



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

**ESTUDIO DE LOS DERRAMES PLEURALES
PARANEUMÓNICOS COMPLICADOS Y DE LOS EMPIEMAS.
EVOLUCIÓN EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS.**

Doctorando:

D^a. Mercedes Merino Sánchez.

Directores:

D^a. Inmaculada Alfageme Michavila.

D. José Carlos Palomares Folia.

Tutor:

D. Francisco Capote Gil.

Sevilla, 2015



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

**ESTUDIO DE LOS DERRAMES PLEURALES
PARANEUMÓNICOS COMPLICADOS Y DE LOS EMPIEMAS.
EVOLUCIÓN EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS.**

*Tesis presentada por D^a. Mercedes Merino Sánchez para optar al grado de Doctor
en Medicina.*

Sevilla, 2015

D JOSÉ CARLOS PALOMARES FOLIA, Catedrático de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y D^a. INMACULADA ALFAGEME MICHAVILA Profesora Titular de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICAN:

Que bajo nuestra dirección se ha llevado a cabo el trabajo de investigación titulado: **“ESTUDIO DE LOS DERRAMES PARANEUMÓNICOS COMPLICADOS Y DE LOS EMPIEMAS. EVOLUCIÓN EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS”**.

Dicho trabajo de investigación ha sido elaborado por D^a Mercedes Merino Sánchez y reúne las condiciones adecuadas para ser presentado y defendido como TESIS DOCTORAL ante el Tribunal Calificador.

Y para que así conste a los efectos oportunos, se firma la presente en Sevilla a

Fdo. Profesora Titular

D^a. Inmaculada Alfageme Michavila

Fdo. Catedrático de Microbiología

D. José Carlos Palomares Folia

*Escribir una tesis supone un sacrificio de mucho tiempo de dedicación, tesón, voluntad y esfuerzo, cualidades que me han inculcado y que poseen de forma innata las dos personas a quienes va dedicada la mía, **MIS PADRES***

La palabra agradecimiento se queda corta para expresar todo lo que le debo a la principal artífice de este trabajo, INMACULADA ALFAGEME. Desde el momento en que llegué al Hospital de Valme como residente, se volcó conmigo, y gracias a ella he hecho y he aprendido muchas cosas de mi profesión. Trabajadora incansable, brillante, perfeccionista, amante de su profesión, gran docente y mejor persona. Por ella siento también un cariño muy especial y por su familia. Gracias siempre, Inma.

A mi también amiga y compañera Nuria Reyes, por dedicar parte de su tiempo a ayudarme y por su ánimo continuado en pro de la cristalización de este proyecto.

A Francisco Campos, por su ayuda inestimable en mis estudios de tercer ciclo y por su ánimo. A todos los compañeros del Hospital de Valme que han participado de alguna manera en este trabajo de recogida de datos de tantos años, y a todos los que me han animado a seguir para ver realizada esta tesis doctoral, tanto del Servicio de Neumología de Valme como del Puerta del Mar.

A mi familia, por estar siempre ahí y por ser el motor de mi vida. Gracias a todos.

ÍNDICE

Índice general

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCCIÓN | 14 |
| 1.1. DERRAME PLEURAL INFECCIOSO Y EMPIEMA: PERSPECTIVA HISTÓRICA Y SITUACIÓN ACTUAL | 14 |
| 1.2. FISIOLÓGÍA DEL LÍQUIDO PLEURAL NORMAL | 15 |
| 1.3. DEFINICIÓN DE DERRAME PLEURAL INFECCIOSO Y EMPIEMA | 15 |
| 1.4. FISIOPATOLOGÍA | 17 |
| 1.5. ETIOLOGIA Y FACTORES PREDISPONENTES DEL DERRAME PLEURAL PARANEUMONICO Y EMPIEMA | 20 |
| 1.6. BACTERIOLOGIA DEL EMPIEMA. EVOLUCION EN LAS ULTIMAS DECADAS | 21 |
| 1.7. REPERCUSIÓN SOBRE EL ABORDAJE DEL DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO Y EMPIEMA | 22 |
| EMPIEMAS EN PACIENTES CIRRÓTICOS | 24 |
| ANTECEDENTES | 24 |
| ESTUDIOS PUBLICADOS | 25 |
| EMPIEMAS EN ANCIANOS | 28 |
| ANTECEDENTES Y ESTUDIOS PUBLICADOS | 28 |
| EMPIEMAS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH | 28 |
| ANTECEDENTES | 28 |
| ESTUDIOS PUBLICADOS | 29 |
| TRATAMIENTO | 33 |
| TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO | 33 |
| ANTECEDENTES | 33 |
| INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES | 34 |
| DRENAJE PLEURAL CERRADO | 36 |
| ANTECEDENTES | 36 |
| INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES | 37 |
| CALIBRE DEL DRENAJE PLEURAL CERRADO | 38 |
| DÍAS DE DRENAJE Y CRITERIOS DE RETIRADA | 39 |
| COMPLICACIONES | 39 |
| TRATAMIENTO FIBRINOLITICO | 40 |
| ANTECEDENTES | 40 |
| INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES | 40 |
| EFFECTOS SECUNDARIOS Y REACCIONES ADVERSAS | 41 |
| EFICACIA | 41 |
| TRATAMIENTO QUIRURGICO | 45 |
| PRONÓSTICO Y MORTALIDAD EN EL DERRAME PARANEUMÓNICO COMPLICADO Y EL EMPIEMA | 46 |

| | |
|--|------------|
| 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. HIPÓTESIS. OBJETIVO | 50 |
| HIPÓTESIS | 50 |
| OBJETIVOS | 51 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS | 53 |
| 3.1. TIPO DE ESTUDIO | 53 |
| 3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO | 53 |
| 3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO | 53 |
| 3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO | 54 |
| 3.5. ESTUDIO ESTADÍSTICO | 56 |
| 4. RESULTADOS | 59 |
| 4.1. ETIOLOGÍA Y FACTORES PREDISPONETES | 59 |
| 4.2. CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO PLEURAL | 62 |
| 4.3. CLÍNICA | 64 |
| 4.4. RADIOLOGÍA | 65 |
| 4.5. MICROBIOLOGÍA DE LOS LÍQUIDOS PLEURALES | 66 |
| 4.6. TRATAMIENTO RECIBIDO | 73 |
| 4.7. COMPLICACIONES | 74 |
| 4.8. EVOLUCIÓN Y MORTALIDAD GLOBAL | 75 |
| 4.9. EMPIEMAS EN PACIENTES CIRRÓTICOS | 77 |
| 4.10. EMPIEMAS EN PACIENTES VIH | 85 |
| 4.11. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA MORTALIDAD | 92 |
| 4.12. ANÁLISIS COMPARATIVO DURANTE LOS 20 AÑOS DEL PERIODO DE ESTUDIO | 93 |
| 5. DISCUSIÓN | 99 |
| 6. RESUMEN | 110 |
| 6.1. OBJETIVO | 110 |
| 6.2. MATERIAL Y MÉTODO | 110 |
| 6.3. RESULTADOS | 112 |
| 6.4. CONCLUSIONES | 115 |
| BIBLIOGRAFÍA | 118 |

Índice de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Clasificación de los derrames pleurales paraneumónicos. | 17 |
| Tabla 2. Etiología de los DPC y empiemas. | 60 |
| Tabla 3. Factores y enfermedades predisponentes en la muestra global..... | 61 |
| Tabla 4. Síntomas de debut en la muestra global..... | 64 |
| Tabla 5. Diagnóstico microbiológico de los derrames pleurales..... | 66 |
| Tabla 6. Aislamiento de gérmenes aerobios..... | 68 |
| Tabla 7. Aislamiento de gérmenes anaerobios..... | 70 |
| Tabla 8. Aislamientos en los pacientes que debutaron con shock séptico..... | 72 |
| Tabla 9. Causas de no drenaje pleural..... | 73 |
| Tabla 10. Etiología de las fístulas broncopleurales. | 74 |
| Tabla 11. Factores predisponentes de empiema en 39 pacientes cirróticos. | 78 |
| Tabla 12. Diagnóstico microbiológico en pacientes con cirrosis hepática..... | 80 |
| Tabla 13. Aislamiento de gérmenes aerobios en pacientes cirróticos..... | 81 |
| Tabla 14. Aislamiento de gérmenes anaerobios en pacientes cirróticos..... | 82 |
| Tabla 15. Aislamientos en hemocultivos en pacientes cirróticos..... | 83 |
| Tabla 16. Complicaciones en los pacientes con cirrosis hepática..... | 84 |
| Tabla 17. Etiología de los empiemas en pacientes VIH-SIDA..... | 85 |
| Tabla 18. Factores predisponentes de DPC y empiema en los 42 pacientes VIH positivos..... | 86 |
| Tabla 19. Diagnóstico microbiológico de los empiemas en VIH..... | 88 |
| Tabla 20. Aislamiento de gérmenes aerobios en pacientes VIH..... | 89 |
| Tabla 21. Aislamiento de gérmenes anaerobios en VIH..... | 90 |
| Tabla 22. Causas de no drenaje pleural en 10 pacientes VIH..... | 91 |

| | |
|--|----|
| Tabla 23. Complicaciones ocurridas durante el transcurso del empiema en VIH..... | 92 |
| Tabla 24. Principales diferencias entre todas las variables de ambos periodos de tiempo..... | 93 |
| Tabla 25. Distribución de las etiologías de DPC y empiema en los dos grupos..... | 94 |
| Tabla 26. Microbiología de los empiemas en ambos periodos de tiempo..... | 96 |
| Tabla 27. Calibre del drenaje pleural en ambos periodos de tiempo..... | 97 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Distribución de la muestra global por edades..... | 59 |
| Figura 2. Distribución de los líquidos pleurales en la muestra global..... | 62 |
| Figura 3. Valores de pH en líquido pleural..... | 63 |
| Figura 4. Valores de glucosa en líquido pleural..... | 63 |
| Figura 5. Tiempo medio de evolución de los síntomas en la muestra global..... | 65 |
| Figura 6. Distribución de los aislamientos microbiológicos..... | 67 |
| Figura 7. Distribución de la estancia media hospitalaria de los pacientes..... | 75 |
| Figura 8. Distribución de los días de drenaje pleural..... | 76 |
| Figura 9. Tiempo medio de evolución en los 39 pacientes con cirrosis hepática..... | 78 |
| Figura 10. Distribución según grupos en los pacientes con cirrosis hepática..... | 79 |
| Figura 11. Tiempo medio de evolución de los síntomas en los pacientes VIH..... | 86 |
| Figura 12. Distribución por grupos de los pacientes con VIH-SIDA..... | 87 |

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1. DERRAME PLEURAL INFECCIOSO Y EMPIEMA: PERSPECTIVA HISTÓRICA Y SITUACIÓN ACTUAL

La infección del espacio pleural, el empiema torácico, ha sido conocida y tratada con drenaje abierto desde Hipócrates, en el año 500 a. C.¹. A pesar de ser una enfermedad que se conoce desde antiguo y de los avances en el tratamiento, sigue siendo una patología de gran importancia para los clínicos. Esto se debe a los cambios en la microbiología, y al incremento de pacientes con inmunodeficiencias (diabéticos, cirróticos, SIDA, neoplásicos o con edad avanzada). Aunque el pronóstico actual es mejor que hace unos años, sigue siendo una patología con alta morbilidad y con estancia media prolongada, lo que ocasiona una importante repercusión socioeconómica.

En la actualidad, hay aproximadamente un millón de pacientes que ingresan en EEUU cada año por neumonía. De ellos, el 20-40 % presenta un derrame pleural paraneumónico². La neumonía conduce a alrededor de 50.000 ingresos hospitalarios al año en el Reino Unido³. Más del 57% de los pacientes con neumonía desarrollan derrame pleural⁴. La infección pleural puede desarrollarse también sin evidencia de neumonía, denominándose así empiema primario. La mayoría de las formas de infección pleural representan un proceso progresivo que transforma un derrame pleural paraneumónico fluido que se auto resuelve en una colección complicada, multiloculada y purulenta, que reduce significativamente la reserva respiratoria y es solo manejable con drenaje quirúrgico⁵.

La mortalidad en los pacientes con neumonía con derrame pleural asociado es mayor que en aquellos sin derrame pleural paraneumónico, de tal forma que la mortalidad es 3,7 veces mayor cuando el derrame es unilateral y 6,5 veces mayor cuando es bilateral. Aunque parte de la mortalidad es debida a la comorbilidad de los pacientes, otra parte se deriva del manejo del derrame pleural. En cuanto a la indicación de si un paciente con neumonía requiere o no ingreso hospitalario, el derrame pleural tiene el mismo peso que una pO₂ por debajo de 60 mmHg en la escala PSI (Pneumonia Severity Index) de valoración de riesgo de mortalidad.

1.2. FISIOLÓGÍA DEL LÍQUIDO PLEURAL NORMAL

En personas sanas, el volumen del LP es pequeño, formando una película de alrededor 10 μ l de grosor entre las superficies de pleura parietal y visceral⁶. El LP contiene proteínas en concentraciones similares al líquido intersticial, un pequeño número de células (predominantemente células mesoteliales, macrófagos y linfocitos) y algunas proteínas de alto peso molecular como la láctico deshidrogenasa (LDH). Comparado con el suero, el LP contiene mayores niveles de bicarbonato, menores de sodio y similares de glucosa⁷. Estos parámetros varían cuando una enfermedad afecta al pulmón adyacente o al tejido vascular activando una respuesta inmune. El agua y las moléculas pequeñas pasan libremente entre las células mesoteliales, mientras que las partículas de mayor tamaño pueden ser transportadas por mecanismos de transporte citoplásmico o por comunicaciones pleurolinfáticas. La comunicación pleurolinfática está pobremente documentada, pero probablemente consiste en una serie de estomas en áreas seleccionadas de la pleura, alrededor del tejido conectivo y una serie de canales linfáticos dilatados con válvulas reguladoras⁶.

1.3. DEFINICIÓN DE DERRAME PLEURAL INFECCIOSO Y EMPIEMA

Aunque inicialmente, sólo se consideraba empiema la existencia de pus en el espacio pleural, esta definición ha ido cambiando a lo largo de los años. En los años 70 del siglo pasado⁸, algunos autores lo definían como un líquido pleural (LP) con cultivo positivo, o bien con recuento de células $> 15.000/\text{mm}^3$ y proteínas en LP $> 3 \text{ g/dL}$. Light estableció unos criterios en función de la bioquímica del LP, la microbiología y el aspecto macroscópico, incluyendo en la definición aquellos líquidos con Gram o cultivo positivo, aunque el aspecto macroscópico no sea purulento, considerando estos casos como estadios iniciales de la enfermedad⁹.

En cuanto a los parámetros bioquímicos del líquido, el parámetro más sensible que indica que un DP paraneumónico se ha complicado es el pH del LP, el cual desciende por debajo de 7,2 antes de que la glucopleura descienda por debajo de 60 mg/dl o la LDH esté en unos niveles 3 veces superiores a los del suero¹⁰. La forma correcta de medición del pH del LP es con un gasómetro, los otros métodos de medida (pH-metro, etc.) pueden dar valores falsos¹¹.

En 2.000, la “American College of Chest Physicians” desarrolló una clasificación de los derrames pleurales paraneumónicos en base a las características anatómicas del LP (“anatomy”) (A), la microbiología del LP (“bacteriology”) (B), y la bioquímica del LP (“chemistry”) (C). Esta clasificación es de alguna manera análoga al TNM (“tumor-nodes-metastasis”) para los tumores¹². La clasificación se muestra en la tabla 1.

La anatomía (A) del LP está basada en el tamaño del DP, en si el LP es de disposición libre o encapsulado y en la presencia o no de engrosamiento de la pleura parietal. Los DP A₀ consisten en mínimo menisco de LP, inferior al centímetro, y tiene un riesgo muy bajo de evolución hacia empiema. Los DP A₁ ocupan más de 1 cm de menisco en decúbito lateral, pero menos de la mitad del hemitórax, y generalmente se asocian a bajo riesgo de evolución a empiema. Los DP A₂, los de peor pronóstico, ocupan más del 50% del hemitórax, son loculados, y/o se asocian a engrosamiento pleural. La microbiología (B) está basada tanto en la tinción de Gram como en los cultivos microbiológicos. Si ambos son positivos, se considera B₁, y si el LP es pus franco, se considera B₂. Ambas condiciones tienen indicación de drenaje pleural. La bioquímica (C) del LP se basa en el pH del LP. Si el pH está por debajo de 7,20 está indicado drenaje. Si no se dispone de gasómetro para medir el pH del LP se toma como referencia la glucopleura, con valores inferiores a 60 mg/dL.

En base a esta clasificación A, B y C, se categoriza a los derrames pleurales paraneumónicos. En la categoría 1, el derrame pleural es libre, el engrosamiento es inferior a 10 mm en la TAC o en la ecografía torácica y no se dispone de microbiología ni de bioquímica porque no es posible realizar una punción diagnóstica por la escasez de LP. La probabilidad de que un DP de categoría 1 se complique es muy pequeña. En la categoría 2, el derrame puede ser de pequeño a moderado (de 1 cm a menos de la mitad del hemitórax) y de disposición libre. La tinción de Gram y el cultivo del LP son negativos y el pH del LP es mayor de 7,20. Enfatizar que si no se dispone de gasómetro, se debe tomar como criterio bioquímico la glucopleura, que en este caso debe ser superior a 60 mg/dL. La probabilidad de mala evolución en esta fase también es baja. En la categoría 3, el DP cumple al menos uno de los siguientes criterios: (1) el DP ocupa más de la mitad del hemitórax, está loculado, o se asocia a engrosamiento de la pleura parietal; (2) la tinción de Gram o el cultivo es positivo; (3) el pH del LP es inferior a 7,20 ó la glucosa en LP es inferior a 60 mg/dL. La probabilidad de mala evolución de un DP de categoría 3 es moderada. La categoría 4 consiste en un LP que es pus macroscópico. La probabilidad de mala evolución en estos casos es alta.

Desde un punto de vista práctico, se considera líquido pleural complicado a un LP de origen infeccioso que necesita ser evacuado para conseguir la curación. En este sentido se

comportaría igual que un empiema. Si este líquido se distribuye de forma irregular en la cavidad pleural, formando loculaciones, tabicaciones o bolsas, el comportamiento es similar a los empiemas o líquidos pleurales complicados. Nosotros hemos considerado a un LP complicado cuando presenta un pH inferior a 7,1 y/o glucopleura menor a 40 mg/dL.

Tabla 1. Clasificación de los derrames pleurales paraneumónicos.

| Anatomía del espacio pleural | Bacteriología del líquido pleural | Bioquímica del líquido pleural | Categoría | Riesgo de mala evolución | Drenaje |
|--|---|---------------------------------|-----------|--------------------------|---------|
| A ₀ : mínimo, líquido libre <10 mm en decúbito lateral | B _x : cultivo y tinción de Gram sin resultados | C _x : pH desconocido | 1 | Muy bajo | No |
| A ₁ : pequeño a moderado (> 10 mm y < ½ hemitórax) | B ₀ : cultivo y tinción de Gram negativos | C ₀ : pH > 7,20 | 2 | Bajo | No |
| A ₂ : Grande, derrame libre (>½ hemitórax) derrame loculado, o con engrosamiento de pleura parietal | B ₁ : cultivo y tinción de Gram positivo | C ₁ : pH<7,20 | 3 | Moderado | Si |
| | B ₂ : pus | | 4 | Alto | Sí |

1.4. FISIOPATOLOGÍA

Actualmente, y a pesar de los avances en el manejo diagnóstico y terapéutico de las infecciones del espacio pleural, siguen existiendo dudas sobre los mecanismos celulares y moleculares implicados en la patogenia de la inflamación pleural. Las infecciones y la invasión

del espacio pleural en enfermedades como las neoplasias, continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad^{13,14}.

La respuesta inflamatoria pleural tiene lugar en dos fases. La respuesta primaria o inicial está mediada por las células mesoteliales que recubren la superficie pleural, provocando la liberación y activación de mediadores inflamatorios. La respuesta secundaria consiste en la expansión y perpetuación de la respuesta inflamatoria, que estaría mediada por los mediadores inflamatorios liberados en la respuesta inicial y por las células inflamatorias reclutadas en el espacio pleural por estos mediadores^{15,16}. Las células mesoteliales son las primeras en reaccionar frente a una agresión pleural. Actualmente se considera que el mesotelio pleural es el principal coordinador en esta respuesta¹⁷. Durante su activación se observa la aparición de espacios celulares o gaps que contribuyen al aumento de la permeabilidad, lo que permitirá el paso de células inflamatorias y proteínas de elevado peso molecular al espacio pleural. La activación de la célula mesotelial provoca liberación de citoquinas, las cuales tienen un papel fundamental como mediadores de la respuesta inflamatoria en los procesos inflamatorios locales y sistémicos.

Desde un punto de vista fisiopatológico se pueden distinguir tres fases o estadios en el desarrollo y evolución del líquido pleural desde un derrame pleural infeccioso paraneumónico no complicado hasta un empiema organizado¹⁸:

A) Estadio exudativo

En el estadio exudativo inicial, hay movimiento de líquido hacia el espacio pleural secundario al aumento de la permeabilidad capilar, acompañado por la producción de citoquinas proinflamatorias. Esto produce cambios en las células mesoteliales pleurales, que facilitan la entrada de líquido desde el intersticio pulmonar hacia la cavidad pleural, así como el acúmulo de células inflamatorias. Inicialmente el líquido es un exudado de disposición libre, con bajo contenido de leucocitos, un nivel de LDH inferior a la mitad de su cantidad en suero, niveles de pH y glucosa normales, y no contiene microorganismos. El tratamiento antibiótico en estos casos sea probablemente el más adecuado y la mayoría de los derrames de este tipo no requieren tubo de drenaje.

B) Estadio fibrinopurulento o de invasión bacteriana

Los derrames paraneumónicos de la fase exudativa, después de varios días si la neumonía permanece sin tratar, evolucionan a un estadio fibrinopurulento con lesión endotelial y empeoramiento de la permeabilidad localizada y edema, lo que conlleva a la formación de un gran volumen de líquido pleural, que permite la invasión bacteriana del

espacio pleural a través del endotelio dañado. La multiplicación bacteriana continúa, y las bacterias se hacen persistentes. Como las bacterias pueden ser limpiadas rápidamente desde el espacio pleural, el hallazgo de una tinción de Gram positiva y un cultivo positivo identifica la invasión bacteriana, incluso aunque los cultivos del LP sean negativos posteriormente. El LP en este estadio se caracteriza por un número aumentado de polimorfonucleares (PMN), una caída en el pH y glucosa en el LP y una elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH). Debido a la fagocitosis de los PMN y al metabolismo bacteriano, hay un aumento de la glicólisis, la relación entre la glucosa plasmática y en LP desciende a un cociente inferior a 0,5 con un valor absoluto generalmente menor de 40 mg/dL. Como los productos finales del metabolismo de la glucosa, CO₂ y ácido láctico se acumulan en el espacio pleural, el pH disminuye generalmente por debajo de 7,1. La LDH aumenta por encima de 1.000 a causa de la lisis celular. También durante este estadio, la invasión bacteriana acelera la reacción inmune, promoviendo la migración adicional de los neutrófilos y también activando la cascada de la coagulación, conduciendo a un aumento de la actividad procoagulante y deprimida de la actividad fibrinolítica. Todo este proceso da lugar al depósito de una densa película de fibrina en ambas superficies pleurales, los fibroblastos activos se desplazan al espacio pleural sin que lo impida el mesotelio lesionado y comienzan a segregar glicosaminoglicanos y colágeno en el LP. La fibrina y el colágeno compartimentan el DP en loculaciones formando puentes entre las superficies pleurales y limitando la expansión pulmonar. El volumen de LP puede aumentar posteriormente debido al bloqueo por fibrina y colágeno de los estromas de la pleura parietal y por la inflamación del mesotelio. En las diferentes loculaciones del espacio pleural, el recuento celular y las características bioquímicas del LP pueden ser diferentes; esto es debido a que la fibrina de los puentes no deja pasar las células grandes, como los PMN, pero sí permite difundir el CO₂. También permite el paso de gérmenes y glucosa; el consumo de la misma por los gérmenes es la causa de la baja glucopleura que existe en estos líquidos.

C) Estadio de organización/Empiema

Si no se instaura un tratamiento adecuado en las siguientes semanas, se produce la fase organizativa, en la que se va formando una cavidad única o con múltiples loculaciones formada por la migración de los fibroblastos y su crecimiento continuo en el líquido matriz fibrino-pleural. Este proceso da lugar a la formación de una “cáscara” pleural rígida, que impide el drenaje del LP así como la expansión pulmonar. El líquido del empiema (pus) es un espeso coágulo purulento que no se puede drenar adecuadamente con el tubo de toracostomía, debido a su coagulabilidad, a la abundancia de detritus celulares y al aumento

del depósito de fibrina y colágeno. Debido a un agotamiento del complemento, puede haber disminución de la opsonización bacteriana, que condiciona persistencia bacteriana. El empiema no tratado raramente se resuelve espontáneamente. Puede drenar a través de la pared torácica (empiema *necessitatis*) o hacia el pulmón (fístula broncopleural).

1.5. ETIOLOGIA Y FACTORES PREDISPONENTES DEL DERRAME PLEURAL PARANEUMONICO Y EMPIEMA

La etiología más frecuente de empiema y de derrame pleural complicado, son las infecciones broncopulmonares, que suponen un 50-73% del total^{19,20}. La mayoría de los casos son postneumónicos, debido a la extensión directa del germen desde el pulmón a la pleura. Cuando existe un mecanismo de aspiración, suele haber implicados gérmenes anaerobios. En otras ocasiones, la vía de llegada de la infección al pulmón es a través de la sangre en forma de embolismos pulmonares; en estos casos la fuente suelen ser flebitis en pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) (en nuestro medio asociado a una alta incidencia de infección por VIH). Otras veces, la infección asienta sobre una fístula broncopleural preexistente²¹, suelen ser pacientes con lesiones residuales a tuberculosis pleuropulmonar, no siempre bien tratadas, o que han recibido tratamientos ya en desuso, como el plombaje o el neumotórax terapéutico.

