



Revisión

Manejo del derrame pleural paraneumónico en adultos

Lucía Ferreiro^a, María Esther San José^{b,c} y Luis Valdés^{a,c,*}^a Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Clínico-Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España^b Servicio de Análisis Clínicos, Complejo Hospitalario Clínico-Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España^c Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, La Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de noviembre de 2014

Aceptado el 16 de enero de 2015

On-line el 26 de marzo de 2015

Palabras clave:

Derrame pleural paraneumónico

Derrame pleural paraneumónico

complicado

Empiema

Drenaje torácico

Análisis del líquido pleural

Cultivo del líquido pleural

Fibrinolíticos intrapleurales

Toracoscopia

RESUMEN

Las infecciones pleurales presentan una elevada morbimortalidad, y su incidencia está aumentando en todos los países del mundo y en todos los grupos de edad. No todos los derrames infecciosos son paraneumónicos, y en esos casos, los organismos que se encuentran en el espacio pleural no son los mismos que se observan en las infecciones del parénquima pulmonar. La dificultad diagnóstica radica en saber si un derrame infeccioso evolucionará hacia un derrame complicado/empiema, ya que los métodos diagnósticos utilizados con este fin ofrecen pobres resultados.

Los pilares del tratamiento son establecer un diagnóstico precoz e instaurar, lo antes posible, una pauta antibiótica y un drenaje torácico. Este se llevará a cabo, preferiblemente con tubos de pequeño calibre, ante la presencia de determinadas características morfológicas, bacteriológicas y bioquímicas del líquido pleural. El análisis del líquido es el método más fiable para valorar su evolución, sobre todo la determinación del pH. En un subgrupo de pacientes los fibrinolíticos pueden contribuir a mejorar la recuperación, y su combinación con deoxirribonucleasa se relaciona con la obtención de mejores resultados. Si fracasa el tratamiento médico y es necesaria la cirugía, la rentabilidad de la cirugía toracoscópica videoasistida es, al menos, comparable a la decorticación por toracotomía, por lo que esta solamente se realizará si han fallado las técnicas anteriores.

Son necesarios más ensayos clínicos que analicen factores que puedan influir sobre los resultados obtenidos para conformar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas basadas en la evidencia, que proporcionen un manejo más efectivo y estandarizado de esta enfermedad.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Management of Parapneumonic Pleural Effusion in Adults

ABSTRACT

Pleural infections have high morbidity and mortality, and their incidence in all age groups is growing worldwide. Not all infectious effusions are parapneumonic and, in such cases, the organisms found in the pleural space are not the same as those observed in lung parenchyma infections. The diagnostic difficulty lies in knowing whether an infectious effusion will evolve into a complicated effusion/empyema, as the diagnostic methods used for this purpose provide poor results.

The mainstays of treatment are to establish an early diagnosis and to commence an antibiotic regimen and chest drain as soon as possible. This should preferably be carried out with fine tubes, due to certain morphological, bacteriological and biochemical characteristics of the pleural fluid. Fluid analysis, particularly pH, is the most reliable method for assessing evolution. In a subgroup of patients, fibrinolytics may help to improve recovery, and their combination with DNase has been found to obtain better results. If medical treatment fails and surgery is required, video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) is, at least, comparable to decortication by thoracotomy, so should only undertaken if previous techniques have failed.

Keywords:

Parapneumonic pleural effusion

Complicated parapneumonic pleural

effusion

Empyema

Chest drainage

Pleural fluid analysis

Culture of pleural fluid

Intrapleural fibrinolytics

Thoracoscopy

Abreviaturas: AUC, área bajo la curva; IL, interleucina.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.valdes.cuadrado@sergas.es (L. Valdés).<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.01.009>

0300-2896/© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Further clinical trials are needed to analyze factors that could affect the results obtained, in order to define new evidence-based diagnostic and therapeutic strategies that provide more effective, standardized management of this disease.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Un derrame pleural (DP) paraneumónico (DPP) es aquel que se asocia a una neumonía bacteriana, un absceso pulmonar o a bronquiectasias infectadas¹. También hablamos de infección pleural (IP) o de DP complicado (DPC) cuando no se observa enfermedad parenquimatosa acompañante. Aunque la mayoría de los DPP se resuelven únicamente con tratamiento antibiótico, un subgrupo de pacientes puede presentar complicaciones graves, como: DPP refractario al tratamiento antibiótico y al drenaje torácico (DT) con necesidad de drenaje quirúrgico (33%)², fibrosis pleural (14%)³, estancia hospitalaria prolongada (media de 12-15 días y > 1 mes en el 25% de los casos)^{2,4,5} y altas tasas de mortalidad (10-20%)^{2,4,6}. Para evitar estas complicaciones es preciso llegar a un diagnóstico de certeza lo antes posible y establecer un estrecho control clínico.

Epidemiología

En Estados Unidos, del millón de hospitalizaciones anuales por neumonía, alrededor de 60.000 pacientes presentarán un empiema y otros 25.000 lo desarrollarán por otras razones⁷. A pesar de los avances disponibles, la incidencia de IP aumenta en todos los países^{5,8}, independientemente de su grado de desarrollo, y en todos los grupos de edad⁹⁻¹¹. En Estados Unidos, en el periodo 1996-2008 la tasa de hospitalización por empiema se duplicó (de 3,04 a 5,98/100.000 habitantes), aumentando en todos los grupos de edad¹².

Fisiopatología

En la evolución del DPP existen 3 fases. En la primera (exudativa), la formación del líquido pleural (LP) es una consecuencia de la inflamación localizada y de la activación del sistema inmune. Los neutrófilos activados pueden provocar una lesión endotelial que ocasionaría un aumento de la permeabilidad capilar con la consiguiente aparición del DP^{13,14}. El daño pleural puede conducir al comienzo de la segunda fase (fibrinopurulenta), con la activación de los componentes proinflamatorios y profibróticos y el inicio de la cascada de la coagulación. Por tanto, la respuesta inflamatoria local se amplifica por la presencia de diversas citocinas, que estimulan la quimiotaxis de neutrófilos y fibroblastos¹⁴. Además, la permeabilidad de la membrana puede permitir el paso de las bacterias al espacio pleural. En las últimas etapas de esta fase es posible observar un LP con apariencia de empiema debido a la presencia de productos de degradación celular y restos bacterianos. Durante este periodo existe también una disminución de la fibrinólisis, con el consiguiente aumento de la formación de fibrina en el espacio pleural. Este proceso puede progresar a la última fase (organizativa), en la que se constituye una capa de fibrosis sobre ambas superficies pleurales debido al aumento de la infiltración fibroblástica, lo que puede provocar que el manejo de estos pacientes sea extremadamente difícil sin tener que recurrir a una intervención quirúrgica^{15,16} (fig. 1). El aspecto, análisis y cultivo del DP pueden variar en cada una de las fases evolutivas del DPP. Los cambios fisiopatológicos que tienen lugar en el espacio pleural hacen que, desde un punto de vista clínico, hablemos de DPP no complicado (DPPNC), que se resolverá con tratamiento antibiótico, de DPP complicado (DPPC), que necesitará un DT o cirugía para su resolución,

y de empiema, es decir, la presencia de pus en el espacio pleural, que siempre debe drenarse.

