



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACULTAT DE MEDICINA

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE
AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A
LA CIRUGÍA EN EL TRATAMIENTO
DEL DERRAME PLEURAL
COMPLICADO**

Memoria para optar al grado de Doctor en Medicina

Jesús Albort Ventura
Tarragona, abril del 2008

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

A Nuria

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

AGRADECIMIENTOS

Debo empezar expresando mi agradecimiento:

Al Prof. D. Juan Sánchez- Lloret. Ex - Jefe del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, por sus consejos, estímulo y amistad, a quien debo en gran medida mi formación como cirujano y también en parte mi formación personal.

Al Dr. Emilio Letang - que en paz descansa-. Ex - Jefe de Sección del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Clínic por su imborrable huella en mi labor profesional y que por desgracia no puede estar aquí presente.

Al Prof. Emili Canalís Arrayàs. Ex – Jefe del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Profesor titular de Cirugía de la Universitat Rovira i Virgili por dirigirme esta tesis doctoral y por su amistad.

A todos mis compañeros del Servicio de Cirugía Torácica del Complejo Hospitalario y Universitario de Vigo, por su comprensión y apoyo incondicional

A los componentes del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, durante mis años de residente, por sus consejos y ayuda

A los Hospitales Clínic i Provincial de Barcelona y al Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), por las facilidades dadas para la realización de este trabajo.

A mis padres y hermano por su generosidad y estímulo durante toda mi formación.

A Nuria, mi esposa, y a mis hijos, Sara y Sergi, por las horas que este trabajo ha robado a nuestra vida familiar.

A los que he olvidado, sin querer, por ayudarme de una u otra forma a conseguir que esta tesis viese la luz.

A todos, gracias.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

ÍNDICE

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

INDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Recuerdo histórico	15
1.2. Anatomía de la pleura	17
1.3. Formación y absorción del líquido pleural	20
1.4. Concepto de exudado- trasudado	23
1.5. Derrame pleural complicado	29
1.5.1. Hemotórax	29
1.5.2. Empiema	31
1.6. Diagnóstico	38
1.7. Tratamiento del derrame pleural complicado	42

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

51

3. MATERIAL Y MÉTODOS

55

3.1. Modelo del estudio	55
3.2. Indicaciones del tratamiento fibrinolítico	56
3.3. Contraindicaciones	63
3.3.1. Absolutas	63
3.3.2. Relativas	63
3.4. Técnica de colocación y manejo	65
3.5. Posología y administración	68
3.6. Seguimiento	70
3.7. Estudio estadístico.....	74
3.7.1. Concepto	74
3.7.2. Tipos de variables	74
3.7.3. Tabulación de datos	75
3.7.4. Medidas de localización o centralización	75
3.7.5. Medidas de dispersión	76
3.7.6. Inferencia estadística: estimación de parámetros	77

A.Cálculo del tamaño muestral	78
B. Técnicas de muestreo.....	79
C.Tipos de estudios epidemiológicos descriptivos.....	80
D.Contraste de hipótesis.....	80
E.Tipos de error en una prueba de significación estadística....	84
F.Significación clínica.....	86
G.Resumen.....	87
4. RESULTADOS	91
4.1. Descriptivos generales	91
4.2. Grupos	96
4.3. Diagnóstico	99
4.4. Tratamiento quirúrgico	101
4.5. Coste	103
4.6. Estancia	112
4.7. Resultado	118
4.8. Exitus	124
5. DISCUSIÓN	131
5.1. Terapia fibrinolítica	131
5.1.1 Introducción.....	131
5.1.1 Técnica.....	134
5.1.3 Dosis.....	138
5.1.4 Estudios controlados.....	141
5.2 Tratamiento quirúrgico.....	147
5.2.1 Introducción.....	147
5.2.2. Estudios previos.....	148
5.3. Resultados.....	151
5.4. Crítica al proyecto.....	157
5.5. Perspectivas futuras.....	158

6. CONCLUSIONES	163
7. BIBLIOGRAFÍA	167
TABLA DE SIGLAS.....	202

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

INTRODUCCIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

1. INTRODUCCIÓN

1.1. RECUERDO HISTÓRICO

Hasta pasados los primeros años del siglo xx, los cirujanos temían la apertura de la cavidad pleural. La experiencia adquirida en heridas de guerra durante los siglos precedentes había demostrado repetidas veces los efectos rápidamente fatales que podían presentarse cuando una amplia abertura de la pared torácica provocaba el colapso pulmonar y la desviación del mediastino. Por este motivo, los cirujanos buscaron diversos caminos para abordar algunas partes del tórax sin necesidad de abrir la pleura.

En los últimos años del siglo XIX se llegó al convencimiento de que, si se conseguía sujetar el pulmón a la pared torácica merced a adherencias pleurales, la apertura de la cavidad pleural podía ser bien tolerada. Esta idea condujo al desarrollo de operaciones en tiempos, en las que el primer paso era la creación de adherencias pleurales. Incluso hoy día, en algunas situaciones se reconoce el valor que tienen las adherencias parietoviscerales para el aislamiento de zonas de la cavidad pleural.

Los pasos más rápidos en el conocimiento de los efectos del neumotórax abierto fueron dados en la época de la I Guerra Mundial, aunque las ideas fundamentales para el control de la expansión pulmonar en presencia de un tórax abierto habían sido desarrolladas algunos años antes. Desde entonces, han seguido una serie de avances en anestesiología que han permitido la realización de operaciones torácicas con una seguridad cada vez mayor.

Durante las primeras décadas del siglo XX, uno de los problemas con que más frecuentemente debía encontrarse el cirujano torácico era el empiema pleural. Durante la I Guerra Mundial se creó la Comisión del Empiema, cuya contribución a los conocimientos actuales sobre el tratamiento del empiema fue muy destacada (1, 2). En aquella época era frecuente que una neumonía se

complicara con un empiema. También se veían con frecuencia infecciones pleurales como complicación de supuraciones en zonas próximas o de septicemias.

Aunque con el uso de antibióticos y otros nuevos agentes quimioterápicos se ha reducido en mucho la incidencia de infecciones pleurales, han surgido nuevos problemas debido a la aparición de otros agentes patógenos y a que los signos clínicos del empiema pueden estar enmascarados y, por tanto, se retrasan su diagnóstico y tratamiento apropiados.(3)

El gran número de resecciones pulmonares que se realizan actualmente para el tratamiento de distintas enfermedades, así como la terapéutica quirúrgica de lesiones esofágicas, llevan a la producción de distintos tipos de complicaciones pleurales (4). El tratamiento de las infecciones pleurales resultantes de fistulas bronquiales, traqueales o esofágicas supone un nuevo desafío al cirujano torácico. Para llegar a los grandes progresos conseguidos en el tratamiento de urgencia de los traumatismos torácicos graves, ha sido necesario un nuevo planteamiento en el tratamiento de los neumotórax y hemotórax, no solamente en las urgencias que se presentan en la guerra, sino también en tiempo de paz.

En las últimas décadas hemos podido presenciar un notable incremento en los conocimientos sobre la función respiratoria en diferentes trastornos patológicos. Estos estudios han señalado el efecto importante que produce la enfermedad pleural sobre la función pulmonar. El resultado ha sido el reconocimiento de la importancia que tiene la operación de decorticación pulmonar, dirigida a la liberación del pulmón de una rígida corteza pleural que dificulta su ventilación. Este valor de la decorticación pleural fue establecido gracias a la experiencia conseguida en la II Guerra Mundial y desde entonces ha venido siendo efectuada habitualmente. (5, 6).

1.2. ANATOMÍA DE LA PLEURA

Para una mejor comprensión de las diferentes alteraciones patológicas que pueden afectar la pleura y cavidad pleural, es necesario poseer unos conocimientos básicos sobre la anatomía y fisiología pleurales (7).

Embriológicamente, las dos cavidades pleurales se separan de la pericárdica central al desarrollarse las membranas pleuropericárdicas. Durante cierto tiempo, las cavidades pleurales se encuentran unidas a la peritoneal, hasta que finalmente el desarrollo normal de la membrana pleuroperitoneal separa estas cavidades serosas. Cualquier fallo en el desarrollo de estas membranas puede acarrear un defecto, cuyo resultado será una comunicación anormal persistente entre la cavidad pleural y el saco pericárdico o entre las cavidades abdominal y pleural (8).

Las dos cavidades pleurales normalmente son espacios cerrados. Aunque se han descrito en la literatura algunos casos en los que se pensaba que existía una comunicación libre entre las dos cavidades pleurales, un análisis detenido de los casos presentados revela que lo que se había interpretado como una ausencia de la pleura mediastínica anterior no era sino una gran hernia mediastínica anterior.(9)

La pleura cubre la superficie pulmonar, tapiza la mayor parte de la pared torácica y recubre las zonas del diafragma y mediastino contiguas a la cavidad pleural. Puesto que no existe solución de continuidad entre las diversas porciones de la pleura, la cavidad pleural es un espacio cerrado. El pulmón, al estar expandido, se proyecta de tal forma sobre todos los puntos de la cavidad pleural que, en condiciones normales, el espacio pleural existe sólo virtualmente.

En cambio, en condiciones anormales, la cavidad pleural puede contener líquidos de distintos tipos, gases o masas de tejidos que ejerzan distintos grados de compresión sobre el pulmón subyacente. (10)

Los rasgos anatómicos de la pleura parietal y visceral determinan los aspectos fisiológicos y patológicos de la pleura y de la cavidad pleural. Existen diferencias entre la estructura de la pleura visceral al contrastarla con la parietal, las cuales se relacionan con sus funciones respectivas.

Resulta fácilmente aparente que la pleura visceral se encuentra en íntima asociación con el pulmón subyacente, mientras que la pleura parietal normal puede arrancarse fácilmente de la fascia intratorácica de la pared del tórax. La pleura diafragmática, no obstante, no puede separarse de manera similar de su músculo subyacente y merece una especial atención. La pleura mediastínica varía en la proximidad con la que se aplica a las diversas estructuras existentes a nivel del mediastino.

Todas las superficies pleurales poseen normalmente una superficie mesotelial que descansa sobre una capa subserosa de tejido conectivo, la cual a su vez contiene diversas cantidades de fibras elásticas; nunca se encuentran en esta capa subserosa vasos sanguíneos, linfáticos ni nervios. El mesotelio proviene de la metaplasia de los fibroblastos; de ahí que un área denudada de pleura cicatrice mediante una diferenciación de las células existentes a nivel de la superficie de las granulaciones y no mediante una extensión de las células de los márgenes del defecto.

El potencial de los diversos tipos de diferenciación celular se ha demostrado mediante cultivos de los tejidos; el significado completo de este hecho se demuestra de manera gráfica en el estudio de los tumores pleurales primarios (11).

La capa subserosa de la pleura visceral se continua con los tabiques interlobulillares que se extienden dentro del pulmón y sirve de vía para los vasos sanguíneos y canales linfáticos (12).

El aporte sanguíneo de la pleura visceral se deriva del sistema vascular bronquial del pulmón. Este hecho puede revestir considerable importancia clínica en algunos trastornos patológicos en los que tiene lugar una

disminución del flujo sanguíneo del sistema vascular pulmonar. Dada la tendencia de la circulación bronquial a aumentar cuando la circulación pulmonar disminuye, en algunos trastornos patológicos puede exagerarse el aporte hemático bronquial a las adherencias parietoviscerales. Esto puede tener importancia clínica en algunos tipos de cardiopatía congénita y en algunas lesiones inflamatorias pulmonares (13).

1.3. FORMACIÓN Y ABSORCIÓN DEL LÍQUIDO PLEURAL

Normalmente existe una fina capa de líquido en el espacio pleural, que es un ultrafiltrado del plasma en cuanto a su composición (14).

Las dos serosas actúan como membranas semipermeables, de tal forma que la concentración de pequeñas moléculas, como la glucosa, es similar en el líquido pleural y en plasma, mientras que la concentración de macromoléculas, como la albúmina, es considerablemente menor que en el plasma.

El volumen de líquido pleural es pequeño en condiciones normales, del orden de 5 a 15 ml. Se pensaba que el recambio diario era intenso, de uno a dos litros (15), y ello porque en la producción y reabsorción del líquido se consideraban válidos los conceptos de la ecuación de Starling para el intercambio transmicrocirculatorio.

Este intercambio estaría determinado por el balance entre la presión hidrostática y oncótica a ambos lados de la membrana; para las superficies pleurales la principal barrera para el filtrado y reabsorción del líquido sería el endotelio de los capilares pleurales, ya que se consideraría totalmente permeable la capa de células mesoteliales. Los linfáticos pulmonares serían los encargados de depurar el exceso de agua y proteínas que se originara por un desequilibrio en las fuerzas de Starling, las cuales darían lugar a un flujo de líquido desde los capilares parietales al espacio pleural y desde éste a los capilares pulmonares, ya que se creía que estaban vascularizados por el sistema pulmonar y tendrían menos presión hidrostática.

Actualmente se conoce que la vascularización de la pleura visceral es llevada a cabo por la circulación sistémica, con lo que la teoría de un flujo de pleura parietal a visceral queda anulada; más aún, el líquido llega a la pleura desde la parietal y también desde la visceral.

De hecho se ha podido demostrar que la pleura puede jugar un importante papel en la reabsorción de líquido procedente de un edema pulmonar, y esta reabsorción se haría en su mayor parte a través de la pleura parietal (16). En condiciones normales se produce una entrada continua de líquido a la cavidad pleural y se va reabsorbiendo al mismo ritmo, pero no en las cantidades elevadas que hasta ahora se consideraban, ya que parece estar demostrado que la tasa de producción y reabsorción es muy pequeña, del orden de unos mililitros al día (17).

En cuanto al mecanismo por el que se produce el derrame pleural, para Sahn existen, al menos, seis mecanismos responsables (18):

1. Aumento de las presiones hidrostáticas. Este mecanismo tiene especial importancia sólo cuando se elevan las presiones capilares de la circulación pulmonar. Tal es el caso de la insuficiencia cardíaca, y de otras causas menos frecuentes como pericarditis constrictiva, taponamiento cardíaco o sobrecarga de volumen. Dan lugar a un trasudado (19).

2. Descenso de la presión oncótica en la microcirculación. Es poco habitual, debido a la gran capacidad de reabsorción de la circulación linfática, que puede reabsorber hasta 30 veces el volumen de líquido pleural formado diariamente. Es el caso del derrame pleural secundario al síndrome nefrótico, desnutrición o hepatopatías crónicas (20).

3. Aumento de la presión negativa del espacio pleural. Ocurre de forma exclusiva cuando hay una atelectasia pulmonar masiva. Es dudoso que por sí solo dé lugar a un gran derrame sin que exista causa sobreañadida.

4. Aumento de permeabilidad en la microcirculación. Es un mecanismo que se produce, sobre todo, cuando la pleura está implicada en el proceso patológico. Da lugar a exudados.

El aumento de permeabilidad podría iniciarse a través de la formación de anafilotoxinas producidas a partir de inmunocomplejos que son fagocitados por

polimorfonucleares y macrófagos en el espacio pleural. Son ejemplos las pleuritis inflamatorias, infecciosas, neoplásicas e inmunológicas.

5. Deterioro del drenaje linfático. Es uno de los principales mecanismos responsables de la persistencia del derrame pleural. El bloqueo linfático puede producirse en la misma zona subpleural o en el mediastino, comprometiendo la reabsorción de líquido. Constituye el principal mecanismo de producción de derrame pleural de origen tumoral. También se produce en el bloqueo o rotura del conducto torácico, que provocará un quilotórax, y que puede ser secundario a tumores (linfoma), traumatismos o infecciones (filariasis). Otras causas con claro deterioro del drenaje linfático como principal mecanismo son la sarcoidosis y el derrame posradiación.

6. Movimiento de fluido desde el peritoneo. Esto se produce a través de los linfáticos diafragmáticos y a través de defectos diafragmáticos de pequeño tamaño. Ejemplo son los derrames secundarios a ascitis, obstrucción urinaria, tras diálisis peritoneal, en el síndrome de Meigs y en procesos pancreáticos.

Otros mecanismos en la producción del líquido pleural serían (21):

- Traumatismos torácicos: con la formación de un hemotórax, que también se puede producir por rotura de aneurisma aórtico o de forma yatrógena.
- Yatrógenos: secundarios a perforación esofágica en endoscopia digestiva, tras esclerosis de varices, por sonda nasogástrica o secundario a fármacos.

1.4. CONCEPTO DE EXUDADO-TRASUDADO

Clásicamente se vienen utilizando los criterios de Light (22) para distinguir si el derrame se trata de un trasudado, es decir, no hay afectación pleural directa, o bien de un exudado. Los primeros no cumplirían ninguno de estos criterios:

- Cociente proteínas pleurales/séricas $> 0,5$
- LDH pleural/LDH sérica $>0,6$
- LDH pleural superior a las 2/3 partes del límite superior normal de LDH en sangre.

El problema se plantea en algunos casos dudosos, ya que la sobrecarga líquida puede convertir un exudado en trasudado y el uso de diuréticos dar lugar al efecto inverso.

Se han propuesto otras determinaciones para llevar a cabo esta discriminación, como colesterol con un nivel de 60 mg/dl. (23), o cociente pleural/sérico $>0,3$. (24), así como la determinación de albúmina para diferenciar en la insuficiencia cardíaca el exudado del pseudoexudado, en cuyo caso la diferencia es de más de 1,2 g/dl. entre suero y pleura.

Como se ha comentado previamente, la determinación citológica, microbiológica y los parámetros básicos de LDH, proteínas, glucosa y pH nos permiten un primer acercamiento (25). Valoraremos por tanto estos parámetros:

- **LDH:** marcador inespecífico de inflamación a nivel pleural. Resulta muy útil en los derrames infecciosos, junto a pH y glucosa, para diferenciar los derrames de curso complicado. Así, la LDH >1000 U/l con pH $< 7,1$ y glucosa inferior a 40 mg/dl. indica derrame paraneumónico complicado y sería indicación de drenaje. Los niveles elevados de LDH se correlacionan además con la formación de adherencias pleurales, lo que tendrá implicaciones

terapéuticas en los derrames pleurales neoplásicos en los que se pretenda realizar una toracoscopia o pleurodesis.

- **Glucosa y pH:** ambos se encuentran interrelacionados y reflejan el metabolismo de la pleura. Los descensos de la glucosa se encuentran en la artritis reumatoide, con los niveles más bajos en la TB, empiema, neoplasia, lupus (70) y rotura esofágica. Asimismo valores de pH < 7,2 presentaran un porcentaje de fracasos en la pleurodesis cercano al 70% (26, 27).

Otras determinaciones utilizadas variarán en función de la orientación diagnóstica. En general y resumidamente su utilidad es:

- **Colesterol:** además de ser útil en diferenciar exudado de trasudado, nos permite la diferenciación entre un pseudoquilotórax - con niveles altos de colesterol e incluso cristales -, y un quilotórax (28).

- **Amilasa:** los niveles se elevan por encima incluso de los séricos en pancreatitis, pseudoquistes, rotura esofágica, neoplasias. Los niveles más elevados son los debidos a fistulas por pseudoquiste pancreático (29, 30).

- **ADA:** utilizada desde 1983 (31), niveles > 45 U/L permiten el diagnóstico de pleuritis tuberculosa con una sensibilidad del 97%. El problema es que no es totalmente específica y se eleva también en empiemas, linfomas, lupus, artritis reumatoide y pseudoquiste pancreático. La especificidad se eleva si el punto de corte se sitúa en 70 U/L, perdiendo entonces sensibilidad. En zonas con gran prevalencia de pleuritis tuberculosa, como España, sigue siendo útil -sin olvidar los falsos positivos- considerar el punto de corte en 45 U/L, aunque puede variar en función de la técnica empleada para su determinación (32,33)

- **Lisozima:** se eleva en enfermedades granulomatosas. En líquido pleural se eleva en artritis reumatoide, tuberculosis y empiema. Los estudios de Verey y colaboradores (34, 35) muestran su utilidad, si excluimos el empiema, en el diagnóstico de pleuritis tuberculosa, sobre todo si lo asociamos a la determinación de ADA. Una ratio de lisozima pleural / lisozima sérica > 1,2

tiene una sensibilidad del 100% y especificidad > 94 % en el diagnóstico de pleuritis tuberculosa. Pueden existir falsos positivos por adenocarcinomas y linfomas. La pleuritis tuberculosa es de las más frecuentes, junto a las paraneumónicas y los empiemas dentro de las no neoplásicas (36).

- **Interferón gamma:** niveles elevados (de 200 pg/ml.), se encuentran en pleuritis tuberculosa (37) Tiene buena especificidad, aunque se han encontrado falsos positivos en neoplasias, tromboembolismo, empiemas y derrames paraneumónicos (38).

Dado que un 5% de artritis reumatoide y hasta el 50% de lupus presentan derrame pleural, es importante sospechar esta etiología en derrames de origen incierto y para ello se pueden realizar una serie de determinaciones en líquido pleural (39) como:

- **Factor reumatoide:** niveles > 1/320 o superiores a los del suero son sugestivos de pleuritis reumatoide.

- **Anticuerpos antinucleares:** un cociente ANA pleural /ANA sérico superior a 1 es sugestivo con alta especificidad de pleuritis lúpica (40).

- **Complemento - C3-C4 y CH50:** están disminuidos en líquido pleural de lupus y artritis reumatoide. Tienen menos sensibilidad y especificidad que la medida de ANA o factor reumatoide en el líquido, por lo que, al igual que los inmunocomplejos, se desaconseja su medida habitual (41).

- **Triglicéridos:** niveles superiores a 110 mg/dl son diagnósticos de quilotorax y cifras inferiores a 50 mg/dl lo descartan (42,43). Entre ambas cifras el diagnóstico lo establece la presencia de quilomicrones (44).

- **Creatinina:** niveles superiores a los séricos son diagnósticos de urinotorax e inferiores se pueden encontrar en los derrames urémicos.

- **Ácido hialurónico:** su determinación mediante cromatografía de líquidos presenta para un punto de corte de 75 mg/l una especificidad de mesotelioma del 100% con 56% de sensibilidad. El problema está en la falta de estandarización de esta técnica (45).

- **Marcadores tumorales:** su uso – desde un punto de vista quirúrgico – no lo recomendamos, puesto que se obtienen mejores resultados con la inmunohistoquímica y la biopsia pleural (46).

- **Citocinas:** Destacan los estudios sobre la IL-8 y péptido-1 quimiotáctico de monocitos MCP- 1 (47).

El recuento celular, junto con los datos bioquímicos, nos permitirá clasificar los líquidos inicialmente en trasudados y exudados y orientarnos sobre las posibles etiologías del derrame.

Los trasudados presentan escasas células con predominio de mononucleares.

En los exudados, la celularidad es mas importante; en general en estadios iniciales el exudado inflamatorio muestra predominio de polinucleares y en los estadios crónicos o subagudos existe menor celularidad y de predominio mononuclear, fundamentalmente linfocitos.

En cuanto al número total de células, suelen existir más de 1.000 células/microlitro en los trasudados, y más de 50.000 en derrames paraneumónicos, empiema, etc.

Los neutrófilos se encuentran elevados en los derrames paraneumónicos, sobre todo si evolucionan a empiema, pancreatitis y en el secundario a embolismo pulmonar.

Los eosinófilos se pueden encontrar elevados por encima de un 10% en hemotórax, infarto pulmonar, infecciones parasitarias, reacciones a fármacos y pleuritis asbestósica (48), así como ocasionalmente en derrames neoplásicos.

Los basófilos no suelen encontrarse, y si se presentan en porcentaje elevado en el contexto clínico de una leucemia sugieren su participación pleural (49,50).

El estudio citológico del líquido pleural, nos puede aportar el diagnóstico en cerca del 50% de los derrames neoplásicos, existiendo diferencias entre los distintos tipos tumorales, siendo en el carcinoma de células escamosas menor el porcentaje de positividades que en el de los adenocarcinomas. Asimismo se han desarrollado estudios basados en citometría de flujo, que revelan el interés de la misma en derrames de predominio linfocitario en los que se considere el linfoma como probable origen (51,52).

Dentro de los derrames pleurales no neoplásicos existe una gran variedad, destacando por su frecuencia entre éstos, los trasudados, empiemas, pleuritis tuberculosas y exudados pleurales no filiados (53,54,55).

En este apartado, vamos a destacar las características especiales del derrame pleural complicado excluyendo las características clínicas comunes a todo derrame pleural. (56)

Dentro de los derrames pleurales, existe un gran número que no suelen llegar al especialista en neumología o cirugía torácica por ser originados por patología general y tratarse en general de trasudados (57) que tras el tratamiento de la enfermedad, revierten. Dentro de éstos un pequeño número, diferente según centros, son referidos al cirujano torácico para llevar a cabo algún método de pleurodesis o drenaje definitivo, al no ceder a las medidas conservadoras (tratamiento de la enfermedad de base, diuréticos, diálisis en su caso, etc.) y persistir la afectación pleural, habiendo cedido la de otras serosas (pericárdica, peritoneal) (58).

Entre las medidas más sencillas y comúnmente llevadas a cabo se encuentra el drenaje torácico con tubo de mayor o menor calibre (20-28 mm) y posterior pleurodesis si procede. La toracoscopia seguida de pleurodesis con talco bajo visión directa nos ofrece la posibilidad de toma de biopsias (59,60,61) para confirmar el diagnóstico.

Existen derrames pleurales no atribuibles a ninguna patología pleuropulmonar concreta tras la toma de biopsias pleurales (62). No es necesario decir que deben agotarse todas las armas a nuestro alcance para descartar la terrible posibilidad de malignidad, incluyendo entre éstas la toracoscopia con toma de biopsias de pleura parietal y visceral (63,64).

Aun así, hay un grupo considerable de pacientes que quedan sin diagnóstico o con el diagnóstico de pleuritis inespecífica (65,66).

1.5. DERRAME PLEURAL COMPLICADO

Entendemos por tal aquel en que el tratamiento médico habitual fracasa y tiende a la loculación siendo necesario el uso de agentes fibrinolíticos o bien de la cirugía de desbridamiento pleural y a veces incluso la decorticación pulmonar (67).

Éste va a ser la base de nuestro estudio, con la finalidad de homogeneizar la muestra grupal nos centraremos en el hemotórax y el empiema pleural

1.5.1. HEMOTÓRAX

Se define como hemotórax la presencia de sangre o líquido hemorrágico en la cavidad pleural.

Puede ser espontáneo y asociarse a malformaciones arterio-venosas pulmonares. Una historia familiar de lesiones mucosas y cutáneas, sugiere la telangiectasia hereditaria familiar. Los pacientes portadores de fistulas arterio-venosas pueden presentar cianosis, acropaquias y policitemia.

El hemotórax espontáneo en el recién nacido puede asociarse a un traumatismo del parto, pero únicamente en presencia de lesión pulmonar subyacente, como fístula arterio-venosa, hemangioma, secuestro pulmonar (68). Puede también coexistir con algún defecto en la coagulación.

Una forma particular de hemotórax espontáneo es el que se asocia a neumotórax espontáneo y se debe a la ruptura de una adherencia vascularizada. En ocasiones puede suponer una urgencia quirúrgica debido a la magnitud de la hemorragia.

Cuando la sangre penetra en la cavidad pleural de forma brusca y masiva como es el caso de traumatismos, la mayor parte de la sangre se coagula y no se consigue bien su eliminación a través de los tubos de drenaje (69). La

presencia de coágulos en la cavidad pleural perpetúa la hemorragia y es preciso proceder a su extracción con un procedimiento quirúrgico (toracoscopia o toracotomía) o bien mediante la instilación de sustancias fibrinolíticas, como la uroquinasa.

Sin embargo, en algunos casos de hemotórax, la pérdida sanguínea hacia la cavidad pleural es lenta, como sucede en los hemotórax de causa neoplásica o en los que acompañan al neumotórax espontáneo. En estas ocasiones, los movimientos respiratorios y el latido cardíaco producen una desfibrinación de la sangre que se hace incoagulable. La fibrina se deposita en las superficies pleurales y provoca un engrosamiento de ambas pleuras. Si no se procede a un correcto drenaje de la cavidad pleural, puede llegar a desarrollarse un fibrotórax con pulmón encarcelado irreexpansible (70) para cuyo tratamiento será necesario practicar una decorticación.

Puede asociarse a diversas patologías (71,72) como:

- Enfisema bulloso.
- Infección necrotizante.
- Embolia o infarto pulmonar.
- Tuberculosis (73).
- Malformación arterio-venosa.
- Enfermedad de Rendu-Osler.
- Neoplasia.
- Endometriosis.
- Ruptura adherencias pleurales en neumotórax.
- Tumores trofoblásticos.
- Melanoma.
- Trombopenia.
- Hemofilia.
- Complicación de anticoagulación sistémica.
- Enfermedad de Von Willebrand.
- Pseudoquistes pancreáticos.
- Aneurisma arteria esplénica.
- Neumoperitoneo.

- Ruptura de aneurisma aorta torácica.
- Ruptura de corazón o grandes vasos.
- Fracturas óseas torácicas. En los traumatismos torácicos es frecuente el desarrollo de un hemotórax.
- Laceración pulmonar.
- Cateterización venosa central.
- Cateterización vía digestiva.
- Secundaria a tratamientos (74).

Generalmente bastan 300-500 cc. de sangre para ser visualizada la ocupación pleural en la radiografía de tórax. A menudo procede de arterias intercostales o del parénquima pulmonar. Puede coexistir con neumotórax y requerir inserción de drenaje. Estaría indicada la toracotomía si el volumen excediera de 1000 cc ó de 150 cc. /h durante mas de 4 h.

1.5.2. EMPIEMA

El empiema pleural se define como la acumulación en la cavidad pleural de líquido purulento, espeso y cremoso, con frecuencia maloliente. También puede ser un líquido turbio o claro, con predominio de polimorfonucleares conteniendo granulaciones tóxicas y, frecuentemente, con gérmenes en el examen microscópico (75).

Hipócrates, hace aproximadamente 2.400 años, describió los síntomas del empiema. Reconoció la diferencia entre el empiema originado a partir de un absceso pulmonar del paraneumónico, constatando además que la mortalidad era menor en los empiemas que drenaban espontáneamente al árbol bronquial. Fue el primero en drenarlo quirúrgicamente cuando se trataba de un empiema *necessitatis* (76).

En el siglo XVI, Paré describió con detalle una técnica de drenaje abierto para el tratamiento del empiema. En el siglo XIX, Sedillat propuso esperar unas dos semanas para el drenaje quirúrgico, que debía realizarse a través del VII-VIII espacio intercostal.

Bowditch describió en 1852 (77), el uso de un pequeño trócar para la realización del drenaje, con lo que éste podía practicarse de forma precoz y más precisa. No obstante, el drenaje quirúrgico se realizaba en condiciones precarias y con una elevada morbimortalidad, también debida a la alta incidencia de empiemas tuberculosos. Posteriormente, Hewitt en 1876 (78), estableció el drenaje cerrado y recomendó la irrigación del espacio pleural.

Von Bulau dio nombre al drenaje subacuático ó sello de agua tras la publicación de su utilización en un caso de empiema en el año 1876 en su trabajo: "Fur die herber drainage bei Behandlung des empyems" (79).

Graham y Bell, miembros de la "Comisión del Empiema", investigaron la tasa de mortalidad tras el drenaje de empiemas durante la epidemia de gripe de 1918. Sus conclusiones condujeron a un mejor conocimiento del proceso, estableciendo definitivamente la técnica del drenaje cerrado (80), con lo que descendió la mortalidad del 60-70% al 15%. Posteriormente, Schede (81) introdujo la toracoplastia como técnica de obliteración de la cavidad empiemática.

