



Fibrinolisis intrapleural secuencial con estreptoquinasa en el tratamiento conservador del empiema y los derrames paraneumónicos complicados en pacientes adultos

Juan Carlos Araujo-Cuauro ¹ .
Karline González-Hidalgo ² .

¹ Cirujano de Tórax. Doctor en Ciencias Médicas, docente titular tiempo completo de la cátedra de Anatomía Humana. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Universidad del Zulia (LUZ). Maracaibo Hospital General Regional Dr. Adolfo Pons IVSS

² Cirujana de Tórax Hospital Universitario. Maracaibo, Venezuela.

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 04 de Febrero del 2024 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Objetivo. Establecer y evaluar el efecto de la administración intrapleural de estreptocinasa agregada como terapia fibrinolítica intrapleural sobre la necesidad o como alternativa de cirugía en pacientes con derrame pleural paraneumónico complicado y empiema. Métodos. Se trata de una investigación prospectiva descriptiva, cuantitativa, longitudinal, observacional,

no experimental. La población estuvo representada por 36 pacientes adultos, con la instilación de estreptoquinasa a través del tubo torácico de drenaje pleural a dosis de 250.000 U en 100 mL de solución fisiológica al 0,9 % en los pacientes. Resultados. La evolución clínica en la fase fibrinopurulento con un 27,7 % casos, se decidió el alta médica. Mientras que los pacientes con tres semanas de evolución clínica en la fase fibrinopurulento con un 36,6 % casos. No obstante, en 13,8 % casos fue necesaria la decorticación quirúrgica por toracotomía. En la fase organizativa con 5,5 % casos se decidió el alta médica, mientras que 16,6 % casos en fase organizativa fue necesaria la decorticación quirúrgica por toracotomía. No hubo ninguna complicación durante la intervención. la respuesta a la terapia. Conclusión: el tratamiento de la infección pleural complicada o empiema con instilación de estreptoquinasa ha demostrado disminuir la duración de la estancia hospitalaria, la derivación quirúrgica y mejorar el drenaje.

PALABRAS CLAVE: Fibrinolisis intrapleural, Estreptoquinasa, Derrame, Paraneumónico, Empiema

SEQUENTIAL INTRAPLEURAL FIBRINOLYSIS WITH STREPTOKINASE IN THE CONSERVATIVE TREATMENT OF EMPYEMA AND COMPLICATED PARAPNEUMONIC EFFUSIONS IN ADULT PATIENT

SUMMARY

Pleural infection is a common clinical problem, medical treatment often fails, requiring invasive thoracic surgery to drain infected pleural collections, and intrapleural agents have been evaluated for many years to reduce the need for surgical drainage and improve clinical outcomes. . Objective is to establish and evaluate the effect of intrapleural administration of added streptokinase as intrapleural fibrinolytic therapy on the need or as an alternative for surgery in patients with complicated parapneumonic pleural effusion and empyema. Material and method. This research is prospective descriptive, quantitative, longitudinal, observational, nonexperimental. The population was represented by 36 adult patients, with the instillation of streptokinase through the chest pleural drainage tube at doses of 250.000 units in 100 cc of 0.9 % physiological solution in the patients. Result: clinical evolution in the fibrinopurulent phase with 27.7 % cases, medical discharge was decided. While patients with three weeks of clinical evolution in the fibrinopurulent phase with 36.6 % cases. However, in 13.8 % cases surgical decortication by thoracotomy was necessary. In the Organizational phase, with 5.5 % cases, medical discharge was decided, while in 16.6 % cases in the organizational phase, decortication by surgical thoracotomy was necessary. There were no complications during the intervention. the response to therapy. Conclusion: we can conclude that the treatment of complicated pleural infection or empyema with streptokinase instillation has been shown to reduce the length of hospital stay, surgical diversion and improve drainage.

KEY WORDS: Intrapleural fibrinolysis, Streptokinase, Effusion, Parapneumonic, Empyema.

FIBRINOLISIS INTRAPLEURAL SECUENCIAL CON ESTREPTOQUINASA EN EL TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL EMPIEMA Y LOS DERRAMES PARANEUMÓNICOS COMPLICADO EN PACIENTES ADULTOS

INTRODUCCIÓN

En las primeras décadas del siglo XX a los cirujanos les preocupaba y sentían mucho temor el tener que abrir la cavidad pleural. No obstante, que la experiencia lograda en heridas durante los combates de guerra durante los siglos precedentes, había exhibido en reiteradas ocasiones los efectos nefastos que podían suscitarse cuando una amplia abertura de la pared torácica provocaba el colapso pulmonar y por ende la desviación del mediastino que podría ser fatal e inclusive podría originar la muerte a los individuos sometidos a este tipo de procedimiento. Por este motivo, los cirujanos buscaron diversos caminos para abordar algunas partes del tórax sin necesidad de abrir la cavidad pleural (1).

Asimismo, durante esas primeras décadas de ese siglo XX, uno de los mayores problemas con que más frecuentemente se encontraba y se enfrentaba el cirujano torácico era con el manejo terapéutico del empiema pleural. Es por esto que, durante la primera Guerra Mundial, hubo la necesidad de crear la Comisión del Empiema, cuya contribución a los conocimientos actuales sobre el tratamiento del empiema fue muy destacada. 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 (2).

Los procesos infecciosos en el tracto pulmonar con afección pleural secundaria siguen representando y tiene una gran morbilidad y, probablemente, una mayor mortalidad. La primera descripción de una infección pleural, data de 3000 años a.C., fue realizada en el antiguo Egipto por el sacerdote Imhotep. Hipócrates de Cos (460-377 a.C) hace ya más de 2400 años, hizo una descripción del empiema pleural, su diagnóstico y terapéutica, postulando la necesidad del drenaje intercostal. Desde los tiempos de la antigüedad clásica hasta la tercera década del siglo XX, el empiema pleural podía atribuirse a un proceso paraneumónico o tuberculoso subyacentes o como consecuencia de la evolución tórpida de un traumatismo torácico (3).

La infección de la cavidad pleural puede ocurrir como consecuencia de una extensión de la infección pulmonar, tras cirugía torácica o abdominal, traumatismo torácico, sobreinfección de hemotórax o hidrotórax o por contigüidad de un foco infeccioso infra diafragmático. Cuando un derrame pleural paraneumónico evoluciona, este produce la formación de depósitos de fibrina con secuestro y loculación de líquido infectado (empiema). Es la enfermedad pleural más frecuente durante la infancia, el 40 %-60 % de los casos con neumonía adquirida en la comunidad. puede aparecer un derrame pleural como complicación (4).

