



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 002-DETS-IETSI-2020 EFICACIA Y SEGURIDAD DE TALCO ESTÉRIL EN PACIENTES ADULTOS CON EFUSIÓN PLEURAL MALIGNA



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Agosto, 2020



IETSI
EsSalud

INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramírez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Pavel Jaime Contreras Carmona – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.



REVISOR CLÍNICO

- Víctor Mendizabal Quiñones, Médico cirujano de tórax y cardiovascular, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de talco estéril en pacientes adultos con efusión pleural maligna. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ATS	American Thoracic Society
CCA	Cancer Council Australia
CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPM	Efusión pleural maligna
ERS	European Respiratory Society
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
OR	Odds ratio
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
VATS	Video-assisted thoracoscopy



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES.....	8
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TALCO ESTÉRIL.....	9
III. METODOLOGÍA.....	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	12
D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA.....	12
IV. RESULTADOS.....	13
A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA.....	14
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	15
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	15
ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	17
V. DISCUSIÓN.....	22
VI. CONCLUSIONES.....	26
VII. RECOMENDACIONES.....	27
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	30



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La efusión pleural maligna (EPM) es una manifestación neoplásica que suele aparecer en el 50 % de pacientes con cáncer metastásico y puede ser un indicador de sobrevida de 4 a 7 meses. El síntoma principal es la disnea, la que suele ser progresiva en relación con el volumen de líquido pleural acumulado.
- El talco estéril es un agente esclerosante utilizado para el tratamiento de la EPM. La instilación de talco estéril en la cavidad pleural produce una reacción inflamatoria que promueve la adherencia de la pleura visceral y parietal (pleurodesis). Esto evita la acumulación de aire o líquido en el espacio pleural.
- En el Seguro Social de Salud (EsSalud), los pacientes adultos con EPM disponen de bleomicina como agente para la pleurodesis; sin embargo, los médicos especialistas han solicitado el uso de talco estéril como agente alternativo, argumentando que este ofrecería una menor recurrencia de efusión pleural y, en consecuencia, una mejor calidad de vida.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la pleurodesis con talco estéril comparado con bleomicina en pacientes adultos con EPM. Los desenlaces de interés fueron tasa de recurrencia, mortalidad, calidad de vida, síntomas respiratorios y eventos adversos. Para tal fin se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura publicada hasta julio de 2020.
- La evidencia identificada y evaluada incluye una guía de práctica clínica (GPC) elaborada por la Cancer Council Australia y una revisión sistemática (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizada por The Cochrane Collaboration.
- La guía australiana recomienda el uso de talco estéril, y no el uso de bleomicina para la pleurodesis, en el manejo de la efusión pleural maligna en pacientes adultos con CPCNP, clasificación ECOG 0-2 y una supervivencia esperada >2 meses.
- La RS de Cochrane (Clive et al., 2016) es la RS más reciente que evalúa la eficacia y seguridad comparativa de la pleurodesis con talco estéril (talco *poudrage*¹ y talco *slurry*²) respecto a bleomicina en pacientes con EPM. Con respecto a la comparación talco *poudrage* vs. bleomicina, los resultados sugieren

¹ *Poudrage*: procedimiento realizado mediante toracoscopia, ya sea bajo anestesia local o general, en este último caso se denomina Cirugía toracoscópica asistida con video. En ambos casos se drena el líquido pleural y la cavidad es observada a través de una cámara de fibra óptica. En el procedimiento se pueden liberar adherencias o tomar biopsias, luego se insufla el agente de la pleurodesis antes de la colocación de un tubo torácico de drenaje. La cantidad de tiempo que el tubo torácico de drenaje permanece en su lugar después de la pleurodesis con talco *poudrage* depende de la situación clínica.

² *Slurry*: procedimiento de pleurodesis mediante el cual se inserta talco en la cavidad pleural a través de un tubo torácico de drenaje. La cavidad ha sido previamente drenada. El procedimiento se hace en la cabecera del paciente. La cantidad de tiempo que el tubo torácico de drenaje permanece en su lugar después de la pleurodesis con talco *slurry* depende de la situación clínica.

que el talco *poudrage* sería mejor que la bleomicina en términos de una menor tasa de fracaso de la pleurodesis³. No existieron diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a mortalidad y efectos adversos (dolor y fiebre) para esta comparación. Es de notar, que los resultados (específicos para la comparación talco *poudrage* vs. bleomicina) se basan en dos estudios con poco número de pacientes y con un alto riesgo de sesgo de realización y detección considerando la falta de ciego asociado a la naturaleza de las intervenciones. Asimismo, no existió concordancia entre los resultados de ambos estudios, todo lo cual afecta la calidad de la evidencia disponible para la comparación talco *poudrage* vs. bleomicina. Con respecto a la comparación talco *slurry* vs. bleomicina, no hubo diferencias estadísticamente significativas para todos los desenlaces evaluados (tasa de fracaso de la pleurodesis, mortalidad y eventos adversos). En la RS no se evaluaron otros desenlaces de relevancia clínica para el paciente como la calidad de vida y los síntomas respiratorios.



- Al revisar de manera detallada los estudios incluidos en la RS de Cochrane, se observó que 6 de los 7 estudios fueron consistentes en mostrar ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre talco estéril (talco *poudrage* o talco *slurry*) y bleomicina en términos de recurrencia de la EPM. En ese sentido, no es posible concluir que la pleurodesis con talco estéril sea una intervención más eficaz que la bleomicina en el manejo de la EPM.
- Asimismo, se revisaron RS previas que consideraron el análisis conjunto de la intervención talco estéril (sin análisis por subgrupo: talco *poudrage* o *slurry*) vs. bleomicina, observándose una ausencia de diferencias significativas entre ambas intervenciones o diferencias estadísticas marginales, con intervalos de confianza cercanos a la unidad o al valor de la no diferencia estadística. Estos resultados sugieren que ambas intervenciones tendrían efectos similares en términos de eficacia de la pleurodesis.
- Así, dada la incertidumbre sobre el beneficio adicional de la pleurodesis con talco estéril vs. bleomicina en pacientes adultos con EPM, especialmente para la comparación de talco *poudrage* vs. bleomicina, la presente evaluación concluye que no existen argumentos técnicos para aprobar el uso de talco estéril en la institución, considerando además que la mayoría de los ECA que han evaluado la comparación de interés han demostrado ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre talco estéril vs. bleomicina.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de talco estéril para el manejo de la EPM en pacientes adultos.



³ Tasa de fracaso de la pleurodesis: necesidad de repetir el procedimiento por recurrencia de efusión pleural, evidencia radiológica de efusión pleural importante y fracaso de pleurodesis a criterio de los investigadores.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de la pleurodesis con talco estéril comparado con bleomicina en pacientes adultos con efusión pleural maligna. Así, el Dr. Víctor Mendizabal Quiñones, médico cirujano de tórax y cardiovascular del servicio de Cirugía de Tórax del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico talco estéril según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial propuesta por el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

P	Pacientes adultos con efusión pleural maligna
I	Pleurodesis toracoscópica con talco en polvo
C	Pleurodesis química con bleomicina
O	<ul style="list-style-type: none">- Recurrencia de efusión pleural maligna ipsilateral.- Mejora de la calidad de vida.- Mejora de sintomatología respiratoria.- Efectos adversos.



