

Utilidad de la urocinasa en derrames pleurales multiloculados

J. Casanova Viúdez, J.M. Izquierdo Elena, J. Pac Ferrer, M. Mariñán Gorospe, R. Rojo Marcos, J.C. Rumbero Sánchez y F. Vara Cuadrado

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

Comprobada la eficacia de la urocinasa como agente trombolítico y proteolítico, los autores valoran la utilidad de ésta en el tratamiento de los derrames pleurales multiloculados, así como de empiemas y hematomas, con el fin de evitar otras técnicas más agresivas.

Se incluyeron en el presente estudio clínico 18 casos consecutivos en los que se utilizó el mencionado tratamiento. El criterio de inclusión fue sonda torácica bien colocada, que no drenaba y con imagen radiológica de ocupación. Se excluyeron expresamente las fístulas bronquiales y los hemotórax de menos de 7 días de evolución. La etiología de los derrames fue posneumónica, posquirúrgica y postraumática. El tratamiento se aplicó durante 3-4 días. Como criterios de eficacia se utilizaron el volumen de líquido drenado y la evolución de la imagen radiológica.

La cantidad de líquido drenada fue muy variable (media, 1.282, DT, 1.224; rangos, 100-3.975). La evolución radiológica se consideró completamente satisfactoria en 10 casos, quedando en 6 pacientes una ocupación del seno costofrénico sin repercusión clínica. Hubo dos fallecimientos, pero no se relacionaron con la administración del fármaco. Se diagnosticaron dos recidivas de escasa entidad, que no precisaron repetir el tratamiento con urocinasa. El seguimiento de los pacientes a un mínimo de 30 días tras el alta hospitalaria no ha encontrado nuevas recidivas.

Los autores han encontrado utilidad en el uso de urocinasa como agente fibrinolítico en el caso de los derrames multiloculados, con escasas contraindicaciones, por lo que debería ser considerado de primera elección antes que otras medidas terapéuticas más agresivas.

Palabras clave: *Derrame pleural. Urocinasa.*

Arch Bronconeumol 1995; 31: 51-55

Introducción

El tratamiento más eficaz de los empiemas muy agresivos sigue siendo la resección de un fragmento

Correspondencia: Dr. Juan Casanova Viúdez.
Servicio de Cirugía Torácica.

Hospital de Cruces. Plaza de Cruces, s/n. Baracaldo. 48903 Vizcaya.

Recibido: 14-6-94; aceptado para su publicación: 4-10-94.

Use of urokinase to treat multiloculated pleural effusion

Recognizing the confirmed efficacy of urokinase as a thrombolytic and proteolytic agent, we assess its usefulness in the treatment of multiloculated pleural effusion, empyema and hematoma as a substitute of other more invasive procedures.

Treatment with urokinase was applied in 18 consecutive cases. Inclusion criteria were a well-placed thoracic probe that did not drain and a radiological image showing occupation. Patients were excluded if they had bronchial fistulas or hemothorax of less than 7 days duration. Effusion in the included cases had developed after pneumonia, after surgery or after trauma. Treatment lasted 3 to 4 days and was considered effective or not based on the volume of liquid drained and on radiological evidence of change.

The amount of liquid drained was highly variable (mean 1,282 and S.D. 1,224; range 100-3,975). Radiological change was considered completely satisfactory in 10 cases, with 6 patients continuing to show occupation of the costophrenic sinus with no clinical repercussions. Two patients died of causes unrelated to administration of the drug. There were two mild relapses that did not require a second round of treatment with urokinase. Patients were followed for at least 30 days after discharge and no new recurrences were detected.

We have found urokinase to be a useful fibrinolytic agent for treating multiloculated effusion. Contraindications are few and therefore urokinase should be considered the first-choice treatment to be applied before other more invasive measures are taken.