Diagnóstico

Diagnosticar un DPP no es complejo si la presentación es la clásica. La clínica es similar a la de las neumonías¹⁷. Una mala respuesta en el manejo de una neumonía puede indicar la presencia de un DPP o de un empiema como una complicación de la misma¹⁸. En ocasiones es difícil sospechar una IP, ya que la sintomatología no es la habitual y no hay evidencia de neumonía en la radiografía (Rx) de tórax¹⁹. Los hemocultivos solamente son positivos en el 12% de los casos, el cultivo del LP es negativo en más del 40% de las muestras² y, en ocasiones, los gérmenes responsables son muy poco habituales y requieren de microbiología molecular para identificarlos²⁰. Aunque los criterios para definir los DPPC están bien establecidos¹⁷, no hay datos clínicos ni radiológicos que identifiquen a los pacientes que desarrollarán un DPPC/empiema. Como estos son fácilmente identificables por su aspecto, la dificultad radica en detectar, lo antes posible, qué pacientes con un DPP no purulento pueden evolucionar hacia un DPPC. Para ello se han utilizado diversos métodos diagnósticos pero con pobres resultados hasta la actualidad.

Escalas de gravedad de las neumonías y scores

Las escalas de gravedad de las neumonías^{18,21} se han utilizado para predecir la mortalidad a los 30 días del ingreso, pero no para valorar la posibilidad de desarrollar un DPPC/empiema. Chalmers et al.²² demuestran la incapacidad, tanto de estas escalas como de los scores genéricos de sepsis (APACHE II, SEWS y SIRS), para predecir el desarrollo de un DPPC/empiema. Sin embargo, la regresión logística multivariable identifica que: albúmina < 30 g/l, Na < 130 mmol/l, plaquetas > 400.000, proteína C reactiva (PCR) > 100 mg/l y antecedentes de abuso de alcohol y de drogas i.v. son factores independientes que se asocian al desarrollo de DPPC/empiema²².

Rahman et al.²³ desarrollan una puntuación de riesgo clínico validado (RAPID) para identificar a pacientes con IP y alto riesgo de muerte para poder implantar la mejor estrategia de manejo. La puntuación incluye los niveles de urea, la edad, la purulencia o no del LP, la fuente de infección (comunidad u hospital) y factores dietéticos (albúmina). En base a ella se constituyen grupos de bajo, medio y alto riesgo. La odds ratio para mortalidad a los 3 meses para los grupos de medio y alto riesgo, usando como referencia a los de bajo, es de 24,4 y 192,4, respectivamente, por lo que este sistema permite estratificar el riesgo de los pacientes con IP en el momento de su presentación.

Pruebas de imagen

La Rx, la ecografía torácica (ET) y la tomografía computarizada (TC) de tórax pueden proporcionar información sobre el tamaño, la extensión y la naturaleza del DP. Cantidades de LP > 200-250 cc suelen apreciarse en la Rx de tórax, y puede sospecharse un DPPC si la opacificación del espacio pleural es fija y no cambia con los efectos gravitacionales del LP.

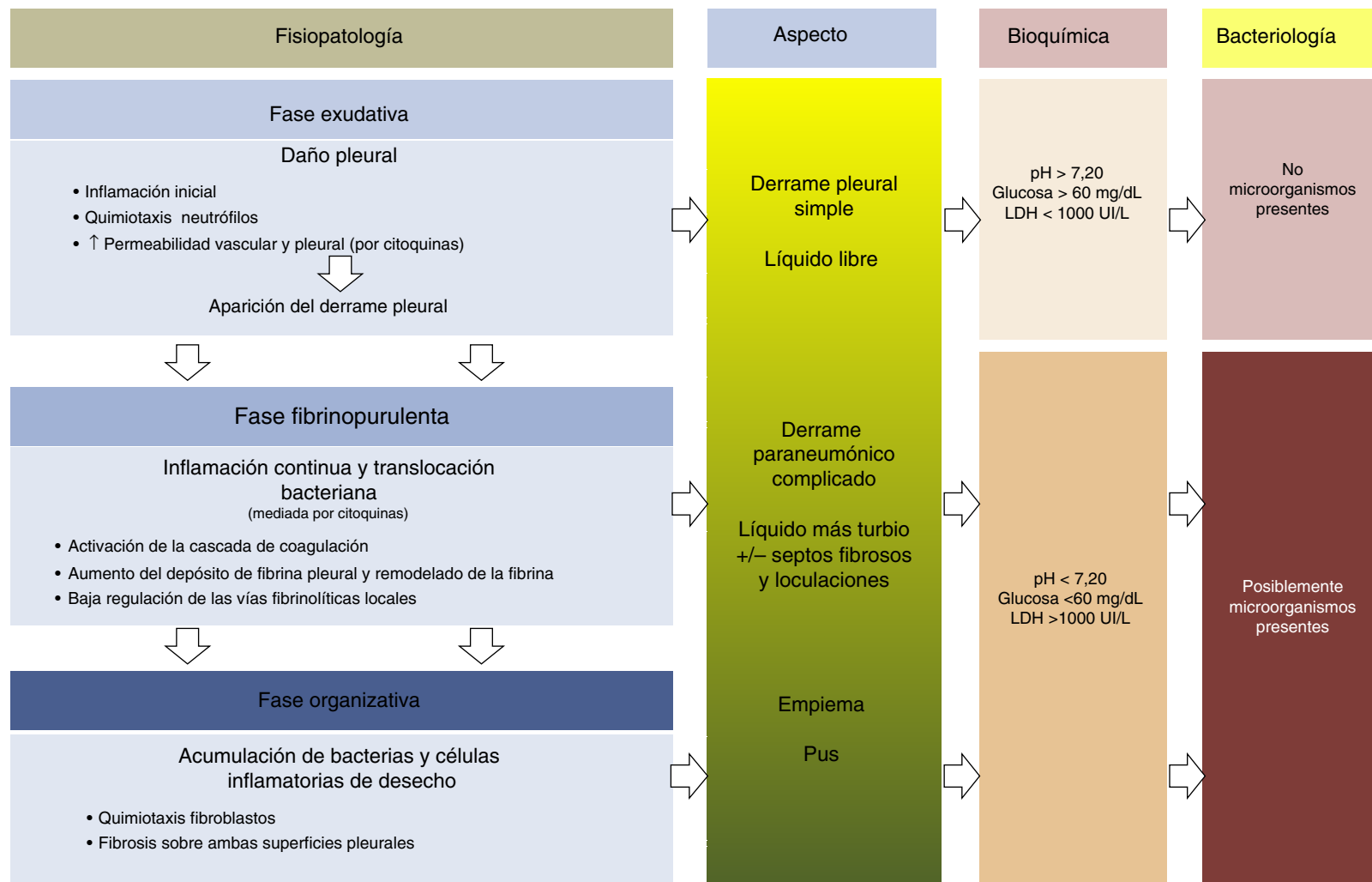


Figura 1. Fisiopatología, aspecto, parámetros bioquímicos y microbiología del derrame pleural paraneumónico. Modificada de Bhatnagar y Maskell¹⁶.