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con el Dr. Víctor Mendizabal Quiñones, médico cirujano de tórax y cardiovascular del Servicio de Cirugía de Tórax del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron a optimizar la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Adultos con efusión pleural maligna
I	Pleurodesis con talco estéril
C	Pleurodesis con bleomicina
O	<ul style="list-style-type: none">- Tasa de recurrencia- Mortalidad

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Calidad de vida- Síntomas respiratorios- Eventos adversos |
|---|

B. ASPECTOS GENERALES

La efusión pleural maligna (EPM) (sinónimo: derrame pleural maligno) es una manifestación neoplásica que suele aparecer en el 50 % de pacientes con cáncer metastásico y puede ser un indicador de que la supervivencia sería de 4 a 7 meses. El síntoma principal es la disnea, la que suele ser progresiva en relación con el volumen de líquido pleural acumulado. La progresión de la efusión pleural condiciona dificultad respiratoria, atelectasia e infecciones pulmonares, además de tos seca y dolor torácico (Jeba et al. 2018).

Al ser el problema de salud de fondo un cáncer metastásico y encontrarse el paciente en manejo paliativo, el objetivo del tratamiento de la EPM es brindar tratamiento de soporte al problema de fondo esencialmente para disminuir y evitar la disnea. Se contemplan diversas opciones para el manejo de la EPM: toracocentesis, pleurodesis, tubo de drenaje, derivación (*shunt*) peritoneal o pleurectomía. La conducta inicial, cuando el paciente se mantiene asintomático, suele ser la observación clínica. En los casos sintomáticos y recientes, el manejo considera la toracocentesis como medida que reduce los síntomas, sin embargo, la tasa de recurrencia es de 98 % a 100 % en un lapso de 30 días (Tan et al. 2006). Cuando el derrame pleural por EPM ocupa la mitad o más de un hemitórax y la disnea se debe principalmente a dicha efusión, se deben asumir otras medidas terapéuticas como la pleurodesis.

La pleurodesis es la adhesión permanente de la pleura parietal con la visceral y se produce una inflamación aguda que deriva en la generación de fibrosis abundante, proceso mediado por neutrófilos y fibroblastos, respectivamente. Esta puede deberse a causas naturales como eventos infecciosos, inflamatorios o traumáticos o puede ser inducida por métodos químicos o quirúrgicos con fines terapéuticos. La pleurodesis química puede ser realizada inmediatamente después del drenaje torácico con sonda o catéter (conocido como pleurodesis "al lado de la cama" o *slurry*), o después de la toracoscopia convencional o de la toracoscopia asistida por video (VATS, por sus siglas en inglés). Los agentes químicos más utilizados para pleurodesis incluyen el talco estéril (*poudrage* o *slurry*) y la bleomicina. El talco *poudrage* suele utilizarse en la toracoscopia y el talco *slurry* y la bleomicina a través del drenaje torácico.

En EsSalud el manejo de los pacientes adultos con EPM consiste en la administración del antineoplásico bleomicina por medio de un tubo de drenaje torácico con la intención de provocar la pleurodesis y evitar la recurrencia de efusión pleural. Sin embargo, los médicos especialistas han solicitado el uso de talco estéril como agente alternativo

argumentando que este ofrecería una menor recurrencia de efusión pleural y, en consecuencia, una mejor calidad de vida.

El objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la pleurodesis con talco estéril, en comparación con la bleomicina, en pacientes adultos con efusión pleural maligna.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TALCO ESTÉRIL

El talco es una sustancia cuyo nombre químico es silicato de magnesio hidratado [$Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$] el cual en uso médico (talco estéril) puede tener dos presentaciones, el talco estéril *poudrage* o talco pulverizado y el talco *slurry* o talco en suspensión.

En 1997 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su uso en Estados Unidos con el nombre de Sclerosol (*talco*) (distribuido por *Bryan Corporation*), administrado por aerosol durante la toracoscopia o la toracotomía abierta, e indicado para prevenir la recurrencia de EPM en pacientes sintomáticos. La dosis recomendada es de 4-8 g administrados por vía intrapleural desde el dispositivo de pulverización (1-2 latas), que suministra talco a una velocidad de 1.2 g por segundo. En el 2003 la FDA aprobó su uso con el nombre de Sterile Talc Powder (*talco*) (distribuido por *Bryan Corporation*), indicado para disminuir la recurrencia de EPM en pacientes sintomáticos después del drenaje máximo de efusión pleural. La dosis recomendada es de 5 gramos, disueltos en 50 ml a 100 ml de cloruro de sodio al 0.9 %, administrada por vía intrapleural. En el 2017 la FDA aprobó su uso con el nombre de Steritalc® (*talco*) (manufacturado por *Novatech*), indicado para disminuir la recurrencia de EPM en pacientes sintomáticos después del drenaje máximo de efusión pleural y para disminuir la recurrencia del neumotórax⁴ en adultos. La dosis recomendada para el EPM es de 2 a 5 gramos administrados por vía intrapleural. Las presentaciones disponibles para Steritalc® son viales de 2g/50mL, 3g/10mL y 4g/50mL (U.S. Food and Drug Administration 2020). No se encontró información sobre la aprobación de talco estéril en la página web de la *European Medicines Agency* (EMA).

Según la información de etiqueta, el talco estéril está contraindicado en pacientes gestantes. Además, entre las advertencias y precauciones se indica que se han informado casos de neumonitis aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda con el uso intrapleural de varios productos de talco. Además, se menciona que la esclerosis del espacio pleural puede impedir o complicar la cirugía ipsilateral posterior de diagnóstico. Asimismo, se describe que el talco estéril contiene plomo como impureza por lo que puede causar toxicidad por plomo, especialmente en niños. Las reacciones adversas más comunes con talco estéril son la fiebre y el dolor (U.S. Food and Drug Administration 2020).

⁴ Presencia y acumulación de aire exterior o pulmonar en la cavidad de la pleura.

En el mercado peruano, la tecnología sanitaria talco estéril tiene el siguiente registro sanitario:

Tabla 3. Registro sanitario de talco estéril (DIGEMID - MINSA 2020)

Registro Sanitario	Nombre	Representante	Fabricante	Fecha de vencimiento
DM14534E	STERILE TALCUM POWDER - STERITALC®	VISCANDINA S.A.C.	NOVATECH SA	4/5/2023

El precio internacional promedio de talco estéril por unidad (frasco) es de \$78 dólares (fuente: Drug.com, USA). Por otro lado, según los datos del Sistema Informático SAP de EsSalud (Sistema SAP - EsSalud 2020), el precio de bleomicina 15 mg, un agente alternativo usado para la pleurodesis y el cual se encuentra disponible en la institución, es de aproximadamente S/ 25.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de la pleurodesis con talco estéril, comparado con bleomicina, en pacientes adultos con EPM. Se utilizó la base de datos The Cochrane Library, PubMed, LILACS y el metabuscador TRIP Database, priorizándose evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en neumología. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.



La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos aleatorizados).



Con la búsqueda inicial se identificó una revisión sistemática de The Cochrane Collaboration cuya búsqueda se realizó hasta diciembre de 2015. Dado que los estudios incluidos en esta revisión fueron pertinentes para responder la pregunta PICO del presente dictamen, se realizó una segunda búsqueda desde enero 2016 hacia adelante, con la intención de identificar estudios no incluidos en la revisión.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Las estrategias de búsqueda utilizadas y sus resultados se encuentran detallados en las Tablas 1, 2 y 3 del Material Suplementario. Para el diseño de las estrategias de búsqueda se utilizaron los componentes de la pregunta PICO y conectores booleanos ya sea como descriptores MeSH y DeCS o como términos simples (“talc”, “malignant pleural effusion”).