Key words: *Pleural effusion. Urokinase.*

costal para realizar una toracostomía abierta o para desbridar digitalmente y colocar un tubo de drenaje lo más grueso posible^{1,2}, dejando reservada la simple toracocentesis para derrames muy fluidos y poco agresivos.

En los años cincuenta se comunicaron resultados utilizando estreptocinasa y estreptodornasa para facilitar el drenaje de hemotórax y empiemas^{3,4}.

Debido a algunos efectos adversos observados, especialmente reacciones alérgicas^{5,6}, diversos autores, como R. Dubois⁷ y J.F. Brulé⁸ en Francia, y posteriormente Vogelzang et al⁹ y Moulton et al¹⁰ en Norteamérica, a finales de los ochenta, han utilizado la urocinasa y han obtenido resultados iniciales alentadores y sin encontrar efectos adversos.

Para valorar el efecto de la urocinasa en el tratamiento de los empiemas y derrames pleurales de difícil resolución, se realizó un estudio prospectivo protocolizado, cuyas características y resultados son el objeto de esta publicación.

Material y método

Desde octubre de 1992 hasta diciembre de 1993 se han incluido 18 pacientes en el protocolo diseñado, con el siguiente criterio: derrame pleural (empiemático, serofibrinoso, hemático o posquirúrgico) que tras la colocación apropiada de un tubo de suficiente calibre (24-28 F) dejaba de drenar o drenaba escasamente (< de 50 ml), persistiendo la imagen radiológica de derrame.

Se excluyeron expresamente de este protocolo:

a) los hemotórax posquirúrgicos producidos en los 7 primeros días tras la cirugía; b) los empiemas con fístula pleural; c) los empiemas pospneumonectomía, aunque no tuvieran fístula, que requirieron toracostomía abierta para drenar adecuada y rápidamente la cavidad, y d) todos aquellos derrames que fueron adecuadamente drenados mediante un tubo de calibre apropiado.

En la tabla I se reflejan las principales características de los pacientes incluidos.

La población analizada mostró un claro predominio de varones, con 16 casos (89%) frente a sólo 2 mujeres (11%).

La localización fue derecha en 6 casos (33%) e izquierda en 12 casos (77%).

Radiológicamente el derrame fue considerado como importante, mayor de 500 ml, con opacificación pulmonar hasta campos medios en 5 casos. No se consideró necesario cuantificar con ecografía todos los drenajes. Se clasificaron como derrames pequeños (menores a 500 ml) cuando borlaban el seno costodiafragmático o un poco más, o como derrames importantes (mayor de 500 ml) cuando superaban estos límites.

La etiología de los derrames fue debida a carcinoma en 3 casos (en estos casos el derrame no era tumoral), posquirúrgico en 2 casos, postraumático en 2 casos y posneumónico en 11 casos.

Estos 3 casos no tuvieron inicialmente citología positiva, por lo que al estar tabicados fueron considerados susceptibles de tratamiento con urocinasa. Posteriormente, uno de ellos fue diagnosticado de linfangitis carcinomatosa, otro de carcinoma de páncreas, y el tercero de carcinoma de colon.

Previamente a la inclusión en el protocolo, a todos los pacientes se les determinó radiografía de tórax, analítica de sangre rutinaria, parámetros de bioquímica sanguínea con autoanalizador y estudio de coagulación. Dada la influencia de la urocinasa sobre la fibrinólisis, existía la posibilidad de que se alterase la coagulación a nivel sistémico produciendo trastornos hemorrágicos, por lo que se vigilaron los parámetros de coagulación que se utilizan como preoperatorios, es decir: índice de protrombina, tiempo de activación de trombolastina, fibrinógeno y plaquetas.

Asimismo se registró la presencia o ausencia de fiebre en el momento de iniciar la terapéutica.

Se tomaron muestras para cultivo en todos los pacientes.