La decorticación pleural representó el mayor avance terapéutico en el tratamiento quirúrgico del empiema crónico. Descrita inicialmente por Fowler (82) y Delorme (83), fue desarrollada y descrita por Eggers prácticamente tal como se realiza en la actualidad (84).

La aparición de los antibióticos supuso la posibilidad de luchar contra la infección. Sin embargo, el desarrollo de gérmenes resistentes a antibióticos, el incremento de empiemas nosocomiales postoperatorios y la aparición de enfermedades inmunitarias, han estabilizado la incidencia alrededor de un 0.5 por mil del total de ingresos hospitalarios (85).

El mecanismo más frecuente es la infección del espacio pleural desde un foco pulmonar, habitualmente una neumonía bacteriana (50%) (86,87), denominándose empiema paraneumónico (88,89).

Otras causas pulmonares son la ruptura de un absceso pulmonar, el neumotórax espontáneo con fístula broncopleural persistente, el quiste hidatídico y otras parasitosis pulmonares, la tuberculosis pulmonar, la infección micótica y la retención de cuerpos extraños intrabronquiales. Se cree que la vía más común de infección en estos casos es la invasión directa a través de la pleura visceral, pero también puede propagarse por vía linfática o hemática (90).

El segundo grupo etiológico más frecuente se debe al empiema postoperatorio tras cirugía pulmonar y mediastínica, representando el 25 % de los casos de empiema (91,92).

El empiema postraumático representa el 3 -5% de los casos, tanto por traumatismos abiertos con inoculación directa (93) como por infección secundaria tras un hemotórax (94).

El empiema puede ser secundario a una infección de vecindad (8 -10%), como en casos de absceso subfrénico. También puede estar causado por sepsis generalizada en el 13% de los casos (95).

Cualquiera que sea el origen de la infección, la evolución del empiema puede esquematizarse en tres fases sucesivas: fase aguda o exudativa, fase fibrinopurulenta, subaguda o de transición y fase crónica o de organización (96,97).

A.- Aguda

Como respuesta a la inflamación de la pleura y al aumento de la permeabilidad capilar, el espacio pleural es ocupado por un líquido fluido (en principio estéril en la mayoría de los casos) de baja celularidad. El pulmón aún se encuentra libre de adherencias y el líquido pleural muestra cifras bajas de leucocitos y LDH, así como valores normales de glucosa y pH.

Las hojas pleurales, parietal y visceral, son delgadas, mostrando signos inflamatorios y congestivos, e incluso un punteado hemorrágico. La superficie deslustrada se recubre de escasos depósitos de fibrina fácilmente separables.

Desde el punto de vista etiológico se observa una intensa inflamación aguda con frecuente diapédesis leucocitaria. En esta fase, la restauración íntegra anatómica puede conseguirse con tratamiento médico, se reabsorbe el derrame y se consigue la reexpansión pulmonar completa. Este período puede ser tan corto como 48 horas.

B.- Subaguda

El líquido se hace más turbio debido al incremento de polimorfonucleares, bacterias y fibrina. Esta última cubre a modo de láminas ambas hojas pleurales limitando la expansión pulmonar. Si este estadio progresa, se forman loculaciones por membranas limitantes. La rapidez e intensidad de esta evolución está influenciada por el tipo de germen y la eficacia del tratamiento. El pH y la glucosa en líquido pleural disminuyen y la LDH aumenta.

El estudio histológico muestra la superficie pleural recubierta por una capa fibrinopurulenta con necrosis y persistencia de los fenómenos inflamatorios en el tejido subyacente. La aposición sucesiva de capas de fibrina llevará a una paquipleuritis cada vez más densa, predominantemente en pleura parietal, que seguirá progresando si no se instaura el tratamiento adecuado.

C.- Crónica

Se caracteriza por la organización de la denominada corteza pleural por invasión de capilares y fibroblastos. El líquido pleural es viscoso y contiene más de un 65% de sedimento, lo que indica que ya se ha producido la sínfisis pleural. El pH del líquido pleural es menor de 7 y la glucosa, menor de 40 mg/dl. La corteza se fija a la pleura visceral de la que será inseparable, así como a la pleura parietal, al diafragma y al resto de los elementos de la pared torácica. El parénquima pulmonar queda atrapado en mayor o menor volumen

dentro de esta corteza. Sin tratamiento eficaz, la evolución lleva al drenaje espontáneo a través de la pared torácica (empiema *necessitatis*) o del pulmón (fistula broncopleural).

Cualquier germen es capaz de producir un empiema. La frecuencia relativa de cada uno de ellos varía de forma considerable entre las distintas series, dependiendo de la población estudiada, la edad de los enfermos, de la calidad del estudio bacteriológico, y sobre todo de la fecha en que se publicaron las series.

Antes de la utilización de la penicilina el germen más frecuente era el *Streptococcus pneumoniae* (98).

Posteriormente, entre 1956 y 1965, fue el *Staphylococcus aureus* (99). Con la aparición de las penicilinas semisintéticas disminuyó la incidencia de empiemas por estafilococos y aumentaron las infecciones por Gram - negativos y gérmenes anaerobios. A esto último también contribuyó el desarrollo de técnicas de diagnóstico microbiológico que permitieron su aislamiento.

Casi en el 75% de los pacientes se aísla más de un germen, con una media de 2-3 gérmenes por caso. El cultivo es más frecuentemente positivo en los empiemas no paraneumónicos que en los empiemas paraneumónicos, sin embargo, no existen diferencias en la evolución clínica de los empiemas con cultivo positivo de aquellos diagnosticados por otros medios.

Los anaerobios son una causa importante de empiemas en adultos, posiblemente por la alta frecuencia de neumonías por aspiración. No obstante, su verdadera frecuencia no se conoce, debido a la gran disparidad entre unas series y otras. Entre los anaerobios más frecuentemente aislados se encuentran bacteroides, peptoestreptococos y fusobacterias (100,101).

Entre los aerobios más frecuentes destacan el *Staphylococcus aureus* , *Streptococcus pneumoniae*, otros estreptococos y bacilos Gram - negativos (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Haemophilus influenzae*).

Algunos estudios han demostrado la importancia de los anaerobios como gérmenes productores de empiema en niños y adolescentes. La frecuencia de aislamiento es mucho más alta (34%) que en otras series, probablemente debido al especial cuidado en el manejo de las muestras de líquido pleural y las técnicas de cultivo.

Aunque el *Staphylococcus aureus* es un patógeno frecuente en niños (102), otros estudios (103,104) han señalado un descenso de su frecuencia y una mayor incidencia de *Haemophilus influenzae*. Cada vez son más frecuentes los empiemas por enterococos en enfermos inmunodeprimidos tratados con antibióticos de amplio espectro.

En nuestro país, el derrame pleural por tuberculosis ocupa un lugar preferente y en algunas series es el agente responsable de hasta el 41% de los derrames pleurales (105). La invasión del espacio pleural por parásitos y hongos es rara en nuestro medio, aunque debe tenerse en cuenta en enfermos inmunodeprimidos. Asimismo, muchos virus pueden producir derrame pleural (adenovirus, citomegalovirus, Epstein-Barr y otros) que, generalmente es de pequeña cuantía y resolución espontánea (106).

Por último, el estudio microbiológico del líquido pleural puede ser en muchas ocasiones infructuoso por diversas causas: líquido pleural realmente estéril (fase exudativa), antibioterapia previa, técnica inadecuada en la detección de ciertos microorganismos (anaerobios, legionella y otros), existencia de un pequeño número de gérmenes, y baja sensibilidad de las técnicas utilizadas.

Los síntomas y signos del empiema son inespecíficos, por lo que es difícil distinguirlos de los derivados del proceso de origen: neumonía, mediastinitis o absceso subfrénico.

La presentación clínica dependerá tanto del mecanismo etiopatogénico como del tipo de germen implicado, volumen de líquido pleural, y del estado general e inmunológico del paciente.

Por lo general, el síntoma más frecuente es la fiebre (80 -90%), seguido del dolor torácico de características pleuríticas en el hemitórax afecto.

El examen físico revela hipomovilidad del hemitórax afecto, dolor o molestias a la palpación, con disminución de la transmisión de las vibraciones vocales, matidez a la percusión y disminución de la ventilación pulmonar a la auscultación.

Cuando el empiema es secundario a neumonía por aerobios, los síntomas y signos son los que produce la neumonía: fiebre, tos con expectoración purulenta, dolor torácico y leucocitosis. Cuando en una neumonía con derrame persiste la fiebre después de 48 horas de tratamiento antibiótico, aumenta el derrame, o aparece loculación, debe sospecharse derrame complicado.

En ocasiones, en pacientes hospitalizados o debilitados, con tratamiento esteroideo, o en pacientes cirróticos con empiemas espontáneos, la fiebre puede estar ausente y se observan pocos síntomas torácicos (107).

En empiemas por gérmenes anaerobios los síntomas son generalmente subagudos, con más de 10 días de evolución, existe pérdida de peso y, con frecuencia, presentan factores de riesgo de aspiración (alcoholismo, enfermedades neurológicas, etc.). También es frecuente observar boca séptica y un hemograma con leucocitosis y anemia.

En ocasiones se presenta como una loculación con nivel hidroaéreo, que desde el punto de vista clínico y radiológico es indistinguible del absceso pulmonar. En estos casos es obligado realizar una tomografía axial computarizada torácica con contraste para su diagnóstico diferencial.

1.6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de derrame pleural suele sospecharse por la historia clínica y el examen físico. El siguiente paso consiste en la realización de las diferentes técnicas de imagen que permitan objetivar la presencia de un derrame pleural y, eventualmente, el foco de origen del mismo. Finalmente, será la toracocentesis la que establecerá el diagnóstico.

A.- Radiografía de tórax: sigue siendo la exploración más rentable en el diagnóstico del derrame pleural. Además de constatar su existencia, informará sobre su localización y características especiales (relaciones de vecindad, loculación, niveles hidroaéreos). La apariencia radiológica de un derrame pleural libre se caracteriza por la presencia de una opacidad en la base pulmonar con límite superior cóncavo, más elevado lateralmente que medialmente, configurando el denominado "signo del menisco", que se moviliza en las proyecciones realizadas en decúbito.

La radiografía de tórax tiene algunas limitaciones. En muchas ocasiones no es posible distinguir entre masa sólida y derrame loculado. Asimismo, la diferencia entre absceso pulmonar y empiema pleural no siempre es fácil. En este sentido, la existencia de un nivel hidroaéreo no siempre es indicativa de absceso pulmonar, ya que el empiema puede contener aire producido por los propios microorganismos, por la existencia de una fístula broncopleural, o bien puede haber sido introducido durante la realización de una toracocentesis.

Los hallazgos que sugieren la presencia de un empiema son la formación de un ángulo obtuso con la pared torácica, y diámetros horizontal y anteroposterior diferentes, ya que el absceso pulmonar suele ser esférico.

B.- Tomografía axial computarizada torácica: ayuda a definir la imagen pleural, determina su localización exacta y su relación con las estructuras vecinas. Junto con la ecografía torácica es especialmente útil como método guía para la colocación de un drenaje pleural. Asimismo, resuelve un gran

número de problemas diagnósticos gracias a su excelente resolución. Sus ventajas en la patología pleural son: mejor visualización de los recesos pulmonares anterior y posterior, clara distinción entre opacidades líquidas y sólidas y mejor valoración del resto de regiones torácicas (pulmón, mediastino y pared torácica).

C.- Ecografía torácica: su papel es superponible al de la TAC torácica. Es útil en la diferenciación entre fibrosis residual y derrame, con una sensibilidad superior al 90%. Diferencia entre derrames subpulmonares y abscesos subdiafragmáticos, y localiza derrames loculados para toracocentesis.

D.- Toracocentesis: La toracocentesis es obligada en todos los enfermos con derrame pleural y sospecha clínica de empiema (108). La aspiración de pus establece con certeza el diagnóstico. Cuando el líquido no es macroscópicamente purulento se requieren otros estudios para el diagnóstico.

Aunque en sentido estricto para el diagnóstico de empiema se requiere el aislamiento de un germen en líquido pleural, en la mitad de los casos esto no se consigue, por lo que son necesarios otros métodos indirectos para su diagnóstico. Además de remitir una muestra de líquido pleural a microbiología para tinción de Gram y cultivos, deberá efectuarse también un estudio citológico y bioquímico del mismo.

Son numerosas las determinaciones bioquímicas que pueden efectuarse en el líquido pleural, pero su utilidad diagnóstica es limitada, por lo tanto debe evitarse la solicitud indiscriminada de muchos parámetros para evitar gastos innecesarios y sobrecarga del laboratorio. Los tres parámetros con valor en el diagnóstico de empiema son pH, glucosa y LDH (109,110).

La obtención y conservación de la muestra de líquido pleural para determinar el pH exige la misma metódica y precaución que la de cualquier gasometría. Con un pH menor de 7 el derrame paraneumónico evolucionará a empiema, por lo que se requiere drenaje torácico. Con un pH mayor de 7,20 el derrame evolucionará generalmente sin complicaciones y la única indicación de drenaje

sería su magnitud y repercusión funcional. Cuando el pH se encuentra entre 7 y 7,20 se aconseja actitud expectante, dependiendo de la cuantía del derrame toracocentesis repetidas, con monitorización del pH del líquido pleural. El pH es el marcador más precoz de empiema y el parámetro aislado con más valor diagnóstico (111).

La concentración de glucosa en líquido pleural es habitualmente mayor de 60 mg/dl, con cociente glucosa de líquido pleural / glucemia mayor de 0,5. Generalmente existe una correlación entre los niveles de pH y glucosa en líquido pleural, siendo el reflejo del metabolismo que acontece a dicho nivel.

El derrame paraneumónico se considera complicado cuando la glucosa en líquido pleural es menor de 40 mg/dl.

El nivel de LDH en líquido pleural es un indicador del grado de inflamación pleural, siendo útil en el manejo del derrame paraneumónico (112).

Éste se considera complicado cuando la LDH en líquido pleural es superior a 1000 U/L (113).

E- La biopsia pleural ciega con aguja: está indicada en aquellos casos en que se sospecha que el origen del derrame es tuberculoso o neoplásico. Se contraindica si es un derrame paraneumónico complicado y no se justifica su práctica si se sospecha conectivopatía. En la pleuritis tuberculosa es diagnóstica la primera biopsia en un 50-80% de los casos y una segunda aumenta este porcentaje entre un 10 y un 40%. La presencia de granulomas y, siempre que sea posible, el cultivo de la biopsia permiten el diagnóstico de esta entidad clínica. Sin embargo, en los derrames pleurales malignos la positividad no supera a la lograda con el estudio citológico del líquido, y conjuntamente no superan el 74% (114).

F.- La toracoscopia: es el método de elección en los casos en que tras al menos dos estudios citológicos del líquido y biopsia pleural no se logra el diagnóstico y existe una alta sospecha de origen neoplásico del derrame. Los

resultados de la toracoscopia más la citología del líquido permiten lograr una sensibilidad diagnóstica del 96% en los derrames pleurales malignos.

Algunos autores, incluso, preconizan que se puede obviar la biopsia con aguja ciega en favor de la toracoscopia (115), dependiendo de su disponibilidad, sobre todo si se plantea hacer pleurodesis en el mismo acto. Para ello es importante conocer que el estudio bioquímico del líquido pleural va a ser un buen predictor del rendimiento de la citología, ya que si el pH menor de 7,30 y glucosa menor de 60 mg/dl. la citología es positiva en el 90% de los casos frente al 54% del resto. Ello se explica por la relación existente entre valores bajos de pH y glucosa y extensión de lesiones tumorales en pleura. Idénticos resultados se obtienen en el caso de la biopsia pleural ciega. En estos casos, en que además los resultados del pH y glucosa bajos predicen un escaso éxito de la pleurodesis, estaría poco indicada la realización de la toracoscopia (116,117).

G.- La broncoscopia: en el curso de un derrame pleural está indicada sólo en los casos en que coexista hemoptisis, existan anormalidades radiológicas en el parénquima pulmonar y/ó en los derrames masivos en que se pueda sospechar la existencia de tumor endobronquial.

H.- La biopsia pleural por toracotomía: En desuso debido al desarrollo de la toracoscopia y por tanto de la cirugía endoscópica asistida por vídeo.

1.7 TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO

Obviamente, en todos los pacientes es fundamental el tratamiento antibiótico, elegido mediante antibiograma cuando sea posible, así como un adecuado programa de fisioterapia respiratoria y otras medidas de soporte dirigidas a mejorar la situación funcional del paciente, así como la corrección de otros procesos concomitantes (118, 119,120).

Sin duda, el aspecto más importante en el tratamiento de estos pacientes es el drenaje quirúrgico para evacuar el contenido purulento-necrótico acumulado y conseguir la esterilización y obliteración de la cavidad pleural, permitiendo así una buena movilidad pulmonar (121,122).

Para el tratamiento quirúrgico del empiema existen diferentes procedimientos que se describen a continuación (123, 124,125).

A.- Tubo de toracostomía: los drenajes utilizados son de grueso calibre (24-28 *French*) con múltiples fenestraciones laterales que facilitan el drenaje e impiden su obstrucción. Se conectan a un reservorio con sello de agua y, pasadas unas horas, se conecta a un sistema de aspiración evitando el edema pulmonar post-reexpansión. Deben colocarse en la parte más declive de la cavidad para conseguir la evacuación completa. El drenaje fracasa si persisten los síntomas de toxemia y no existen cambios en la radiografía. Si el líquido es fluido, se puede conseguir la resolución del proceso en 48-72 horas. Si no es así, puede deberse a una defectuosa colocación del drenaje pleural, loculación del empiema u obstrucción del drenaje, por lo que en estos casos se hace necesaria la realización de TAC torácica y emplear otras opciones terapéuticas (126).

El tubo debe colocarse tan pronto como se establezca el diagnóstico (127), ya que tan sólo en 48 horas el empiema puede progresar a estadio fibrinopurulento. Muchos derrames presentan gran cantidad de fibrina y detritus celulares que no pueden extraerse a través del tubo. Asimismo, al

tratarse de una técnica ciega, en algunas ocasiones no se logra dirigir la punta del tubo hacia la colección pleural, lo que lleva a drenajes incompletos sobre todo en casos de derrames loculados (128,129).

Por tanto, el drenaje cerrado de la cavidad no es siempre la solución definitiva. En las infecciones pleurales por aerobios se alcanzan resultados satisfactorios en el 65%, mientras que en casos de infección por anaerobios sólo se resuelven el 25% de los casos (130,131).

No obstante, debe emplearse este método siempre que se necesite con urgencia: mejorar la situación clínica del enfermo, cuando el exudado sea fluido, cuando se evidencie la ausencia de loculaciones y cuando el proceso pleural tenga una evolución inferior a los 3 días (132).

B.- Costectomía parcial: Raramente utilizada, es otra forma de drenaje cerrado y consiste en la resección de fragmentos costales de una a tres costillas, en la parte más declive del empiema, con evacuación completa y desbridamiento de la cavidad, así como lavados de la cavidad con soluciones antibióticas y antisépticas. Finalmente se coloca un drenaje de grueso calibre y se cierra la incisión. Aunque el procedimiento se realiza habitualmente con anestesia general, en algunos casos seleccionados se puede llevar a cabo con anestesia local (133).

Las ventajas de este procedimiento estribaban en la mejor visualización de la cavidad empiemática y la mayor facilidad para realizar un adecuado desbridamiento del exudado fibrinoso organizado. Permite romper los tabiques que loculan el derrame, asegurando de este modo la evacuación completa del mismo, pudiéndose colocar el tubo de forma manual en el lugar más declive de la cavidad pleural (134,135).

C.- Drenaje abierto: Indicado cuando el drenaje cerrado ha fracasado. También se indica en el empiema crónico o cuando se prevé una evolución prolongada hasta la resolución del proceso.

El procedimiento descrito por Eloesser en 1935 (136), modificado años más tarde por Clagett (137) para el tratamiento del empiema postneumonectomía, consiste en la realización de una toracostomía abierta creando una fístula pleurocutánea que permite el drenaje sin necesidad de tubo.

Tiene la ventaja de facilitar un drenaje completo sin necesidad de insertar un tubo, puede ser controlado con facilidad, permite la deambulación y el alta hospitalaria precoz, y posibilita una obliteración gradual del espacio pleural.

Es importante no realizar un drenaje abierto del empiema en fase precoz de su evolución, ya que si las dos hojas pleurales adyacentes al derrame pleural no se han sinequiado por el proceso inflamatorio, la exposición a la presión atmosférica conducirá al establecimiento de un neumotórax abierto.

La evolución de los drenajes abiertos es buena, controlándose la infección casi en la totalidad de los casos (138,139). El cierre definitivo puede ocurrir por segunda intención, o bien ser necesario el cierre quirúrgico simple o con relleno de la cavidad mediante mioplastia u omentoplastia.

D.- Desbridamiento pleural por vídeotoracoscopia: algunos autores defienden su empleo en los casos de empiema loculado (140, 141, 142, 143,144). Su principal ventaja es la posibilidad de desbridamiento de la cavidad con lisis de tabiques y evacuación de material infectado, irrigación y limpieza de la cavidad con liberación pulmonar y colocación del drenaje bajo visión directa. Con esta técnica se evita, en algunos casos, la necesidad de realizar una decorticación (145,146).

Se realiza bajo anestesia general e intubación traqueal selectiva para permitir el colapso del pulmón afectado. Está especialmente indicada en el tratamiento de empiemas en niños (147, 148,149).

E.- Decorticación pulmonar: Está indicada cuando se estima que extirpando la membrana que restringe la expansión pulmonar podrá mejorarse la función ventilatoria del paciente. Antes de establecer si esta práctica está indicada en

un caso determinado, debe considerarse si el engrosamiento pleural podría desaparecer espontáneamente dejando pasar algún tiempo (150,151).

En casos de empiema agudo, la pleura puede llegar a tener un espesor de 1 cm y, sin embargo, al cabo de pocos meses haber regresado hasta una delgada membrana no constrictiva. Se puede erróneamente considerar que una membrana pleural edematosa, de aspecto indurado, sea una capa de tejido fibroso denso que sólo podría solucionarse quirúrgicamente. Los cirujanos cuya experiencia en el tratamiento del empiema agudo es limitada tienen cierta tendencia a considerar que en la mayoría de los casos debe practicarse la decorticación, mientras que en el empiema agudo no es generalmente preciso recurrir a esta técnica cuando se instituye precozmente un tratamiento adecuado (152,153).

Deben observarse ciertos principios fundamentales con el fin de obtener los mejores resultados de la decorticación pulmonar (154,155). La incisión de toracotomía debe respetar al máximo la integridad torácica a fin de que después la movilidad de la pared sea lo más normal posible. Con frecuencia es preferible hacer la incisión a través de un espacio intercostal, aunque en los casos crónicos, con una pared torácica rígida, deberá resecarse una costilla para conseguir un acceso más fácil al espacio intrapleural. En los casos crónicos con notable engrosamiento de la pleura parietal, también deberá extirparse esta rígida membrana a fin de restablecer la movilidad de la pared torácica (156). Deberá extirparse todo el tejido que oblitera el seno costofrénico, de modo que pueda mejorarse la movilidad diafragmática. Se debe tener un cuidado especial en respetar el nervio frénico, que puede encontrarse estrechamente ligado a las zonas mediastínicas de la «corteza» pleural (157,158).

Puesto que no debe practicarse una decorticación en un paciente que se halle todavía en fase séptica o cuya infección pleural no esté quiescente merced al empleo de los antibióticos, resulta permisible, y es generalmente inevitable, penetrar en la cavidad empiemática durante la decorticación (159).

Algunos empiemas bien encapsulados pueden ser resecaos sin que haya contaminación pleural. Sin embargo, si se teme que a causa de la decorticación pueda extenderse la infección a toda la cavidad pleural, se deberá insistir en el tratamiento antibiótico y, en caso necesario, practicar un drenaje quirúrgico previamente a la decorticación (160).

Una vez abierto el tórax y vaciada la cavidad pleural, se iniciará la decorticación incidiendo la «corteza» en el punto donde se refleja de la pared costal anterior o posterior al pulmón. Debe iniciarse la disección del pulmón allí donde la corteza aparezca menos intensamente adherida a la pleura visceral. Suele ser más fácil extirpar primero la capa más gruesa, teniendo en cuenta que quedarán otras membranas más firmes, que podrán resecaarse al final de la decorticación a fin de conseguir la máxima expansión pulmonar. A no ser que se resequen todas las finísimas membranas adheridas a la pleura visceral, no se conseguirá la máxima expansión del pulmón. Puede haber membranas de tipo conectivo casi transparentes, que limitan la expansión pulmonar. Cuando el pulmón esté totalmente libre de su coraza, el aspecto grisáceo del pulmón no ventilado cambia a la coloración rosada del parénquima aireado. Si no se consigue un buen plano de despegamiento entre la corteza y la pleura visceral y se producen numerosas efracciones en la superficie pulmonar por las que se escapa el aire, es mejor no insistir en practicar una decorticación completa, ya que la presencia de un número elevado de escapes aéreos persistentes puede hacer fracasar toda la intervención (161).

En la decorticación ideal, la corteza puede eliminarse del pulmón sin quitar mucho de la pleura visceral (162); en la práctica, la parte más externa de la pleura visceral puede eliminarse en áreas junto con la corteza sin necesariamente provocar un importante escape de aire a partir del pulmón (163,164). Para hacer la decorticación es preferible practicar una disección cortante. Si se hace disección roma en algunas zonas, puede utilizarse para ello pequeñas bolas de gasa, ejerciendo una presión muy delicada en dirección a la corteza y no a la pleura visceral. Si no se hace así, pueden producirse importantes lesiones en el parénquima pulmonar, cuyo resultado son grandes pérdidas de aire (165).

Es imprescindible establecer un buen drenaje postoperatorio. La mayoría de los cirujanos colocan un tubo de drenaje basal posterior y otro apical anterior. Es aconsejable conectar los drenajes a un sistema aspirativo, pero lo mejor será que al principio la presión negativa ejercida sea muy leve para permitir el cierre temprano de las zonas de escape aéreo. Sin embargo, esto es siempre motivo de discusión y algunos cirujanos son partidarios de utilizar desde el principio altas presiones negativas (166). La mortalidad de esta técnica llega al 10% en algunas series (167).

El éxito de la decorticación depende fundamentalmente de la capacidad del parénquima pulmonar de reexpandirse una vez se ha liberado de la pleura visceral. En ocasiones se asocia a resección de parénquima pulmonar cuando se estima que éste no es viable. Samson (156) describió en 1971 la técnica de empiemectomía, que consiste en la extirpación completa de la bolsa de empiema sin su apertura, lo que teóricamente impide la contaminación de la cavidad. En la práctica, sin embargo, normalmente se procede a la apertura de la bolsa, evacuación de su contenido y decorticación pulmonar.

Esta intervención se debe realizar en enfermos en los que la infección pleural no ha podido ser controlada con otros medios, ya que este procedimiento elimina el largo período de resolución mediante drenaje abierto (168).

F.- Toracoplastia: sólo se debe realizar si es absolutamente imprescindible. Únicamente está indicada en algunos casos seleccionados en los que la presencia de un proceso pulmonar subyacente va a impedir la reexpansión parenquimatosa (169). No obstante, la posibilidad de rellenar la cavidad mediante una transposición muscular u omentoplastia ha dejado esta técnica prácticamente obsoleta (170, 171,172).

Hace algunos años, los pacientes con un empiema que no respondía a la decorticación eran sometidos a toracoplastia, que conllevaba la resección de pleura parietal y pared costal, acompañada a veces de musculatura intercostal (técnica de Schede) (81), convirtiéndose en una intervención muy mutilante para el enfermo.

G.-Fibrinolíticos: su empleo en la cavidad pleural representa una alternativa a la decorticación en algunos derrames pleurales loculados en los que ha fracasado el drenaje cerrado (173). Los dos fibrinolíticos más empleados son la estreptoquinasa (174,175) y la uroquinasa (176). Su objetivo es conseguir la lisis de los lóculos pleurales. Aunque algunos autores les reconocen una eficacia similar (177), tuvo más aceptación el empleo de uroquinasa ya que la estreptoquinasa podía estimular el sistema inmunitario y provocar reacciones alérgicas (178, 179). Sin embargo, con el desarrollo de estreptoquinasas purificadas a partir de 1980, estos problemas han disminuido significativamente.

La pauta de administración de los fibrinolíticos no está estandarizada. Tras su instilación intrapleural se clampa el drenaje unas 4 horas durante las cuales el paciente realiza cambios posturales frecuentes para que el fibrinolítico alcance toda la cavidad pleural. La administración de enzimas fibrinolíticas en la cavidad pleural no tiene efecto en parámetros de la coagulación (180,181).

Los resultados ofrecidos por las distintas series han mostrado su eficacia en el 90% de los casos, sin aparición de complicaciones significativas. Se emplean drenajes de pequeño calibre (8 French), colocándose uno o varios en función del número de lóculos a drenar. La eficacia oscila entre el 72% y 92% según las series (182).

HIPÓTESIS DE TRABAJO

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hipótesis de trabajo bajo cuya consideración hemos planteado esta tesis doctoral se puede resumir en que **el tratamiento mediante pleurofibrinólisis con uroquinasa puede resultar igual o más eficaz que el desbridamiento y/o decorticación en el tratamiento de la fase subaguda del empiema pleural y de otros derrames pleurales complicados.**

Un factor todavía controvertido en la realidad de la Cirugía Torácica es el momento apropiado para tomar una decisión quirúrgica en el tratamiento del derrame pleural complicado (183,184).

Por ello hemos planteado un seguimiento de larga evolución realizando un estudio comparativo entre la liberación pulmonar quirúrgica y el uso de agentes fibrinolíticos. El modelo del estudio se verá en el apartado de metodología (185).

Nos planteamos por tanto varios objetivos que intentan contestar a una serie de interrogantes (186,187):

- Indicaciones del uso de agentes fibrinolíticos
- Indicaciones de la decorticación
- Eficacia de los agentes fibrinolíticos (188)
- Comparación entre ambas técnicas en apartados como morbilidad, gasto hospitalario, estancia, *etc.*
- Extrapolación de resultados y por tanto de conclusiones.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

3. MATERIAL Y METODOS

3.1. MODELO DEL ESTUDIO

Planteamos dos grupos de pacientes con un tamaño muestral superior a $n = 65$ - cada uno de ellos - para poder ser estadísticamente significativo. El grupo A correspondería a la alternativa quirúrgica, básicamente la videotoracoscopia, frente al uso de la uroquinasa en el grupo B.

En nuestro centro se autorizó el uso de agentes fibrinolíticos- en concreto de la uroquinasa- a partir del año 1997. Hemos homogeneizado el grupo de fibrinólisis sólo con el uso de uroquinasa y con un cómputo total de nueve dosis (3 por día) para no introducir variables no deseadas.

Existiendo en la literatura revisiones sobre el uso de agentes fibrinolíticos consideramos ético un estudio aleatorizado frente al desbridamiento quirúrgico, por ello y debido a que se ha efectuado un estudio prospectivo de varios años de evolución creemos nos permite comparar el tratamiento quirúrgico del derrame pleural complicado frente la posibilidad de utilización de agentes fibrinolíticos.

Elaboramos para ello un protocolo de actuación que creemos que puede ser de utilidad debido a la amplitud de la serie y al seguimiento de la misma.