El empiema es un derrame pleural (derrame pleural purulento o empiema torácico o pletorax) paraneumónico complicado definido por la acumulación de pus y/o microorganismos en el espacio que se encuentra entre el pulmón y la superficie interna de la pared torácica (espacio pleural), causados por una neumonía subyacente. No obstante, el derrame paraneumónico simple no reporta infección, mientras que el derrame paraneumónico evoluciona una vez que la infección se ha proliferado o difundido al espacio

pleural. Estas afecciones representan un espectro de inflamación pleural en respuesta a la infección, que va de un derrame paraneumónico simple a un empiema.

Es por ello que el empiema pleural es 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. Se caracteriza por una mayor concentración de proteínas que el plasma (cociente proteínas DP/proteínas plasma > 0,5 g/L), lactato deshidrogenasa elevada (> 1.000 UI/L) y un pH ácido (< 7,2) como consecuencia de la presencia de pus en la pleura ⁽⁵⁾.

Este se cataloga por tener tres fases que transcurre de modo secuencial y progresiva: (a). **Exudativa**. Se acumula el líquido pleural estéril relacionado con el aumento de permeabilidad capilar que se debe a la liberación de diferentes citocinas; (b). **Fibrinopurulenta**. La invasión bacteriana del espacio pleural produce un daño endotelial, que produce una disminución de la respuesta fibrinolítica y el depósito de fibrina en las dos superficies pleurales, con posibilidades de loculación; y (c). **Organizativa**. Aparecen diversos factores de crecimiento, como los fibroblastos, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de crecimiento transformante beta. En esta aparecerá el depósito de fibrina y más tarde, el tejido fibroso colágeno ⁽⁶⁾.

Es hoy día que todavía el empiema pleural es una de las complicaciones más frecuente de las infecciones del tracto respiratorio, que cursa con una mortalidad del 15 %, similar a las generadas por las neumonías. A diferencia de estas, en muchas ocasiones el tratamiento antibiótico no es suficiente, requiriéndose la colocación de tubos de toracostomía para erradicar la infección; aun así, entre el 15 % y el 40 % de los pacientes requieren drenaje por avenamiento pleural y/o quirúrgico, existiendo una variedad de procedimientos más o menos complejos e inclusive agresivos, entre las que se encuentra la videotoracosopia ⁽⁷⁾.

La identificación de derrames pleurales infecciosos que progresarán a infección complicada o empiema es un desafío. Debe determinar si los múltiples parámetros bioquímicos en líquido pleural pueden predecir qué empiema pleural infecciosos producirán empiema. Los empiemas pleurales infecciosos se pueden clasificar como no complicados o complicados. El diagnóstico del empiema pleural se puede realizar a través de la práctica de una **toracocentesis** diagnóstica, que es una técnica que, por aspiración del pus alojado en el espacio pleural, donde el material obtenido, se analiza en el laboratorio de **microbiología**. Otro método es a través de la auscultación con la que se puede identificar una disminución o ausencia de los ruidos pulmonares. El diagnóstico se puede confirmar a través de radiografía de tórax, ecografía, o tomografía computada y el **análisis de líquido pleural** ⁽⁸⁾.

El tratamiento consiste en la administración de antibióticos sistémicos junto con la colocación de un drenaje pleural para la evacuación del pus, bien mediante avenamiento o drenaje del espacio pleural de la cavidad torácica con una sonda o tubo torácico que puede no funcionar debido a la falta de resolución del empiema con el tratamiento estándar, se relaciona con la presencia y aparición de loculaciones y al aumento de la viscosidad del fluido en el líquido pleural, como consecuencia del aumento de factores procoagulantes que

favorecen la formación de fibrina y la presencia de múltiples tabiques del espacio pleural, perforación y de espacios tabicados de alta densidad que impiden el correcto drenaje del material purulento y la acción eficaz de la antibioterapia sistémica.

Pero igualmente existe y están disponibles, en estos casos las modalidades de tratamiento quirúrgico como son la cirugía toracoscópica asistida por video (VATS) y toracotomía a cielo abierto con decorticación. No obstante, existe esta otra alternativa como opción terapéutica de la fibrinólisis intrapleural con estreptocinasaourocina para la resolución del derrame pleural paraneumónico complicado complejo y el empiema ^(9,10).

El fracaso en el drenaje de los derrames pleurales paraneumónicos complicados y empiemas es debido a la aparición de loculaciones y al aumento de la viscosidad del líquido pleural, como consecuencia del aumento de factores procoagulantes que favorecen la formación de fibrina. Por lo que tradicionalmente ha sido necesaria la realización de una toracotomía posterolateral con limpieza y desbridamiento digital de la cavidad pleural o una pleurectomía, según el estadio del proceso, en aquellos pacientes donde fallaba el drenaje torácico mediante tubo de toracostomía, relacionándose su realización precoz con una disminución de la morbilidad en aquellos pacientes en los que no se resuelve el proceso tras un período corto de drenaje ^(11,12).

La utilización de agentes fibrinolíticos en el tratamiento de los derrames paraneumónicos pleural complicados y el empiema para romper la fibrina, y facilitar el drenaje una vez se forman las loculaciones, es conocida desde 1949, cuando Tillet y Sherry los utilizaron por primera vez en empiemas y hemotórax. La aparición de reacciones alérgicas motivó un rechazo inicial, de manera que hasta 1977 no se publicaron nuevos resultados, en esta ocasión utilizando estreptoquinasa purificada.

Sin embargo, la posibilidad de mejorar el drenaje torácico mediante la instilación local intrapleural de agentes fibrinolíticos como la estreptocinasaourocina a través del tubo o sonda de toracostomía por avenamiento intercostal como alternativa a la cirugía tiene el atractivo de ser una técnica menos cruenta y más rápida, sencilla y poco costosa ⁽¹³⁾.

Ante la aparición de líquido pleural viscoso, con fibrina o tabiques, el uso de la fibrinólisis intrapleural con agentes como la *estreptocinasaourocina* aporta beneficios en la resolución de esta grave afección. pueden evitar la cirugía en pacientes con derrames pleurales paraneumónicos loculados. Son escasos los ensayos clínicos y las series publicadas sobre su utilización en empiemas y derrames pleurales complicados.

Este uso fue implementado al final de las décadas de los años cincuenta del siglo XX donde se describió por primera vez su empleo como instilación intrapleural como agente fibrinolítico con el propósito de disolver los trombos de fibrina y mejorar el drenaje del líquido intrapleural. Posteriormente después de esta primera descripción se han publicado numerosos estudios observacionales, y pocos ensayos clínicos, que han mostrado que la administración de estreptocinasa o urocina intrapleural se asocia con una mejoría en algunas variables clínicas o radiológicas ⁽¹⁴⁾.

El objetivo de la investigación es establecer y evaluar el efecto de la administración

intrapleural de *estreptocinasa* agregada como terapia fibrinolítica intrapleural sobre la necesidad o como alternativa de cirugía en pacientes con derrame pleural paraneumónico complicado y empiema. Como técnica menos cruenta y más rápida, sencilla y poco costosa.

