INFLUENCIA DE LOS AGENTES FIBRINOLITICOS EN LA EVOLUCION Y MORBIMORTALIDAD DE LOS DERRAMES PLEURALES PARANEUMONICOS COMPLICADOS Y EMPIEMAS

E. Calderón-Osuna, E. Barrot Cortés, F. Rodríguez-Panadero, R. Otero Candelera, A. Blanco Orozco (*), A. Verano Rodríguez.
Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Servicio de Neumología. (*) Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Tradicionalmente ha sido necesario recurrir a la toracotomía en aquellos pacientes con derrame pleural paraneumónico complicado o empiema en los que falla el drenaje mediante tubo de toracostomía. Nosotros hemos realizado un estudio comparativo entre un grupo estudio (GE) (n=15), en el que se tuvo en cuenta la posibilidad de aplicar fibrinolisis intrapleural con estreptoquinasa o uroquinasa, con un grupo control histórico (GC) (n=10) formado por pacientes que fueron ingresados cuando aún no se consideraba la posibilidad de esta terapéutica. Se consiguió resolver el proceso mediante drenaje torácico en 10 pacientes del GE (67%) de los que siete necesitaron fibrinolisis para completar su evacuación, frente a cuatro pacientes del GC (40%). El tiempo de estancia hospitalaria fue de 41 días (DE de ±11) en el GC y 25 días (DE de ±4) en el GE; y el tiempo de drenaje torácico de 19 días (DE de ±7) en el GC y 11 días (DE de ±3) en el GE. No existió ninguna complicación mayor del tratamiento fibrinolítico, sólo dolor intenso en dos pacientes. Creemos que la fibrinolisis intrapleural aplicada en aquellos pacientes en los que falla el drenaje mediante tubo de toracostomía es una técnica eficaz, prácticamente sin complicaciones y con una repercusión favorable sobre la morbimortalidad, especialmente en aquellos pacientes que debido a su enfermedad de base presentan un mayor riesgo quirúrgico.

Palabras clave:

- Fibrinolisis intrapleural.
- Empiema.
- Derrame pleural paraneumónico complicado.

INFLUENCE OF THE THROMBOLYTIC AGENTS IN THE EVOLUTION AND MORBI-MORTALITY OF THE COMPLICATED PARAPNEUMONIC EFFUSION AND EMPYEMAS.

Usually, a thoracotorny has been necessary in patients with complicated Parapneumonic effusion or empyemas in those who fail with thoracostomy tube drainage. A comparative study was carried out between a study group (SG) (n=15) to which intrapleural thrombolytic with streptokinase or urokinase was applied and a historie control group (HG) (n=10) made up of patients that were admitted when this treatment was not yet considered. Effusion was resolved with thoracic drainage in 10 SG patients (67%), (seven of them required thrombolysis to complete evacuation), opposed to four HG patients (40%). The hospital stay was 41 days (DE - 11) for HG and 25 days (DE - 4) for SG. Thoracic drainage time was 19 days (DE - 7) for HC and 11 days (DE - 3) for SG. No major complications were found during the thrombolytic treatment except intense pain in two patients. We believe that intrapleural thrombolysis can be used in patients who fail thoracostomy tub drainage. We see it as an effective technique, without complications and with favorable repercussion for morbi-mortality, especially in patients with underlying illness and major surgical risk.

Key words:

- Intrapleural thrombolysis.

- Empyema.
- Complicated
- Parapneumonic effusion.

INTRODUCCIÓN

El fracaso en el drenaje de los derrames pleurales paraneumónicos complicados (DPC) y empiemas (EM) 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[(1)]. Tradicionalmente ha sido necesaria la realización de una toracotomía 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 (DT) mediante tubo de toracostomía, relacionándose su realización precoz con una disminución de la morbi-mortalidad en aquellos pacientes en los que no se resuelve el proceso tras un período corto de drenaje[(2)]. En ocasiones pueden colocarse varios drenajes ante la presencia de loculaciones en la cavidad pleural, en un intento de evitar la realización de cirugía.