La segunda causa en frecuencia es la cirugía torácica, (entre 12-25%)¹⁸. Esta complicación es más frecuente tras neumectomías que tras resecciones de menor extensión, como lobectomías o segmentectomías. En relación con la cirugía del cáncer de pulmón, el único factor de riesgo significativo demostrado para que se produzca un empiema es la realización de una neumectomía²². Esta correlación podría explicarse por una mayor contaminación bacteriana, mayor manipulación intraoperatoria, o menor defensa inmunológica del huésped, todo ello en relación a la extensión del tumor. Otros factores, como la extensión anatómica del tumor, o la invasión linfática del mismo, no llegaron a presentar diferencias significativas.

Con menos frecuencia, el empiema puede aparecer como complicación de una cirugía abdominal o esofágica¹⁸. Por extensión a la pleura de un foco infeccioso subdiafragmático postquirúrgico, como un absceso subfrénico, o secundario a una extensión de la infección desde una cavidad séptica, a través de una dehiscencia de sutura en los casos de cirugía esofágica, habitualmente por carcinomas. En otras ocasiones, hay rotura esofágica tras procedimientos diagnósticos o terapéuticos como puede ser la endoscopia digestiva y la

esclerosis de varices esofágicas. En todos estos procesos puede haber asociado un mecanismo de aspiración.

Entre el 2 y el 12% de los empiemas son de origen yatrógeno^{18,20}. Habitualmente están asociados a toracocentesis y colocación de tubos de drenaje pleural cerrado. Se debe insistir pues, en la necesidad de máxima asepsia para realizar cualquier tipo de maniobra invasiva.

Los traumatismos torácicos contribuyen a un 2-5% de los empiemas. En general estos casos suelen cursar con hemotórax infectado²³. La existencia de un foco infeccioso infradiafragmático, como el absceso perinefrítico, pñonefrosis o fascitis necrotizante, pueden ser el origen de un 3-6% de los empiemas^{24,9}. Queda un 5-10% de los casos cuyo origen no es posible determinar, y que se consideran idiopáticos. Son empiemas en los que no ha podido evidenciarse una condensación pulmonar simultánea y en los que no se encuentra ningún foco infeccioso como origen del mismo.

1.6. BACTERIOLOGÍA DEL EMPIEMA. EVOLUCION EN LAS ULTIMAS DECADAS

La bacteriología del empiema ha cambiado desde la libre utilización de los antibióticos, aproximadamente desde la mitad de los años 40 y 50 del siglo pasado²⁵. En la era pre-antibiótica, el germen más frecuentemente aislado era el *Streptococcus pneumoniae*, que suponía casi el 70% del total, mientras que ahora supone el 10% de los cultivos positivos²⁶. Los estreptococos betahemolíticos eran responsables del 10-15%, y el *Staphylococcus aureus* era el tercero en frecuencia, con un 5-8% de los casos²¹. Con la llegada y la difusión de la penicilina, se redujo la incidencia de empiema drásticamente, y cambió su bacteriología. El *Staphylococcus aureus* llegó en la mitad de los años 50 del siglo pasado a producir entre el 20-60% de los empiemas, y el desarrollo de resistencia estafilocócica en los años 50 aumentó las complicaciones y la mortalidad¹⁹. Tras la llegada de las penicilinas semisintéticas resistentes a las β -lactamasas, a principios de la década de 1960, la incidencia de empiema estafilocócico decreció, y empezaron a ser más frecuentes las infecciones polimicrobianas, en las que había participación de bacilos entéricos Gram negativos, que llegaron a ser responsables del 40% de los empiemas²⁵. Los cultivos para anaerobios no solían realizarse, pero en el 5-7% de los casos el líquido pleural era pútrido. En esta etapa, la identificación de los anaerobios seguía siendo muy baja (5-10%)²⁷, atribuyéndose a la recogida y procesamiento inadecuado de las muestras.

En las últimas décadas, a menudo se encuentran infecciones polimicrobianas²⁸, con frecuente participación de gérmenes Gram negativos y anaerobios^{29, 30}, aunque siguen existiendo las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. En las series más recientes, el *Streptococcus milleri* es el germen más frecuentemente aislado (30-50%) en adultos con empiema de adquisición comunitaria³¹. La mayoría de los pacientes con empiema por *Staphylococcus aureus* son postoperatorios o nosocomiales, o pacientes inmunodeprimidos³². El *Staphylococcus aureus* se ve con frecuencia en pacientes con antecedente de trauma o cirugía^{33,34}.

Los organismos Gram negativos son también de las bacterias más frecuentes encontradas en la infección pleural, incluyendo *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Haemophilus influenzae* y *Klebsiella spp.* Estos microorganismos forman con frecuencia parte de cultivos mixtos con otros Gram negativos o con anaerobios, y raramente aparecen en cultivos aislados⁵. La frecuencia de aislamiento de anaerobios está subiendo y éstos pueden estar presentes en más del 76%^{35,36,37} de los casos. De todas formas, la mayoría de las series refieren aislamiento de anaerobios en sólo el 12-34% de las muestras positivas³⁸. Los anaerobios pueden causar empiema sin gérmenes copatógenos aerobios, en alrededor el 14% de las muestras con cultivo positivo⁵. Las infecciones por anaerobios suelen tener un comienzo clínico más insidioso, con menos fiebre, mayor pérdida de peso, y son más frecuentes como consecuencia de una neumonía por aspiración en pacientes con mala higiene bucal³⁵.

En los pacientes inmunodeprimidos también se han descrito como causa de empiema gérmenes poco frecuentes, como por ejemplo la *Salmonella paratyphi* en pacientes VIH³⁹, y el *Cryptococcus neoformans* en pacientes con VIH⁴⁰ y cirrosis hepática^{41,42}.

1.7. REPERCUSIÓN SOBRE EL ABORDAJE DEL DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO Y EMPIEMA

El manejo terapéutico de los pacientes con derrame pleural paraneumónico (DPP) se basa en dos pilares básicos: la administración de antibióticos por vía sistémica y el drenaje de la cavidad pleural. Está bien establecido, y así se conoce desde la época de Hipócrates, que una vez que se detecta pus en la cavidad pleural es esencial realizar algún tipo de evacuación⁴³. Se sabe también que la presencia de loculaciones puede impedir el libre drenaje de los derrames pleurales y dificultar la re-expansión pulmonar⁴⁴. Se pueden llevar a cabo diferentes procedimientos para el drenaje pleural. Pero existen todavía controversias

sobre cuál es el más adecuado⁴³. Estas opciones terapéuticas, expuestas por orden creciente de agresividad, serían: la toracocentesis terapéutica, el drenaje pleural cerrado con tubo de toracostomía, el drenaje pleural cerrado con tubo de toracostomía asociado a la instilación intrapleural de fibrinolíticos, la videotoracoscopia, la toracotomía con decorticación y el drenaje abierto.

Hay una gran variación en todo el mundo en el manejo de la infección pleural. En Reino Unido, más del 40% de los pacientes con empiema van a cirugía tras el fracaso del tratamiento con drenaje por catéter, y globalmente, el 20% de los pacientes con empiema fallecen⁴⁵. Una rápida evaluación e intervención terapéutica parece reducir la morbilidad y la mortalidad, así como el coste sanitario.

Actualmente es imposible diferenciar clínicamente a los pacientes con un DP paraneumónico complicado que requiere tubo de drenaje de aquellos con un DP paraneumónico simple que puede resolverse únicamente con antibioterapia. Y no existen datos relativos a qué pacientes con DP paraneumónico pueden manejarse sin tomar muestras del LP. No existen diferencias en cuanto a edad, recuento leucocitario, pico febril, incidencia de dolor pleurítico, o la extensión de los infiltrados en la radiología entre aquellos pacientes que requieren tubo de drenaje para la resolución de los síntomas y aquellos que pueden resolverse únicamente con antibióticos⁴⁶.

En pacientes con neumonía por neumococo, el desarrollo de DP paraneumónico puede estar asociado con una mayor duración de los síntomas y la presencia de bacteriemia⁴⁷, pero la mayoría de estos pacientes tendrá un DP paraneumónico simple y no requerirán tubo de drenaje torácico. De la misma manera, no hay características clínicas^{48,49} o radiológicas⁴⁸ fidedignas que permitan predecir qué pacientes con infección pleural requerirán cirugía.

Las características del LP siguen siendo el más fidedigno test diagnóstico para guiar el manejo de los DP paraneumónicos⁵, y el examen diagnóstico del LP está recomendado en todos los pacientes con DP asociado a un proceso neumónico o reciente trauma o cirugía de tórax. Sin embargo, es muy probable observar DP en pacientes con hipoalbuminemia, insuficiencia cardíaca, o atelectasias, y estos pacientes tienen un riesgo bajo de infección mientras se trate la causa subyacente⁵⁰. Otro ejemplo son los pacientes ingresados en una UCI, que pueden desarrollar con frecuencia DP que no están causados por infección pleural⁵⁰. Por tanto, debería analizarse el LP si existen datos de sepsis, posiblemente bajo control ecográfico, si los pacientes están recibiendo ventilación con presión positiva⁵.

EMPIEMAS EN PACIENTES CIRRÓTICOS

Antecedentes

Casi el 10% de los pacientes cirróticos con ascitis asocian un derrame pleural, también denominado hidrotórax hepático⁵¹. Este tipo de derrame está causado por el paso de líquido ascítico al espacio pleural a través de los defectos del diafragma⁵². Estos defectos pueden ser congénitos, siendo habitualmente en la porción tendinosa del diafragma derecho, y menos frecuentes en el izquierdo, el cual es más grueso y más muscular que el derecho, lo que explica que la mayoría de los hidrotórax sean en el hemitórax derecho. Otras veces, los defectos del diafragma pueden ser secundarios a trauma o cirugía previa. Las comunicaciones peritoneo-pleurales han sido demostradas por gammagrafía⁵³, estudios necrópsicos y en algunos casos por toracotomía o videotoracoscopia⁵⁴. En casos donde se sospecha dicha comunicación la inyección de azul de metileno intraperitoneal demuestra paso al espacio pleural^{55,56}. En casos de ausencia de ascitis y demostración de derrame pleural, la gammagrafía también ha puesto de manifiesto que la etiología del derrame, en estos casos, se debe al paso de todo el líquido ascítico producido que atraviesa rápidamente el diafragma, probablemente favorecido por la presión negativa intratorácica⁵⁷. El manejo inicial de los hidrotórax debe ser la restricción salina, los diuréticos las paracentesis, y a veces la infusión intravenosa de albúmina. De todas formas, hay pacientes que a pesar de estas medidas, desarrollan un hidrotórax masivo que produce desde disnea con el ejercicio hasta fracaso respiratorio, que se denomina hidrotórax refractario. El único tratamiento eficaz en estos pacientes es el trasplante hepático⁵⁸.

Los pacientes con hidrotórax son propensos a desarrollar un empiema bacteriano espontáneo^{59,60}. El empiema bacteriano espontáneo se define por la infección de un hidrotórax preexistente en ausencia de neumonía. Los criterios usados para definir un empiema bacteriano espontáneo son⁶¹: 1) cultivo positivo de LP y leucocitos polimorfonucleares en cantidad mayor de 250 células/ μ L; 2) exclusión de DP paraneumónico. En caso de cultivo negativo, se puede catalogar de empiema bacteriano espontáneo si el curso clínico es compatible y el recuento de polimorfonucleares en LP es mayor de 500 células/ μ L. Es importante el medio de envío del LP para su cultivo, ya que la inoculación del mismo en un bote de hemocultivo aumenta la sensibilidad al 75%, frente al 33% en caso de remitir la muestra en un bote estéril. Aunque en la mayoría de los casos se produce empiema y peritonitis bacteriana espontánea concomitantemente, hay casos descritos de empiema en

ausencia de la misma e incluso en ausencia de ascitis⁶². En teoría, la infección del líquido pleural se produce por microorganismos que migran a través de dichos defectos del diafragma o bien por vía hematogena, con la consecuente siembra del líquido pleural. Los gérmenes conocidos asociados a empiema bacteriano espontáneo en pacientes cirróticos incluyen *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Clostridium perfringers*, *Aeromonas hydrophila* y *Pseudomona Stutzeri*⁶³. Como en los casos de peritonitis bacteriana espontánea, el empiema bacteriano espontáneo en un paciente cirrótico, se considera indicación de trasplante hepático. Además, tiene tendencia a la recidiva, es decir, un mismo paciente suele presentar más de un episodio de empiema bacteriano espontáneo. Se han propuesto como criterios para la colocación de drenaje torácico de estos pacientes, el pus franco, el pH de LP menor de 7,10 y la glucopleura menor de 40 mg/dL. Según algunos estudios, la mortalidad global del empiema bacteriano espontáneo es del 38%⁶⁴.

Estudios Publicados

En cuanto a empiemas en pacientes cirróticos, existen pocas publicaciones con un número de pacientes relevante. En una serie de casos recogidos retrospectivamente desde enero de 1984 hasta diciembre de 1988, Xiol et al⁶¹ describen las características de los empiemas en estos pacientes. Consideraron empiema todos aquellos casos con síntomas clínicos compatibles, cultivo positivo del LP, aquellos con cultivo negativo pero con más de 500 células blancas por mm³ en ausencia de DP paraneumónico, y con radiografía previa de tórax que demostrara existencia de DP previo al episodio. Excluyeron a los pacientes que habían sido tratados recientemente de esclerosis de varices esofágicas. En total, fueron 11 episodios en 8 pacientes (3 de ellos con 2 episodios). El síntoma más frecuente fue la disnea (9/11), seguida de los escalofríos. En 7 de los 8 pacientes, existía una radiografía previa con evidencia de derrame pleural. Cinco tenían una toracocentesis previa al episodio, con DP tipo trasudado (basado en los criterios bioquímicos de Light) y en un paciente, se realizó toracocentesis entre el primer y segundo empiema, con criterios de trasudado. Todos presentaban fiebre, y más de 500 células/mm³, y una peritonitis bacteriana espontánea simultáneamente. Los hemocultivos fueron negativos en todos los casos. Seis pacientes tuvieron cultivo positivo del LP (4 casos de *Escherichia coli*, uno de *Klebsiella pneumoniae* y otro de *Clostridium perfringers*). Los pacientes con hemocultivos positivos tuvieron peor evolución que los que no, de tal forma que 3 de los 6 pacientes con hemocultivo positivo fallecieron de shock séptico en corto espacio de tiempo. Los pacientes fueron tratados con

antibioterapia en todos los casos, sin embargo, no se colocó drenaje pleural en ningún caso. Los autores de este trabajo concluyen que, a diferencia de los DP paraneumónicos, que aparecen relacionados en el tiempo con la neumonía, todos los pacientes tenían una radiografía previa con evidencia de DP. Por otro lado, destacan que aunque en 5 casos el LP viró de trasudado a exudado, 6 pacientes tuvieron un cultivo positivo de LP con características bioquímicas de trasudado, mientras que losempiemas paraneumónicos con cultivo positivo son siempre exudados. La glucopleura no estaba baja en ninguno de los casos, hallazgo que también difiere de la mayoría de los empiemas de origen paraneumónico. También apuntan que debe sospecharse empiema en todo paciente con cirrosis hepática que comience con fiebre y disnea, independientemente de si existía previamente hidrotórax o no. Por último, plantean que el tratamiento en estos pacientes quizás debe pasar por la colocación de un tubo de drenaje pleural, aunque el hidrotórax es una contraindicación de drenaje pleural, ya que drena el derrame pleural y la ascitis, conllevando a alteraciones hidroelectrolíticas, pérdida de proteínas, fallo renal, e incluso a la muerte del paciente.

En esta línea, en un estudio de Chen et al⁶⁵, se estudiaron los factores de riesgo para desarrollar un empiema bacteriano espontáneo en pacientes cirróticos con hidrotórax. Incluyeron a 862 pacientes, desde julio de 1996 hasta diciembre de 1998, de los cuales, 451 (52%) tenía ascitis, 132 (15%) tenía derrame pleural en la radiografía de tórax, y 93 (11%) tenía ascitis y derrame pleural. Sólo se obtuvo líquido pleural en 56 pacientes, porque en los otros casos la cantidad de derrame era pequeña y no se realizó toracocentesis. De ellos, 17 casos fueron de empiema (definido por los criterios diagnósticos habituales). Por tanto, el 13% (17/132) de los pacientes presentó un empiema, aunque la frecuencia puede estar subestimada, ya que sólo en el 42% de los casos se obtuvieron muestras de líquido pleural. En todos los casos el derrame pleural era derecho. El síntoma más frecuente fue la fiebre (62%) seguida de dolor abdominal (35%) y distensión abdominal (31%). El 85% de los pacientes (22/26) tenía ascitis asociada. El 31% (8 casos) se asociaron con bacteriemia, y sólo en 5 episodios (19%) el cultivo del líquido pleural fue positivo (en cuatro casos se aisló *Escherichia coli*, y en uno *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus*). Sólo en un paciente se aisló el germen tanto en hemocultivo como en líquido pleural y ascítico (*Escherichia coli*). Sólo en 7 pacientes se colocó drenaje torácico, sin aparentes complicaciones, con una media de drenaje de 1.500 ml, retirando el drenaje cuando el débito era menor de 150 ml/día. El porcentaje de recurrencia fue del 50%, ya que 17 pacientes presentaron 26 episodios de empiema durante el seguimiento. En ningún caso se administraron antibióticos profilácticos en pacientes con episodio previo de empiema, por el riesgo de crear resistencia y de toxicidad hepática de los

fármacos. La mortalidad durante el tratamiento fue del 38% (10 de los 26 episodios), aunque no se analiza si la inserción de drenaje torácico influyó positiva o negativamente en la misma. En un estudio más reciente del mismo autor⁶⁴, se estudiaron retrospectivamente de 2004 a 2008 los empiemas bacterianos espontáneos de pacientes con cirrosis hepática y los factores involucrados en la evolución y mortalidad de los mismos. Se recogieron 81 casos de empiemas, con una mortalidad también del 38% (31/81). En todos los pacientes el tratamiento incluía antibioterapia sistémica. El 35% de los pacientes recibió como parte del tratamiento drenaje pleural de pequeño calibre con catéter de 12-16F. La mortalidad se asoció de forma significativa al fallo del tratamiento antibiótico inicial, a la necesidad de tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y a la mayor puntuación en el score MELD-Na. En los pacientes tratados con drenaje pleural la mortalidad fue del 50% y en los que no recibieron drenaje del 32%, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,15$).

En un estudio prospectivo de Xiol et al⁵⁹, donde se recogieron durante un reclutamiento de 4 años, 120 pacientes con cirrosis hepática e hidrotórax. De ellos, 95 (79%) tenían ascitis detectable añadida, y sólo 16 pacientes (13%) desarrollaron empiema bacteriano espontáneo, con 24 episodios. Un paciente tuvo 5 episodios, otro 3 episodios, otros dos, 2 episodios, y 12 pacientes 1 episodio. Se excluyeron del estudio los pacientes con esclerosis de varices en la semana previa o los pacientes con SIDA. En 10 de los 24 episodios (43%) el empiema bacteriano espontáneo no se asoció a PBE (6 pacientes sin ascitis y 4 con cultivo de líquido ascítico negativo). El germen más frecuentemente aislado fue el *Escherichia coli* (8 episodios), seguido de *Streptococcus spp.* en 4, *Enterococcus spp.* en 3, *Klebsiella pneumoniae* en 2 y *Pseudomona stutzeri* en 1 caso. En ningún caso se colocó drenaje pleural cerrado como parte del tratamiento, por no cumplir los criterios bioquímicos propuestos. La mortalidad durante el tratamiento fue del 20% (5/24), y la causa de muerte fue el shock séptico en 2 casos, la hemorragia por varices en otros 2 casos y la insuficiencia hepática en el resto. Durante el seguimiento se realizó trasplante hepático ortotópico en 5 pacientes de los 10, con supervivencia del 100% tras un seguimiento de entre 2 y 5 años. En los casos restantes, el trasplante hepático estaba contraindicado por la edad, el enolismo activo o la trombosis portal. Cuatro de estos pacientes fallecieron durante el seguimiento, entre uno y 19 meses después, aunque no se especifica la causa de la muerte.

En otro trabajo Liu et al⁵⁶, estudiaron retrospectivamente de 1986 a 2001 a 56 pacientes con cirrosis hepática en estadio B (31 pacientes) y C (25 pacientes) de Child-Pugg, que precisaron drenaje torácico por diferentes causas, el 42% (25 pacientes) por hidrotórax

significativo, el 20% (12 pacientes) por neumotórax y el 14% (8 pacientes por empiema), etc. Aunque no analizaron la mortalidad específica por empiema, la mortalidad global, por todas las causas, en estos pacientes con drenaje torácico fue del 26,7% (15 pacientes); aunque la mortalidad en los pacientes en estadio C de Child-Pugg fue significativamente mayor frente a la mortalidad en los pacientes en estadio B (40% (10 exitus) frente al 16%; $p=0,05$). También encontraron un mayor riesgo de mortalidad, con significación estadística, en pacientes con encefalopatía hepática ($p=0,04$).

EMPIEMAS EN ANCIANOS

Antecedentes Y Estudios Publicados

Aunque existen series publicadas de empiemas en adultos, apenas existen publicaciones de empiemas en ancianos, y normalmente referidas al tratamiento quirúrgico. Numerosos estudios muestran que la edad mayor de 70 años es un factor de riesgo independiente para toracotomía⁶⁶. Hasta hace poco, los pacientes ancianos han sido considerados pobres candidatos para la toracotomía. No obstante, por los avances producidos en los cuidados de salud se ha producido un aumento de la expectativa de vida en los ancianos. También se han producido mejoras en las técnicas quirúrgicas, en los cuidados preoperatorios y en los postoperatorios, contribuyendo todo ello a mejorar las tasas de éxito en pacientes ancianos. De hecho, cada vez publicaciones más recientes incluyen o hacen referencia al manejo quirúrgico de las enfermedades del tórax en ancianos⁶⁷. Aunque algunos estudios han mostrado un aumento de mortalidad en ancianos con empiema, pocos de estos estudios analizan este hecho con detalle^{68,69}. Sin embargo, aparte de la morbimortalidad secundaria a la cirugía torácica del empiema, no hemos encontrado publicaciones acerca de los factores de riesgo, el tratamiento, la evolución y mortalidad de los empiemas en este subgrupo de pacientes, cada vez más frecuente por el aumento de la expectativa de vida de nuestra población.

EMPIEMAS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Antecedentes

En la población general, el empiema ocurre, generalmente, como consecuencia de una neumonía bacteriana adquirida en la comunidad. La neumonía bacteriana es frecuente

en pacientes con SIDA, entre 1,93 y 19,2 casos por 100 pacientes/año^{70,71}, según las series, aunque desde la introducción de la terapia antirretroviral en 1996, se ha producido una disminución de las infecciones oportunistas en estos pacientes⁷². No obstante, la neumonía bacteriana sigue constituyendo un importante problema en estos pacientes, de tal manera que una de las condiciones que definen la enfermedad es la neumonía bacteriana recurrente. En los pacientes con SIDA, los pulmones son uno de los órganos más comúnmente afectados, de tal modo que más del 60% de los pacientes presentan enfermedad pulmonar en algún momento de la evolución de su enfermedad⁷³. La neumonía bacteriana también contribuye a una mayor causa de muerte en estos pacientes, con un rango de mortalidad, intrahospitalaria o después de 4 semanas, que oscila entre el 2,6 y el 27%⁷⁴ según los estudios. Por otra parte, muchos investigadores han estudiado los criterios pronósticos de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes inmunocompetentes, asociados a mayor morbimortalidad. Sin embargo, existen pocos trabajos que estudien si estos mismos criterios de severidad que se emplean en inmunocompetentes se pueden aplicar y son válidos para pacientes inmunodeprimidos por VIH o SIDA.

Estudios publicados

En este sentido, un trabajo publicado por Cordero et al⁷⁵, estudió prospectivamente las neumonías adquiridas en la comunidad en 12 hospitales de Andalucía, durante un año, con el objetivo de valorar cuáles eran los factores pronósticos asociados a mortalidad en las neumonías bacterianas de pacientes con infección VIH, y validar la escala de la ATS de gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad para inmunocompetentes en pacientes con infección VIH. De un total de 3.269 ingresos de pacientes con VIH, 759 (23,3%) presentaban el diagnóstico de neumonía adquirida de la comunidad, y de ellos 355 (10,8%) el de neumonía bacteriana. El *Streptococcus pneumoniae* fue el germen más frecuente (74 casos, el 38,9%), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (34 casos, 17,9%), y *Haemophilus influenzae* (26 casos, 13,7%). El 80% recibió tratamiento antibiótico apropiado inicialmente. La mortalidad total fue del 9,3% y aplicando los criterios de severidad de la NAC de la ATS, 214 pacientes presentaban una NAC bacteriana grave y 141 no. Los pacientes con NAC bacteriana grave presentaron una mortalidad mayor (13,1% vs 3,5%, p=0,02) y mayor estancia hospitalaria (15,3 vs 12,1 días, p=0,01), sin encontrar diferencias en cuanto a etiología infecciosa entre ambos grupos. En cuanto a los factores pronósticos que se asociaron a peor evolución, fueron el contaje total de linfocitos CD4+ menor de 100 µl, el shock séptico, y la progresión radiológica, no encontrando significación estadística en otros

factores estudiados, como el estadio de infección VIH, la bacteriemia, el derrame pleural o la hipoxemia. Concluyen que los criterios de severidad de la ATS para pacientes inmunocompetentes son aplicables e igualmente válidos para pacientes inmunocomprometidos por VIH.

Sin embargo, la mayoría de las revisiones de las infecciones asociadas al VIH destacan por la falta de documentación acerca de los empiemas. Las razones para ello no están claras. Por tanto, el empiema parece una enfermedad rara de las asociadas a infecciones en adultos con VIH, a pesar de la alta incidencia de infecciones respiratorias, aunque no hay datos disponibles (a nuestro conocimiento) para estimar la incidencia real de esta patología en estos pacientes.

En un trabajo de Strazzella et al⁷⁶, se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con VIH y derrame pleural, contabilizados en un año (1988). Se reclutaron 120 pacientes VIH positivo, 16 de los cuales tenían derrame pleural (14%). Hubo 12 hombres y 4 mujeres. La edad media fue de 35 años. Doce pacientes eran usuarios de drogas por vía parenteral y 4 eran homosexuales. Todos los pacientes presentaron fiebre y tos, 13 dolor torácico y 11 pérdida de peso. Quince de los 16 pacientes tenían infiltrados pulmonares (6 en lóbulo inferior derecho y 4 en lóbulo inferior izquierdo como localizaciones más frecuentes). El derrame pleural fue derecho en 8 casos (50%), izquierdo en 5 casos (30%) y bilateral en 3 casos (20%). Seis casos fueron empiemas documentados por cultivo de LP o hemocultivo, mientras que otros 6 casos fueron DP paraneumónicos no complicados. Dos casos fueron DP tuberculoso, 2 fueron trasudados por miocardiopatía asociada a VIH y uno fue neoplásico (neoplasia primaria pulmonar).