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS



La búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y/o ECA que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Además, se revisaron los ECA descritos en las RS obtenidas en la búsqueda sistemática. La búsqueda se limitó a estudios en inglés y español.

La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, lo que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o a los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicaron de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).



Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías publicadas en los últimos 2 años que utilizaron una metodología basada en la búsqueda de la evidencia y el consenso de expertos, además de un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas. En cuanto a las ETS y RS, se seleccionaron las publicadas en los últimos 5 años.

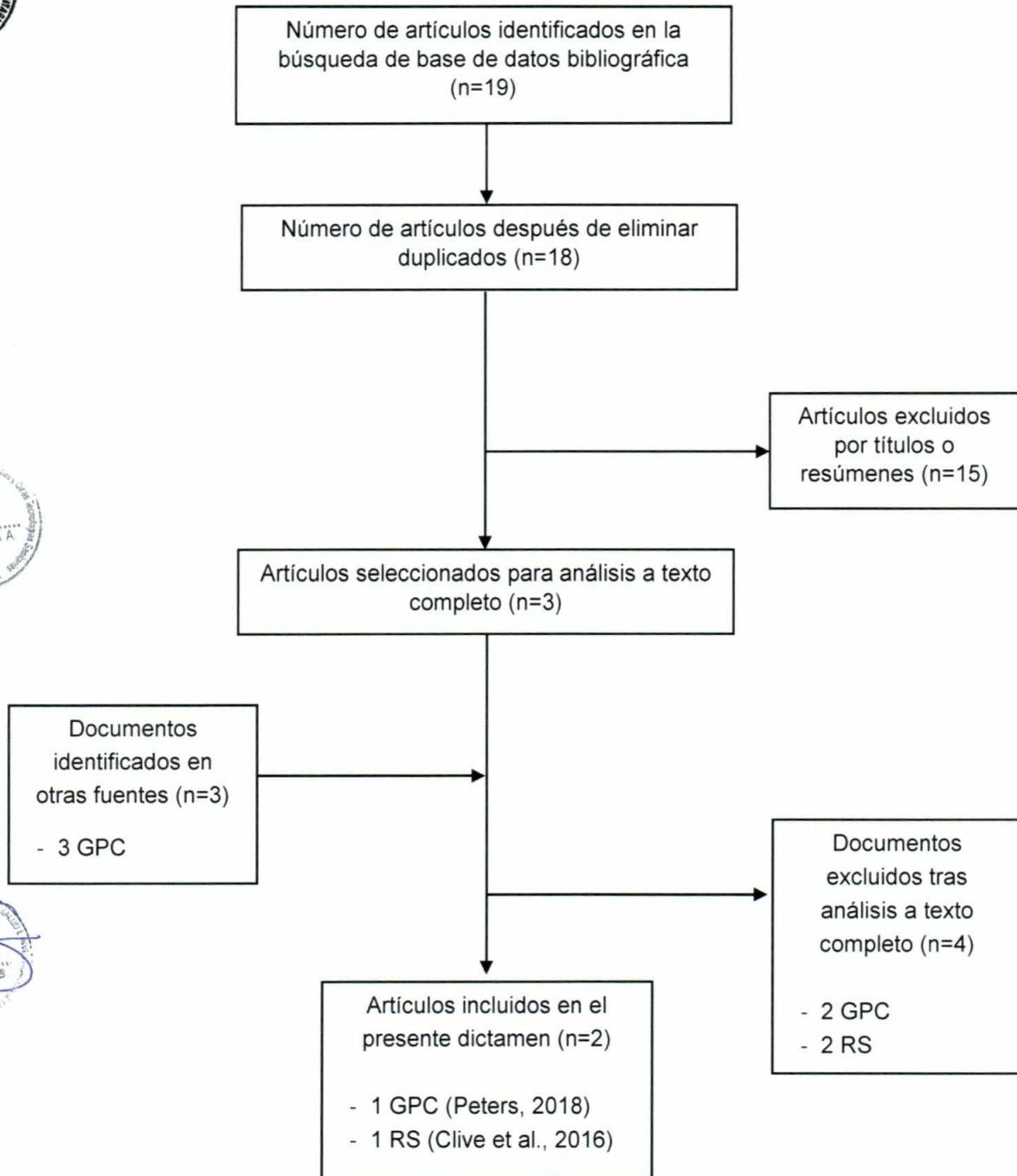
D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

La evaluación de la calidad de los estudios fue llevada a cabo por un solo evaluador. La calidad metodológica de las RS fue evaluada mediante el instrumento AMSTAR (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php).



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujo de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S⁵, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Cancer Council Australia (CCA) - "What is the optimal management of malignant pleural effusions?" (Peters et al. 2018)

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

- European Respiratory Society/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ERS/EACTS). *Statement on the management of malignant pleural effusions*. (Bibby et al. 2018)

Este consenso fue excluido por no elaborar recomendaciones que guíen la práctica clínica.

- American Thoracic Society (ATS/STS/STR). *Management of Malignant Pleural Effusions*. (Feller-Kopman et al. 2018)

Esta GPC fue excluida por no brindar recomendaciones que respondan a la pregunta PICO de interés.

Evaluación de tecnologías sanitarias

No se identificaron evaluaciones de tecnologías sanitarias en la búsqueda sistemática de literatura.

Revisiones sistemáticas

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Clive et al., 2016. *Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis (Review)*(Clive et al. 2016)

⁵ El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) Estudios individuales (*Studies* por sus siglas en inglés).

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- Tan et al., 2006. *The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. Eur J Cardiothorac Surg. 2006 May; 29 (5):829-38. Epub 2006 Apr 12. (Tan et al. 2006)*
- Shaw P, Agarwal R. *Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (1):CD002916. (Shaw y Agarwal 2004)*

Estas RS fueron excluidas debido a que la fecha de búsqueda de literatura fue anterior a la de la RS de Clive et al.

Ensayos clínicos

No se identificaron ensayos clínicos adicionales a los identificados en la revisión sistemática de Cochrane relacionados a la pregunta PICO de interés.

Ensayos clínicos en curso o no publicados

Tras la búsqueda en la página web www.clinicaltrials.gov se identificó el siguiente ensayo clínico no publicado:

- Ensayo clínico no publicado: NCT00002872. ECA de fase 3 cuyo objetivo fue comparar la efectividad de bleomicina, doxiciclina y talco en el tratamiento de 480 pacientes con efusión pleural maligna. Patrocinador: *Eastern Cooperative Oncology Group*. Fecha de término de estudio: febrero 2003.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Cancer Council Australia (CCA). What is the optimal management of malignant pleural effusions? (Peters et al. 2018)

Esta GPC fue elaborada por encargo del Gobierno Australiano. El grupo de trabajo sobre cáncer de pulmón de la Cancer Council Australia colaboró con los autores de la GPC. El documento evalúa diversos aspectos relacionados al manejo de la EPM. El cuerpo de literatura fue evaluado por cada autor del tema y se asignaron calificaciones de recomendación utilizando los criterios adaptados de la matriz de evidencia del National Health and Medical Research Council. Los detalles de la elaboración de esta guía se encuentran en la página web de la institución <https://wiki.cancer.org.au/>.

El resumen de evidencia proporcionada por la GPC y en relación con la pregunta PICO indica lo siguiente:

Se recomienda la pleurodesis con talco estéril y con VATS en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), estado de rendimiento Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-2⁶, una supervivencia esperada >2 meses, y una expansión pulmonar >90 % luego de la toracocentesis con aguja. Grado de Recomendación A (se puede confiar en el cuerpo de evidencia para guiar la práctica).