La utilización de agentes fibrinolíticos en el tratamiento de los DPC y EM 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[(3)]. La aparición de reacciones alérgicas motivó un rechazo inicial[(4-5)], de manera que hasta 1977 no se publicaron nuevos resultados, en esta ocasión utilizando estreptoquinasa purificada[(6)].

Los resultados de los distintos trabajos sobre fibrinolisis intrapleural publicados hasta el momento, algunos con una serie amplia de pacientes[(7-9)] son muy favorables a la utilidad de esta terapéutica en el tratamiento de aquellos DPC/EM en los que falla el DT simple, aunque en ninguno se ha realizado una comparación con un grupo control.

Los objetivos de nuestro estudio han sido establecer si la utilización de agentes fibrinolíticos en aquellos pacientes en los que fracasa el drenaje simple de la cavidad pleural supone una mejoría en su morbimortalidad y evolución, para ello hemos realizado una comparación entre un grupo formado por todos aquellos pacientes ingresados por DPC o EM a partir del momento en que se inició esta terapéutica en nuestro hospital, con un grupo control histórico de pacientes en los que no se consideró esta posibilidad.

PACIENTES Y MÉTODO

En el grupo en el que se aplicó fibrinolisis intrapleural cuando fracasó el drenaje simple de la cavidad, incluimos a todos aquellos pacientes ingresados por DPC o EM en los servicios de Neumología y Cirugía Torácica de nuestro hospital entre noviembre de 1994 y diciembre de 1995 y lo denominamos grupo estudio (GE). En total, 15 pacientes, 11 hombres y cuatro mujeres. Su edad media fue de 34 años con una DE de ±1 8 (rango: 16-63). De forma retrospectiva elaboramos un grupo con todos los pacientes ingresados por esta patología entre octubre de 1993 y noviembre de 1994, en los que aún no se consideraba la posibilidad de esta terapéutica, al que denominamos grupo control (GC): 10 pacientes, ocho hombres y dos mujeres, con una edad media de 47 años y DE de ±16 (rango: 2463).

Definimos como DPC, aquellos con pH menor de 7, 10 o glucopleura menor de 0,40 g/L, y EM ante la presencia de pus macroscópico, o bien, cultivo o Gram positivos en el líquido pleural.

Dentro del grupo estudio se indicó fibrinolisis si el débito a través del DT descendía por debajo de 50 cc al día, persistiendo el cuadro séptico y tras comprobar la permeabilidad del mismo y su situación mediante radiografía de tórax simple o tomografía computerizada (TC); o bien, siempre que encontráramos loculación mediante alguna técnica de imagen.

Se utilizó estreptoquinasa (SK) de forma inicial, a dosis de 250.000 U una vez al día. En aquellos pacientes en los que no empleamos SK, utilizamos uroquinasa (UK), a dosis de 100.000 U tres veces al día. Ambas se diluyeron en 50 cc de suero fisiológico y se instilaron a través del drenaje torácico lentamente. Tras su instilación se clampó el tubo durante dos horas, en las cuales el paciente realizaba cambios posturales cada 15 minutos; pasado este tiempo se conectaba a aspiración con una presión negativa de 20 cm de H_2O. En seis pacientes se aplicó analgesia con una perfusión de 100 mg de petidina, que se inició 10 minutos antes de la fibrinolisis.

En todos los pacientes se inició la rehabilitación respiratoria durante el ingreso mediante cinesiterapia respiratoria.

Se determinó el tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología pleurítica y el diagnóstico mediante toracocentesis de EM o DPC (demora diagnóstica) y entre este diagnóstico y la colocación del tubo endotorácico (demora en la colocación del drenaje), así como el tiempo de drenaje y de estancia hospitalaria.

Asimismo, realizamos una evaluación mediante radiología simple 30 días después del alta hospitalaria.

Comparamos la evolución clínica, morbimortalidad y secuelas radiológicas entre el GE y el GC, y realizamos un análisis estadístico de los datos utilizando la H de Kuskal-Wallis para las variables ordinales y el Test de Fisher para las variables binarias.