Otro trabajo en relación a los derrames pleurales en pacientes VIH, llevado a cabo por Light y Hamm⁷⁷, la prevalencia de DP en estos pacientes varía entre el 2 y el 20%, dependiendo de las series, así como la etiología de los mismos, de tal modo que, por ejemplo en Ruanda, el 90% eran tuberculosos. En una serie española publicada por Suay et al⁷⁸, la incidencia de DP paraneumónico fue del 21% en pacientes VIH frente al 13% de pacientes VIH negativos. La incidencia de bacteriemia fue del 58% en pacientes con SIDA y DP paraneumónico, comparada con el 18% de los pacientes no SIDA. Asimismo, los niveles de glucosa en LP fueron menores en los pacientes VIH y el porcentaje de pacientes que requirieron drenaje pleural fue significativamente mayor en este grupo (71% vs 44% en pacientes VIH negativos). Por último, se objetivó un mayor número de aislamientos de *S. aureus* en el grupo VIH (76% vs 30%). Aunque el manejo del DP paraneumónico en este

subgrupo de pacientes no difiere de los pacientes no VIH, sugieren un tratamiento más agresivo en cuanto a drenaje torácico en estos pacientes.

La neumonía por neumococo ocurre en 1-2,6 casos por cada 1.000 personas/año en la población general, comparada con 18-46 casos por cada 1.000 pacientes con SIDA⁷⁹. Además, el porcentaje de bacteriemia entre estos pacientes puede ser de hasta 100 veces superior a la encontrada en población de edad similar. Aproximadamente en el 2% de los casos, el derrame paraneumónico cumple criterios de empiema en población VIH negativa. Sin embargo, hay pocos casos descritos de claro empiema documentado asociado a neumonía neumocócica en pacientes VIH positivos. Otras bacterias que frecuentemente causan empiema en la población general, incluyen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas* spp., otros Gram negativos y anaerobios. Sin embargo, hay descritos pocos casos de empiemas en VIH secundarios a cualquiera de estos microorganismos⁸⁰.

Un estudio retrospectivo llevado a cabo por Hernández-Borge et al⁸¹, con un periodo de observación de 9 años (desde 1985 hasta 1993), en un hospital universitario de 500 camas, analizó la incidencia, los factores de riesgo, el estadio de infección VIH, los procedimientos, la hospitalización y los resultados obtenidos en estos pacientes. De los 419 ingresos con diagnóstico de VIH, 23 (el 5,4%) estaban diagnosticados de empiema torácico, 22 hombres y una mujer. La edad media fue de 28,7 años (rango 21-43). En 21 pacientes la infección fue adquirida en la comunidad y en 2 de ellos era de origen nosocomial. Todos ellos eran usuarios de drogas por vía parenteral y 10 (43%) tenían criterios de SIDA cuando desarrollaron el empiema. El empiema fue el motivo de consulta en 15 pacientes (65%) y en 11 casos (48%), se hizo el diagnóstico de infección por VIH durante el ingreso. El aspecto del LP fue purulento en 12 casos y ninguno tenía olor fétido. En 11 casos el LP no fue purulento: 9 eran serofibrinosos y 2 serohemáticos. El factor predominante que condujo a la infección fue el uso de drogas por vía parenteral en el 91% de los casos, y en 5 casos, coexistían otros factores, como alcoholismo (3), malnutrición grave (1) y manipulación de la vía aérea (1). Todos los pacientes presentaban síntomas atribuibles al empiema: la fiebre y el dolor torácico eran los síntomas más frecuentes (96%). Otros síntomas incluyeron la disnea (53,5%), la hemoptisis (35%), tos (39%) y shock séptico (9%). La tinción de Gram del LP fue negativa en 12 casos (52%), sin embargo, posteriormente el cultivo fue positivo en 8 de estos casos. De los 19 cultivos positivos, 13 (68%) fueron exclusivamente por bacterias aerobias, 2 (11%) exclusivamente por anaerobios y 4 (21%) fueron mixtos. En 12 casos, los hemocultivos fueron positivos (5 de ellos *Staphylococcus aureus*). En 3 pacientes, todos los cultivos (incluyendo hemocultivo, cultivo de LP y punción aspirado transtorácico) fueron negativos. El cultivo de

esputo se solicitó a 13 pacientes, y sólo en 3 casos fue positivo. En 5 pacientes no se colocó drenaje por la escasa cantidad de LP y en los restantes 18, se colocó drenaje, con una media de 14 días y un débito medio total de 1.916 ml. Los días de hospitalización (34 vs 19; $p=0,053$) y de drenaje (18 vs 5,8; $p=0,1$) fueron mayores en el grupo de empiemas polimicrobianos. Seis pacientes presentaron fístula broncopleural pero ninguno requirió cirugía. Se observó mejoría clínica y radiológica en 9 pacientes tras el tratamiento con SK (media de instilaciones 2,3 veces) y el tiempo medio de demora entre la colocación del tubo de toracostomía y la instilación de fibrinolíticos fue de 4,2 días (rango de 0 a 13 días). El débito mejoró significativamente tras la instilación de SK (de 672 ml de media a 1.627 ml post-instilación). No hubo diferencias en cuanto a tiempo de drenaje o días de hospitalización. El tratamiento antibiótico se cambió en el 83% de los casos, siguiendo criterios microbiológicos, de mayor sensibilidad o menor toxicidad. Los antibióticos más empleados fueron los aminoglucósidos (57%), cefalosporinas (52%) y penicilinas antiestafilocócicas (43%).

En otra revisión, también retrospectiva, llevada a cabo por Miller et al⁸², se estudió el perfil de la neumonía lobar adquirida en la comunidad de pacientes VIH, ingresados desde 1987 a 1993 en un hospital londinense. Reclutaron a 49 pacientes, con 53 episodios de neumonía adquirida en la comunidad (diagnosticada radiológicamente), incluyendo en el análisis datos de edad, factores de riesgo para VIH, duración y manifestaciones previas de la enfermedad por VIH, tratamiento de base, síntomas y signos, contaje de leucocitos y de CD4, diagnóstico bacteriológico, hallazgos radiológicos, complicaciones y mortalidad. Todos los pacientes fueron hombres, con una edad media de 36,7 años. Cuarenta y tres eran homosexuales, 2 bisexuales, y ninguno era usuario de drogas por vía parenteral. En dos de ellos, el diagnóstico de infección por VIH se hizo simultáneamente al de la neumonía, mientras que el resto eran pacientes ya diagnosticados (23 con diagnóstico de SIDA), con una media de 36 meses desde el diagnóstico hasta el episodio de neumonía. En 12 episodios, los pacientes estaban tomando zidovudina y profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Todos los pacientes presentaban fiebre, tos y disnea, y 25 de ellos dolor pleurítico. Se obtuvo diagnóstico microbiológico en 25 episodios (51%), siendo el germen más frecuente el *Streptococcus pneumoniae*, seguido del *Staphylococcus aureus*. Fallecieron 4 pacientes, 2 de los cuales presentaron empiema (uno por *Streptococcus pneumoniae* y otro por *Pseudomonas aeruginosa*). En los pacientes que no fallecieron, hubo derrame pleural en 10 pacientes, sólo uno de ellos fue un empiema.

En cuanto al tratamiento de los empiemas en los pacientes VIH positivos o con SIDA, se recomienda inicialmente el tratamiento estándar con drenaje pleural cerrado y

antibioterapia. Algunos autores⁸³ sugieren el uso de tratamiento fibrinolítico como primera opción en pacientes con mala respuesta a tratamiento convencional con alto riesgo quirúrgico. En cuanto al tratamiento quirúrgico en estos pacientes, existe un trabajo de Ahmed⁸⁴, de una serie histórica de 39 pacientes, donde la mortalidad global hasta 30 días después de la cirugía torácica fue del 46% en estos pacientes, relacionado fundamentalmente con el número de leucocitos CD4+ de los pacientes (media de los exitus de 70 vs 233 de los no exitus, $p < 0,001$). Sin embargo, en otra serie histórica publicada por Mouroux⁸⁵, donde se analizó la mortalidad por diferentes procedimientos quirúrgicos torácicos, y donde incluían 9 decorticaciones por empiema en pacientes VIH, no hubo ningún exitus. No obstante, también encontraron asociación entre mortalidad y estadio de la infección VIH (mayor mortalidad en el grupo CDC 4) y el valor medio de los CD4+ en los pacientes sometidos a la decorticación por empiema fue de 300. En esta línea, primero un trabajo de Flum⁸⁶ y posteriormente un trabajo más reciente publicado en 2005 por Khwaja et al⁸⁷, también retrospectivos, sugieren que aunque los pacientes VIH con empiema, pueden ser tratados con seguridad y efectividad con técnicas quirúrgicas, el primero analizando la toracoscopia videoasistida (VATS) y el segundo la decorticación, aunque en este último encuentran que aquellos pacientes con conteo de CD4+ inferior a 200 células/ μ L tienen más riesgo de complicaciones postoperatorias.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Antecedentes

La bacteriología del empiema, como se describe en el apartado correspondiente, ha ido variando a lo largo del tiempo, y con ella el tratamiento antibiótico más adecuado para el tratamiento de esta infección. No sólo ha influido la introducción de los distintos antibióticos en la bacteriología y tratamiento de los empiemas a lo largo de estas décadas, sino que también existen factores asociados al paciente, como la edad, la adquisición comunitaria o intrahospitalaria, la inmunodepresión, etc., que se asocian con mayor frecuencia a determinados gérmenes, y que por tanto, deben ser tratados de diferente forma.

Indicaciones Y Contraindicaciones

Todos los pacientes deberían recibir tratamiento antibiótico tan pronto como se identifique la infección pleural, y si es posible, los antibióticos deberían ser elegidos en función de los resultados microbiológicos de los cultivos del LP y la sensibilidad. Sin embargo, en muchas ocasiones, establecemos el diagnóstico antes de conocer los resultados de la microbiología, y en estos casos nos guiaremos de las circunstancias clínicas del paciente. Incluso en muchos casos, finalmente no se aísla ningún germen en los cultivos y el tratamiento es totalmente empírico⁸⁸. Una proporción significativa, tanto de aerobios como de anaerobios aislados de las infecciones pleuropulmonares, pueden ser resistentes a la penicilina, pero los betalactámicos parecen ser las drogas de elección en las infecciones por neumococo y *Streptococcus milleri*. El *Streptococcus milleri* representa a un grupo heterogéneo de anaerobios facultativos cocos Gram positivos (*Streptococcus intermedius*, *Streptococcus anginosus* y *Streptococcus constellatus*) del grupo de los estreptococos viridans que no producen catalasa o coagulasa. Algunos estudios sugieren que los pacientes con empiema por *Streptococcus milleri* presentan con mayor frecuencia comorbilidades, como enfermedad maligna de base o diabetes mellitus^{89,90}, y la mortalidad en empiemas por este germen es superior a una quinta parte de los casos⁸⁹. Este comensal benigno de la flora orofaríngea normal, raramente está implicado en neumonías, y su frecuente presencia en los empiemas es intrigante. Se postula que el ambiente ácido e hipóxico de la cavidad pleural infectada, favorece la selección de gérmenes que crecen adecuadamente en estos ambientes, como el *Streptococcus milleri*³¹.

Otros factores a tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento antibiótico, deben ser la penetración de los antibióticos en la cavidad pleural, así como la presencia de insuficiencia renal o hepática. Tanto las penicilinas como las cefalosporinas muestran buena penetrancia en el espacio pleural y no es necesario administrar directamente antibióticos en el espacio pleural. Los aminoglucósidos deberían evitarse, por su mala penetrancia en el espacio pleural y porque pueden ser inactivos en presencia de LP acidótico⁵.

En ausencia de resultados microbiológicos, los antibióticos deberían ser elegidos para cubrir los organismos que más probablemente causan infección pleural. Hay un número considerable de combinaciones de fármacos y la elección del régimen terapéutico debe ser en base a si la infección es de adquisición en la comunidad u hospitalaria. La elección del régimen actual debería reflejar la política hospitalaria local. La BTS⁵ propone como tratamiento intravenoso las cefalosporinas de segunda generación, que cubren Gram positivos y negativos, asociadas a un fármaco que cubra anaerobios, como el metronidazol, ó

benzilpenicilinas asociadas a quinolonas, ó carbapenemes asociados a metronidazol. Como tratamiento oral, se propone amoxicilina-clavulánico asociado a metronidazol o clindamicina. En los empiemas adquiridos en el hospital, normalmente secundarios a neumonías nosocomiales, trauma o cirugía, los antibióticos deberían ser elegidos para cubrir gérmenes Gram positivos y negativos, y tanto aerobios como anaerobios. Los empiemas relacionados con trauma y postoperatorios, requieren cobertura antiestafilocócica. En caso de infección adquirida en el hospital con microbiología negativa, la BTS⁵ propone tratamiento intravenoso con piperacilina-tazobactam ó una cefalosporina de última generación o un carbapenem más metronidazol.

Hay evidencia de un papel probablemente sinérgico de los anaerobios con el grupo de *Streptococcus milleri* y los pacientes con estas infecciones mixtas tienen una más alta mortalidad por empiema⁹¹. Los pacientes con alergia a la penicilina pueden ser tratados solamente con clindamicina en monoterapia, o en combinación con una cefalosporina⁵. El cloranfenicol, los carbapenemes como el meropenem, las cefalosporinas de tercera generación, y las penicilinas antipseudomónicas, como la piperacilina tienen también una buena actividad anti-anaeróbica y pueden ser agentes alternativos⁹².

Los DP pueden ocurrir en pacientes con neumonía por legionela, y normalmente se auto resuelven. La legionela no obstante, ha sido referida raramente como causante de empiemas, y un macrólido debería añadirse únicamente en caso de sospecha. De igual forma, el DP puede ocurrir en el 5-20% de los pacientes con neumonía por micoplasma, pero éstos son normalmente derrames reactivos pequeños. La mayoría se resuelven con antibióticos apropiados, como un macrólido, pero deberían tomarse muestras de LP para descartar que el DP esté complicado⁵.

La duración del tratamiento para la infección pleural no ha sido valorada en detalle en los diferentes ensayos clínicos y es controvertida. El tratamiento antibiótico se continúa habitualmente durante varias semanas, basado en la experiencia del clínico en el manejo de esta y otras infecciones pleuropulmonares, como el absceso pulmonar. Pero si tenemos en cuenta que hay un drenaje pleural adecuado, un tratamiento largo quizás no sea necesario. Según las recomendaciones de la BTS⁵, el tratamiento alrededor de 3 semanas, es probablemente adecuado. Cuando se lleva a cabo un tratamiento prolongado, normalmente los antibióticos son cambiados a un régimen por vía oral, una vez que la fiebre y el síndrome séptico se han resuelto.

DRENAJE PLEURAL CERRADO

La primera consideración a tener en cuenta en el derrame pleural paraneumónico es la cuantía del derrame. Los derrames pequeños, de menos de 10 mm de grosor en la radiografía en decúbito, suelen resolverse sólo con antibióticos⁵. En el resto de los derrames pleurales paraneumónicos, se debe realizar una toracocentesis diagnóstica⁹³. En el caso de un DP de pequeño tamaño, en caso de fracaso de un intento de toma de muestras del LP o de inexperiencia del operador, una ecografía para guiar la punción puede ser útil y reducir el disconfort del paciente. Así como los ultrasonidos se usan preferentemente a la radiografía en decúbito en el Reino Unido, parece razonable observar cualquier derrame si el engrosamiento máximo es menor de 10 mm en la ecografía. Un aumento del tamaño del DP debería justificar una reevaluación y la recogida diagnóstica de muestras de LP si clínicamente está indicado⁵.

Desde que fue descrito por primera vez por Hipócrates, en el año 500 a.C., el empiema pleural ha sido tratado con drenaje pleural abierto hasta el siglo XIX, en que se describe por primera vez el drenaje pleural cerrado, aunque no se extiende en aquella fecha⁵. La colocación de un tubo de drenaje torácico se realiza normalmente de una de estas 3 formas: inserción del tubo bajo control radiológico, sin control radiológico, o al tiempo del desbridamiento quirúrgico.

Antecedentes

Es el método más común por el que han sido drenados los DP paraneumónicos en las décadas pasadas. El tubo de toracostomía debe ser colocado en una parte dependiente del derrame pleural, generalmente en la zona más declive⁹⁴.

En un meta-análisis⁹³ de 24 artículos sobre el manejo de los derrames pleurales paraneumónicos, el panel encontró que la mortalidad fue mayor en pacientes cuyo tratamiento inicial fue el no drenaje, la toracocentesis terapéutica o el tubo de toracostomía, comparado con aquellos que recibieron tratamiento inmediato con agentes fibrinolíticos, cirugía videotoracoscópica (VATS) u otros procedimientos quirúrgicos. Hubo un solapamiento en los intervalos de confianza del 95% de mortalidad para ambos grupos, pero no hubo solapamiento en la comparación del porcentaje de pacientes que precisaron una segunda intervención, a favor del grupo de tratamiento “más agresivo”, sobre los 3 primeros tratamientos, “menos agresivos”.

No hay evidencia controlada acerca del manejo óptimo de los drenajes, en cuanto al posible beneficio de los lavados o de la aspiración.

Indicaciones Y Contraindicaciones

Los DP paraneumónicos son exudados inflamatorios con predominio de polimorfonucleares. Los valores absolutos de proteínas no tienen valor para determinar la probabilidad de resolución espontánea del DP o la necesidad de tubo de drenaje torácico. El recuento de leucocitos en LP muestra una amplia variación entre los DP simples y los empiemas, y el predominio de linfocitos en un exudado eleva la posibilidad de malignidad o tuberculosis. Algunas colecciones no purulentas mostrarán evidencia bioquímica de infección y probablemente necesitarán tubo de drenaje torácico para la resolución de la sepsis. El desarrollo de acidosis en el DP asociado con un aumento de los niveles de LDH y un descenso en los de glucosa, son característicos y constituyen los criterios bioquímicos de infección pleural. Estos criterios bioquímicos fueron revisados en un meta-análisis⁹⁵ sistemático de los datos que justifican su uso. Este trabajo mostró que el pH del LP es el índice más útil que predice la necesidad de colocar un tubo de drenaje y que los niveles de LDH y glucosa no mejoran más allá la precisión diagnóstica.

Según el Consenso del American College of Chest Physicians (ACCP) de 2000⁹³, la presencia de pus franca en la toracocentesis o la presencia de un derrame que ocupe más de la mitad del hemitórax, con loculaciones, son indicativos de la necesidad de drenaje pleural. Un Gram positivo o cultivo positivo del líquido pleural, o un pH inferior a 7,20 se asocia a peores resultados y también son indicación de drenaje de la cavidad pleural^{93,96}. Un pH en torno a 7,20 fue identificado como el mejor indicador de la necesidad de drenaje torácico, mientras que estudios previos apoyaban un umbral de pH más bajo (en torno a 7). El incremento de mortalidad asociado con la mayor edad y la presencia de comorbilidad, deberían indicar un manejo más agresivo y la colocación más temprana de un tubo de drenaje. Los clínicos deberían saber que la lidocaína acidifica y puede disminuir el pH si se administra en gran cantidad o se toma en la misma jeringa usada para la anestesia local⁹⁷.

Los derrames paraneumónicos que no cumplen estos criterios de drenaje con tubo de tórax, deberían ser observados y es probable que se resuelvan únicamente con tratamiento antibiótico. De todas formas, en algunos pacientes con pH inicial superior a 7,20, puede no resolverse su síndrome séptico, y requerirán cirugía, incluso a pesar de tubo de drenaje torácico. Estos casos ocasionales confirman que, mientras que el pH del LP es específico para

predecir la necesidad de drenaje pleural, la sensibilidad es menor del 100% y no predice con exactitud la eventual necesidad de cirugía⁹⁸. Un curso clínico no satisfactorio indica la necesidad de tomar repetidas muestras de LP para su análisis y la posibilidad de precisar un tubo de drenaje. Cuando es necesaria la toracocentesis diagnóstica, es posible en el mismo acto drenar todo el derrame. En algunas ocasiones el derrame no vuelve a aparecer y no se precisan más actuaciones. Los derrames no purulentos sin acidosis pueden ser drenados con tubo de tórax si está indicado para beneficio sintomático⁵.

Calibre del drenaje pleural cerrado

No hay consenso sobre el tamaño óptimo del tubo de drenaje torácico⁵. Tradicionalmente, los tubos de drenaje torácico cerrado de pus de la cavidad pleural, se han realizado con drenajes de grueso diámetro y sin control radiológico⁹⁴. Más recientemente, han sido empleados los catéteres de pequeño diámetro, cuya inserción es más sencilla y son menos molestos para el paciente⁵. Estos catéteres son colocados normalmente bajo control radiológico, ya sea ecográfico o TAC. No hay ensayos controlados que comparen el uso de los tubos tradicionales de mayor grosor con los catéteres más pequeños y no hay consenso acerca del tamaño ideal del tubo de drenaje. La mayoría de los trabajos publicados son relativos a los catéteres finos colocados bajo control de imagen, y sugieren que se obtienen buenos resultados tanto como tratamiento primario como de rescate, cuando los tubos de grueso tamaño han fracasado. Los catéteres de 10-14F son en general los referidos en estas series, y tienen un bajo índice de complicaciones^{99,44}. Existe también un importante grupo de opinión que considera que los tubos gruesos son más eficaces para el drenaje de pus espesa, basados en la experiencia clínica. Son necesarios ensayos clínicos de buena calidad para aclarar el tamaño óptimo de los tubos de tórax.

Aunque se recomiendan tubos relativamente gruesos (28-36F) por la creencia de que los tubos más finos se obstruyen con el líquido espeso, tubos tan gruesos probablemente no son necesarios. En un estudio, 103 pacientes fueron tratados con drenajes tipo Malecot, de 8-12F vs 10-14F, insertados con la técnica de Seldinger, bien guiados por TAC o por ultrasonidos. Los catéteres pequeños sirvieron como tratamiento definitivo en el 78% de los pacientes (80/103), por lo que estos resultados son tan buenos como los referidos en otros trabajos con tubos más gruesos². Parece que es más importante el correcto posicionamiento del tubo que el grosor del mismo. Los tubos finos se colocaron bajo control de imagen (TAC o ecografía), mientras que los gruesos se colocaron sin control de imagen. Las ventajas de los

catéteres finos es que son más fáciles de colocar y menos dolorosos para el paciente. El éxito del drenaje pleural cerrado se pone de manifiesto por la mejoría clínica del paciente en las siguientes 24 horas. Si esta mejoría no se produce, hay que considerar que el drenaje no es satisfactorio, o que el tratamiento antibiótico es incorrecto. Un drenaje insatisfactorio se puede deber a que el tubo no esté bien colocado, a loculación del LP, o a una capa de fibrina en la pleura visceral que impida la re-expansión del pulmón subyacente. Si el drenaje es inadecuado se debe realizar una prueba de imagen (TAC o ecografía) para ver qué factor es el responsable².

Días de drenaje y criterios de retirada

Se recomienda que los tubos torácicos se dejen colocados hasta que el volumen del drenaje pleural descienda por debajo de 50 ml/24 horas y el líquido evacuado tenga un color amarillo claro. Un tubo torácico que deja de funcionar se debe retirar porque no tiene ninguna utilidad y puede ser vía de sobreinfección del espacio pleural¹⁰⁰.

Complicaciones

Las complicaciones más habituales del drenaje pleural son la obstrucción del tubo de drenaje, la salida accidental del mismo o el fracaso del drenaje. En el caso de una obstrucción del tubo de drenaje, se recomienda hacer un lavado del tubo con 20-50 ml de SF para asegurar su funcionalidad. Si persiste el escaso drenaje, debería realizarse una radiografía simple de tórax o un TAC para comprobar la posición del drenaje (evidencia C)⁵. Si persiste un drenaje escaso, debería realizarse alguna técnica de imagen para comprobar la posición y los acodamientos del tubo y para ver si existen loculaciones no drenadas. Los acodamientos pueden ocurrir a nivel de la piel en los drenajes finos, y pueden ser recolocados. Se han comercializado varios tipos de revestimientos que se usan con los drenajes finos, para disminuir la posibilidad de acodamientos y el porcentaje de salidas accidentales del tubo. Si el tubo permanece obstruido, se debe retirar y colocar un nuevo drenaje si está indicado.

El TAC de tórax con contraste es la técnica más útil en los pacientes donde falla el drenaje torácico, para ofrecer detalles anatómicos de las loculaciones y localizar un sitio adecuado para la colocación del drenaje. El engrosamiento pleural se observa en el TAC como una cubierta fibrinosa, que puede impedir la re-expansión del pulmón a pesar del drenaje adecuado de la cavidad pleural. El TAC con contraste no puede diferenciar con exactitud las fases tempranas de las tardías o fibrinopurulentas de la infección pleural, y el engrosamiento

pleural no parece predecir el resultado del tubo de drenaje. El engrosamiento pleural puede desaparecer a lo largo de varias semanas en los pacientes que no precisan cirugía. La calcificación residual, el engrosamiento de las estructuras extrapleurales y la fibrosis pleural pueden persistir mucho tiempo después del tratamiento del empiema. Tanto la ecografía como la radiografía simple de tórax pueden ser útiles en pacientes donde fracasa el drenaje⁵.

TRATAMIENTO FIBRINOLITICO

Antecedentes

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

De hecho, la primera publicación a este respecto fue realizada por Tillett y Sherry en 1.949¹⁰¹. Encontraron que la inyección intrapleural de estreptoquinasa (un fibrinolítico) y estreptodornasa (un DNasa), facilitaban el drenaje pleural en pacientes con empiemas. Sin embargo, los agentes utilizados entonces eran impuros y causaron reacciones adversas (tales como fiebre, malestar general y leucocitosis), y su uso no se extendió. El miedo injustificado a reacciones adversas sistémicas y la falta de ensayos clínicos controlados condujeron desafortunadamente al retraso en la compilación de una base de evidencia para el uso de esta modalidad de tratamiento durante muchos años. Numerosas series de casos y ensayos controlados han mostrado que la fibrinólisis intrapleural es segura, incrementa el drenaje y mejora la apariencia radiológica.

