



# Uso de estreptoquinasa intrapleural en el tratamiento de empiemas y derrames pleurales paraneumónicos complicados

I. Alfageme Michavila, L. Moreno Arrastio, F. Muñoz Lucena, S. Umbría Domínguez y N. Peña Griñán

Sección de Neumología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

El objetivo es valorar la eficacia de la instilación intrapleural de estreptoquinasa (EQ) en empiemas (E) y derrames paraneumónicos complicados (DPC). Para ello se estudian retrospectivamente los E y DPC asistidos en nuestra Sección de Neumología desde 1984 hasta diciembre de 1991 que han precisado EQ. Se trataron 18 pacientes (11 E y 7 DPC) con derrames encapsulados que no se resolvieron de forma favorable tras la colocación de un drenaje torácico permanente y la administración de antibióticos. A todos se les realizó instilaciones de EQ intrapleural a través del drenaje inicial (calibres 24 y 28 Fr), empleando 250.000 unidades disueltas en 100 cc de suero fisiológico diariamente hasta la total resolución radiográfica de los encapsulamientos (3,6/sesiones/paciente; rango de 1-8). En 15 pacientes (83 %) se consideró efectiva la instilación de EQ, no precisando de otros métodos para la resolución del derrame. Tres pacientes precisaron actuaciones adicionales para su resolución (recolocación del tubo intercostal en dos pacientes y toracocentesis en el tercero). Todos ellos evolucionaron hacia la curación. Sólo se observó fiebre autolimitada y bien tolerada en el 44 % de los pacientes como efecto adverso. Esta técnica puede ser de utilidad en aquellos E y DPC que no se resuelven de forma favorable, antes de recurrir a otras técnicas más agresivas o molestas para el enfermo, con escasos efectos adversos.

*Arch Bronconeumol 1992; 29:12-15*

## Introducción

El tratamiento de los empiemas (E) y derrames pleurales complicados (DPC) de origen infeccioso se basa en la administración de antibióticos y drenaje adecuado de la cavidad<sup>1-3</sup>. Se ha demostrado en los derrames pleurales exudativos un aumento de factores procoagulantes y descenso de la actividad fibrinolítica que favorecería el depósito de fibrina en la cavidad pleural<sup>4</sup>; esto puede hacer que la cavidad pleural se halle separada por adherencias y tabiques; la distribución del líquido en varias cámaras haría ineficaces los sistemas de drenaje clásicos, como los tubos torácicos, precisando la utilización de otros procedimientos como colocación de varios tubos intercostales, decoración o drenajes torácicos abiertos<sup>2</sup>.

Recibido el 9-3-1992 y aceptado el 20-5-1992.

## The use of intrapleural streptokinase in the treatment of empyemas and complicated parapneumonic pleural effusions

The aim of this study was to evaluate the efficacy of the intrapleural instillation of streptokinase (SK) in empyemas (E) and complicated parapneumonic effusions (CPE). To do so the E and CPE attended in our section of pneumology requiring SK from 1984 to December 1991 were retrospectively studied. Eighteen patients (11 E and 7 CPE) with encapsulated effusions which did not resolve favorably following the placement of permanent thoracic drainage and the administration of antibiotics were treated. All the patients were given intrapleural instillation of SK through the initial drainage (calibres 24 and 28 Fr) using 250,000 units dissolved in 100 cc of physiologic serum daily up to the total radiographic resolution of the encapsulations (3.6 sessions/patient; range 1-8). In 15 patients (83 %) the instillation of SK was considered as effective with no other methods required for the resolution of the effusion. Three patients required additional therapy for resolution (replacement of the intercostal tube in two patients and thoracocentesis in the third). All the patients evolved to being cured. The only adverse effects observed in 44 % of the patients were self limited fever, well tolerated. This technique, with slight side effects, may be useful in patients with E and CPE which do not resolve favorably before using other more aggressive or bothersome techniques.