RESULTADOS

Seis pacientes (60%) del Grupo Control (GC) y siete del Grupo Estudio (GE) (47%) presentaban algún tipo de enfermedad debilitante, tres de los pacientes de este último grupo recibieron fibrinolisis intrapleural. Hubo un inmunocomprometido en el primer grupo (leucemia linfocítica crónica) y otro en el segundo (SIDA). Definimos enfermedad debilitante como EPOC, etilismo crónico, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal terminal, cáncer de pulmón, cirrosis hepática, adición a drogas por vía parenteral o diabetes. Estas patologías se superponían en algunos enfermos (Tabla 1).

En dos casos del GE hubo un antecedente quirúrgico: un paciente fue intervenido de un leiomioma gástrico una semana antes del inicio de la sintomatología pleurítica y otro de desviación del tabique nasal diez días antes.

Se diagnosticó un EM en siete casos del GC (70%) y ocho del GE (53%). En total este diagnóstico se hizo en base al aspecto macroscópico en cuatro pacientes del GC y tres del GE. Las características del derrame aparecen en la Tabla 2.

El rendimiento del cultivo de líquido pleural fue del 50% en el GC y del 53% GE. Sólo en un caso del GC y en dos en el GE los aislamientos fueron polimicrobianos (Tabla 3).

El tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología pleurítica y el diagnóstico fue mayor en el GE que en el GC, sin embargo, la demora en la colocación del DT una vez realizado el diagnóstico fue mayor en este grupo, así como el tiempo de DT y la estancia hospitalaria (Tabla 4).

Inicialmente se colocó un DT con tubo de tipo Argylle (24-32F), en todos los pacientes excepto en un paciente del GC en el que se realizó una limpieza quirúrgica de forma inicial; y uno del GE que también sufrió una toracotomía de limpieza inicial.

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE CADA GRUPO

	Grupo Control (n=10)	Grupo Estudio (n=15)	Grupo Fibrinolisis (n=8)
Edad (años)($\bar{x}$± DE)	47±16	34±18	43±16
Sexo			
Varones	8	11	4
Mujeres	2	4	4
Enfermedad debilitante	6(60%)	7(47%)	3(37%)
Inmunocomprometidos	1(1%)	1(6%)	0(0%)

TABLA 2

CARACTERÍSTICAS DEL DERRAME PLEURAL

	Grupo Control (n=10)	Grupo Estudio (n=15)	Grupo Fibrinolisis (n=8)
Lado			
Derecho	5	10	4
Izquierdo	5	5	4
Tamaño			
Masivo	1	4	2
2/3	7	4	2
1/3	2	7	4
Loculación Inicial[a]			
No	8	5	2
Uniloculado	1	2	2
Multiloculado	1	8	4
pH	6,8±0,2	6,7±0,3	6,7±0,5

[a]Loculación establecida por algún método radiológico.

TABLA 3

RESULTADOS DE LOS CULTIVOS DE LÍQUIDO PLEURAL

	Grupo Control (n=10)	Grupo Estudio (n=15)
Rendimiento Diagnóstico	50%	53%
Microorganismos Aislados	P. Aeruginosa 2 *Staphylococcus aureus* *Clostridium tertium* *Lactobacillus acidófilus*	*Eschirichia colli* *Pseudomonas aeruginosa* *Providencia stuartii* *Klebsiella oxytoca* *Streptoccus pneumoniae 2* *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pyogenes* *Staphylococcus sacarolyticus* *Bacteroides melanogenicus*

TABLA 4

PARÁMETROS RELACIONADOS CON LA EVOLUCIÓN Y MORBIMORTALIDAD

	Grupo Control (n=10)		Grupo Estudio (n=15)		Grupo Fibrinolisis (n=8)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Demora Diagnóstica, días	1,4	0,4	7	1,8	11	3,4
Demora DT[(a)], días	2,7	1	0,6	0,2	0,8	0,2
Tiempo DT[(a)], días	19,2	7	11,4	3	7,3	0,9
Estancia Hospitalaria, días	41,4	11	25,4	4	17	1,6
Evolución radiológica[(b)]						
Normal	4		0		3	
Elevación hemidiafragma	4		6		2	
Engrosamiento pleural>10 mm	2		2		1	
Buena evolución con DT[(c)]	4(40%)		10(67%)		7(87%)	
Toracotomías	4(40%)		4(26%)		1(12%)	
Exitus	3(30%)		1(6%)		0	

(a) DT:Drenaje torácico. (b) Realizada a los 30 días del alta hospitalaria en diez pacientes del GE, incluyendo a seis que habían recibido fibrinolisis intrapleural, y ocho del GC. (c) Pacientes con evolución favorable sin necesidad de cirugía.