Los agentes más empleados son la estreptoquinasa (SK) y la uroquinasa (UK). Posiblemente la eficacia de ambos sea similar, aunque la posibilidad de reacciones alérgicas es mayor cuando se emplea la SK^{44, 94}. Estos agentes pueden administrarse diariamente o varias veces al día sin causar fibrinólisis sistémica. Su uso está contraindicado ante la presencia de una fístula broncopleurales.

Indicaciones Y Contraindicaciones

Las recomendaciones de la BTS⁵ establecen que los fibrinolíticos intrapleurales mejoran la evolución radiológica y podrían ser más beneficiosos en pacientes con alto riesgo

quirúrgico por edad avanzada o comorbilidades, aunque no se conoce con certeza su influencia en la mortalidad o en la necesidad de cirugía.

Los fármacos fibrinolíticos intrapleurales (SK 250.000 UI/12 horas ó UK 100.000 UI/24h durante 3 días) mejoran el resultado radiológico y la evidencia actual recomienda su uso (evidencia B).

Los pacientes que reciben SK intrapleural, deberían recibir una tarjeta de exposición, y deberían recibir UK ó activador tisular del plasminógeno para indicaciones posteriores (evidencia C).

Efectos Secundarios Y Reacciones Adversas

La mayoría de los efectos adversos descritos de los agentes fibrinolíticos intrapleurales son de causa inmunológica y ocurren con más frecuencia con la instilación intrapleural de SK. La fiebre es el efecto secundario más observado¹⁰², aunque es difícil cuantificar la frecuencia de forma fidedigna, ya que es también un síntoma relacionado con la propia enfermedad de base. La administración sistémica de SK genera una respuesta de anticuerpos sistémicos, que puede neutralizar la administración posterior de SK. Se desconoce si la administración intrapleural de agentes fibrinolíticos puede producir una respuesta similar, por lo que en ausencia de datos disponibles, la BTS⁵ aconseja tratar a estos pacientes como si hubieran recibido fibrinolíticos sistémicos, y la UK o el activador tisular del plasminógeno (TPA) vienen siendo usados en caso de que hubiera necesidad de emplearlos por un posterior infarto de miocardio o embolismo pulmonar.

Eficacia

Un estudio randomizado llevado a cabo por Davies et al¹⁰³, estableció que la fibrinólisis sistémica o las complicaciones de sangrado no ocurrían con la SK, y que los pacientes que recibieron SK drenaron significativamente más líquido pleural durante los días de tratamiento (n= 24; media 391 ml vs 124 ml, p< 0,001). Los pacientes que recibieron fibrinolíticos también mostraron una mejoría radiológica mayor al alta. Posteriormente, Bouros et al¹⁰⁴, demostraron que la UK es un fibrinolítico intrapleural seguro. El mismo grupo¹⁰², mostró en otro estudio que la SK y la UK fueron clínica y radiológicamente igual de efectivas como fibrinolíticos intrapleurales, y que la UK intrapleural disminuyó los días de hospitalización, la duración del drenaje pleural y el tiempo de desaparición de la fiebre.

Además, posteriormente también observaron que el efecto de la UK en el empiema es a través de la lisis de las adherencias pleurales, más que por el efecto del volumen instilado de UK y suero salino¹⁰⁵.

Lim y Chin¹⁰⁶ evaluaron la eficacia de 3 protocolos diferentes de tratamiento: el drenaje con tubo de tórax simple, el drenaje junto con la administración intrapleural de SK, y la administración de SK intrapleural junto con el drenaje quirúrgico precoz. En este estudio, no randomizado, prospectivo, de series controlado, encontraron que la duración media de la estancia y la mortalidad en los grupos de SK y drenaje quirúrgico precoz fue significativamente menor que con el tratamiento de drenaje pleural solo. Los autores de este trabajo concluyeron que el tratamiento empírico que combinaba la fibrinólisis intrapleural con la cirugía precoz resultaba en un menor tiempo de estancia hospitalaria y posiblemente redujese la mortalidad en pacientes con sepsis de origen pleural.

En cuanto al objetivo clínico más significativo de la fibrinólisis pleural, que es evitar la intervención quirúrgica, se han publicado en los últimos 10 años algunos estudios randomizados y controlados. Tuncozgur et al¹⁰⁷, encontraron una tasa de decorticación significativamente menor (60 vs 29%, $p < 0,01$) y menor duración de la hospitalización (14 vs 21 días $p < 0,01$) con UK que con placebo. En otro estudio llevado a cabo por Diacon et al¹⁰⁸, unicéntrico, randomizado, placebo-controlado, demostraron que el uso de SK intrapleural resultó en una resolución más rápida de la infección, reducción de la necesidad de cirugía (13,6% vs 45,5%, $p = 0,018$) y mejora de la evolución clínica en pacientes con derrames paraneumónicos complicados loculados y empiema.

El mayor estudio prospectivo, doble-ciego, controlado, acerca del papel de la SK intrapleural para el tratamiento de la infección pleural fue publicado en 2.005 (MIST1)¹⁰⁹. En este estudio, 454 pacientes con pus en la cavidad pleural, sepsis de origen pleural con un pH menor de 7,2 o invasión bacteriana de la cavidad pleural fueron randomizados a recibir SK intrapleural o placebo. Los pacientes incluidos tenían una edad media mayor que los incluidos en la mayoría de los estudios previos (edad media de 60 años), y tenían una alta prevalencia de comorbilidades. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en un grupo que recibió SK intrapleural (250.000 UI, 2 veces al día, 3 días) y en otro al que se le administró placebo. En este estudio no se obtienen diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a proporción de pacientes que requirieron drenaje quirúrgico, duración de la hospitalización, ni porcentaje de pacientes que murieron, grado de engrosamiento pleural en la radiografía de tórax y volúmenes pulmonares a los 3 meses de randomizados. Sin embargo, el diseño y la ejecución de este estudio han sido criticados, ya que habría varias razones para explicar esta

diferencia de resultados del MIST1 respecto a estudios previos y que hacen que éstos deban ser interpretados con cautela: los criterios de inclusión pueden ser cuestionables; no se analiza cuántos de estos derrames pleurales estaban multiloculados ni los resultados teniendo en cuenta este subgrupo; en el MIST1 se utilizaban tubos de drenaje pleural de calibre muy fino, de 12 Fr; la decisión de cirugía se llevó a cabo en base al criterio del médico, sin aplicar ningún algoritmo de manejo o protocolo estandarizado; la SK fue enviada a los 52 centros del estudio después de la randomización, y esto puede implicar un retraso en el inicio del tratamiento fibrinolítico; la duración del seguimiento en el MIST1 fue mayor (3 meses), lo que podría explicar las diferencias encontradas en cuanto a mortalidad.

Este estudio no demostró diferencias en mortalidad, necesidad de cirugía, resultados radiológicos, o días de hospitalización. Sin embargo, esto también es cuestionable, ya que los pacientes con comorbilidad importante que sobrevivieron más allá de 3 meses, fueron increíblemente excluidos del análisis. La mortalidad a los 3 meses tras la hospitalización por neumonía en personas de edad media y ancianos se relaciona generalmente más con un estado de salud frágil subyacente que con la severidad de la neumonía aguda¹¹⁰. No obstante, estas deficiencias no invalidan este amplio estudio randomizado, aunque sí conciernen a la validez de los resultados.

El segundo y más reciente gran estudio prospectivo fue llevado a cabo por Misthos et al¹¹¹. En su estudio se incluyeron pacientes con empiema y los pacientes fueron randomizados en un grupo manejado únicamente con tubo de drenaje pleural cerrado (grupo A, 70 pacientes) y en otro tratado con una combinación de drenaje pleural cerrado e instilación intrapleural de SK (grupo B, 57 pacientes), sin grupo placebo. El calibre de los drenajes pleurales fue de 28 a 32 Fr. Se usaron dosis de 250.000 UI de SK en 60 ml de suero salino, y en todos los casos se empleó desde el primer día de drenaje pleural, durante 3 días consecutivos, dejando el tubo pinzado durante 4 horas y posteriormente conectando a aspiración de pared a -20 cmH₂O. El éxito del drenaje pleural simple fue del 67%, mientras que en los que recibieron SK fue del 87,7% ($p < 0,05$) y la estancia hospitalaria fue significativamente más corta en el grupo de SK ($p < 0,001$). La mortalidad también fue significativamente más baja en el grupo de fibrinolíticos, aunque fue escasa en ambos grupos (3 pacientes en el grupo A, el 4,2% vs 1 paciente en el grupo B, el 1,7%). El porcentaje de pacientes que precisaron cirugía también fue significativamente menor en el grupo de fibrinólisis.

Tokuda et al¹¹², publicaron un metanálisis de los mayores estudios placebo-controlados de fibrinólisis intrapleural previo a la publicación del estudio de Misthos et al.

Aunque estaban dispuestos a demostrar una tendencia a mejorar la supervivencia y a disminuir la necesidad de cirugía, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

Por último, en la última revisión Cochrane de 2008¹¹³, donde se incluyen 7 estudios con un total de 761 pacientes, la única variable principal de evaluación consistente en todos los ensayos fue el fracaso de tratamiento, medido por la necesidad de intervención quirúrgica o la muerte. En los estudios donde los pacientes presentaron loculación o empiema no existió ninguna diferencia significativa en el riesgo de muerte con los fibrinolíticos (CR 1,08; IC del 95% de 0,69-1,68). Cuando el fracaso del tratamiento se consideró como intervención quirúrgica, los fibrinolíticos redujeron el riesgo de este resultado (CR 0,63; IC del 95% de 0,46 a 0,85). Los autores de esta revisión concluyen que el tratamiento fibrinolítico intrapleural otorga un beneficio significativo al reducir la necesidad de cirugía para los pacientes incluidos en la revisión, pero no en el estudio de Maskell. Los motivos de esta diferencia son inciertos. El análisis de subgrupos individual de los derrames loculados comprobados a partir de los datos disponibles en el metanálisis indica un posible beneficio general del tratamiento con fibrinolíticos, pero los resultados deben interpretarse con cautela, dado que los datos están incompletos y el beneficio no es significativo en el subgrupo de los ensayos de alta calidad. No se demostró que los fibrinolíticos intrapleurales aumenten de forma significativa los efectos adversos, pero el intervalo de confianza es demasiado amplio para excluir firmemente esta posibilidad.

La literatura actual, por lo tanto, anima al tratamiento fibrinolítico, pero no está establecido el beneficio para los objetivos primarios y de interés clínico: la mortalidad, el porcentaje de cirugía y la función pulmonar residual.

Por último, cabe destacar un trabajo de Rahman et al¹¹⁴ donde se ensayó en 210 pacientes con empiema por criterios microbiológicos o DPC con pH menor de 7,20, un tratamiento con activador tisular del plasminógeno (t-PA) y un DNA-asa. Se hicieron 4 brazos de tratamiento durante 3 días cada uno de ellos: en un grupo se empleó doble placebo, en otro t-PA y placebo, en otro DNA-asa y placebo y en el último grupo TPA asociado a DNA-asa. Se excluyeron del mismo a menores de 18 años, a todos los que hubieran recibido anteriormente tratamiento fibrinolítico, DNA-asa o ambos, a aquellos con hipersensibilidad conocida a alguno de los fármacos, los que coincidieron temporalmente con accidente cerebrovascular, traumatismo o hemorragia mayor, cirugía mayor en los 5 días previos, neumectomía previa en el mismo hemitórax de la infección, embarazadas y mujeres en

periodo de lactancia materna, y todos aquellos pacientes cuya expectativa de vida estimada fuera inferior a 3 meses.

Se observó que en el último grupo (t-PA y DNA-asa asociados) hubo una mejoría significativa de drenaje pleural, así como disminución de la estancia hospitalaria y de la necesidad posterior de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, estos tratamientos aislados, y no en combinación, no mostraron diferencias frente a placebo. Por tanto, se abre una nueva puerta en la actualidad a otros tratamientos fibrinolíticos que pueden conducir a mejorar la recuperación y disminuir la necesidad de cirugía e incluso la morbi-mortalidad de esta entidad patológica. No obstante, no hay que olvidar que estos tratamientos no se pueden emplear en todos los pacientes, ya que tienen también potenciales efectos secundarios importantes, fundamentalmente el sangrado.

TRATAMIENTO QUIRURGICO

Según las recomendaciones de la BTS⁵, se debe valorar el tratamiento quirúrgico en todos aquellos pacientes con fracaso de tratamiento médico con tubo de drenaje pleural, antibióticos y fibrinolíticos, o si persiste el estado de sepsis o una colección pleural no drenada, a pesar de los tratamientos anteriores, con un grado de evidencia C.

Dentro del tratamiento quirúrgico, están la videotoracoscopia (VATS), la decorticación pleural y el drenaje abierto. Se debe considerar una cirugía abierta cuando con el drenaje torácico por tubo de toracostomía o por VATS falla para el control de la sepsis de origen pleural. La decorticación puede ser necesaria para eliminar la pleura engrasada residual y restablecer la mecánica ventilatoria, pero este procedimiento se debe postergar al menos 6 meses después de la infección pleural¹¹⁵.

Aunque la VATS se introdujo en 1.991 e inicialmente no se consideraba apropiada para empiemas en fases avanzadas, en favor de la toracotomía, actualmente hay estudios que ponen en entredicho estos datos, y que incluso observan mejores resultados de la VATS no solo en esta patología, sino en multitud de patología torácica que previamente se trataban con toracotomía, tanto en la reducción del tiempo de intervención quirúrgico, como en la más temprana retirada del drenaje torácico, menor estancia hospitalaria y menor morbimortalidad¹¹⁶. Esto justifica la tendencia actual de intervención quirúrgica precoz con VATS en pacientes con empiema torácico y comorbilidad asociada, aunque indudablemente son necesarios ensayos clínicos que confirmen estos resultados.

Cabe destacar, que hay numerosos estudios donde la edad superior a 70 años se ha mostrado como un factor de riesgo independiente para la cirugía torácica en estos pacientes⁶⁶. Sin embargo, los avances en medicina permiten que la expectativa de vida sea cada vez mayor, y cada vez son más los pacientes con más de 70 años que precisan de una actitud quirúrgica, también en el ámbito de la cirugía torácica. Las mejoras de las técnicas quirúrgicas, así como el mejor manejo pre y post-operatorio de estos pacientes, han permitido en los últimos años mejorar los resultados de la toracotomía en estos pacientes. En un estudio retrospectivo a este respecto, Hsieh et al⁶⁹, observaron que la mortalidad a los 30 días en ancianos sometidos a cirugía torácica por infección pleural fue del 11,3%, lo que consideran una cifra aceptable, por lo que aconsejan que en caso de fallo de tratamiento médico inicial, la cirugía se contemple en estos pacientes como la segunda opción de tratamiento. Cuando analizaron por subgrupos, solo observaron una mortalidad muy alta en casos secundarios a neumonía necrotizante y absceso pulmonar, con una mortalidad en dicho subgrupo del 62,6%, y en pacientes que precisaron intubación y ventilación mecánica, con una mortalidad en estos casos del 44%.

En otro trabajo, de Huang et al¹¹⁷ analizaron de forma retrospectiva el papel del absceso pulmonar en los resultados de la cirugía torácica de los pacientes con empiema torácico, en un total de 259 pacientes adultos, con una edad media de unos 55 años. También observaron un aumento de la mortalidad a 30 días, de la estancia hospitalaria y de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos en pacientes con absceso pulmonar, con una *Odds Ratio* de 4,68, de tal forma que la mortalidad global fue del 7,3%, siendo del 6% en el subgrupo de pacientes que no presentaron absceso pulmonar, y del 23% en el subgrupo que sí lo presentaron ($p=0,004$).

PRONÓSTICO Y MORTALIDAD EN EL DERRAME PARANEUMÓNICO COMPLICADO Y EL EMPIEMA

Como se ha comentado anteriormente, la infección pleural es un problema conocido desde hace mucho tiempo, con la primera descripción hace unos 2.000 años, en la Antigua Grecia. Es una complicación frecuente de la neumonía, y se estima que solo en Estados Unidos y Reino Unido, la infección pleural afecta a más de 65.000 personas cada año. Además, su incidencia está aumentando en ambos países, tanto en niños como en adultos. La mortalidad global por esta patología está en torno al 10-20%. El drenaje pleural con instilación incluida de fibrinolíticos intrapleurales fracasa en aproximadamente un tercio de

los pacientes, que finalmente precisan drenaje quirúrgico. La estancia media hospitalaria es de 12 a 15 días, aunque un 25% de los pacientes permanece ingresado más de un mes. El coste del cuidado de cada paciente supone unos 5.000 dólares, y en total, 320 millones de dólares al año en Estados Unidos y Reino Unido juntos¹¹⁴.

A pesar de los potentes antimicrobianos de los que disponemos actualmente, así como del mejor acceso a los sistemas de Salud, de las mejores condiciones de vida, de estado nutricional de la población, y de las nuevas vacunas, y de que se esperaba que todo ello fuera en aras de disminuir la infección pleural, no solo todos estos factores han fracasado, sino que la infección pleural actualmente está re-emergiendo como un problema de salud a nivel mundial. La infección pleural (DPC y empiema) están aumentando en incidencia en todos los grupos etarios a nivel mundial, como así lo confirman varios estudios en Estados Unidos, Canadá, Europa y Asia¹¹⁸. Y no sólo eso, sino que la tasa de mortalidad por empiema está aumentando de forma alarmante, de forma que en Utah, la mortalidad por empiema fue 6 veces mayor en el periodo 2.000-2.004 comparado con el periodo 1.950-1.975.

Si a todo ello añadimos que el manejo de la infección pleural no está basado en la evidencia, y que ha sido aceptado por generaciones sin una adecuada crítica, la disección de la evidencia existente y la buena voluntad de cambiar este “saber convencional” en la práctica clínica de la infección pleural, parecen ser las armas necesarias para avanzar en esta patología. Aunque la práctica clínica en el manejo de esta entidad patológica difiere ampliamente de unas zonas a otras, hay dos pilares fundamentales de tratamiento: el control de la sepsis con antibióticos y eliminar la colección pleural infectada.

Incluso así, muchos de los datos de la penetrancia de los antibióticos en el espacio pleural provienen de estudios animales, o de series clínicas con escaso número de pacientes. Además, no se ha definido la penetración antibiótica en la pleura engrosada o en derrames loculados. Tampoco se ha estudiado la bioactividad de los antibióticos en el espacio pleural infectado, entre material purulento y pH ácido, y no se ha testado adecuadamente la posible utilidad de los antibióticos instilados directamente en el espacio pleural infectado.

En cuanto al drenaje de la cavidad pleural infectada, aproximadamente el 80% de los pacientes son tratados de forma exitosa con antibioterapia y tubo de drenaje pleural simple. Sin embargo, aún en muchos centros la cirugía es la primera opción de tratamiento, en sus distintas versiones, tanto la VATS como la toracotomía abierta, la decorticación y la ventana abierta de toracostomía. Existen 4 ensayos clínicos que comparan la VATS como primera

opción de tratamiento con la terapia “clásica” de tratamiento antibiótico y drenaje pleural con tubo de toracostomía, asociado o no a tratamiento fibrinolítico, tanto en niños como en adultos. Ninguno de ellos ha demostrado ventajas de la cirugía precoz en cuanto a morbi-mortalidad se refiere, y la cirugía tampoco está exenta de complicaciones, en especial está aumentando la neuralgia intercostal, que es un dato a tener en consideración¹¹⁸.

Otros aspectos a tener en cuenta y que deben ser estudiados adecuadamente son los fibrinolíticos intrapleurales, especialmente los nuevos fibrinolíticos tPA/DNA-asa y su posible papel en el tratamiento inicial o bien cuando éste haya fracasado. Igualmente, deben ser estudiadas otras técnicas encaminadas a la disminución de la carga bacteriana en el espacio pleural infectado. Así se han publicado series de casos que deben ser valorados para ensayos clínicos futuros, como los lavados intrapleurales con suero salino estéril a través del tubo de toracostomía, y la irrigación con diferentes antibióticos y antisépticos, entre ellos la povidona yodada, que también tiene un efecto de pleurodesis y puede esterilizar y obliterar la cavidad pleural¹¹⁸.

**JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.
HIPÓTESIS. OBJETIVOS**

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. HIPÓTESIS. OBJETIVOS

El espectro clínico de los empiemas ha ido variando en las últimas décadas, influenciado por varios factores.

En primer lugar, el perfil clínico de los pacientes es diferente, ya que con el aumento de la esperanza de vida cada vez los pacientes tienen una edad más avanzada. Cada vez, además, es mayor el número de pacientes inmunodeprimidos (pacientes con neoplasia, trasplantados, en tratamiento inmunosupresor por diversas patologías). El perfil de los empiemas es diferente en pacientes inmunodeprimidos, tanto en la microbiología, como en su presentación clínica, abordaje, evolución y aparición de complicaciones.

En segundo lugar, a lo largo del tiempo se ha ido produciendo un cambio en la microbiología de los empiemas, hace unos años eran más frecuentes los gérmenes aerobios Gram positivos y la tendencia actual parece ser que se observan más aislamientos por gérmenes Gram negativos.

Por último, otro factor a destacar en las últimas décadas, es un enfoque terapéutico más agresivo en el momento actual comparado con el que se tenía hace unos años, con un empleo más generalizado del drenaje pleural, el uso precoz de fibrinolíticos intrapleurales y otras técnicas como la videotoracoscopia.

HIPÓTESIS

Para la elaboración del estudio hemos establecido como hipótesis de trabajo que el perfil clínico, bacteriológico y de manejo terapéutico de los empiemas ha variado en las últimas décadas, de tal manera que su estudio puede tener interés, ya que el tratamiento antibiótico empírico puede ser diferente (en tanto en cuanto la etiología es distinta), así como otras modalidades de tratamiento (fibrinolítico, cirugía, etc.). Derivado de todo lo anterior, puede haber variado a su vez la morbimortalidad derivada de esta patología.

Asimismo, el estudio de los derrames pleurales paraneumónicos complicados (DPC) y de los empiemas en pacientes con características especiales, como pacientes con cirrosis hepática, pacientes VIH y pacientes ancianos, permiten establecer subgrupos presuntamente diferentes en cuanto a la etiología la presentación clínica y el tratamiento. El estudio de la frecuencia exacta de efectos secundarios y de complicaciones del tratamiento fibrinolítico, así como su utilidad en el tratamiento y en la resolución de los DPC y de los empiemas es un tema poco conocido a pesar de que su uso se ha extendido rápidamente.

OBJETIVOS

Los principales objetivos del estudio son:

1º Conocer la incidencia, y las características de los DPC y empiemas en el Área Sanitaria Sur de Sevilla (Área Sanitaria del Hospital de Valme) en los últimos 20 años.

2º Comparar todas las características de los mismos en dos periodos diferentes de tiempo, para lo que dividimos arbitrariamente todos los casos registrados en un periodo antes del año 2.000 y en otro del año 2.000 en adelante.

3º Observar si hay diferencias entre los dos grupos de tiempo en cuanto a las características del huésped (edad, hábitos tóxicos, factores de riesgo y comorbilidad).

4º Analizar la etiología de las infecciones pleurales en ambos periodos de tiempo, ya que ha habido cambios en el huésped y presumiblemente en la etiología. Conocer si ha habido cambios en la sensibilidad antibiótica a lo largo de ambos periodos.

5º Conocer las posibles diferencias en el tratamiento recibido por los pacientes en ambos periodos, tanto en la demora del drenaje como en la instilación de fibrinolíticos pleurales, y la incidencia de efectos adversos asociados a cada tratamiento, así como su influencia en la curación y en la morbi-mortalidad. Evaluar si la ausencia de drenaje pleural se asocia a mayores complicaciones, peor pronóstico y mayor mortalidad en los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo, de todos los casos recogidos según el departamento de Documentación Clínica de nuestro hospital, de empiemas o de DPC, desde el 1 de enero de 1.985 hasta el 31 de diciembre de 2.008.

3.2. Población de estudio

Se incluyen 417 pacientes, con diagnóstico de Empiema o de derrame pleural paraneumónico complicado (DPC), por los Servicios de Neumología, Digestivo, Medicina Interna e Infecciosos del Hospital Universitario de Valme, perteneciente al Área Sanitaria Sur de Sevilla, cuya cobertura es de 380.000 habitantes, con nivel del estudio intrahospitalario. Todos los sujetos eran mayores de 18 años y tenían diagnóstico de derrame pleural con datos bioquímicos/microbiológicos de empiema o DPC.

3.3. Diseño del estudio

Criterios de inclusión

El principal criterio de inclusión fue la presencia de DP complicado o empiema. Para el diagnóstico de empiema o DPC se usaron 3 criterios: el cultivo o la tinción de Gram positiva en el líquido pleural; el aspecto macroscópico purulento del LP y/o criterios bioquímicos del líquido pleural, con bajo pH o glucosa (glucopleura < 40 mg/dl, o pH < 7,10). Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con derrame pleural paraneumónico no complicado o con derrame pleural de otra etiología.

Realizamos arbitrariamente una clasificación en tres grupos: el grupo A serían aquellos líquidos con aspecto no purulento, microbiología negativa y criterios bioquímicos de consumo de glucosa o bajo pH; el grupo B correspondería a los líquidos pleurales con aspecto no purulento y microbiología positiva; y por último, el grupo C, todos aquellos líquidos pleurales con aspecto purulento, independientemente de la microbiología posterior del líquido pleural.

Se incluyeron todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y en los que se tenía acceso a los datos de la historia clínica. El tratamiento de los pacientes no se vio

modificado por la realización del estudio, al tratarse de un estudio retrospectivo. Se rellenó un protocolo específico de recogida de datos en todos los casos, que incluía los datos demográficos de filiación, sexo, edad, fecha de ingreso y de alta hospitalaria, de exitus (en su caso) y datos clínicos y radiográficos (radiografía simple de tórax y tomografía computarizada), valorando la localización del derrame, la disposición (libre o loculada), la extensión, la afectación parenquimatosa y la cavitación. Se consideró bacteriemia cuando se aisló un germen en más de 2 hemocultivos. Se anotaron los días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario, los días desde el ingreso hasta la colocación del drenaje pleural, los días de drenaje, el uso de fibrinolíticos y el volumen de drenaje total, así como el éxito de cada procedimiento (mejoría clínica o radiológica en las 24-48 horas siguientes) y los días de hospitalización, las complicaciones y los resultados. Los criterios de colocación, y de retirada de los drenajes pleurales se ajustaron a las guías existentes, de tal manera que el drenaje se mantuvo hasta que el débito fue inferior a 50 ml/día y la mejoría radiológica fue significativa. Se aplicó tratamiento fibrinolítico intrapleural en aquellos casos con colección persistente con drenaje inadecuado por tubo de toracostomía, con estreptoquinasa (SK) (250.000 UI/día) o con urokinasa (UK) 100.000 UI/día), hasta que se produjo la resolución radiológica completa. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron estudiados hasta la resolución del cuadro o el éxitus, en su caso. Los médicos participantes en el estudio eran todos pertenecientes al Servicio de Neumología del Hospital de Valme.

