

Suspensión de talco para efusión pleural maligna

J. F. MARÍN POZO¹, M.^a A. MORENO VILLAR², M.^a SORIANO MARTINEZ³, G. RODRÍGUEZ TORNÉ⁴, T. VÍLCHEZ MEDINA⁵, R. MILLÁN GARCÍA⁶, M^a J. RUIZ DÍAZ⁷

¹Facultativo Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria. ²Residente III de Farmacia Hospitalaria. ³Residente II de Farmacia Hospitalaria. ⁴Residente I de Farmacia Hospitalaria. ⁵Facultativo Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria. ⁶Especialista Farmacia Hospitalaria. Jefe Sección. ⁷Doctor en Farmacia. Jefe Servicio. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ciudad de Jaén. Jaén

Resumen

El talco es uno de los agentes esclerosantes más efectivos de los que se dispone actualmente para el tratamiento de la efusión pleural maligna. Al no existir como preparado comercial es necesario proceder a su formulación, siendo el aspecto más problemático la esterilización.

En el presente trabajo se describe la preparación de una suspensión de talco, usando como método de esterilización el calor húmedo. La fórmula que se propone es segura, de fácil elaboración, efectiva y de bajo coste.

Asimismo se valora la efectividad de dicha fórmula en un total de 10 pacientes, obteniendo un porcentaje de efectividad del 80%. La incidencia de efectos adversos fue baja y concordante con los datos publicados en la literatura.

Palabras clave: Efusión pleural maligna. Pleurodesis. Talco. Esterilización.

Summary

Talc is one of the most effective sclerosing agents currently available for the treatment of malignant pleural effusion. As no proprietary preparations is readily available, it must be formulated, its most difficult aspect being sterilisation.

In this work the preparation of a talc suspension using wet heat as sterilising method is described. The recommended formula is safe, easy to manufacture, effective, and low-cost.

Moreover, this formula's effectiveness is assessed in 10 patients, the effectiveness percentage obtained being 80%. The incidence of adverse effects was low and matched data reported in the literature.

Key words: Malignant pleural effusion. Pleurodesis. Talc. Sterilisation.

INTRODUCCIÓN

El talco es uno de los agentes esclerosantes más efectivos de los que se dispone actualmente para el tratamiento de efusiones pleurales malignas, tal como se describe en los estudios publicados al respecto (1-4), en los que se compara su eficacia frente a otros agentes esclerosantes como bleomicina, tetraciclina, doxiciclina y *Corynebacterium parvum*. Los porcentajes de respuesta para el talco oscilan entre el 75 y el 97% (5-8); llegándose incluso al 100% cuando se utiliza talco yodado (9).

Al no disponer de preparados comerciales, es necesario proceder a su formulación para su uso en clínica. Para ello se han utilizado diferentes métodos de esterilización como calor seco, óxido de etileno, calor húmedo y radiaciones gamma.

En la bibliografía consultada se han encontrado diferentes fórmulas de talco para pleurodesis química, éste es administrado como suspensión acuosa espesa o en polvo en el tratamiento de la efusión pleural (10, 11), sin embargo, no existe un criterio uniforme para la preparación de la suspensión de talco.

La dosis usual utilizada es de 5 gramos de talco, siendo la dosis máxima recomendada de 10,5 gramos en adultos (3, 4, 11). La técnica usada habitualmente consiste en preparar una suspensión de talco estéril diluida en cloruro sódico al 0,9% (9), procediéndose seguidamente a la administración de esta suspensión por toracoscopia asistida por vídeo, a través del tubo de drenaje (6), e incluso utilizando un catéter colocado percutáneamente en pacientes ambulatorios (11).

En el presente trabajo se describe el método de elaboración de una suspensión de talco, usando como método de esterilización calor húmedo (121° durante 20 minutos en autoclave), se revisan los métodos de esterilización descritos en la bibliografía, se analizan los resultados de los controles de esterilidad efectuados por nosotros y asimismo se evalúan los resultados obtenidos tras la admi-

Recibido: 25-04-2000

Aceptado: 29-06-2001

Correspondencia: Juan Francisco Marín Pozo. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ciudad de Jaén. Avda. Ejercito Español 10, 23007 Jaén. E-mail: jmarinp@meditex.es.

nistración de la misma a pacientes con efusión pleural maligna ingresados en nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

La formulación que se realiza en nuestro Servicio de Farmacia es la siguiente: pesar 4 gramos de talco lavado y libre de asbestos (RFE, BP Ph, Eur, CODEX) y depositar en un vial de 20 ml de volumen, previamente lavado y esterilizado. Añadir a continuación 7 ml de agua para inyectables, cerrar el vial con el tapón de goma y su correspondiente cápsula metálica. Agitar hasta homogeneización de la suspensión y esterilizar en autoclave a 121° C durante 20 minutos.