La estreptoquinasa (EQ) es una proteína capaz de transformar el plasminógeno en plasmina, produciendo la fragmentación y solubilización de la fibrina. Por este motivo, se ha considerado que su aplicación local puede destruir las tabicaciones pleurales, facilitando el correcto drenaje de la cavidad<sup>3, 5-9</sup>. Desde 1984 hemos venido utilizando estreptoquinasa intrapleural para facilitar el drenaje de empiemas y derrames pleurales complicados, cuando la colocación inicial de un tubo intercostal era insuficiente para su resolución.

Aportamos nuestra experiencia en 18 pacientes y los resultados obtenidos con este método.

## Material y métodos

Se estudian retrospectivamente aquellos E y DPC asistidos en nuestra Sección de Neumología entre 1984 y 1991



que precisaron la instilación de EQ. Se considera empiema cualquier líquido que reúna una de las siguientes características: aspecto purulento, tinción de gram positiva o cultivo positivo. Se considera DPC cualquier derrame pleural paraneumónico cuyo líquido no sea purulento, con pH menor de 7.10 y/o glucosa pleural inferior a 40 mg/dl. La indicación para su uso se estableció en aquellos pacientes con persistencia de cuadro séptico y que tenían derrames pleurales con características de E y DPC, en los que tras la colocación de un tubo torácico intercostal permanente, persistían alteraciones radiológicas sugestivas de encapsulamiento y cuyo drenaje de líquido pleural era inferior al esperado según las alteraciones radiológicas. La EQ se introdujo en el espacio pleural a través del tubo inicialmente utilizado para el drenaje, calibres 28 y 24 Fr, previa comprobación de su permeabilidad. Se emplearon dosis de 250.000 UI de EQ por sesión, disueltas en 100 cc de suero fisiológico, manteniendo el tubo pinzado durante 4 horas y aplicando después aspiración suave. Las sesiones fueron realizadas por personal médico, repitiéndose diariamente hasta la resolución radiográfica del encapsulamiento o bien mientras se mantuvo un drenaje efectivo. La eficacia del tratamiento se valoró por la resolución radiográfica del encapsulamiento tras la aplicación de EQ sin precisar técnicas de drenaje adicional.

### Resultados

Han sido tratados 18 pacientes (15 hombres y 3 mujeres) con una edad media de  $45 \pm 17$  años (rango 20-79). De ellos 11 tenían criterios de E y 7 de DPC. En ocho de ellos existía otra enfermedad subyacente importante, tal como se refleja en la tabla I. El tiempo de evolución desde el comienzo de la enfermedad hasta el diagnóstico fue de  $11 \pm 9$  días. En tres pacientes la adquisición era intrahospitalaria y en los 15 restantes extrahospitalaria. Radiográficamente, 16 tenían morfología atípica y dos típica; la extensión era generalmente pequeña puesto que eran encapsulamientos, ocupaban aproximadamente un tercio del hemitórax en 13 casos (72 %), dos eran masivos y los otros tres ocupaban más de la mitad del hemitórax. El líquido pleural era purulento en cinco casos, serofibrinoso turbio en nueve, serofibrinoso en tres y serohemático en uno. Las características bioquímicas de los DPC están recogidas en la tabla II, y destaca en todos ellos el pH bajo. El cultivo de los líquidos pleurales fue positivo en 10 casos; cuatro eran monomicrobianos (3 aerobios y 1 anaerobio) y seis polimicrobianos (1 mixto, 3 aerobios y 2 anaerobios). Se aislaron 17 agentes cuya relación y frecuencia se detallan en la tabla III. Los cocos gram positivos fueron las bacterias más frecuentemente aisladas (33 %) y los bacilos gram negativos se encontraron en 22 % de los casos, la media de aislamiento por caso en los que estos fueron positivos fue de 1,7.