En el GC se consiguió resolver el proceso mediante DT en cuatro pacientes (40%), se realizaron cuatro toracotomías, una de forma inicial y tres diferidas, todas ellas consistieron en limpieza simple de la cavidad, se registraron tres fallecimientos (30%), uno de ellos directamente relacionado con el postoperatorio, en un enfermo con cardiopatía y en dos con neoplasia pulmonar (Tabla 4).

En el GE, diez pacientes (67%) evolucionaron favorablemente con DT, aunque en siete de ellos (47%) fue necesaria la instilación de fibrinolíticos para completar la evacuación del derrame. Se realizaron cuatro toracotomías, una inicial y tres diferidas, dos consistieron en una limpieza simple de la cavidad, una en una ventana torácica y otra en una pleurectomía. Un paciente con cirrosis hepática falleció en relación con el proceso (Tabla 4).

Se realizó fibrinolisis en ocho pacientes, siendo necesaria una limpieza quirúrgica para resolver el proceso en uno de ellos. Este paciente tenía un EM uniloculado parcialmente organizado, se aisló E. Coli en el líquido pleural. Desarrolló una fístula de pared torácica como complicación de la toracotomía.

No se produjo ninguna complicación mayor asociada a la fibrinolisis intrapleural, sólo hubo dolor intenso en dos casos, en los cuales no realizamos analgesia durante la misma. En tres de ellos existía además algún tipo de enfermedad debilitante. Se utilizó SK en cinco enfermos y UK en tres. La dosis media de SK fue de 2,2 (DE=0,8) y de UK 4,3 (DE=1,5).

El tratamiento se continuó hasta la resolución del proceso valorando tanto la mejoría clínica como radiológica del paciente así como el débito a través del drenaje torácico. Se consideró ineficaz el tratamiento cuando tras varias dosis del fibrinolítico no existió ninguna mejoría.

En la radiografía de tórax realizada 30 días después del alta hospitalaria cuatro pacientes del grupo control y seis del grupo estudio presentaban una elevación del hemidiafragma afecto. Dos pacientes en cada grupo tuvieron un engrosamiento pleural mayor de 10 mm. La radiología fue normal en cuatro pacientes del GE, tres de ellos habían recibido fibrinolisis, en ninguno de los enfermos del GC se produjo una normalización radiológica.

No hallamos diferencias estadísticamente significativas en la demora diagnóstica, demora en la colocación del DT, tiempo de DT, estancia hospitalaria, mortalidad y porcentajes de pacientes que necesitaron una solución quirúrgica. Aunque los parámetros de morbi-mortalidad tendieron a ser mejores en el GE (Tabla 4).

DISCUSIÓN

La infección de la cavidad pleural puede ocurrir como consecuencia de una extensión de la infección pulmonar(1014), tras cirugía torácica[14-15] o abdominal, traumatismo torácico[12], sobreinfección de hemotórax o hidrotórax o por contigüidad de un foco infeccioso infradiafragmático[16]. Aproximadamente, en un 40% de los pacientes con neumonía de la comunidad puede aparecer un derrame pleura(l17).

Es aún objeto de controversia qué marcadores predicen la complicación de un derrame paraneumónico, dada la inexistencia de un estudio prospectivo y randomizado a este respecto[18-23]. Hasta este momento se han utilizado toracocentesis repetidas, catéteres guiados por métodos radiológicos, tubos de toracostomía, toracotomía con desbridamiento directo o pleurectomía y, más recientemente, los fibrinolíticos y la cirugía videoasistida(18,25-30). El método de drenaje de los DPC y EM y el momento de aplicación aún son discutidos[18-31]. Los agentes fibrinolíticos utilizados son la estreptoquinasa (SK) y la uroquinasa (UK), que actúan estimulando la conversión del plasminógeno endógeno en plasmina, enzima capaz de hidrolizar la fibrina[32].