Se sugiere la pleurodesis con talco estéril y con VATS en pacientes con CPCNP, estado de rendimiento ECOG 0-2, una supervivencia esperada >2 meses, y una expansión pulmonar <90 % luego de la toracocentesis con aguja. Grado de Recomendación C (el cuerpo de evidencia proporciona algún apoyo para las recomendaciones, pero se debe tener cuidado en su aplicación).

Esta guía no hace recomendaciones sobre el uso de bleomicina para la pleurodesis.

En la sección de “Elección óptima del esclerosante”, se menciona que los esclerosantes que se usan comúnmente en Australia incluyen formulaciones de bleomicina y talco. Sobre la bleomicina se menciona que las tasas de éxito son del 50 al 60 % (Martínez-Moragón et al. 1997). Sobre el talco se menciona que un estudio (Inoue et al. 2013) en Japón demostró que la eficacia del talco pulverizado toracocoscópico es del 100 % a los 180 días posteriores al procedimiento y del 71.1 % en pacientes con pleurodesis con talco en suspensión. Asimismo, se manifiesta que una serie de casos (Ramić et al. 2014) demostró una pleurodesis de talco exitosa en el 96 % de los pacientes. También se menciona que el talco se usa en casi todos los procedimientos de pleurodesis en Australia, ya sea mediante VATS o con talco en suspensión.

La justificación para el uso de talco como esclerosante preferido se deriva de un meta-análisis (Shaw and Agarwal 2004) que compara la eficacia relativa de seis esclerosantes (talco, bleomicina, tetraciclinas, *Corynebacterium parvum*, mitozantrona y mepacrina) para la pleurodesis. El meta-análisis reportó que el talco era el esclerosante más efectivo y que su eficacia en relación con la bleomicina favoreció al talco como esclerosante para una pleurodesis exitosa (RR 1.23, IC 95 %: 1.00 a 1.50). También se citan dos metaanálisis adicionales que evalúan el uso de talco para la pleurodesis. Uno de ellos (Xia et al. 2014) demostró un RR de 1.25 (IC 95 %: 1.06 a 1.46) para la pleurodesis con talco en comparación con la bleomicina y el otro (Clive et al. 2016) concluyó que el talco pulverizado era el método más efectivo en la EPM, comparado con una serie de métodos utilizados con frecuencia, incluyendo la bleomicina. De los 3 meta-análisis

⁶ Criterios estándar para medir cómo la enfermedad oncológica afecta la capacidad de vida diaria de un paciente (conocido por los médicos e investigadores como el estado de rendimiento del paciente). Describe el nivel de funcionamiento del paciente en términos de su capacidad para cuidarse a sí mismo, la actividad diaria y la capacidad física (caminar, trabajar, etc.). La escala oscila de 0 a 5, en donde 0 es actividad completa y 5 es muerte.

citados, solo el meta-análisis de Clive et al., fue incluido como parte de la evidencia a ser evaluada en el presente dictamen, por ser el más reciente.

Entre las limitaciones metodológicas debe mencionarse que esta guía no proporciona información suficiente que permita al lector conocer cuáles fueron los criterios empleados para seleccionar la evidencia, así como las fortalezas y limitaciones del conjunto de evidencia utilizada. Además, esta guía no fue revisada por expertos externos antes de su publicación, ni brinda información sobre el procedimiento de actualización de la guía. Los autores de la guía declararon no tener conflictos de interés con las compañías farmacéuticas que producen talco estéril.

De este modo, esta guía australiana recomienda el uso de talco estéril (pulverizado), y no el uso de bleomicina para la pleurodesis, en el manejo de la efusión pleural maligna en pacientes adultos con CPCNP, clasificación ECOG 0-2 y una supervivencia esperada >2 meses.

ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

The Cochrane Collaboration. *Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis (Review)* (Clive et al. 2016)

Esta RS elaborada por *The Cochrane Collaboration* tuvo como objetivo determinar la estrategia óptima para el manejo de la efusión pleural de causa maligna en adultos y en términos de fracaso de la pleurodesis. Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en las bases de Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, WoS y SSCI hasta abril del 2015. Tanto la búsqueda bibliográfica como la selección y evaluación de los estudios fue realizada por pares.

Los criterios de inclusión de la RS para los participantes de los estudios fueron: edad mayor a 16 años y efusión pleural sintomática de causa maligna. Los criterios de exclusión fueron: estudios en los cuales no era posible distinguir cuáles fueron los grupos de comparación, estudios que evaluaron el efecto de un medicamento administrado por cualquier método que no sea la ruta intrapleural, así como estudios que incluyeron participantes con efusión dentro de una variedad de cavidades corporales (por ejemplo, pleural, peritoneal, pericárdico), donde el efecto de los tratamientos en el subgrupo de pacientes con efusión pleural no se pudo distinguir.

Las intervenciones se clasificaron según tipo de esclerosante, modo de administración del esclerosante (pleurodesis toracoscópica y pleurodesis “al lado de la cama”), procedimiento (pleurodesis “al lado de la cama” o toracoscópica e inserción de catéter pleural permanente), así como técnica utilizada para optimizar la tasa de éxito de pleurodesis.

El desenlace primario evaluado por la RS fue el **fracaso de la pleurodesis**; la que se valoró por los siguientes indicadores: necesidad de repetir el procedimiento por recurrencia de efusión pleural, evidencia radiológica de efusión pleural importante y fracaso de pleurodesis a criterio de los investigadores.

Los resultados secundarios evaluados fueron: efectos adversos y complicaciones de la intervención (fiebre y dolor), control de disnea reportada por el paciente, calidad de vida y control de síntomas, costos según técnicas, mortalidad global, mediana de supervivencia, días de hospitalización y aceptabilidad del paciente.

Se incluyeron ECA que evaluaron una o más de las siguientes intervenciones intrapleurales: talco *poudrage*, talco *slurry*, bleomicina, tetraciclina, interferón, mustina, mitoxantrona, doxiciclina, mepacrina, yodo, *Corynebacterium parvum*, catéteres pleurales permanentes, trietilentriofosforamida y adriamicina, comparado con otra intervención o el placebo.

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión incluyeron los siguientes criterios: generación de la secuencia de aleatorización (para evaluar el posible sesgo de selección), cegamiento de la asignación (para evaluar el posible sesgo de selección), cegamiento de los pacientes y el personal (para evaluar el posible sesgo de realización), cegamiento del evaluador (para evaluar el posible sesgo de detección), datos incompletos (para evaluar el posible sesgo de desgaste), informe selectivo de resultados (para evaluar el posible sesgo de reporte) y otros posibles sesgos. Se midieron los efectos relacionados al tratamiento con estimados como *odds ratio* (OR), diferencia media (MD, por sus siglas en inglés), diferencia media estandarizada (SMD, por sus siglas en inglés), número necesario a tratar (NNT) y número necesario para dañar (NNH, por sus siglas en inglés).

Resultados

La RS identificó 1888 estudios de los cuales seleccionó 62 ensayos clínicos (3428 participantes). De estos, 7 evaluaron la comparación de interés: bleomicina vs. talco estéril, de los cuales 5 evaluaron la comparación bleomicina vs. talco *slurry* (Ong et al. 2000; Noppen et al. 1997; Zimmer et al. 1997; Haddad et al. 2004; Lynch 1996) y 2 la comparación bleomicina vs. talco *poudrage* (Hamed et al. 1989; Diacon et al. 2000) (Ver resumen de resultados de ECA en Tabla 4 del Material Suplementario). A continuación, se describen los resultados del meta-análisis para la comparación de interés del presente dictamen preliminar.