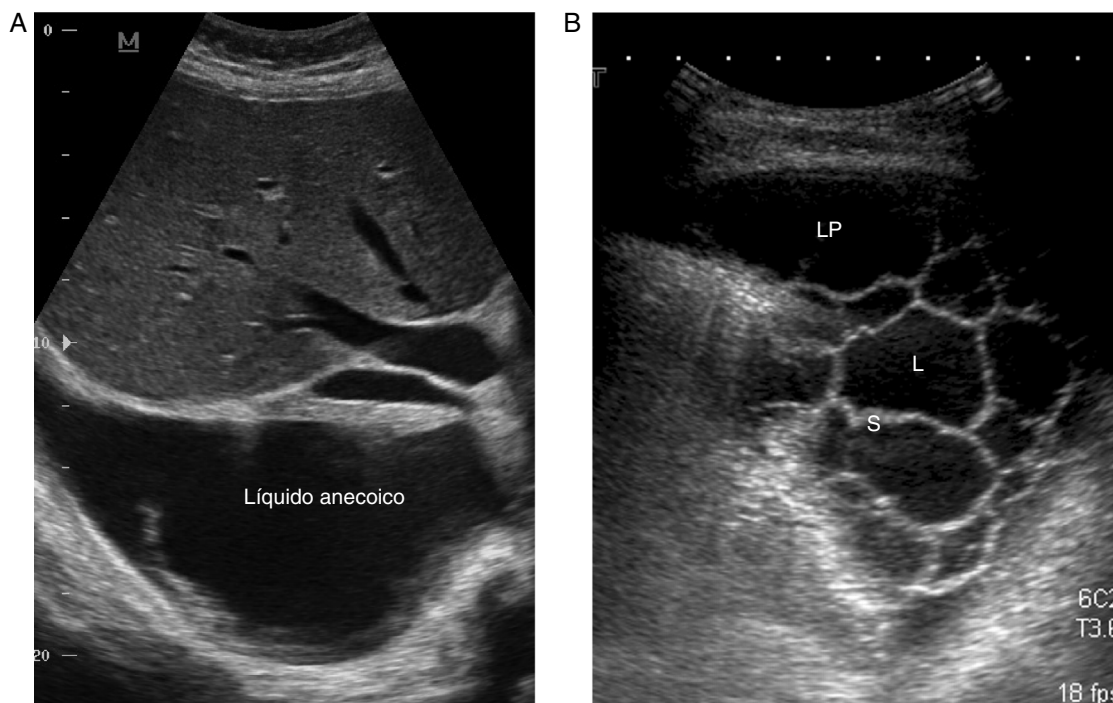


Figura 2. A) Derrame pleural anecoico. B) Derrame pleural con múltiples septos y loculaciones.
L: loculación; LP: líquido pleural; S: septo.

La ET es una técnica básica en el manejo del DP, especialmente del DPP, que los neumólogos deberían dominar. Es más sensible que la Rx para detectar un DP pequeño, establece la ecogenicidad del LP, localiza con precisión el líquido loculado, estima el volumen y la profundidad del DP, diferencia entre LP y consolidación subyacente o atelectasia, mejora el rendimiento de la toracocentesis y disminuye el riesgo de complicaciones en comparación con el uso conjunto de exploración física y Rx²⁴. La presencia de septos en la ecografía sugiere un DPPC (fig. 2), y la hiperecogenicidad se asocia con pus en la cavidad pleural.

La TC es la técnica de imagen en la que mejor se visualiza la pleura. Ofrece la posibilidad de reconstruir imágenes, determinar loculaciones y observar si existen lesiones en el pulmón subyacente. Además, permite diferenciar entre un absceso pulmonar periférico y una IP loculada a través del signo «split pleura»²⁵.

La ET, al estar libre de radiaciones y ser fácilmente accesible a la cabecera de la cama en los pacientes críticamente enfermos, debería ser la técnica de primera elección. Factores que puedan dificultar la calidad de la imagen, como la obesidad o el enfisema subcutáneo, y la sospecha de un DP maligno o de una infección pleural con otra patología asociada (rotura de esófago, fístula broncopleural, etc.) en que es necesario saber si hay otras anomalías anatómicas, pueden hacer necesaria la realización de una TC.

Microbiología

Un cultivo positivo del LP es diagnóstico de IP, pero esto solamente sucede en el 58% de los casos y aumenta al 74% si se utiliza microbiología molecular²⁰. Se asume que la IP se produce como consecuencia de la migración de las bacterias que hay en el parénquima pulmonar, por lo que suelen denominarse DPPC, interpretando que la etiología bacteriana de todas las IP es la misma que la que causa la neumonía. Sin embargo, en una revisión de 14 estudios con un total de 1.383 pacientes con empiema, solamente el 70% se debieron a una neumonía y el resto lo fueron a otras causas²⁶. Por tanto, la elección antibiótica para tratar la IP basada en esta suposición no es la más adecuada, ya que existen

importantes diferencias bacteriológicas entre ambas²⁰. Estas diferencias se deben, probablemente, a que el espacio pleural infectado tiene diferencias significativas en la acidez y en la oxigenación en comparación con el pulmón ventilado, por lo que se presta a la invasión por ciertos organismos más que por otros²⁷. También existen diferencias, en lo que a tipos de microorganismos se refiere, entre las IP adquiridas en la comunidad y en el hospital²⁰ (fig. 3).

La vacuna neumocócica heptavalente puede estar jugando un papel relevante en la evolución de la microbiología de la IP. Se ha observado que los serotipos predominantes que la causan son los que no cubre la vacuna²⁸, y esto parece correlacionarse con un aumento significativo en la incidencia de empiema²⁹, lo cual sugiere un aumento de la virulencia de los nuevos gérmenes.

Análisis del líquido pleural

El conjunto de sintomatología clínica, exploración física, analítica de sangre y Rx de tórax suele confirmar la existencia de una neumonía con un DPP. El análisis de las características del LP es el método más fiable para su diagnóstico y para tratar de evitar la evolución hacia un DPPC³⁰. Por tanto, se recomienda hacer una toracocentesis a todos los pacientes con sospecha de un DP infeccioso si el grosor del líquido pleural en la Rx de tórax obtenida en decúbito lateral es > 10 mm¹⁹, si bien la posibilidad de que un DPP < 2 cm de profundidad en la TC evolucione hacia un DPPC es pequeña³¹.

El análisis del LP puede variar en cada una de las fases evolutivas del DPP. Los test a realizar ante la sospecha de un DPP se indican en la tabla 1. Un DPPNC es un exudado de aspecto seroso de predominio polimorfonuclear, sin datos bioquímicos relevantes y cultivo negativo. En caso de haber recibido previamente antibióticos, el predominio de células nucleadas puede ser linfocítico³². Pero la verdadera utilidad de las determinaciones bioquímicas del LP es poder detectar, lo antes posible, los DPPC/empiemas. Mientras los empiemas siempre requieren drenaje, la decisión de drenar un DPP no purulento se basa en las características morfológicas del DP (> 1/2 hemitórax, loculaciones y engrosamiento de la pleura parietal), bacteriológicas (cultivo) y bioquímicas (pH < 7,20)^{19,33}. Una