Hasta hoy han aparecido numerosas publicaciones sobre la eficacia de estos agentes, tanto aplicados a través de un catéter guiado por técnicas de imagen como a través de un tubo de toracostomía.

La presencia de complicaciones hemorrágicas en la fibrinolisis sistémica[33], reacciones anafilactoides cuando se ha utilizado estreptoquinasa-estreptodomasa(4-5,34-35) y sangrado local(9,36-37) han motivado la falta de aceptación de su uso de forma generalizada. A pesar de ello, los buenos resultados obtenidos en las series publicadas más recientemente junto a la falta de complicaciones hacen cada vez más difícil realizar un estudio a doble ciego para establecer la eficacia de estos agentes. En dicho estudio sería necesario elaborar un GC de forma randomizada, pero actualmente parece poco razonable no utilizarlos en aquellos pacientes en los que falla el DT, antes de ir a una toracotomía.

La morbimortalidad que rodea al tratamiento de los DPC y EM está relacionada con la presencia de una enfermedad de base, inmunosupresión y una edad superior a 60 años(27,38-39). La distribución en cuanto a la edad y a la proporción de pacientes que presentaban algún tipo de enfermedad debilitante o inmunosupresora en nuestro estudio fue similar en ambos grupos, ligeramente mayor en el GC. Asimismo, tres de los pacientes que recibieron fibrinolisis presentaban algún tipo de enfermedad debilitante no inmunosupresora.

La antibioterapia sistémica es, sin duda, fundamental para el control de la infección de la cavidad pleural[10-18-26]. Aunque inicialmente es obligado su uso empírico, el aislamiento de un germen determinado orienta, en ocasiones, este tratamiento. Nosotros obtuvimos de forma global un menor rendimiento en el cultivo del líquido pleural y un menor porcentaje de anaerobios respecto a otras series publicadas[10,41-43], probablemente por dificultades en relación con el procesamiento de las muestras.

Existió un mayor tiempo de DT y un mayor período de estancia hospitalaria en el GC, aunque no encontramos significación estadística. Podríamos relacionar estos hallazgos con la mayor demora en la colocación del DT que existió en el GC, probablemente debido a una menor vigilancia sobre esta patología ya que se trataba de un grupo histórico. Sin embargo, parece establecido que esta demora aumenta el número de pacientes que necesitan una toracotomía para resolver el proceso[38]. Esto no ocurrió en nuestro estudio, donde la proporción de pacientes que no se resolvieron con DT fue mayor en el GE.

En concordancia con la experiencia previa, no hemos registrado complicaciones hemorrágicas sistémicas, principalmente, porque las dosis utilizadas hasta ahora son pequeñas (unas diez veces menores) si las comparamos, por ejemplo, con las empleadas para la fibrinolisis sistémica, en el infarto de miocardio o el tromboembolismo pulmonar, y porque estos agentes, de vida media corta[43], no pasan a la circulación general de forma significativa como para producir alteraciones de la coagulación[44].

En nuestro GE conseguimos resolver el proceso en un 67% de pacientes sin necesidad de recurrir a la cirugía, frente al 40% del GC, con las implicaciones en cuanto a la morbimortalidad que supone la no realización de ésta.

Obtuvimos un éxito del tratamiento fibrinolítico del 87%, sólo no fue efectivo en un paciente, el cual presentó posteriormente una fístula de pared torácica como complicación de la toracotomía. Algunos autores han excluido aquellos derrames con pus maeroscópico como candidatos a fibrinolisis[45-46] ; aunque sería lógico pensar en esta dirección por tratarse de procesos más evolucionados, no hay nada establecido.