MÉTODOS

Se trata de una investigación prospectiva descriptiva, cuantitativa, longitudinal, observacional, no experimental. La población estuvo representada por 36 pacientes en el periodo comprendido entre los años 2021 -2023. Para la recolección de se utilizó una ficha recolectora, que se aplicó en el momento de la admisión de los pacientes que ingresaron con diagnóstico de derrame pleural paraneumónico complicado con empiema. A través de las historias clínicas, se vació la información en el formato de recolección de datos. El instrumento fue validado por tres expertos en el cual dos en área de la temática y uno en el área metodológica y se aplicó una prueba de confiabilidad.

El criterio de inclusión inicial fue: pacientes con derrame pleural paraneumónico complicado. Mientras que de exclusión: pacientes con diagnóstico clínico, imagenológico, bacteriológico confirmado de tuberculosis (TB).

Completan los criterios de inclusión: pacientes con infección pulmonar y derrame pleural con características de empiema (pus en el drenaje pleural) o de derrame paraneumónico complicado (pH menor de 7,0; o pH menor de 7,2 y evidencia de derrame loculado en la radiografía de tórax o en la tomografía computada o la ecografía torácica). Criterios de exclusión: (1). Edad < 18 años; (2). Traumatismo grave, hemorragia o accidente cerebrovascular recientes; (3). Alteraciones de la coagulación o tratamiento anticoagulante; y (4). Drenajes pleurales previos.

Para realizar el procedimiento diagnóstico invasivo, previamente fue descartada una diátesis hemorrágica a través de la determinación de tiempo de coagulación. Se procedió a la administración de 1 mg de atropina vía intramuscular como premedicación, media hora antes del procedimiento, para evitar el reflejo vaso vago al realizar la toracocentesis diagnóstica más toracotomía mínima con avenamiento pleural, con el paciente en posición decúbito supino, bajo sedación con midazolam tras realizar asepsia del campo quirúrgico, se eligió un espacio intercostal posterior basado en los hallazgos radiográficos a nivel del 5^{to} o 6^{to} espacio intercostal línea axilar posterior se infiltró lidocaína al 2 %. Se practica toracocentesis para toma de muestra 40 mL de líquido pleural para estudio citoquímico y bacteriológico.

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 se implanta un tubo trócar *pig-tail* de 20 cm de longitud, con un orificio distal y 6 laterales y un calibre que puede variar de 22 a 24 Fr. Llevándose a cabo

avenamiento del espacio pleural, para evacuar el derrame pleural a nivel de la línea axilar posterior, conectado a un sistema de drenaje torácico seco de cuatro cámaras *Pleure-evac A 6000 Teleflex Medical™*.

Se procede a instilar a través del tubo de drenaje pleural una mezcla contentiva de 100 mL de solución fisiológica (salina) con 250.000 unidades de estreptocinasa. Tras la instilación, se enjuaga el tubo de drenaje torácico con 20 mL de solución fisiológica y se procede a camplear durante cuatro horas. La administración se realizó una vez al día hasta que el débito por el drenaje pleural fuese menor de 100 mL/día o hasta un máximo de 7 días.

Consideraciones éticas-bioéticas. Considerando que es una investigación que involucra a seres humanos, se les explicó a los pacientes, la técnica a ejecutar y las implicaciones de estas, obteniendo por escrito el consentimiento médico legítimamente declarado o informado de todos los pacientes que intervinieron en la investigación, apegado al protocolo de procedimientos intervencionistas pleuro-pulmonares y se les garantizó el total anonimato de su participación.

Asimismo, por involucrar aspectos bioéticos, la investigación se llevó a cabo atento a los reparos ético-morales, e igualmente bajo el enfoque de las normativas vigentes (requisitos de las *Good Clinical Practices*-GCP, disposiciones regulatorias y adhesión a principios éticos con origen en la Declaración de Helsinki). El comité de bioética del hospital aprobó dicha investigación ya que está enmarcada dentro de los principios bioéticos que rigen este tipo de investigación.

Delimitación de la investigación. La investigación se ejecutó en el período comprendido entre enero 2021 a diciembre 2023 en el Servicio de Cirugía de Tórax, del Hospital Universitario Maracaibo-Venezuela.

Análisis estadístico. Los datos de la encuesta se expresaron como valores absolutos del análisis de las variables cuantitativas se describe en porcentajes y se presentaron en tablas.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 36 pacientes adultos hospitalizados con neumonía complicada con derrame paraneumónico empiema, pacientes previamente sanos, relativamente con buen estado nutricional al ingreso. De los 36 pacientes, a quienes se les instilo estreptoquinasa intrapleural y validar su efecto sobre la necesidad de cirugía en pacientes con derrame pleural paraneumónico complicado. En cuanto a las características demográficas según el grupo etario y el sexo, se muestra una incidencia en las edades comprendidas de 20 a 30 años 22 (61,0 %). Con una prevalencia en el sexo masculino de 26 (72,1 %) sobre el sexo femenino 10 (27,2 %) pacientes (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de las características demográficas edad y sexo

Edades	Masculino	%	Femenino	%
20 a 24 años	8	22.2	4	11.1
25 a 30 años	9	25.0	1	2.7
31 a 35 años	5	13.8	3	8.3
36 y más años 45 años	4	11.1	2	5.5
Total	26	72.1	10	27.6

Fl. Archivo historias médicas Araujo y González. 2023

En la tabla 2 con respecto a la distribución de los pacientes según el diagnóstico clínicoradiológico, donde se observa la prevalencia de la neumonía complicada con derrame pleural derecho con un total de 27 (75,0 %) y 9 (25,0 %) pacientes, con derrame pleural izquierdo.

Con respecto al agente infeccioso aislado con mayor frecuencia en la secreción pleural se observa en la tabla 3. *Klebsiella pneumoniae* con 25,0 % (9), seguido por *Staphylococcus aureus* con un 13,8 % (5), *Acinetobacter baumannii* 13,8 % (5), *Streptococcus pneumoniae* 33,3 % (12), *Pseudomonas aeruginosa* 13,8 % (5) casos.

En la tabla 4 en cuanto a la evolución con dos semanas las características macroscópicas del líquido pleural del derrame pleural en fase fibrinopurulenta 18 (50,0 %) casos, en la fase organizativa 13 (36,6 %). En la tercera semana de evolución clínica con líquido pleural en fase fibrinopurulenta con características de pus franco 3 (8,3 %) casos y en fase organizativa 2 (5,5 %) con características de pus franco.