El control de esterilidad se realiza en el servicio de microbiología a partir de una muestra de los viales esterilizados. Como control del proceso de esterilización se utiliza un vial sin esterilizar, ya que el talco utilizado en la elaboración de la suspensión contiene en su origen 500 ufc/g.

Los viales se conservan a temperatura ambiente hasta el momento de su administración, momento en que el contenido del vial se diluye con 13 ml de solución salina fisiológica, de forma extemporánea, administrando la suspensión resultante a través de un catéter.

El tiempo de estabilidad microbiológica se determinó mediante análisis microbiológico (aerobios, anaerobios, hongos) de las respectivas muestras a tiempo 0, 1, 2, 4, 6 y 8 meses.

Para evaluar los resultados de eficacia de la suspensión de talco, se hizo un seguimiento a los pacientes a los que se administró la suspensión desde junio de 1999 a marzo de 2000. De la historia clínica se obtuvieron los datos recogidos en la tabla I. Se consideró que el resultado de la administración de talco fue Efectivo (E) cuando transcurrieron 30 días sin que se volviera a administrar a ese paciente el mismo u otro agente esclerosante, como No Efectivo (NE) si en el plazo de 30 días se le volvió a administrar el mismo u otro agente esclerosante y como tratamiento No Valorable (NV) cuando el paciente falleció durante los 30 días posteriores a la pleurodesis (5, 12).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la esterilización del talco están descritos diferentes procedimientos que han resultado válidos como son calor seco, radiación gamma, óxido de etileno y calor húmedo (Tabla II). En la mayoría de estos métodos, el talco se esteriliza en polvo y se conserva estéril en bolsas para su posterior manipulación y administración. Estas bolsas pueden conservarse y almacenarse durante un tiempo muy prolongado en perfectas condiciones de esterilidad.

En lo relativo a las técnicas de esterilización utilizadas, todas han demostrado ser efectivas, sin embargo, difieren en el coste y el tiempo para alcanzar la esterilidad.

Tabla I. Datos recogidos para analizar la efectividad de la suspensión de talco

Apellidos y nombre:
Nº historia:
Servicio:
Enfermedad de base:
Fecha, nº episodio:
Valoración: E, NE, NV
Efectos secundarios: (infección, distrés respiratorio, dolor, empiema, fiebre, neumonía, mesotelioma, etc.)
Situación al alta (mejora, no mejora, éxitus)

La utilización del óxido de etileno requiere un periodo de 24 horas de aireación para eliminar completamente los restos del gas debido a que pueden aparecer subproductos tóxicos (10, 13). En controles efectuados tras 12 horas de aireación se detectaron todavía 2 ppm de gas. Este tiempo de aireación encarece el proceso.

La técnica más costosa es la esterilización por radiación gamma (10, 13), ya que requiere un contenedor especial para introducir el talco, una mayor especialización de la técnica, menor difusión y en definitiva una tecnología no disponible en muchos hospitales.

La esterilización por calor seco ha demostrado ser eficaz, aunque la preparación permanezca estéril durante menos tiempo que en los métodos anteriores. Este inconveniente se soluciona prolongando el tiempo de esterilización o elevando la temperatura de la misma (13).

El calor húmedo también es un método eficaz, de fácil acceso y bajo coste (1, 13).

Los resultados que hemos encontrado en los controles de esterilidad efectuados a la suspensión de talco esterilizada y preparada por nosotros se reflejan en la tabla III. Antes de su esterilización la carga bacteriana de la suspensión estaba constituida por *Bacillus sp.*, *Clostridium sp.* y *Staphylococcus sp.*, datos que concuerdan con los descritos en la bibliografía (10, 12, 14). Los resultados obtenidos después del proceso de esterilización nos indican que los viales de talco permanecen estériles como mínimo 8 meses desde el momento de la esterilización.

Los resultados de eficacia tras la administración de la suspensión se muestran en la tabla IV. El número de pacientes para los que el servicio de cirugía torácica solicitó esta preparación fue de trece, de los que a tres no se les llegó a administrar debido a la aparición de fiebre en el día anterior a la administración. De los 10 pacientes restantes, dos fallecieron durante los 30 días posteriores a la administración y en los otros 8 pacientes la administración de talco resultó efectiva (80%). Si tenemos en cuenta los pacientes que pudieron valorarse, los resultados de efectividad fueron del 100%. Dos de los pacientes tratados con talco lo habían sido previamente, sin resultado positivo, con una solución de tetraciclina ácida al 5% en suero glucosado.