Tampoco parece haber unanimidad de criterios en cuanto al agente fibrinolítico, dosis, dilución, ni frecuencia de administración a utilizar. Las dosis de SK utilizadas hasta este momento varían desde 100.000 a 500.000 U diarias, esta última de SK/estreptodornasa; las de UK han oscilado entre 100.000-600.000 U al día[3,6-7,34-36,44-55].

Anticuerpos frente a la estreptoquinasa están presentes en un alto porcentaje de la población, en relación con infecciones estreptocócicas previas[47], lo que puede derivar en inactivación del agente que produciría una variabilidad de respuesta, y por tanto de dosis[6,47] o en reacciones alérgicas. Estas últimas, que motivaron un rechazo inicial frente a este fármaco, son menos problemáticas desde que se emplea en su forma purificada. Se han documentado casos aislados de recurTencia del sangrado con el uso de estreptoquinasa en hemotórax

traumáticos, sin embargo, otros autores la han aplicado 48-72 horas tras trauma o cirugía sin que hayan aparecido complicaciones[6,45,46,47]. También se ha observado cómo el líquido pleural obtenido al final de la terapia fibrinolítica se hace más hemorrágico[7] . La uroquinasa no posee capacidad antigénica y resulta más costosa que la anterior. Nosotros optamos de forma inicial por emplear SK, y tres pacientes recibieron UK: en un caso al aislarse un Estreptococo beta-hemolítico en el líquido pleural, en otro caso por presentar antecedentes alérgicos y en un tercer caso al presentar el paciente importantes alteraciones de la coagulación. No registramos ninguna complicación mayor. De forma inicial dos pacientes presentaron intenso dolor al instilar el fármaco, hecho que ha sido descrito en dos trabajos anteriores[8-11]. Decidimos aplicar analgesia previa, no volviendo a aparecer esta complicación.

Creemos importante valorar la evolución de forma global del paciente (cantidad de líquido drenado, cambios radiológicos, evolución clínica) a la hora de establecer la efectividad de esta terapéutica, ya que en la cantidad de líquido drenado después de la administración del fibrinolítico influyen otros mecanismos diferentes de la actividad fibrinolítica[43], en ocasiones suele ser difícil realizar la medida de este volumen y ésta puede verse condicionada por el volumen en el que se vehiculiza el fármaco.

En ocasiones pueden permanecer obliteraciones residuales del espacio pleural que, sin embargo, no significan actividad del proceso.

Aunque ningún trabajo con grupo control ha sido publicado hasta el momento, existen numerosos estudios, alguno de ellos con un elevado número de pacientes, que muestran un porcentaje de éxitos muy alto. En este sentido, creemos que resulta discutible desde un punto de vista ético, plantear un estudio prospectivo y randomizado con un grupo control. Al realizar una comparación con un grupo histórico nosotros encontramos que la aplicación de fibrinolisis intrapleural en los DPC y EM que no se resuelven con un drenaje simple podría ser una técnica eficaz, prácticamente exenta de complicaciones y con repercusión favorable en la morbimortalidad. La valoración de los pacientes candidatos a este tratamiento y su administración precoz pueden disminuir el porcentaje de toracotomías, por lo que de forma especial debe tenerse en cuenta en aquellos enfermos que presentan alguna enfermedad de base, donde el riesgo quirúrgico es mayor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Idell S, Girard WM, Koenig KB, Me Larty J, Fair AS. Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 187-94.

2. Pothula V, Kellenstein DJ. Early aggressive surgical manage ment of parapneumonic empyemas. Chest 1994; 105: 832-6.

3. Tillet WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuelease on fibrinous, purulent and sanguinious pleural exudations. J Clin Invest 1949; 28: 173-90.

4. Goelming WO, Grant JJ. Allergic reaction to streptokinase streptodornase in the treatment of postpneumonic empyema. J Thorac Surg 1951; 21: 275-96.

5. Baum GL, Oransky P. Unusual reaction to intrapleural administration of streptokinase and streptodornase. JAMA 1952; 149: 1012-4.

6. Bergh NP, Eknoth R, Larsson S, Nagy P. Intrapleural streptokinase in the treatment of haemothorax and empyema. J Cardiovasc Surg 1977; 11: 265-8.