Además del tratamiento antibiótico, el drenaje pleural se instauró de forma inmediata en las 24 horas siguientes al diagnóstico y se mantuvo una duración media de 9,1 días/paciente (rango de 5-18 días). Se precisaron entre 1 y 8 sesiones de estreptoquinasa intrapleural, con una media de 3,6 sesiones por paciente, hasta la resolución del encapsulamiento o hasta que se consideró oportuna la aplicación de otra técnica de drenaje, que en estos casos se dejó a criterio

TABLA I  
Factores predisponentes y enfermedades subyacentes

Etilismo	6
Aspiración	4
Diabetes	4
Boca séptica	4
Malnutrición	1
Neoplasia digestiva	2
VIH+	2
Intervención quirúrgica	1

TABLA II  
Valores bioquímicos en los derrames pleurales complicados

	Media $\pm$ DE	
pH	6,63 $\pm$ 0,36	(n = 7)
Glucosa (mg/dl)	46 $\pm$ 62	(n = 6)
Proteínas (g/dl)	4,87 $\pm$ 0,52	(n = 7)
LDH (U/l)	5.945 $\pm$ 8.542	(n = 7)
PMN (cel/mm <sup>3</sup> )	5.536 $\pm$ 4.954	(n = 6)
Linfocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	803 $\pm$ 1.132	(n = 6)
ADA	55 $\pm$ 29	(n = 3)

TABLA III  
Microorganismos aislados

Gram positivos aerobios	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Streptococcus sanguis</i>	1
<i>Streptococcus intermedius</i>	1
<i>Streptococcus faecalis</i>	(1)
Streptococo betahemolítico (no A, B, C, G)	(1)
Gram negativos aerobios	
<i>Pseudomonas picketti</i>	(1)
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	2
<i>Proteus mirabilis</i>	1
Gérmenes anaerobios	
<i>Peptostreptococcus spp</i>	(1)
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1
<i>Peptostreptococcus tetradus</i>	1
<i>Fusobacterium necroforum</i>	1
<i>Fusobacterium varium</i>	1
<i>Bacteroides oralis</i>	1

del facultativo encargado del enfermo. No existían diferencias significativas en el número de sesiones aplicadas a los E y el de los DPC: 4 vs 3,1. La cantidad de drenaje total obtenida fue  $1.227 \pm 878$  ml en 17 pacientes y desconocida en el restante. No hubo en nuestra serie ninguna complicación importante achacable a esta técnica; ocho pacientes (44 %) presentaron en las 24 horas siguientes a la aplicación de EQ un pico febril autolimitado y bien tolerado, considerando como tal la elevación de al menos 1 °C sobre la temperatura del día anterior. La hospitalización media fue de 27 días.

De los 18 pacientes, se consiguió la curación en todos ellos; 15 (83 %) se consideran un éxito de la técnica y en sólo tres pacientes fracasó (dos de ellos eran E y uno era un DPC), precisando técnicas suplementarias para el drenaje completo de la cavidad; en uno se recolocó el tubo torácico por movilización accidental



del drenaje inicial tras una sola aplicación de EQ; en otro se recolocó el tubo torácico, tras tres aplicaciones de EQ, ante la urgencia de drenar y descartar posibles focos sépticos en un paciente con sepsis de origen abdominal, y en un tercero se recurrió a la toracocentesis para evacuar una pequeña bolsa pleural, tras la aplicación de cinco sesiones de EQ que sí fueron efectivas para resolver un encapsulamiento mayor en el mismo paciente. Ninguno de ellos precisó otro tipo de tratamiento quirúrgico.