3.2. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

La evolución natural del empiema puede ser dividida en cuatro estadios, muchas veces no claramente definidos (72)

El estadio I, es aquel en que el líquido de la cavidad pleural presenta características de un exudado, con un líquido pleural fluido y un recuento leucocitario bajo ($\text{ph} > 7,20$; glucosa > 40 mgr. /dl (2,2 nmol. /l) sin presencia de tractos fibrosos, líquido libre y no tabicado.

En el estadio II, el líquido es más viscoso y turbio, fibrinopurulento. Puede ser precoz: ausencia de pus espeso ($\text{ph} 7,0 - 7,20$, glucosa > 40 mgr. /dl.) o bien tardío con presencia de pus espeso ($\text{ph} < 7,0$; glucosa < 40 mgr./dl.), líquido encapsulado pero no tabicado.

El estadio III empieza a presentar elementos fibroblásticos y a formar septos fibrosos intrapleurales finos, creando de este modo las cavidades multiseptadas que son el principal problema para el drenaje de los empiemas.

El estadio IV, es cuando estos mismos septos fibrosos se organizan, pasando a ser formados por una red de fibroblastos bien organizada y neovascularizada, presentando sus paredes engrosadas, con una corteza pleural con infiltración fibroblástica, atrapamiento del pulmón y limitación de la movilidad del mismo. (189)

El tratamiento de los empiemas pleurales, se realiza a través de la terapéutica antibiótica y del vaciamiento del contenido intrapleural (190,191). En el estadio I, muchas veces la simple utilización del drenaje pleural es suficiente para la limpieza de la cavidad. Sin embargo cuando llegamos al estadio II y obviamente en el III con mayor gravedad, los septos de fibrina nos impiden la correcta limpieza de la cavidad, siendo entonces necesario practicar alguna terapéutica alternativa (192,193).

Algunos autores consideran entonces la necesidad de la toracotomía, para la práctica de desbridamiento y decorticación pleuropulmonar (194).

Con el fin de mejorar las tasas de éxito, acortar el tiempo de drenaje, evitar y solventar la multiloculación se ha propugnado la instilación de agentes fibrinolíticos en el espacio pleural (195).

El primero en utilizarse en 1949 (196) fue la estreptoquinasa, la cual es una proteína bacteriana (producida por el estreptococo grupo C) que forma un complejo con el plasminógeno produciéndose un cambio estructural que activa la plasmina. Este complejo, en ocasiones, induce una respuesta de anticuerpos que explica las reacciones febriles y alérgicas, aunque no se han observado complicaciones hemorrágicas con su uso intrapleural.

Posteriormente, en 1972, se utilizó la uroquinasa, otro agente fibrinolítico con poder de activar la conversión del plasminógeno en plasmina y ésta a su vez romper las cadenas de fibrina. Su vida media plasmática es de unos 20 minutos y su principal metabolismo es hepático.

En 1973, Dubois et al (197) describen el uso de uroquinasa en el drenaje de un hemotórax a través de un tubo de drenaje convencional con buenos resultados. Posteriormente, en 1987, Vogelzang et al (198) comunicaron, con éxito, el drenaje de 2 hematomas extravasculares infectados insertando catéteres de pequeño calibre (12 - 14 F) y sucesivas instilaciones de uroquinasa a su través.

La evolución natural de un derrame paraneumónico transcurre a lo largo de una serie de etapas, que no están estrictamente delimitadas: exudativa, fibrinopurulenta y organizativa. De acuerdo con esto se van sucediendo modificaciones de las características macroscópicas del líquido (de seroso a aspecto purulento), bioquímicas (pH, glucosa, LDH, recuento leucocitario) y microbiológicas (147).

Cuando se entra en la fase fibrinopurulenta se van estableciendo cifras altas de LDH (por encima de 1000 U/L), descenso del pH (por debajo de 7,20), descenso de la glucosa (por debajo de 40 mg/dl.) y predominio de los polimorfonucleares en el recuento leucocitario (191,200).

A su vez, como consecuencia de las alteraciones de tipo inflamatorio se produce un aumento en los depósitos de fibrina, por aumento de la conversión de fibrinógeno en fibrina e inhibición de su proteólisis. Lo que favorece que se establezca engrosamiento pleural, formación de tabiques de fibrina que tienden a locular el derrame y crear celdas independientes (201).

Estas tabicaciones impedirán el correcto drenaje a menos que las destruyamos enzimáticamente mediante el uso de fibrinolíticos intrapleurales (siempre que no sea demasiado tarde y se haya establecido la fase organizativa) o con métodos quirúrgicos (videotoracoscopia, toracotomía). De tal forma, abogamos por tomar una enérgica y rápida acción terapéutica cuando el derrame se encuentre en esta fase antes de que sea demasiado tarde, iniciando el uso de fibrinolíticos intrapleurales (202,203).

En lo que se refiere al uso de fibrinolíticos en el tratamiento de los derrames pleurales, su uso se ha extendido a los derrames pleurales loculados y/o multiloculados (derrames pleurales paraneumónicos, tuberculosos, exudados de causa abdominal, exudados secundarios a cirugía abdominal y torácica, empiemas bacterianos y tuberculosos) y hemotórax (204, 205, 206, 207,208).

La estreptoquinasa y la uroquinasa son proteínas fibrinolíticas que han demostrado su eficacia en procesos trombóticos como el infarto de miocardio y el tromboembolismo pulmonar. Estas sustancias estimulan la conversión del plasminógeno endógeno en plasmina, que es una enzima capaz de hidrolizar la fibrina (209).

La estreptoquinasa es un polipéptido de cadena única de 48.000 daltons que se obtiene de los cultivos purificados de estreptococo beta hemolítico. Presenta una vida media de 30 minutos y no posee actividad enzimática conocida,

actuando mediante la unión de forma equimolar al plasminógeno, el cual convierte otras moléculas de plasminógeno en plasmina, la primera aplicación fue efectuada por Tillet y Sherry en 1949 (196). La administración " in situ " de este fibrinolítico permite la ruptura de los septos fibrosos intrapleurales que impiden el correcto drenaje de los empiemas.

Sin embargo, esta nueva indicación comportó un aumento de reacciones adversas especialmente de tipo alérgico, anafilaxia, fiebre y hemorragia, (210,211) las cuales provocaron que a finales de los 80, se propusiera como alternativa la utilización de la uroquinasa que fue utilizada por Vogelzang en 1987 por primera vez. Ésta es un agente fibrinolítico que se obtiene de la orina humana purificada y del cultivo de células tubulares renales. Presenta dos cadenas con 54.000 y 33.000 daltons y una vida media de 10 minutos, resultando mucho más cara que la estreptoquinasa, siendo metabolizada por el hígado.

Como se ha comentado previamente para comprender el papel de estos dos agentes es necesario tener en cuenta que en los exudados pleurales se va a producir un incremento de la coagulación y una disminución de la actividad fibrinolítica, algo ya descrito en el síndrome del distress respiratorio del adulto. Esta actividad que depende en su mayor parte del plasminógeno es indetectable en los exudados pleurales.

Ésto no se debe a que exista una cantidad insuficiente de plasminógeno o activador del plasminógeno sino que se ha demostrado la presencia de un inhibidor del activador del plasminógeno que actuaría interfiriendo con la fibrinólisis. Se trata de una IgG anti activador del plasminógeno presente en sangre normal, que puede penetrar en los exudados como consecuencia del daño endotelial.

Existe otro inhibidor, producido por la placenta y por los macrófagos, que no se detecta en sangre normal, y cuya presencia en el líquido pleural, no esta bien definida.

Otro mecanismo que entorpece la fibrinólisis es la inhibición del plasminógeno; sin embargo no se han encontrado diferencias entre trasudados y exudados. Adicionalmente, en la pleura inflamada se forma fibrinógeno, se estimulan los fibroblastos y el depósito de colágeno, y se produce un acumulo de fibronectina en el espacio pleural.

Tillet y Sherry fueron los primeros autores que aplicaron agentes fibrinolíticos en un empiema aunque su uso no fue universalmente aceptado debido a la aparición de complicaciones hematológicas y alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas. Posteriormente se introdujo el uso de la uroquinasa que posee el mismo efecto que la estreptoquinasa sobre los septos fibrosos pero a diferencia de ésta no tiene capacidad antigénica y por tanto se evitan las reacciones alérgicas, apreciándose buenos resultados en la resolución de los empiemas (77 - 92 %). (210,212).

Actualmente se utiliza estreptoquinasa purificada, sin el lastre de los efectos secundarios antes descritos (206)

Si se evalúan los riesgos y los costes que supone la utilización de este tratamiento respecto a la intervención quirúrgica., la relación coste-beneficio que se obtiene con este tratamiento es muy favorable.

Por ello, la Unidad de Cirugía Torácica del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (C.H.U.V.I.) - coordinada por el Facultativo Especialista de Área en Cirugía Torácica D. Jesús Albort Ventura - ha decidido elaborar un protocolo de utilización de los agentes fibrinolíticos en el tratamiento de los derrames pleurales complicados.

La finalidad de este protocolo será establecer unas indicaciones y unas pautas de administración muy concretas, de modo que se eviten errores de administración o falsas indicaciones.

La mayoría de los autores han considerado el fracaso del drenaje mediante tubo de toracostomía (débito escaso, ausencia de resolución radiológica) como el momento más adecuado para iniciar el tratamiento fibrinolítico (80).

Algunos autores han propuesto la detección de septos y loculaciones mediante técnicas de imagen como indicación de tratamiento fibrinolítico (181).

En nuestro estudio vamos a definir las siguientes indicaciones:

- Empiema pleural tabicado.
- Derrame pleural loculado.
- Hemotórax postoperatorio o traumático (74, 213). Excluiremos los pacientes en que se haya efectuado resección pulmonar de cualquier tipo, puesto que aunque no es un propósito del trabajo actual, quisiéramos tener la posibilidad de comparar la repercusión funcional del tratamiento, en trabajos posteriores, sin el sesgo de la resección pulmonar efectuada.

La ocupación pleural deberá tener repercusión clínica (hipoxemia, disnea, dolor torácico o cuadro infeccioso). Puede haberse intentado previamente el drenaje mediante inserción de un tubo pleural, sin conseguir una evacuación conveniente. El drenaje mediante catéter del tipo 8-14 F constituye una alternativa interesante en el tratamiento de las colecciones pleurales loculadas (204).

En los pacientes con hemotórax se debe cumplir:

- Ausencia de indicación de toracotomía (que se establece por la repercusión hemodinámica del sangrado)
- Plazo mínimo tras la cirugía o el traumatismo de cinco días.

En los pacientes con empiema la evolución no debe ser superior a las cuatro semanas.

Antes de ser incluido en el protocolo debe efectuarse:

- Radiología de tórax.
- Hemograma y pruebas de coagulación.
- Bioquímica sanguínea.

Para conocer la probabilidad de la evolución del derrame pleural deberemos efectuar un estudio del líquido pleural por toracocentesis con realización de:

- pH.
- Cultivo y Gram.
- Bioquímica (glucosa, proteínas y ADA).
- Citología.
- BAAR y Lowenstein.

Si reúne criterios de empiema:

- Ecografía torácica ó
- TAC torácica

Si el paciente es portador de un drenaje previo se decidirá la inclusión aleatoria en el grupo del tratamiento quirúrgico o fibrinolítico cuando el débito sea inferior a 50 ml/ 24 horas y ante la falta de resolución del proceso tanto clínico como radiológico.

Será de elección, siempre que sea posible, que la colocación del drenaje percutáneo previo halla sido bajo control de imagen por parte de Radiología Intervencionista antes de la instauración de la terapéutica que corresponda.

3.3. CONTRAINDICACIONES

Definiremos dos grandes grupos:

3.3.1. ASOLUTAS

- * Hemorragia interna activa.

- * Accidente cerebrovascular reciente (dos meses previos) u otro proceso intracraneal activo.

- * Fístula broncopleural.

- * TB (144).

3.3.2. RELATIVAS

A. Mayores

- * Intervención torácica mayor en los cinco días previos al tratamiento.

- * Hemorragia gastrointestinal reciente o importante.

- * Traumatismo torácico reciente (menos de cinco días).

- * HTA severa (sistólica > 200 o diastólica > 100).

B. Menores

- * Pequeños trombos recientes, incluyendo la resucitación cardio-pulmonar.

- * Fibrilación auricular con trombos auriculares.

- * Endocarditis bacteriana.

- * Defectos de coagulación, incluyendo los asociados a hepatopatía o nefropatía severa.

- * Embarazo.

- * Retinopatía diabética hemorrágica.

3.4. TÉCNICA DE COLOCACIÓN Y MANEJO

En la sala de Radiología Intervencionista, se identifica y configura la anatomía del derrame pleural, que precisa de drenaje, por medios de imagen (ecografía y/o tomografía axial computerizada), ya que se trata de derrames loculados y/o tabicados no obedeciendo su distribución las leyes físicas que rigen a los derrames pleurales libres típicos (214,215).

El paciente es colocado en la óptima posición (sedestación, decúbito prono, decúbito supino, decúbito lateral) para facilitar el procedimiento. Bajo condiciones asépticas adecuadas (desinfección de la piel con iodo povidona), y elegido el lugar de punción más conveniente (el más declive del derrame pleural y/o en la loculación más grande o más declive, si es que éste es multiloculado) se infiltra la piel, tejido subcutáneo, planos aponeuróticos, musculares y pleura parietal con 5 - 10 ml de lidocaína al 1 % (216).

Posteriormente se realiza punción con aguja tipo Chiba de 7,5 cm de largo y calibre 22 G, para la extracción de muestras de líquido pleural para la determinación de glucosa, proteínas, LDH, ph, recuento y fórmula, hematocrito, estudio citológico, estudio microbiológico (tinción de Gram, cultivo en medio aerobio y anaerobio, baciloscopia y cultivo de Lowenstein) y determinación del dímero D - en nuestro estudio sólo se ha efectuado en dieciséis pacientes - si se va a efectuar fibrinólisis intrapleural, para valorar la actividad fibrinolítica en el líquido pleural (182,217).

Se practica una pequeña incisión cutánea con bisturí (5 mm.) seguida de disección roma de los planos musculares y aponeuróticos hasta llegar al plano pleural parietal. Mediante punción en paralelo y bajo control ecográfico se implanta un catéter trócar *pig-tail* de 20 cm de longitud, con un orificio distal y 6 laterales y un calibre que puede variar de 8 a 12 F (218,219).

Una vez ubicado el catéter en el lugar correcto, se procede a la aspiración mediante jeringa de todo el líquido pleural posible y posterior conexión a un sistema de sellado hidráulico y presión negativa de 20 cm de agua.

La retirada del tubo se efectuará cuando por ecografía o radiología convencional se demuestre la resolución completa del derrame pleural y cuando el débito a través del mismo sea escaso en las últimas 24 horas (en torno a 50 ml).

Si persiste la imagen de derrame pleural y el tubo está permeable, comprobándose al instilar con facilidad suero fisiológico con una jeringa y recuperándolo posteriormente, habrá que descartar la presencia de enclaustramiento pulmonar, bien por extensa invasión tumoral, bien por formación de una coraza de fibrina y colágeno, como puede ocurrir en los empiemas muy evolucionados (más de 3 semanas de evolución) ó bien por obstrucción bronquial que impida la reexpansión pulmonar.

El principal inconveniente de estos tubos, viene determinado por su obstrucción debido a la naturaleza viscosa y/o coagulada del material que a veces es drenado, como ocurre en algunos empiemas y hemotórax. Esta complicación es observada en el 10-30% de los casos según algunos autores (220,221).

Hay que tener en cuenta que la velocidad de drenaje en estos catéteres percutáneos es más lenta dado el menor diámetro interno y el casi siempre aumento de la densidad del líquido a drenar (caso de empiemas purulentos y hemotórax coagulados) (222).

Para evitar esta complicación se recomienda lavar el drenaje periódicamente con 20-30 ml de suero fisiológico y usar fibrinolíticos intrapleurales para licuar el material a drenar. Otras complicaciones menores descritas con estos tubos son la infección de la piel que rodea al tubo, enfisema subcutáneo e hidroneumotórax (223).

No obstante, tienen una serie de ventajas ya que son más sencillos de colocar, precisando un menor adiestramiento quirúrgico, disminuyendo la morbilidad para los pacientes (218,219). Dado que su colocación se efectúa en tiempo real, bajo control tomográfico o ecográfico, ofrece más seguridad y permite un emplazamiento correcto, lo más declive posible, para facilitar el drenaje pleural. Esto adquiere gran importancia cuando la colección pleural está loculada y no guarda una distribución normal.

Para los pacientes estos pequeños tubos les ofrecen mayor confort al ser menos molestos e indoloros. Al ir conectados mediante una llave al sistema de aspiración y sellado se facilitan ciertas maniobras como su desconexión, la deambulación del paciente en ciertos momentos, valorar la resolución del derrame pleural, efectuar ciertos procedimientos intrapleurales como la fibrinólisis y la evacuación ambulatoria de ciertos tipos de derrames pleurales malignos o crónicos benignos. Así mismo, la retirada de estos catéteres percutáneos es más simple.

Creemos que no cabe duda, de que el planteamiento más adecuado en el tratamiento de los derrames pleurales paraneumónicos complicados, empiemas y hemotórax, es el drenaje de los mismos. Éste, hasta la actualidad, habitualmente se viene realizando mediante la colocación de tubos torácicos de 24 a 28 F, oscilando sus tasas de éxito entre el 18% y 91% (72,189).

Cuando fallan estos tipos de drenaje, la videotoracoscopia más desbridamiento y toracotomía con decorticación pleural suelen ser los pasos subsiguientes (224,225).

Con el fin de disminuir el tiempo de drenaje, realizar un desbridamiento enzimático de los septos y evitar secuelas posteriores, cada vez son más los autores que aconsejan el uso de agentes fibrinolíticos intrapleurales (estreptoquinasa, uroquinasa) a través de los tubos de drenaje (204,207) y éste es el planteamiento de este proyecto.

3.5. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Efectuaremos la colocación de un catéter no mayor de un 12 F único bajo guía radiológica en el lóculo de mayor tamaño, colocado por ayuda ecográfica o por tomografía axial computarizada en los empiemas en fase III o bien en los empiemas en fases I y II con mala evolución tras fracaso del drenaje con calibres como pueden ser del 28 F (198).

En el acto de colocación, evacuación del derrame al máximo y conexión a un sistema de aspiración de - 20 cm de agua con posterior administración a través del drenaje torácico de uroquinasa (226).

Para preparar la solución de uroquinasa se procederá a reconstituir el contenido de cada vial con una pequeña cantidad de disolvente, utilizando suero, evitando la formación de espuma. Una vez reconstituidos los viales precisos para la dosis a administrar, se procederá según el régimen de bolus o de perfusión continua. El vial de 100.000 UI y de 250.000 UI de uroquinasa puede reconstituirse a partir de una cantidad mínima de 1-5 ml de disolvente. La velocidad de infusión se ajustará al régimen de dosificación requerido.

Aplicaremos 100.000 UI cada 8 horas durante tres días y posteriormente a cada instilación se efectuará un clampaje del drenaje durante 4 horas indicando al paciente la conveniencia de movilización en la cama, la sedestación o incluso la deambulación si fuera posible.

El catéter se conecta al sistema cerrado bajo sello de agua y aspiración de -20 cm. de agua. El catéter se puede irrigar 2 o 3 veces al día con 30-50 ml de suero fisiológico en cada irrigación

Este tratamiento se podría repetir hasta el drenaje completo de la colección según se aprecia en las radiografías PA y lateral que se efectúan a diario. Se considera - en líneas generales - que es apropiado un mínimo de 3 días y un máximo de 8 días (208). Sin embargo en nuestro estudio no sobrepasaremos las

nueve dosis para poder homogeneizar el grupo de estudio y excluirémos del mismo a aquellos pacientes en que no hayamos podido aplicar esta normativa.

Se efectuarán determinaciones de la coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de protrombina, fibrinogeno, y PDF) así como determinación del hematocrito cada día. Los signos vitales del paciente se monitorizan rigurosamente cada hora durante las primeras 6 horas después de la instilación y se registran todas las molestias específicas del paciente que pudieran tener relación con el tratamiento establecido.

3.6. SEGUIMIENTO

La existencia de lisis sistémica puede ser adecuadamente documentada mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada, el tiempo de protrombina, la disminución del fibrinógeno, el aumento de los productos de degradación de la fibrina (D-dímero) o del fibrinógeno (PDF).

Para valorar el efecto sistémico de la plasmina sobre el fibrinógeno es necesario añadir iniprol a la muestra para que la presencia del activador – en nuestro caso uroquinasa – “in vitro” no influya sobre la concentración de fibrinógeno (100 ó 500 UIK/ml. de sangre pueden ser suficientes). El método aconsejado para conocer la concentración de fibrinógeno coagulable es el Von Clauss.

Como consecuencia del tratamiento con uroquinasa, activador directo del plasminógeno plasmático y del fijado a las mallas de fibrina, se genera plasmina, tanto en la fase líquida (plasma) como en la sólida (fibrina). Consecuencia de la primera es la formación de productos de degradación del fibrinógeno y de la proteólisis del fibrinógeno, factor V y VII. La plasmina circulante altera la función plaquetaria y la interacción de la plaqueta con el factor de Willebrand.

La finalidad del tratamiento con uroquinasa es la digestión o lisis de la fibrina lo que inducirá la formación de productos de su degradación, como son el D-dímero y los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) siendo éstos, por tanto, los indicadores de la actividad fibrinolítica.

Las alteraciones de la hemostasia durante el tratamiento con uroquinasa son dosis dependiente y únicamente se detectan en tratamientos prolongados (larga duración). Si el nivel de fibrinógeno es superior a 100 mg/dl. existe suficiente fibrinógeno, por lo que el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de trombina reflejan con exactitud el estado de coagulación y pueden utilizarse para el control de la terapéutica.

Se aconseja que el fibrinógeno sea determinado por el método de Clauss, seriadamente, con el fin de comprobar que los niveles no sean inferiores a 80 mg/dl. Concomitantemente debe utilizarse el método de Ellis, según el cual los valores deben ser mantenidos por encima de 100 mg/dl para evitar complicaciones hemorrágicas.

Durante el tratamiento deberían descender los niveles de plasminógeno y __ antiplasmina. El descenso de __ antiplasmina, particularmente por debajo del 30%, es un buen indicador de haber alcanzado niveles terapéuticos eficaces, pero también advierte del posible riesgo de complicaciones hemorrágicas. Las dosis de uroquinasa deben estar supeditadas a que la prolongación del tiempo de trombina se conserve entre 1,5 veces e inferior a cinco veces el valor basal.

Para prevenir la posible aparición de complicaciones secundarias por la instilación de uroquinasa, es necesario tener en consideración la historia completa, examen físico y pruebas de laboratorio del paciente que permiten descartar posibles alteraciones de la hemostasia o lesiones orgánicas que puedan implicar riesgo hemorrágico.

El tratamiento fibrinolítico se administrará con supervisión y monitorización preestablecida por el clínico y el laboratorio.

Se evitará cualquier procedimiento invasivo no necesario. Si se efectúa una venopunción se realizará con aguja del calibre 22 o menor. Si la punción arterial es absolutamente necesaria se utilizará la arteria braquial o radial.

En caso de que se estuvieran administrando anticoagulantes, se aconseja su suspensión antes de instaurarse el tratamiento fibrinolítico y se valorará el tiempo de coagulación de sangre total, el cual debe ser inferior a 18 minutos. El tiempo de tromboplastina parcial activada debe ser inferior a 45 segundos y el tiempo de protrombina debe ser inferior a 20 segundos.

Debido a que se procede a una instilación local (pleural) de uroquinasa no será necesario mantener al paciente en reposo estricto como sería el caso de una perfusión endovenosa.

Pueden asociarse fármacos al régimen terapéutico establecido, pero nunca debe añadirse medicación alguna en el frasco que contiene la uroquinasa.

Durante la primera instilación debería verificarse cada hora el pulso, la temperatura, la frecuencia respiratoria y la presión sanguínea, posteriormente cada ocho horas coincidiendo con las siguientes instilaciones.

Las hemorragias severas en pacientes tratados con uroquinasa intrapleural son excepcionales. Sin embargo, ello no excluye la rigurosidad en los criterios de selección de los pacientes y que se cumplan las normas de tratamiento señaladas. En un pequeño número de los enfermos tratados, pueden aparecer hemorragias de escasa intensidad. En caso de hemorragias en lugares accesibles no es preciso interrumpir el tratamiento con uroquinasa. Se aplicará compresión manual si es abordable la zona de hemorragia, manteniéndola hasta que se tenga absoluta seguridad de que se ha detenido completamente la extravasación de sangre.

Si se produjera una hemorragia grave con shock hipovolémico en un lugar no accesible, se debe interrumpir el tratamiento y aplicar una perfusión con expansores de plasma, evitando los dextranos, los cuales potencian la acción fibrinolítica de la uroquinasa.

En caso de tener que recurrir a la transfusión de sangre o plasma fresco, hay que administrar previamente un tratamiento por vía endovenosa de 4 gr de ácido épsilon-amino-caproico o bien 1 gr endovenoso de ácido tranexámico para inhibir el estado lítico generalizado, pues con la sangre o el plasma fresco se aporta plasminógeno lo que podría incrementar la hemorragia si el activador estuviera en circulación, favoreciendo la conversión de aquél a plasmina, y por tanto agravarse el estado lítico general.

Si el tiempo transcurrido desde la interrupción de la administración de uroquinasa es superior a 50 minutos, tales medidas no son necesarias, ya que la vida media de aquélla en circulación es de 15 minutos.

Se efectuarán determinaciones diarias de radiología torácica convencional y hemograma con estudio de coagulación con especial interés en la determinación de la actividad fibrinolítica a través del dímero D, o bien a través de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF).

El criterio de retirada del drenaje será según la pauta habitual: ausencia de fuga aérea o bien débito inferior a 50-100 ml/ 24 h con correspondencia de mejoría clínica y radiológica. El estudio se complementa con realización de tomografía axial computarizada y/o ecografía previos a la retirada del catéter.

El control en Consulta Externa se realizará a los 7-10 días del alta hospitalaria mediante anamnesis, exploración física, analítica con determinación de hemograma y los parámetros de la coagulación ya descritos anteriormente. También se acompañará de radiología convencional postero-anterior y lateral, y con la realización de por lo menos un estudio ecográfico o de una tomografía axial en el control efectuado, repitiéndose dicho estudio, a criterio del facultativo según el grado de resolución del proceso. En todos los pacientes se efectúan radiografías de seguimiento cada mes durante tres meses tras la conclusión del tratamiento (207).

3.7. ESTUDIO ESTADISTICO

3.7.1. CONCEPTO

Globalmente, se diferencian dos grandes aspectos: la estadística descriptiva y la estadística inferencial. La estadística descriptiva se encarga de organizar, ordenar, presentar y sintetizar datos de forma científica. La estadística inferencial comprende las bases lógicas mediante las que se establecen conclusiones en relación con poblaciones, obteniendo los resultados a partir de muestras extraídas de dicha población. Esta parte de la estadística se fundamenta en la teoría probabilística, y trabaja con los datos que le proporciona la estadística descriptiva. Constituye el apartado fundamental en Medicina y por tanto de este proyecto (227).

Vamos a describir una serie de parámetros que permitirán la comprensión del análisis de resultados.

3.7.2. TIPOS DE VARIABLES

Las variables son las características que se miden al realizar un estudio epidemiológico. Los valores que toman estas variables se denominan datos.

Existen dos tipos de variables:

-**Variables cualitativas:** Tienen valores no numéricos que se expresan por medio de categorías. Cuando la variable sólo puede tomar dos valores opuestos y excluyentes se denomina dicotómica.

-**Variables cuantitativas:** toman valores numéricos. Se clasifican en variables discretas y variables continuas.

Las variables cuantitativas pueden transformarse en cualitativas formando categorías según el valor que tome la variable, lo que supone una pérdida de información. Por ello, es preferible trabajar con variables cuantitativas.

3.7.3. TABULACIÓN DE DATOS

El primer paso para realizar un estudio estadístico es la presentación de los datos recogidos en tablas.

La tabla debe organizar los datos de forma concisa y comprensible. Deben indicarse los valores totales de las variables, así como el tipo de medida que representan (mg/Kg de peso/día, grados centígrados, *etc.*) (228).

En nuestro proyecto de investigación hemos efectuado una base de datos en formato Access 2000. En él hemos procurado establecer una relación de variables cualitativas y cuantitativas que sobrepasan, en nuestra opinión, los objetivos del estudio presentado en el momento actual pero que creemos podrán sentar las bases para futuros estudios realizados por este grupo de trabajo o por otros.

3.7.4. MEDIDAS DE LOCALIZACIÓN O DE CENTRALIZACIÓN

Indican alrededor de qué valores se agrupan los datos de la distribución. Describiremos los siguientes:

Media aritmética: Para variables cuantitativas. Es el valor promedio. Aunque es de fácil manejo, se ve muy influenciada por los valores extremos. Se trata de un valor único. No tiene por qué coincidir con un valor de la variable en la distribución estudiada. En la distribución normal, coincide con la mediana y la moda.

Mediana: Para variables cuantitativas . Se trata del valor que ocupa la posición central de la distribución una vez ordenados sus datos de mayor a

menor, de manera que deja el mismo numero de observaciones por encima y por debajo. Se trata de un valor único. Aunque es de difícil manejo matemático, se prefiere a la media en el caso de distribuciones asimétricas. No se afecta por los valores extremos de la serie, por lo que es útil en distribuciones dispersas.

Moda: Es el valor más frecuente de la serie. Frente a lo que ocurre con la media y la mediana, puede existir más de una moda. La moda siempre coincide con uno o varios de los valores de la variable.

Percentiles: Se denominan percentiles a los 99 valores que dividen la distribución ordenada en 100 partes iguales. Así, el P67 deja a su izquierda el 67% de las observaciones.

En el caso de variables cualitativas no se usan medias, medianas ni modas, sino proporciones, razones y tasas.

En una proporción, el numerador no está incluido en el denominador, mientras que sí lo está en las tasas. Por ejemplo, la proporción entre hombres y mujeres en una clase es de $50/100=0.5$ (50 hombres y 100 mujeres). Sin embargo, la razón de hombres en la población es de 0.33 (50/150).

Otra medida de localización para estos casos es la tasa, que se trata de una razón en función del tiempo.

3.7.5. MEDIDAS DE DISPERSIÓN

Indican si los valores de una distribución se encuentran muy agrupados ó no en torno a un valor central.

Describiremos los siguientes:

Rango o recorrido. Su valor es muy relativo, ya que se basa solamente en los dos valores extremos.

Desviación media . Es la media aritmética de las desviaciones absolutas de cada valor de la distribución respecto de la media.

Varianza. Es una excelente medida de dispersión. Su inconveniente es que maneja valores al cuadrado.

Desviación típica . Presenta la misma unidad que los datos y no al cuadrado como la varianza. Es por ello la medida de dispersión más usada.

Coefficiente de variación de Pearson . Se trata de una medida de dispersión adimensional, que permite comparar dos desviaciones típicas. Para ello, no deben tomarse en valor absoluto, sino que será necesario tomarlas en relación a la media de donde proceden. Indica en % qué representa la desviación típica respecto a la media. Frente a dos métodos de medida de una variable, responde a la pregunta: ¿cuál de los dos métodos da mediciones más precisas?, ó dicho de otro modo, ¿cuál de los dos métodos tiene menos variación?

3.7.6. INFERENCIA ESTADÍSTICA: ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS

La estimación de parámetros en estadística inferencial intenta, estudiando una muestra, extrapolar los datos a la población total, cuyo análisis no nos es accesible. Con ello se busca obtener conclusiones válidas para poblaciones a partir de los datos obtenidos de muestras.