Tabla 2. Distribución según diagnósticos clínico-radiológico

Diagnóstico clínico-radiológico	No	%
Neumonía complicada con derrame pleural derecho	27	75.0
Neumonía complicada con derrame pleural izquierdo	9	25.0
Total	36	100.00

Fl. Archivo historias médicas Araujo y González. 2023

Tabla 3. Distribución del agente infeccioso aislado en la secreción pleural

Agente infeccioso aislado secreción pleural	No	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	25,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	13,8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	13,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12	33,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	13,8
Total	36	100.00

FI. Archivo historias médicas Araujo y González. 2023

Tabla 4. Distribución según características macroscópicas del líquido pleural

Evolución clínica	Características macroscópicas del líquido pleural	Fibrinopurulento		Organizativa	
		No	%	No	%
2 semanas (6 - 10 días)	Seropurulento	12	33.3	9	25.0
	Seropurulento	6	16.6	4	11.1
3 Semanas (11 - 21 días)	Pus Franco	3	8.3	2	5.5
Total		21	58.2	15	41.6

FI. Archivo historias médicas Araujo y González. 2023

Se observa en la tabla 5, las complicaciones o efectos adversos observados en la fibrinólisis intrapleural conestreptoquinasa en orden de frecuencia fueron: No presente 26 (72,2 %) casos no presentaron complicaciones; mientras que, el 7 (19,4 %) presentó dolor, fiebre 6 (16,6 %) y rash cutáneo y náuseas 3 (8,3 %).

Tabla 5. Distribución según complicaciones o efectos adversos de la fibrinólisis intrapleural

Complicaciones o efectos adversos	No	%
Dolor	7	19,4
Fiebre	6	16,6
Rash cutáneo y nauseas	3	8,3
No presente	26	72,2
Total	36	100,00

FI. Archivo historias médicas Araujo y González. 2023

En la tabla 6, se muestra la resolución radiológica que presentan los pacientes durante el proceso de instilación intrapleural de estreptoquinasa, en la 3a dosis de fibrinólisis pacientes con 2 semanas de evolución clínica en fase fibrinopurulento con resolución radiológica casi completa 10 (27,7 %) pacientes y resolución radiológica parcial 7 (19,4%); asimismo, con 3 semanas de evolución fase fibrinopurulento resolución radiológica casi completa 4 (11,1%), parcial 2 (5,5 %) y en fase organizativa con resolución radiológica casi completa 1 (2,7 %) y parcial 1 (2,7 %). Durante la 5a dosis de fibrinólisis con 2 semanas de evolución clínica fase fibrinopurulento resolución radiológica completa 2 (5,5 %), casi completa 2 (5,5 %); con 3 semanas de evolución clínica fase fibrinopurulento resolución radiológica completa 2 (5,2 %), casi completa 2 (5,5 %), y fase organizativa resolución parcial radiológica 2 (5,5 %).

Tabla 6. Distribución según la resolución radiológica después de la administración de estreptoquinasa intrapleural

Estreptoquinasa instilación		3ª dosis de fibrinólisis						5ª Dosis de fibrinólisis					
Evolución clínica	Fases del derrame pleural	Resolución radiológica						Resolución radiológica					
		Completa		Casi completa		Parcial		Completa		Casi completa		Parcial	
		No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
2 semanas (6 - 10 días)	Fibrinopurulenta	0	0	5	13,8	4	11,1	3	8,3	2	5,5	0	0
3 Semanas (11 - 21 días)	Fibrinopurulenta	0	0	4	11,1	2	5,5	2	5,5	2	5,5	0	0
	Organizativa	0	0	1	2,7	1	2,7	0	0	0	0	2	5,5

FI. Archivo historias médicas Araujo y González. 2023

En cuanto a los resultados de la instilación intrapleural de estreptoquinasa, en la tabla 7, la fase del derrame en la cual se aplicó la terapia fibrinolítica intrapleural pacientes con 2 semanas de evolución clínica en la fase fibrinopurulenta con un 27,7 % (10) casos, de decidió

el alta médica. Mientras que los pacientes con 3 semanas de evolución clínica en la fase fibrinopurulenta con un 36,6 % (13) casos. No obstante, en 13,8 % (5) casos fue necesaria la decorticación quirúrgica por toracotomía. En la fase organizativa con 5,5 % (2) casos se decidió el alta médica, mientras que 16,6 % (6) casos en fase organizativa fue necesaria la decorticación por quirúrgica toracotomía. No hubo ninguna complicación durante la intervención.

Es por esto que la tasa de éxito de la fibrinólisis intrapleurar con instilación estreptoquinasa o urokinasa está en el rango del 50 %-100 % y varía de unos autores a otros, dado que es muy difícil estandarizar los grupos de pacientes. Uno de los elementos que más va a supeditar 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, 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.

Si se iniciase antes de alcanzar el estadio fibrótico del empiema, es por ello que se estima que éste comienza aproximadamente a séptimo día después de la sufusión pleural. Pero la mayor tasa de éxito referido a aumento de débito se produce entre el tercer y séptimo día.

Tabla 7. Distribución según los resultados de la instilación intrapleurar precoz de estreptoquinasa

Evolución clínica	Fases del derrame pleural	Alta médica		Resolución quirúrgica	
		No	%	No	%
2 semanas (6-10 días)	Fibrinopurulento	10	27,7	0	0
3 semanas (11-21 días)	Fibrinopurulento	13	36,1	5	13,8
	Organizativa	2	5,5	6	16,6

Fl. Archivo historias médicas Araujo y González. 2023

DISCUSIÓN

Cuando la infección por una neumonía no se limita al parénquima pulmonar se producen las complicaciones, debido a que esta se extiende a las áreas vecinas o cuando el progreso de la infección por el agente causal es más complejo que lo usual por diversas razones. Esto cambia el rumbo clínico de la neumonía inicial constituyendo un desafío en su manejo terapéutico, dado que no existen unas pautas enteramente agrupadas y unificados sobre su tratamiento. Las complicaciones de las neumonías adquiridas en la comunidad son: derrame pleural

paraneumónico, empiema pulmonar, neumonía necrosante o necrotizante, absceso pulmonar, pnoneumotórax, neumotórax y fístula broncopleurales, entre otras. Estas complicaciones se evidencian solo el 1 % de las mismas, pero este porcentaje se eleva hasta en un casi 40 % en el caso de requerir admisión hospitalaria, por lo que se estima una patología esencialmente hospitalaria (15).