## Discusión

El tratamiento actual del empiema consiste en antibióticos y drenaje de la cavidad pleural<sup>3</sup>. El drenaje se realiza inicialmente con un tubo intercostal conectado a un sistema de recolección subacuático. La existencia de loculaciones no comunicadas con el tubo o las obstrucciones frecuentes del mismo por fibrina o detritus celulares hace que la tasa de fracasos de este tipo de drenaje, aunque variable, no sea despreciable y pueda llegar a ser elevada, oscilando de un 9%<sup>17</sup> a un 65%<sup>10</sup>. Esto y la persistencia de sintomatología clínica condicionan la necesidad de otros procedimientos más agresivos como decorticación o incluso toracostomías permanentes. Una alternativa, antes de llegar a estas opciones, es el empleo de la EQ intrapleural con bastante eficacia en nuestra experiencia. La EQ es una proteína no enzimática producida por las cepas del estreptococo beta hemolítico del grupo C de la clasificación de Lancefield y es un trombolítico ampliamente usado que activa el sistema fibrinolítico indirectamente, al formar un potente complejo con el plasminógeno, que convierte a la proenzima y la enzima inactiva en un eficaz activador del plasminógeno<sup>11</sup>. El complejo de EQ y plasminógeno tiene actividad proteasa y cataliza la conversión de plasminógeno a plasmina. La plasmina, una enzima *trypsin-like*, es activa a pH neutro y es capaz de hidrolizar la fibrina en un número soluble de fragmentos. Aunque la EQ es bastante más barata que otros agentes fibrinolíticos, como la UQ (uroquinasa) o el t-PA (activador tisular del plasminógeno), es antigénica y puede producir fiebre, urticaria o exantema y anafilaxia. El plasma humano contiene anticuerpos contra EQ que quizá hayan sido inducidos por infecciones previas por estreptococos beta hemolíticos; estos anticuerpos se unen a la EQ, la inactivan y pueden ser el principal mecanismo de su metabolismo, varían de una persona a otra y por tanto también es variable la dosis de EQ necesaria para vencer la inhibición inmunitaria y permitir la activación fibrinolítica<sup>11</sup>. La instilación intrapleural de EQ en empiemas o hematomas no produce efectos sobre la fibrinólisis sistémica, aunque sí puede producir la formación de anticuerpos en la sangre<sup>18</sup>. La EQ se utilizó primero para drenar empiemas y eliminar loculaciones, también se ha utilizado como ayuda para limpiar de hematomas, pus y material fibrinoso la cavidad torácica. Posteriormente y con el mismo fin se han utilizado otros derivados, como UQ, con similar efectividad<sup>14</sup>. Hemos utilizado EQ en dos

tipos de derrames, empiemas y DPC de origen infeccioso, frente a los que hemos adoptado una actitud terapéutica similar, aunque recientes publicaciones han cuestionado la necesidad del drenaje para la curación en estos últimos<sup>16</sup>. En este tipo de derrames no es infrecuente ver, tras colocar un drenaje torácico permanente, bolsas residuales que se van delimitando una vez que se va drenando parte del derrame y que quedarían separadas físicamente del tubo inicial; en estos casos, hay que proceder a la colocación de nuevos tubos o a la limpieza quirúrgica si persiste la sintomatología; una opción previa podría ser la instilación intrapleural de EQ. La mayor controversia en el uso de enzimas proteolíticas reside en su indicación y en la valoración de su efectividad. El momento de decidir su uso y el darle preferencia frente a otras actitudes terapéuticas no está bien establecido, en nuestros casos se ha dejado siempre al criterio y experiencia del facultativo correspondiente. El modo en que se valora la efectividad es difícil; algunos utilizan el incremento de volumen de líquido pleural conseguido tras la administración de EQ, que a nuestro juicio es cuestionable por varias razones. En primer lugar, las loculaciones raramente suelen tener gran volumen y en segundo lugar, la cuantificación del drenaje no siempre es exacta y puede verse afectada por el volumen introducido. Otras formas de valorar la efectividad es considerar la resolución radiográfica y la carencia de otras medidas encaminadas a solucionar los encapsulamientos, aunque en nuestra experiencia hemos observado que pequeñas bolsas estériles pueden evolucionar espontáneamente a la resolución. Otro factor que podría influir en la evolución es la especial vigilancia y cuidado desarrollada sobre estos drenajes, que en algunos casos podría tener valor terapéutico en sí mismo.