Por ello es muy importante el cálculo del tamaño muestral de la población elegida, porque de su representatividad dependerá la validez de los resultados de nuestro análisis. La mejor forma de asegurar que las inferencias serán validas es utilizar técnicas de muestreo probabilístico (229).

A. CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Los parámetros de los que depende fundamentalmente el número de pacientes necesarios en un estudio clínico son:

-Nivel de sensibilidad en la comparación: es el primer parámetro a considerar. Es la magnitud de la diferencia que se quiere detectar. Cuanto más pequeñas sean las diferencias que se quieren detectar, mayor habrá de ser la muestra.

-Variabilidad: se mide mediante la varianza, que se calcula según el tipo de estudio. Si los valores de la variable resultante difieren poco entre los diferentes pacientes en estudio (ó sea, si hay poca variabilidad), el número de participantes necesario es mucho menor que si éstos difieren mucho entre sí.

Para un determinado nivel de sensibilidad en la comparación, el número de pacientes necesario puede disminuirse reduciendo la variabilidad de los resultados, mediante:

-Asignación aleatoria (estudios experimentales).

-Estandarización ó uniformización de las condiciones en las que se hallan los individuos del estudio.

-Diseño del estudio: estudios cruzados.

El número de pacientes por grupo necesario para un estudio clínico se calcula mediante la expresión:

$N = (2 \times S_{\text{e}} / \delta)^2 \times f$ donde:

S_{e} es la varianza, calculada en el caso de variables dicotómicas como:

$$S_{\text{e}} = p_{\text{e}} \cdot (1 - p_{\text{e}}) + p_{\text{c}} \cdot (1 - p_{\text{c}})$$

siendo p_{e} el porcentaje de respuesta en el grupo estudio y p_{c} el del grupo control.

De este modo calculamos las varianzas por separado del grupo estudio y del grupo control. Si no disponemos de información sobre la varianza del grupo estudio, la mejor aproximación es considerar que será la misma que la del grupo de referencia ó de control. En ese caso:

$$S_{\bar{p}} = 2 \cdot p_{\bar{p}} \cdot (1 - p_{\bar{p}})$$

Por otra parte, en el caso concreto de variables dicotómicas, si no podemos predecir el porcentaje esperado de respuesta en el grupo estudio, podemos asumir que $p=0.50$. Con este valor se obtendrá el valor máximo esperado de varianza.

Δ es el nivel de sensibilidad. Cuando utilicemos variables dicotómicas plantearemos el nivel de sensibilidad como diferencias entre porcentajes ó medias.

$$\Delta = p_{\bar{p}} - p_{\bar{p}}$$

f es el valor del estadístico:

$f = (Z_{\bar{p}} + Z_{\bar{p}})_{\Delta}$ dado, siendo α y β las probabilidades de error tipo I y II respectivamente.

La fórmula anterior solamente es adecuada si el número de pacientes en cada grupo es aproximadamente igual. Además, en el caso de comparar porcentajes, para aplicar esta fórmula es necesario que se cumplan dos condiciones:

- p y $1 - p$ han de ser superiores a 0.05 (5%) y
- como mínimo han de obtenerse 30 casos por grupo.

Sin estas condiciones no se puede asumir la normalidad de la distribución. Existen otras fórmulas que dan mejores aproximaciones, pero cuya complejidad sobrepasa el objeto de este estudio (230).

B. TÉCNICAS DE MUESTREO

Muestreo aleatorio simple. Cada elemento de la población tiene la misma probabilidad de ser escogido para la muestra. Es un método sencillo y de fácil comprensión, pero requiere un listado completo de la población y el uso de números aleatorios. En muestras pequeñas puede no ser representativo de la población de origen.

Muestreo estratificado. Se trata de un muestreo aleatorio en el que la población se divide en clases ó estratos en función de una determinada característica. Las estimaciones derivadas de este muestreo son más precisas

que con el aleatorio simple, pero se ha de conocer la distribución de esta característica de estratificación en la población a estudio.

En nuestro trabajo realizaremos esta última técnica

C. TIPOS DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DESCRIPTIVOS

Series de casos clínicos: estudia las características de un grupo de enfermos.

Son estudios longitudinales. Generan nuevas hipótesis, pero tienen como limitaciones que no tienen grupo control, de forma que cualquier factor de riesgo puede ser un hallazgo casual.

Estudios de corte : Son estudios de la relación entre enfermedad y algunas variables en un momento concreto del tiempo.

Son, por tanto, transversales. No plantean problemas éticos, su duración es mínima, de bajo coste, de escasos sesgos, y fácilmente reproducibles. Sin embargo, no son útiles en enfermedades raras, no muestran el mecanismo patogénico y no comprueban hipótesis previas de causalidad.

D. CONTRASTE DE HIPÓTESIS

También llamadas pruebas de significación, el contraste de hipótesis permite decidir si una hipótesis dada es cierta ó no, y con cuánto margen de error podemos afirmarlo.

Los resultados obtenidos de dos grupos diferentes se denominan datos independientes. Cuando se comparan mediciones dentro de un mismo grupo de individuos se habla de datos apareados. Lo más frecuente es que esto ocurra al analizar datos antes y después de un evento.

Existen dos tipos fundamentales de pruebas ó tests de significación estadística: los tests paramétricos y los no paramétricos.

Los tests no paramétricos son aquéllos que se utilizan cuando las variables estudiadas en la población no siguen una distribución normal ó cuando ésta no puede suponerse. Son pruebas de menor precisión que los paramétricos, es decir, sólo son capaces de detectar diferencias mayores. Por ello, si se suponen normales las poblaciones, son de elección los tests paramétricos (231).

Describiremos dos grandes grupos de tests paramétricos:

- para datos apareados y
- para datos independientes que representaremos en forma de tablas

TESTS PARAMÉTRICOS PARA DATOS APAREADOS.

CONTRASTE	VARIABLES	DOS GRUPOS
De proporciones	Cualitativa Cuantitativa	Test de McNemar
De medias	Cualitativa Cuantitativa	T de Student para datos apareados
CONTRASTE	VARIABLES	TRES GRUPOS O MAS
De proporciones	Cualitativa Cuantitativa	Test de la Q de Cochran
De medias	Cualitativa Cuantitativa	ANOVA de medidas repetidas

TESTS PARAMETRICOS PARA DATOS INDEPENDIENTES

CONTRASTE	VARIABLES	DOS GRUPOS
De proporciones	Cualitativa- Cuantitativa	__ - __ - Yates Prueba exacta de Fisher
De medias	Cualitativa- cuantitativa	T de Student
De varianzas		F de Snedecor
Asociación predicción	Cuantitativa- cualitativa	Correlación de Pearson Regresión
	Ordinales	Correlación de Spearman
	Múltiples variables	Análisis multivariante

CONTRASTE	VARIABLES	TRES O MAS GRUPOS
De proporciones	Cualitativa- Cuantitativa	—
De medias	Cualitativa- cuantitativa	ANOVA
De varianzas		F de Snedecor
Asociación predicción	Cuantitativa-cualitativa	Correlación de Pearson Regresión
	Ordinales	Correlación de Spearman
	Múltiples variables	Análisis multivariante

E. TIPOS DE ERROR EN UNA PRUEBA DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA.

Error tipo I ó error α : es aquel en el que el test encuentra diferencias que no existen. α se le denomina nivel de significación. $1-\alpha$ es la probabilidad de no error.

Error tipo II ó error β : es aquel en el que el test no encuentra diferencias que existen. A su complementario $(1-\beta)$ se le denomina potencia ó poder estadístico del test, que indica la capacidad para detectar una diferencia cuando ésta existe en la realidad (177).

Existe una interdependencia entre el grado de significación (p ó α), el poder estadístico $(1-\beta)$, el número de individuos estudiados y la magnitud de la

diferencia observada, de modo que conociendo tres de estos parámetros se puede calcular el cuarto (233). De esta forma, se puede calcular, antes de comenzar un estudio, el número de individuos necesarios para detectar una determinada diferencia, fijando a priori el nivel de significación y el riesgo de cometer un error de tipo II que se está dispuesto a asumir, es decir, la potencia deseada para el test.

Según lo dicho, la potencia de un test aumenta cuando:

- Aumenta el nivel de significación, es decir, a medida que el nivel de confianza disminuye.
- Aumenta la magnitud de la diferencia.
- Aumenta el tamaño muestral.

Existen dos tipos de errores posibles en el contexto de estudios epidemiológicos: errores aleatorios y errores sistemáticos ó sesgos (234).

Error aleatorio: es aquél atribuible al azar, la variabilidad aleatoria por el muestreo. No afecta a la validez interna del experimento. Dificulta la elaboración de conclusiones acerca de la relación exposición - enfermedad, pero no altera el sentido de la asociación. Requieren grandes tamaños muestrales y el uso de técnicas de muestreo. A la ausencia de error aleatorio se le denomina **precisión**.

Sesgos: son debidos a fallos en el diseño del estudio ó en su ejecución. No están relacionados con el tamaño muestral. Invalidan las conclusiones si no son controlados. Su ausencia indica la validez del test. A la ausencia de sesgos se le denomina **exactitud**.

Los tipos de sesgos se clasifican en tres tipos: sesgo de selección, sesgo de información y factor de confusión.

*Sesgo de selección: cuando la clasificación de los individuos en enfermos ó sanos está afectada por la variable de estudio.

*Sesgo de información: cuando los grupos no son comparables debido al modo de obtención de datos. Se controlan mediante técnicas de enmascaramiento.

*Factor de confusión: es una variable extraña al estudio que modifica los resultados obtenidos. Es un factor de riesgo para la enfermedad, asociado con la exposición y no es paso intermedio entre exposición y enfermedad. Se controla mediante la estratificación, haciendo que los dos grupos sean iguales para el factor de confusión. No siempre invalida el estudio.

F. SIGNIFICACIÓN CLÍNICA

Nunca debe darse por supuesto que una prueba de significación estadística implica automáticamente la existencia de significación clínica. Por significación clínica entendemos la importancia ó relevancia práctica que unos resultados tienen para el cuidado de los enfermos.

La significación estadística sólo nos da el dato de que nuestros resultados no sean debidos al azar, por importantes clínicamente ó no que sean (235).

La p es la probabilidad de que el resultado observado en nuestro estudio sea debido al azar. Por lo tanto, cuanto menor sea la p , mayor será la significación estadística, y mayor nuestra confianza en que el resultado no será una casualidad.

Sin embargo, no hay que confundir nivel de significación estadística con magnitud del efecto. Es decir, un nuevo fármaco no es más eficaz por menor que sea la p .

El grado de significación estadística (la p) depende de la magnitud de la diferencia hallada y del número de pacientes analizados. Así, pequeñas diferencias pueden pasar desapercibidas ante un test poco potente, ó diferencias existentes no ser demostradas dado el escaso número de casos estudiados.

Una p inferior al nivel de significación ($p < 0,05$) significa que existe una probabilidad pequeña de que los resultados obtenidos se deban al azar. Entonces decimos que la diferencia ó la asociación hallada es estadísticamente significativa (236).

G. RESUMEN

Se trata de un proyecto basado en una serie de casos clínicos recogidos en un muestreo estratificado y aplicando variables cualitativas y cuantitativas según la hoja de recogida de datos con un tamaño muestral de n superior a 65 pacientes por grupo (n total= 186) y aplicando para su análisis los tests paramétricos o no paramétricos mas apropiados

El estudio estadístico ha sido realizado mediante el SPSS (Statistical Package for Social Sciences), uno de los programas de análisis estadístico integrado en el entorno PC más utilizado por científicos e investigadores a la hora de analizar sus datos. El SPSS/PC tiene su origen hace unos 30 años en el SPSS/X, una versión para grandes sistemas informáticos.

El SPSS, tal como indica su nombre, fue concebido en origen para el manejo y análisis de datos provenientes de encuestas en el ambiente de las ciencias sociales, aunque ha ido incorporando aquellos aspectos analíticos más específicos de las ciencias biomédicas.

La elección para este proyecto del SPSS es debido a que fue el primero en crear un entorno de trabajo interactivo y amigable para PC, además de trabajar, en la versión para D.O.S., con una sintaxis sencilla y facilidad de gestión de datos. Vamos a trabajar con la versión 9.0. para Windows, en lengua inglesa, del paquete SPSS.

El SPSS es un programa que se puede adquirir en varios módulos independientes y que para su funcionamiento requiere las siguientes características mínimas:

-Windows 95, Windows 98 o Windows NT 4.0. a Procesador Pentium o tipo Pentium con una velocidad de 90MHz o superior. a 16 o más MB de memoria RAM. Se recomienda utilizar 64 o más MB.

-Disco duro con un mínimo de 72 MB de espacio libre (para el sistema Base). La ejecución de SPSS necesita además disponer de 80 MB de espacio en el disco duro (el espacio que el archivo de intercambio necesita para los archivos temporales).

-Unidad de CD-ROM o una unidad de disco flexible de 3,5 pulgadas de alta densidad.

- Con un adaptador gráfico con resolución de 800 x 600 (SVGA) o superior.

RESULTADOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPTIVOS GENERALES

El primer análisis estadístico a efectuar con una base de datos es el análisis descriptivo de cada una de las variables de las que se dispone, con el fin de poder comprobar que los datos son correctos así como para poder establecer y comprobar en una primera instancia la plausibilidad de las hipótesis planteadas en el estudio.

Describiremos por ello diversos valores

4.1.1. TAMAÑO MUESTRAL

El numero de pacientes válidos corresponde a $n= 186$

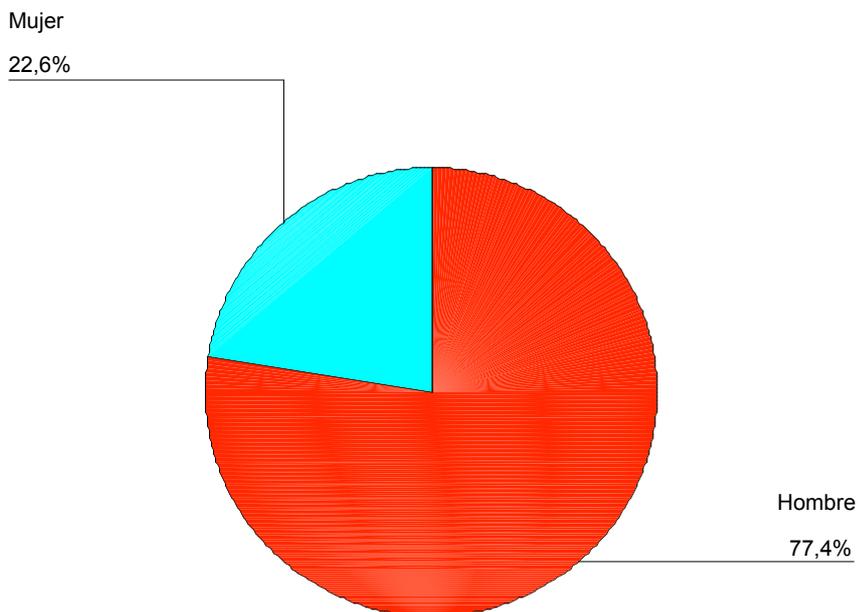
Statistics		
sexo		
N	Valid	186
	Missing	0

Hemos aplicado para su introducción los parámetros indicados tanto en los criterios de inclusión como los de exclusión descritos previamente en el apartado de material y métodos.

4.1.2. SEXO

El 77,4 % corresponden a hombres y 22,6 % a mujeres.

sexo



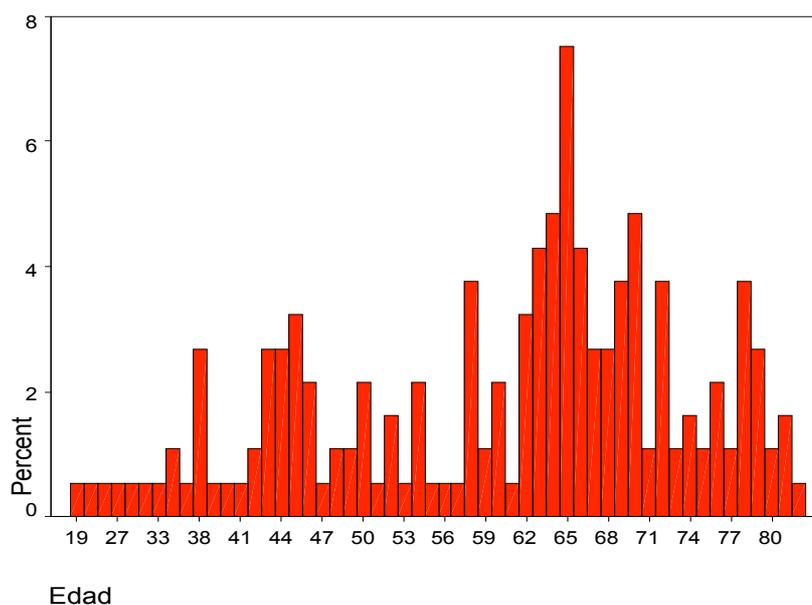
sexo

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Hombre	144	77,4	77,4	77,4
	Mujer	42	22,6	22,6	100,0
	Total	186	100,0	100,0	

4.1.3. EDAD

El intervalo de edad abarcaría desde los 19 años de edad hasta los 82 años.

Se acompaña la distribución de frecuencias de forma gráfica con un diagrama de barras.



Aplicaremos medidas de:

- Localización o centralización y
- Dispersión

El primer grupo indica alrededor de que valores se agrupan los datos de la distribución diferenciaremos las siguientes:

Media aritmética:

Es el valor promedio. Aunque de fácil manejo se ve muy influenciada por los valores extremos. No tiene por que coincidir con un valor de la variable en la distribución estudiada. En la distribución normal coincide con la mediana y la moda. Media = 60,26 años.

Mediana:

Se trata del valor que ocupa la posición central de la distribución una vez ordenados sus datos de mayor a menor, de manera que deja el mismo número de observaciones. Se trata de un valor único. Aunque de difícil manejo se prefiere a la media en el caso de distribuciones asimétricas. No se afecta por los valores extremos de la serie. Mediana = 64 años

Moda:

Es el valor más frecuente de la serie. Moda = 65 años
Con respecto a las medidas de dispersión que indican si los valores de una distribución se encuentran muy agrupados o no en torno a un valor central utilizaremos:

Rango o recorrido:

Su valor es muy relativo ya que se basa solamente en los valores extremos.
Rango= Máximo – Mínimo (82 – 19) = 63 años

Varianza:

Es una excelente medida de dispersión junto con la desviación típica. Su inconveniente es que maneja valores al cuadrado. $\underline{\quad} = 187,3$ años

Desviación típica o desviación estándar ($\underline{\quad}$)

Presenta la misma unidad que los datos y no al cuadrado como la varianza es la medida de dispersión más utilizada. $\sigma = 13,70$ años

Medidas de la edad

N	Valid	186
	Missing	0
Mean		60,26
Std. Error of Mean		1,04
Median		64,00
Std. Deviation		14,20
Variance		201,75
Range		81
Minimum		1
Maximum		82

Aunque hemos tratado pacientes con edades inferiores a los 18 años no los hemos incluido en el estudio puesto que en todos los casos se ha efectuado información oral y escrita sobre el tratamiento propuesto.

Se ha cumplimentado el consentimiento informado para la práctica de intervención quirúrgica según el artículo 10 de la Ley General de Sanidad del 25 de abril de 1986.

4.2. GRUPOS

Planteamos dos grupos de pacientes con un tamaño muestral superior a $n= 65$ - cada uno de ellos- para poder ser estadísticamente significativo.

El grupo A correspondería a la alternativa quirúrgica frente al uso de uroquinasa en el grupo B.

En nuestro centro se autorizó el uso de agentes fibrinolíticos- en concreto de la uroquinasa- a partir del año 1997. Hemos homogeneizado el grupo de fibrinólisis sólo con el uso de uroquinasa para no introducir variables no deseadas.

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
UROQUINASA						
Cirugía	186	100%	0	,0%	186	100,0%

Como apreciamos en número total de pacientes correspondió a 186 pacientes de ellos el grupo de tratamiento fibrinolítico fue de 113 pacientes y por tanto de 73 pacientes el resto.

		Cirugía		Total
		No	Si	
UROQUINASA	Count		73	73
	% of Total		39,2%	39,2%
	Count	95	18	113
	% of Total	51,1%	9,7%	60,8%
Total	Count	95	91	186
	% of Total	51,1%	48,9%	100,0%

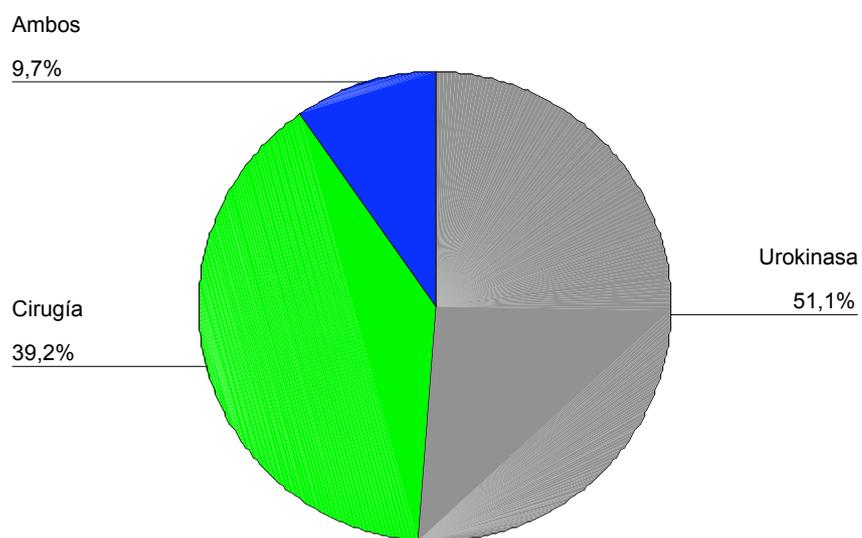
Asimis

mo
 observa
 mos que
 fue
 necesari
 a la
 cirugía
 en un
 9,7 % de

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Uroquin.	95	51,1	51,1	51,1
	Cirugía	73	39,2	39,2	90,3
	Ambos	18	9,7	9,7	100,0
	Total	186	100,0	100,0	

los casos en que se efectuó tratamiento con uroquinasa como se aprecia en el siguiente gráfico.

UKCIR



4.3. DIAGNÓSTICO

Aplicaremos los resultados del estudio del líquido pleural en interacción con el contexto clínico del paciente pudiendo agrupar las frecuencias obtenidas en cinco grandes grupos:

- Hemotórax postraumatismo.

- Hemotórax quirúrgico.

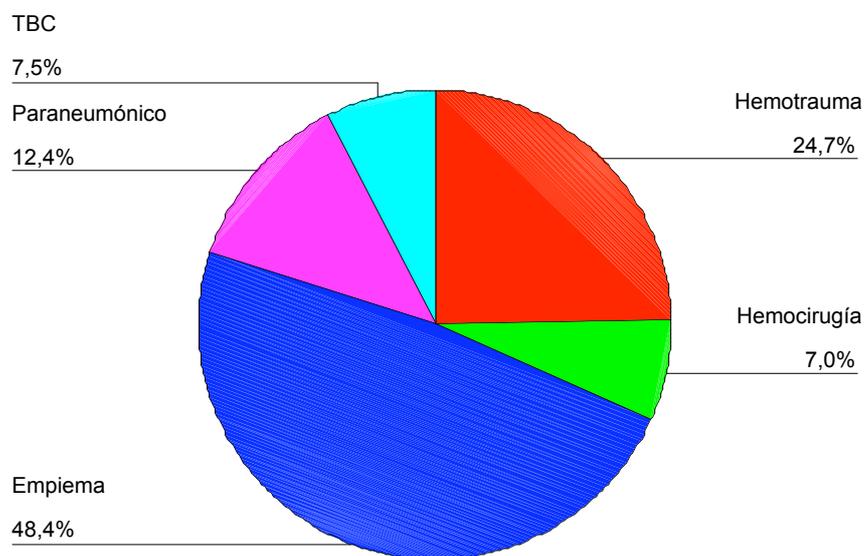
- Empiema.

Tanto en este apartado cómo en el quirúrgico hemos excluido cualquier tipo de resección pulmonar – y por supuesto el empiema post-neumonectomía – para aspirar a analizar en futuros estudios - la repercusión de los tratamientos analizados sobre el estudio funcional respiratorio.

- Derrame pleural paraneumónico complicado.

- Asociado a tuberculosis pulmonar.

Diagnóstico



Observamos que casi la mitad de los casos, exactamente el 48,4 % presentan una patología pleural que se corresponde a empiema siendo por tanto la patología más frecuente.

Casi en un 75 % de los casos (73,4%) se aísla más de un germen con una media de dos a tres gérmenes por caso.

El cultivo es más frecuentemente positivo en los empiemas no paraneumónicos que en los paraneumónicos, sin embargo no encontramos diferencias en la evolución de los empiemas con cultivo positivo de aquellos diagnosticados por otros medios.

4.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

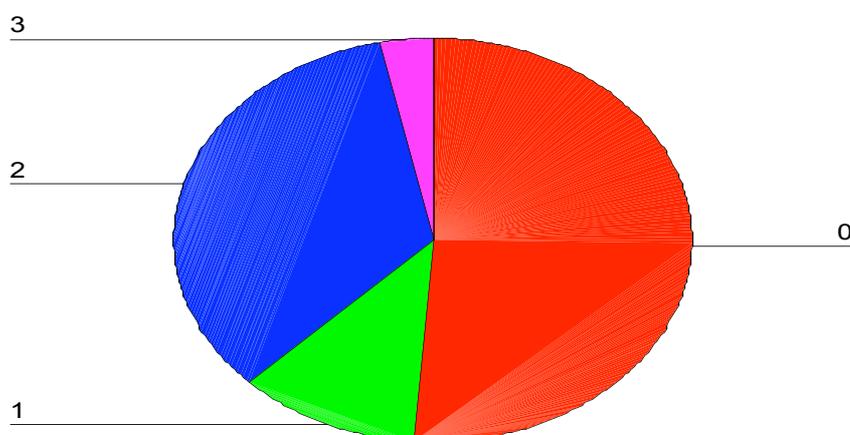
Según las características de cada caso clínico decidiremos la vía de acceso mas apropiada.

En ocasiones se ha iniciado el procedimiento quirúrgico con una visualización de la cavidad torácica - por videotoroscopia en un solo acceso - para confirmar la ausencia de colapso pulmonar y los amplios tractos pleuropulmonares para justificar la realización de la toracotomía.

De un total de 186 pacientes válidos para el estudio hemos observado que en la mitad de los pacientes (48,9 %) ha sido aplicada la cirugía, y que ésta se ha efectuado por toracotomía en un 14,5 % de los pacientes, resultado de la cirugía electiva más la suma de las conversiones efectuadas

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
NOQx	95	51,1	51,1	51,1
Toracotomía	21	11,3	11,3	62,4
VTC	64	34,4	34,4	96,8
Conversion	6	3,2	3,2	100,0
Total	186	100,0	100,0	

Tipo de tratamiento quirúrgico



0.- No intervención quirúrgica: 51,1 %

1.- Toracotomía: 11,3 %

2.- Videotoracoscopia: 34,4%

3.- Conversión: 3,2 %

4.5. COSTE

Hemos aplicado con el fin de homogeneizar el estudio la actualización de las tarifas de precios públicos del Servicio Galego de Saude para aquellos casos que sean susceptibles de facturación a terceros según Decreto 70 / 2001 del 22 de Marzo independientemente de que su inclusión en el estudio se haya efectuado de forma previa o posterior a dicha fecha.

De forma genérica aplicaremos en cada paciente un sumatorio de

1- Los días de estancia

Por ejemplo una estancia en una Unidad de Reanimación tipo UCI equivale 704,90 euros / día

2- Procedimiento administrado

Verbigracia una intervención de Cirugía Torácica sin ablación pulmonar no debería superar los 2802,82 euros.

3- Exploraciones complementarias

Todos los pacientes han presentado varios estudios de imagen en el caso de la tomografía axial computarizada su tarifación equivaldría a 232,84 euros frente a los 106,64 euros de la ecografía.

4- Seguimiento ambulatorio.

Así se considera que la primera consulta tarifa 108 euros frente a los 36 euros de las revisiones sucesivas. Todos estos procedimientos asistenciales no incluyen la realización de procedimientos diagnósticos ni por supuesto terapéuticos.

No hemos querido de forma intencionada sopesar valores tipo GRDs o bien otras unidades aplicadas en Gestión Clínica para no complicar el estudio.

Puede ser criticable dicho hecho pero hemos creído que ello permitía simplificar los datos y excluir factores de morbilidad que podrían sugerir que los procedimientos son más caros de lo que la realidad indica.

Tampoco intenta ser un estudio de mercado o de costes puesto que hemos utilizado una facturación del año 2001 para la totalidad de los pacientes ya que para la comparación sólo creemos que sea valorable si es más o menos caro y no cuanto exactamente.

Observamos que el número de casos validos es de 186 pacientes repartidos de la siguiente forma.

	Uro - cirugía	Percent	N	Percent	N	Percent
Coste	Uroquinasa	100,0%	0	,0%	95	100%
E	Cirugía	100,0%	0	,0%	73	100%
f		100,0%	0	,0%	18	100%
e		Ambos	100,0%	0	,0%	18
c						

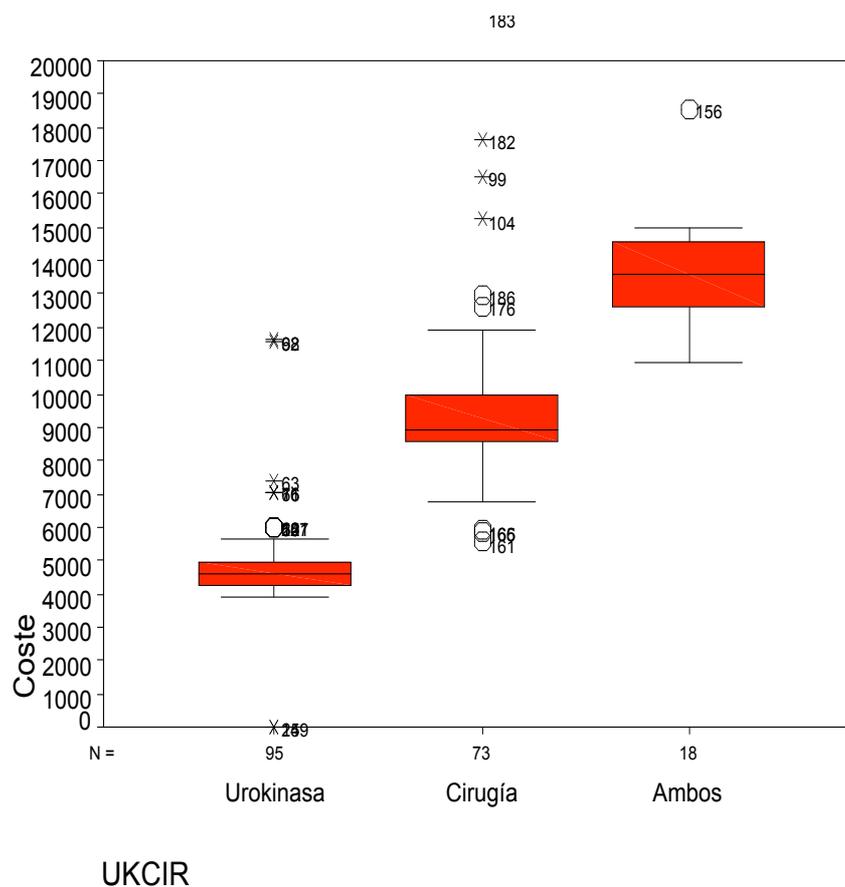
Efectuamos un estudio descriptivo de las medias.