Estos resultados son coincidentes con los publicados por de Campos y cols. (5), que obtuvieron porcentajes de

Tabla II. Métodos de esterilización del talco para uso intrapleural

Referencia	Método	Resultados de los controles de esterilidad		
		1 d	30 d	90 d
Vaughan LM, Bishop TD (1994) (13)	Radiación gamma (30,7–34,6 KGy) durante 1.000 min	NC	NC	NC
	Calor seco a 118 °C durante 6 h	NC	NC	<i>Staphylococcus sp</i>
	Calor por vapor a 118 °C durante 5 h y 24 psi presión (16,5x10 Pa)	NC	NC	NC
Kennedy L, Vaughan LM, Seet LL, Sahn SA (1995) (10)	Calor seco a 132 °C durante 6 h	NC	NC	NC
	Óxido de etileno al 12% a 130 °C durante 1,75 h	NC	NC	NC
	Radiación gamma (30 KGy) durante 565 min	NC	NC	NC
Mattison LME, Steed LL, Sahn SA (1996) ** (14)				NC (365 días)
Thompson RL, Yau JC, Donnelly RF, Gowan DJ, Matzinger FRK (1998) (9)	Calor seco a 150° C durante 90 min*	En los diferentes controles de esterilidad no aparece crecimiento.		
Adler y Sayek (1976) Daniel y col (1990) (23) Martindale 1982	Óxido de etileno	NC	NC	
	Calor seco 125 °C durante 12 h	Control realizado a los 7 días: NC		
Bubik (1992) (24)	Calor seco / óxido de etileno a 160 °C durante 1 h			
	Calor seco / Radiación gamma			

NC: No crecimiento. (*) En este proceso se esteriliza talco yodado, en el resto de los protocolos se esteriliza talco. (**) Realizan los controles de esterilidad a los tres métodos desarrollados por Kennedy y cols. (10) al cabo de un año.

Tabla III. Resultados controles de esterilidad de la suspensión de talco

Esterilización	Día 1	Mes 1	Control de esterilidad (tiempo)						
			Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8
Autoclave	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Control no estéril: *Bacillus species*, *Clostridium sp.*, *Staphylococcus sp.*

NC: No crecimiento

eficacia del 93,4% en caso de efusión pleural maligna o del 100% en casos de pneumotórax. Filippetti y cols. (6) obtuvieron porcentajes de eficacia del 84%, permaneciendo el 69,2% de los pacientes sin nueva pleurodesis hasta su muerte. En el estudio de Glazer (7) la eficacia fue ligeramente menor, con un valor del 75%. En todos estos estudios la medida de la eficacia de la pleurodesis se realizó bajo el mismo patrón que en nuestro caso.

En lo referente a efectos adversos descritos, los más comunes son de carácter leve, entre los que se encuentran dolor torácico, con una intensidad que va desde moderada a severa, y fiebre (15). Aparecen también relacionados con la administración de talco efectos de carácter grave que incluyen empiema, edema pulmonar, arritmias, distrés y fallo respiratorio (16,17). El mecanismo

por el que se produce el distrés y fallo respiratorio parece estar relacionado con la distribución sistémica del talco (17,18).

La tabla IV muestra los efectos adversos recogidos en los pacientes a los que se administró la suspensión de talco preparada en nuestro servicio, siendo todos ellos de carácter leve y el más frecuente el dolor torácico. No se produjo ningún caso de infección posterior a la administración de la suspensión.

En la actualidad se encuentran en experimentación nuevos agentes esclerosantes para pleurodesis en efusión pleural maligna, como el nitrato de plata al 0,5% y el TGF-beta2 (*Transforming growth factor-beta2*), que se han estudiado en modelos experimentales usando conejos (19, 20).