Los resultados descritos previamente en general son favorables a la técnica y, oscilan desde alrededor de un 45%<sup>5,9</sup> hasta 75%<sup>12</sup>, 93%<sup>6</sup> y 100%<sup>7,8</sup>. En nuestros casos fue de un 83%; la técnica fracasó en dos empiemas y un DPC. Las diferencias encontradas entre los distintos autores podrían deberse al tiempo de evolución que llevaba la enfermedad, preconizando el uso precoz de la EQ e incluso establecer un límite entre 3-4 semanas desde el comienzo de la enfermedad<sup>6</sup>. Otros autores marcan las diferencias en el tipo de derrame, considerando que podría ser eficaz en los DPC, pero no en los E<sup>5</sup>. Nuestros casos eran empiemas recientes y solamente cinco de ellos eran purulentos macroscópicamente y por tanto debían estar poco organizados. Entre las causas que pueden influir en el fracaso de esta técnica hay que considerar factores dilucionales dependientes del tamaño de la bolsa, acidez en el interior del derrame que inactivaría el sistema fibrinolítico, degradación de la EQ por los leucocitos existentes en el interior del derrame<sup>15</sup> y aumento de inhibidores del sistema fibrinolítico en el mismo. La existencia de anticuerpos presentes en el suero de estos pacientes producidos por un contacto previo con la EQ o por infecciones estreptocócicas anteriores, no es seguro que influyera en el caso de administración



intrapleural, a diferencia de la administración endovenosa en que parece demostrado.

Entre las reacciones adversas y efectos secundarios descritos solamente hemos apreciado la fiebre. Hay descritas gran cantidad de reacciones adversas, como reacción alérgica en 2,4 %, anafilaxia en 0,1 %, hipotensión en 3 %, fiebre y escalofríos 1,1 % sobre un total de 5.360 pacientes con tratamiento endovenoso con EQ<sup>13</sup>, debidos al amplio empleo de la EQ como tratamiento fibrinolítico en otros procesos.

La instilación de EQ en empiemas que no se resuelven de forma favorable inicialmente puede ser una alternativa antes de recurrir a otros procedimientos. En nuestra experiencia, los resultados han sido favorables y los efectos secundarios prácticamente despreciables. No obstante, su indicación y la valoración de su utilidad permanecen poco definidas.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bartlett JG. Bacterial infections of the pleural space. *Sem Respir Infect* 1988; 3:308-321.
2. Moran JF. Surgical management of pleural space infections. *Sem Respir Infect* 1988; 3:383-384.
3. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. *Clin Chest Med* 1985; 6:55-61.
4. Idell S, Girard W, Koenig KB, McLarty J, Fair D. Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:187-194.
5. Mitchell ME, Alberts WM, Chandler KW, Goldman AL. Intrapleural streptokinase in management of parapneumonic effusions. Report of series and review of literature. *J Fla Med Assoc* 1989; 76:1.019-22.
6. Aye RW, Froese DP, Hill LD. Use of purified streptokinase in empyema and hemothorax. *Am J Surg* 1991; 161:560-562.
7. Willie-Ediger SK, Salzman G, Reisz G, Foreman MG. Use of intrapleural streptokinase in the treatment of thoracic empyema. *Am J Med Sci* 1990; 300:296-300.
8. Berth NP, Ekroth R, Larsson S, Nargy P. Intrapleural streptokinase in the treatment of hemothorax and empyema. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 11:265-268.
9. Fraedrich G, Hoffman D, Effenhauser P, Jander R. Instillation of fibrinolytic enzymes in the treatment of pleural empyema. *Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 30:36-38.
10. Lemmer JH, Botham MJ, Orringer MB. Modern management of adult thoracic empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:849-855.
11. Collen D. On the regulation and control of fibrinolysis: Edward Kowalski Memorial Lecture. *Thromb Haemost* 1980; 43:77-89.
12. Henke AC, Leatherman JW. Intrapleural streptokinase in the treatment of acute complicated nonpurulent parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:360.
13. Giss I. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1:397-402.
14. Moulton JS, Moore PT, Mencini RA. Treatment of loculated pleural effusions with transcatheter intracavitary urokinase. *Am J Roentgenol* 1989; 153:941-945.
15. Ogirale RG, Williams MH. Streptokinase in a loculated pleural effusion. Effectiveness determined by site of instillation. *Chest* 1988; 94:884-886.
16. Berger HA, Morganroth ML. Immediate drainage is not required for all patients with complicated parapneumonic effusions. *Chest* 1990; 97:731-735.
17. Mandal AK, Thadepalli H. Treatment of spontaneous bacterial empyema thoracics. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:414-418.
18. 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.