3.4. Variables del estudio

Variables demográficas

Las variables demográficas fueron la edad y el sexo.

Variables de comorbilidad

La comorbilidad que se consideró en el estudio es la que evalúa el PSI (pneumonia severity index) de forma retrospectiva. Esta escala incluye los siguientes ítems y los criterios precisos para cumplirlos: enfermedad neoplásica (que se define como cualquier cáncer, excepto el de piel, que estuviera presente en el momento del diagnóstico o fuera diagnosticado en el año siguiente a la neumonía); enfermedad hepática, que se define como cualquier diagnóstico clínico ó histológico de cirrosis u otra enfermedad hepática crónica como hepatitis crónica activa; insuficiencia cardiaca, que se define como disfunción sistólica ó diastólica documentada por la historia, la exploración física, radiografía de tórax,

ecocardiografía, gammagrafía cardíaca ó ventriculografía del ventrículo izquierdo; enfermedad cardiovascular, que se define como diagnóstico clínico de accidente vascular cerebral o accidente isquémico transitorio documentado por resonancia magnética nuclear o tomografía computarizada; y enfermedad renal o valores de urea y creatinina sanguínea anormales documentadas en la historia clínica, sin incluir a los pacientes en diálisis, (que se consideró un criterio de exclusión) y algunos nuevos que hemos considerados como otras comorbilidades asociadas (diabetes, alcoholismo, tabaquismo activo, ingesta de esteroides y tratamiento inmunodepresor), presencia de leucocitosis o leucopenia, hallazgos radiográficos (cavitación, afectación mayor de un lóbulo o bilateral), información microbiológica e información sobre la evolución, necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, o ventilación mecánica y tipo (invasiva o no) y, en los casos de fallecimiento, su causa fundamental, relacionada o no con el DPC o el empiema. En casos de pacientes VIH positivo, se incluyeron los factores de riesgo de infección por VIH y los síntomas, así como los años desde el diagnóstico, el estadio de la infección VIH, el diagnóstico de SIDA, análisis sanguíneos (incluyendo el recuento de leucocitos CD4+) en los 3 meses anteriores o posteriores al ingreso hospitalario.

Variables de presentación clínica y etiología

La presentación clínica incluía síntomas como fiebre, tos, expectoración, expectoración hemoptoica, dolor torácico, disnea, síntomas de sepsis, astenia, anorexia, pérdida de peso, y otros, shock séptico. El concepto de shock séptico que hemos tomado es el establecido por el consenso del Colegio Americano de Médicos del Tórax y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos en 1.992¹¹⁹.

La etiología infecciosa se consideró nosocomial si los síntomas aparecían durante una estancia en el hospital o en una unidad de cuidados crónicos ó en los cuatro días siguientes al alta. El resto de los casos eran considerados como adquiridos en la comunidad.

El diagnóstico etiológico de neumonía neumocócica se basaba en la presencia de neumonía y en el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en broncoaspirado (BAS), sangre, líquido pleural o líquido cefalorraquídeo (LCR) o en la positividad del antígeno de neumococo en orina (aunque esta última prueba solo se introdujo en nuestro hospital a partir del año 2.000). El resto de los diagnósticos etiológicos eran realizados de acuerdo con las guías clínicas, fundamentalmente por aislamiento microbiológico de distintas muestras biológicas

(BAS, aspirado traqueal, cultivo de líquido pleural, hemocultivos y punción-aspirado pulmonar transtorácica).

Todos los pacientes se sometieron a todas las pruebas diagnósticas que su médico responsable consideró oportuno, según la gravedad del proceso para llegar al diagnóstico etiológico, en caso de considerarlo necesario. En todos los casos se realizó toracocentesis diagnóstica, para poder obtener muestras de líquido pleural y poder ser diagnosticados de DPC o empiema. En todos los casos, se obtuvieron muestras de LP en condiciones anaerobias para su procesamiento gasométrico y microbiológico adecuados.

Variables microbiológicas

Se analizaron todos los casos de aislamiento microbiológico positivo o diagnóstico microbiológico.

Variables de tratamiento y evolución

El tratamiento antibiótico empleado, así como el tratamiento con drenaje pleural, y el tratamiento fibrinolítico fueron analizados en todos los casos.

Igualmente se analizaron las posibles complicaciones, derivadas de la propia enfermedad o de alguno de sus tratamientos; así como el resultado final (curación, éxitus) y las posibles secuelas (engrosamiento pleural, etc.). La variable principal del estudio fue el análisis de la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad debida al DPC o empiema.

3.5. Estudio estadístico

Las variables cualitativas se expresan como porcentajes y valores absolutos. Las variables cuantitativas se expresan como medias o rangos y porcentajes. Las variables categóricas o cualitativas se compararon utilizando la Chi-cuadrado o el test de Fisher y se expresó como *Odds ratio* e intervalo de confianza del 95% (OR, IC95%). Las variables continuas se compararon mediante el test de Wilcoxon. La principal variable del estudio fue el análisis de la mortalidad por DPC o empiema. Se excluyeron del análisis los episodios de DPC o empiema sucesivos en el mismo paciente, en caso de presentarse, por considerarlos parte del mismo episodio. Los análisis se hicieron mediante el paquete estadístico SPSS versión 15.0 para Windows®. A menos que se especifique otra cosa, se considera diferencia

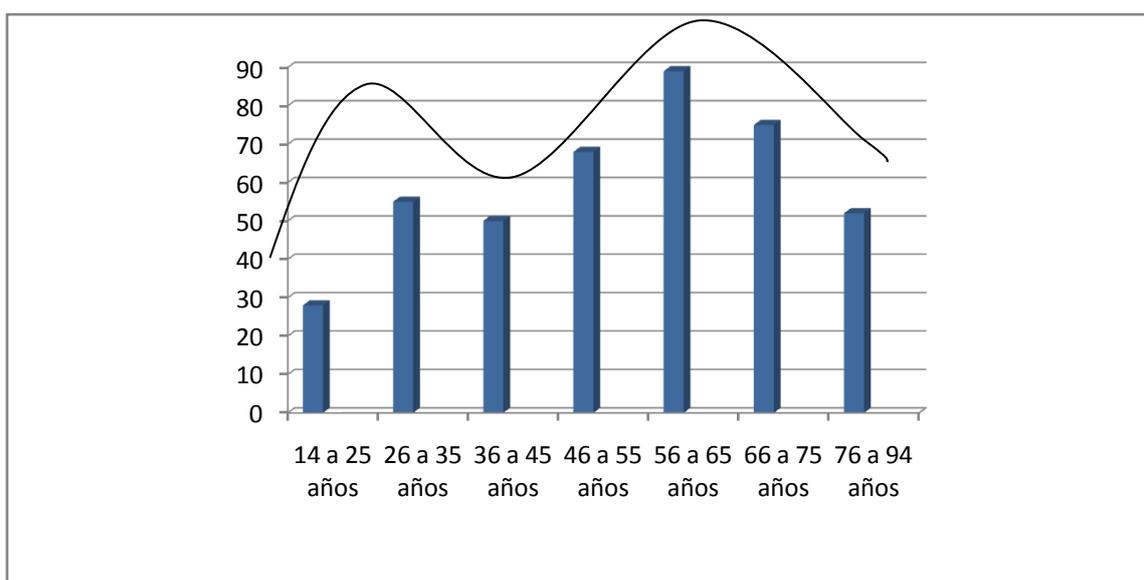
estadística los valores de p menores de 5% (dos colas). Posteriormente se hizo un análisis multivariante utilizando un procedimiento de regresión logística, en el que la variable dependiente es la presencia de empiema (sí/no), y considerando como variables independientes las que hayan sido significativas en el análisis univariante.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Se incluyen de forma retrospectiva, todos los casos que ingresaron consecutivamente, desde el 1 de enero de 1.985 hasta el 31 de diciembre de 2.008, diagnosticados de derrame pleural paraneumónico complicado (DPC) y empiema según el Servicio de Documentación Clínica del hospital, registrados en los Servicios de Neumología, UCI, Medicina Interna e Infecciosos y Digestivo.

Esto supone un total de 417 pacientes, con una edad media de 54 años (rango 14-94 años). El 82,3% (343 pacientes) fueron hombres, frente al 17,7% (74 pacientes) que fueron mujeres. Si observamos la distribución por edad, reflejada en la figura 1, podemos apreciar que existen dos picos de frecuencia, uno en torno a los 30 años y otro en torno a los 60 años. La edad media de los pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA, fue de 29 años (rango 20-41). El 74% (309) de los casos fueron empiemas, y el 26% restante fueron derrames paraneumónicos complicados (DPC).



4.1. Etiología y factores predisponentes

La etiología más frecuente la infección pulmonar, con 267 pacientes (64%), no se pudo determinar en 58 pacientes (13,9%) que se consideraron idiopáticos. La adquisición era comunitaria en el 83,9% de los casos (350 pacientes), mientras que en el resto fue nosocomial. Las causas de etiología conocida vienen detalladas en la tabla 2.

Tabla 2. Etiología de los DPC y Empiemas.

| Etiología | n | (%) |
|---------------------------|------------|------------|
| Neumónica | 252 | 60,4 |
| Neumónica-TBC | 15 | 3,5 |
| Sepsis infradiafragmática | 22 | 5,3 |
| Embolismos sépticos | 18 | 4,3 |
| Manipulación esofágica | 18 | 4,3 |
| Post-toracotomía | 17 | 4 |
| Manipulación pleural | 14 | 3,4 |
| Extensión directa | 3 | 0,7 |
| Desconocida | 58 | 13,9 |
| TOTAL | 417 | 100 |

El 80,5% de los pacientes (336 casos) tenía algún factor predisponente o enfermedad importante de base. El factor predisponente más frecuente fue el etilismo, presente en el 27% (113 casos) de los pacientes, seguido de la presencia de neoplasia activa (23,3%, 97 casos), la EPOC (22,8%, 95 casos) y la diabetes (18,9%, 79 casos). Analizado por pacientes, el 20,6% no tenía ningún factor predisponente (86 pacientes), el 52,2% (218 pacientes) presentaba uno, el 18,4% (77 pacientes) presentaba dos, el 4,7% (20 pacientes) presentaba tres, y el 3,7% (16 pacientes) presentaba 4 ó más factores predisponentes. Los factores predisponentes recogidos, vienen detallados en la tabla 3. El 29,5% (123) de los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo al diagnóstico.

Se observaron algunas diferencias estadísticamente significativas entre los dos sexos. El sexo femenino se asoció de forma estadísticamente significativa a la adquisición del empiema por sepsis infradiafragmática, de tal forma que la sepsis infradiafragmática fue la causa del empiema en el 12% (9/74) de las mujeres (vs 3,8% (13/343) de los hombres; (p= 0,003; IC 95% 1,44 a 8,56). Por otra parte, el sexo masculino se asoció de forma estadísticamente significativa a la EPOC (p< 0,0001), de forma que de los 95 pacientes con EPOC, solo 2 fueron mujeres. Por otra parte, el etilismo activo fue significativamente más prevalente entre los hombres (p< 0,0001), con 108 de los 113 casos recogidos, es decir, el

95,5%. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre sexos en los pacientes con cirrosis hepática.

Por último, aunque no hubo diferencias significativas entre sexos en cuanto a la neoplasia activa como factor predisponente de empiema, sí que las hubo en el caso del cáncer de pulmón, que fue significativamente mayor en el sexo masculino ($p= 0,003$), con el 97,8% (45/46) de los casos registrados.

Tabla 3. Factores y enfermedades predisponentes en la muestra global.

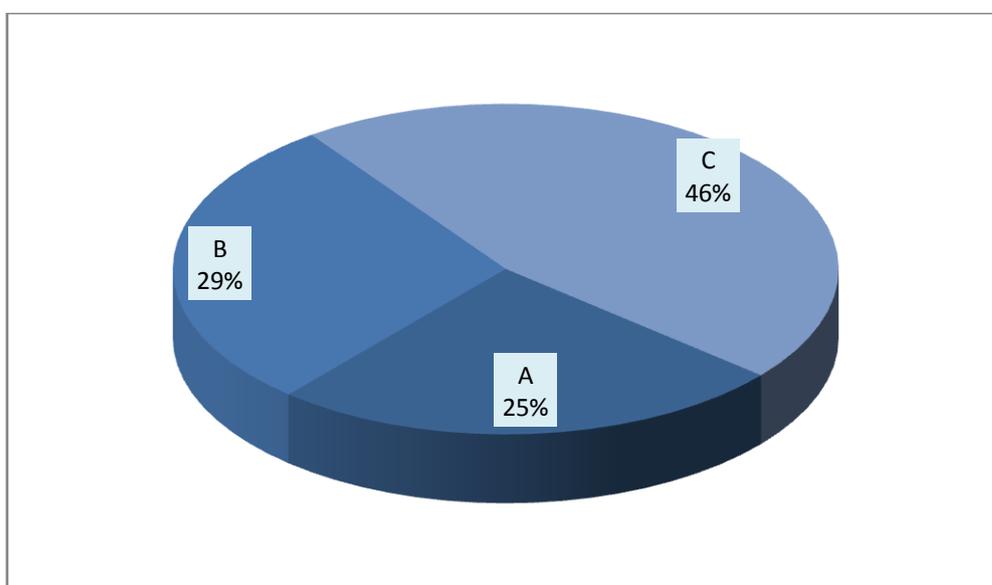
| Factores predisponentes | n | % |
|--------------------------------|----------|----------|
| Etilismo | 113 | 27,1 |
| Neoplasia activa | 97 | 23,3 |
| Cáncer de pulmón | 46 | 11 |
| EPOC | 95 | 22,8 |
| Diabetes | 79 | 18,9 |
| Aspiración | 12 | 30,5 |
| Enfermedad cardiológica | 50 | 12 |
| ADVP | 45 | 10,8 |
| SIDA | 42 | 10,1 |
| Cirrosis hepática | 39 | 9,4 |
| Intervención quirúrgica | 44 | 10,6 |
| Malnutrición | 44 | 10,6 |
| Manipulación pleural | 32 | 7,7 |
| Manipulación esofágica | 20 | 4,8 |
| Bronquiectasias | 29 | 7 |

4.2. Características del líquido pleural

El 46% (192) de los líquidos pleurales fueron de aspecto macroscópico purulento, frente al 54% (225), cuyo aspecto fue no purulento.

De acuerdo a la clasificación en grupos, el 25% (105) eran líquidos pleurales no purulentos con microbiología negativa pero con criterios bioquímicos de glucosa y/o pH bajos o grupo A. El 29% (120) eran líquidos pleurales no purulentos con microbiología positiva o grupo B y el 46% (192) eran líquidos pleurales con aspecto claramente purulento o grupo C. En la figura 2 se pueden ver representados.

Figura 2. Distribución por grupos de los líquidos pleurales en la muestra global.



Se recogió el valor de pH en LP en 303 casos. El valor medio de pH del líquido pleural fue de 6,81 (rango 6 a 7,42), estando en la mayoría de los casos entre 6,5 y 7. El valor de glucosa en LP se obtuvo en 317 casos, y su valor medio fue de 40 mg/dl. En casi la mitad de los casos (157/317) la glucopleura no superaba los 40 mg/dL.

La distribución de los valores de pH y glucosa en líquido pleural se muestra en las figuras 3 y 4 respectivamente.

Figura 3. Valores de pH en líquido pleural.

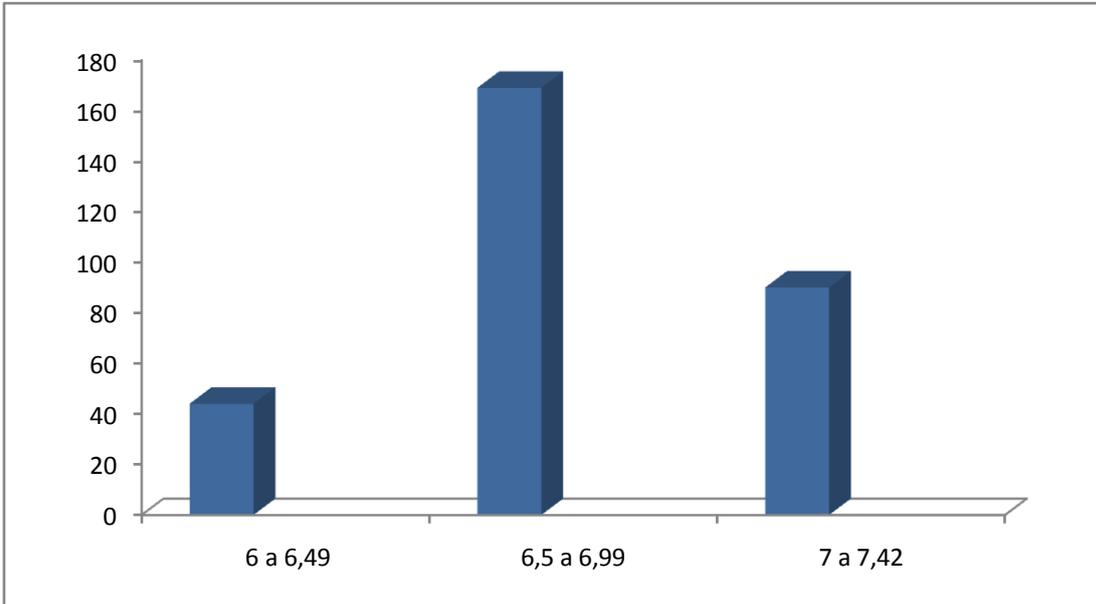
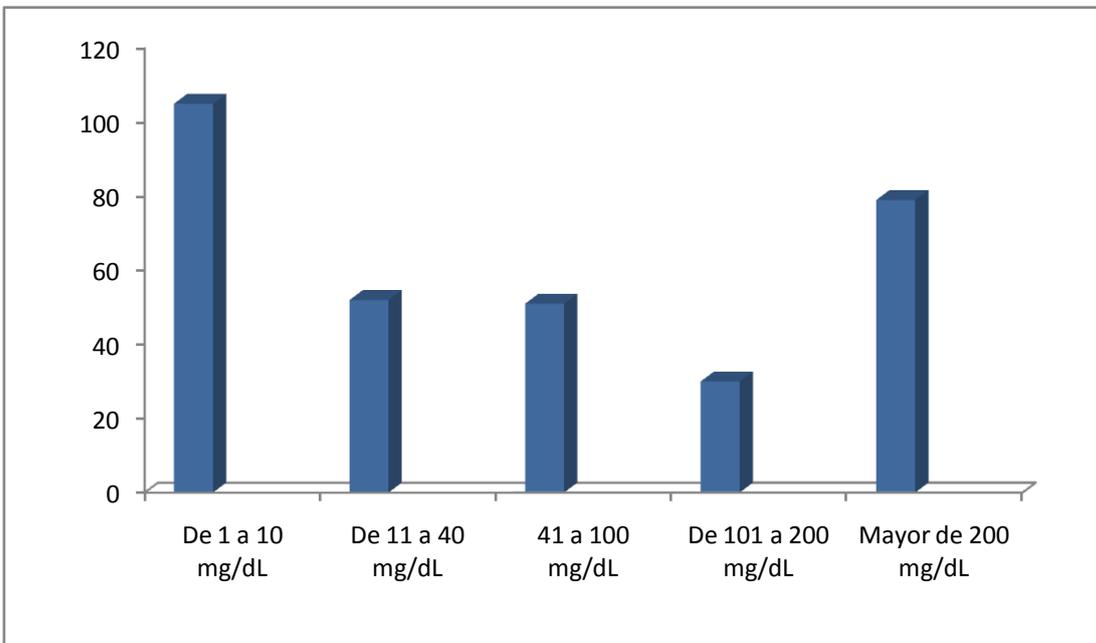


Figura 4. Valores de glucosa en líquido pleural.



4.3. Clínica

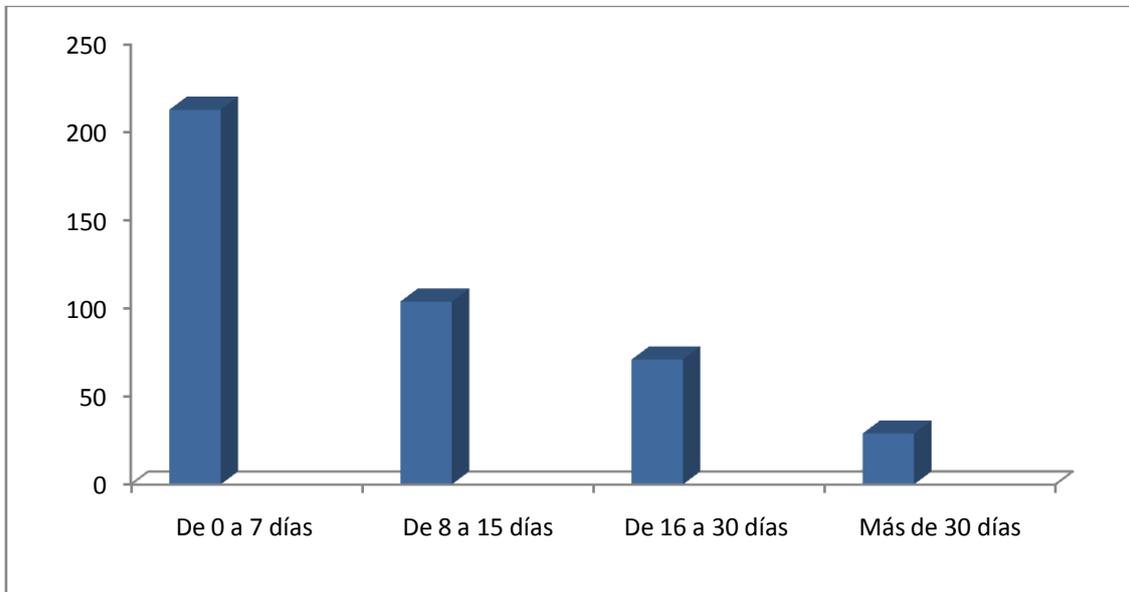
El síntoma más frecuente fue la fiebre en el 76% de los casos (317), seguido de dolor torácico (312 casos, 75%), tos (226 casos, 54%), disnea (180 casos, 43%) y expectoración (159 casos, 38%). Otros síntomas incluyeron la astenia (113 casos, 27%), anorexia (110 casos; 26,3%), asociada en muchos casos a la astenia; pérdida de peso (58 casos; 13,9%) y expectoración hemoptoica o hemoptisis franca (57 casos; 13,6%). En 25 pacientes (5,9%), el debut fue un shock séptico. En la tabla 3 están esquematizados los síntomas por orden de frecuencia.

Tabla 4. Síntomas de debut en la muestra global.

| Síntoma | n | % |
|-----------------|-----|------|
| Fiebre | 317 | 76 |
| Dolor torácico | 312 | 75 |
| Tos | 226 | 54 |
| Disnea | 180 | 43 |
| Expectoración | 159 | 38 |
| Astenia | 113 | 27 |
| Anorexia | 110 | 26,3 |
| Pérdida de peso | 58 | 13,9 |
| Hemoptisis | 57 | 13,6 |
| Shock séptico | 25 | 5,9 |

El tiempo medio de evolución desde la aparición de los síntomas hasta la fecha de consulta fue de 13,8 días (rango de 0 a 180 días); mediana 7 días; (RI 25-75%: 4 a 15 días).

Figura 5. Tiempo medio de evolución de los síntomas en la muestra global.



4.4. Radiología

Dado que en muchos casos la etiología fue neumónica, existía alteración en la radiografía de tórax a nivel del parénquima pulmonar en el 66,4% de los casos (277). La afectación parenquimatosa pulmonar abarcaba más de un lóbulo o era bilateral en el 28% (78/277) de los casos y se manifestaba como un infiltrado parenquimatoso. En el 10% (42 casos) existía además una cavitación. El lóbulo más frecuentemente afectado era el lóbulo inferior derecho (LID), en 145 casos (52%), seguido del lóbulo inferior izquierdo (LII), en 96 casos (34,6%), lóbulo superior derecho (LSD) en 40 casos (14,4%), lóbulo medio (LM), en 30 casos (10,8%), lóbulo superior izquierdo (LSI), en 22 casos (7,9%) y por último, la localización menos frecuente, fue la llingula, en 13 casos (4,6%).

El derrame pleural se localizó en el hemitórax derecho en el 56,8% (237 pacientes), y bilateral tan solo en el 2,2% de casos (9 pacientes). La morfología del derrame pleural presentaba una disposición de líquido libre en la radiología de tórax en 68 pacientes (16,3%); Aproximadamente, el 45% (189 casos) de los derrames estaba encapsulado. En el 21% de los casos (88 pacientes) aparecía hidroneumotórax. La cuantía del derrame fue de aproximadamente un tercio de hemitórax en 176 casos (50,2%), mientras que en el resto de los casos ocupaba algo más de la mitad del hemitórax.

4.5. Microbiología de los líquidos pleurales

Fue posible establecer el diagnóstico microbiológico en el 71,4% (298 casos). Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron los aerobios (51,7%), con un total de 216 casos; en 181 de estos líquidos pleurales se aisló un único germen y en 35 se aisló más de un germen. En el 10% (42 casos) se aisló flora mixta formada por gérmenes anaerobios y aerobios y en el 7,4% (31 casos) se aislaron exclusivamente gérmenes anaerobios, en 11 de los cuales se aisló más de un germen anaerobio. La frecuencia de aislamiento por grupos bacteriológicos viene recogida en la tabla 5.

El germen aerobio más frecuentemente aislado fue el *Streptococcus pneumoniae* (53 casos), que supone el 20,1% del total de los aislamientos positivos de gérmenes aerobios (263 aislamientos de gérmenes aerobios). El segundo germen aerobio en frecuencia de aislamientos fue el *Staphylococcus aureus* (37 aislamientos, el 8,9% del total), seguido de *Streptococcus intermedius*, con 22 aislamientos (8,3% del total), de *Streptococcus viridans* (20 aislamientos; 7,6%), de *Escherichia coli* (18 aislamientos; 6,8%), de *Pseudomonas aeruginosa* (15 aislamientos; 5,7%), de *Haemophilus influenzae* (12 aislamientos; 4,5%), y otros estreptococos. El aislamiento de gérmenes Gram negativos aerobios fue del 22% (92 casos). En la tabla 6 se detallan los distintos aislamientos microbiológicos de los gérmenes aerobios aislados.