La cantidad de urocinasa administrada fue de 300.000 unidades diarias, repartidas en 3 dosis. Esta cantidad fue elegida arbitrariamente (3 viales de 100.000), pero en la línea de la utilizada por otros autores. La técnica de administración se detalla en la tabla II.

TABLA I
Principales datos clínicos de los pacientes

Número	Lado	Tipo derrame	Cantidad inicial	Antecedentes	Fiebre al comienzo	Germen aislado	Cantidad recogida	Evolución	Complicaciones	Duración tratamiento (días)	Sexo
1	D	Serofibrinoso	> 500 ml	Carcinoma	No	-	2.350	F	-	3	V
2	I	Empiema	< 500 ml	Neumonía	No	-	370	F	-	2	V
3	I	Serofibrinoso	< 500 ml	Neumonía	No	-	1.500	F	-	3	V
4	I	Empiema	< 500 ml	Neumonía	No	-	100	F	-	3	H
5	D	Hemático	< 500 ml	Carcinoma	No	-	500	F*	No reexpansión	3	V
6	D	Hemático	< 500 ml	Posquirúrgico	Sí	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	100	F*	Embolia pulmonar	3	V
7	D	Empiema	> 500 ml	Neumonía	Sí	-	3.050	F	-	4	V
8	I	Empiema	< 500 ml	Neumonía	No	Estafilococo dorado	250	F	-	3	H
9	I	Hemático	> 500 ml	Posquirúrgico	No	-	1.625	-	Fiebre	3	V
10	D	Empiema	< 500 ml	Neumonía	Sí	Estafilococo dorado	100	F	-	1	V
11	I	Empiema	< 500 ml	Neumonía	Sí	-	900	F	-	3	V
12	I	Hemático	< 500 ml	Traumático	No	-	3.975	F	-	3	V
13	D	Empiema	> 500 ml	Neumonía	No	-	3.400	F	-	3	V
14	I	Serofibrinoso	< 500 ml	Neumonía	No	Estafilococo	950	F	-	3	V
15	I	Empiema	< 500 ml	Neumonía	Sí	-	2.100	D	Dolor	4	V
16	I	Hemático	< 500 ml	Traumático	No	-	1.060	D	Nuevo drenaje	3	V
17	I	Empiema	< 500 ml	Carcinoma	Sí	-	275	F	-	3	V
18	I	Serofibrinoso	> 500 ml	Neumonía	No	-	475	F	-	3	V

Lado: D: derecho; I: izquierdo.

Evolución: F = Favorable; D = Desfavorable; *Fallecido posteriormente sin relación a este tratamiento.

Sexo: V = Varón; H = Hembra.



TABLA II
Sistemática de administración intrapleural de urocinasa

Cada dosis de 100.000 se disuelve en 100 ml de suero fisiológico
Se introduce en la cavidad pleural, a través de la sonda de toracostomía pinzando ésta durante al menos una hora
Posteriormente se despinza, permitiendo salir el líquido pleural libremente durante un mínimo de una hora
Este procedimiento se repite durante 3 veces al día

Diariamente, tras finalizar las 3 dosis, se realizó una radiografía como paso previo a la aplicación del día siguiente.

En los 10 primeros casos, al finalizar el tratamiento se realizó una nueva determinación de las pruebas de coagulación. A partir del décimo caso y tras comprobar la inexistencia de alteraciones en estos 10 casos, se suprimió esta determinación por no considerarla necesaria.

Los criterios de eficacia utilizados fueron: a) el volumen de líquido drenado, una vez descontado el suero con urocinasa introducido, y b) la imagen radiológica de tórax con disminución del derrame y aumento del parénquima pulmonar ventilado.

Resultados

La cantidad de líquido obtenida fue muy variable (media, 1.282, DT, 1.224 [rangos, 100-3.975] (tabla I).

La administración se suspendió mayoritariamente al tercer día (14 casos). Un caso se mantuvo durante 4 días por persistencia de derrame. Dos casos se suspendieron a los 2 y 1 días, por ausencia de drenaje.