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for mean	
					Lower Bound	Upper Bound
Uroquin.	95	8842,12	39420,12	4044,42	811,83	16872,40
Cirugía	73	9548,03	2487,03	291,08	8967,76	10128,29
Ambos	18	14373,50	3352,68	790,23	12706,25	16040,75
Total	186	9654,46	28205,01	2068,09	5574,39	13734,54

Básicamente usaremos los parámetros correspondientes a mediana, desviación estándar, error estándar y el 95 % del intervalo de confianza como hemos descrito en el apartado de metodología

Utilizamos una representación gráfica en forma de diagrama de cajas, las cuales aportan información acerca de la distribución y dispersión de los valores de una variable numérica.

La caja representa los valores incluidos en el recorrido intercuartílico, el límite superior de la caja es el valor correspondiente al tercer cuartil y el límite inferior el del primer cuartil.



ANOVA

Coste					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4,6E+08	2	2,3E+08	,290	,749
Within Groups	1,5E+11	183	8,0E+08		
Total	1,5E+11	185			

En que la $p = 0,749$ es $> 0,05$ indicando que no existen diferencias observadas descriptivamente en la población estudiada donde se extrajo la muestra.

Sin embargo numerosas pruebas estadísticas exigen que las variables analizadas tengan algún tipo de distribución específico, como por ejemplo la normal. En ocasiones en las que no es fácil garantizar esa distribución o bien la naturaleza de la variable así lo requiera (por ejemplo ser una variable ordinal) se utilizan pruebas no paramétricas.

Si planteamos dos grupos a estudiar con respecto al coste como son los pacientes en que ha sido necesario tratamiento quirúrgico y los que no.

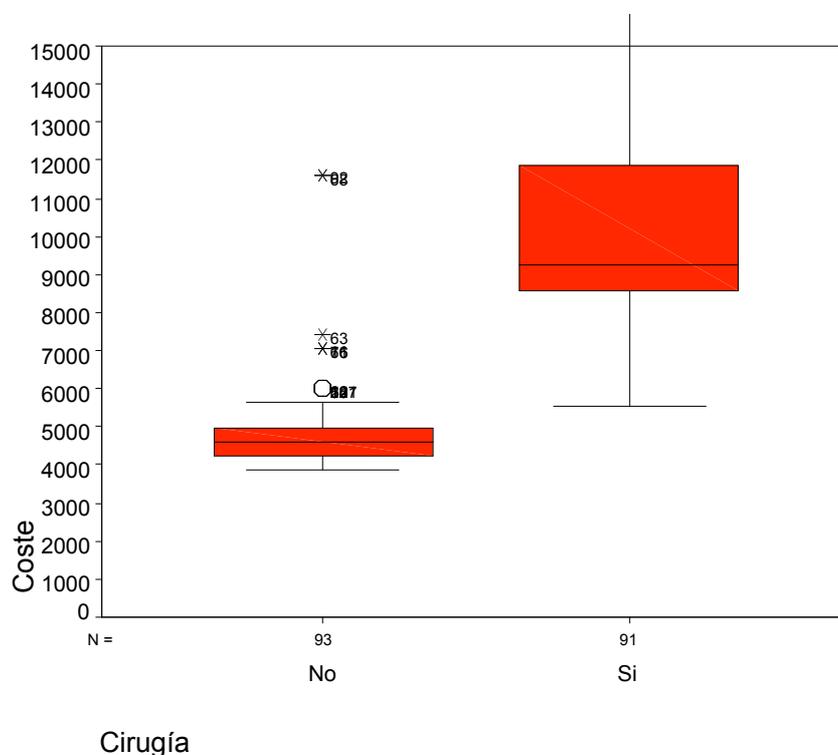
Apreciamos que el número de pacientes validos es de 184.

	Cases		Missing	Total		
	Valid					
Cirugía	N	Percent	N	Percent	N	Percent
No	93	97,9%	2	2,1%	95	100,0%
Si	91	100,0%	0	,0%	91	100,0%

Realizamos el análisis de los diversos parámetros:

	Cirugía			Statistic	Std. Error
Coste	No	Mean		9032,27	4129,61
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	830,51	
			Upper Bound	17234,03	
		5% Trimmed Mean		4754,52	
		Median		4591,00	
		Variance		1.6E+ 0,9	
		Std. Deviation		39824,50	
		Minimum		3888	
		Maximum		388775	
		Range		384887	
		Interquartil Range		701,00	
		Skewness		9,630	,250
		Kurtosis		92,817	,495
	Si	Mean		10502,52	344,62
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	9817,87	
			Upper Bound	11187,16	
		5% Trimmed Mean		10179,97	
		Median		9241,00	
		Variance		1.1E+ 0,7	
		Std. Deviation		3287,45	
		Minimum		5556	
		Maximum		22850	
		Range		17294	
		InterquartilRange		3318,00	
		Skewness		1,727	,
		Kurtosis		3,525	,500

Se aprecia mediante una representación gráfica en forma de diagrama de cajas como la distribución intercuartiles se corresponde a mayor coste en el grupo de la actividad quirúrgica.



Asumiendo que la distribución no es normal como se aprecia en la aplicación de los test de normalidad de:

- Kolmogorov- Smirnov
- de Shapiro – Wilk

		Kolmogorov- Smirnov			Shapiro-Wilk	
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Sig.
Coste	Uroquinasa	,484	92	,000		
	Cirugía	,241	73	,000		
	Ambos	,262	18	,002	,794	,010

Consideramos, por tanto, que si se desea comparar de forma no paramétrica el comportamiento de una variable continua u ordinal en dos grupos (cirugía sí / no) se puede realizar básicamente con los tests de:

- U de Mann – Whitney
- Reacciones extremas de Moses
- Rachas de Wald – Wolfowitz.

Aplicaremos el equivalente no paramétrico de la prueba T, por tanto la **U de Mann-Whitney** que contrasta si dos muestras independientes proceden de la misma población. Es más potente que la prueba de la mediana, ya que utiliza los rangos de los casos.

RANGOS

	Cirugía	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Coste	No	93	49,83	4634,00
	Si	91	136,11	12386,00
	Total	184		

Requiere al menos un nivel ordinal de medida U será el número de veces que un valor del primer grupo precede a uno del segundo grupo, cuando los valores se han dispuesto de forma ascendente.

Test Statistics^a

	Coste
Mann-Whitney U	263,000
Wilcoxon W	4634,000
Z	-11,036
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

a. Grouping Variable: Cirugía

en la prueba de Mann – Whitney observamos que $p < 0,05$ por lo que **si existen** diferencias significativas y en realidad tiene un coste de facturación mayor el grupo en que se ha efectuado tratamiento quirúrgico.

4.6. ESTANCIA

En primer lugar indicaremos los casos validos

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
UKCIR	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Uroquinasa	95	100,0%	0	,0%	95	100,0%
Cirugía	73	100,0%	0	,0%	73	100,0%
Ambos	18	100,0%	0	,0%	18	100,0%

Se aprecia que todos los sujetos del estudio son susceptibles de aplicación del parámetro a estudiar.

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
Uroquinasa	94	8,61	2,55	,26
Cirugía	73	10,22	3,78	,44
Ambos	19	21,17	4,41	1,04
Total	186	10,46	4,86	,36

	Median	Variance	Minimum	Maximum
Uroquinasa	8,00	6,658	3	18
Cirugía	9,00	14,257	6	28
Ambos	21,50	19,41	12	28
Total			3	28

Efectuamos un estudio descriptivo que indica que la estancia en el caso del tratamiento fibrinolítico suele ser menor que la estancia quirúrgica con un mínimo de 3 días y un máximo de 18 días frente a la cirugía cuyo intervalo mínimo es de 6 días y el máximo de 28 días.

Es obvio pensar que si el tratamiento fibrinolítico fracasa y se requiere un procedimiento quirúrgico, la estancia aumente puesto que la cirugía siempre tendrá como mínimo los 3 días de las 9 dosis de uroquinasa y la valoración de los estudios de imagen. En este supuesto observamos que la estancia mínima es de 12 días y la máxima de 28 días.

Describimos los intervalos de confianza, los cuales, en lugar de darnos valores puntuales de la variable, nos proporcionan unos valores límite entre los que puede encontrarse el parámetro para un determinado nivel de significación estadística (habitualmente al 95%, $\alpha = 0,05$). Además los intervalos de confianza vienen dados directamente en la escala de medida utilizada.

La información que aporta el intervalo de confianza es mayor que la estimación puntual. Afirmar que una diferencia es del 15 % con una $p < 0,05$ contiene menos información que de decir que en el 95 % de los casos esta diferencia se encuentra entre 10 y 17 %. Esto nos da una mejor distribución de la variable.

En el caso de variables cuantitativas, el intervalo de confianza se expresa como:

$$\bar{x} \pm 1,96 \cdot \frac{s}{\sqrt{n-1}}$$

donde \bar{x} es la media muestral, s es la desviación típica y n el tamaño de la muestra

	N	Mean	95% Confidence Interval for Mean	
			Lower Bound	Upper Bound
Uroquinasa	94	8,61	8,08	9,13
Cirugía	73	10,22	9,34	11,10
Ambos	19	21,17	18,97	23,36
Total	186	10,46	9,76	11,17

	Skewness	Kurtosis	Intercuartil	Range	Std. error
Uroq.	1,697	3,992	2,00	16	,27
Cirugía	2,897	10,899	3,00	22	,44
Ambos	,264	,424	7,25	16	1,04

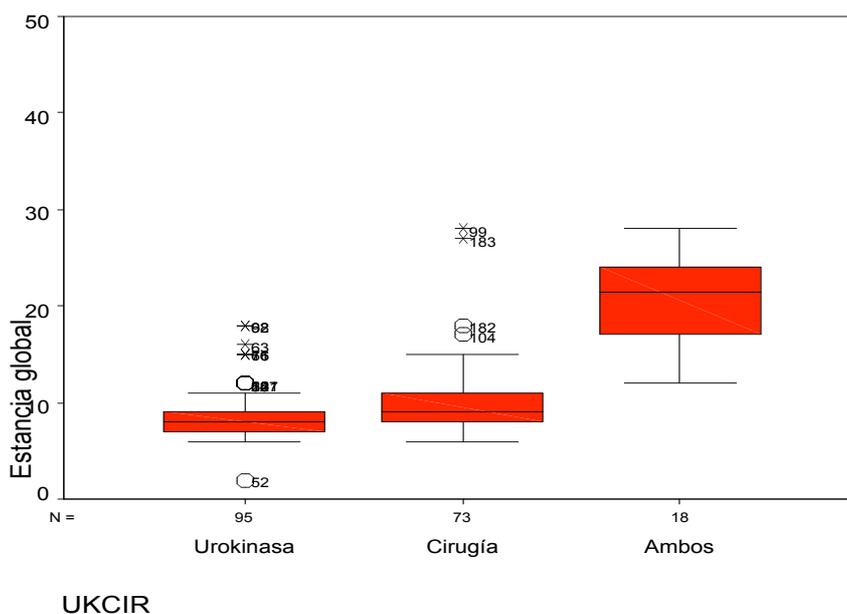
Y realizaremos una representación gráfica en forma de diagrama de cajas para presentar un concepto visual de la distribución de los datos.

El valor superior de la caja es el percentil 75, el nivel superior es el percentil 25, la línea en medio de la caja es la mediana.

La altura de los bigotes son 1,5 veces la distancia de la caja. Los puntos 0 son los “outliers“ situados entre 1,5 y 3 veces la altura de la caja.

Los valores más allá de tres veces son los valores extremos.

Los números que aparecen son los números de registro o las etiquetas de los casos incluidos en la variable.



El siguiente paso es establecer la homocedasticidad mediante un test de homogeneidad de las varianzas

Test of Homogeneity of Variances

Estancia global			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4,385	2	182	,014

en que apreciamos que $p = 0,014$ ($p < 0,05$) por lo que existen diferencias significativas. No podemos asumir la igualdad de las varianzas ni por tanto aplicar un Análisis de Varianza (ANOVA).

Efectuaremos la aplicación de los test de normalidad:

	Kolmogorov- Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Uroquinasa	,300	92	,000			
Cirugía	,240	73	,000			
Ambos	,105	18	,200	,972	18	,788

Ante ello habrá que indicar las variables continuas u ordinales que se quieren comparar, la variable cualitativa que genera los grupos indicando el valor mínimo y máximo de la variable y elegir una de las pruebas que comparan distribuciones como son:

- la H de Kruskal- Wallis o Anova no paramétrico
- la prueba de la mediana ó
- la prueba Jonkheere- Terpstra.

Aplicaremos un **test de Kruskal- Wallis** que es un equivalente no paramétrico del ANOVA de un factor. Contrasta si varias muestras independientes proceden de la misma población. Asume que la variable subyacente tiene una distribución continua, y requiere un nivel de medida ordinal.

	UKCIR	N	Mean Rank
Estancia global	Uroquinasa	94	70,45
	Cirugía	73	102,37
	Ambos	19	172,78
	Total	186	

	Estancia global
Chi-Square	60,371
df	2
Asymp. Sig.	,000

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: UKCIR

Observamos que $p < 0,05$ por lo que **si existen** diferencias significativas con respecto a la estancia siendo esta menor para los pacientes con tratamiento fibrinolítico y más elevada – como cabría esperar – en los pacientes en que ha sido necesario proseguir con tratamiento quirúrgico.

4.7 RESULTADO

La evaluación del resultado obtenido se basará en la persistencia o no de loculación en el estudio radiológico de seguimiento efectuado. Este ha correspondido a la tomografía axial computarizada en el 63,8 % de los casos y el resto a la ecografía torácica.

La indicación de una exploración u otra ha sido un criterio electivo del radiólogo responsable de la exploración. Para evitar sesgos de valoración se ha procurado que todas las exploraciones fueran informadas por el mismo facultativo de Radiología, lo cual se ha conseguido en un 85,3 % de los casos.

Se ha establecido un criterio de evaluación simple en base al engrosamiento de la pleura parietal:

- superior a 3mm se considera un resultado malo
- entre 1 a 3 mm. Se valorará como un resultado bueno pero parcial
- y menos de 1mm. o ausencia de engrosamiento como resultado bueno o resolución completa.

Consideramos para el estudio validos los siguientes pacientes.

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
UKCIR *	186	100,0%	0	,0%	186	100,0%
Resultado						

			Resultado o bueno			Total
			No	Si	Parcial	
UKCIR	Uroquinasa	Count	4	71	20	95
		% within UKCIR	4,2%	74,7%	21,1%	100,0%
	Cirugía	Count	18	45	10	73
		% within UKCIR	24,7%	61,6%	13,7%	100,0%
	Ambos	Count	18			18
		% within UKCIR	100,0%			100,0%
Total		Count	40	116	30	186
		% within UKCIR	21,5%	62,4%	16,1%	100,0%

Vamos a suponer normal la población a estudio y por tanto aplicaremos un test paramétrico.

Para una variable cualitativa o cuantitativa distribuida en tres o más grupos utilizaremos un test para datos independientes de contraste de proporciones siendo la prueba de la Chi – cuadrado la más usada ya que proporciona el test de comparación de tablas de contingencia habituales.

Observamos que se obtienen resultados buenos con la terapia fibrinolítica en un 95,8 % de los casos aunque la resolución parcial llega al 21,1 %.

Aplicaremos el test de la ___

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	83,283	4	,000
Likelihood Ratio	79,244	4	,000
Linear-by-Linear Association	47,756	1	,000
N of Valid Cases	186		

El test de la ___ se basa en una aproximación, por lo que deben cumplirse ciertas condiciones para su uso como que el 20 % de las casillas como máximo, tengan $e < 5$.

En nuestro caso apreciamos un 22,2 % pudiendo entonces:

- aplicar la corrección de Yates
- ó bien simplificar las tablas de contingencia comparando solamente los resultados del tratamiento fibrinolítico versus la cirugía excluyendo el grupo en el que tras tratamiento con uroquinasa fue necesario el tratamiento quirúrgico optando por esta segunda opción.

El número de casos validos será de 168 pacientes

Cases					
Valid		Missing		Total	
N	Percent	N	Percent	N	Percent
168	100,0%	0	,0%	168	100,0%

Efectuamos las tablas de contingencia

			Resultado bueno			Total
			No	Si	Parcial	
UKCIR	Uroquinasa	Count	4	71	20	95
		%	4,2%	74,7%	21,1%	100,0%
	Cirugía	Count	18	45	10	73
		%	24,7%	61,6%	13,7%	100,0%
Total		Count	22	116	30	168
		%	13,1%	69,0%	17,9%	100,0%

Aplicamos el test de la ___

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	15,454	2	,000
Likelihood Ratio	16,022	2	,000
Linear-by-Linear Association	10,322	1	,001
N of Valid Cases	168		

Chi-Square Tests

Observando que ninguna casilla $e < 5$ y que ningún valor esperado es menor de 2 – el mínimo contabilizado es 9,56 – por lo que no tenemos que aplicar la prueba exacta de Fisher en sustitución de la de Chi – cuadrado y por tanto asumir que **si es significativo** el buen resultado del tratamiento fibrinolítico.

4.8 ÉXITUS

En nuestro estudio se han producido 15 *éxitus* que se corresponden a un 8,1% del total de pacientes.

Solamente en dos casos la causa puede ser atribuible al tratamiento establecido. Concretamente se trataba de dos pacientes que presentaron hemotórax posquirúrgico que motivo su reintervención con un postoperatorio en que se apreció un débito alto con inestabilidad hemodinámica que no respondió a farmacoterapia vasoactiva con fracaso multiorgánico, parada cardiorrespiratoria sin respuesta a las maniobras de reanimación cardiorrespiratoria avanzada y *éxitus*.

En el resto de pacientes la causa del *éxitus* la atribuimos a la patología acompañante del proceso:

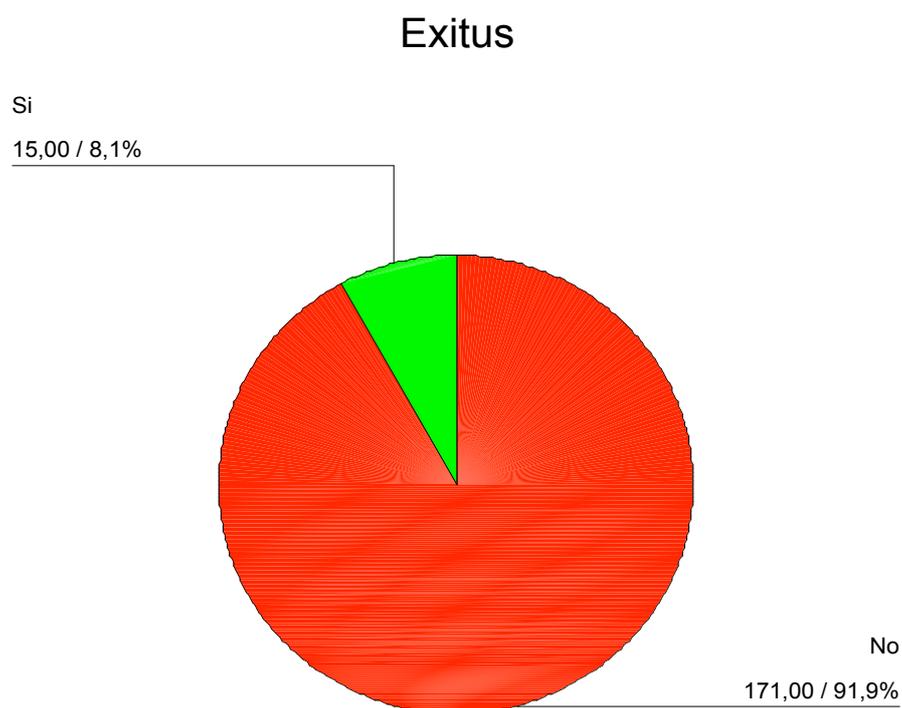
- hepatopatía más coagulopatía: 4 casos
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: 3 casos
- Nefropatía avanzada con diálisis establecida 3 casos
- Enfermedad de Von Willebrand: 1 caso
- Silicosis con fibrosis pulmonar avanzada que motivó intubación prolongada sin posibilidad de extubación y fracaso multiorgánico con resultado de deceso: 1 caso.
- Edema agudo de pulmón: 1 caso

El número de casos válidos va a ser de 186 pacientes

N	Valid	186
	Missing	0

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	171	91,9	91,9	91,9
	Si	15	8,1	8,1	100,0
	Total	186	100,0	100,0	

Efectuaremos una representación gráfica en forma de pastel para su visualización. No hemos querido complicar el diagrama con las causas de muerte puesto que no es uno de los objetivos del estudio.



Puesto que tenemos dos grupos de estudio nos planteamos la hipótesis de si existen diferencias entre ellos presentando una mayor morbi/ mortalidad que

analizaremos a través del número de frecuencias registradas en cada uno, y por supuesto, si éstas son significativas.

Considerando validos para el estudio 186 pacientes

	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Cirugía	186	100,0%	0	,0%	186	100,0%
*Exitus						

Efectuaremos una correlación entre número de fallecimientos y realización o no de cirugía tanto en el grupo primero como cuando se haya considerado fracasado el tratamiento fibrinolítico y se requiera la misma.

		Exitus		Total
		No	Si	
Cirugía	Count	94	1	95
	%	98,9%	1,1%	100,0%
	% of Total	50,5%	,5%	51,1%
	Count	77	14	91
	%	84,6%	15,4%	100,0%
	% of Total	41,4%	7,5%	48,9%
Total	Count	171	15	186
	%	91,9%	8,1%	100,0%
	% of Total	91,9%	8,1%	100,0%

Aplicaremos el análisis estadístico siguiente:

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	12,877	1	,000		
Continuity Correction	11,016	1	,001		
Likelihood Ratio	15,053	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	12,807	1	,000		
N of Valid Cases	186				

Chi-Square Tests

- a. Computed only for a 2x2 table*
- b. 0 cells (, 0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,34*

y efectivamente apreciamos una $p < 0,005$ por lo que **existen diferencias significativas** y por tanto una relación clara en que la posibilidad de fallecer es mayor cuando se practica un procedimiento de cirugía mayor frente a un tratamiento fibrinolítico.

DISCUSIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

5. DISCUSION

5.1. TERAPIA FIBRINOLÍTICA

5.1.1. Introducción

El drenaje con tubo grueso y el tratamiento antibiótico suelen solucionar la mayoría de los derrames pleurales residuales y de los empiemas (237).

La inserción a ciegas de sondas de toracostomía cerradas y de gran diámetro interno ha sido la terapéutica estándar para el hemotórax y el empiema (238). Aunque habitualmente ésto es suficiente si el líquido posee una buena fluidez, es posible que los derrames loculados no sean drenados completamente si la sonda no se inserta correctamente dentro de todas las loculaciones o si la sonda torácica es ocluída por restos coagulados o fibrinosos. Las tasas de éxito para el drenaje de los empiemas por medio de sondas de toracostomía cerradas oscilan entre el 16 y el 91 % (239) con cifras superiores para los empiemas paraneumónicos primarios que para los casos postoperatorios o postraumáticos. En series quirúrgicas, el fracaso del drenaje por sonda se sigue habitualmente de un drenaje quirúrgico abierto (240,241).

El objetivo de la terapia fibrinolítica es ayudar al correcto drenaje de los exudados pleurales, contrarrestando su tendencia a la tabicación al realizar un desbridamiento enzimático de los septos de fibrina. En la fisiopatología del empiema se implica el aumento de la actividad procoagulante y la inhibición de la fibrinólisis (aumento de los inhibidores de los activadores del plasminógeno) (242) de este modo, el uso de agentes fibrinolíticos intrapleurales a través del tubo de toracostomía ayudaría a equilibrar la homeostasis fibrinolítica (243,244).

Durante los últimos 50 años, el tratamiento fibrinolítico ha suscitado gran interés, con épocas de mayor aceptación que otras.

Tillet y Sherry en 1949 (196) usaron por vez primera los agentes fibrinolíticos, concretamente estreptoquinasa y desoxirribonucleasa, en 23 pacientes con el diagnóstico de derrame paraneumónico complicado, empiema o hemotórax. A éste le siguieron otros trabajos con un reducido número de pacientes, que demostraron buenos resultados. Pero debido a los efectos secundarios presentados fundamentalmente en forma de reacciones febriles transitorias, se frenó el entusiasmo inicial.

Strange y colaboradores (245) en un ensayo experimental aleatorizado sobre animales, demuestran que el tratamiento con estreptoquinasa (tras la inoculación de gérmenes en la cavidad pleural de un grupo de conejos) disminuye el número de adherencias pleurales e incrementa la cantidad de líquido pleural hallado en la autopsia, respecto al grupo en el que se instiló suero fisiológico.

Aunque inicialmente se publicaron resultados aceptables con estreptoquinasa (212) sin que se produjeran complicaciones hemorrágicas, en seguida se comunicaron reacciones alérgicas, confirmándose la producción de anticuerpos en respuesta a la estreptoquinasa intrapleural (246). No obstante, actualmente se utiliza sin graves problemas (247,248) y se considera el fármaco de elección (249,250) salvo unos pocos autores de prestigio como Bouros (251,252) que defienden la uroquinasa como nosotros.

Algunos autores comunicaron hemorragias con la estreptoquinasa (193). Nosotros no hemos encontrado complicaciones hemorrágicas utilizando la uroquinasa.

Es importante destacar que este tratamiento intrapleural no conlleva una activación del sistema fibrinolítico sistémico no existiendo un riesgo importante de hemorragia mayor (253). Davies y colaboradores (254) estudiaron la actividad del sistema fibrinolítico tras diferentes dosis de estreptoquinasa (hasta un total de 1.500.000 UI.), no encontrando diferencias en ninguno de los índices medidos en sangre periférica y concluyendo así que tras la fibrinólisis intrapleural no existe activación sistémica.

Nuestras mediciones así como las de Berglin *et al* (180) no han mostrado ningún efecto sistémico tras la instilación intracavitaria de fibrinolíticos.

En todas las series comunicadas (255) hasta la fecha no se han producido complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, Coselli y colaboradores (238) mencionan a título anecdótico que la administración de estreptoquinasa en el estadio agudo consecutivo a un hemotórax traumático restableció en ocasiones la hemorragia. Aunque no tratamos los derrames hemorrágicos hasta varios días después del sangrado inicial, otros autores han iniciado la terapéutica de inmediato sin observar efectos adversos (256,257,258).

Aunque no se observaron complicaciones hemorrágicas, las reacciones alérgicas fueron corrientes. En 1977 investigadores suecos utilizaron una estreptoquinasa más purificada en un intento de disminuir las reacciones inmunitarias (246). Aunque las manifestaciones, alérgicas fueron menos corrientes, se confirmó una producción de anticuerpos en respuesta a la estreptoquinasa intrapleural (180,246).

La uroquinasa no produce respuesta de anticuerpos, característica que explica la ausencia de reacciones febriles. La eficacia es también mayor por la falta de una desactivación de la uroquinasa mediada por anticuerpos. En 1987 Vogelzang (255) comunicó el uso satisfactorio de la uroquinasa para el tratamiento de hematomas intraabdominales infectados. No se observaron reacciones febriles o alérgicas.

A diferencia de la estreptoquinasa, la uroquinasa no induce una respuesta de anticuerpos, por lo que está siendo utilizada de primera elección para los trombos intravasculares y para la proteólisis de los empiemas (259).

Fueron Bergh y colaboradores (246) quienes retomaron este camino utilizando en 12 pacientes con el diagnóstico de empiema estreptoquinasa purificada y obteniendo mejoría radiológica en 10 de ellos, obviando la cirugía y sin efectos secundarios significativos.

Desde entonces se han sucedido numerosos estudios usando estreptoquinasa y uroquinasa para el drenaje inicial y para los casos en los que fallaba el drenaje torácico, con los mismos buenos resultados y evitando medidas más cruentas.

5.1.2. Técnica

La técnica de instilación no ha sido todavía estandarizada, aunque la mayoría de los autores diluyen el fármaco en 30-100 ml de suero salino, lo instilan a través del tubo de toracostomía y lo mantienen pinzado durante 2-4 horas conectándolo a un sistema de depósito y sello de agua con o sin aspiración. Durante el intervalo de tiempo que permanece pinzado el sistema, se recomienda al paciente que realice cambios posturales con el fin de que el agente fibrinolítico se diluya en la totalidad del líquido pleural (260).

Una de las claves del éxito del tratamiento de esta enfermedad es la correcta colocación del tubo de drenaje (ya sea un tubo torácico de gran calibre o un catéter de pequeño calibre), y el hacerlo bajo guía radiológica resulta de gran ayuda para lograr este objetivo (261,262).

Muchos trabajos publicados han preconizado el empleo de una inserción del catéter guiada por imagen para evitar el problema de las sondas de toracostomía ciegas mal colocadas en el tratamiento de los derrames loculados, y con este procedimiento se han descrito tasas de éxito comprendidas entre el 72 y el 92 % (263). Los fracasos se han debido a la naturaleza viscosa o coagulada del líquido o a la presencia de una adherencia pleural (200).

Los fracasos de las sondas guiadas por imagen se tratan habitualmente con éxito mediante un drenaje por sonda de toracostomía cerrada y gran diámetro interno, aunque hasta el 12 % de los casos precisarán un drenaje quirúrgico abierto (192,210). Además, los procedimientos de drenaje por transcateterismo percutáneo tienden a ser prolongados.

Silverman (210) comunicó una duración de los drenajes de 7 a 45 días, mientras que Merriam (264) indicó un margen de 1 a 20 días (media, 9 días). Ésto se correlaciona bien con la duración media de 7 días del drenaje por sonda guiada por imagen en **nuestra serie**.

Por ello será necesario apoyarse en estudios de imagen tipo tomografía axial computarizada (TAC) (265).

En nuestro estudio se utilizó en una primera fase con mayor profusión la tomografía axial computarizada (63,8 % de los casos), sin embargo en los dos últimos años una exploración clásica pero revitalizada como es el uso de electrosonidos ha ascendido a prueba *“princeps”* (36,2 %).

La ecografía basa su utilidad médica en la propiedad de los ultrasonidos de propagarse por los tejidos o las lesiones contenidas en ellos. Las estructuras calcificadas y el aire se muestran como barreras que impiden la propagación y, por tanto, anulan su eficacia.

El espacio pleural sano no tiene representación ecográfica; sin embargo, la existencia de derrame pleural, con independencia de su naturaleza, tipo, extensión y estructura, es una condición óptima para el uso de la ultrasonografía en el tórax. La presencia de líquido (anecoico), sus dimensiones y la disposición en una o varias cámaras debido a la existencia de septos o tabiques fibrinosos (ecogénicos) quedan bien representados a partir de abordajes subcostales o intercostales.

Las situaciones en las que el derrame pleural está compartimentalizado o es complicado (muy viscoso, hemático o purulento) son de especial y difícil resolución espontánea *ad integrum*, por lo que requieren un manejo diferente (267).

En estos casos, la ultrasonografía puede ser utilizada no sólo en la evaluación inicial diagnóstica, sino también como guía de abordaje para el drenaje y como

método de control valorativo en el tiempo, durante el tratamiento y una vez finalizado el mismo (268).