Su incidencia oscila entre 5 a 11 casos por cada 1.000 adultos y año en Europa y Norteamérica con una tasa anual de hospitalización de 3,6-8,5 por cada 1.000 personas, elevándose a 13,4 en las personas mayores de 65 años, es mayor en los hombres que en las mujeres. Encontrándose una mayor frecuencia de agentes infecciosos como; *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* y virus respiratorios en pacientes ≥ 65 años y *Mycoplasma pneumoniae* en < 65 años. La enfermedad tabáquica, la inmunosupresión y la comparecencia de comorbilidades asociadas se han constituido como otras de las causas de riesgo. Entre los agentes etiológicos que pueden causar las neumonías adquiridas en la comunidad estas rebasan el centenar y cuatro o cinco de ellos son los responsables principales, pero el *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo con diferencia el más frecuente en todas las series y el que conlleva mayor morbimortalidad. Otros patógenos comúnmente identificados son: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, bacilos Gram-negativos y virus respiratorios. Pero en muchas ocasiones no se identifican gérmenes en un 27 %-87 % de los casos. No obstante, los gérmenes patógenos multirresistentes representan ≤ 20 % de las neumonías adquiridas en la comunidad y de estos, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* son los más frecuentemente aislados (16).

La neumonía es un proceso infeccioso frecuente, tanto en el ámbito extrahospitalario como en los pacientes hospitalizados. Se asocia a derrame pleural en un 30 % al 50 % de los casos, por lo que la aparición y colección de líquido pleural viscoso, con fibrina o tabiques que se manifiesta en el espacio pleural en relación con una neumonía, macroscópicamente turbio, con presencia de bacterias en la tinción de Gram o aislamiento de bacterias al cultivarlo, donde se aceptan criterios bioquímicos: pH $< 7,2$; DHL $> 1\ 000$ UI/L, glucosa < 60 mg/d, se define o se denomina derrame pleural paraneumónico complicado.

Clásicamente e independientemente de su origen, en la evolución de un derrame pleural paraneumónico complicado pueden distinguirse tres fases sucesivas: (I). Fase aguda como respuesta a la inflamación de la pleura y al aumento de la permeabilidad capilar, se produce un acúmulo de líquido en el espacio pleural. En esta fase, el líquido pleural no está loculado y se caracteriza por ser un exudado con predominio de leucocitos polimorfonucleares, con concentraciones normales de lactato deshidrogenasa y glucosa, y sin alteraciones del pH. Si se instaura un tratamiento antibiótico correcto en este estadio el derrame pleural se resuelve completamente; (II). Fase de transición, el líquido pleural se hace progresivamente más denso, debido al incremento de polimorfonucleares, bacterias y al depósito de fibrina. Esta última cubre, a modo de láminas, ambas hojas pleurales, lo que limita la reexpansión pulmonar. Si la infección progresa la formación de membranas de fibrina en el líquido pleural produce loculaciones; (III). Fase crónica se caracteriza por el crecimiento de fibroblastos dentro del exudado espeso que cubre las superficies pleurales visceral y parietal, lo que da lugar a la formación de una membrana inelástica denominada corteza pleural. Dicha corteza evita la

expansión del pulmón por lo que, en estas condiciones, es preciso recurrir a una decorticación para curar al paciente. En este estadio, el líquido pleural es viscoso y multiloculado. Si no se instaura un tratamiento eficaz, el líquido puede drenar espontáneamente a través de la pared torácica (empiema *necessitatis*) o hacia el pulmón, produciendo una fístula broncopleural ⁽¹⁷⁾.

Hoy día se han identificado múltiples agentes causantes de derrame pleural paraneumónico complicado y empiemas. El espectro de los microorganismos más comunes ha cambiado en las últimas décadas, posiblemente esto sea debido a la introducción de nuevos antibióticos en el tratamiento de las infecciones respiratorias.

La percepción clínica del derrame pleural paraneumónico complicado y el empiema ha ido modificándose en las últimas décadas, influenciado por varios factores: (a). El perfil clínico de los pacientes es diferente, ya que con el aumento de la esperanza de vida cada vez los pacientes tienen una edad más avanzada. Cada vez, además, es mayor el número de pacientes inmunodeprimidos (pacientes con neoplasia, trasplantados, en tratamiento inmunosupresor por diversas patologías). El perfil de los empiemas es diferente en pacientes inmunodeprimidos, tanto en la microbiología, como en su presentación clínica, abordaje, evolución y aparición de complicaciones; (b). A lo largo del tiempo se ha ido generando un cambio en la naturaleza en la etiología microbiológica y en los factores predisponentes de los derrames pleurales paraneumónicos complicados y los empiemas, hace unos años eran más frecuentes los gérmenes aerobios Gram positivos y la gran tendencia actual parece ser que se observan más aislamientos por gérmenes Gram negativos; y (c). Es un enfoque terapéutico más agresivo en las últimas décadas a destacar, en el momento actual comparado con el que se tenía hace unos años, con un empleo más generalizado del drenaje pleural, el uso precoz de fibrinolíticos intrapleurales y otras técnicas como la videotoracosopia ⁽¹⁸⁾.

El diagnóstico por imágenes como la radiografía de tórax convencional sugiere la existencia de un derrame pleural paraneumónico complicado cuando aparece un infiltrado parenquimatoso pulmonar asociado a un derrame pleural unilateral. La proyección lateral permite objetivar, en la mayoría de las ocasiones, la presencia de una cantidad significativa de líquido pleural. El signo más típico de un empiema es la presencia de un derrame pleural encapsulado localizado en una posición atípica. La ecografía es un buen método para guiar la realización de una toracocentesis o la colocación de un tubo de drenaje ⁽¹⁹⁾.

Como se presume el tratamiento principal de los derrames pleural paraneumónicos complicados, es la antibioticoterapia sistémica de amplio espectro, el avenamiento pleural con colocación de tubo o sonda torácica transparietal está indicada en los derrames pleurales macroscópicamente purulentos por toracocentesis (empiema) o que cumplan los criterios citológicos y bacteriológicos. El drenaje del derrame por tubos pleurales puede fallar debido al fluido viscoso y la presencia de múltiples tabiques del espacio pleural.

Es por ello que, ante la presencia de líquido pleural viscoso, con fibrina o tabiques, que evoluciona hacia de un derrame pleural produce la formación de depósitos de fibrina con secuestro y loculación de líquido infectado, la fibrinólisis intrapleural con *estreptoquinasa* o *uroquinasa*, se convierta en una alternativa o una opción terapéutica que aporta beneficios en la resolución de esta grave afección como lo es el derrame pleural paraneumónico

complicado y el empiema. (20).

La administración intrapleural de *estreptocinasa* por un lado, puede aumentar la resolución de los síntomas en los enfermos con empiema o con derrames paraneumónicos complicados, la instauración de este procedimiento como lo es fibrinolisis intrapleural con *estreptoquinasa* o *uroquinasa* genera, por un lado, una disminución de las cirugías en 30 %-40 % a 10 %-7 % en el mundo, con una resolución más rápida de la enfermedad, que se demuestra por una disminución en la duración del avenamiento pleural torácico y de la estadía hospitalaria en general, con la supeditada restricción de los costos médico asistenciales directos.