El cultivo previo fue positivo sólo en 4 casos, aislando en 3 ocasiones un estafilococo dorado y en otra *Pseudomona aeruginosa*. En estos casos se instauró tratamiento antibiótico apropiado según antibiograma. En los demás casos sólo se utilizaron antibióticos en los casos que presentaron fiebre, previa al tratamiento.

Sólo en un caso apareció fiebre durante el tratamiento, siendo en picos, de características infecciosas, pero con los hemocultivos y los cultivos del líquido pleural negativos. Se realizó cobertura antibiótica y no se interrumpió el tratamiento, con lo que la fiebre cedió al cuarto día.

Transcurridas 48 horas sin recoger drenaje, se retiró el catéter, comprobando con una nueva radiografía la ausencia de neumotórax o derrame previos al alta del paciente. Esta radiografía fue completamente satisfactoria en 10 casos.

En 6 pacientes quedó una ocupación del seno costofrénico, sin repercusión clínica.

Dos enfermos fallecieron posteriormente al tratamiento, uno por empeoramiento de un absceso de pulmón por necrosis tumoral y otro por un cuadro compatible con embolia pulmonar. Ambos fallecimientos se produjeron antes de 30 días de finalizar el tratamiento, pero ninguno se relacionó con el tratamiento.

Sólo un caso presentó dolor a la administración de urocinasa, que coincidió con la extravasación del sub-

cutáneo. No existen otras referencias bibliográficas respecto al dolor tras aplicación de urocinasa, por lo que aunque el dolor se producía durante la administración, y se observaba la extravasación, puede no tener relación causa-efecto.

Dos casos, uno posneumónico y otro postraumático, volvieron a presentar derrame casi inmediatamente tras la retirada del drenaje y el éxito inicial con urocinasa. El líquido recidivado fue serohemático, fluido, y fue tratado adecuadamente con un nuevo drenaje, sin que fuera necesario volver a utilizar urocinasa, cediendo el derrame en 48 horas.

Todos los pacientes fueron revisados clínica y radiológicamente mediante radiografías simples de tórax en proyecciones posteroanterior y lateral sin que observásemos recidiva de derrame en ningún caso. En revisiones posteriores tampoco se han detectado recidivas.

Discusión

Tal y como expresamos en la introducción para los pacientes que no requieren una acción agresiva inmediata, el drenaje con tubo grueso y el tratamiento antibiótico suelen solucionar la mayoría de los derrames pleurales residuales y los empiemas^{1,2}.

No obstante, queda un grupo de empiemas multiloculados que constituyen un problema de difícil solución y que, en ocasiones, obliga a la realización de punciones repetidas sin conseguir la evacuación completa.

Aunque inicialmente se publicaron resultados aceptables con estreptocinasa^{3,4}, sin que se produjeran complicaciones hemorrágicas, en seguida se comunicaron reacciones alérgicas, confirmándose la producción de anticuerpos en respuesta a la estreptocinasa intrapleural^{5,6}. No obstante, algunos autores siguen considerándola válida y utilizándola en la actualidad sin graves problemas¹¹⁻¹³.

A diferencia de la estreptocinasa, la urocinasa no induce una respuesta de anticuerpos, por lo que está siendo utilizada de primera elección para los trombos intravasculares y para la proteólisis de los empiemas⁷⁻¹⁰.

Revisando la literatura, se constata que la mayoría de los autores que han publicado resultados tras el uso de urocinasa han utilizado para ello una sonda de toracostomía de fino calibre, guiada o no mediante TAC^{9,10,14}. Otros autores han utilizado sondas más gruesas¹⁵. Merece la pena reseñar que las series publicadas son muy cortas, siendo incluso en algunos casos comunicaciones de casos aislados. Las series más largas son las de Kyung Soo Lee¹⁶, con 10 casos, la de Moulton¹⁰, con 11 casos, y la de De Gregorio Ariza¹⁴ con 14 casos.

