaciones directas e indirectas que evalúan fibrinolíticos (estreptoquinasa) frente a estrategias terapéuticas convencionales de efectividad demostrada y avalada por metaanálisis (1, 6) y guías de práctica clínica de alta confianza metodológica (4, 5) no fueron beneficiosos y el alto costo asociado con esta estrategia terapéutica (ESTREPTOQUINASA sólo se utiliza el 10% del frasco. Precio Kairos \$49097.27), recomendamos en contra del uso de esta estrategia terapéutica en la población evaluada.

Grado de recomendación	Resumen
¿Debería usarse fibrinolíticos (estreptoquinasa) para el manejo del derrame pleural complicado maligno o de origen infeccioso?	
Fuerte en contra de la recomendación	Certeza de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕

Recomendacion fuerte en contra

Se recomienda en contra del uso de fibrinolíticos en el manejo del derrame pleural maligno y derrame pleural complicado de origen infeccioso. (Recomendacion FUERTE en contra sustentado en alta certeza de la evidencia)

Bibliografia

1. Cameron, R. J., & Davies, H. R. H. R. (2008). *Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. Cochrane Database of Systematic Reviews.* doi:10.1002/14651858.cd002312.pub3
2. Maskell, N. A., Davies, C. W. H., Nunn, A. J., Hedley, E. L., Gleeson, F. V., Miller, R., ... Davies, R. J. O. (2005). *U.K. Controlled Trial of Intrapleural Streptokinase for Pleural Infection. New England Journal of Medicine, 352(9), 865–874.* doi:10.1056/nejmoa042473
3. Aydoğan, M., Aydoğan, A., Özcan, A., Tugay, M., Gokalp, A. S., & Arisoy, E. S. (2007). *Intrapleural streptokinase treatment in children with empyema. European Journal of Pediatrics, 167(7), 739–744.* doi:10.1007/s00431-007-0580-2
4. Feller-Kopman, D. J., Reddy, C. B., DeCamp, M. M., Diekemper, R. L., Gould, M. K., Henry, T., ... Balekian, A. A. (2018). Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 198(7), 839–849.* doi:10.1164/rccm.201807-1415st
5. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax 2010;65:ii32–ii40.*
6. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev 2016;(5):CD010529.*
7. Okur E, Baysungur V, Tezel C, Ergene G, Kuzu Okur H, Halezeroglu S. Streptokinase for malignant pleural effusions: a randomized controlled study. *Asian Cardiovascular Thoracic Annals 2011;3/4:238–43.*