Y, por otro lado, se destacan como ventajas adicionales del procedimiento su sencillez, que permite que este pueda ser ejecutado en sala general por un equipo con entrenamiento previo, no amerita de cuidados especiales y no interfiere con la actividad del paciente ni con su, régimen alimenticio, asimismo no hay antecedentes ni se ha informado acontecimientos adversos graves con la administración intrapleural de fibrinolíticos como la *estreptoquinasa*. Es por ello que con ningún agente fibrinolítico se han observado efectos sobre el mecanismo de la coagulación sanguínea en los pacientes, tras la instilación de fibrinolíticos intrapleural no se ha desarrollado activación sistémica. Pero, sin embargo, su administración puede generar o producir anafilaxia, fiebre, sangrado transitorio y dolor torácico con su administración, por lo que se recomienda administrarlos con un anestésico local (20-22).

Desde que a finales de la década de los años cincuenta del siglo pasado en donde se describió por primera vez el procedimiento como la instilación intrapleural de fibrinolíticos (*estreptoquinasa* o *uroquinasa*) con el propósito de disolver los trombos de fibrina y mejorar el drenaje del líquido intrapleural. Desde esta primera reseña se han publicado numerosos estudios observacionales, así como pocos ensayos clínicos, que han mostrado que la administración de *estreptocinasa* o *urocinasa* intrapleural, se ha relacionado con una mejoría en algunos cambios clínicos o radiológicos. Sin embargo, no se ha publicado ninguna investigación clínica que determine la influencia de este método, técnica y/o procedimiento, (instilación intrapleural de fibrinolíticos) sobre resultados clínicos de interés.

Es por ello que la presente investigación tiene por finalidad evaluar el efecto de la administración intrapleural de estreptoquinasa en pacientes adultos con derrame pleural paraneumónico complicado y el empiema atendido en el Servicio de Cirugía de Tórax del Hospital Universitario de Maracaibo, la muestra estuvo conformada por 36 pacientes, con prevalencia de edades comprendidas 20 a 30 años 61,0 % de los casos.

En nuestra investigación en cuanto a la distribución de los casos según el diagnóstico clínicoradiológico, se evidencio la prevalencia de neumonía complicada con derrame paraneumónico y/o empiema pleural derecho con un 75,0 % y 25,0 % izquierdo. En las últimas décadas se viene evidenciando un incremento de la incidencia de derrame pleural paraneumónico de localización más frecuente en el lado derecho, y la causa predominante fue secundario a neumonía, lo que coincide con lo descrito por Páez 2019 (23). El 66,7 % pertenecían al sexo masculino y la media de edad fue de 48,28±14,31 años. El 61,1 % tenían derrame pleural derecho y la causa más frecuente fue secundario a neumonía en un 61,1 % de los casos.

La instilación intrapleural de estreptoquinasa, en la fase del derrame en la cual se aplicó la terapia fibrinolítica intrapleural pacientes con dos semanas de evolución clínica en la fase fibrinopurulento con un 27,7 % casos, se decidió el alta médica. Mientras que los pacientes con tres semanas de evolución clínica en la fase fibrinopurulento con un 36,6 % casos. No obstante, en 13,8 % casos fue necesaria la decorticación quirúrgica por toracotomía. En la fase organizativa con 5,5 % casos se decidió el alta médica, mientras que 16,6 % casos en fase organizativa fue necesaria la decorticación por quirúrgica toracotomía. No hubo ninguna complicación durante la intervención la respuesta a la terapia. El 61,1 % tuvieron respuesta satisfactoria al tratamiento. Un 11,1 % tuvo que ser referido para cirugía por la no respuesta a la terapia y un 16,7 % fallecieron ⁽²³⁾.

En cuanto al objetivo clínico más significativo de la fibrinólisis pleural, que es evitar la intervención quirúrgica, en nuestra investigación fue 11 (30,5 %) casos, mientras que la tasa de éxito de la fibrinólisis intrapleural con instilación *estreptoquinasa* fue de 69,4 %.

No obstante, se han publicado en los últimos años algunos estudios randomizados y controlados como Wencheng ⁽²⁴⁾, donde se incluyeron diez ensayos con un total de 977 pacientes. En comparación con un placebo, la terapia fibrinolítica intrapleural disminuyó el OR de la intervención quirúrgica [OR = 0,24; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,10-0,60] y la duración de las estancias hospitalarias (diferencia de medias ponderada = -6,47; IC del 95 %: -8,87, -4,08).

La fibrinólisis intrapleural se asoció con una reducción no significativa de la tasa de mortalidad (OR = 1,16; IC del 95 %: 0,71-1,89) y un aumento no significativo de los efectos secundarios graves (OR = 1,92; IC del 95 %: 0,87-4,21). Los análisis de subgrupos indicaron que los agentes de uroquinasa tuvieron marcados efectos positivos en la reducción de la intervención quirúrgica (OR = 0,33; IC del 95 %: 0,14-0,78), pero ni la estreptoquinasa ni el activador del plasminógeno tisular los tuvieron.

En la investigación de llevado a cabo por Misthos, y cols. ⁽²⁵⁾, en su estudio se incluyeron pacientes con empiema y los pacientes fueron randomizados en un grupo manejado únicamente con tubo de drenaje pleural cerrado (grupo A, 70 pacientes) y en otro tratado con una combinación de drenaje pleural cerrado e instilación intrapleural de *estreptoquinasa* (grupo B, 57 pacientes), sin grupo placebo. El calibre de los drenajes pleurales fue de 28 a 32 Fr. Se usaron dosis de 250.000 UI de *estreptoquinasa* en 60 mL de suero salino, y en todos los casos se empleó desde el primer día de drenaje pleural, durante 3 días consecutivos, dejando el tubo pinzado durante 4 horas y posteriormente conectando a aspiración de pared a - 20 cmH₂O. El éxito del drenaje pleural simple fue del 67 %, mientras que en los que recibieron *estreptoquinasa* fue del 87,7 % (p < 0,001). La mortalidad también fue significativamente más baja en el grupo de fibrinolíticos, aunque fue escasa en ambos grupos (3 pacientes en el grupo A, el 4,2 % vs 1 paciente en el grupo B, el 1,7 %). El porcentaje de pacientes que precisaron cirugía también fue significativamente menor en el grupo de fibrinólisis. La indicación de cirugía torácica para resolver el empiema se mantuvo estable a lo largo del tiempo, ya que fue del 7 % en la muestra global, del 6,6 % en el primer periodo y 7,5 % en el segundo, sin diferencias significativas. El lóbulo más frecuentemente afectado era el lóbulo inferior derecho (LID), en 145 casos (52 %). Fue posible establecer el diagnóstico

microbiológico en el 71,4 % (298 casos). Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron los aerobios (51,7 %), con un total de 216 casos. En cuanto a la evolución, la estancia hospitalaria media fue de 22,4 días (mediana 19 días, rango 5-67). En cuanto a las complicaciones en estos pacientes, ocurrieron en 14 pacientes (33,3 %).