Nosotros seguimos encontrando ventajas claras a la utilización de sondas de mayor calibre (24-28 F), ya que permite el drenaje de esfacelos que no podrían salir por otros tubos de pequeño diámetro.

No hemos tenido que recurrir en ninguna ocasión a la colocación guiada con TAC, pero sí nos ha sido

muy útil, en alguna ocasión, la ecografía torácica previa para marcar la zona de drenaje más idónea.

Las diferencias existentes entre los resultados de los distintos autores citados anteriormente nos hacen pensar que los grupos de pacientes tratados no son homogéneos y que no se está considerando el mismo problema, pues no es lógico que unos consideren insuficiente la colocación de un tubo grueso y que prefieran la resección costal y otros encuentren satisfactorio el drenaje con catéter fino.

Las dosis de urocinasa a administrar siguen siendo arbitrarias, si bien las que hemos utilizado, 300.000 U diarias durante 3-4 días, se han mostrado suficientes y producen el drenaje deseado. Por otra parte, dosis menores pueden ser insuficientes para disolver todos los tabiques. Del mismo modo, quizá dosis mayores podrían ensayarse en los empiemas más agresivos para evitar la resección costal y otras técnicas más complejas.

Quedaría por comprobar en un estudio aleatorio qué se hubiese obtenido instilando sólo suero fisiológico, aunque no parece probable que se obtuvieran similares resultados.

Tal y como manifiesta Kyung Soo Lee¹⁶, tampoco hemos tenido que utilizar catéteres múltiples, habiendo sido suficiente la instilación de urocinasa para comunicar las cámaras entre sí. Quizá la utilización de sondas de grueso calibre ayude a evitar la multi-punción.

Algunos autores comunicaron hemorragias con la estreptocinasa¹⁷. Nosotros no hemos encontrado complicaciones hemorrágicas utilizando la urocinasa. Tampoco hemos detectado alteraciones en los estudios de coagulación previos, demostrando con ello la escasa absorción sistémica a través de la pleura afectada. No obstante, como se observa en la tabla I, el drenaje obtenido fue mayor en algunos casos a la cantidad de derrame estimada previamente (> 500 o < 500 ml). Esto fue especialmente relevante en los 2 casos postraumáticos, lo que puede sugerir que, además de lisar los coágulos libres, pudiera actuar sobre otras zonas cruentas, por lo cual quizá sería prudente aumentar hasta los 10 días de latencia post-cirugía o postraumatismo para utilizar urocinasa. Uno de los casos volvió a presentar nuevo derrame, por nuevo sangrado postraumático, que se resolvió con sonda de toracostomía. En el caso de los 4 derrames posneumónicos en los que se recogió más drenaje del esperado, probablemente se debió a una errónea evaluación inicial, junto con un aumento de la permeabilidad pleural. Strange et al¹⁸ en un reciente estudio experimental con estreptocinasa encuentran más líquido pleural que el esperado por fibrinólisis, sugiriendo que puede deberse a otros mecanismos. Esto probablemente sea extrapolable a la urocinasa. En cualquier caso, nos parece que la mayor prudencia debe tenerse con los hemotórax postraumáticos, por el riesgo potencial de hemorragias severas que puedan producirse tras lisarse trombos de vasos lesionados.

No tenemos conocimiento de que se haya realizado una evaluación del coste económico que supone el uso

de urocinasa frente a otras alternativas, pero inicialmente parece que puede ayudar a disminuir la estancia hospitalaria y evitar alguna toracostomía, con la influencia sobre la economía y la calidad asistencial que ambas cosas suponen. No obstante, debido al precio unitario alto, y a que las dosis utilizadas son arbitrarias, podría resultar interesante algún método de cuantificar las dosis a emplear (actividad intrapleural fibrinolítica), contribuyendo con ello a mejorar la relación coste/beneficio.