Un método inocuo se suma así a la radiología convencional y a la tomografía axial computarizada, como elementos de imagen coadyuvantes, de gran utilidad en el manejo diagnóstico-terapéutico del derrame pleural complicado (269,270)

La aparición de tabiques de fibrina en el seno de un derrame pleural, en la mayoría de los casos, va a ser el paso previo a la loculación/multiloculación y/o progreso hacia el engrosamiento y enclaustramiento pulmonar en el caso de los derrames pleurales infectados y hemotórax.

De este modo, la ecografía, en un trabajo presentado por Eibenberger (271), demostró ser muy superior a la radiología simple convencional en el diagnóstico y cuantificación de la cantidad de líquido pleural en 51 pacientes.

Yang y colaboradores (20) reflejaron el gran valor de la ecografía en la diferenciación de la naturaleza del líquido pleural en 320 pacientes distinguiendo diferentes patrones ecográficos pleurales, y resaltando que la septación y la tabicación del derrame pleural siempre se corresponde con un exudado.

El fracaso del drenaje a través de los catéteres percutáneos, en la mayoría de los casos, va a venir determinado por la naturaleza viscosa o coagulada del líquido y/o a la multiloculación o tabicación interna de la colección pleural y/o evolución hacia la posterior fibrosis pleural y enclaustramiento pulmonar si el drenaje se prolonga demasiado tiempo.

Con el fin de mejorar las tasas de éxito, acortar el tiempo de drenaje, evitar y solventar la multiloculación, se ha propugnado la instilación de agentes fibrinolíticos en el espacio pleural.

Hasta el momento no hay estudios que comparen la eficacia de diferentes tamaños de tubos torácicos en el drenaje de este tipo de derrames pleurales.

Kemper (272), en una revisión, enfatiza la conveniencia del control radiológico no manifestando preferencia por ningún método de drenaje.

Hasta el momento los diferentes autores han usado distintos calibres de tubo de toracostomía, sin que exista un claro predominio de uno sobre otro.

Davies (273) utiliza catéteres de pequeño calibre (14 F), colocados bajo guía ecográfica, demostrando su eficacia y su mayor comodidad para el paciente.

Bouros (274) es partidario del uso de tubos torácicos de gran calibre (28-32 F) para un mejor drenaje como se confirma en sus trabajos posteriores (250,252).

Por otro lado, Chin y Lim se guían por las características del derrame para preferir uno u otro tubo; así, en derrames de gran volumen usan tubos de 24 F. Mientras que en colecciones multiloculadas prefieren catéteres de pequeño calibre (7-12 F).

De Gregorio (223,275) siempre usa para el drenaje de derrames localizados, catéteres de 8,2 F, insertados bajo control ecográfico.

Nuestro estudio se apoya claramente en los avances expresados por De Gregorio y somos partidario de la colocación de drenajes - bajo control de imagen – con diámetros del 8,2 F ó del 10 F.

Revisando la literatura, se constata que la mayoría de los autores que han publicado resultados tras el uso de uroquinasa han utilizado para ello una sonda de toracostomía de fino calibre, guiada o no (276,277). Otros autores han utilizado sondas más gruesas (278).

Hay autores (279) que encuentran ventajas claras en la utilización de sondas de mayor calibre (24-28 F), ya que permiten el drenaje de esfacelos que no

podrían salir por otros tubos de pequeño diámetro, sin tener que recurrir a la colocación guiada con tomografía axial computarizada, pero sí en alguna ocasión con ecografía torácica previa para marcar la zona de drenaje más idónea. (207)

Sin lugar a dudas en el momento actual la actitud es la de colocación de drenajes percutáneos a través de ecografía (280)

Tal y como manifiesta Kyung Soo Lee, tampoco hemos tenido que utilizar catéteres múltiples, habiendo sido suficiente la instilación de uroquinasa para comunicar las cámaras entre sí, ni hemos encontrado beneficios en el uso de calibres mayores en los pocos casos utilizados.

5.1.3. Dosis

Las dosis de los agentes fibrinolíticos usados en cavidad pleural han sido establecidas de forma empírica.

La dosis usual de estreptoquinasa es de 250.000 UI al día y la de uroquinasa de 100.000 UI., esta última repetida, según los autores varias veces al día o única (254, 251, 281,282).

No existe acuerdo unánime y claro sobre cuáles son las dosis de uroquinasa más adecuadas o precisas. En todos los trabajos publicados hasta la actualidad las dosis empleadas eran empíricas.

En nuestro estudio utilizamos una dosis de uroquinasa de 300.000 U.I., dosis algo menor a la utilizada por Lee, que fue de 400.000 U.I. de promedio, y similar a la utilizada por Moulton y colaboradores, que usaron un promedio de 4,3 instilaciones de 80.000 a 150.000 U.I. de uroquinasa.

Esta dosificación y procedimiento, empleado por nosotros, de instilación de la uroquinasa, fueron determinados en función de los trabajos descritos en la

bibliografía y también de acuerdo a la actividad enzimática fibrinolítica del líquido pleural que demostró, tras el tratamiento con uroquinasa, un aumento del nivel dímero D.

En este sentido, opinamos que la determinación del dímero D por otras técnicas rápidas y más fiables (test ELISA) puede contribuir a orientar la pauta y dosis de uroquinasa más adecuadas dependiendo de su variabilidad.

Sin embargo en nuestro estudio hemos querido establecer pautas fijas para intentar en la medida de lo posible homogeneizar el estudio.

En las tablas I y II se exponen las dosis referidas en los principales trabajos publicados.

Tabla I

Tratamiento fibrinolítico con estreptoquinasa

Autor	Pacientes	Dosis	Éxito %
Aye	9E	250.000 U.I / 24 h	89
Henke	12 DPC	250.000 UI /24 h	67
Rosen	5 E	12.300- 136.000 U /Kg	100
Alfageme	8E	250.00 UI / 24	100
Taylor	11E	250.000 UI /24	73
Bouros	20 DPC / E	250.000 UI/ 24	95
Laisaar	22 DPC/E	250.000 UI /24	68
Chin	13 DPC/E	250.000 UI / 24	69
Jerjes	30E	250.000 UI / 24	93
Davies	12 DPC/E	250.000 UI /24	100
Bouros	25 DPC/E	250.000 UI /24	92
Wait	9 DPC	250.000 UI / 24	44
Chin	23 E	250.000 UI //24	78
Huang	18 DPC/E	250.000 UI /24	50

Tabla II
Tratamiento fibrinolítico con uroquinasa

Autor	Pacientes	Dosis	Éxito %
Moulton	11E	80-150.0000U.I/24 h	91
Lee	10 E	100-700.000 UI/24 h	90
Robinson	10 DPC/ E	100.000 UI/24	80
Pollack	5 DPC/E	180-250.00 UI / 24	80
Park	10E	250.000 UI /24	60
Bouros	20 DPC/ E	50.000 UI/ 24	95
Kornecki	5 E	100.000 UI /24	80
Bouros	25 DPC/E	100.000 UI / 24	92
Bouros	15 DPC	100.000 UI / 24	86,5
De Gregorio	102 DPC/E	100.000 UI /24	94,2
Albort	113 DPC/E/H	300.000 UI/24	95,8

E: empiema

DPC: derrame pleural complicado

H: hemotórax

5.1.4. Estudios controlados

Henke y colaboradores (283) trataron a 12 pacientes con derrame paraneumónico complicado e inadecuado drenaje a través del tubo de toracostomía con 250.000 U I diarias de estreptoquinasa, demostrando mejoría significativa clínica y radiológica en 8 y 9 pacientes, respectivamente.

Moulton (276), usando catéteres de pequeño calibre junto a instilación de uroquinasa, registra un incremento en el volumen drenado y en la resolución de 11 derrames paraneumónicos complicados.

Otras series con resultados similares son las de Kyung Soo Lee (284), con 10 casos, y la de De Gregorio Ariza (277) con 14 casos.

La mayoría de estos estudios son series de casos no controlados, por lo que los resultados que arrojan se ven directamente influidos por los criterios de selección utilizados, es decir, por el momento de la evolución que elegimos para iniciar el tratamiento fibrinolítico. Es más probable que el porcentaje de éxitos sea mayor cuando se instaura el tratamiento precozmente, en estadio fibrinopurulento del derrame paraneumónico, que cuando se hace en estadio de empiema organizado. Es necesario protocolizar la selección de pacientes para así asegurar los buenos resultados.

El primer estudio controlado aleatorizado es el de Davies (254) en el que se estudia a 24 pacientes, con el diagnóstico en 11 de ellos de derrame paraneumónico complicado ($\text{pH} < 7,10$; concentración de LDH > 1000 U/I, glucosa pleural/glucosa sanguínea $< 0,25$, con loculación o septación del derrame pleural, en TAC o ecografía) y en los otros 13 de empiema (pus franco cultivo/tinción de Gram. positiva). Doce de estos pacientes, fueron sometidos a tratamiento fibrinolítico con 250.000 U diarias, durante 3 días, y a los otros 12 se les instiló el mismo volumen de suero salino también durante 3 días. El grupo de la estreptoquinasa drenó más volumen de líquido pleural, se observó una mayor mejoría de la radiografía de tórax y una mayor reducción del

tamaño de la colección al alta hospitalaria; por otra parte, en el grupo de la estreptoquinasa no hubo necesidad de procedimientos quirúrgicos, mientras que en el grupo en el que se usó suero salino se requirió cirugía en 3 pacientes. No se observó evidencia clínica ni bioquímica de fibrinólisis sistémica (293).

Chin y colaboradores (286), en un período de 5 años, estudian a 52 pacientes (40 empiemas y 12 derrames paraneumónicos complicados). Durante los primeros 30 meses, 29 pacientes fueron tratados con tubo torácico sólo y en los siguientes 30 meses, otros 23 pacientes recibieron además estreptoquinasa intrapleural a dosis de 250.000 U I diarias. Este último grupo drenó un volumen de líquido pleural significativamente mayor, pero no se encontraron diferencias significativas en cuanto al tiempo de estancia hospitalaria, necesidad de procedimientos quirúrgicos ni mortalidad.

Otro estudio aleatorizado es el de Wait (287), en el que se incluyen 20 pacientes con la misma afección del estudio anterior. A nueve de ellos se les trató con estreptoquinasa intrapleural (250.000 U I diarias durante 3 días), mientras que los otros 11 fueron sometidos tras el diagnóstico a cirugía videotoracoscópica. El análisis de los resultados demostró un mayor porcentaje de éxitos en el grupo que recibió de entrada el tratamiento quirúrgico (el 91 frente al 44%) y una menor estancia hospitalaria, siendo comparable el coste hospitalario. Por otra parte, debemos tener en cuenta el reducido tamaño muestral como una de las principales limitaciones de este estudio.

Otros estudios que hay que destacar aquí son los de Bouros: Uno de ellos (251) es el trabajo en el que se comparan los dos agentes fibrinolíticos (estreptoquinasa y uroquinasa) en 50 pacientes., dado que aunque se recomienda actualmente la estreptoquinasa, no existía ningún estudio comparativo previo y concluía que la uroquinasa debería ser el fibrinolítico de elección dados las reacciones alérgicas potencialmente peligrosas a estreptoquinasa y el costo más alto relativamente pequeño de la uroquinasa.

Dicho estudio comparativo fue proseguido por Barletta (187,288) que indicaba que la uroquinasa no ofrece beneficios significativos sobre la

estreptoquinasa. La incidencia de fiebre era mayor en un ensayo comparativo con estreptoquinasa que con uroquinasa. Basado en las consideraciones del costo y falta de estudios comparativos, en su opinión debería reservarse las infusiones de la uroquinasa para pacientes que desarrollan fiebre al recibir terapia continuada con estreptoquinasa.

Otro de sus trabajos (274), es un estudio aleatorizado a doble ciego, en el que se incluyen 31 pacientes (21 derrames paraneumónicos complicados y 10 empiemas): a 15 de ellos se les trató con uroquinasa (100.000 U I en 100 ml de suero fisiológico diarias durante 3 días) y en los otros 16 se instiló el mismo volumen de suero fisiológico. La efectividad del tratamiento fue evaluada por radiología, volumen drenado y mejoría clínica. El porcentaje de éxitos del grupo tratado con uroquinasa fue del 86.5% frente al 50% del grupo control. Se demostró, además, una disminución de la necesidad de procedimientos quirúrgicos y una menor estancia hospitalaria.

Debemos mencionar el trabajo de De Gregorio (275) en el que se incluyen 102 pacientes con derrames pleurales loculados y se valora la eficacia del tratamiento con uroquinasa (100.000 U I., 3 veces al día) a través de un catéter de pequeño calibre insertado bajo control ecográfico, comprobándose un porcentaje de éxitos del 94,2%, con mínimos efectos secundarios en 13 pacientes (hidroneumotórax, infección del punto de punción y en un paciente se observó una reacción adversa a la uroquinasa).

Tuncozgur (181) compara la efectividad de uroquinasa intrapleural contra suero salino en un estudio controlado aleatorizado. Se asignaron cuarenta y nueve pacientes al azar para recibir uroquinasa intrapleural o tratamiento salino. El volumen diario instilado a través de un tubo torácico era de 100 ml en ambos grupos uroquinasa (100,000 U I / día) se diluyó en salina normal antes de la instilación. El volumen de fluido era significativamente mayor en el grupo del uroquinasa que en el grupo de control. La proporción de decorticación subsiguiente era 60% y 29.1%, respectivamente ($p < 0.001$). La duración de hospitalización también era más corta en el grupo de uroquinasa (14 +/-4 vs. 21 +/-4 días, $p < 0.001$) que en el grupo salino concluyendo que la

uroquinasa proporciona un resultado mejor y reduce la necesidad de la decorticación.

Diacon (249) controló el ensayo para determinar si la estreptoquinasa reduce la necesidad de cirugía y mejora el resultado en pacientes con empiema pleural. Cincuenta y tres pacientes (con pus franco, 81%; cultivo +, 62%; pH medio, 6.6) recibió tratamiento antibiótico, tubo, y una vez al día lavado con suero salino o salino con estreptoquinasa (250,000 I.U.). Se excluyeron nueve pacientes. La estreptoquinasa (n = 22) se instiló durante 4.5 ± 2 días y el suero salino (n = 22) se instiló durante 3 ± 1 , 3 días. Un paciente en cada grupo murió durante el tratamiento Ninguna diferencia se observó en 3 días. Después de 7 días, los pacientes tenían una proporción de éxito de 48%, (p = 0.01) y menos referencias para la cirugía 9% (p = 0.02). Los 24F o 28F Argyle fueron insertados con guía de ultrasonidos, la terapia empezó al día siguiente del drenaje una vez diariamente continuando hasta 7 días o hasta que el débito fuera menos de 100 ml / día El efecto beneficioso de la estreptoquinasa se hizo evidente entre el cuarto y séptimo día después de la iniciación del tratamiento y llevó a una necesidad significativamente reducida de cirugía.

Los ensayos controlados previos (254,287) demostraron efectos beneficiosos en la apariencia radiológica, volumen del débito pleural, y en la estancia hospitalaria. Sin embargo, el valor de estos puntos es incierto por varias razones. Se ha mostrado que el cambio radiológico no predice resultado (289), y que la estreptoquinasa aumenta el débito pleural debido a mecanismos independientes de los de fibrinólisis que hace que el uso aislado de estos parámetros sea impropio para determinar la necesidad de cirugía. Es más, la enfermedad subyacente y comorbilidad son difíciles de controlar y pueden extender la estancia en el hospital más allá del tiempo necesario exclusivamente para el tratamiento del empiema. Nosotros creemos que ésta es la manera mejor de resolver una situación clínica compleja como el tratamiento del empiema. La ausencia de recidivas y la recuperación funcional similar de los pacientes restantes en ambos grupos prestan un apoyo extenso a esta estrategia (290, 291,292).

Un hallazgo interesante de este estudio indica la manifestación relativamente tardía del éxito clínico de la estreptoquinasa entre los días 3 y 7. También deben subrayarse algunas debilidades del estudio. El ensayo fue diseñado para determinar el valor de la estreptoquinasa intrapleural en una "vida real" con criterio de inclusión amplio. Más allá, el estudio no era bastante grande para mostrar una diferencia en mortalidad e indicaciones quirúrgicas, muerte, y fracaso para seguir a algunos pacientes. Los pacientes con riesgo más alto para una pobre recuperación funcional y radiológica se trataron quirúrgicamente y así se excluyeron. Esto podría haber introducido un prejuicio de la selección contra la estreptoquinasa, y enmascaró un potencial beneficio funcional de la misma. Sin embargo, los números son respetables para un estudio de un solo centro. Se concluye que la estreptoquinasa reduce la necesidad de cirugía y mejora el éxito del tratamiento clínico en pacientes con empiema pleural.

Tal vez Diacon tiró el guante que otros autores recogieron como Maskell (279) con un estudio que ha causado auténtica polémica. En este ensayo doble ciego, realizado por el MIST1 (primer ensayo multicéntrico para la sepsis intrapleural) 454 pacientes con infección pleural definida por la presencia de pus o de líquido pleural con un pH menor de 7.2 fueron asignados para recibir al azar estreptoquinasa intrapleural (250.000 U I dos veces diariamente durante tres días) o placebo. Los pacientes fueron tratados con antibióticos, drenaje torácico y cualquier otro tratamiento como parte del cuidado rutinario.

Fue necesaria la cirugía en un 31 por ciento de los pacientes tratados con estreptoquinasa *versus* un 60 por ciento del grupo placebo. No había beneficio para la estreptoquinasa en términos de porcentaje de mortalidad de la cirugía, evolución radiológica, o estancia hospitalaria. Los efectos adversos serios (dolor torácico, fiebre, o alergia) era más comunes con la estreptoquinasa (7%) que con el placebo (3%). La administración intrapleural de estreptoquinasa no mejora la mortalidad, el porcentaje de cirugía o la longitud de la estancia hospitalaria entre los pacientes con infección pleural. Ello contradice la mayoría de los estudios previos en la literatura y puede marcar una pauta futura, si bien hay que poner énfasis en que el estudio es con estreptoquinasa y no con uroquinasa.

5.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

5.2.1. Introducción

El éxito frente al empiema requiere tratamiento precoz con antibióticos y drenaje torácico. El reconocimiento temprano y un tratamiento agresivo deben ser adoptados por todos los médicos para prevenir la cronicidad de la enfermedad. La intervención quirúrgica debe ser considerada para los pacientes con falta de reexpansión. Los resultados presentes dan énfasis a la eficacia de la toracoscopia en el tratamiento del empiema pleural cuando los fibrinolíticos han fallado y la toracotomía estándar representa la única alternativa terapéutica conveniente. Con la ventaja de una técnica quirúrgica menos invasiva la videotoracoscopia asegura resultados iguales a la toracotomía porque permite una inspección precisa de toda la cavidad pleural y que el desbridamiento pueda realizarse bajo visión directa.

El tratamiento conservador del empiema con fibrinolíticos intrapleurales ha demostrado no ser una opción terapéutica válida para los pacientes con derrames de más de 12 días. La proporción de éxito disminuyó al 61% si el empiema era de más de 20 días (293). No hay experiencia en la eficacia de agentes fibrinolíticos en empiema crónico. En nuestra opinión, este tratamiento es impropio si los síntomas duran para más de 4 semanas. Por ello hemos planteado un estudio comparativo entre uroquinasa y videotoracoscopia sin ser esta última utilizada sólo en el fracaso exclusivamente del tratamiento fibrinolítico. Varios grupos de investigadores describen la videotoracoscopia como el procedimiento preferido en el tratamiento del empiema. (294,295)

Estudios efectuados en la última década han demostrado que la videototacoscopia es más eficaz que la estreptoquinasa e incluso con menor coste (296) de aquí nació nuestra inquietud para efectuar este estudio comparativo con uroquinasa (297).

5.2.2. Estudios previos

A pesar de los métodos de diagnóstico moderno y el tratamiento apropiado, el empiema pleural sigue siendo un problema serio. Nuestro propósito era evaluar la viabilidad y eficacia de la toracoscopia en el derrame pleural complicado y en el empiema en su fase fibrinopurulenta después del fracaso de los fibrinolíticos o bien como alternativa a los mismos.

Cassina (146) presentó una sola serie de 45 pacientes con empiema pleural. En 37 pacientes (82%), el desbridamiento por videotoracoscopia tuvo éxito. La cavidad del empiema era multiloculada en 30 pacientes (67%) y uniloculada en 15 pacientes (33%). En 8 casos, la decorticación por toracotomía fue necesaria. No hubo ninguna complicación durante la intervención. La duración del drenaje fue de 7.1 días (rango, 4 -140 días). Con respecto a las pruebas de función pulmonar, 86% de los pacientes tratados mostraron valores normales; 14% tenían una obstrucción moderada con restricción sin deterioro de la capacidad de ejercicio, y ninguna recaída del empiema fue observada.

El uso de la toracoscopia no se ha defendido para el empiema organizado o crónico. Con un pulmón subyacente atrapado, la toracotomía se ha recomendado tradicionalmente (298) Un estudio de 48 pacientes consecutivos con empiema post-neumónico multiloculado fue realizado por Waller (224) y valorado el efecto de la decorticación por videotoracoscopia la cual tuvo éxito en 21 pacientes. La reexpansión pulmonar no se observó en 15 pacientes quienes requirieron toracotomía. La proporción de éxito fue del 58.3%. Sin embargo al igual que la mayoría de autores, no creemos en la indicación de la toracoscopia en el empiema crónico.

Aproximadamente un 10% de los pacientes tratados con fibrinolíticos necesitan posteriormente técnicas invasivas. La videotoracoscopia tiene un papel fundamental en el tratamiento del fracaso de los fibrinolíticos antes que la toracotomía (299). Ello se respalda en estudios como los de Bouros (252) en que se trataron 125 pacientes con administración intrapleural de fibrinolítico;

en 20 de ellos (14 hombres y 6 mujeres) se efectuó videotoroscopia con resolución completa en 17 pacientes (85%), mientras en otros tres (15%), el procedimiento tuvo que ser convertido a toracotomía debido a una corteza pleural visceral. El tiempo operatorio medio era 80.3 minutos (rango 55 -140), y la duración media de estancia hospitalaria postoperatoria era 7.5 días (rango 4 -19). Por ello aceptamos que las torascopias son un procedimiento eficaz y bien tolerado en pacientes que no se han resuelto con tratamiento inicial con fibrinolíticos.

En este siglo XXI las perspectivas de tratamiento parecen haber dado un giro diametralmente opuesto. Así autores como Roberts (293) defienden el uso de la torascopia frente a la toracotomía en el empiema. En una serie de 172 pacientes se intentó en todos la videotoroscopia pero sólo se pudo completar con éxito en 66 pacientes, existiendo amplias diferencias en morbimortalidad.

Ello se complementa con otros estudios como el de Luh (143) con un total de 234 pacientes (108 mujeres, 126 hombres) con una edad media de 51 años con derrame paraneumónico (145 pacientes) o empiema pleural (89 pacientes). En 202 pacientes (86.3%) logró resultados satisfactorios con cirugía videoasistida. Los pacientes que requirieron decorticación abierta tenían una duración media más larga de síntomas, duración media más larga de hospitalización preoperatoria, y una proporción más alta de empiema pleural *versus* derrame paraneumónico complicado que los pacientes tratados por videotoroscopia.

A pesar de que en la mayor parte de los casos hablamos de derrame pleural paraneumónico complicado o de empiema, todo lo referido es aplicable al hemotórax residual, tal como describe Oguzkaya (300) en una revisión retrospectiva de 65 pacientes. Treinta y un casos habían sido manejados con estreptoquinasa intrapleural, y la videotoroscopia se realizó en 34 casos. La diferencia de estancia hospitalaria y número de toracotomías era estadísticamente significativa y desfavorable a la estreptoquinasa ya que consume más procedimientos diagnósticos y mayor proporción de empiema, Por ello los autores concluyen que la videotoroscopia tiene menos necesidad

de cirugía abierta, menor hospitalización y una proporción más baja de empiema.

La controversia se alimenta todavía más a nivel de la cirugía infantil con propuestas totalmente dispares como representan los estudios de Balci (158) o de Thomson (301).

En el primero se evaluó la eficacia de la uroquinasa en 28 pacientes frente a la toracotomía en otro 43 pacientes. Los dos grupos de pacientes tenían características similares. La edad era de 10,2 años (rango: 3 -14 años). El éxito de la terapéutica tenía las proporciones de 67.8 y 100%, respectivamente. El tratamiento era ineficaz en un 21.4% En tres (10.7%) la resolución fue parcial. La estancia hospitalaria después de uroquinasa era de 10.7 (rango: 6-17) días mientras después de la cirugía fue de 9.5 (5 -19) días. Por tanto la terapia conservadora continuada arriesgaría morbilidad y mortalidad. La toracotomía debería seguir siendo el método preferido en el tratamiento del empiema multiloculado pediátrico.

Thomson estableció el primer ensayo controlado aleatorizado a doble ciego con sesenta niños (edad media 3.3 años) recibiendo uroquinasa o suero salino durante 3 días habiendo establecido claramente que el uso de uroquinasa así como el uso de catéteres cutáneos pequeños reduce la estancia hospitalaria lo que proporciona una oportunidad única de seguir polemizando sobre el tratamiento del derrame pleural complicado (252).

Por ello pasaremos a la discusión de nuestros resultados en el apartado de tratamiento quirúrgico frente a la uroquinasa.

5.3. RESULTADOS

La tasa de éxito de la fibrinólisis es del 50-100% (tablas I y II) y varía de unos autores a otros, dado que es muy difícil homogeneizar los grupos de pacientes.

Uno de los factores que más va a condicionar el éxito o el fracaso de este tratamiento es la fase en la que se encuentre dicho derrame pleural siendo más exitoso si se usa precozmente en la evolución de dicho derrame (estadio exudativo o fibrinopurulento) que cuando se aplican en fase de empiema organizado (273), ya que los enlaces que constituyen la molécula de fibrina se van haciendo más consistentes y, por tanto, más resistentes a cualquier acción enzimática a medida que transcurren los días (302,303).

Existe la evidencia de que el drenaje por transcateterismo sería más satisfactorio si se iniciase antes de alcanzar el estadio fibrótico del empiema o hemotórax (210). Se estima que éste comienza aproximadamente 7 días después de la sufusión pleural (238). La mayor tasa de éxito referido a aumento de débito se produce entre el tercer y séptimo día (249) Se establece un compromiso entre el riesgo teórico de hemorragia inducida por la terapéutica fibrinolítica temprana y el aumento de la eficacia del drenaje completo temprano. Se precisará una mayor experiencia con esta técnica antes de poder determinar la mejor cronología de la terapéutica fibrinolítica.

Lee en 1991 (279), publicó el uso de catéteres percutáneos de 8 F en 10 pacientes con empiema posneumónico multiloculado e instilación de uroquinasa a su través. En este trabajo no se había usado previamente otro método de drenaje como tratamiento. La multiloculación se demostró por tomografía axial computarizada y la colocación del catéter se realizó bajo control fluoroscópico en el compartimiento de mayor tamaño. El drenaje fue completo en el 100% de los empiemas y la cantidad total de uroquinasa que se administró fue de 100.000 a 700.000 U I de uroquinasa (media de 400.000 U I).

Huang (80), en un estudio retrospectivo de 121 pacientes con diagnóstico de derrame paraneumónico y/o empiema intenta determinar factores predictores del resultado del tratamiento con tubo de toracostomía. Concluye que los únicos factores independientes predictores de su fracaso son la loculación y un número de leucocitos en el líquido pleural menor o igual a 6.400/_1 (sólo en 18 pacientes se recurrió a la fibrinólisis intrapleural).

Basándonos en estudios previos con derrames neoplásicos en los que se estudió el balance coagulación-fibrinólisis (304,305), consideramos al dímero-D (producto final de la degradación de la fibrina) un buen marcador de la fibrinólisis pleural, por lo cual proponemos la determinación seriada de los valores de dímero-D en el líquido pleural antes y después de la instilación del agente fibrinolítico, como marcador de la respuesta al tratamiento.

De Gregorio (275), establece como criterio para el cese de la fibrinólisis la medición de un dímero-D menor de 500 ng/ml. Ya en interiores trabajos (277) habían observado que valores bajos de dímero-D intrapleural se correlacionaban con escasa respuesta a la pleurofibrinólisis y fracaso del drenaje torácico. Asimismo la presencia de pus “franco” es un predictor establecido de resultado desfavorable (306)

En **nuestro estudio** efectuamos un control radiográfico y ecográfico a los 30 días con el fin de evaluar con más precisión los resultados iniciales, encontrando en ocasiones discordancias entre la radiología simple, la tomografía axial computarizada, y la ultrasonografía siendo esta última mucho más sensible en la detección del líquido pleural (residual o de nueva formación) y del engrosamiento pleural. Dado que no se dispuso de un grupo control en el cual se realizase el mismo procedimiento a excepción de la instilación de uroquinasa, no podemos comparar nuestros resultados iniciales ni de control transcurrido un mes después. Aspecto que, una vez analizado a posteriori, dados los buenos resultados descritos en nuestro estudio y en la bibliografía, pudiera plantear ciertos recelos a la hora de su aplicación. No podemos obviar que nos hemos referido al derrame pleural complicado, empiema y hemotórax, por ello no hemos comparado resultados con autores

como Wells (304) y Cameron (307) puesto que dichos autores se refieren sólo al derrame pleural no complicado.

Como conclusión, **drenamos** 113 colecciones pleurales de diferentes etiologías, todas ellas tabicadas y/o septadas. Creemos que el éxito – 95,8 % de resolución - debe ser atribuido a la correcta ubicación guiada de los catéteres de drenaje pleural percutáneo, y la instilación de uroquinasa a su través (que favorece la lisis de los tabiques de fibrina y facilita la salida del líquido pleural por un único catéter). A la vista de nuestros resultados, creemos que esta es una técnica sencilla, eficaz, muy bien tolerada por los pacientes, no excesivamente cara, y que acorta el tiempo de drenaje de un tipo concreto de derrames.

Con respecto al coste económico, éste no es alto y creemos que no debe suponer un impedimento para su uso, dado que el procedimiento puede obviar, en ocasiones, tratamientos quirúrgicos más caros, cruentos y largos para los pacientes, con la consiguiente prolongación de la estancia hospitalaria. **En nuestro estudio** el tiempo medio que los pacientes llevaron el catéter fue de 4,7 días.

Cuando iniciamos el estudio, nos planteamos cuál sería el momento ideal para indicar el comienzo de la terapia fibrinolítica. A la vista de los resultados obtenidos, pensamos que el momento adecuado es el primer día en que se comprueba ausencia de drenaje por la sonda torácica bien colocada, persistiendo imagen radiológica o en las primeras 24 horas tras la colocación del drenaje percutáneo. Somos de la opinión de que la instilación de 300.000 U.I. de uroquinasa durante 3 días en la cavidad pleural es un arma eficaz en el tratamiento de los derrames loculados y que su uso debería ser de primera elección, salvo en los casos contemplados expresamente como exclusiones al protocolo (fistula broncopleural, hemorragia reciente, *etc.*) (308).

Con respecto a la técnica de la videotoroscopia está sujeta a una curva de aprendizaje Nuestra proporción de éxito todavía está aumentando con la experiencia y ronda el 34,4%. Nuestra razón principal para la conversión era la incapacidad para acceder la cavidad. Creemos que el uso indiscriminado de

la terapia fibrinolítica intrapleural puede contribuir a un retraso en la indicación de la intervención quirúrgica y no permitir que la videotoracoscopia sea exitosa. Nuestra experiencia adquirida de los beneficios del desbridamiento por videotoracoscopia ha permitido extender su aplicación para tratar a pacientes con reserva respiratoria pobre sin los efectos perjudiciales de la toracotomía.