Goh, y cols. ⁽²⁶⁾, en su investigación donde se incluyeron 84 (62,2 %) y 51 (37,8 %) pacientes que recibieron terapia intrapleural secuencial y concurrente, respectivamente. Las características demográficas y clínicas de los pacientes, incluida la edad, la puntuación RAPID y el porcentaje de opacidad pleural en las radiografías antes de la terapia intrapleural, fueron similares en ambos grupos. Las tasas de fracaso del tratamiento (definidas por mortalidad hospitalaria, intervención quirúrgica o reingreso a los 30 días por infección pleural) fueron del 9,5 % y el 5,9 % con terapia intrapleural secuencial y concurrente, respectivamente ($p= 0,534$). Esto se traduce en una tasa de éxito del tratamiento del 90,5 % y 94,1 % para la terapia intrapleural secuencial y concurrente, respectivamente.

La instilación de estreptoquinasa como fibrinolíticos intrapleurales para la fibrinólisis es recomendada por la *British Thoracic Society* (BTS), ya estos mejoran la evolución clínica radiológica y podrían ser más beneficiosos en pacientes con alto riesgo quirúrgico. Los fármacos fibrinolíticos intrapleurales (estreptoquinasa 250.000 UI/12 horas o uroquinasa 100.000 UI/24h durante 3 días) mejoran el resultado radiológico y la evidencia actual recomienda su uso. Los derrames paraneumónicos complicados y losempiemas se caracterizan por un estado procoagulante dentro del espacio pleural, que resulta en el desarrollo progresivo de múltiples loculaciones y fibrina. Ello hace que parezca bastante plausible que la administración de fibrinolíticos intrapleurales tempranamente en la fase fibrinopurulenta pudiese prevenir las loculaciones, favorecer el drenaje pleural y reducir la intervención quirúrgica. Los efectos de la fibrinólisis intrapleural para el tratamiento del empiema pleural y el derrame paraneumónico siguen siendo inciertos, sin embargo, puede representar una alternativa terapéutica a la cirugía que tiene el atractivo de ser una técnica menos cruenta, más rápida, sencilla y económica ⁽²¹⁻²⁷⁾.

CONCLUSIONES

Los derrames paraneumónicos complicados y losempiemas se caracterizan por un estado procoagulante dentro del espacio pleural, que resulta en el desarrollo progresivo de múltiples loculaciones y fibrina. Ello hace que parezca bastante plausible que la administración de fibrinolíticos intrapleurales tempranamente en la fase fibrinopurulenta pudiese prevenir las loculaciones y favorecer el drenaje pleural.

Nuestro estudio se suma a la creciente literatura sobre la seguridad y eficacia de la terapia

intrapleural concurrente con derrame pleural infeccioso complicado o empiema. La terapia fibrinolítica intrapleural confiere un beneficio significativo al reducir la necesidad de intervención quirúrgica en los pacientes, sugiere un posible beneficio general del tratamiento con fibrinolíticos. No se ha demostrado que los fibrinolíticos intrapleurales aumenten significativamente los eventos adversos, pero el intervalo de confianza es demasiado amplio para excluir firmemente esta posibilidad.

Los presentes resultados muestran que el tratamiento fibrinolítico intrapleural con *estreptoquinasa* se asoció con una reducción que puede ser potencialmente efectiva para reducir la necesidad de intervención quirúrgica. Asimismo, la terapia fibrinolítica intrapleural es eficaz para acortar la duración de las estancias hospitalarias sin aumentar la incidencia de efectos secundarios graves.

Las conclusiones están fundamentadas en los resultados, no obstante, el pequeño tamaño muestral de este estudio posibilita que variaciones mínimas en la incidencia de los desenlaces puedan modificar las conclusiones. Este estudio es el primer ensayo clínico donde se evalúa el efecto de la administración de fibrinolíticos en enfermos con empiema sobre desenlaces de interés clínico (respuesta al tratamiento, necesidad de cirugía y mortalidad). Esta diferencia es quizá debida a los criterios que los autores establecen para el tratamiento quirúrgico: persistencia de los signos de sepsis o falta de mejoría radiológica, cuando en los estudios previos la indicación quirúrgica requería la presencia conjunta de los dos criterios previamente citados.

En Venezuela, específicamente en el estado Zulia; la instilación de estreptoquinasa intrapleural es una alternativa en el tratamiento de pacientes con empiema paraneumónico complicado, debido que no es posible realizar videotoracoscopia de inicio en todos los pacientes y de esta manera disminuir la morbilidad-mortalidad, la estancia intrahospitalaria de los pacientes atendidos por el Servicio de Tórax del Hospital Universitario de Maracaibo.

Finalmente, podemos concluir que el tratamiento de la infección pleural por derrame infeccioso complicado o empiema con instilación de *estreptoquinasa* ha demostrado disminuir la duración de la estancia hospitalaria, disminuir la derivación quirúrgica y mejorar el drenaje. La dosis óptima, la administración, el momento y la frecuencia del régimen aún no están claros.

REFERENCIAS

1. Altmann, Emile, Crossingha, Ian. Esteban, Wilson. Davies, Huw. Terapia fibrinolítica intrapleural versus placebo, o un agente fibrinolítico diferente, en el tratamiento de los derrames paraneumónicos y el empiema en adultos. Pubmed, 2019;(10): CD002312.Disponible en: DOI:10.1002/14651858.CD002312.pub4.
2. Markussen DL, Kommedal Ø, Knoop ST, Ebbesen MH, Bjørneklett RO, Ritz C, Heggelund