7. Moulton JS, Benkert RE, Weisieger KH, Chambers JA.Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase. Chest 1995; 108: 1252-9.

8. Jerjes-Sánchez C, Ramírez-Rivera A, Elizalde JJ, Delgado R, Cicero R, Ibarra-Pérez C et al. Intrapleural fibrinolysis with streptokinase as an adjunctive treatment in hemothorax and empyema. A multicenter trial. Chest 1996; 109: 1514-9.

9. Temes RT, Follis F, Kessler RM, Pett SB, Wernly JA. Intrapleural fibrinolytics in management of empyerna thoracis. Chest 1996; 110: 102-6.

10. Alfageme I, Muñoz F, Peña N, Umbría S. Empyerna of the thorax in adults. Etiology, microbiologic findings and management. Chest 1993; 103: 839-43.

11. Le Blanc KA, Tucker WY. Empyerna of the thorax. Surg Gynecol Obstet 1984; 158: 66-70.

12. De la Rocha AG. Empyerna thoracis. Surg Gynecol Obstet 1982; 155: 839-45.

13. Mandal AK, Thadepalli H. Treatment of spontaneous bacterial empyema thoracis. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 90: 849-55.

14. Varkey B, Rose HD, Kuay CPK, Politis J. Empyema thoracis during a ten year period. Arch Intern Med 198 1; 14 1: 1771-6.

15. Barlett J. Bacterial infections of the pleural space. Semin Respir Infect 1988; 3: 308-21.

16. Light RW. Pleural diseases. Lea & Febirger 1990; 129-49.

17.Sahn SA. The pleura. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 184 18. Sahn SA. Management of complicated parapneumonic effusions. Am Rev Respir-Dis 1993; 148: 813-7.

19. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonie effusions. Am J Med 1980; 69; 507-12.

20. Potts DE, Levin DC, Sahn SA. Pleural fluid pH in parap neumonic effusions. Chest 1976; 70: 328-31.

21. Light RW, MacGregor MI, Ball WC Jr, Luchsinger PC. Diagnostic significance of pleural fluid pH and PCO_2. Chest 1973; 64: 591-6.

22. Potts DE, Taryle DA, Salm SA. The glucose-pH relationship in parapneumonic effusions. Arch Intern Med 1978; 138: 1378-80.

23. Poe RH, Marin MG, Israel RH, Kallay NIC. Utility of pleutal fluid analysis in predicting tube of thoracostomy/decortication in parapricumonic effusions. Chest 1991; 100: 963-7.

24. Berger HA, Morganroth ML. Immediated drainage is not required for all patients with complicated parapneumonic effusions. Chest 1990; 97: 731-5.

25. Storm H, Krasnik M, Bang K, Frimodt-Moller N. Treatment of pleural empyerna secondary to pneumonia: thoracocentesis versus tube drainage. Thorax 1992; 47: 821-4.

26. Moores D. Managernent of acute empyema. Chest 1992; 102: 1316-7.

27. Lermner JH, Botham MJ, Orringer MB. Modern management of adult thoracic empyerna. L Thorac Cardiovasc Surg 1985; 90: 849-55.

28. Ridley PD, Braimbridge MY Thoracoscopic debridement and pleural irrigation in the management of empyema thoracis. Ann Thorac Surg 1991; 51: 461-4.

29. Klein JS, Schultz S, Heffner JE. Interventional radiology of the chest: image-guiaded percutaneous drainage of pleural effusions, lung abscess and pneumothorax. A.IR 1995; 164: 481-588.

30. Ferguson MK. Thoracoscopy for empyema, bronchopleutal fistula and chylothorax. Ann Thorac Surg 1993; 56: 644-5.

31. Light RW. Avances en el manejo del derrame pleural para neumónico. Arch Bronconeumol 1996; 32: 319-20.

32. Castellino FJ, Violand BN. The fibrinolyitic. Basic consi derations. Prog Cardiovase Dis 1979; 21: 241.

33. Giss 1. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute rayocardial infarction. Lancet 1986; 1: 397-402.

34. Tillet WS, Sherry S, Read CT. The use of streptokinasestreptodornase in the treatment of post-pneumonic empyema. J Thorac Surg 1951; 21: 275-97.