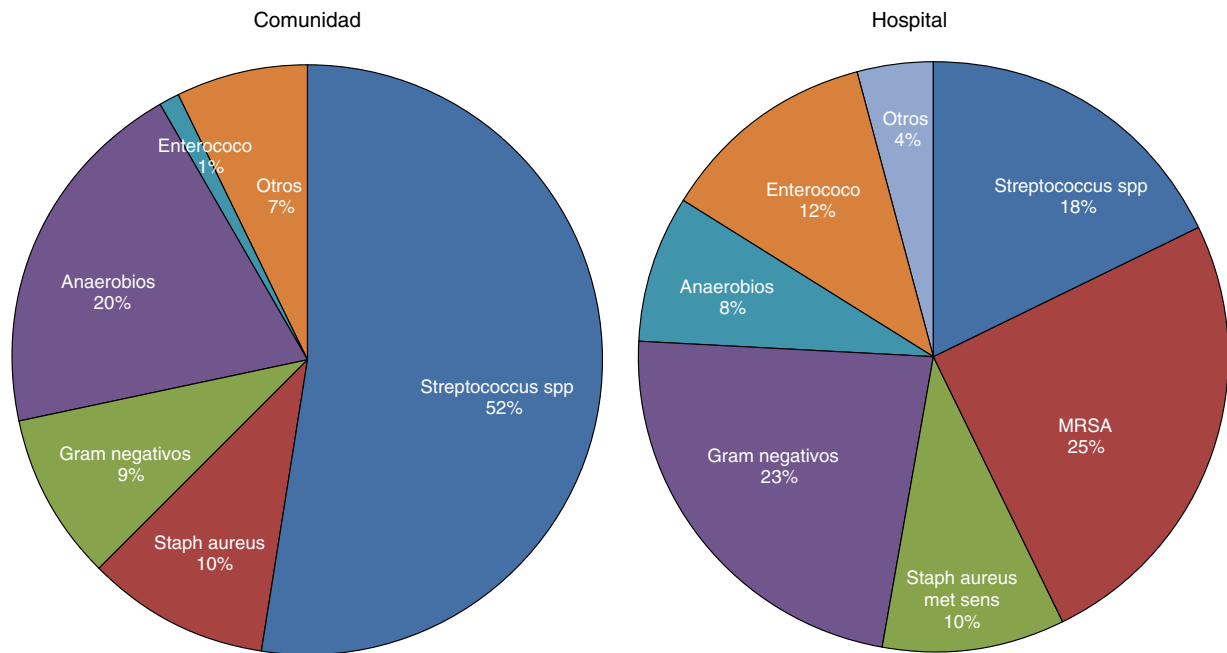


Figura 3. Microbiología de la infección pleural adquirida en la comunidad y en el hospital²⁰.
MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

lactato deshidrogenasa (LDH) > 1.000 UI/l y una glucosa < 60 mg/dl no mejoran la rentabilidad diagnóstica y solamente se utilizarán si no se puede determinar el pH¹⁹. Factores como la entrada de aire en la jeringa en la que se obtiene la muestra, o restos de heparina o de anestésico local en la misma, pueden alterar los resultados del pH³⁴. Además, las IP causadas por *Proteus* spp. pueden secretar enzimas que alcalinizan el LP³⁵. Algunos pacientes con un pH pleural inicial > 7,20 también pueden necesitar DT e incluso cirugía. Esto se debe a la heterogeneidad de las características bioquímicas en los DP tabicados, ya que el grado de afectación de la cámara puncionada puede dar lugar a índices de gravedad de la enfermedad, determinados por el pH, marcadamente distintos. Por tanto, aunque el pH pleural es altamente específico (91,8%)³⁶ en predecir la necesidad de DT, es menos sensible a la hora de precisar la mortalidad o la eventual necesidad de intervención quirúrgica^{4,19}. Aunque importantes sociedades científicas aceptan este parámetro para drenar un DP^{19,33}, un análisis retrospectivo ha demostrado que este test no es altamente específico a la hora de establecer la necesidad de un DT en los DP no purulentos. Es decir, un grupo de

pacientes con DPPNC son considerados como DPPC, lo que da lugar a la colocación de drenajes torácicos innecesarios³⁷. El recuento total de células nucleadas y el porcentaje de polimorfonucleares suelen ser más elevados en los DPPC/empiemas³⁸.

Biomarcadores alternativos en el líquido pleural

La PCR se ha utilizado para diferenciar tanto los DPP de los exudados no paraneumónicos³⁸⁻⁴¹ como los DPPNC de los DPPC^{38,39} (tabla 2). Hay que destacar que su especificidad aumenta (96%³⁸ y 92%⁴⁰) si valores elevados de PCR se asocian a un predominio de polimorfonucleares en el LP, y que si una PCR > 100 mg/l se acompaña de un pH < 7,20 o de una glucosa < 60 mg/dl, la especificidad para el diagnóstico del DPPC es del 97%³⁸.

Aunque los valores de procalcitonina (PCT) se encuentran elevados en las infecciones bacterianas, existe controversia acerca de las ventajas de su determinación en el LP y de su capacidad para separar los DPPC de los DPPNC³⁹⁻⁴². Sin embargo, un trabajo reciente confirma que la PCT es un biomarcador específico para infección, y que

Tabla 1
Determinaciones en líquido pleural ante la sospecha de un derrame pleural infeccioso

Determinaciones	Características del DPPC/empiema	Comentarios
pH	Probable si < 7,20	Se debe medir en un analizador de gases sanguíneos Valores bajos si acidosis en el espacio pleural
Glucosa	Probable si < 60 mg/dl	Se debe al aumento del metabolismo celular
LDH	Probable si > 1.000 UI/l	Determinar en LP y en sangre Se debe a la destrucción celular
Proteínas totales	> 3 g/dl	Determinar en LP y en sangre
Recuento total y porcentual de células nucleadas	Recuento total elevado con predominio de polimorfonucleares	Alta dispersión de valores al depender de la afectación de la cámara pleural puncionada
PCR	Probable si > 100 mg/l y se acompaña de un pH < 7,20 o glucosa < 60 mg/dl	Si tratamiento previo con antibióticos, el predominio puede ser linfocítico Alta especificidad para el diagnóstico de los DPP si se asocia a un predominio polimorfonuclear
Cultivo del LP	Puede ser positivo	Mayor rentabilidad si se recoge en frascos de hemocultivo
Citología del LP	Negativa	En ocasiones, en el líquido de los derrames malignos se pueden observar cambios similares a los de los DPP
ADA	Puede estar elevada Predominio de polimorfonucleares	A determinar si sospecha de tuberculosis; en este caso, predominio linfocitario

ADA: adenosina desaminasa; DPP: derrame pleural paraneumónico; DPPC: derrame pleural paraneumónico complicado; LDH: lactato deshidrogenasa; LP: líquido pleural; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 2
Rentabilidad de los biomarcadores alternativos en el líquido pleural para el diagnóstico de los derrames pleurales paraneumónicos

Parámetro	DPP versus otros derrames				DPPNC versus DPPC/empiema				Ref
	Punto de corte	AUC	S (%)	E (%)	Punto de corte	AUC	S (%)	E (%)	
PCR	> 45 mg/l	0,82	75	75	> 100 mg/l	0,81	58	88	38
	> 80 mg/l	0,83	49	93	> 80 mg/l	0,81	68	75	39
	> 3,7 mg/dl	0,75	73	73					40
		0,83	54	77					42 ^{a,b}
Procalcitonina	> 0,25 ng/ml	0,57	45	72	> 80 mg/l	0,79	72	71	49
	> 0,14 ng/ml	0,59	52	67	> 0,5 ng/ml	0,59	33	72	39
	0,18 ng/ml	0,75	67	77					40
	0,19 ng/ml	0,83	76	81					41 ^a
		0,71	67	70					42 ^b
	0,68	65	68					42 ^{a,b}	
TNF- α					> 80 pg/ml	0,87	78	89	44
IL-6	> 77,3 pg/ml	0,704	38	97					46
IL-1 β					> 16,7 pg/ml	0,88	83	90	50
IL-8					> 1.000 pg/ml	0,87	84	82	49
					> 2.130 pg/ml	0,85	73	90	50
SC5b-9					> 2.000 μ g/l	0,89	100	75	51
Elastasa polimorfonuclear					> 3.500 μ g/l		67	97	52
Mieloperoxidasa					> 3.000 μ g/l	0,96	87	85	53
PLL	> 17 μ g/ml	0,80	49	90	> 17 μ g/ml	0,84	76	81	39
sTREM-1	> 80 pg/ml	0,79	73	72	> 180 pg/ml	0,79	72	82	39

AUC: área bajo la curva; DPP: derrame pleural paraneumónico; DPPC: derrame pleural paraneumónico complicado; DPPNC: derrame pleural paraneumónico no complicado; E: especificidad; IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva; PLP: proteínas ligadas a lipopolisacáridos; Ref: referencia; S: sensibilidad; SC5b-9: forma soluble de C5b-9; sTREM-1: activador del receptor soluble expresado en células mieloides; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

^a En sangre.