- L, Ulvestad E, Serigstad S, Grewal HMS. Etiología microbiana de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos hospitalizados: un estudio prospectivo que utiliza pruebas moleculares integrales. *Int J Infect Dis*.2024; 107019. Disponible en: DOI: 10.1016/j.ijid.2024.107019.
3. Bedawi EO, Hassan M, Rahman NM. Avances recientes en el tratamiento de la infección pleural: una revisión exhaustiva. *Clin Respir J* [Internet]. 2018 [citado 2023 Abr 25]; 12:2309-20. Disponible en: DOI: 10.1111/crj.12941.
 4. Taniguchi J, Nakashima K, Matsui H, Nagai T, Otsuki A, Ito H, Sugimura H. The relationship between chest tube position in the thoracic cavity and treatment failure in patients with pleural infection: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. [Internet]. 2022 Sep; 22(1):358. Disponible en: DOI: 10.1186/s12890-022-02157-x.
 5. Bobbio A., Bouam S., Frenkiel J., et al. Epidemiología y factores pronósticos del empiema pleural. *Tórax*. 2021;76(11):1117-1123. Disponible en: DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020215267.
 6. Maffey A, Colom A, Venialgo C, Acastello E, Garrido P, Cozzani H, et al. Clinical, functional, and radiological outcome in children with pleural empyema. *Pediatr Pulmonol*. [Internet]. 2019; 54(5): 525-30. Disponible en: Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30675767/>.
 7. Shen KR, Bribresco A, Crabtree T, Denlinger C, Eby J, Eiken P, Jones DR, Keshavjee S, Maldonado F, Paul S, Kozower B. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg. Cir* [Internet]. 2017 jun;153(6): e129-e146. Disponible en: DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.01.030.
 8. Ferreira L, Lado-Baleato Ó, Suárez-Antelo J, Toubes ME, San José ME, Lama A, Rodríguez-Núñez N, Álvarez-Dobaño JM, González-Barcala FJ, Ricoy J, Gude F, Valdés L. The Combined Use of Pleural Fluid Parameters Improves Diagnostic Accuracy in Complicated Pleural Infection/Empyema. *Arch Bronconeumol (Engl Ed). Cir* [Internet]. 2019 nov;55(11):565-572. English, Spanish. Disponible en: DOI: 10.1016/j.arbres.2019.02.025.
 9. Bastida Carla, Salazar-Santander Carlota, Soy Dolors, Sánchez David, Díez Carmen, Badia Joan Ramón. Administración intrapleural secuencial de agentes fibrinolíticos y dornasa alfa en el empiema. Protocolo de uso clínico en base a su estabilidad fisicoquímica. *Farm Hosp*. [Internet]. 2020 feb; 44(1): 16-19. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.7399/fh.11276>.
 10. Aboudara M, Maldonado F. Actualización en el Manejo de Derrames Pleurales. *Med Clin North Am*. [Internet]. 2019; 103:475-85. Disponible en: DOI: 10.1016/j.mcna.2018.12.007
 11. Sugiura Y, Nakamura M, Fujimoto H, Ochiai H, Ohkubo Y, Fusegawa H, Kawai O, Araki N, Hashizume T. An independent prognostic factor in surgical cases of pleural empyema caused by common bacteria is the presence of a fistula. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. [Internet]. 2023. mar. [citado 2023 Abr 25]. Disponible en: DOI: 10.1007/s11748-02301933-8.
 12. Reichert M, Pösentrup B, Hecker A, Schneck E, Pons-Kühnemann J, Augustin F, Padberg W, Öfner D, Bodner J. Thoracotomy versus video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in stage III empyema-an analysis of 217 consecutive patients. *Surg Endosc*. [Internet]. 2018 jun [citado 2023 Abr 25]; 32(6):2664-2675. Disponible en: DOI: 10.1007/s00464-017-5961-.
 13. Wencheng Nie, Y. L. (2014). Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating

- pleural empyema and parapneumonic effusion. *The Clinical Respiratory Journal*, 281-291. Disponible en: DOI:10.1111/crj.12068.
14. Bostock IC, Sheikh F, Millington TM, Finley DJ, Phillips JD. Contemporary outcomes of surgical management of complex thoracic infections. *J Thorac Dis*. [Internet]. 2018; 10(9): 5421-7. Disponible en: [Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC619620](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC619620).
 15. Holter JC, Müller F, Bjørrang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3year prospective study in Norway. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15:64. Disponible en: DOI:10.1186/s12879-015-0803-5.
 16. Marrie TJ, Bartlett JG, Thorner AR. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. *UpToDate*; 2015. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
 17. Villarreal-Vidal A D, Vargas-Mendoza G, Cortes-Telles A. Caracterización integral del derrame pleural en un hospital de referencia del sureste de México. *Neumol Cir Torax* [Internet]. 2019 [citado 14/02/2022]; 78(3): 277-83. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462019000300277&lng=es.
 18. Merino Sánchez, Mercedes. Estudio de los derrames pleurales paraneumónicos complicados y de los empiemas. evolución en los últimos 20 años. Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina. Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, 2015.
 19. Gonzalo A. Manejo del derrame pleural infectado. Actualización. *Ex Rev. Respir Med* [Internet]. 2018; 12: 521-35. Disponible en: [Disponible en: https://gruporespiratoriointegramedica.wordpress.com/2018/10/30/manejo-del-derrame-pleuralinfectado-actualizacion/](https://gruporespiratoriointegramedica.wordpress.com/2018/10/30/manejo-del-derrame-pleuralinfectado-actualizacion/).
 20. Nazario-Dolz AM, Rodríguez FZ, Castillo Toledo L, Miyares Peña Mva, Garbey Nazario A. Empiema de necesidad. *Rev cubana Cir* [Internet]. 2021; 60(2): e1016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932021000200011&lng=es.
 21. Llamazares-Pérez Idairys, Pérez-Llabona Francisco Juan, Porras-Suárez Talía Gabriela, González-Ungo Eddy Llobany, Guillén-Cánovas Ana Mercedes, Pérez-León Galina. Algoritmo de intervención con fibrinolíticos en el derrame pleural paraneumónico del paciente pediátrico. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2022 oct; 26(5): e5586. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156131942022000500004&lng=es.
 22. García-Rodríguez RE, Martínez-Pérez Y, Morales-Rivero RA, Ramírez-Reyes E, Benavides-Marquez A, Chávez-Chacón M. Uso de estreptoquinasa recombinante intrapleural en una embarazada con empiema pleural. *AMC*. [Internet]. 2018; 22(5):767- 80. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-973712>
 23. Páez Serrano, Solangel. Fibrinólisis intrapleural en pacientes con derrame pleural paraneumónico complicado tratados en el hospital Roberto Calderón en el período de enero del 2017 a diciembre del 2018. Tesis para optar al grado de especialista en medicina interna. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, 2019.
 24. Wencheng Nie, Y. L. (2014). Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating pleural empyema and parapneumonic effusion. *Clin Respir J*. 2014; 8 (3): 281-91.

Disponible en: DOI: 10.1111/crj.12068.

25. Mithos P, Sepsas E, Konstantinou M, Athanassiadi K, Skottis I, Lioulis A. Early use of intrapleural fibrinolytics in the management of postpneumonic empyema. A prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 599-603. Disponible en: DOI:10.1016/j.ejcts.2005.07.005
26. Junyang Goh, Ken, et al, Un estudio de cohorte retrospectivo que evalúa la seguridad y eficacia de la instilación intrapleural secuencial versus simultánea de activador del plasminógeno tisular y ADNasa para la infección pleural. *Pulmmed*. 2023: 6340851. Disponible en: DOI: 10.1155/2023/6340851.
27. Liou AA, Anderson B, Whitehurst C, Roman S, Beltran C, Acton T, Foster J, Nwokem O, Mogri I, Hammonds K, White HD, Arroliga AC, Chamande S. The role of the RAPID score in surgical planning for empyema. *J Thorac Dis*. 2023 Mar 31;15(3):985-993. Disponible en: DOI: 10.21037/jtd-22-747.