35. Fraedrich G, Hofmann D, Effenbauer P, Jander R. Instillation of fibrinolytic enzymes in the treatment of pleural empyema. Thorac Cardiovasc Surg 1982; 30: 36-8.

36. Moulton JS, Moor PT, Mencini RA. Treatment of loculated pleural effusions with transcatheter intracavitary urokinase. A.IR 1989; 153: 941-5.

37. Godley P, Bell R. Major hemorrhage following administra tion of intrapleural streptokinase. Chest 1984; 86: 486-7.

38. Ashbaugh DG. Empyerna thoracis. Factors influencing morbidity and mortality. Chest 1991; 99: 1162-5.

39. Mayo P. Early thoracotomy and decortication for nontuberculous empyema in adults with and without underlying disease: a 25-year review. Am Surg 1985; 51: 230-6.

40. Brook 1, Frazier E. Aerobic and anaerobic microbiology of empyerna. A retrospective review in two military hospitals. Chest 1993; 103: 1502-7.

41. Sullivan KM, 0`Toole RD, Fisher RH, Sullivan KN. Anaerobic empyerna thoracis. The role of anaerobes in 226 cases of culture-proven empyema. Arch Intem Med 1973; 13: 521-7. 42. Barlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. Clin Infect Dis 1993; 16: S248-255. 43. Strange C, Allen ML, Harley R, Lazarchick J, Sahn SA. Intrapleural streptokinase in experimental empyema. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 962-6.

44. Berglin E, Ekroth R, Teger-Nilsson AC, William-0lsson G. Intrapleural instillation of streptokinase. Effects on systemic fibrinolysis. Thorac Cardiovase Surg 1981; 29: 124-6.

45. Mitchell ME, Alberts WM, Chandler KW, Goldrnan AL. Intrapleural streptokinase in management of parapneumonic effusions. Report of series and review of literature. J Fla Med Assoc 1989; 76: 1019-22.

46. Henke CA, Leatherman JW Intrapleurally administered streptokinase in the treatment of acute loculated nonpurulent parapneumonic effusions. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 680-4.

47. Aye RW, Froese DP, Hill LD. Use of purified streptokinase in empyerna and hemothorax. Am J Surg 1991; 161: 560-2.

48. Brulé JF, Winnock S, Dabadie P, Dardel E, Maurette P, Janvier G. Décaillotage pleural et fibirnolytiques. Ann Fr Anesth Réanim 1985; 4: 298-300.

49. Gregorio M, Alfonso E, Femández J, Ariño I, Duce E Tratamiento de los derrames pleurales encapsulados sin uroquinasa intrapleural: pleurolisis. Arch Bronconeumol 1993; 29: 229-32.

50. Casanova J, Izquierdo JM, Pac J, Mariñan M, Rojo R, Rumbero JC et al. Utilidad de la urocinasa en derrames pleurales multiloculados. Arch Bronconeumol 1995; 31: 51-5.

51. Vogelzang RL, Tobin RS, Burstein S, Anschuetz SL, Marzano M, Kozlowski JM. Transcatheter intracavitary fibrinolysis of infected extravascular hematomas. AJR 1987; 148: 378-80.

52. Couser JI, Berley J, Timm EG. Intrapleural urokinase for loculated effusion. Chest 1992; 101: 1467-9.

53. Lee KS, IM J-G, Kim YH et al. Treatment of thoracic multiloculated empyerna with intracavitary urokinase: a prospective study. Radiology 1991; 179: 771-5.

54. Bouros D, Schiza S, Panagou P, Drositis J, Siafakas N. Role of streptokinase in the treatment of acute loculated parapneumonic pleural effusions and empyema. Thorax 1994; 49: 852-5.

55. Robinson LA, Moulton AL, Fleming WH, Alonso A, Galbraith TA. Intrapleural fibrinolytie treatment of multiloculated thoracic empyemas. Ann Thorac Surg 1994; 57: 803-14.