^b Metaanálisis.

sus valores no se ven afectados por la inflamación no infecciosa⁴³. Además, la PCT diferencia mejor que la PCR los DPP de los no infecciosos, si bien no predice la necesidad de intervención quirúrgica ni de muerte⁴³.

La rentabilidad de otros parámetros —factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), interleucina (IL)-6, IL-1 β , IL-8, productos del complemento (forma soluble de C5b-9), enzimas derivadas de los neutrófilos (elastasa polimorfonuclear y mieloperoxidasa), proteína ligada a lipopolisacáridos (PLL) y activador del receptor soluble expresado en células mieloides (sTREM-1)—, se resume en la tabla 2^{39,44-53}. Existe escepticismo entre los investigadores sobre la posibilidad de que un único parámetro —sobre todo sin tener en cuenta datos clínicos, radiológicos o microbiológicos— sea capaz de diagnosticar, por sí mismo, una IP con suficiente seguridad como para cambiar la práctica clínica actual⁵⁴.

Tratamiento

El tratamiento se basa en controlar la infección con el antibiótico apropiado, drenar el DPPC/empiema, valorar el uso de fibrinolíticos y las opciones quirúrgicas que existen, llevar a cabo una buena nutrición y realizar una profilaxis antitrombótica⁵⁵.

Antibióticos

El uso de antibióticos debería basarse en las recomendaciones microbiológicas locales y en los riesgos específicos de cada paciente e iniciarse de forma empírica y precoz ajustándolos al origen comunitario o nosocomial de la infección, al resultado de los cultivos y a la actividad del antibiótico en el LP⁵⁶. En las IP comunitarias la asociación recomendada es amoxicilina-ácido clavulánico en monoterapia o una cefalosporina de tercera generación y clindamicina/metronidazol. Si hay alergia a las penicilinas, una opción sería la asociación de una quinolona y metronidazol/clindamicina. En las IP nosocomiales, en las que *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina es muy frecuente²⁰, la pauta empírica debería cubrir este microorganismo y los anaerobios (por ejemplo, vancomicina/linezolid, penicilinas anti-*Pseudomonas*, carbapenem o

cefalosporinas de tercera generación asociados a metronidazol). Los macrólidos no suelen utilizarse de forma rutinaria, ya que aunque las neumonías por *Legionella* o *Mycoplasma pneumoniae* pueden cursar con DP, suelen ser autolimitados y raramente causan empiema⁵⁷. No se aconseja la utilización de aminoglucósidos, debido a su escasa penetración en el espacio pleural, ni hay evidencias que recomienden el uso intrapleural de antibióticos¹⁶.

Drenaje torácico

Aunque no hay consenso acerca del calibre del tubo de drenaje, las guías de la *British Thoracic Society*¹⁹ y otros estudios⁵⁸ sugieren que los de pequeño calibre (10-14F) son los adecuados para la mayoría de los DPPC, debido a que son más fáciles de colocar, son menos traumáticos y dolorosos para el paciente, e igual de eficaces que los de mayor calibre (tabla 3). La inserción de un catéter torácico debería guiarse siempre por una prueba de imagen, generalmente una ET, y sus indicaciones serían la presencia de un LP turbio o purulento, tinción o cultivo positivo del LP, loculación o DP mayor de la mitad del hemitórax, pH < 7,20, o engrosamiento de la pleura parietal.

Fibrinolíticos

Las guías actuales no encuentran indicación para el uso rutinario de fibrinolíticos intrapleurales en los pacientes con IP¹⁹, y existe controversia acerca de su uso sistemático en el manejo de los DPPC⁵⁹. Una revisión Cochrane confirmó que los fibrinolíticos intrapleurales aportan beneficio, tanto en la reducción de fallos del tratamiento como en la necesidad de recurrir a la cirugía en los DP loculados o empiemas, pero no influyen sobre la mortalidad⁶⁰. Se observó que los pacientes que recibían alteplasa y deoxirribonucleasa (DNasa) presentaban mejoría significativa en la reducción de la opacificación pleural radiológica, en la tasa de cirugía a los 3 meses y en la estancia hospitalaria media, que los que recibían placebo⁶¹. Un metaanálisis que incluye este estudio (y otros que utilizan estreptocinasa y urocinasa) demuestra heterogeneidad en los resultados, pero sugiere que el tratamiento con fibrinolíticos

Tabla 3
Características de los pacientes según el tamaño del calibre del tubo torácico, y el efecto de este sobre los resultados clínicos primarios y secundarios

Características	Calibre del tubo, F				p
	< 10	10-14	15-20	> 20	
Pacientes (n)	58	208	70	69	
Sexo, n (%)					
Hombres	41 (71)	144 (69)	48 (69)	43 (62)	p=0,71
Mujeres	17 (29)	64 (31)	22 (31)	26 (38)	p=0,71
Edad, media (DE)	55 (18)	61 (17)	61 (19)	60 (18)	p=0,11
Opacificación Rx de tórax por DP (% del hemitórax)	40	30	40	40	p=0,54
Características LP					
Purulencia, n (%)	42 (72)	164 (79)	58 (83)	65 (94)	p=0,009
Gram positivo para bacteria, n (%)	19 (33)	87 (42)	30 (43)	28 (41)	p=0,63
Cultivo positivo para bacteria, n (%)	16 (28)	78 (38)	22 (31)	25 (36)	p=0,49
pH, media (DE)	6,89 (0,29)	6,87 (0,41)	6,82 (0,44)	6,64 (0,75)	p=0,51
Glucosa (mmol/l), media (DE)	2,1 (2,3)	3,3 (4,1)	2,2 (2,7)	4,3 (4,5)	p=0,10
LDH (U/L), mediana (RIQ)	16.580 (34.700)	9.820 (22.280)	20.400 (28.300)	25.580 (37.550)	p=0,002
Fuente de infección, n (%)					
Hospital	10 (18)	45 (22)	18 (26)	16 (23)	p=0,73
Comunidad	47 (82)	163 (78)	52 (74)	53 (77)	p=0,73
Combinación de cirugía y muerte, n (%)	21/58 (36)	75/208 (36)	28/70 (40)	30/69 (44)	p=0,27
Muerte al año, n (%)	10/58 (17)	46/208 (22)	18/70 (25)	17/69 (25)	p=0,67
Cirugía al año, n (%)	11/58 (19)	35/208 (17)	13/70 (19)	13/69 (19)	p=0,97
Estancia hospital, días (DE)	26 (29)	24 (32)	31 (39)	28 (23)	p=0,37
FEV ₁ a los 3 meses, L (DE)	2,46 (1,0)	2,16 (0,79)	2,30 (0,88)	2,15 (0,90)	p=0,32
FVC a los 3 meses, l (SD)	3,30 (1,19)	2,98 (0,98)	3,18 (1,13)	2,84 (1,0)	p=0,24
Reducción de la anomalía de la Rx de tórax con respecto a la basal a los 3 meses, mediana % hemitórax (RIQ)	90 (77-90)	90 (77-90)	90 (52-90)	90 (77-90)	p=0,40

DE: desviación estándar; DP: derrame pleural; F: French; LP: líquido pleural; RIQ: rango intercuartil.