Tabla 5. Diagnóstico microbiológico de los Derrames pleurales.

| Diagnóstico microbiológico | n | % |
|------------------------------|------------|------------|
| Aerobio | 216 | 51,7 |
| Aerobio-TBC, mixto-TBC, TBC | 8 | 1,9 |
| Mixto | 42 | 10,1 |
| Anaerobio | 31 | 7,4 |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1 | 0,2 |
| Negativo | 119 | 28,5 |
| TOTAL | 417 | 100 |

En lo referente al aislamiento de gérmenes anaerobios, fue del 17,7% del total (74 aislamientos de 417 pacientes). Los anaerobios más frecuentemente aislados fueron los *Peptostreptococcus* (21 aislamientos), seguidos de *Prevotella spp.* (19 aislamientos), *Bacteroides spp.* (16 aislamientos, de los que solo 2 fueron resistentes a penicilina), *Fusobacterium spp.* (13 aislamientos), *Gemella spp.* (10 aislamientos), y otros. En la tabla 7 se detallan los aislamientos de gérmenes anaerobios por grupos y por frecuencia de aislamiento microbiológico. Los gérmenes anaerobios estuvieron asociados de forma estadísticamente significativa a la aspiración como factor predisponente o etiológica del cuadro ($p < 0,0001$), de tal forma que, en el 39,7% de los pacientes con aislamiento de anaerobios, estuvo presente la aspiración como factor predisponente o causal, con un intervalo de confianza del 95% de 2,9 a 9,4 veces mayor riesgo de anaerobios en sujetos con antecedente de aspiración. En la figura 6 se refleja la distribución de la microbiología de los empiemas en la muestra global.

Figura 6. Distribución de los aislamientos microbiológicos.

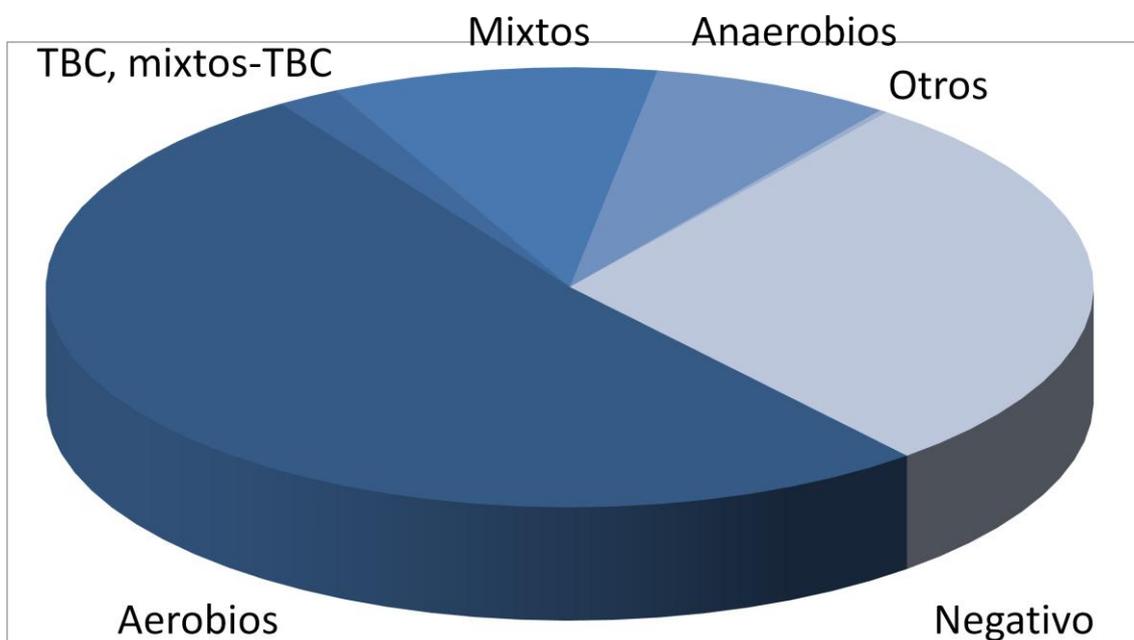


Tabla 6. Aislamiento de gérmenes aerobios.

| Germen aerobio | n | % |
|---|----------|----------|
| Cocos Gram positivos | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 53 | 20,1 |
| Otros estreptococos | | |
| <i>Streptococcus intermedius</i> | 22 | 8,3 |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 20 | 7,6 |
| <i>Streptococcus faecalis</i> | 11 | 4,1 |
| <i>Streptococcus constellatus</i> | 10 | 3,8 |
| <i>Streptococcus spp</i> | 8 | 3 |
| <i>Streptococcus β-hemolítico grupo B</i> | 7 | 2,6 |
| <i>Streptococcus anginosus</i> | 7 | 2,6 |
| <i>Streptococcus sanguis</i> | 6 | 2,2 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 4 | 1,5 |
| <i>Streptococcus salivarius</i> | 3 | 1,1 |
| <i>Streptococcus acidominimus</i> | 3 | 1,1 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 3 | 1,1 |
| <i>Streptococcus mitis</i> | 3 | 1,1 |
| <i>S. betahemolítico grupo C</i> | 2 | 0,7 |
| <i>Streptococcus oralis</i> | 1 | 0,3 |
| <i>Staphylococcus</i> | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 37 | 8,9 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1 | 0,3 |
| <i>S. coagulasa negativo</i> | 4 | 1,5 |

| Bacilos Gram negativos | | |
|---|----|-----|
| <i>Familia Enterobacteriaceae</i> | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 18 | 6,8 |
| <i>Salmonella grupo D</i> | 1 | 0,3 |
| <i>Morganella morganii</i> | 2 | 0,7 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 7 | 2,6 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 6 | 2,2 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 2 | 0,7 |
| <i>Klebsiella ozaenae</i> | 1 | 0,3 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 4 | 1,5 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 1 | 0,3 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 4 | 1,5 |
| <i>Serratia spp.</i> | 1 | 0,3 |
| <i>Citrobacter diversus</i> | 1 | 0,3 |
| <i>Citrobacter spp.</i> | 1 | 0,3 |
| <i>Otros</i> | | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 12 | 4,5 |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> | 3 | 1,1 |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i> | 1 | 0,3 |
| <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> | 1 | 0,3 |
| <i>Eikenella corrodens</i> | 2 | 0,7 |
| <i>Pseudomonas pickettii</i> | 1 | 0,3 |
| <i>Pseudomonas cepacia</i> | 1 | 0,3 |
| <i>Xantomona maltophila</i> | 2 | 0,7 |
| <i>Aeromonas hydrophila</i> | 1 | 0,3 |
| <i>Neisseria spp</i> | 1 | 0,3 |
| <i>Branhamella catarrhalis</i> | 1 | 0,3 |

Tabla 7. Aislamiento de gérmenes anaerobios.

| Germen anaerobio | n | % |
|--------------------------------------|----|------|
| Cocos Gram positivos | | |
| <i>Peptostreptococcus spp</i> | 7 | 9,5 |
| <i>Peptostreptococcus micros</i> | 4 | 5,4 |
| <i>Peptostreptococcus magnus</i> | 2 | 2,7 |
| <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> | 1 | 1,3 |
| <i>Peptostreptococcus tetradius</i> | 1 | 1,3 |
| <i>Peptostreptococcus niger</i> | 1 | 1,3 |
| <i>Peptococcus spp</i> | 3 | 4 |
| <i>Peptococcus anaerobius</i> | 1 | 1,3 |
| Bacilos Gram negativos | | |
| <i>Prevotella spp</i> | 14 | 18,9 |
| <i>Prevotella intermedia</i> | 3 | 4 |
| <i>Prevotella oris</i> | 3 | 4 |
| <i>Bacteroides spp</i> | 8 | 10,8 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 4 | 5,4 |
| <i>Bacteroides uniformis</i> | 3 | 4 |
| <i>Bacteroides vulgatus</i> | 1 | 1,3 |
| <i>Bacteroides ovatus</i> | 1 | 1,3 |
| <i>Bacteroides intermedius</i> | 1 | 1,3 |
| <i>Bacteroides capillosus</i> | 1 | 1,3 |
| <i>Fusobacterium spp</i> | 10 | 13,5 |
| <i>Fusobacterium varium</i> | 2 | 2,7 |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> | 1 | 1,3 |
| <i>Fusobacterium necroforum</i> | 1 | 1,3 |
| <i>Gemella morbillorum</i> | 8 | 10,8 |
| <i>Gemella spp</i> | 1 | 1,3 |
| <i>Porphyromona asaccharolytica</i> | 1 | 1,3 |

| Bacilos Gram positivos | | |
|----------------------------------|---|-----|
| <i>Clostridium perfringers</i> | 2 | 2,7 |
| <i>Clostridium spp</i> | 1 | 1,3 |
| <i>Propionibacterium</i> | 1 | 1,3 |
| <i>Actinomyces odontolyticus</i> | 1 | 1,3 |
| Otros | 5 | 6,7 |

Si analizamos de forma independiente la microbiología del subgrupo de pacientes que debutó con shock séptico, se obtuvo un diagnóstico microbiológico en el 84% de los casos (21 de los 25 casos), siendo los gérmenes más frecuentemente aislados los aerobios en el 56% (14 casos), y 7 casos eran polimicrobianos. Dentro de los aerobios, el germen más frecuente fue el neumococo, con 7 casos (28% del total), seguido de *Escherichia coli*, con 3 casos (12% del total).

En la tabla 8 vienen recogidos los aislamientos microbiológicos de gérmenes aerobios y anaerobios de los pacientes que debutaron clínicamente con shock séptico.

Tabla 8. Aislamientos microbiológicos en los pacientes que debutaron con shock séptico.

| Germen aerobio aislado | n | % |
|---|----|----|
| Cocos Gram positivos | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 7 | 28 |
| <i>Streptococcus β-hemolítico grupo B</i> | 2 | 8 |
| <i>Streptococcus intermedius</i> | 2 | 8 |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 2 | 8 |
| <i>Streptococcus constellatus</i> | 1 | 4 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 1 | 4 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 2 | 8 |
| <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> | 1 | 4 |
| Bacilos Gram negativos | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 3 | 12 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2 | 8 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1 | 4 |
| <i>Morganella morganii</i> | 1 | 4 |
| <i>Xanthomona maltophilia</i> | 1 | 4 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 1 | 4 |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i> | 1 | 4 |
| TOTAL | 29 | |
| Germen anaerobio aislado | n | % |
| Bacilos Gram negativos | | |
| <i>Prevotella spp</i> | 1 | 4 |
| <i>Prevotella intermedia</i> | 1 | 4 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 1 | 4 |
| <i>Bacteroides uniformis</i> | 1 | 4 |
| <i>Bacteroides spp</i> | 1 | 4 |
| <i>Fusobacterium spp</i> | 1 | 4 |
| Bacilos Gram positivos | | |
| <i>Clostridium perfringers</i> | 1 | 4 |
| TOTAL | 7 | |

4.6. Tratamiento recibido

En el 90,9% (379) de los pacientes el drenaje pleural fue parte fundamental del tratamiento, además del tratamiento antibiótico, mientras que no se drenaron por causas clínicas 38 casos (9,1%). La aspiración con aguja fue suficiente en 8 casos (1,9%). En la tabla 9 vienen recogidas las causas por las que los pacientes no recibieron drenaje pleural como parte del tratamiento. La mayoría de los pacientes fueron drenados mediante tubo de toracostomía, el calibre del tubo utilizado en el drenaje osciló entre el 20 Fr y el 28 Fr: en 181 casos se utilizó el 24 Fr (43,4%), en 129 casos se utilizó un 28 Fr (30,9%), en 60 casos se utilizó un 20 Fr (14,4%) y en solo 2 casos se utilizó un catéter de 16 Fr (0,4%).

Tabla 9. Causas de no drenaje pleural.

| Causa | Frecuencia |
|---|------------|
| Escasa cámara | 12 |
| Neoplasia en estadio terminal | 6 |
| DP no purulento y diagnóstico posterior por microbiología | 6 |
| Indicación de cirugía de tórax | 4 |
| Alta voluntaria o expreso deseo de la familia | 3 |
| No especificado | 7 |

En relación a la instilación intrapleural de fibrinolíticos, el 37,2% (155 pacientes) recibieron dicho tratamiento, con un porcentaje de éxito de dicha terapia del 93,5% (145 casos). En la mayoría de los casos el agente fibrinolítico instilado en espacio pleural fue la estreptoquinasa, reservándose la uroquinasa solo para aquellos pacientes con reacción adversa o sospecha de reacción alérgica a la estreptoquinasa. El porcentaje de pacientes con efectos secundarios a la estreptoquinasa de nuestra serie fue del 21,2% (33 casos). El efecto secundario más frecuente fue la fiebre, en un 78,7% de los casos (26 de los 33 casos). Otros efectos secundarios fueron el rash cutáneo, que apareció solo en dos pacientes (6%) y el dolor torácico, recogido en 5 pacientes (15%).

El tratamiento antibiótico inicial fue empírico en todos los casos. La pauta estándar empleada en nuestro centro incluía una cefalosporina de 3ª generación asociada a clindamicina. Dicho tratamiento empírico inicial, fue modificado en el 56,6% (236 pacientes). Dicha modificación obedeció a criterios microbiológicos en el 75,8% (179) y a criterios clínicos en el resto de casos. En el caso de criterios microbiológicos, el cambio de antibioterapia se produjo una vez conocido el antibiograma y el patrón de sensibilidad del germen/gérmenes, a un antibiótico más económico o bien a antibioterapia oral secuencial previa al alta hospitalaria. En el caso de criterios clínicos, se modificó el tratamiento en los casos de mala respuesta clínica al tratamiento inicial y ausencia de datos microbiológicos.

4.7. Complicaciones

Se objetivó la presencia de fístula broncopleural (FBP) en 68 pacientes (16,3%). La etiología más frecuente de la fístula fue la neumónica, con 34 pacientes (50%), seguida de la fístula por tuberculosis pulmonar (10 casos; 14,7%) y postoracotomía (10 casos; 14,7%). La etiología de las FBP viene recogida en la tabla 10. Se derivaron para intervención quirúrgica 26 pacientes (38,2% de los pacientes con FBP; 6,2% del total). De ellos, la mitad (13 pacientes) tenían diagnóstico de neoplasia, y en 11 pacientes la neoplasia fue el cáncer de pulmón. Cinco de los pacientes que se remitieron a cirugía tenían una neumectomía reciente. De los casos de FBP por tuberculosis, se remitieron a cirugía 9 pacientes (90%).

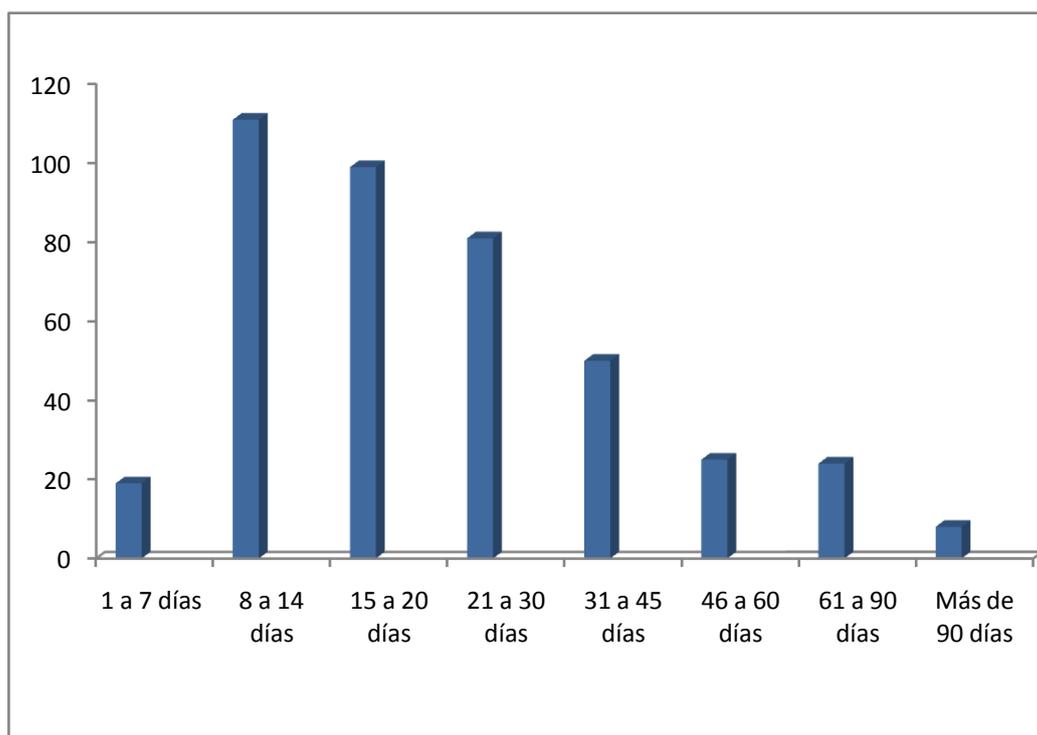
Tabla 10. Etiología de las fístulas broncopleurales.

| Etiología | Frecuencia |
|-------------------------|-------------------|
| Neumónica | 34 |
| Postoracotomía | 10 |
| Tuberculosis pulmonar | 10 |
| Manipulación esofágica | 8 |
| Instrumentación pleural | 3 |
| Desconocida | 3 |
| TOTAL | 68 |

4.8. Evolución y Mortalidad Global

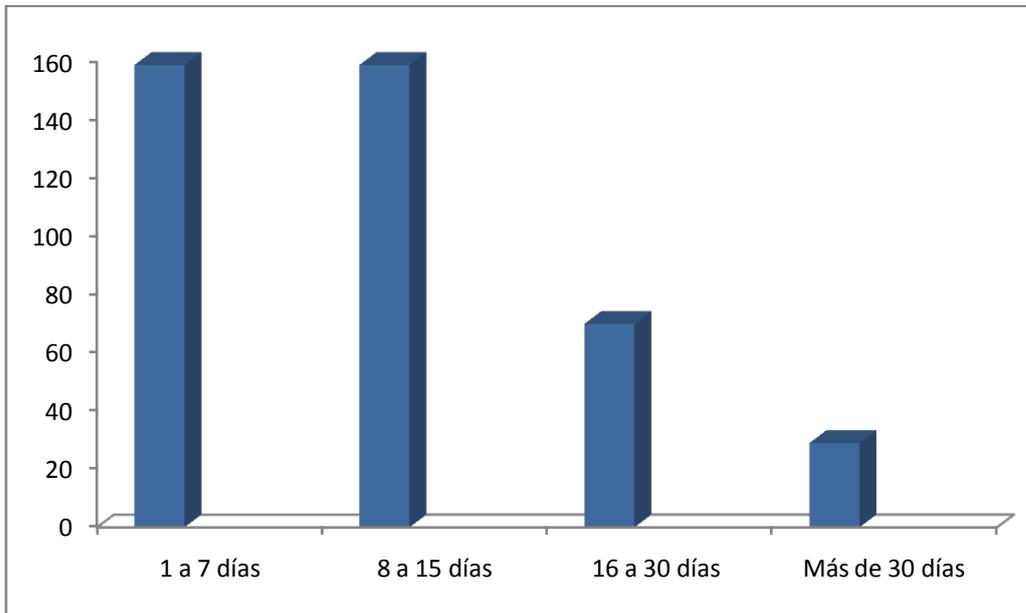
La estancia hospitalaria media fue de 26,9 días (rango de 1 a 196 días; mediana 19 días; RI 25-75%: 13 a 31,5 días). En la figura 7, se muestra la distribución de la estancia media hospitalaria.

Figura 7. Distribución de la estancia media hospitalaria de los pacientes.



Con respecto a los días de drenaje pleural, la media fue de 13,5 días (rango de 1 a 101 días; mediana 9 días; RI 25-75%: 6 a 15 días). En la figura 8 se muestra la distribución de los días de drenaje pleural de la muestra global. En el 76% de los pacientes (318) el periodo de drenaje pleural fue inferior a 15 días. Es importante reseñar que los días de drenaje, a nuestro parecer, reflejan mejor el tiempo de hospitalización exclusivamente debido al empiema, puesto que la hospitalización global también depende de otros factores, como otras circunstancias intercurrentes durante el ingreso, comorbilidades o complicaciones que requerían de un manejo aparte y que, en definitiva, podrían alargar la estancia hospitalaria.

Figura 8. Distribución de los días de drenaje pleural.



En lo que respecta a la mortalidad, fallecieron a causa del empiema 48 pacientes, el 11,5% del total. No hubo diferencia de mortalidad en los dos sexos.

Si analizamos la mortalidad por presentación clínica, 9 de los 25 pacientes que debutaron con shock séptico fallecieron, lo que supone un 36% de fallecimientos en este subgrupo de pacientes. Analizando la mortalidad en este subgrupo en relación a la microbiología, no encontramos asociación especial con ningún germen, tampoco con el neumococo. Cinco de los éxitos fueron en pacientes con aislamientos de gérmenes aerobios, 3 éxitos en pacientes con aislamiento negativo y uno en relación a aislamiento mixto de aerobios/anaerobios.

Por otra parte, 14 de los éxitos presentaban fístula broncopleural (29,1% de los éxitos). La mortalidad por grupos especiales (pacientes con cirrosis hepática y VIH-SIDA) se desarrolla en los apartados correspondientes.

4.9. Empiemas en pacientes cirróticos

Se recogieron un total de 39 pacientes con diagnóstico de DPC o empiema y cirrosis hepática, de los que 34 eran varones. La edad media fue de 56,8 años. En cuanto a la adquisición, fue extrahospitalaria en el 80% de los casos (31 casos). La etiología más frecuente fue la neumónica (20 casos), seguida de la desconocida (10) y la manipulación esofágica (3). No hubo ningún caso de empiema secundario a sepsis infradiafragmática (no había casos de infección de líquido ascítico).

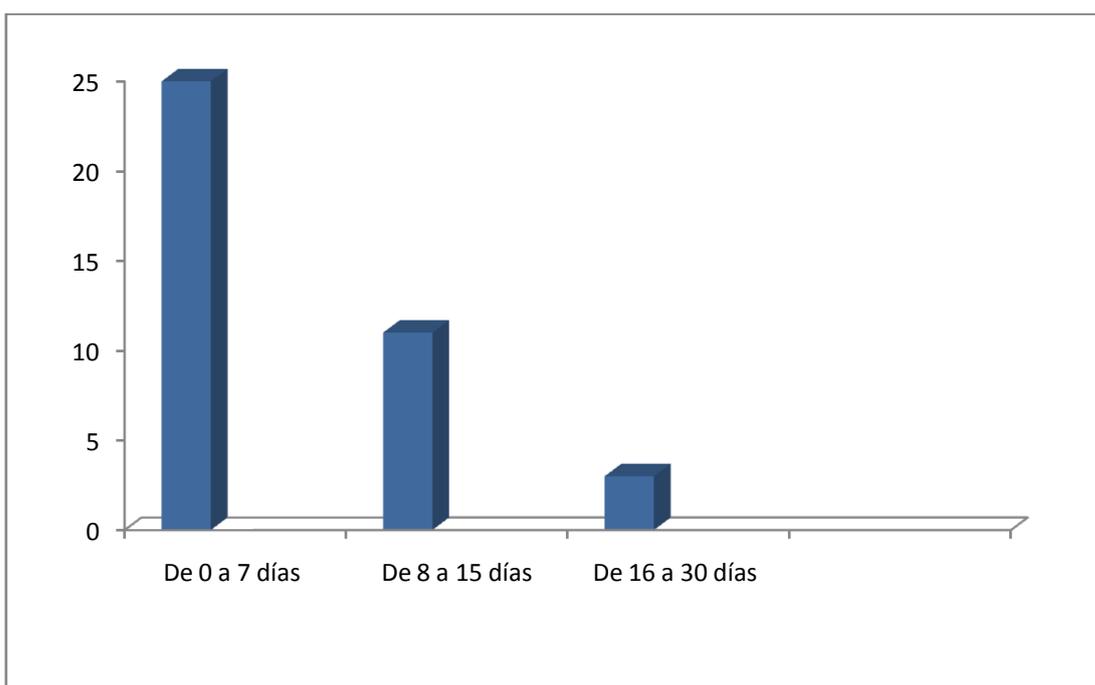
Los factores predisponentes que se asociaron con mayor frecuencia fueron, además del etilismo (24 casos, el 61,5%), la neoplasia activa (11 casos), la EPOC (11 casos), la diabetes (10 casos), la desnutrición y la aspiración (9 casos respectivamente). Solo en el 10% de los casos había constancia previa de hidrotórax. En la tabla 11 vienen recogidos los factores predisponentes de empiema en pacientes cirróticos.

El tiempo de evolución medio antes de consultar fue de 8 días (rango 0-30). Se puede ver representado gráficamente el tiempo medio de evolución en la figura 9. La forma clínica de presentación fue diferente con respecto al grupo global. De hecho, la clínica más frecuente fue la disnea, a diferencia del grupo global, donde el síntoma más frecuente fue la fiebre. De hecho, refería disnea el 69,2% de los pacientes (27 casos), seguida del dolor torácico y la fiebre, con un 61,5% de los casos (24 casos respectivamente). La tos estuvo presente en el 53,8% de los casos, y la expectoración en el 43,5%. La expectoración fue hemoptoica en 4 pacientes (23,5% de los pacientes con expectoración). Otros síntomas menos frecuentes fueron la astenia (11 pacientes, 28,2%), la anorexia (10 pacientes, 25,6%) y la pérdida de peso (4 pacientes, 10,2%). La presentación clínica con shock séptico ocurrió en el 10,2% de los casos (4 pacientes).

Tabla 11. Factores predisponentes de empiema en 39 pacientes cirróticos.

| Factor predisponente | Frecuencia |
|---------------------------|------------|
| Etilismo activo | 24 |
| Neoplasia activa | 11 |
| - Cáncer de pulmón | 5 |
| EPOC | 11 |
| Diabetes Mellitus | 10 |
| Desnutrición | 9 |
| Aspiración | 9 |
| Instrumentación esofágica | 7 |
| Enfermedad Cardiológica | 6 |
| SIDA/ADVP | 5 |

Figura 9. Tiempo medio de evolución en los 39 pacientes con cirrosis hepática.