Fracaso de pleurodesis

Se reportó un OR agregado de 1.22 (IC del 95 % 0.55 a 2.70), para la comparación bleomicina vs. talco *slurry*, basado en 5 estudios (Ong et al. 2000; Noppen et al. 1997; Zimmer et al. 1997; Haddad et al. 2004; Lynch 1996) con 199 participantes ($I^2=12\%$).

Dado que el IC del 95 % contiene el valor de 1, se concluye que el estudio no encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre la bleomicina y el talco *slurry* en el *odds* de fracaso de la pleurodesis.

Se reportó un OR de 9.70 (IC del 95 % 2.10 a 44.78), para la comparación bleomicina vs. talco *poudrage*, basado en 2 estudios (Hamed et al. 1989; Diacon et al. 2000) con 57 participantes ($I^2=0\%$). Dado que el IC del 95 % no contiene el valor de 1, se concluye que el estudio encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre la bleomicina y el talco *poudrage* en el *odds* de fracaso de la pleurodesis. El *odds* de fracaso de la pleurodesis es 9.7 veces mayor en los pacientes tratados con bleomicina que en aquellos tratados con talco *poudrage*.

Mortalidad

Se reportó un OR de 0.89 (IC del 95 % 0.29 a 2.75), para la comparación bleomicina vs. talco *slurry*, basado en 2 estudios (Ong et al. 2000; Haddad et al. 2004) con 116 participantes ($I^2 = 0\%$). Dado que el IC del 95 % contiene el valor de 1, se concluye que el estudio no encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre la bleomicina y el talco *slurry* en el *odds* de mortalidad.

Se reportó un OR de 0.82 (IC del 95 % 0.20 a 3.43), para la comparación bleomicina vs. talco *poudrage*, basado en 1 estudio (Diacon et al. 2000) con 32 participantes ($I^2 =$ no aplicable). Dado que el IC del 95 % contiene el valor de 1, se concluye que el estudio no encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre la bleomicina y el talco *poudrage* en el *odds* de mortalidad.

Efectos adversos

Dolor

Se reportó un OR de 1.66 (IC del 95 % 0.41 a 6.80), para la comparación bleomicina vs. talco *slurry*, basado en 2 estudios (Ong et al. 2000; Lynch 1996) con 73 participantes ($I^2 = 0\%$). Dado que el IC del 95 % contiene el valor de 1, se concluye que el estudio no encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre la bleomicina y el talco *slurry* en el *odds* de presencia de dolor.

Se reportó un OR de 0.28 (IC del 95 % 0.01 a 7.31), para la comparación bleomicina vs. talco *poudrage*, basado en 1 estudio (Diacon et al. 2000) con 32 participantes ($I^2 =$ no aplicable). Dado que el IC del 95 % contiene el valor de 1, se concluye que el estudio no encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre la bleomicina y el talco *poudrage* en el *odds* de presencia de dolor.

Fiebre

Se reportó un OR de 0.90 (IC del 95 % 0.31 a 2.56), para la comparación bleomicina vs. talco *slurry*, basado en 3 estudios (Ong et al. 2000; Noppen et al. 1997; Lynch 1996) con



99 participantes ($I^2=11\%$). Dado que el IC del 95 % contiene el valor de 1, se concluye que el estudio no encuentra diferencia estadísticamente significativa entre la bleomicina y el talco *slurry* en el *odds* de presencia de fiebre.

Se reportó un OR de 0.87 (IC del 95 % 0.11 a 7.05), para la comparación bleomicina vs. talco *poudrage*, basado en un estudio (Diacon et al. 2000) con 32 participantes (I^2 =no aplicable). Dado que el IC del 95 % contiene el valor de 1, se concluye que el estudio no encuentra diferencia estadísticamente significativa entre la bleomicina y el talco *poudrage* en el *odds* de presencia de fiebre.

Sesgos de los estudios primarios

De los 7 estudios que evaluaron la comparación bleomicina vs. talco estéril, el riesgo de sesgo de selección asociado a la generación inadecuada de la secuencia de aleatorización fue considerado poco claro en 3 estudios y bajo en 4 estudios. El riesgo de sesgo de selección debido al cegamiento inadecuado de la asignación fue considerado poco claro en 3 estudios y bajo en 4 estudios. Además, el riesgo de sesgo de realización debido al no cegamiento de los pacientes fue considerado alto en los 7 estudios; el riesgo de sesgo de detección debido al no cegamiento del evaluador fue considerado alto en 5 estudios, poco claro en un estudio y bajo en un estudio. Finalmente, el riesgo de sesgo de atrición debido a datos incompletos fue considerado alto en un estudio y bajo en 6 estudios; el riesgo de sesgo de reporte fue considerado bajo en 7 estudios; y otros potenciales sesgos fueron considerados altos en un estudio, poco claros en un estudio y bajos en 4 estudios.

Análisis crítico

Al evaluar la calidad metodológica de esta RS de Cochrane, se identificaron las siguientes fortalezas: i) la pregunta de investigación y los criterios de inclusión de la revisión incluyeron los componentes de la pregunta PICO, ii) los métodos fueron establecidos antes de la conducción de la revisión, iii) los autores explicaron el porqué de los diseños de los estudios incluidos en la revisión, iv) el uso de una estrategia de búsqueda de literatura comprehensiva, v) la selección de estudios y la extracción de datos fueron realizadas en duplicado, vi) se proporcionó una lista de los estudios excluidos junto con los motivos de exclusión, vii) los estudios incluidos fueron descritos al detalle, viii) se utilizó una técnica para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales incluidos en la revisión, ix) se utilizó un método apropiado para la combinación estadística de los resultados, x) se evaluó el impacto potencial del riesgo de sesgo, xi) se consideró el riesgo de sesgo en la interpretación o discusión de los resultados, xii) se proporcionó una explicación en caso existiera heterogeneidad en los resultados de la revisión, xiii) se reportó las potenciales fuentes de conflicto de interés de los autores de la revisión. Asimismo, se identificaron las siguientes limitaciones: i) no se reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión, ii) no se llevó a cabo una investigación del sesgo de publicación.

De este modo, esta RS responde a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen, indicando que el uso de talco *poudrage* sería mejor que la bleomicina en términos de una menor tasa de fracaso de la pleurodesis. Sin embargo, es de notar, que los resultados (específicos para la comparación talco *poudrage* vs. bleomicina) se basan en dos estudios con poco número de pacientes y con un alto riesgo de sesgo de realización considerando la falta de ciego asociado a la naturaleza de las intervenciones; asimismo hubo un potencial riesgo de sesgo de detección debido al cegamiento inadecuado del evaluador. Además, es conveniente recalcar que uno de los estudios no precisó el tipo de talco estéril utilizado, sin embargo, los autores de la revisión asumieron que era talco *poudrage*. Todo esto afecta la validez y fiabilidad de los resultados de la revisión para la comparación talco *poudrage* vs. bleomicina. Por otro lado, no existieron diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a los desenlaces de mortalidad y efectos adversos (dolor y fiebre). Asimismo, para la comparación talco *slurry* vs. bleomicina, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los desenlaces evaluados en la revisión.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen evaluó la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la pleurodesis con talco estéril, comparado con bleomicina, en pacientes adultos con EPM. Para tal fin, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura, incluyéndose una GPC elaborada por la Cancer Council Australia y una RS con MA realizada por The Cochrane Collaboration, que responden a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. No se identificaron ECA publicados después de la fecha de búsqueda de la RS identificada.