Modificado de Rahman et al.⁵⁸.**Tabla 4**
Tratamiento fibrinolítico intrapleural. Características de los ensayos controlados con placebo

Referencia	País	Pacientes incluidos	Tipos de DPP incluidos	Imagen ^a	Tamaño drenaje	Tratamiento	Mortalidad (%)		Tasa de cirugía (%)	
							Tto	Pbo	Tto	Pbo
Maskell et al. ³	Reino Unido	454	DPPC y E	Rx	12-20 F	Estreptocinasa: 250.000 UI; 1 dosis/12 h/3 días	15,5	14	15,5	14,5
Rahman et al. ⁶¹	Reino Unido	210	DPPC y E	Rx	<15 F	t-PA y DNasa: 10 mg + 5 mg; 1 dosis/12 h/3 días	N.S.	8	N.S.	16
Davies et al. ⁶³	Reino Unido	24	DPPC y E	Rx, ET, TC	14 F	Estreptocinasa: 250.000 UI; 1 dosis/24 h/3 días	N.S.	0	p = 0,03	25
Bouros et al. ⁶⁴	Grecia	31	DPPC y E	ET, TC	28-32 F	Urocinasa: 100.000 UI; 1 dosis/24 h/3 días	N.S.	0	No aportado	38
Tuncozgun et al. ⁶⁵	Turquía	49	E estadio II ^b	Rx, ET, TC	24-36 F	Urocinasa: 100.000 UI; 1 dosis/24 h/3 días	N.S.	0	p < 0,05	60
Diacon et al. ⁶⁶	Sudáfrica	53	DPPC y E	Rx, ET	24-28 F	Estreptocinasa: 250.000 UI; 1 dosis/24 h/7 días	N.S.	4,5	p < 0,001	45,5
Misthos et al. ⁶⁷	Grecia	127	E	Rx, ET	28-32	Estreptocinasa: 250.000 UI; 1 dosis/24 h/3 días	N.S.	1,7	p < 0,02	32,9
							p < 0,001		p < 0,05	

DPP: derrame pleural paraneumónico; DPPC: derrame pleural paraneumónico complicado; E: empiema; ET: ecografía torácica; F: French; N.S.: no significativo; Pbo: grupo placebo; Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada; Tto: grupo tratamiento

^a Modalidad de imagen utilizada para evaluar los derrames.^b Definido por la American Thoracic Society.Modificado de Janda y Swiston⁶².

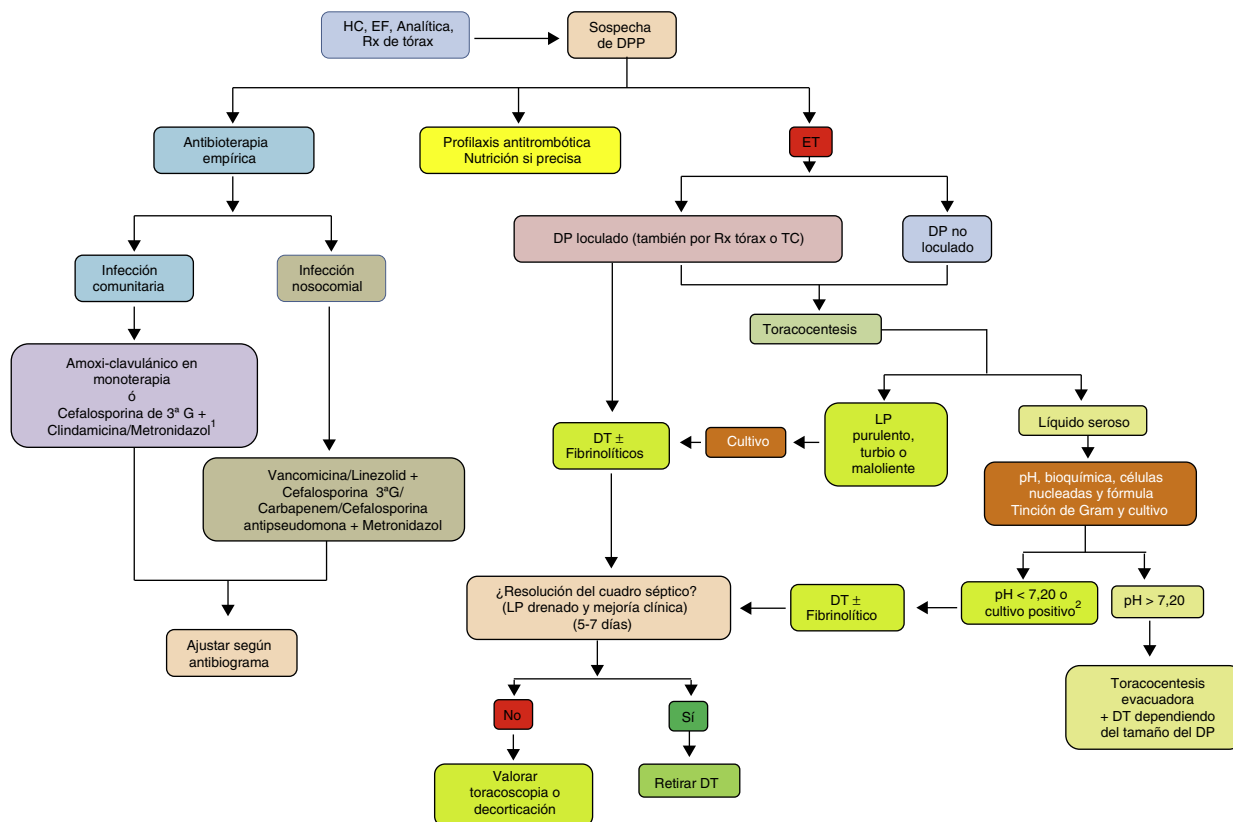


Figura 4. Algoritmo para el tratamiento del derrame pleural paraneumónico.

DP: derrame pleural; DPP: derrame pleural paraneumónico; DT: drenaje torácico; EF: exploración física; ET: ecografía torácica; G: generación; HC: historia clínica; LP: líquido pleural; Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada.

¹ Si alergia a la penicilina: quinolona + metronidazol.

² Si no se puede determinar el pH, utilizar LDH > 1.000 UI/l o glucosa < 60 mg/dl.

reduce las tasas de necesidad de cirugía, aunque no de la mortalidad (tabla 4)^{3,61-67}. Las guías actuales recomiendan utilizar los fibrinolíticos de forma precoz cuando hay loculaciones en la cavidad pleural (resistentes al DT) y ante un empiema. No hay suficiente evidencia para recomendar un fármaco sobre el otro, ni acuerdo sobre la dosis a utilizar^{19,55}, y se aconseja cerrar el tubo de DT durante unas horas tras su administración^{19,61}.