Nosotros informamos aquí de los resultados de un ensayo prospectivo para evaluar la eficacia de la videotoracoscopia en pacientes después del fracaso del tratamiento inicial con uroquinasa ó como primera línea de tratamiento. Nosotros encontramos que la videotoracoscopia es un procedimiento eficaz y seguro con una proporción de éxito alta (85%). En este estudio, nosotros intentamos definir el punto crítico al que un paciente debe procederse a técnicas invasivas. Después de nueve instilaciones de uroquinasa (100.000 U I, tres veces al durante tres días día), se remitieron pacientes con una colección pleural persistente en asociación con un síndrome del sepsis residual para cirugía electiva comenzando siempre el procedimiento por videotoracoscopia. Se ha demostrado que la estreptoquinasa y la uroquinasa son igualmente eficaces (251,309). Aunque la uroquinasa es un poco más cara, nosotros la recomendamos como fibrinolítico de elección. La proporción de éxito media para la uroquinasa se ha informado de un 88%. En términos de actividad sistémica, el tratamiento intrapleural no parece tener un efecto medible en parámetros sistémicos de la coagulación. Sin embargo, la cautela necesita ser ejercida en ciertas situaciones.

No ha habido demasiados estudios controlados aleatorizados para establecer el papel del fibrinolítico frente a la videotoracoscopia. Nosotros conocemos el de Wait y colaboradores (287) que encontró que el grupo de videotoracoscopia tenía una proporción más alta de éxito 91% frente al 44% del grupo de la estreptoquinasa con una duración del débito y una hospitalización más cortos. Sin embargo, otros autores como Bouros indican todo lo contrario. Por tanto puede deducirse que la investigación extensa todavía es necesaria (301).

Reconocemos que la videotoracoscopia está reduciendo la frecuencia con la que la cirugía abierta se necesita; sin embargo, el papel exacto de este procedimiento es actualmente incierto (310). Es notable que en series publicadas la proporción de éxito global para la videotoracoscopia en casos de empiema pleural sea del 77%. La eficacia de esta técnica es evidente en nuestros datos. La mayoría de nuestros pacientes no requirió ninguna intervención extensa para el empiema, y todos ellos obtuvieron mejora subjetiva y objetiva de síntomas, con resolución demostrada por exploración clínica y radiografía de tórax. Además, la morbilidad es mejor que con cirugía abierta. Nuestra selección de pacientes para la videotoracoscopia era rigurosa. Se convirtieron tres pacientes para toracotomía. En nuestra opinión, esto no debe considerarse como una limitación del procedimiento porque siempre debe realizarse la videotoracoscopia con la opción de cambiar a toracotomía. Nuestra proporción de la conversión a toracotomía es 15 %. En términos de costes, es notable que en nuestra serie sólo en un 9,7 % de los pacientes del grupo de los fibrinolíticos se requiriera un procedimiento quirúrgico.

Algunos ensayos han mostrado que la videotoracoscopia es tan eficaz como la toracotomía abierta (143) sin embargo, deben evaluarse series de casos mejor informados para apoyar esta conclusión. La mejora técnica e instrumental asociada ha hecho más seguro y menos invasivo el procedimiento.

No tenemos conocimiento de que se haya realizado una evaluación del coste económico - salvo Bouros (252) - que supone el uso de uroquinasa frente a otras alternativas, por ello hemos efectuado este estudio, y en nuestra opinión hemos demostrado que puede disminuir la estancia hospitalaria y evitar alguna intervención quirúrgica, con la influencia sobre la economía y la calidad asistencial que ambas cosas suponen.

No obstante, debido al precio unitario alto, y a que las dosis utilizadas son arbitrarias, podría resultar interesante algún método de cuantificar las dosis a emplear mediante el diseño de un protocolo), contribuyendo con ello a mejorar la relación coste-beneficio y éste ha sido también el objetivo de este estudio,

aunque sólo como parte de la contribución que puedan realizar otros grupos de investigación (305) y dentro de las limitaciones de un trabajo no multicéntrico.

5.4. CRITICA AL PROYECTO

Como bien hemos indicado se trata de un estudio que no ha sido multicéntrico. A pesar de ello el Servicio de Cirugía Torácica del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUUVI) es centro de referencia para esta especialidad para el área sur de Galicia con una población estimada de 800.000 personas con una población flotante de 200.000 más, implicando en este proyecto a los diversos servicios de Neumología adscritos correspondientes a las provincias de Pontevedra y parte de Ourense.

El estudio se ha prolongado prácticamente por espacio de una década debido a tratarse de un ensayo clínico con lo cual su planteamiento en un principio novedoso puede quedar limitado. Sin embargo no conocemos ningún estudio similar a nivel estatal y ello puede ser interesante.

El estudio intentaba ofrecer una perspectiva más amplia sobre la fibrinólisis pero ello no fue factible en nuestro centro por la falta de introducción en el Servicio de Farmacia de la estreptoquinasa por ello se utilizó exclusivamente la uroquinasa.

Cuando el proyecto fue iniciado se planteó la posibilidad de un grupo control con suero salino sin embargo no fue aceptada la propuesta por el Comité de Ética del hospital mermando parte de la información que pudiera extraerse del trabajo.

En último lugar hay que disculpar la inexperiencia en ocasiones del personal de un Servicio de reciente creación y que comenzó como una pequeña Unidad adscrita al Servicio de Cirugía General y Digestiva y que suplió en ocasiones la falta de recursos con dosis de ilusión.

5.5. PERSPECTIVAS FUTURAS

No olvidemos que Dupuytren, el cirujano de Napoleón, desarrolló un empiema pero escogió morir en las manos de Dios que en las de los cirujanos, ello nos indica la problemática sobre el tratamiento de la infección pleural complicada. Hoy en día 65.000 pacientes en Estados Unidos y en el Reino Unido desarrollan un empiema o un derrame paraneumónico complicado cada año, con una mortalidad de un 20% y un coste hospitalario estimado de 500 millones de dólares.

El estudio elaborado por Diacon y colaboradores (249), es importante como el primer ensayo aleatorizado de placebo contra estreptoquinasa. El entusiasmo por el uso de los fibrinolíticos en el empiema proviene de dos observaciones potencialmente engañosas. En primer lugar ha habido numerosos estudios observacionales desenfrenados, y en segundo lugar el sesgo por las limitaciones metodológicas bien conocidas del uso de la estreptoquinasa. En su estudio, Diacon y colaboradores han efectuado un paso importante hacia delante poniendo la estreptoquinasa a "prueba real" contra los resultados clínicos.

En este estudio, se aleatorizaron 53 pacientes con afectación pleural para recibir estreptoquinasa intrapleural o suero salino a dosis diarias. La necesidad para la cirugía fue juzgada por facultativos ajenos al tratamiento (doble ciego). Por un lado, la estreptoquinasa no proporcionó beneficios sobre el placebo en mortalidad (un paciente en cada grupo) o bien reduciendo la necesidad para la cirugía al tercer día. Sin embargo, al séptimo día, menos pacientes en el grupo del fibrinolítico requirieron cirugía (9% contra 45%, $p = 0.02$).

Podemos dejar una pregunta en el aire: ¿Son estos resultados los que los partidarios de la fibrinólisis hemos estado esperando? La respuesta es que hay que efectuar un análisis cuidadoso de los datos, sumándole una dosis saludable de escepticismo.

Primero, la diferencia significativa a partir del séptimo día era debida a una “extraordinaria” proporción de fracaso en el grupo de control. La diferencia probablemente fue debida al criterio escogido como indicación de los pacientes para la cirugía. Diacon y colaboradores indicaron cirugía para pacientes con sepsis continuada o una falta de mejoría radiológica satisfactoria más allá de siete días. La ventaja del grupo de la estreptoquinasa al 7º día ($p = 0.026$) era dependiente de un solo paciente y sería estadísticamente insignificante si un solo paciente extra del grupo de la estreptoquinasa requiriera cirugía ($p = 0.06$) o un paciente más evitara la cirugía ($p = 0.052$), o ambos ($p = 0.11$). Los resultados, por tanto, requieren comprobación en estudios más grandes y no pueden considerarse en la actualidad como definitivos.

Se necesitan estudios multicéntricos para proporcionar poder suficiente para establecer conclusiones fiables. Un ejemplo es el ensayo de Maskell y colaboradores del First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) (311) que aleatorizó a 450 pacientes con infección pleural de 72 centros británicos para recibir dosis de estreptoquinasa o placebo dos veces diarias durante tres días. Sus primeros resultados, en verdad, son desalentadores para la fibrinólisis (312,313).

Resistiendo estas preocupaciones, los resultados positivos de autores como Diacon (314) mantienen la esperanza y una plataforma para la búsqueda continuada de la terapia del derrame pleural complicado como la que anima a la elaboración de esta tesis doctoral (315, 316,317). Recientemente estos resultados favorables han sido ratificados en estudios como los de Kimbrell de este mismo año (318)

Es creíble que una combinación de agentes que reduzcan la viscosidad de pus pueda ser necesaria y se vislumbren nuevas terapias. Simpson (319,320) investigó los efectos de la estreptoquinasa y de la desoxirribonucleasa (DNasa) en la viscosidad del pus “in vitro” observando que la DNasa reduce la viscosidad del pus significativamente, y que la estreptoquinasa tiene poco o

ningún efecto. Por ello creemos que deberían emprenderse estudios clínicos para ver si estos agentes pueden producir futuros beneficios sanitarios.

Osler declaró una vez, "el empiema necesita un cirujano y tres pulgadas de acero frío". Un siglo después, el drenaje y los antibióticos forman la primera línea de tratamiento para el empiema. A pesar del optimismo extendido, el valor de los fibrinolíticos sigue siendo no probado y tal vez la cirugía mínimamente invasiva o una combinación de ambas pueda ser la alternativa actual

CONCLUSIONES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

6. CONCLUSIONES

1- No se apreciaron diferencias en cuanto a la evolución con respecto a la edad, sexo, ph, ni si se correspondía a otra etiología como puede ser el hemotórax.

2- Ambos tratamientos han demostrado tener un buen pronóstico siempre que se seleccionen los casos apropiados para cada tipo de terapéutica según el protocolo establecido.

3- Tiene un coste de facturación mayor el grupo en que se ha efectuado tratamiento quirúrgico que el del tratamiento fibrinolítico

4- Existen diferencias significativas con respecto a la estancia siendo esta menor para los pacientes con tratamiento fibrinolítico y más elevada – como cabría esperar – en los pacientes en que ha sido necesario proseguir con tratamiento quirúrgico.

5- Se obtienen resultados buenos con la terapia fibrinolítica en un 95,8 % de los casos aunque la resolución parcial llega al 21,1 %.

6- La posibilidad de fallecer es mayor cuando se practica un procedimiento de cirugía mayor *versus* un tratamiento fibrinolítico.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

BIBLIOGRAFÍA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE AGENTES FIBRINOLITICOS FRENTE A LA CIRURGIA
EN EL TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL COMPLICADO
Jesús Albort Ventura
ISBN:978-84-691-8838-5/DL:T-1273-2008

7. BIBLIOGRAFIA

1. Graham EA, Bell RD. Open pneumothorax; its relation to the treatment of acute empyema. *Am J Med Sci* 1918; 156: 839.
2. Eggers C. Radical operation for chronic empyema. *Ann Surg* 1923; 77: 327-375.
3. Whitaker D, Papadimitriou JM, Walters MN. The mesothelium: its fibrinolytic properties. *J Path* 1982; 136:291-299.
4. Samson PC, Burford TH. Total pulmonary decortication. 1947; 16:127.
5. Glauser FL, Otis PT, Levine RI, Smith WR. Coagulation factors and fibrinogen in pleural effusions. *Respiration* 1976; 33:396-402.
6. Patton WE, Watson TR, Gaensler EA. Pulmonary function before and at intervals after surgical decortication of the lung. *Surg Gynecol Obstet* 1952; 95: 477.
7. Idell S, Girard W, Koenig KB, McLarty J, Fair DS. Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:187-194.
8. Wang NS. Mesothelial cells in situ. En: Chrétien J, Bignon J, Hirsch A (eds) *The pleura in health and disease*. Vol 30. Marcel Dekker, Nueva York 1985; 23-42.
9. Barret ND. The pleura. *Thorax* 1970; 25:515.
10. Burrows B, Knudson RJ, Quan SF, Kettel U. El espacio pleural. En: Burrows B, Knudson RJ, Quan SF, Kettel U (eds) *Enfermedades del aparato respiratorio*. Ed. Doyma, Barcelona 1984; 5:17-19.

11. Albertine KH, Wiener-Komish P, Staub NC. The structure of the parietal pleura and its relationship to pleural liquid dynamics in sheep. *Anat Rec* 1984; 208:401-409.
12. Rodríguez Panadero E Consideraciones anatómicas y fisiológicas sobre el espacio pleural. En: Rodríguez Panadero F (ed). *Patología pleural. Monografías Clínicas en Neumología* 7. Ed. Doyma 1993.
13. De Camp PT, Hatch HB. Massive systemic pulmonary arterial shunt through multiple pleural adhesions. *Arch Surg* 1959; 78:206.
14. Agostoni E. Mechanics of the pleural space. *Physiol Rev* 1972; 52:57-128.
15. Stewart PB, Burgil ASV The turnover of fluid in the dog's pleural cavity. *J Lab Clin Invest* 1958; 52:212-230.
16. Wiener-Kronish JP, Matthay MA, Callen PW, Filly RA, Gainsu G, Staub NC. Relationship of pleural effusions to pulmonary hemodynamics in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:1253-1256.
17. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Licko V, Staub NC. Protein egress and entry rates in pleural fluid and plasma in sheep. *J Appl Physiol* 1984 54; 459-463
18. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:184-234
19. Temes Montes E. Fisiología y Fisiopatología del espacio pleural. En: Fontán J (ed). *Patología Pleural*. La Coruña 1992; 1-12.
20. Yang PC, Luh KT, Chang DB, Wu HI, Yu CJ, Kuo SH. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *AJR* 1992; 159:29-33.

21. Light RW. Radiographic examinations. En Light RW (ed). Pleural Diseases. 3º Edición. Baltimore. Williams & Wilkins. 1995; 18-35.
22. Light RW, Mac Gregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77:507-513.
23. Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmah] HP. Cholesterol in pleural effusions. A diagnostic aid. *Chest* 1987; 92:296-302.
24. Valdés L, Pose A, Suárez J, González Juanatey JR, Sarandeses A, San José E, Alvarez Dobana JM, Salgueiro M, Rodríguez Sudrez JR. Cholesterol: A useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest* 1991; 99:1097-1102.
25. Martínez-Berganza Asencio A, Cia Gómez P. Epidemiología de las enfermedades de la pleura. A propósito de 562 casos. *Med Clin* 1988; 90:311-315.
26. Rodríguez Panadero F, López Mejías J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:663-667.
27. Sánchez-Armengol A, Rodríguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. *Chest* 1993; 104:1482-1485.
28. Chaiyaroj S, Mullerworth MH, Tatoulis J. Surgery in the management of chylothorax after coronary artery bypass with left internal mammary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:7545.
29. Light RW, Ball WC Jr. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 1973; 225:2572-259.

30. Williams SG, Thuluvath PJ, Santis G, Theodorou N, Westaby D. Pleural effusions associated with pancreaticopleural fistula. *Thorax* 1993; 48:867-868.
31. Ocaña IM, Martínez-Vázquez JM, Segura RM, Fernández de Sevilla T, Capdevilla JA. Adenosine deaminase in pleural fluid. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84:51-53.
32. Burgess IJ, Martz FJ, Leroux I, Taljaara JJF. Combined use of pleural adenosine desaminase whith lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996; 109:414-19.
33. De Miguel Díez J, Ramos Martos A, Alonso Peces ME, Prats Gracia E, Serrano Iglesias JA. Pleuresia tuberculosa en area 10 de Madrid. Cuatro años de seguimiento. *Arch Bronconeumol* 1996; 32 (spl 2):34.
34. Vereá Hernando H, Masa JF, Domínguez LM, Perez García-Buela J, Martín MT, Fontán J. Meaning and diagnostic value of determining the lysozyme level of pleural fluid. *Chest* 1987; 91:342-345.
35. Fontán J, Vereá H, Pérez García-Buela J, Domínguez L, Montero MC. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum ratio in pleural eflusión. *Chest* 1988; 93:303-3 11.
36. Clarke P, Afien MB. Pulmonary tuberculosis and steroids. *Chest* 1996; 109:582.
37. Valdés L, San José E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomon B, Alvarez-Dobano JM, Salgueiro M, Rodríguez Suárez JR- Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest* 1993; 103:458-465.

38. Demeester TR, Lafontaine E. The pleura. In: Sabinston DC Jr, Spencer FC (eds.): Surgery of the chest. Fifth edition. Volume 1. Ed Saunders Company. Philadelphia, 1990; 444-497.
39. Coute N, Kay E. Tratamiento quirúrgico versus tratamiento no quirúrgico para el empiema pleural. Biblioteca Cochrane Plus 2006 Número 1. Oxford.
40. Good JT, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis: Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibody titers. Chest 1983; 84:714-718.
41. Astoul P, Cheikh R, Cabanot C, Vialette JP, Vestri R, Boutin C. Pleural amyloidosis: thoracoscopic diagnosis and physiopathological approach. Rev Mal Respir 1992; 9:629-3
42. Vilieres E, Shamji FM, Todd T. Postpneumectomy chylothorax. Ann Thorac Surg 1993; 55:1006-8.
43. Dajee H, Woodhouse R. Lymphangiomatosis of mediastinum with chylothorax and chylopericardium: role of radiation treatment. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108:594-5.
44. Staats BA, Elleflon RD, Badahn LL, Dines DE, Prakash UBS, Offord D. The lipoprotein profile of chylous and non-chylous pleural effusion. Mayo Clin Proc 1980; 55:700-704.
45. Nurminen M, Dejmek A, Martensson G, Thylen A, Hjerpe A. Clinical utility of liquid chromatographic analysis of effusions for hyaluronate content. Clin Chem 1994; 40:777-780.
46. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. En: Light RW (ed). Pleural Diseases 3ª edición. Williams & Wilkins. Baltimore 1995; 36-74.

47. Antony VB, Godbey SW, Kunkei SL, Hott JW, Hartman D, Burdick MI), Strieter M. Recruitment of inflammatory cells to the pleural space. Chemotactic cytokines, IL-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in human pleural fluids. *J Immunol* 1993; 151:7216-7223.
48. Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J, Haponik EE. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med* 1984; 77:915-920.
49. Escudero Bueno C, García Clemente M, Cuesta Castro B, Molinos Martín L, Rodríguez Ramos S, González Panizo A, Martínez González-Río J. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *Arch Intern Med* 1990; 150:1190-1194.
50. Loddenkemper. Toracoscopia: Técnica e indicaciones. En: Rodríguez-Panadero F, ed. *Monografías clínicas en neumología. Patología Pleural*. Barcelona, Ed. Doyma 1993; 11-18.
51. Bresser P, Kromhout JG, Reekers JA, Verhage TL. Chylous pleural effusion associated with primary lymphedema and lymphangioma-like malformations. *Chest* 1993; 103:1916-18.
52. Mason PF, Thorpe JAC. Chylotorax. A new surgical strategy. *Chest* 1993; 103:1929.
53. Cummings SP, Wyatt DA, Baker JW, Flanagan TL, Spomitz WD, Rodgers FM, Kron IL, Tribble CG. Successful treatment of postoperative chylothorax using an external pleuroperitoneal shunt. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:278-8.
54. Inderbitzi RGC, Krebs T, Stirnemann P. Treatment of postoperative chylothorax by fibrin glue application under thoracoscopic view with use of local anesthesia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:209-10.

55. Graham DD, McGahren ED, Tribble CG, Daniel TM, Rodgers BM. Use of video-assisted thoracic surgery in the treatment of chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:1507-12.
56. Rodríguez-Panadero E Derrames Pleurales con afectación pleural directa. Tumores pleurales secundarios. En: Rodríguez-Panadero F, ed. *Monografías clínicas en neumología. Patología Pleural*. Barcelona. Ed. Doyma 1993; 44-50.
57. Rheugan KS, Kron IL, Carpenter MA, Gutgesell HP, Rodgers BM. Pleuroperitoneal shunts for refractory chylothorax after operation for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:85-7.
58. Boggs DS, Kinasewitz GT. Review: Pathophysiology of the pleural space. *Am J Med Sciences* 1995; 309:53-59.
59. Harris RJ, Kavuru MS, Mehta AC, Medendord SV, Wiedemann HP, Kirby TJ, Rice TW. The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. *Chest* 1995; 107:845-52.
60. Moroux J, Perrin C, Venissac N, Blaive B, Chelme HR. Management of pleural effusion of cirrhotic origin. *Chest* 1996; 109:1093-96.
61. Nakamura A, Kojima Y, Ohrni H, Yamada J, Yarnada Y Peritoneal-pleural communications in hepatic hydrothorax demonstrated by thoracoscopy. *Chest* 1996; 109:579-81.
62. Ferrer JS, Muñoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell FB. Evolution of idiopathic pleural effusion. A prospective long-term follow-up study. *Chest* 1996; 109:1508-13.
63. Daniel TM. Diagnostic thoracoscopy for pleural disease. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:639-40.

64. Kaiser GC. Ad hoc committee for cardiothoracic surgical practice guide-lines. Society of Thoracic Surgeons. Practice guidelines in cardiothoracic surgery. Video-assisted thoracic surgery pleural disease. Ann Thorac Surg 1994; 58:596-602.
65. Alix y Alix J. Las formas hematógicas de la tuberculosis. En: Alix y Alix (ed.): Tuberculosis pulmonar en la era antibiótica. Salvat 1979. Barcelona 5:117-151.
66. Pettersson T, Nyberg P, Nordström D, Riska H. Similar pleural fluid findings in pleuropulmonary tularemia and tuberculous pleuritis. Chest 1996; 109:572-75.
67. Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, Watson D, Swinburn CR. The clinical course and management of thoracic empyema. QJM 1996; 89:285-9.
68. Avishai V, Dolev E, Weissberg D, Zajdel L, Priel IE. Extralobar sequestration presenting as massive hemothorax. Chest 1996; 109:843-45.
69. Mancini M, Smith LM, Nein A, Buechter KJ. Early evacuation of clotted blood in hemothorax using thoracoscopy: case reports. J Trauma 1993; 34:144-147.
70. Jiva TM, Israel RH. Ovarian hyperstimulation presenting as acute hydrothorax in early intrauterine pregnancy. Chest 1993; 103:1924-25.
71. Bouros D, Panagou, P, Papandreu L, Kottakis I, Tegos C. Massive bilateral pleural effusion as the only first presentation of systemic lupus erythematosus. Respiration 1992; 59:173-5.
72. Wekr Q Aclkins RB. Empyema thoracis: a ten-year experience. South Med J 1986; 79: 171 -176.

73. Rey Duran R, Espinar Martín A. Normativa sobre el tratamiento de la enfermedad y la infección tuberculosa. Recomendaciones SEPAR. Ed. Doyma 1987. Barcelona.
74. Tornero C, Herrajon A, Salcedo M. Pneumothorax, atelectasis, and pleural effusion secondary to the placement of a external feeding tube. *Rev Clin Esp* 1992; 191:286-7.
75. Deslauriers J. Empyema and bronchopleural fistula. En: Pearson FG, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, McKneally MF, Urschel HC, eds. *Thoracic surgery*. Churchill Livingstone, New York 1995: 1017-1035.
76. Hipocrates, writings in: *Great books of the Western world*. Hutchins RA, ed. Chicago: Encyclopedia Britannica Inc, 1952; 29,142.
77. Bowditch HI. On pleuritic effusions and the necessity of paracentesis for their removal. *Am J Med Sci* 1852; 22:320-323.
78. Hewitt CE Thoracentesis: the plan of continuous aspiration. *Br Med J* 1876; 1:317-319.
79. Nissen R. Historical development of pulmonary surgery. *Am J Surg* 1956; 89: 9-15.
80. Huang HC, Chang. HY, Chen CW. Lee CH, Hsiue TR. Predicting factors for outcome of tube thoracostomy in complicated parapneumonic effusions or empyema. *Chest* 1999; 115: 751-756.
81. Schede M. Die Behandlung der Empyeme. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1890; 9:41-141.
82. Fowler GR. A case of thoracoplasty for the removal of a large cicatricial fibrous growth from the interior of the chest, the result of an old empyema. *Med Record* 1893; 44:938-941.

83. Delorme E. Nouveau traitement des empyèmes chroniques. Gazette des Hôpitaux 1894; 67:94-97.
84. Eggers C. Radical operation for chronic empyema. Ann Surg 1923; 77: 327-331.
85. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a metaanalysis. JAMA 1996; 275:134-41.
86. Le Roux BT, Mohlala ML, Odell JA, Whitton D. Suppurative diseases of the lung and pleural space. Part 1: Empyema thoracis and lung abscess. Curr Probl Surg 1986; 216-17.
87. Varkey B, Rose HD, Kesavan-Kutty CP, Politis J. Empyema thoracis during a ten-year period. Analysis of 72 cases and comparison to a previous study (1952 to 1967). Arch Intern Med 1981; 141:1771-1776.
88. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TCJ, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. Thorax 2001; 56:296-301.
89. Hale OP, Elkin RG. Empyema thoracis: a review of 110 cases. Am Rev Respir Dis 1963; 88:785-788.
90. Sherman MM, Subramanian V, Berger RL. Management of thoracic empyema. Am J Surg 1977; 133:474-477.
91. Weese WC, Schindler ER, Smith IM, Rabinovich S. Empyema of the thorax then and now. Arch Intern Med 1973; 131:516-520.
92. De la Rocha AG. Empyema thoracis. Surg Gynecol Obstet 1982; 155:839-843.

93. Thurer RJ, Palatinos GM. Surgical aspects of the pleural space. *Semin Respir Med* 1987; 9:98-103.
94. Arom KV, Grover FL, Richardson JD, Trinkle JK. Post traumatic empyema. *Ann Thorac Surg* 1977; 23:254-258.
95. Le Roux BT. Empyema thoracis. *Br J Surg* 1965; 52:89-93.
96. Andrews NC, Parker EF, Shaw RR, Wilson Nf, Webb WR. Management of nontuberculous empyema: A statement of the subcommittee on surgery. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:935-936.
97. Light RW. Management of parapneumonic effusions. *Arch Intern Med* 1981; 141:1339-1341.
98. Brown B, Ory EM, Meads M et al. Penicillin treatment of empyema: report of 24 cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1956; 24:343-346.
99. Finland M, Barnes MW. Changing ecology of acute bacterial empyema: occurrence and mortality at Boston City Hospital during 12 selected years from 1935 to 1972. *J Infect Dis* 1978; 137:274-291.
100. Barlett JG, Thadepalli H, Gorbach SL, Finegold SM. Bacteriology of empyema. *Lancet* 1974; 1:338-340.
101. Sullivan KM, O'Toole RD, Fisher RH, Sullivan KN. Anaerobic empyema thoracis. The role of anaerobes in 226 cases of culture-proven empyemas. *Arch Intern Med* 1973; 131:521-527.
102. Ravitch M, Fein R. The changing picture of pneumonia and empyema in infants and children: a review of the experience at the Harriet Lane home from 1934 through 1958. *JAMA* 1961; 175:1039-1043.

103. Asmar BI, Slovis TL, Reed JO, Dajani AS. Haemophilus influenzae type b pneumonia in 43 children. J Pediatr 1978; 93:389-393.
104. Gimsburg CM, Howard JB, Nelson JD. Report of 65 cases of haemophilus influenzae b pneumonia. Pediatrics 1979; 64:283-286.
105. Klopp M, Dienemann H. Pleural empyema: surgical treatment. Dtsch Med Wochenschr 2005 11; 130: 530-3.
106. Montero Martínez C. Pleuresías infecciosas (III): Derrame pleural por hongos, nocardia, actinomicas y virus. En: Fontán J, ed. Patología pleural. Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade 1992:155-160.
107. Sahn SA, Lakshminaram S, Chard DC. "Silent" empyema in patients receiving corticosteroids. Am Rev Respir Dis 1973; 107:873-876.
108. Miller JJ. Empyema thoracis. Ann Thorac Surg 1990; 50:343-349.
109. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. Clin Chest Med 1985; 6:55-62.
110. Houston MC. Pleural fluid pH: diagnostic, therapeutic and prognostic value. Am J Surg 1987; 154:333-338.
111. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions: a meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:1700-1708.
- 112- Jiménez Castro, Díaz G, Pérez-Rodríguez E, Light RW. Prognostic features of parapneumonic pleural effusions. Eur Respir J 2003; 21; 952-955.
113. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. Chest 1995; 108: 299-301.

114. Martinez MA, Cordero PJ, Cases E, Sanchis JL, Sanchis F, Ferrando D, Perpiña M, Factores predictivos del engrosamiento pleural residual en el derrame pleural metaneumónico. Arch Bronconeumol 1999; 35:108-112.

115. Waller DA, Rengarajan A, Nicholson FH, Rajesh PB. Delayed referral reduces the success of video-assisted thoracoscopic debridement for postpneumonic empyema. Respir Med 2001; 95: 836-40.

116. Cheng YJ, Wu HH, Chou SH, Kao EL. Video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of chronic empyema thoracis. Surg Today 2002; 32: 19-25.

117. Cohen G, Hjortdal V, Ricci M, Jaffe A, Wallis C, Dinwiddie R, Elliot MJ, de Leval MR. Primary thoracoscopic treatment of empyema in children. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 79-83.

118. Renner H, Gabor S, Pinter H, Maier A, Friehs G, Smolle- Juettner FM. Is aggressive surgery in pleural empyema justified?. Eur J Cardiothorac Surg 1998; 14:117-22.

119. Mandal AK, Thadepalli H, Mandal AK, Chetipally U. Outcome of primary empyema thoracis: therapeutic and microbiologic aspects. Ann Thorac Surg 1998; 66:1782-6.

120. Smith JA, Mullerworth MH, Westlake GW, Tatoulis G. Empyema thoracis: 14-year experience in a teaching center. Ann Thorac Surg 1991; 51:39-42.

121. Light RW, Rodriguez RM. Management of parapneumonic effusions. Clin Chest Med 1998; 19:373 -82.

122. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. Chest 2000; 118:1158-71.