La GPC de la Cancer Council Australia formuló dos recomendaciones específicas para el manejo de la EPM en pacientes adultos. En primer lugar, recomendó utilizar pleurodesis con talco estéril y VATS en pacientes con CPCNP, clasificación ECOG 0-2 y una supervivencia esperada >2 meses, con expansión pulmonar >90 % luego de la toracocentesis con aguja (grado de recomendación A: se puede confiar en el cuerpo de evidencia para guiar la práctica); y en segundo lugar, recomendó utilizar pleurodesis con talco estéril y VATS en pacientes con CPCNP, clasificación ECOG 0-2 y una supervivencia esperada >2 meses, con expansión pulmonar <90 % luego de la toracocentesis con aguja (grado de recomendación C: el cuerpo de evidencia proporciona algún apoyo para las recomendaciones, pero se debe tener cuidado en su aplicación). Esta GPC no elaboró ninguna recomendación para el uso de bleomicina para el manejo de la EPM. Sobre la evidencia utilizada para formular dichas recomendaciones, se identificaron tres RS (Shaw and Agarwal 2004; Xia et al. 2014; Clive et al. 2016), de las cuales solo la RS de Clive et al., fue incluida en el presente dictamen, por ser la RS más reciente (Clive et al. 2016).

La RS de The Cochrane Collaboration llevó a cabo un meta-análisis para la comparación de interés, según el tipo de talco estéril utilizado: talco *slurry* o talco *poudrage*. Los resultados sugirieron que el talco *poudrage* era más efectivo que la bleomicina en términos de una menor tasa de fracaso de la pleurodesis (OR = 9.70; IC 95 %: 2.10 a 44.78). No se reportaron diferencias estadísticamente significativas para esta comparación en lo que respecta a mortalidad, presencia de dolor y presencia de fiebre. Del mismo modo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el uso de talco *slurry* y bleomicina para todos los desenlaces evaluados. Sin embargo, es conveniente notar que los resultados de la comparación talco *poudrage* vs. bleomicina se basaron únicamente en dos estudios con un pequeño tamaño de muestra, lo que se refleja en los amplios intervalos de confianza que indican una gran incertidumbre sobre el efecto estimado. Además, no hubo consistencia entre ambos estudios incluidos en el análisis, ya que uno de ellos mostró ausencia de diferencias estadísticas, mientras que el otro mostró un efecto sustancial a favor del talco *poudrage*. En ese sentido, es conveniente que se realicen más estudios que comparen la eficacia de talco *poudrage* vs. bleomicina con el fin de corroborar los resultados antes mencionados.



Con respecto a la metodología de la RS de Cochrane, es de notar que dada la limitada evidencia existente para la comparación talco *poudrage* vs. bleomicina, hubiera sido conveniente realizar un análisis agregado para la intervención de talco estéril vs. bleomicina. En ese caso, los efectos estimados hubieran sido consistentes con aquellos reportados en las RS publicadas en fechas anteriores. Específicamente, una RS publicada en el 2006, que incluyó los mismos estudios que la RS de Cochrane (Tan et al. 2006), mostró que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el uso de talco estéril y bleomicina en la tasa de recurrencia de efusión pleural (RR 0.64; IC del 95 %, 0.34 a 1.20, $p=0.16$). Otras RS mostraron resultados aparentemente favorables para el uso del talco estéril en comparación con la bleomicina en términos de éxito de la pleurodesis, con RR de 1.23 (IC del 95 %: 1.00 a 1.50) (Shaw and Agarwal 2004) y 1.25 (IC del 95 %: 1.06 a 1.46) (Xia et al. 2014), respectivamente; sin embargo, los IC 95 % mostraron valores cercanos a la unidad o valor de la no diferencia estadística. Al revisar de manera detallada los estudios incluidos en la RS más reciente, la RS de Cochrane, se pudo observar que 6 de los 7 estudios que evaluaron la comparación de interés en pacientes con EPM fueron consistentes en mostrar ausencia de diferencia estadísticamente significativa entre talco estéril y bleomicina en términos de recurrencia de la EPM (ver Tabla 4 del Material Suplementario). En ese sentido, no es posible concluir que la pleurodesis con talco estéril sea una intervención más eficaz que la bleomicina en el manejo de la EPM. Otra limitación concerniente a la metodología de la RS de Cochrane fue el uso del OR como medida del efecto de los resultados, considerando que el diseño de los estudios incluidos fue del tipo ECA (en este caso se utiliza el RR) y que el OR sobreestima el tamaño del efecto en comparación con el RR.



Con respecto a los resultados de la evidencia que responde a la pregunta PICO en cuestión, el médico especialista que forma parte del presente dictamen, Dr. Víctor Mendizabal, mencionó que en la práctica clínica se observan mejores resultados con talco estéril que con bleomicina en el manejo de los pacientes con EPM, no solo en términos de un menor fracaso de la pleurodesis sino también en una mejora en la calidad de vida de los pacientes. Así, considerando que, la “evidencia del mundo real”⁷ podría aportar información relevante para fines del presente dictamen, el equipo técnico evaluador del IETSI realizó una búsqueda exhaustiva de evidencia procedente de estudios observacionales con muestras grandes, sin embargo, no se identificó “evidencia del mundo real” que responda a la pregunta PICO del presente dictamen.



Por lo tanto, la evidencia disponible en la actualidad sugiere que la pleurodesis con talco estéril tendría resultados similares que la pleurodesis con bleomicina en términos de eficacia y seguridad. En ese sentido, la aprobación de uso de talco estéril Steritalc® en la institución no sería justificable considerando el costo incremental que supondría la

⁷ Evidencia derivada del análisis de datos del mundo real, es decir, datos recopilados durante la prestación de atención médica de rutina. Los datos del mundo real se analizan principalmente a través de diseños de estudio observacional. Esta evidencia del mundo real se caracteriza por el uso real de la tecnología en la práctica y por hallazgos que son generalizables para la población objetivo de la tecnología.

implementación de esta tecnología sanitaria. Con respecto a otras presentaciones de talco utilizados para la pleurodesis en la práctica clínica, se identificó el uso frecuente de talco medicinal, libre de asbestos (cumpliendo con las especificaciones de calidad según las farmacopeas internacionales), seguido de un proceso de esterilización (Marín Pozo et al. 2001). De hecho, al revisar cada uno de los ECA incluidos en la RS de Cochrane, se pudo identificar que 6/7 estudios habían utilizado talco medicinal esterilizado (un estudio no dio detalles sobre el tipo de talco utilizado, pero al tratarse del estudio más antiguo [1989], es posible asumir que no se usó el talco estéril de marca). Teniendo en cuenta entonces que la tecnología sanitaria generalmente evaluada en la literatura es el talco medicinal esterilizado y no el talco estéril de marca, entendemos por qué muchos autores manifiestan una preferencia por la pleurodesis con talco basado en un menor costo con respecto a la bleomicina (Zimmer et al. 1997; Ong et al. 2000; Noppen et al. 1997; Haddad et al. 2004; Diacon et al. 2000). En EsSalud, además de la bleomicina, también se dispone de talco medicinal, el cual cumple con la normativa de la Farmacopea de los Estados Unidos y la Farmacopea Europea, por lo que, con base en la evidencia disponible, ambas intervenciones podrían ser utilizadas para el manejo de la EPM a criterio del médico especialista, estimándose incluso un menor costo con el talco medicinal esterilizado.