Cirugía

La cirugía (drenaje por videotoracoscopia asistida [VATS]; toracotomía con decorticación pleural, u otro tipo de drenaje quirúrgico abierto) hay que valorarla cuando falla el tratamiento médico (antibióticos, DT y fibrinolíticos) tras un periodo de 5-7 días^{16,19,55}, o cuando ya se ha establecido el empiema organizado y existe una importante fibrosis pleural. El hallazgo precoz de un LP purulento o de loculaciones no es predictivo de la necesidad de cirugía². La VATS permite, además del desbridamiento pleural, realizar decorticaciones en los empiemas avanzados o crónicos. En estos últimos los resultados no son tan favorables, ya que el mayor éxito se obtiene cuando se hace de forma precoz. No obstante, la tasa global de éxito de esta técnica sobrepasa el 85%⁶⁸. Varios estudios han comparado el tratamiento conservador (antibióticos y DT con/sin fibrinolíticos) con la VATS como tratamiento de primera línea, tanto en niños como en adultos. El enfoque quirúrgico precoz no ha demostrado ventajas en la mortalidad ni en la morbilidad grave en ningún ensayo⁶⁹. Además, la cirugía no está exenta de complicaciones, destacando las neuralgias intercostales poscirugía pleural. El papel de la decorticación por toracotomía en el empiema es cada vez menor, en relación directa con el aumento de la evidencia de que la VATS

es al menos comparable, o incluso superior⁷⁰, y suele reservarse para aquellos casos en los que fallan los procedimientos menos invasivos.

Nutrición

Una pobre nutrición es un determinante adverso en el resultado de un empiema pleural que habitualmente no se tiene en cuenta. Las IP que se asocian a hipoalbuminemia tienen un peor resultado^{16,19,55}, y debería proporcionarse un adecuado soporte nutricional, incluida la alimentación enteral complementaria, desde el momento del diagnóstico.

Profilaxis antitrombótica

Todos los pacientes ingresados por neumonía y/o IP deberían recibir profilaxis con heparinas de bajo peso molecular, si no están contraindicadas^{16,19,55}.

Conclusiones

La incidencia del DPP está aumentando en todo el mundo y en todos los grupos de edad. Aunque relacionado con la neumonía, existe poca correlación entre los organismos que se encuentran en el espacio pleural y los que se observan en las infecciones del parénquima pulmonar, lo que sugiere que la IP primaria es más frecuente de lo que se piensa. Los métodos diagnósticos actuales se enfocan en poder predecir si un DPP va a evolucionar hacia un DPPC/empiema. Su diagnóstico y la instauración precoz de medidas como la pauta antibiótica y el DT siguen siendo la base del

tratamiento. En un grupo de pacientes, los fibrinolíticos contribuyen a una mejor recuperación, y su combinación con DNasa se relaciona con la obtención de mejores resultados. Si es necesaria la cirugía, cada vez hay más evidencia de que la rentabilidad de la VATS es igual, si no superior, a la decorticación por toracotomía, por lo que esta se reservaría para los casos en los que fallan los procedimientos menos invasivos (fig. 4). Se necesitan nuevos ensayos clínicos que conformen estrategias diagnósticas y terapéuticas basadas en la evidencia, que proporcionen un manejo más efectivo y estandarizado de esta enfermedad.

Contribución de los autores

Ferreiro L. Autora y redactora. Concepción y diseño. Aprobación final del manuscrito.

San José ME. Coautora. Redactora. Aprobación final del manuscrito.