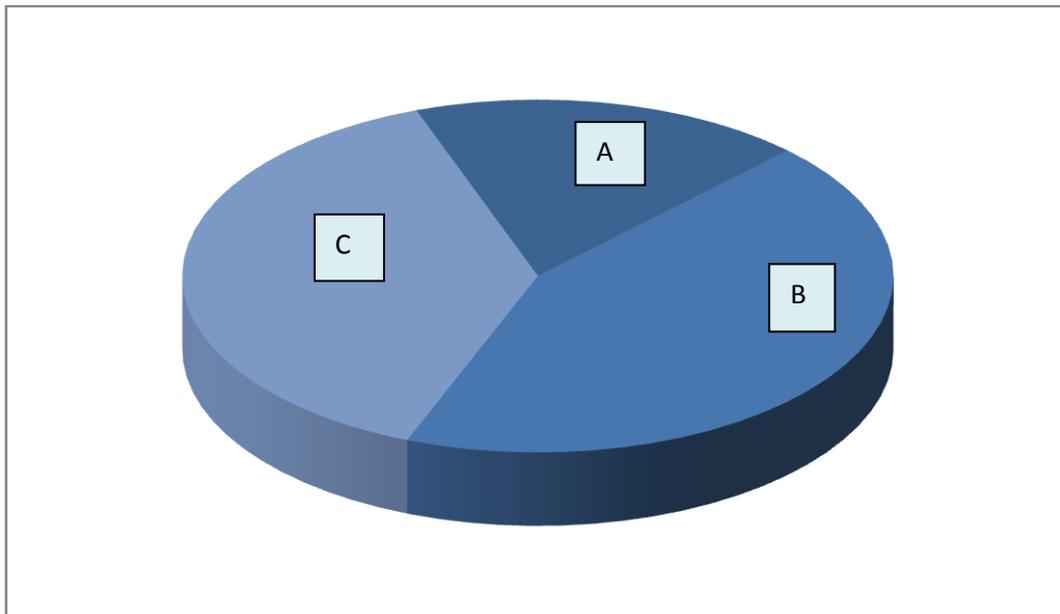


Refiriéndonos a la radiología, 21 pacientes presentaban DP izquierdo, 17 DP derecho y solo un paciente DP bilateral. La disposición del DP fue atípica en el 69% (27 pacientes), y típica en el resto (12 pacientes). El volumen del DP fue importante, de más de 2/3 del hemitórax en solo 15 pacientes, y de hasta ½ hemitórax en 11 pacientes. El DP estaba encapsulado en 17 pacientes. Había afectación parenquimatosa añadida en 21 pacientes, destacando en frecuencia los infiltrados en lóbulos inferiores (LID en 7 casos y LII en 8 casos).

En cuanto a las características del líquido pleural, fue purulento en el 38,4% de los pacientes cirróticos (15 casos), y no purulento en el resto. De los líquidos purulentos, fueron fétidos el 33% (5 líquidos pleurales).

Atendiendo a la clasificación de grupo que realizamos, el 17,9% fueron de grupo A (7 casos), el 43,5% fueron de grupo B (17 casos) y el 38,4% (15 casos) fueron de grupo C. Esto muestra una diferente presentación con respecto al grupo global, donde el 46% de los casos se encontraban en el grupo C. Se puede observar su representación gráfica en la figura 10.

Figura 10. Distribución por grupos en los pacientes con cirrosis hepática.



Se obtuvo diagnóstico microbiológico en el 85% de los casos. Se aislaron aerobios en un 71,7%, bacterias Gram negativas en el 25% y anaerobios en el 18% de los casos. En la tabla 12 se resume el diagnóstico microbiológico de los pacientes con cirrosis hepática.

Tabla 12. Diagnóstico microbiológico en pacientes con cirrosis hepática.

| Diagnóstico microbiológico | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|---------------------------------------|------------|----------------|
| Aerobios | 26 | 67 |
| Anaerobios | 3 | 8 |
| Cultivo mixto (Aerobios + Anaerobios) | 4 | 10 |
| Negativo | 6 | 15 |
| TOTAL | 39 | 100 |

En los aislamientos de gérmenes aerobios, el más frecuentemente aislado en pacientes cirróticos, al igual que en la muestra global, fue el neumococo, en el 23% de los pacientes (9 casos), seguido del *Staphylococcus aureus*, en el 15,3% (6 casos), de otros estreptococos y de *Escherichia coli*. La frecuencia de aislamientos de gérmenes aerobios viene recogida en la tabla 13.

En cuanto al aislamiento de gérmenes anaerobios en este subgrupo especial de pacientes, se aislaron en general pocos. El grupo más frecuentemente aislado fueron los *Bacteroides spp.* (4 casos, 1 de ellos resistente a la penicilina), seguidos de los peptoestreptococos (2 casos). Los gérmenes anaerobios aislados en los empiemas de pacientes cirróticos vienen recogidos en la tabla 14.

Tabla 13. Aislamiento de gérmenes aerobios en pacientes cirróticos.

| Germen aerobio aislado | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|---|-------------------|-----------------------|
| Cocos Gram positivos | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 9 | 23 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 6 | 15,3 |
| Otros Estreptococos | 11 | 28,2 |
| <i>Streptococcus β-hemolítico grupo C</i> | 2 | 5,1 |
| <i>Streptococcus intermedius</i> | 2 | 5,1 |
| <i>Streptococcus constellatus</i> | 2 | 5,1 |
| <i>Streptococcus faecalis</i> | 2 | 5,1 |
| <i>Streptococcus mitis</i> | 2 | 5,1 |
| <i>Streptococcus oralis</i> | 1 | 2,5 |
| Bacilos Gram negativos | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 3 | 7,6 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | 2,5 |
| <i>Pseudomonas spp.</i> | 1 | 2,5 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1 | 2,5 |
| <i>Klebsiella ozaenae</i> | 1 | 2,5 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 1 | 2,5 |
| <i>Serratia spp.</i> | 1 | 2,5 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | 2,5 |
| <i>Citrobacter</i> | 1 | 2,5 |
| Negativo | 2 | 5,1 |
| TOTAL | 39 | 100 |

Tabla 14. Aislamiento de gérmenes anaerobios en pacientes cirróticos.

| Germen anaerobio aislado | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|----------------------------------|------------|----------------|
| Cocos Gram positivos | | |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i> | 1 | 2,5 |
| <i>Peptostreptococcus magnus</i> | 1 | 2,5 |
| Bacilos Gram negativos | | |
| <i>Bacteroides spp.</i> | 3 | 7,6 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 1 | 2,5 |
| <i>Prevotella intermedia</i> | 1 | 2,5 |
| <i>Fusobacterium spp.</i> | 1 | 2,5 |
| Otros Gram positivos | | |
| <i>Actinomyces odontolyticus</i> | 1 | 2,5 |
| Negativo | 20 | 51 |
| TOTAL | 39 | 100 |

En cuanto al hemocultivo, se realizó a 18 pacientes, con resultado negativo en 10 de ellos. El resultado de los hemocultivos positivos se recoge en la tabla 15.

En cuanto al tratamiento, se colocó drenaje pleural en el 95% de los casos. Hubo retraso en la colocación de drenaje en 4 casos (entre 4 y 8 días), mientras que en 14 pacientes no hubo demora ninguna y en 6 pacientes la demora fue de 1 día. En el resto de los casos no se recogió este dato. De los 4 casos de demora de colocación del drenaje, uno de los LP era de aspecto macroscópico no purulento, y otro tenía características bioquímicas de trasudado. Fue necesaria la instilación de estreptoquinasa en 7 pacientes (18%), sin efectos secundarios. La media de días con drenaje pleural fue de 15,9 días (rango 3-101), y la estancia hospitalaria media fue de 25,7 días (rango 4-145).

Tabla 15. Aislamientos en hemocultivos en pacientes cirróticos.

| Germen | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|-----------------------------------|------------|----------------|
| AEROBIOS | | |
| Cocos Gram positivos | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 3 | 7,6 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 | 2,5 |
| Bacilos Gram negativos | | |
| <i>Enterobacter agglomerans</i> | 1 | 2,5 |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> | 1 | 2,5 |
| ANAEROBIOS | | |
| Gram positivos | | |
| <i>Actinomyces odontolyticus</i> | 1 | 2,5 |
| Bacilos Gram negativos | | |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 1 | 2,5 |
| Negativo | 10 | 25,6 |
| No realizado | 21 | 53,8 |
| TOTAL | 39 | 100 |

En cuanto a la evolución, hubo 25 pacientes (64%) que desarrollaron complicaciones en el curso del ingreso, que en ningún caso estuvieron relacionadas con la colocación de drenaje o la instilación de fibrinolíticos. Hubo 3 pacientes que presentaron más de una complicación. Las complicaciones que ocurrieron en los pacientes con cirrosis hepática vienen recogidas en la tabla 16. Cuatro pacientes desarrollaron shock séptico. El porcentaje de éxitos fue del 41% (16 pacientes). De los 4 pacientes que sufrieron demora en la colocación del

drenaje pleural, fallecieron 2. De todos los factores estudiados, sólo se asociaron significativamente a la mayor mortalidad, la adquisición intrahospitalaria (44% vs 4,3%; $p=0,004$; OR: 17,11; IC 95%: 1,83 a 159,80), y el diagnóstico microbiológico de gérmenes aerobios (94%; $p=0,02$; OR: 9,64; IC95%: 1,08 a 86,21). Por tanto, la mortalidad fue mucho más elevada a la descrita en pacientes sin cirrosis hepática, a pesar de utilizar el mismo tratamiento, incluyendo el drenaje de la cavidad pleural, antibióticos y fibrinolíticos en caso de precisarlos. El riesgo de fallecimiento fue 17 veces superior en la adquisición intrahospitalaria y 9,6 veces mayor con la presencia de gérmenes aerobios. De hecho, de los 16 éxitos, en 15 de ellos se aislaron gérmenes aerobios.

Tabla 16. Complicaciones en los pacientes con cirrosis hepática.

| Complicación presentada | Frecuencia |
|---|------------|
| Descompensación hidrópica | 8 |
| Hemorragia digestiva alta | 6 |
| Shock séptico | 4 |
| Insuficiencia respiratoria aguda | 3 |
| Insuficiencia renal aguda | 2 |
| Fístula broncopleural | 1 |
| Descompensación de diabetes <i>mellitus</i> | 1 |

4.10. Empiemas en pacientes VIH

Se recogieron en la muestra global un total de 42 pacientes con diagnóstico de DPC o empiema y VIH-SIDA, de los que 38 eran varones. Del total, 13 casos fueron DPC y 29 (69%) fueron empiemas. La edad media fue de 29,3 años (rango 20-41). En cuanto a la adquisición, fue extrahospitalaria en el 95,2% de los casos (40 casos). La etiología más frecuente fue la neumónica (22 casos), seguida de la causada por embolismos sépticos (11 casos) y la etiología desconocida (5 casos). No hubo ningún caso de sepsis infradiaphragmática. La etiología de los DPC y empiemas viene reflejada en la tabla 17.

Tabla 17. Etiología de los empiemas en pacientes VIH-SIDA.

| Etiología | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--------------------|------------|----------------|
| Infección pulmonar | 37 | 88 |
| Desconocida | 5 | 12 |
| TOTAL | 42 | 100 |

En cuanto a la presencia de factores predisponentes en este subgrupo de pacientes, el 100% tenía antecedente de uso o adicción a drogas por vía parenteral. El segundo factor predisponente más prevalente en este grupo, fue el etilismo, presente en un 21,4% de los casos (9 pacientes), seguido de la malnutrición, en un 16,7% de los casos (7 pacientes). Ninguno de los pacientes VIH-SIDA tenía diagnóstico previo de diabetes, bronquiectasias o cáncer de pulmón, y ninguno se había sometido previamente a manipulación esofágica o esclerosis de varices esofágicas. Los factores predisponentes de los pacientes VIH-SIDA con DPC y empiema vienen recogidos en la tabla 18.

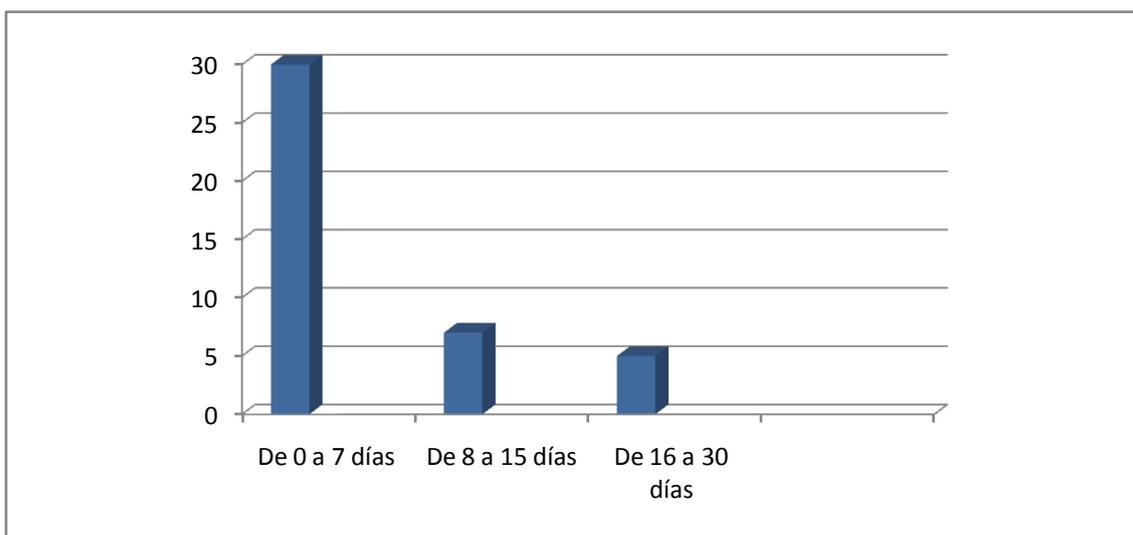
Tabla 18. Factores predisponentes de DPC y empiema en los 42 pacientes VIH positivos.

| Factor predisponente | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|-------------------------|------------|----------------|
| ADVP* | 42 | 100 |
| Etilismo | 9 | 21,4 |
| Cirrosis hepática | 5 | 11,9 |
| Malnutrición | 7 | 16,7 |
| Aspiración | 5 | 11,9 |
| Enfermedad cardiológica | 3 | 7,1 |
| Manipulación pleural | 1 | 2,4 |
| Intervención quirúrgica | 1 | 2,4 |
| Neoplasia activa | 1 | 2,4 |
| EPOC | 1 | 2,4 |

*ADVP: adicción a drogas por vía parenteral.

Con respecto a la clínica, el tiempo medio de evolución fue de 8 días, (mediana 5 días, rango de 0-30 días). En la figura 11 se puede ver el tiempo medio de evolución.

Figura 11. Tiempo medio de evolución de los síntomas en los pacientes VIH.



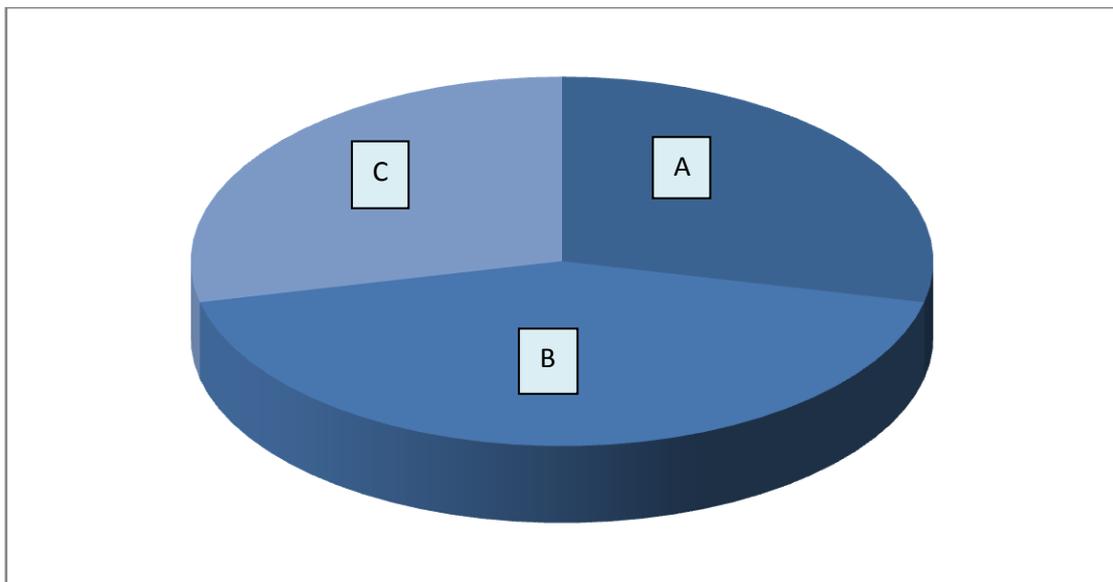
El síntoma más frecuente fue el dolor torácico (36 pacientes, 85,7%), seguido de la fiebre (34 pacientes, 80,9%) y de la expectoración (30 pacientes, 71,4%). De los pacientes que tuvieron expectoración, el 53% tenía expectoración hemoptoica (16 pacientes). La disnea, la astenia y la anorexia ocurrieron solo en el 24% de los casos, y hubo 3 pacientes que desarrollaron shock séptico.

En relación a la radiología de los empiemas en pacientes VIH, en el 54,8% (23 pacientes) el derrame pleural fue derecho, en el 35,7% (15 pacientes) fue izquierdo, y en el resto (4 pacientes, 9,5%) fue bilateral. La morfología del derrame fue atípica en el 90,4% de los casos (38 pacientes), ocupando un tercio del hemitórax afecto en el 54,8% de los casos (23 pacientes), seguida de la morfología atípica con medio hemitórax afecto en el 26,2% (11 pacientes). El DP estaba tabicado en el 40,5% de los casos (17 pacientes). El 19% de los casos (8 pacientes) presentaba cavitación radiológica, y en 10 casos (23,8%) existía hidroneumotórax.

En cuanto al aspecto macroscópico del líquido pleural, fue serofibrinoso en el 59,5% de los casos (25 pacientes), y purulento solo en 12 pacientes (28,6%). En el resto, (11,9%, 5 pacientes) fue serohemático.

En cuanto a la clasificación arbitraria de grupos, el 28,6% (12 pacientes) se clasificaron como grupo A, es decir, con LP no purulento y cultivo negativo. El 42,9% (18 pacientes) se clasificaron como grupo B, con LP no purulento pero con cultivo positivo; y el 28,6% restante (12 pacientes) como grupo C, es decir, con LP purulento. En la figura 12 se pueden ver representada la clasificación por grupos.

Figura 12. Distribución por grupos de los líquidos pleurales de los pacientes con VIH-SIDA.



En cuanto a la microbiología de losempiemas en los pacientes VIH, se obtuvo diagnóstico microbiológico en el 76% de los casos (32 aislamientos vs 10 negativos). Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron los aerobios (28 aislamientos, 66,7%), bien aislados o en cultivos mixtos o poliaerobios. Se aislaron Gram negativos en el 23,8% de los casos (10 pacientes). El 26,2% de los empiemas en VIH fueron polimicrobianos (11 casos). En la tabla 19 viene recogido el diagnóstico microbiológico de los empiemas en VIH.

Tabla 19. Diagnóstico microbiológico de los empiemas en VIH.

| Diagnóstico microbiológico | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|----------------------------|------------|----------------|
| Aerobio | 25 | 59,5 |
| Aerobio-TBC* | 1 | 2,4 |
| Mixto | 4 | 9,5 |
| Anaerobio | 2 | 4,8 |
| Negativo | 10 | 23,8 |
| TOTAL | 42 | 100 |

*TBC: tuberculosis.

En cuanto a los aislamientos de gérmenes aerobios, los más frecuentemente aislado fueron el neumococo y el *Staphylococcus aureus* (7 casos respectivamente, 16,7%), seguidos de otros estreptococos. En la tabla 20 vienen recogidos los aislamientos de gérmenes aerobios en VIH. En cuanto al aislamiento de gérmenes anaerobios, solo se aislaron en 6 casos (14,3%), no difiriendo sustancialmente del grupo global, donde recordamos que la frecuencia de aislamiento de gérmenes anaerobios fue del 17,7%. En la tabla 21 vienen recogidos los gérmenes anaerobios aislados en los pacientes VIH.

Tabla 20. Aislamiento de gérmenes aerobios en pacientes VIH.

| Germen aerobio aislado | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|---|------------|----------------|
| Cocos Gram positivos | | |
| Neumococo | 7 | 16,7 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 7 | 16,7 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 3 | 7,1 |
| <i>Streptococcus intermedius</i> | 2 | 4,7 |
| <i>Streptococcus β-hemolítico grupo C</i> | 1 | 2,4 |
| <i>Streptococcus β-hemolítico</i> | 1 | 2,4 |
| <i>Streptococcus salivarius</i> | 2 | 4,7 |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 1 | 2,4 |
| Bacilos Gram negativos | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3 | 7,1 |
| <i>Pseudomonas cepacia</i> | 1 | 2,4 |
| <i>Escherichia coli</i> | 1 | 2,4 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 | 2,4 |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> | 1 | 2,4 |
| <i>Aeromona hydrophila</i> | 1 | 2,4 |
| <i>Acinetobacter Iwoffii</i> | 1 | 2,4 |
| TOTAL | 33 | |

*BGN: bacilo Gram negativo.

Tabla 21. Aislamiento de gérmenes anaerobios en VIH.

| Germen anaerobio aislado | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|---|------------|----------------|
| Cocos Gram Positivos | | |
| <i>Peptostreptococcus spp</i> | 1 | 2,4 |
| Otros Gram positivos | | |
| <i>Actinomyces odontolyticus</i> | 1 | 2,4 |
| Bacilos Gram negativos | | |
| <i>Prevotella spp</i> | 1 | 2,4 |
| <i>Bacteroides uniformis</i> | 1 | 2,4 |
| BGN* no identificado | 1 | 2,4 |
| Mixto Cocos Gram positivos/BGN* | | |
| <i>Peptostreptococcus micros + Fusobacterium varium</i> | 1 | 2,4 |
| TOTAL | 6 | |

En cuanto al tratamiento recibido en los pacientes con VIH, no fue necesaria la modificación del tratamiento antibiótico inicial en el 33,3% de los casos (14 pacientes), mientras que se modificó por criterios clínicos en 6 pacientes (14,3% de los casos) y por criterios microbiológicos en 22 pacientes (52,4%). Fue necesaria la colocación de drenaje pleural cerrado en 32 pacientes (76,2%), con calibre del tubo entre 20-28 Fr. En los casos de no drenaje, las causas vienen recogidas en la tabla 22. En un caso fue por éxitus precoz (falleció el día de ingreso). Fue necesaria la instilación de fibrinolíticos intrapleurales con estreptoquinasa en 15 pacientes, es decir, en el 46,8% de los pacientes que precisaron drenaje pleural cerrado. La media de días de drenaje pleural fue de 13 (mediana 9,5 días; rango 3-46).

Tabla 22. Causas de no drenaje pleural en 10 pacientes VIH.

| Causa | Frecuencia |
|--------------------------------------|------------|
| Escasa cámara pleural | 4 |
| LP de aspecto no purulento (clase B) | 3 |
| Alta voluntaria | 2 |
| Exitus precoz | 1 |

En cuanto a la evolución, la estancia hospitalaria media fue de 22,4 días (mediana 19 días, rango 5-67). En cuanto a las complicaciones en estos pacientes, ocurrieron en 14 pacientes (33,3%). Las complicaciones que presentaron los pacientes VIH vienen recogidas en la tabla 23. Se constató la presencia de fístula broncopleural (FBP) en 4 pacientes (9,5% de los casos), mientras que en la muestra global la presencia de FBP fue del 16,3%. En dos de los casos la causa del empiema fue el embolismo séptico a través de una endocarditis tricuspídea. En uno de los casos la etiología fue neumónica, mientras que el caso restante el paciente presentaba inicialmente un hemo-neumotórax. Solo este último paciente precisó intervención quirúrgica, con resección de bullas, para la resolución de la FBP. Ninguno de los pacientes con FBP falleció.

La mortalidad en este subgrupo fue del 7,1% (3 pacientes). Recordemos que en el grupo global, la mortalidad por empiema o DPC fue del 11,5%, la observada en el subgrupo global de pacientes con FBP fue del 29,1% y la observada en el subgrupo de pacientes cirróticos fue del 41%. Por tanto, la mortalidad observada en los pacientes VIH fue sensiblemente menor que la observada en otros subgrupos o la mortalidad global de la muestra.

Tabla 23. Complicaciones ocurridas durante el transcurso del empiema en VIH.

| Complicación | Frecuencia |
|--|------------|
| Fístula broncopleural | 4 |
| Shock séptico | 3 |
| Insuficiencia respiratoria aguda | 2 |
| Descompensación hidrópica | 2 |
| Trombosis esplénica (esplenectomía) | 2 |
| Flebitis | 2 |
| Insuficiencia renal aguda | 1 |
| Transfusión por anemia severa | 1 |
| Edema agudo de pulmón y Shock cardiogénico | 1 |

4.11. Análisis multivariante de la mortalidad

En el análisis multivariante, las variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa a la mortalidad del grupo global fueron cinco: la edad, la adquisición nosocomial, la malnutrición del paciente, el antecedente de neoplasia activa y la cirrosis hepática.

En cuanto a la edad, a mayor edad se asoció una mayor mortalidad, como ocurre en otras patologías, con una OR de 1,032 (IC95% de 1,009 a 1,056). En el caso de la adquisición nosocomial, la OR fue de 3,54 (IC95% de 1,709 a 7,350). En cuanto a la malnutrición, la OR fue de 2,65 (IC95% fue de 1,136 a 6,218). La OR en la neoplasia activa fue de 2,32 (IC95% de 1,162 a 4,669). Por último, en el caso de la cirrosis hepática, la OR era de 7,91 (IC95% de 3,537 a 17,699).

4.12. Análisis comparativo durante los 20 años del periodo de estudio.

Para poder realizar un estudio comparativo de los cambios ocurridos en las variables clínicas, microbiológicas, de tratamiento, etc. de esta patología a lo largo del periodo de tiempo del estudio, dividimos arbitrariamente la muestra en dos grupos en el tiempo: el primero comprendido desde el 1 de enero de 1.985 hasta el 31 de diciembre de 1.999, con un total de 258 pacientes; y el segundo desde el 1 de enero de 2.000 hasta el 31 de diciembre de 2.008, con un total de 159 pacientes. Comparamos todas las variables, encontrando diferencias estadísticamente significativas en muchas de ellas, que detallaremos a continuación. Las principales diferencias encontradas vienen recogidas en la tabla 24.