Con respecto a la solicitud de uso de talco estéril de marca para la pleurodesis a pesar de la disponibilidad de talco medicinal en EsSalud, esta guardaría relación con el tamaño de las partículas de las presentaciones de talco disponibles en la institución. De acuerdo con la información proveída en la monografía del producto Steritalc® (Novatech, Francia), única marca de talco estéril disponible comercialmente en nuestro país, este tendría un menor riesgo de diseminación sistémica de partículas, y en consecuencia un menor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), debido a un mayor tamaño de sus partículas (talco calibrado). Sin embargo, no se revela el tamaño de las partículas del talco (Boston Medical Products 2019). El sustento utilizado para favorecer el uso de talco con partículas de mayor tamaño serían los resultados de un ECA que sugirieron que las preparaciones de talco con un tamaño promedio de partículas $<15\mu\text{m}$ (Thornton and Ross, Reino Unido) estarían asociadas con respuestas inflamatorias locales y sistémicas más severas respecto a las preparaciones de talco con un tamaño promedio de partículas $>25\mu\text{m}$ (Novatech, Francia) (Maskell et al. 2004). Sin embargo, aún se requieren de estudios que permitan corroborar estos hallazgos y, sobretodo, de estudios que demuestren la superioridad del talco estéril de marca con respecto a la alternativa de selección para la pleurodesis en EsSalud, es decir, la bleomicina. Mientras tanto, recalamos que toda la evidencia actualmente disponible que responde a la pregunta PICO del presente dictamen proviene de estudios con más de 15 años de antigüedad, que compararon el uso del talco medicinal esterilizado (y no del talco estéril de marca) vs. la bleomicina en pacientes con EPM.

Así, dada la incertidumbre sobre el beneficio adicional de la pleurodesis con talco estéril vs. bleomicina en pacientes adultos con EPM, especialmente para la comparación de talco poudrage vs. bleomicina, la presente evaluación concluye que no existen

argumentos técnicos para aprobar el uso de talco estéril en la institución, considerando además que la mayoría de los ECA que han evaluado la comparación de interés han demostrado ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre talco estéril vs. bleomicina. Además, cabe señalar que la pleurodesis con bleomicina es una intervención con amplia experiencia de uso en la institución.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la pleurodesis con talco estéril comparado con bleomicina en pacientes adultos con EPM. Para tal fin se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura publicada hasta julio de 2020.
- Se identificó una RS de ECA de Cochrane (Clive et al., 2016) que llevó a cabo un MA para la comparación de interés, según el tipo de talco estéril utilizado: talco *slurry* o talco *poudrage*. Los resultados sugirieron que el uso de talco *poudrage* en comparación con la bleomicina, reduce el riesgo de fracaso de la pleurodesis en pacientes adultos con EPM, mientras que no habría diferencias entre el uso del talco *slurry* y la bleomicina. Sin embargo, la evidencia utilizada para la comparación talco *poudrage* vs. bleomicina se basó en dos estudios con pequeño tamaño de muestra cuyos resultados no son concordantes, pues uno no encuentra diferencias significativas mientras que el otro, muestra diferencias importantes. Así, dada la inconsistencia en los resultados y la escasez de evidencia para la comparación talco *poudrage* vs. bleomicina, se revisaron otras RS que consideraron el análisis conjunto de la intervención talco estéril (sin análisis por subgrupo: talco *poudrage* o *slurry*) vs. bleomicina, observándose ausencia de diferencias significativas entre ambas intervenciones, o diferencias estadísticas marginales, con intervalos de confianza cercanos a la unidad o valor de la no diferencia estadística. Estos resultados sugieren que ambas intervenciones tendrían efectos similares en términos de eficacia de la pleurodesis. Con respecto a otros desenlaces evaluados, como la mortalidad y los efectos adversos como el dolor y la fiebre, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el talco estéril (*poudrage* o *slurry*) y la bleomicina. En cuanto a otros desenlaces clínicamente relevantes para el paciente, como la calidad de vida, no se encontró evidencia que permita concluir sobre un beneficio adicional con talco estéril respecto a la bleomicina.
- Así, dada la incertidumbre sobre el beneficio adicional de la pleurodesis con talco estéril vs. bleomicina en pacientes adultos con EPM, especialmente para la comparación de talco *poudrage* vs. bleomicina, la presente evaluación concluye que no existen argumentos técnicos para aprobar el uso de talco estéril en la institución, considerando además que la mayoría de los ECA que han evaluado la comparación de interés han demostrado ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre talco estéril vs. bleomicina.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de talco estéril para el manejo de la efusión pleural maligna en pacientes adultos.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda la pleurodesis con bleomicina en pacientes adultos con efusión pleural maligna, intervención que se encuentra disponible en EsSalud y que tiene una amplia experiencia de uso en la institución.

Se recomienda realizar ECA con diseños adecuados que permitan concluir sobre la superioridad del talco *poudrage* sobre la bleomicina en el manejo de la EPM, en vista de la escasa evidencia disponible para esta comparación.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bibby, Anna C., Patrick Dorn, Ioannis Psallidas, Jose M. Porcel, Julius Janssen, Marios Froudarakis, Dragan Subotic, et al. 2018. "ERS/EACTS Statement on the Management of Malignant Pleural Effusions." *European Respiratory Journal* 52: 1–23. doi:10.1183/13993003.00349-2018.

Boston Medical Products. 2019. "Steritalc® The Only Talcum Pleurodesis Product Available in the US." Shrewsbury, MA. www.bosmed.com.

Clive, Amelia O., Hayley E. Jones, Rahul Bhatnagar, Nancy J. Preston, and Nick Maskell. 2016. "Interventions for the Management of Malignant Pleural Effusions: A Network Meta-Analysis (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 5. doi:10.1002/14651858.CD010529.

Diacon, Andreas H., Christoph Wyser, Christoph T. Bolliger, Michael Tamm, Miklos Pless, André P. Perruchoud, and Markus Solèr. 2000. "Prospective Randomized Comparison of Thoracoscopic Talc Poudrage under Local Anesthesia versus Bleomycin Instillation for Pleurodesis in Malignant Pleural Effusions." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 162 (4 I): 1445–49. doi:10.1164/ajrccm.162.4.2002030.

DIGEMID - MINSA. 2020. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. Accessed March 20. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Feller-Kopman, David J., Chakravarthy B. Reddy, Michael K. Gould, Alex A. Balekian, Malcolm M. DeCamp, Rebecca L. Diekemper, Travis Henry, et al. 2018. "Management of Malignant Pleural Effusions: An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 198 (7): 839–49. doi:10.1164/rccm.201807-1415ST.

Haddad, Fabio José, Riad Naim Younes, Jefferson Luiz Gross, and Daniel Deheinzelin. 2004. "Pleurodesis in Patients with Malignant Pleural Effusions: Talc Slurry or Bleomycin? Results of a Prospective Randomized Trial." *World Journal of Surgery* 28 (8): 749–53. doi:10.1007/s00268-004-7269-8.

Hamed, H., I. S. Fentiman, M. A. Chaudary, and R. D. Rubens. 1989. "Comparison of Intracavitary Bleomycin and Talc for Control of Pleural Effusions Secondary to Carcinoma of the Breast." *British Journal of Surgery* 76 (12): 1266–67. doi:10.1002/bjs.1800761214.