Valdés L. Redactor y autor. Concepción y diseño. Aprobación final del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. En: Light RW, editor. *Pleural Diseases*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 179-210.
- Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. U.K. controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 2005;352:865-74. Erratum. *N Engl J Med*. 2005;352:2146.
- Jiménez-Castro D, Díaz G, Pérez-Rodríguez E, Light RW. Prognostic features of residual pleural thickening in parapneumonic pleural effusions. *Eur Respir J*. 2003;21:952-5.
- Davies CW, Kearney SE, Gleeson FV, Davies RJ. Predictors of outcome and long-term survival in patients with pleural infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1682-7.
- Finley C, Clifton J, Fitzgerald JM, Yee J. Empyema: An increasing concern in Canada. *Can Respir J*. 2008;15:85-9.
- Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, Watson D, Swinburn CR. The clinical course and management of thoracic empyema. *QJM*. 1996;89:285-9.
- Sahn SA. Diagnosis and management of parapneumonic effusions and empyema. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1480-6.
- Farjah F, Symons R, Krishnadasan B, Wood DE, Flum DR. Management of pleural space infections: A population-based analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:346-51.
- Li S, Tancredi D. Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2010;125:26-33.
- Goldbart A, Leibovitz E, Porat N, Givon-Lavi N, Drukman I, Tal A, et al. Complicated community acquired pneumonia in children prior to the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Scand J Infect Dis*. 2009;41:182-7.
- Wu PS, Huang LM, Chang IS, Lu CY, Shao PL, Tsai FY, et al. The epidemiology of hospitalized children with pneumococcal/lobar pneumonia and empyema from 1997 to 2004 in Taiwan. *Eur J Paediatr*. 2010;169:861-6.
- Grijalva CG, Zhu Y, Nuorti JP, Griffin MR. Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax*. 2011;66:663-8.
- Porcel JM. Pleural fluid tests to identify complicated parapneumonic effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:357-61.
- Idell S. The pathogenesis of pleural space loculation and fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:310-5.
- Idell S, Mazar A, Cines D, Kuo A, Parry G, Gawlak S, et al. Single-chain urokinase alone or complexed to its receptor in tetracycline-induced pleuritis in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:920-6.
- Bhatnagar R, Maskell NA. Treatment of complicated pleural effusions in 2013. *Clin Chest Med*. 2013;34:47-62.
- Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med*. 1980;69:507-12.
- Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: Update 2009. *Thorax*. 2009;64 Suppl 3, iii1-55.
- Davies HE, Davies RJO, Davies CWH, on behalf of the BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2, ii41-53.
- Maskell NA, Batt S, Hedley EL, Davies CW, Gillespie SH, Davies RJ. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:817-23.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-50.
- Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Scally C, Fawzi A, Hill AT. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64:592-7.
- Rahman NM, Kahan BC, Miller RF, Gleeson FV, Nunn AJ, Maskell NA. A clinical score (RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection. *Chest*. 2014;145:848-55.
- Heffner JE, Klein JS, Hampson C. Diagnostic utility and clinical application of imaging for pleural space infections. *Chest*. 2010;137:467-79.
- Stark DD, Federle MP, Goodman PC, Podrasky AE, Webb WR. Differentiating lung abscess and empyema: Radiography and computed tomography. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;141:163-7.
- Strange C, Sahn SA. The definition and epidemiology of pleural space infections. *Semin Respir Infec*. 1999;14:3-8.
- Whiley RA, Beighton D, Winstanley TG, Fraser HY, Hardie JM. *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* (the *Streptococcus milleri* group): Association with different body sites and clinical infections. *J Clin Microbiol*. 1992;30:243-4.
- Lisboa T, Waterer GW, Lee YC. Pleural infection: changing bacteriology and its implications. *Respirology*. 2011;16:598-603.
- Masson A, Menetrey C, Garnier F, Bahans C, Fargeot A, Layadi M, et al. Parapneumonic pleural effusion incidence in a French region before and during the antipneumococcal vaccine era. *Arch Pediatr*. 2011;18:846-9.
- Heffner JE, Klein JS, Hampson C. Interventional management of pleural infections. *Chest*. 2009;136:1148-59.
- Skouras V, Awdankiewicz A, Light RW. What size parapneumonic effusions should be sampled? *Thorax*. 2010;65:91.
- Cobas-Paz A, Botana-Rial M, Fernández-Villar A. ¿Existe una pleuritis paraneumónica decapitada. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:282-3.
- Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions. An evidence-based guideline. *Chest*. 2000;118:1158-71.
- Rahman NM, Mishra EK, Davies HE, Davies RJ, Lee YC. Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:483-90.
- Pine JR, Hollman JL. Elevated pleural fluid pH in *Proteus mirabilis* empyema. *Chest*. 1983;84:109-11.
- Jiménez-Castro D, Díaz-Nuevo G, Sueiro A, Muriel A, Pérez-Rodríguez E, Light RW. Pleural fluid parameters identifying complicated parapneumonic effusions. *Respiration*. 2005;72:357-64.
- Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Ruiz A. Usefulness of the British Thoracic Society and the American College of Chest Physicians guidelines in predicting pleural drainage of non-purulent parapneumonic effusions. *Respir Med*. 2006;100:933-7.
- Porcel JM, Bielsa S, Esquerda A, Ruiz-González A, Falguera M. Pleural fluid C-reactive protein contributes to the diagnosis and assessment of severity of parapneumonic effusions. *Eur J Intern Med*. 2012;23:447-50.
- Porcel JM, Vives M, Cao G, Bielsa S, Ruiz-González A, Martínez-Iribarren A, et al. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. *Eur Respir J*. 2009;34:1383-9.
- San José ME, Valdés L, Vizcaíno LH, Mora T, Pose A, Soneira E, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, and cell counts in the diagnosis of parapneumonic pleural effusions. *J Invest Med*. 2010;58:971-6.
- Lin MC, Chen YC, Wu JT, Ko YC, Wang CC. Diagnostic and prognostic values of pleural fluid procalcitonin in parapneumonic pleural effusions. *Chest*. 2009;136:205-11.
- Ming-Xiang Z, Rong-Rong Z, Wen-Ju W, Ning-Jie Z, Wen-En L, Xue-Gong F. The use of pleural fluid procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of parapneumonic pleural effusions: A systemic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2012;30:1907-14.
- McCann FJ, Chapman SJ, Yu WC, Maskell NA, Davies RJ, Lee YC. Ability of procalcitonin to discriminate infection from non-infective inflammation using two pleural disease settings. *Plos One*. 2012;7:e49894.
- Porcel JM, Vives M, Esquerda A. Tumor necrosis factor- α in pleural fluid. A marker of complicated parapneumonic effusions. *Chest*. 2004;125:160-4.
- Soderblom T, Nyberg P, Teppo AM, Klockars M, Riska H, Pettersson T. Pleural fluid interferon- γ and tumour necrosis factor- α in tuberculous and rheumatoid pleurisy. *Eur Respir J*. 1996;9:1652-5.
- San José ME, Valdés L, González-Barcala FJ, Vizcaino L, Garrido M, Sanmartín A, et al. Diagnostic value of proinflammatory interleukins in parapneumonic effusions. *Am J Clin Pathol*. 2010;133:884-91.
- Daniil ZD, Zintzaras E, Kirooulos T, Papaioannou AI, Koutsokera A, Kastanis A, et al. Discrimination of exudative pleural effusions based on multiple biological parameters. *Eur Respir J*. 2007;30:957-64.
- Agrenius V, Gustafsson LE, Widstrom O. Tumour necrosis factor- α and nitric oxide, determined as nitrite, in malignant pleural effusion. *Respir Med*. 1994;88:743-8.
- Porcel JM, Galindo C, Esquerda A, Trujillano J, Ruiz-González A, Falguera M, et al. Pleural fluid interleukin-8 and C-reactive protein for discriminating complicated nonpurulent from uncomplicated parapneumonic effusions. *Respirology*. 2008;13:58-62.
- San José ME, Ferreira L, Soneira ME, González-Barcala FJ, Vázquez MC, Golpe A, et al. Utility of measurement of interleukin-1 β and interleukin-8 in the

- diagnosis of complicated parapneumonic pleural effusions. *Am J Clin Pathol*. 2014;142:467–73.
51. Vives M, Porcel JM, Gázquez I, Pérez B, Rubio M. Pleural SC5b-9: A test for identifying complicated parapneumonic effusions. *Respiration*. 2000;67:433–8.
 52. Alemán C, Alegre J, Segura RM, Armadans L, Suriñach JM, Varela E, et al. Polymorphonuclear elastase in the early diagnosis of complicated pyogenic pleural effusions. *Respiration*. 2003;70:462–7.
 53. Alegre J, Jufresa J, Segura R, Ferrer A, Armadans L, Aleman C, et al. Pleural-fluid myeloperoxidase in complicated and noncomplicated parapneumonic effusions. *Eur Respir J*. 2002;19:320–5.
 54. Tobin CL, Gary Lee YC. Pleural infection: What we need to know but don't. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18:321–5.
 55. Villena-Garrido V, Cases-Viedma E, Fernández-Villar A, de Pablo-Gafas A, Pérez-Rodríguez E, Porcel-Pérez JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:235–49.
 56. Teixeira LR, Sasse SA, Villarino MA, Nguyen T, Mulligan ME, Light RW. Antibiotic levels in empyemic pleural fluid. *Chest*. 2000;117:1734–9.
 57. Kroboth FJ, Yu VL, Reddy SC, Yu AC. Clinicoradiographic correlation with the extent of Legionnaire disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;141:263–8.
 58. Rahman NM, Maskell NA, Davies CW, Hedley EL, Nunn AJ, Gleeson FV, et al. The relationship between chest tube size and clinical outcome in pleural infection. *Chest*. 2010;137:536–43.
 59. Corcoran JP, Rahman NM, Colice GL, Idell S. Point: Should fibrinolytics be routinely administered intrapleurally for management of a complicated parapneumonic effusion? Yes/No. *Chest*. 2014;145:14–23.
 60. Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. CD002312.
 61. Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R, Arnold A, Mackinlay C, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med*. 2011;365:518–26.
 62. Janda S, Swiston J. Intra-pleural fibrinolytic therapy for treatment of adult parapneumonic effusions and empyemas: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2012;142:401–11.
 63. Davies RJ, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax*. 1997;52:416–21.
 64. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, Chalkiadakis G, Drositis J, Siafakas N. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:37–42.
 65. Tuncozgun B, Ustunsoy H, Sivrikoz MC, Dikensoy O, Topal M, Sanli M, et al. Intrapleural urokinase in the management of parapneumonic empyema: A randomized controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2001;55:658–60.
 66. Diacon AH, Koegelenberg CF, Bolliger CT. A trial of intrapleural streptokinase. *N Engl J Med*. 2005;352:2243–5.
 67. Misthos 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.
 68. Luh SP, Chou MC, Wang LS, Chen JY, Tsai TP. Video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of complicated parapneumonic effusions or empyemas: Outcome of 234 patients. *Chest*. 2005;127:1427–32.
 69. Davies HE, Rosenstengel A, Lee YC. The diminishing role of surgery in pleural disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:247–54.
 70. Chambers A, Routledge T, Dunning J, Scarci M. Is video-assisted thoracoscopic surgical decortication superior to open surgery in the management of adults with primary empyema? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11:171–7.