Tabla IV. Efectividad y efectos adversos administración suspensión de talco

<i>Pac</i>	<i>Patología base</i>	<i>Nº episodio</i>	<i>Ef. adversos</i>	<i>Situación al alta</i>
1	Cáncer de mama metastásico	I – talco	No	Mejora
2	Cirrosis hepática virus C	I – tetraciclina II – tetraciclina III – talco	No	Mejora
3	Neumotórax derecho	I – tetraciclina II – tetraciclina III – talco	No	Mejora
4	Nefroma con metástasis hepáticas.	I – talco	Dolor, disnea, ahogo	Éxito
5	Carcinoma de colon, metástasis hepáticas	I- talco	Fiebre	Mejora
6	Cáncer de mama metastásico	I- talco	No	Mejora
7	Cáncer de mama	I- talco	Dolor	Mejora
8	Cáncer de mama	I- talco	No	Mejora
9	Neumotórax izquierdo	I- talco	Broncoespasmo	Mejora
10	Cáncer endometrio	I- talco	No	Éxito

CONCLUSIONES

La suspensión de talco es un método muy efectivo para el tratamiento de la efusión pleural maligna. La suspensión preparada por nuestro Servicio de Farmacia es eficaz y está de acuerdo con los trabajos publicados al respecto (81-97%).

Los efectos adversos que aparecieron con la administración de la suspensión de talco siguen la tendencia de los publicados en la literatura.

La preparación de la suspensión de talco tal como se describe en este trabajo es efectiva, segura, de fácil elaboración y de bajo coste. Sin embargo, debido a la necesidad de anestesia general, la mayor incidencia de dolor y la posibilidad de efectos adversos de carácter grave, debe reservarse para pacientes sintomáticos con efusiones pleurales recurrentes y con una significativa esperanza de vida, cuando la terapia con otros agentes esclerosantes falle.

Bibliografía

- Chicano PV, Rogado MC, Monte E, García J, Galduf J, Monserrat V. Actualización sobre el uso de agentes esclerosantes en el tratamiento del derrame pleural maligno. *Farm Clin* 1996; 13 (5): 319-27.
- Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN. Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105 (4): 743-8.
- Diacon AH y col. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt1): 1445-9.
- Ong KC, Indumathi V, Raghuram J, Ong YY. A comparative study of pleurodesis using talc slurry and bleomycin in the management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2000; 5 (2): 99-103.
- De Campos JR y col. Thoracoscopy talc poudrage: 15-year experience. *Chest* 2001; 119 (3): 801-6.
- Filippetti M, Crucitti G, Vanni B, Della Giulia M, Foggi P, Del Monte G. Treatment of malignant pleural effusion by pleurodesis with talc. *Chir Ital* 2000; 52 (5): 541-7.
- Glazer M, Berkman N; Lafair JS, Kramer MR. Successful talc slurry pleurodesis in patients with nonmalignant pleural effusion. *Chest* 2000; 117 (5): 1404-9.
- Bloom AI, Wilson MW, Kerlan RK Jr, Grordon RL, LaBerge JM. Talc pleurodesis through small-bore percutaneous tubes. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999; 22 (5): 433-6.
- Thompson RL, Yau JC, Donnelly RF, Gowan DJ, Matzinger FRK. Pleurodesis with iodized talc for malignant effusions using pigtail catheters. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 739-42.
- Kennedy L, Vaughan LM, Steed LL, Sahn SA. Sterilization of talc for pleurodesis: available techniques, efficacy, and cost analysis. *Chest* 1995; 107 (4): 1032-34.
- Saffran L, Ost DE, Fein AM, Schiff MJ. Outpatient pleurodesis of malignant pleural effusions using a small-bore pigtail catheter. *Chest* 2000; 118 (2): 417-21.
- Mengual A, col. Derrame pleural: elaboración y efectividad de las soluciones esclerosantes. *Farm Clin* 1993; 10(10): 876-80.
- Vaughan LM, Bishop TD. Sterilization of talc USP for intrapleural use. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1309-10.
- Mattison LME, Steed LL, Sahn SA. More on talc sterilization. *Chest* 1996; 109: 1667-8.

15. Sahn SA. Talc Should be Used for Pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (6): 2023-4.
16. Scalzetti EM. Unilateral pulmonary edema after talc pleurodesis. *J Thorac Imaging* 2001; 16(2): 99-102.
17. Light RW. Diseases of the pleura: e use of talc for pleurodesis. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6(4): 255-8.
18. Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg* 1999; 177(5):437-40.
19. Dresler CM. Systemic Distribution of Talc. *Chest* 1999; 116: 266.
20. Light RW. Talc Should Not be Used for Pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (6): 2024-26.
21. Vargas FS y col. Silver Nitrate Is Superior to Talc Slurry in Producing Pleurodesis in Rabbits. *Chest* 2000; 118: 808-813.
22. Gary Lee YC y col. Transforming growth factor beta-2 induces pleurodesis significantly faster than talc. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (3 Pt 1): 640-4.
23. Andrews CO, Gora ML. Pleural Effusions: pathophysiology and management. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 894-902.
24. Bubik JS. Preparation of sterile talc for treatment of pleural effusion. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 562-3.