Inoue, Takeo, Atsuko Ishida, Miho Nakamura, Hiroki Nishine, Masamichi Mineshita, and Teruomi Miyazawa. 2013. "Talc Pleurodesis for the Management of Malignant Pleural Effusions in Japan." *Internal Medicine* 52 (11). Intern Med: 1173–76. doi:10.2169/internalmedicine.52.9281.

Jeba, Jenifer, Renitha M. Cherian, Balamugesh Thangakunam, Reena George, and J. Visalakshi. 2018. "Prognostic Factors of Malignant Pleural Effusion among Palliative Care Outpatients: A Retrospective Study." *Indian Journal of Palliative Care* 24 (2): 184. doi:10.4103/IJPC.IJPC_183_17.

Lynch, Thomas J. 1996. "Optimal Therapy of Malignant Pleural Effusions: Report of a Randomized Trial of Bleomycin, Tetracycline, and Talc and a Meta-Analysis." *International Journal of Oncology* 8 (1): 183–90.

Marín Pozo, J. F., M. A. Moreno Villar, M. Soriano Martínez, G. Rodríguez Torné, T. Vilchez Medina, R. Millán García, and M. J. Ruiz Díaz. 2001. "Suspensión de Talco Para Efusión



Pleural Maligna." *Farmacia Hospitalaria* 25 (4): 224–28.

Martínez-Moragón, E., J. Aparicio, M. C. Rogado, J. Sanchis, F. Sanchis, and V. Gil-Suay. 1997. "Pleurodesis in Malignant Pleural Effusions: A Randomized Study of Tetracycline versus Bleomycin." *European Respiratory Journal* 10 (10). Eur Respir J: 2380–83. doi:10.1183/09031936.97.10102383.

Maskell, Nick A., Y. C. Gary Lee, Fergus V. Gleeson, Emma L. Hedley, Gerry Pengelly, and Robert J.O. Davies. 2004. "Randomized Trials Describing Lung Inflammation after Pleurodesis with Talc of Varying Particle Size." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 170 (4): 377–82. doi:10.1164/rccm.200311-1579OC.

Noppen, Marc, Jacques Degreve, Michael Mignolet, and Walter Vincken. 1997. "A Prospective, Randomised Study Comparing the Efficacy of Talc Slurry and Bleomycin in the Treatment of Malignant Pleural Effusions." *Acta Clinica Belgica* 52 (5): 258–62. doi:10.1080/17843286.1997.11718587.

Ong, Kian Chung, Venkathesan Indumathi, Jagadesan Raghuram, and Yong Yau Ong. 2000. "A Comparative Study of Pleurodesis Using Talc Slurry and Bleomycin in the Management of Malignant Pleural Effusions." *Respirology* 5 (2): 99–103. doi:10.1046/j.1440-1843.2000.00235.x.

Peters, Matthew, Stephen Barnett, Gary Hammerschlag, and Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party. 2018. "Clinical Question: What Is the Optimal Management of Malignant Pleural Effusions?" https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer.

Ramić, Nusret, Goran Krdžalić, Nermin Mušanović, Ferid Konjić, Sefika Umihanić, Suada Ramić, Jasminka Mustedanagić-Mujanović, Farid Ljuca, and Enver Zerem. 2014. "Talc Pleurodesis in Pleuropulmonary Diseases Treatment." *Medicinski Glasnik: Official Publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina* 11 (2): 264–69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25082238>.

Shaw, Paul HS, and Roshan Agarwal. 2004. "Pleurodesis for Malignant Pleural Effusions." *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd002916.pub2.
Sistema SAP - EsSalud. 2020. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

Tan, Carol, Artyom Sedrakyan, John Browne, Simon Swift, and Tom Treasure. 2006. "The Evidence on the Effectiveness of Management for Malignant Pleural Effusion: A Systematic Review." *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 29: 829–38. doi:10.1016/j.ejcts.2005.12.025.

U.S. Food and Drug Administration. 2020. "FDA Approved Drug Products." Accessed March 20. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Xia, Huan, Xiao Juan Wang, Qiong Zhou, Huan Zhong Shi, and Zhao Hui Tong. 2014. "Efficacy and Safety of Talc Pleurodesis for Malignant Pleural Effusion: A Meta-Analysis." *PLoS ONE* 9 (1). doi:10.1371/journal.pone.0087060.

Zimmer, Peter W., Mark Hill, Kenneth Casey, Eric Harvey, and Donald E. Low. 1997. "Prospective Randomized Trial of Talc Slurry vs Bleomycin in Pleurodesis for Symptomatic Malignant Pleural Effusions." *Chest* 112 (2). The American College of Chest Physicians: 430–34. doi:10.1378/chest.112.2.430.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed		Nº de resultados	Nº de seleccionados
	Fecha de búsqueda: 02/07/2020			
Estrategia	#1	("Pleural Effusion, Malignant"[Mesh] OR "pleural effusion" OR "pleural effusions") AND ("Talc"[Mesh] OR Talc) AND ("Bleomycin"[Mesh] OR bleomycin) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	4	1
	#2	("Pleural Effusion, Malignant"[Mesh] OR "pleural effusion" OR "pleural effusions") AND ("Talc"[Mesh] OR Talc) AND ("Bleomycin"[Mesh] OR bleomycin) AND Clinical Trial[ptyp]	7	0

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS		Nº de resultados	Nº de seleccionados
	Fecha de búsqueda: 02/07/2020			
Estrategia	#2	Efusión pleural maligna AND talco	6	0

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda en Cochrane Library (RS)

Base de datos	Cochrane Library (RS)		Nº de resultados	Nº de seleccionados
	Fecha de búsqueda: 02/07/2020			
Estrategia	#2	"malignant pleural effusion" AND talc	2	1

Tabla 4. Resumen de resultados de ECA de talco estéril (*poudrage* o *slurry*) versus bleomicina incluidos en la RS de Clive et al. en relación a la recurrencia de la efusión pleural luego de la pleurodesis.

Ensayo clínico	Muestra	Efecto estimado (talco vs bleomicina)	Conclusión
Talco <i>poudrage</i> vs bleomicina			
(Hamed et al. 1989)	29 (25 en análisis)	Recurrencia a los 9 meses: 0/10 (0 %) vs 5/15 (33 %) (p=0.057)	No hay diferencia
(Diacon et al. 2000)	32	Recurrencia a los 90 días: 2/15 (13 %) vs 10/17 (59 %) (p=0.01)	Diferencia a favor de Talco <i>poudrage</i>
Talco <i>slurry</i> vs bleomicina			
(Ong et al. 2000)	38	Recurrencia a los 30 días: 2/18 (11 %) vs 6/20 (30 %) (p=0.168)	No hay diferencia
(Noppen et al. 1997)	26	Recurrencia hasta los 12 meses: 3/14 (21 %) vs 3/12 (25 %) (p>0.05)	No hay diferencia
(Zimmer et al. 1997)	35 (33 en análisis)	Recurrencia hasta los 8 meses: 0/19 (0 %) vs 1/14 (7 %) (p=0.388)	No hay diferencia
(Haddad et al. 2004)	71	Recurrencia a los 60 días: 6/37 (16 %) vs 7/34 (21 %) (p=0.724)	No hay diferencia
(Lynch 1996)	33 (31 en análisis)	Recurrencia a los 30 días: 9/17 (53 %) vs 4/14 (29 %) (p=0.53)	No hay diferencia