Cuando iniciamos el estudio, nos planteamos cuál sería el momento ideal para indicar el comienzo del tratamiento. A la vista de los resultados obtenidos, pensamos que el momento adecuado es el primer día que se comprueba ausencia de drenaje con la sonda torácica bien colocada, persistiendo imagen radiológica.

Como resumen, somos de la opinión de que la instilación de 300.000 U de urocinasa durante 3-4 días en la cavidad pleural es un arma eficaz en el tratamiento de los empiemas loculados y que su uso debería ser de primera elección antes de una toracostomía, salvo en los casos contemplados expresamente como exclusiones al protocolo (fistula broncopleural, hemorragia reciente, etc.).

Agradecimientos

Agradecemos a la Srta. Elvira Pujadas su inestimable colaboración en la organización y preparación de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lemmer J, Bothman M, Orringer M. Modern management of adult thoracic empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 849-855.
2. Strange C, Shan S. The clinician's perspective on parapneumonic effusions and empyema. *Chest* 1993; 103: 259-261.
3. Tillett WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal deoxyribonuclease and fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949; 28: 173-179.
4. Tillett WS, Sherry S, Read T. The use of streptokinase-streptodornase in the treatment of postneumonic empyema. *J Thorac Surg* 1951; 21: 275-297.
5. Bergh NP, Ekroth R, Larsson S, Nagy P. Intrapleural streptokinase in the treatment of hemothorax and empyema. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 11: 265-268.
6. Berglin E, Ekroth R, Teger-Nilsson AC, William-Olsson G. Intrapleural instillation of streptokinase: Effects on systemic fibrinolysis. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1981; 29: 124-126.
7. Dubois R, Drieu C, Dubois C, Toulemonde F, Decailotage pleural par l'urokinase. *Extrait des Annales de l'Anesthesiologie Française* 1973; 14: 293-296.
8. Brulé JF, Winnock SK, Dabadie P, Dardel E, Maurette P, Janvier G. Décaillotage pleural et fibrinolytiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 1985; 4: 298-300.
9. Vogelzang R, Tobin R, Burstein S, Anschuetz S, Marzano M, Kozlowski J. Transcatheter intracavitary fibrinolysis of infected extravascular hematomas. *AJR* 1987; 148: 378-380.



10. Moulton J, Moore P, Mencini R. Treatment of loculated pleural effusions with transcatheter intracavitary urokinase. *AJR* 1989; 153: 941-945.
11. Origala R, Williams M. Streptokinase in a loculated pleural effusion. Effectiveness determined by site of instillation. *Chest* 1988; 94: 884-886.
12. Henke C, Leahterman J. Intrapleurally administered streptokinase in the treatment of acute loculated nonpurulent parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 680-684.
13. Alfageme I, Moreno L, Muñoz E, Umbría S, Peña N. Uso de la estreptoquinasa intrapleural en el tratamiento de empiemas y derrames pleurales paraneumónicos complicados. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 12-15.
14. Gregorio M, Alfonso E, Fernández J, Ariño I, Duce F. Tratamiento de los derrames pleurales encapsulados con uroquinasa intrapleural: pleurolisis. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 229-232.
15. Couser J, Berley J, Timm E. Intrapleural urokinase for loculated effusion. *Chest* 1992; 101: 1.467-1.469.
16. Kyung Soo Lee, Jung-Gi Im, Yong Hoon Kim, Sun Hee Hwang, Won Kyung Bae, Byoung Ho Lee. Treatment of thoracic multiloculated empyemas with intracavitary urokinase: A prospective study. *Radiology* 1991; 179: 771-775.
17. Godley P, Bell R. Major hemorrhage following administration of intrapleural streptokinase. *Chest* 1984; 86: 486-487.
18. Strange C, Allen ML, Harley R, Lazarchick J, Sahn S. Intrapleural Streptokinase in Experimental Empyema. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 962-966.