123. Thourani VH, Brady KM, Mansour K A, Miller JL Jr, Lee RB. Evaluation of treatment modalities for thoracic empyema: a cost-effectiveness analysis. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1121-7.
124. Ferguson MK. Surgical management of intrapleural infections. *Semin Respir Infect* 1999; 14:73 -81.
125. Chan PW, Crawford O, Wallis C, Dinwiddie R. Treatment of pleural empyema. *J Paediatr Child Health* 2000; 316:375-7.
126. Podbielski FJ, Maniar HS, Rodriguez HE, Hernan MJ, Vigneswaran WT. Surgical strategy of complex empyema thoracis. *JLS* 2000; 4: 287-90.
127. Laisaar T, Ilves A. Surgical treatment of pleural empyema-changing priorities. *Scand Cardiovasc J.* 1999; 33:97-102.
128. Moran JF. Surgical management of pleural space infections. *Semin Respir Infect* 1989; 3:383-387.
129. Powell LL, Allen R, Brenner M, Aryan He, Chen JC. Improved patient outcome after surgical treatment for loculated empyema. *Am J Surg* 2000; 179: 1-6.
130. Light RW. Parapneumonie effusions and empyema. *Semin Respir Med* 1987; 9:37-42.
131. Landay MJ, Christensen EE, Bynum U, Goodinan C. Anaerobic pleural and pulmonary infections. *AJR* 1980; 134:233-240.
132. Divisi D, Battaglia C, Crisci R, Di Francescantonio W, Giusti L, Torresini G, Coloni GF. Therapeutic approach in non-postoperative pleural empyema. *G Chir* 1998; 19:271-5

133. Lemmer JH, Botbam MJ, Orringer MB. Modern management of adult thoracic empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:849-855.
134. Hood MH, Antinan K, Boyd A, Naidich D, Shemin R. Surgical diseases of the pleura and chest wall. WS Saunders Co. 1986.
135. Personne C. Role of early thoracotomy in the treatment of empyema. En: Deslauriers J, Lacquet LK eds. *International Trends in General Thoracic Surgery*. Vol 6. CV Mosby. St. Louis 1990:225-232.
136. Eloesser L. An operation for tuberculous empyema. *Surg Gynecol Obstet* 1935; 60:1096.
137. Clagett OT, Geraci JE. A procedure for the management of postpneumonectomy empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 45:141.
138. Weissberg D. Empyema and bronchopleural fistula. Experience with open window thoracostomy. *Chest* 1985; 82:447-450.
139. Baamonde C, Salvatierra A, López Pujol FJ. La toracostomía abierta: indicaciones y resultados. *Rev CTV* 1986; 4:197-202.
140. Hazel R, Nunchuck SK, LoCicero III J. The video-assisted thoracic surgery group. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1039-1044.
141. Silen ML, Weber TR. Thoracoscopic debridement of loculated empyema thoracis in children. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:1166-1168.
142. Striffeler H, Gugger M, Im Hof V, Furrer M, Ris HB. Video-assisted thoracoscopic surgery for fibrinopurulent pleural empyema in 67 patients. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:319-23.

143. Luh SP, Chou MC, Wang LS, Chen JY, Tsai TP. Video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of complicated parapneumonic effusions or empyemas: outcome of 234 patients. *Chest* 2005; 127: 1427-32.
144. Kalfa N, Allal H, Montes-Tapia F, Lopez M, Forgues D, Guibal MP, Counil F, Galifer RB. Ideal timing of thoracoscopic decortication and drainage for empyema in children. *Surg Endosc* 2004; 18:472-7.
145. López Pujol J, Salvatierra Velázquez A. Cirugía torácica asistida por vídeo. En: Prous JR, eds. Actualizaciones SEPAR. Vol 1. Barcelona 1995:121-133.
146. Cassina PC, Hauser M, Hillejan L, Greschuchna D, Stamatis G. Video-assisted thoracoscopy in the treatment of pleural empyema: stage-based management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 234-8.
147. Kercher KW, Altorri RJ, Hoover JD, Morton D Jr. Thoracoscopic decortication as first-line therapy for pediatric parapneumonic empyema case series. *Chest* 2000; 118: 24-7.
148. Gates RL, Caniano DA, Hayes JR, Arca MJ. Does VATS provide optimal treatment of empyema in children? A systematic review. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 381-6.
149. Eastham KM, Freeman R, Kearns AM, Eltringham G, Clark J, Leeming J, Spencer DA. Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax* 2004; 59: 522-5.
150. Van Way III C, Narrod J, Hopeman A. The role of early limited thoracotomy in the treatment of empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:436-441.

151. Krasna MJ. Thoracoscopic decortication. *Surg Laparosc Endosc* 1998; 8: 283-5.
152. Magdaleinat P, Icard P, Pouzet B, Fares E, Regnard JF, Levasseur P. Current indications and results of pulmonary decortication for nontuberculous chronic empyema. *Ann Chir* 1999; 53:41-7.
153. Carey Ja, Hamilton JR, Spencer DA, Gould K, Hasan A. Empyema thoracis: a role for open thoracotomy and decortication. *Arch Dis Child* 1998; 79:510-3.
154. Graham EA, Bell RD. Open pneumothorax: its relation to the treatment of empyema. *Am J Med Sci* 1918; 156: 839-871.
155. Hull J, Thomson A. Empyema thoracis: a role for open thoracotomy and decortication. *Arch Dis Child* 1999; 80 :581.
156. Samson PC. Empyema thoracis. *Ann Thorac Surg* 1971; 11:210-221.
157. Rzyman W, Shokowski J, Romanowiicz G, Lass P, Dziadziusko R. Decortication in chronic pleural empyema - effect on lung function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 502-7.
158. Balci AE, Eren S, Ulku R, Eren MN. Management of multiloculated empyema thoracis in children: thoracotomy versus fibrinolytic treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 595-8
159. Roberts JR. Minimally invasive surgery in the treatment of empyema: intraoperative decision making. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 225-30.
160. Satish B, Bunker M, Seddon P. Management of thoracic empyema in childhood: does the pleural thickening matter?. *Arch Dis Child* 2003; 88: 918-21.

161. Chu MW, Dewar LR, Burgess JJ, Busse EG. Empyema thoracis: lack of awareness results in a prolonged clinical course. *Can J Surg* 2001; 44: 284-8
162. Baranwal AK, Singh M, Marwaha RK, Kumar L. Empyema thoracis: a 10-year comparative review of hospitalised children from south Asia. *Arch Dis Child* 2003; 88:1009-14.
163. Morin JE, Munro D1), McLean LD. Early thoracotomy for empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64:530-533.
164. Mayo P, Saha SP, McElvein RB. Acute empyema in children treated by open thoracotomy and decortication. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:401-405.
165. Watkins JA, Spain DA, Richardson JD, Polk HC Jr. Empyema and restrictive pleural processes after blunt trauma: an under-recognized cause of respiratory failure. *Am Surg* 2000; 66:210-4.
166. Athanassiadi K, Gerazounis M, Kalantzi N. Treatment of post-pneumonic empyema thoracis. *E Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 338-41.
167. Vallet C, Pezzetta E, Nicolet-Chatelin G, El Lamaa Z, Martinet O, Ris HB. Stage III empyema caused by *Actinomyces meyeri*: a plea for decortication. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1511-3.
168. Ashbaugh DG. Empyema thoracis: factors influencing morbidity and mortality. *Chest* 1991; 99: 1162-1165.
169. Hopkins RA, Ungerleider RM, Staub EN, Young WG. The modern use of thoracoplasty. *Ann Thorac Surg* 1985; 40:181-186.
170. Keller SM. Current and future therapy for malignant pleural effusion. *Chest* 1993; 103 (Sup): 635-67.

171. Reid PT, Rudd RM. Management of malignant pleural effusion. *Thorax* 1993; 48: 779-780.
172. Varela G. Descripción de un método para practicar toracocentesis evacuadoras repetidas en pacientes con derrame pleural maligno no tratable. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 16-18.
173. Krishman S, Amin N, Dozor AJ, Stringel G. Urokinase in the management of complicated parapneumonic effusions in children. *Chest* 1997; 112: 1579-83.
174. Aye RW, Froesé DP, Hill LD. Use of purified streptokinase in empyema and hemothorax. *Am J Surg* 1991; 161:560-562.
175. Taylor RFH, Rubens MB, Pearson MC, Barnes NC. Intrapleural streptokinase in the management of empyema. *Thorax* 1994; 49:856-859.
176. Dubois R, Driev C, Dubois C, Toulemonde F. Decaillotage pleural par l'uroquinase. *Ann Anesth Fran* 1973; 14:293-296.
177. Robinson LA, Moulton AL, Fleming WH, Alonso A, Galbraith TA. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated thoracic empyemas. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:803-814.
178. Hubbard WN. The systemic toxic responses of patients to treatment with streptokinase-streptodornase. *J Clin Invest* 1951; 30:1171-1174.
179. Elliot JM, Cross DB, Cedarholín-Williarus SA, White HD. Neutralizing antibodies, to streptokinase four years after intravenous thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1993; 71:640-645.
180. Berglin E, Ekroth R, Teger-Nilsson AC, William-Olsson G. Intrapleural instillation of streptokinase. Effects on systemic fibrinolysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 29:124-126.

181. Tuncozgun B, Ustunsoy H, Sivrikoz MC, Dikensoy O, Topal M, Sanli M, Elbely L. Intrapleural urokinase in the management of parapneumonic empyema: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 658-60.
182. Boland GW, Lee MJ, Silverman S, Mueller PR. Interventional radiology of the pleural space. *Clin Radiol* 1995; 50:205-214.
183. Cunniffe MG, Maguire D, Mc Anena OJ, Johnston S, Gilmartin JJ. Video-assisted thoracoscopic surgery in the management of loculated empyema. *Surg Endosc* 2000; 14: 175-8.
184. Hochberg LA. Thoracic surgery before the twentieth century, ed 1. New York: Vantage Press 1990: 255.
185. Misthos P, Sepsas E, Konstantinou M, Athnassiadi K, Skottis I, Lioulias A. Early use of intrapleural fibrinolytics in the management of postpneumonic empyema. A prospective study. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2005; 28 (4): 599-603.
186. Anstadt MP, Giuli CK, Ferguson ER, Gordon HS, Soltero ER, Beall AC Jr, Musher DM. Surgical versus nonsurgical treatment of empyema thoracis: an outcomes analysis. *Am J Med Sci* 2003; 326: 9-14.
187. Barletta JF. Streptokinase and urokinase for the treatment of pleural effusions and empyemas. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 495-8.
188. Alegre J, Jufresa J, Segura R, Ferrer A, Armadans L, Aleman C, Martí R, Ruiz E, Fernández de Sevilla T. Pleural-fluid myeloperoxidase in complicated and noncomplicated parapneumonic pleural effusions. *Eur Respir J* 2002; 19: 1-7.
189. Mandal AK, Thadepall H. Treatment of spontaneous bacterial empyema thoracis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 414-418.

190. Playfair GE. Case of empyema treated by aspiration and subsequently by drainage: recovery. Br Med J 1875; 1:45.

191. Hewett C. Drainage for empyema. Br Med J 1876; 1:317.

192. Van Sonnenberg E, Nakamoto SK, Mueller PR, Casola G, Neff CC, Friedman PJ, Ferrucci JT, Simeone JF. CT and ultrasound guided catheter drainage of empyemas after chest-tube failure. Radiology 1984; 151: 349-353.

193. Lackner RP, Hughes R, Anderson LA, Sammut PH, Thompson AB. Video-assisted evacuation of empyema is the preferred procedure for management of pleural space infections. Am J Surg 2000; 179: 27-30

194. Feola GP, Shaw LC, Coburn L. Management of complicated parapneumonic effusions in children. Tech Vasc Interv Radiol 2003; 6: 197-204.

195. Gates RL, Hogan M, Weinstein S, Arca MJ. Drainage, fibrinolytics, or surgery: a comparison of treatment options in pediatric empyema. J Pediatr Surg 2004; 39: 1638-42.

196. Tillett WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent and sanguinous pleural exudations. J Clin Invest 1949; 23: 173-179.

197. Dubois R, Drieu C, Dubois C, Toulemonde F. Décaillotage pleural par l'urokinase. Extrait des Annales de l'anesthesiologie française. 1973; Tome XIV - N° 3.

198. Vogelzang RI, Tobin RS, Burstein S, Arnscheutz SL, Marzano M, Kozlowski JM. Transcatheter intracavitary fibrinolysis of infected extravascular hematomas. AJR 1987; 148: 378-380.

- 199- Aleman C, Alegre J, Segura RM, Armadans LI, Suriñach JM, Varela E, Soriano T, Recio J, Fernández de Sevilla T. Polymorphonuclear elastase in the early diagnosis of complicated pyogenic pleural effusions, *Respiration* 2003; 70:462-467.
200. Maskell NA, Davies RJO. Effusions from parapneumonic infection and empyema. in: Light RW, Lee YCG, eds. *Textbook of pleural diseases*. London. Arnold; 2003:310-28.
201. Huggins JT, Sahn SA. Causes and management of pleural fibrosis. *Respirology* 2004; 9: 441-7.
202. Sasse SA, Jodus MR, Kukes GD. Pleural fluid transforming growth factor-beta1 correlates with pleural fibrosis in experimental empyema. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:700-705.
203. Aleman C, Alegre J, Monasterio J, Segura RM, Armadans L, Angles A, Varela E, Ruiz E, Fernandez de Sevilla T. Association between inflammatory mediators and the fibrinolysis system in infectious pleural effusions. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105: 601-7.
204. Alfageme I, Moreno I, Muñoz E, Umbrias S, Peña N. Uso de la estreptoquinasa intrapleural en el tratamiento de empiemas y derrames pleurales paraneumónicos complicados. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 12-15.
205. Angelillo Mackinlay TA, Lyons GA, Chimondeguy DJ, Piedras MA, Angaramo G, Emerly J. VATS debridement versus thoracotomy in the treatment of loculated postneumonia empyema. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1626-1630.
206. Moulton JS, Benkert RE, Weisiger KH, Chambers JA. Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase. *Chest* 1995; 108: 1252-1259.

207. Casanova J, Izquierdo JM, Pac J, Mariñan M, Rojo R, Rumbero JC, Vara F. Utilidad de la urokinasa en derrames pleurales multiloculados. Arch Bronconeumol 1995; 31: 51-55.
208. Pollak JS, Passik CS. Intrapleural urokinase in the treatment of loculated pleural effusions. Chest 1994; 105: 868-873.
209. De Gregorio MA, Alfonso ER, Fernandez JA, Villavieja JI, Ariño I, Duce F. Tratamiento de los derrames pleurales encapsulados con uroquinasa intrapleural: pleurolisis. Arch Bronconeumol 1993; 29: 229-231.
210. Silverman SG, Mueller PR, Saini S, Hahn PF, Simeone JF, Forman BH, Steiner E, Ferrucci JT. Thoracic empyema: Management with image-guided catheter drainage. Radiology 1988; 169: 5-9.
211. Godley P, Bell R. Major hemorrhage following administration of intrapleural streptokinase. Chest 1984; 86: 486-487.
212. Sherry S, Tillett WS, Read CT. The use of streptokinase-streptodornase in the treatment of hemothorax. J Thorac Surg 1950; 20: 393-419.
213. Bergh NP, Ekroth R, Larsson S, Nagy P. Intrapleural streptokinase in the treatment of hemothorax and empyema. Scand J Thorac Cardiovasc Surg. 1977; 11: 265-268.
214. Maier A, Domej W, Anegg U, Woltsche M, Fell B, Pinter H, Smolle-Juttner FM. Computed tomography or ultrasonically guided pigtail catheter drainage in multiloculated pleural empyema: a recommended procedure? Respirology 2000; 5:119-24.
215. Nakamura H, Taniguchi Y, Makihara K, Ohgi S. Ultrasonic pleural debridement of empyema. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2001; 7: 62-4.

216. Moulton JS. Image-guided management of complicated pleural fluid collections. *Radiol Clin North Am* 2000; 38:345-74.
217. De Benedictis FM, De Giorgi G, Niccoli A, Troiani S, Rizzo F, Lemmi A. Treatment of complicated pleural effusion with intracavitary urokinase in children. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 438-42.
218. Westcott J. Percutaneous catheter drainage of pleural effusion and empyema. *AJR* 1985; 144: 1189-1193.
219. Merriam MA, Cronan J.I, Dorfman GS, Lambiase RE, Haas RA. Radiographically guided percutaneous catheter drainage of pleural fluid collections. *AJR* 1988; 151: 1113-1116.
220. Van Sonnenberg E, Ferrucci JT, Mueller PR, Wittenberg J, Slmeone JF. Percutaneous drainage of abscesses and fluid collections: Technique, results, and applications. *Radiology* 1982; 142: 1 -10.
221. Mueller PR, VanSonnenberg E, Ferrucci JT. Percutaneous drainage of 250 abdominal abscesses and fluid collections. Part II: Current procedural concepts. *Radiology* 1984; 151: 343-346.
222. Van Sonnenberg E, Wing VW, Casola G. Temporizing effect of percutaneous drainage of complicated abscesses in critically ill patients. *AJR* 1984; 142: 821 -826.
223. De Gregorio MA, Ruiz C, Alfonso ER, Fernandez JA, Pérez-Trullén A, Ariño I, Rodríguez Panadero F. Drenaje de derrames pleurales loculados y/o tabicados mediante catéter de pequeño calibre y uroquinasa. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 510-515.
224. Waller DA, Rengajaran A. Thoracoscopic decortication: a role for video-assisted surgery in chronic postpneumonic pleural empyema. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1813-6.

225. Waller DA. Thoracoscopy in management of postpneumonic pleural infections. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8 (4): 323-6.
226. Lahorra JM, Haaga JR, Stellato T, Flanigan T, Graham R. Safety of intracavitary urokinase with percutaneous abscess drainage. *AJR* 1993; 160: 171-174.
227. Carrasco y col. Estadística. ed. El ateneo. Barcelona, 1982.
228. Pozo F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (I). *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 779-785.
229. Pozo F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (y II). *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 177-183.
230. Carné X, Moreno V, Porta Serra M, Velilla E. El cálculo del número de pacientes necesarios en la planificación de un estudio clínico. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 72-77.
231. Gardner MJ, Altman DG. Confidence intervals rather than p values: estimation rather than hypothesis testing. *BJM*. 1986; 292: 746-750.
232. Plasencia A y Porta Serra M. La calidad de la información clínica (II): significación estadística. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 122-126.
233. Porta Serra M, Plasencia A, Sanz F. la calidad de la información clínica (III): ¿estadísticamente significativo ó clínicamente importante? *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 463-468.
234. Porta Serra M, Moreno V, Sanz F, Carné X, Velilla E. Una cuestión de poder. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 223-228.
235. Simon R. Confidence intervals for reporting results of clinical trials. *Ann Int Med* 1986; 105: 429-435.

236. Porta Serra M. Los análisis multivariantes: Mitos y realidades. Jano 1989; 27: 3-4.
237. Strange C, Shan S, The clinician's perspective on parapneumonic effusions and empyema. Chest 1993; 103: 259-261.
238. Coselli JS, Mattox KI, Beall AC. Reevaluation of early evacuation of clotted hemothorax. Am J Surg 1984; 148:786-790
239. Wehr CJ, Adkins RB. Empyema thoracis: a ten-year experience. South Med J 1986; 79:171-176
240. Lemmer JH Botham MJ, Omnger MB. Modern management of adult thoracic empyema. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 90: 849-855.
241. Ozel SK, Kazez A, Kilic M, Koseogullari AA, Yilmaz E, Aygun AD. Conservative treatment of postpneumonic thoracic empyema in children. Surg Today2004;34:1002-5.
242. Idell S, Girard W. Koenig KB, McIarty J, Fair DS. Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. Am Rev Respir Dis 1999; 144: 187-194.
243. Fujiwara K, Yasumitsu T, Nakagawa K, Shiono S, Fukuhara K. Intrapleural streptokinase-streptodornase in the treatment of empyema and hemothorax. Kyobu Geka 2002; 55: 1115-9
244. Ozcelik C, Inci I, Nizam O, Onat S. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated postprneumonic pediatric empyema. Ann Thorac Surg 2003; 76: 1849-53.
245. Strange C. Allen ML, Harley R. Lazarchick. J. Sahn SA. Intrapleural streptokinase in experimental empyema. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 962-966.

246. Wong KS. Is intrapleural streptokinase instillation a routine for parapneumonic empyema?. *Acta Paediatr Taiwan* 2006; 47 (2): 59-60.
247. Origala R, Williams M. Streptokinase in a loculated pleural effusion. Effectiveness determined by site of instillation. *Chest* 1988; 94: 884-886.
248. Antony VB. Fibrinolysis in the pleural space: breaking the bonds that bind. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:909-910.
249. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, Van der Wal BW, Bolliger CT. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir CritCare Med* 2004;170:49-53.
250. Theron J, Diacon AH, Swart F, Lombard A, Bolliger CT, Van der Wal BW. Intrapleural streptokinase in empyema and parapneumonic effusion: a randomised controlled study [abstract]. *S Afr Respir J* 2003; 9:102.
251. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, Chalkkiadakis G, Panagou P, Siafakas NM. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions: a prospective, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 291-5.
252. Bouros D, Antoniou KM, Chalkiadakis G, Drositis J, Petrakis I, Siafakas N. The role of video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of parapneumonic empyema after the failure of fibrinolytics. *Surg Endosc* 2002;16:151-4.
253. Idell S, Mazar A, Cines D, Kuo A, Parry G, Gawlak S, Juarez J, Koenig K, Azghani A, Hadden W, et al. Single-chain urokinase alone or complexed to its receptor in tetracycline-induced pleuritis in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:920-926.
254. Davies CWH, Lok S, Davies RJO. The systemic fibrinolytic activity of intrapleural streptokinase. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 328-330.

255. Vogelzang RL, Tobin RS, Burstein S, Anscheutz SI, Marzano M Kozlowski JM. Transcatheter intracavity fibrinolysis of infected extravascular hematomas. AJR 1987; 148: 378-380.
256. Ozcelik C, Ulku R, Onat S, Ozcelik Z, Inci I, Satici O. Management of postpneumonic empyemas in children. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 25: 1072-8.
257. Eroglu E, Tekant G, Erdogan E, Kuruoglu S, Emir H, Sarimurat N, Yeker D. Evolving experience in the management of pleural empyema. Eur J Pediatr Surg 2004; 14: 75-8.
258. Sivasubramanian S, Hjortdal V, Cohen GA. Synchronous bilateral VATS decortication for paediatric bilateral empyema. Pediatr Surg Int 2004; 20: 469-71.
259. Rubenstein JS. Treatment of complicated empyema--perspectives on perspective. Pediatr Crit Care Med 2003; 4: 122-3.
260. Banga A, Khilnani GC, Sharma SK, Dey AB, Wig N, Banga N. A study of empyema thoracis and role of intrapleural streptokinase in its management. BMC Infect Dis 2004; 29: 4-19.
261. Gates RL, Hogan M, Weinstein S, Arca MJ. Drainage, fibrinolytics, or surgery: a comparison of treatment options in pediatric empyema. J Pediatr Surg 2004; 39: 1638-42.
262. Hirsch JH, Rogers JV, Mack LA. Realtime sonography of the pleural opacities. AJR 1981 ; 136: 297-301.
263. Westcott JL. Percutaneous catheter drainage of pleural effusion and empyema. AJR 1985; 144: 1189-1193.

264. Merriam MA, Cronan JJ, Dorfman GS, Lambiase RE, Haas RA. Radiographically guided percutaneous catheter drainage of pleural fluid collections. *AJR* 1988; 151:1113-1116.
265. Eibenberger KL, Dock Wl, Ammann ME, Dorffner R, Hörmann M, Grabenwöger F. Quantification of pleural effusions: Sonography versus radiography. *Radiology* 1994; 191: 681-684.
266. Yang PC, Luh KT, Chang DB, Wu HD, Yu CJ, Kuo SH. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *AJR* 1992; 159: 29 -33.
267. Light RW, Nguyen T, Mulligan ME, Sasse SA. The in vitro efficacy of varidase versus streptokinase or urokinase for liquefying thick purulent exudative material from loculated empyema. *Lung* 2000; 178:13-8.
268. O'Moore PV, Mueller PR, Simeone JE Saini S, Butch R.I, Hahn P et al. Sonographic guidance in diagnostic and therapeutic interventions in the pleural space. *AJR* 1987; 149: 1-5.
269. Müller NL. Imaging of the pleura. *Radiology* 1993; 186: 297-309.
270. Hirsch JH, Rogers JV, Mack LA. Realtime sonography of the pleural opacities. *AJR* 1981; 136: 297-301.
271. Eibenberger KL, Dock Wl, Ammann ME, Dorffner R, Hörmann M, Grabenwöger F. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology* 1994; 191: 681-684.
272. Kemper P, Kohler D. Current value of intrapleural fibrinolysis in the treatment of exudative fibrinous pleural effusions in pleural empyema and hemothorax. *Pneumologie* 1999; 53: 373-384.

273. Davies RJO, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997; 52: 416-421.
274. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, Chalkiadakis G, Drositis J, Siafakas N. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 37-42.
275. De Gregorio MA, Ruiz C, Alfonso ER, Fernández JA, Medrano J, Ariño I. Transcatheter intracavitary fibrinolysis of loculated pleural effusions: experience in 102 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999; 22: 114-118.
276. Moulton JS, Moore PT, Mencini RA. Treatment of loculated pleural effusions with transcatheter intracavitary urokinase. *Am J Roentg* 1989; 153:941-945.
277. Striffeler H, Ris HB, Wursten HU, Hof VI, Stirnemann P. Video-assisted thoracoscopic treatment of pleural empyema: a new therapeutic approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 585-588
278. Couser J, Berley J, Timm E. Intrapleural urokinase for loculated effusion. *Chest* 1992; 101: 1.467-1.469.
279. Lee KS, Im J, Kim YH, Hwang SH, Bae VJK, Lee BH. Treatment of thoracic multiloculated empyemas with intracavitary urokinase: A prospective study. *Radiology* 1991; 179:771-77.
280. Klein JS, Schultz S, Heffner JE. Interventional radiology of the chest: Image-guided percutaneous drainage of pleural effusions, lung abscess, and pneumothorax. *AJR* 1995; 164: 581-588.
281. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Intrapleural fibrinolysis in clotted haemothorax. *Singapore Med J* 2006; 47 (11): 984-6.

282. Wang JN, Yao CT, Yeh CN, Liu CC, Wu MH, Chuang HY, Wu JM. Once-daily vs. twice-daily intrapleural urokinase treatment of complicated parapneumonic effusion in paediatric patients: A randomised prospective study. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (10):1225-30.

283. Henke CA, Leatherman JW. Intrapleural administered streptokinase in the treatment of acute loculated nonpurulent parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 680-684.

284. Kyung Soo Lee, Jung-Gi Im, Yong Hoon Kim, Sun Hee Hwang, Won Kyung Bac, Byoung Ho Lee. Treatment of thoracic multiloculated empyemas with intracavitary urokinase: A prospective study. *Radiology* 1991; 179: 771-775.

285. Davies CWH, Gleeson FV, Davies RJO. BTS guidelines for the management of pleural infection. *Thorax* 2003; 58 (Suppl 2) 18-28.

286. Chin NK, Lim TK. Controlled trial of intrapleural streptokinase in the treatment of pleural empyema and complicated parapneumonic effusions. *Chest* 1997; 111: 275-279.

287. Wait MA, Sharma S, Hohn J, Nogare AD. A randomized trial of empyema therapy. *Chest* 1997; 111: 1548-1551.

288. Barletta JF. Streptokinase and urokinase for the treatment of pleural effusions and empyemas. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 495-8.

289. Porcel JM, Vives M, Esquerda A. Tumor necrosis factor in pleural fluid: A marker of complicated parapneumonic effusions. *Chest* 2004; 125:160-164.

290. Cases Viedma E, Lorenzo Dus MJ, Gonzalez-Molina A, Sanchis Aldas JL. A study of loculated tuberculous pleural effusions treated with intrapleural urokinase. *Respir Med* 2006; 100 (11):2037-42.

291. Khalil BA, Corbett PA, Jones MO, Baillie CT, Southern K, Losty PD, Kenny SE. Less is best? The impact of urokinase as the first line management of empyema thoracis. *Pediatr Surg Int* 2007; 23 (2):129-33.
292. Hsu LH, Soong TC, Feng AC, Liu MC. Intrapleural urokinase for the treatment of loculated malignant pleural effusions and trapped lungs in medically inoperable cancer patients. *J Thorac Oncol* 2006; 1 (5):460-7.
293. Montero Ruiz E, Daguerre Talou M, Lopez Alvarez J, Hernandez Ahijado C. Treatment of empyema and complicated pleural effusion with intrapleural fibrinolysis. *Med Clin (Barc)* 2003;121: 98-9.
294. Cortesao N, Figueiredo A, Martins Y, Pato R, Correia De Matos A, Janelas C. VATS treated empyemas - retrospective análisis. *Rev Port Pneumol* 2003; 9:18-9.
295. Chen LE, Langer JC, Dillon PA, Foglia RP, Huddleston CB, Mendeloff EN, Minkes RK. Management of late-stage parapneumonic empyema. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 371-4.
296. Iarussi T, Cipollone G, Quitadamo S, Altobelli S, Sacco R. The treatment of thoracic empyema by video-assisted thoracic surgery (VATS). *Ann Ital Chir* 2003; 74: 9-12.
297. Sonnappa S, Cohen G, Owens CM, van Doorn C, Cairns J, Stanojevic S, Elliott MJ, Jaffe A. Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 174 (2):221-7.
298. Barnes NP, Hull J, Thomson AH. Medical management of parapneumonic pleural disease. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 127-34.

299. Levinson GM, Pennington DW. Intrapleural fibrinolytics combined with image-guided chest tube drainage for pleural infection. *Mayo Clin Proc* 2007; 82 (4):407-13.
300. Oguzkaya F, Akcali Y, Bilgin M. Videothoracoscopy versus intrapleural streptokinase for management of post traumatic retained haemothorax: a retrospective study of 65 cases. *Injury* 2005; 36: 526-9.
301. Thomson AH, Hull J, Kumar MR, Wallis C, Balfour Lynn IM. Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema. *Thorax* 2002; 57:343-7.
302. Kim DJ, Im JG, Goo JM, Lee HJ, You SY, Song JW. Chronic tuberculous empyema: relationships between preoperative CT findings and postoperative improvement measured by pulmonary function testing. *Clin Radiol* 2005; 60: 503-7.
303. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31 (Suppl): 213-20.
304. Wells RG, Havens PL. Intrapleural fibrinolysis for parapneumonic effusion and empyema in children. *Radiology* 2003; 228:370-8.
305. Rodriguez Panadero F, Segado A, Martin Juan J, Ayerbe R, Torres Garcia I, Castillo J. Failure of tale pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 785-790.
306. Maskell NA, Fergus V, Gleeson BM, Darby M, Davies RJO. Diagnostically significant variations in pleural fluid pH in loculated parapneumonic effusions. *Chest* 2004; 126:2022-2024.
307. Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004.

308. Mencia Bartolome S, Escudero Rodriguez N, Tellez Gonzalez C, Moralo Garcia S, Bastida Sanchez E, Torres Tortosa P. Intrapleural urokinase in the treatment of parapneumonic effusions. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 427-32.
309. Lee YCG. Ongoing search for effective intrapleural therapy for empyema: is streptokinase the answer? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1-2.
310. Maskell NA, Gleeson FV. Effect of intrapleural streptokinase on a loculated malignant pleural effusion. *N Engl J Med* 2003; 348- 54.
311. Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, et al. U.K. controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005; 352: 865-74.
- 312 . Maskell NA, Nunn AJ, Davies CWH. Intrapleural streptokinase for pleural infection. *BMJ* 2006; 332: 552.
313. Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ. A trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005; 352; 21: 2244-45.
314. Diacon AH, Koegelenberg CFN, Bollinger CT. A trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005; 352; 21: 2243.
315. Rosa UW. A trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005; 352; 21: 2244.
316. Bouros D. A trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005; 352; 21: 2244.
317. Katikireddy CK, Dube DS. A trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005; 352; 216: 2243.

318. Kimbrell BJ, Yamzon J, Petrone P, Asensio JA, Velmahos GC. Intrapleural thrombolysis for the management of undrained traumatic hemothorax: a prospective observational study. *J Trauma* 2007; 62; 5: 1175-9.
319. Simpson G, Roomes D, Reeves B. Successful treatment of empyema thoracis with human recombinant deoxyribonuclease. *Thorax* 2003; 58:365-6.
320. Simpson G, Roomes D, Heron M. Effects of streptokinase and deoxyribonuclease on viscosity of human surgical and empyema pus. *Chest* 2000; 117:1728-33.