Tabla 24. Principales diferencias entre todas las variables de ambos periodos de tiempo.

| Principales diferencias | (n= 258) (1.985 – 1.999) | (n= 159) (2.000 – 2.008) | p |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------|
| Edad media (años) | 51,9 | 56,5 | |
| Adquisición extrahospitalaria (%) | 80 | 90 | 0,004 |
| Etiología desconocida (%) | 10,9 | 18,9 | 0,028 |
| Sexo femenino (%) | 13 | 25 | 0,002 |
| Derrame paraneumónico complicado (%) | 22,1 | 32,1 | 0,02 |
| SIDA (%) | 13,6 | 4,4 | 0,003 |
| Neoplasia activa (%) | 19,8 | 28,9 | 0,031 |
| Etilismo activo (%) | 63,6 | 36,4 | |
| Aspiración (%) | 12,4 | 1,9 | |
| DP encapsulado RX (%) | 32,2 | 66,7 | 0,0001 |
| Microbiología negativa (%) | 38,8 | 53,5 | |
| Aislamiento de aerobios (%) | 67,8 | 50,9 | 0,001 |
| Cultivos polimicrobianos (%) | 25,6 | 16,9 | 0,04 |
| Aislamiento de Gram- (%) | 37,5 | 13,2 | 0,001 |
| Drenaje pleural ≤ 24 Fr (%) | 41,8 | 84,9 | 0,0001 |

La edad media del primer grupo fue de 51,9 años (rango 14-94 años), mientras que fue de 56,5 años (rango 15-91 años) en el segundo periodo. En cuanto a la adquisición, en el primer grupo fue extrahospitalaria en el 80% de los casos, mientras que en el segundo grupo lo fue en el 90%, con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,004$).

En cuanto a la etiología de los empiemas o DPC, también hubo diferencias significativas en ambos grupos. Por ejemplo, la etiología desconocida fue del 11% en el primer grupo y aumentó hasta el 19% en el segundo grupo ($p=0,028$). Otra diferencia, es que todos los casos de FBP por tuberculosis ocurrieron en el primer periodo, y no hubo ningún caso en el segundo grupo. Las diferencias en cuanto a la etiología en ambos grupos viene reflejada en la tabla 25.

Tabla 25. Distribución de las etiologías de DPC y empiema en los dos grupos.

| Etiología | Grupo 1 (%) | Grupo 2 (%) | Muestra global (%) |
|---------------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|
| Neumónica | 59,6 | 62,8 | 60,4 |
| Neumónica-TBC | 5,8 | 0 | 3,5 |
| Sepsis infradiafragmática | 5,8 | 4,4 | 5,3 |
| Embolismos sépticos | 5 | 3,1 | 4,3 |
| Manipulación esofágica | 5,4 | 2,5 | 4,3 |
| Post-toracotomía | 3,9 | 3,2 | 4 |
| Manipulación pleural | 2,7 | 4,4 | 3,4 |
| Extensión directa | 0,8 | 0,6 | 0,7 |
| Desconocida | 10,9 | 18,9 | 13,9 |
| TOTAL | 100 | 100 | 100 |

También observamos diferencias en el sexo, ya que en el primer periodo el porcentaje de mujeres fue del 13% y en el segundo fue del 25% ($p=0,002$).

En cuanto al tipo, aumentaron significativamente los casos de DPC frente a losempiemas a lo largo del tiempo, de tal forma que en el primer periodo los DPC suponían el 22,1%, frente al 32,1% del segundo grupo ($p=0,02$).

En cuanto a la variación de factores predisponentes o comorbilidades de los pacientes a lo largo del periodo de estudio, también hemos observado algunas diferencias estadísticamente significativas. Por ejemplo, en el SIDA, un mayor conocimiento de la enfermedad, la introducción de la terapia antirretroviral, la disminución drástica de algunos hábitos que influyen en su transmisión (como la ADVP) y otras medidas de prevención, han hecho que el número de casos en el segundo grupo sea significativamente menor, y probablemente con menos inmunodepresión y un estadio menos avanzado, gracias a la terapia antirretroviral. De esta manera, el porcentaje de pacientes con SIDA en el primer grupo fue del 13,6% frente al 4,4% del segundo grupo ($p= 0,003$). De hecho, como acabamos de comentar, la ADVP fue significativamente mayor en el primer periodo (14,7% vs 4,4%; $p=0,001$). El detrimento en la frecuencia de algunas patologías ha ido a favor del aumento de otras, en algunos casos de forma estadísticamente significativa, como es el caso de las neoplasias, que en el primer periodo supusieron el 19,8% de los casos, frente al 28,9% en el segundo grupo ($p=0,031$).

El etilismo activo también disminuyó de forma importante en el segundo periodo (36,4% vs 63,6%). La aspiración como factor predisponente, disminuyó desde un 12,4% en el primer periodo hasta un 1,9% de casos en el segundo periodo. Otros factores predisponentes, como la cirrosis hepática, la manipulación pleural y de esófago no variaron de forma significativa en frecuencia a lo largo del tiempo de estudio, con un porcentaje de casos similar en ambos grupos.

En cuanto a algunas características radiológicas, como la afectación parenquimatosa, la distribución lobar, la presencia de cavitación o de hidroneumotórax, no observamos diferencias entre grupos. Sin embargo, sí hubo más casos de DP encapsulado en el segundo periodo, con una diferencia bastante significativa (32,2% vs 66,7%, $p< 0,0001$).

En el aspecto microbiológico, no hubo diferencias en cuanto a la distribución por clases o en el aspecto macroscópico (purulencia) del LP en ambos periodos. En los cultivos aerobios, curiosamente aumentó el número de cultivos negativos en el segundo periodo (53,5% vs 38,8% del primer grupo), y aumentó ligeramente el número de neumococos (13,8% vs 10,9%), aunque esto último sin significación estadística. El porcentaje de *Stafilococcus aureus* se mantuvo prácticamente igual a lo largo del tiempo (7,7% y 8,1% respectivamente).

Significativamente hubo un mayor número de aerobios aislados en el primer periodo (67,8% vs 50,9%, $p=0,001$). En los cultivos anaerobios, hubo un descenso en el segundo periodo (13,2% vs 18,2%), aunque no llegó a ser estadísticamente significativo. En cuanto al diagnóstico microbiológico, sí hubo diferencias significativas, que se pueden ver en la tabla 26.

Tabla 26. Microbiología de losempiemas en ambos periodos de tiempo.

| Diagnóstico microbiológico | Grupo 1 (%) | Grupo 2 (%) | Muestra global (%) |
|------------------------------|-------------|-------------|--------------------|
| Aerobio + poliaerobio | 55,4 | 45,9 | 51,7 |
| Aerobio-TBC, mixto-TBC, TBC | 3,2 | 0 | 1,9 |
| Mixto | 11,6 | 7,5 | 10,1 |
| Anaerobio + polianaerobio | 7,7 | 6,9 | 7,4 |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 0,4 | 0 | 0,2 |
| Negativo | 21,7 | 39,6 | 28,5 |
| TOTAL | 100 | 100 | 100 |

Los cultivos polimicrobianos disminuyeron significativamente, desde un 25,6% hasta un 16,9% en el segundo periodo ($p=0,04$). El porcentaje de Gram negativos disminuyó de forma significativa en el segundo periodo (13,2% frente al 37,5%, $p=0,001$). A pesar de que el número de hemocultivos con resultado negativo disminuyó significativamente, desde el 41,5% del primer periodo hasta el 21,4% del segundo, observamos que ha disminuido significativamente la frecuencia de hemocultivos realizados, ya que el porcentaje de “no hechos” en el primer periodo fue del 38% de los casos, frente al 66,7% en el segundo periodo. ($p=0,003$).

En cuanto a la modificación del tratamiento, ya sea que no se hizo, o que se hizo por criterios clínicos o microbiológicos, no hubo diferencias significativas en ambos periodos. Tampoco en cuanto al porcentaje de pacientes que recibieron drenaje pleural como parte del tratamiento. Sí observamos un cambio significativo en el calibre del tubo ($p<0,0001$), de forma que en el primer periodo se colocaron drenajes pleurales de mayor calibre que en el segundo periodo. Así, en el primer periodo el porcentaje de pacientes con calibre del tubo

pleural de 20 Fr fue del 5%, frente al 29,6% del segundo periodo, el porcentaje de pacientes con calibre del tubo pleural de 24Fr fue de 36% y 55,3% respectivamente, y el porcentaje de pacientes con calibre de tubo pleural de 28Fr fue del 44,6% y 9,4% respectivamente. Estas diferencias se pueden ver representadas en la tabla 27.

| Tabla 27. Calibre del drenaje pleural en ambos periodos de tiempo. | | | |
|---|--------------------|--------------------|---------------------------|
| Calibre del drenaje pleural | Grupo 1 (%) | Grupo 2 (%) | Muestra global (%) |
| 16 Fr | 0,8 | 0 | 0,5 |
| 20 Fr | 5 | 29,6 | 14,4 |
| 24 Fr | 36 | 55,3 | 43,4 |
| 28 Fr | 44,2 | 9,4 | 30,9 |
| 32 Fr | 0,4 | 0 | 0,2 |
| Aspiración con aguja | 3,1 | 0 | 1,9 |
| No drenaje | 10,5 | 5,7 | 8,6 |

La indicación de cirugía torácica para resolver el empiema se mantuvo estable a lo largo del tiempo, ya que fue del 7% en la muestra global, del 6,6% en el primer periodo y 7,5% en el segundo, sin diferencias significativas. A pesar de las diferencias en cuanto a etiología, enfermedades concomitantes como SIDA o neoplasia activa, de los cambios microbiológicos, del calibre del drenaje pleural y de que en el segundo grupo hubo menos porcentaje de pacientes que no recibieron drenaje pleural como parte del tratamiento, no hubo diferencias en el porcentaje de éxitos en los dos periodos de tiempo de la serie.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

La infección broncopulmonar fue la mayor causa de empiemas en nuestra serie (64%). El 11,7% de los casos fue por iatrogenia, porcentaje similar a los descritos en la bibliografía^{18, 20}. Por ello, creemos que aún sigue siendo necesario hacer hincapié en la esterilidad de la técnica de cualquier procedimiento torácico, pleural o esofágico, para intentar reducir esta cifra.

Hemos constatado a lo largo del tiempo un cambio no solo en la adquisición, sino también en la etiología y en los factores predisponentes de DPC y empiema. La adquisición extrahospitalaria fue del 80% en el primer periodo y del 90% en el segundo. Esto puede deberse, entre otras causas, a un menor porcentaje de empiemas iatrogénicos en el segundo periodo (10% vs 12%), aunque esta diferencia no llega a ser estadísticamente significativa. La aspiración como factor predisponente de DPC y de empiema disminuyó drásticamente su frecuencia en el segundo periodo (1,9% vs 12,4%), mientras que aumentaron los casos de etiología desconocida (18,9% vs 10,9%). En el segundo periodo se observó igualmente una disminución del etilismo activo (36,4% vs 63,6%), factor predisponente a su vez de aspiración, lo que puede explicar el detrimento de casos de aspiración, ya que la ingesta excesiva de etanol se asocia a mayor riesgo de aspiración. Aunque hemos registrado muy pocos casos de empiema por FBP secundaria a tuberculosis (10 casos en total, el 2,4%), todos los casos se agrupan en el primer periodo (3,9% vs 0% de casos en el segundo periodo). Esto viene a reflejar el grado de control alcanzado de la enfermedad tuberculosa en nuestro medio en el momento actual.

Al igual que en otras series de empiemas de adultos¹¹⁵, la mayoría de nuestros pacientes presentaba algún factor predisponente o una enfermedad importante de base (80,5%). El más frecuente fue el etilismo (27%), seguido de la neoplasia activa (23%). Sin embargo, también hemos observado cambios a lo largo del tiempo en el perfil clínico de los pacientes. Vemos como aumenta a lo largo del tiempo de forma significativa el porcentaje de mujeres (25,2% vs 13,2%, $p=0,002$). Esto puede ser debido al cambio de patología asociada al empiema, con más número de pacientes con neoplasias en el segundo periodo (28,9% vs 19,8%, $p=0,04$); patología donde no encontramos diferencias entre ambos sexos, y menos VIH-SIDA (4,4% vs 13,6%, $p=0,002$); patología más frecuente en varones jóvenes en nuestro medio (de los 42 casos recogidos de VIH-SIDA, la edad media de los pacientes fue de 29,3 años, y solo 4 casos fueron mujeres). Si observamos la distribución por edad del total de la muestra, reflejada en la figura 1, podemos apreciar que existen dos picos de frecuencia, uno

en torno a los 30 años y otro en torno a los 60 años. La explicación de este fenómeno puede ser debido a los pacientes VIH-SIDA, cuya edad media fue de 29 años (rango 20-41), aunque suponen solamente el 10% de la muestra (42 de 417 pacientes).

Si analizamos la edad media de los pacientes en los dos periodos del estudio, encontramos que la edad media del primer periodo fue algo más baja, de 51,9 años (rango 14-94), mientras que en los pacientes del segundo periodo fue de 56,5 años (rango 15-91). Esto puede explicarse por varios hechos: en primer lugar, la mayoría de los pacientes con VIH-SIDA, con una edad media más baja, están incluidos en el primer periodo (de 1980 a 1999). Posteriormente, y probablemente coincidiendo con la introducción de las terapias antivirales, que han servido para mejorar el nivel de salud de los pacientes infectados con el virus VIH y han contribuido con ello a contener y disminuir las infecciones asociadas a la inmunosupresión causada por el virus VIH, se puede justificar el hecho de que en el segundo periodo apenas hay casos recogidos de empiema o DPC en este subgrupo de pacientes.

En segundo lugar, si analizamos los factores predisponentes más frecuentes, como el etilismo y la presencia de neoplasia activa, esta última fue más frecuente en el segundo periodo de estudio, como hemos comentado en párrafos anteriores. La edad media de los sujetos que tenían etilismo de base (27% del total), fue de 48 años (rango 23-77), mientras que la edad media de los sujetos que tenían una neoplasia activa (23% del total) fue de 62 años (rango 26-88). A pesar de haber más pacientes con neoplasia en el segundo periodo de tiempo analizado, no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto al número de pacientes con cáncer de pulmón y DPC o empiema, aunque aumentó el porcentaje de casos del 8,9% al 14,5% en el segundo periodo ($p= 0,08$). Por último, el mayor número de mujeres en el segundo periodo, con una media de edad en el sexo femenino mayor que en la muestra global (de 60,4 años vs 54 años) y mayor que la media de su periodo (60,4 años vs 56,5 años), puede ser otro de los motivos del aumento de la edad media en el segundo periodo.

Hemos podido apreciar un cambio de hábitos tóxicos en los pacientes, como por ejemplo la disminución de pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), que disminuyó de forma drástica en el segundo periodo (4,4% vs 14,7%, $p= 0,001$), y el etilismo activo, que también disminuyó de forma importante en el segundo periodo (36,4% vs 63,6%). A pesar de que el etilismo activo fue el factor predisponente más frecuente en los pacientes cirróticos, el número de pacientes con cirrosis hepática se mantuvo estable en ambos periodos de tiempo (19 casos en el primer periodo y 20 en el segundo), así como el hábito enólico de los mismos. No observamos, por tanto, que el porcentaje de cirróticos no

bebedores fuera menor en el segundo periodo, manteniéndose estable este factor de riesgo en los pacientes con cirrosis en ambos periodos de tiempo.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con cirrosis hepática presentaron diferencias con respecto al grupo global, destacando que el tiempo de evolución media fue más corto (8 días vs 13,8 días) y que la disnea fue el síntoma más frecuente, por delante de la fiebre (69,2% vs 61,5%). En la muestra global, la fiebre fue el síntoma más frecuente (76%), mientras que la disnea solo la presentaban el 43% de los casos. Este dato coincide con lo descrito por otros autores en otras series de pacientes cirróticos con DPC y empiema, donde el síntoma predominante también fue la disnea⁶¹. No hemos encontrado referencia en otras publicaciones al tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnóstico de DPC o empiema en pacientes cirróticos. Mientras tanto, en el subgrupo de los pacientes con VIH, la presentación clínica también fue diferente del grupo global. El síntoma predominante fue el dolor torácico, en un 85,7% de los casos (frente al 75% de la muestra global), seguido de la fiebre (80,9%) y de la expectoración (71,4%). El tiempo de evolución medio de los síntomas en los pacientes VIH fue de 8 días, al igual que en los pacientes cirróticos.

Los criterios de Light⁹ y del Colegio Americano de Neumólogos¹², establecen unos valores de corte para considerar un DP como paraneumónico complicado de 60 mg/dL en cuanto a la glucopleura y de 7,2 en cuanto a pH de líquido pleural. Sin embargo, los criterios que se han estipulado como los de referencia para proceder a la colocación de un drenaje torácico en pacientes con cirrosis hepática son un valor de glucopleura de 40 mg/dL y un pH en líquido pleural de 7,1⁶⁰. Dado que en nuestra serie existe un número no despreciable de pacientes cirróticos, decidimos tomar como valores de corte de glucopleura 40 mg/dL en lugar de 60, y el pH en líquido pleural en 7,1 para considerar un DP paraneumónico como complicado, no solo en los pacientes cirróticos, sino en todos los casos, para poder hacer una comparativa de resultados entre estos pacientes y el resto.

La presentación radiológica en el segundo periodo fue bastante similar, en términos generales, a la del primer periodo; predominando los infiltrados parenquimatosos en lóbulos inferiores (LID y LII). La morfología atípica fue la más frecuente en ambos periodos, y no varió de forma significativa el número de casos con cavitación o hidroneumotórax a lo largo del tiempo. Sin embargo, sí observamos en el segundo periodo más casos de DP encapsulado (66,7% vs 32,2%, $p= 0,0001$). Analizando las posibles causas, encontramos que solo 31 casos de los 189 con DP encapsulado no presentaban fiebre, y de todos ellos 21 casos se registraron en el segundo periodo de estudio (67,7%). Además, el tiempo de evolución en estos pacientes que no presentaron fiebre, fue de 19,7 días (rango 1-120), mucho mayor que

el tiempo de evolución de la muestra global, que fue de 13,8 días. Este retraso en el tiempo de evolución de 6 días unido al hecho de la ausencia de fiebre en muchos de ellos, y también a que la edad media de estos pacientes fue algo mayor que la media global (57,6 años vs 54 años), puede justificar el hecho de que al diagnóstico, muchos de ellos presentaran un DP encapsulado en la radiología convencional.

Otro aspecto llamativo desde el punto de vista radiológico lo encontramos en el caso de nuestros pacientes cirróticos, donde solo en el 10% de los casos había constancia previa de hidrotórax. Si comparamos este dato con la mayoría de las publicaciones, la mayor parte de las infecciones pleurales en pacientes con cirrosis hepática se describen como infecciones de un derrame pleural preexistente^{59,60}. Otro aspecto destacable y diferencial con lo descrito en otros trabajos es que 21 pacientes presentaban DP izquierdo, 17 DP derecho y solo un paciente DP bilateral. La disposición del DP fue atípica en el 69% (27 pacientes), y típica en el resto (12 pacientes). Este dato contrasta con lo descrito en otros trabajos, en los que la totalidad de los casos registrados fueron en el lado derecho⁶⁵. No encontramos justificación a este hecho, ya que no hemos observado diferencias en la forma de presentación clínica o radiológica de los pacientes cirróticos a lo largo de todo el periodo de estudio.

El aspecto del líquido pleural fue purulento en el 46% de los casos en la totalidad de la serie. Sin embargo, si analizamos el subgrupo de pacientes con cirrosis hepática, el LP fue purulento en el 38% de los casos, y en el subgrupo de los pacientes con VIH, en el 28,6% de los mismos. En referencia a la microbiología de losempiemas a lo largo del tiempo de estudio, observamos algunas diferencias significativas entre ambos periodos. Aunque se mantiene la infección pulmonar como la primera causa de DPC y empiema, se observa un aumento del número de DPC en el segundo periodo, en detrimento del número de empiemas, con una diferencia estadísticamente significativa (32,1% vs 22,1%, $p = 0,02$). Sin embargo, la purulencia del líquido pleural fue similar en ambos periodos (46,9% y 44,7% respectivamente), así como la clasificación que hicimos en 3 grupos (A, B y C). Por tanto, pensamos que el hecho de que haya actualmente más casos de DPC que de empiemas puede ser debido entre otras cosas, a que en el segundo periodo se realizaron significativamente menos hemocultivos (38% vs 66,7%), a pesar de que dichos hemocultivos fueron más rentables desde el punto de vista diagnóstico (menos resultados negativos) en el segundo periodo que en el primero (21,4% vs 41,5%).

En el subgrupo de pacientes con cirrosis hepática, se obtuvo un diagnóstico microbiológico en el 85% de los casos, bastante superior al descrito en otras series, que oscila entre el 19%⁶⁵ y el 54,5%⁶¹. En cuanto a los gérmenes más frecuentes en estos pacientes, encontramos que en nuestra serie fueron los aerobios, representando el 71% de los casos, frente al 51,7% de aislamiento de aerobios en la serie global, seguidos de los Gram negativos (25% de los aislamientos vs 22% global) y de los anaerobios, con un 18% de aislamientos, porcentaje similar a la muestra global (17,7%). El germen más frecuente en nuestros pacientes cirróticos fue el neumococo, seguido del estafilococo dorado, al igual que en la muestra global. Este dato contrasta con algunas publicaciones, donde el germen más frecuentemente aislado en cirróticos fue *E. coli*⁵⁹. Mientras, en el subgrupo de pacientes con VIH, el porcentaje de diagnóstico microbiológico fue del 76%, superior al descrito en otras series⁸², que es del 51%. Se aislaron por orden de frecuencia un 66,7% de aerobios, seguidos de los Gram negativos en el 23,8% y de los anaerobios en el 14,3%. El neumococo y el estafilococo dorado fueron los gérmenes más frecuentemente aislados, lo que concuerda con lo publicado en algunas series⁸², aunque en otros trabajos el porcentaje de estafilococo dorado alcanza hasta el 76%⁷⁷.

Las publicaciones actuales referentes a la microbiología de losempiemas, reportan que en las últimas décadas se observa una tendencia al aumento de cultivos polimicrobianos conformados por gérmenes Gram negativos y anaerobios^{29,30}. También se describe que el *S. milleri*, perteneciente al grupo de los *S. viridans*, y donde se pueden agrupar los *S. intermedius*, *S. anginosus* y *S. constellatus*, que son Gram positivos anaerobios facultativos, producen hasta el 30-50% de los empiemas de la comunidad en la actualidad³¹. En nuestra serie, hemos constatado una disminución del número de aislamientos de gérmenes aerobios de manera significativa a lo largo del tiempo (67,8% vs 50,9%, $p= 0,001$). También hemos apreciado una disminución significativa en el número de cultivos polimicrobianos (17,6% en segundo periodo vs 26,4% en el primer periodo, $p= 0,03$), así como una disminución de aislamientos de gérmenes Gram negativos (13,2% vs 27,5%). Igualmente, se ha producido una disminución del número de aislamientos de gérmenes anaerobios, en este caso sin diferencias significativas (13,2% vs 18,2%).

A pesar de haber observado que la aspiración fue un factor de riesgo de aislamiento de anaerobios, ya que se encontraba presente en el 39,7% de estos casos, no hemos observado una disminución significativa en el número de anaerobios aislados, incluso habiendo disminuido de forma tan significativa el porcentaje de pacientes que presentaban

una aspiración como factor predisponente en el segundo periodo de estudio con respecto al primero (1,9% vs 12,4%). Es esperable que de haberse mantenido el porcentaje de pacientes con aspiración como factor predisponente, se hubiera observado un aumento del número de anaerobios en el segundo periodo.

La disminución de aislamientos en prácticamente todos los grupos microbiológicos, y las diferencias con respecto a las publicaciones actuales, pueden ser debidas fundamentalmente al aumento que hemos sufrido a lo largo del tiempo en la negatividad de todos los cultivos microbiológicos, tanto de muestras de esputo, como líquido pleural, etc. (de un 21,7% en el primer periodo a un 39,6% en el segundo), y al menor número de hemocultivos que se han realizado también en el segundo periodo del estudio. Sin embargo, no encontramos justificación al hecho de que se hayan realizado menos hemocultivos en los últimos años, ya que como hemos reseñado en apartados anteriores, incluso éstos han sido más rentables, con menor número de resultados negativos (21,4% vs 41,5%), y la fiebre como síntoma indicador clínico para realizar hemocultivos no ha variado en un grupo con respecto a otro.

Con respecto a la colocación de drenaje torácico no existen diferencias entre ambos periodos, formando parte fundamental del tratamiento de esta patología, con un porcentaje de casos que recibieron drenaje pleural del 91%. No se observó que la ausencia de drenaje pleural fuera un factor determinante de exitus, ya que los pacientes que fallecieron recibieron drenaje pleural en el 90% de los casos, porcentaje similar a la muestra global. En cuanto a los pacientes con cirrosis hepática y DPC o empiema, el drenaje pleural formó parte del tratamiento del paciente en el 95% de los casos. El hecho de que prácticamente la totalidad de los pacientes cirróticos con DPC y empiema recibieron como parte del tratamiento drenaje pleural cerrado contrasta llamativamente con otras publicaciones, ya que en algunas series⁶¹ ningún paciente recibió drenaje pleural como parte del tratamiento, y en otras, entre el 14 y el 41% de los pacientes^{56, 64, 65}. Sin embargo, no hemos observado en nuestra serie relación entre el drenaje de la cavidad pleural o la instilación de fibrinolíticos intrapleurales y la mortalidad en estos pacientes. De hecho, de los cirróticos fallecidos durante todo el estudio, el 87,5% recibieron drenaje pleural, es decir, observamos que entre los exitus, el porcentaje de pacientes que recibió drenaje pleural fue más bajo. En un caso se realizó aspiración con aguja, y en el resto de los casos drenados, el calibre del tubo pleural más frecuentemente empleado fue de 24 Fr (rango 20-28).

En lo que respecta al grupo de los pacientes con VIH se drenaron el 76% de los casos, porcentaje similar al referido por algunos autores, del 71%⁷⁸. La media de días de drenaje pleural, globalmente fue de 13,5 días. En el subgrupo de pacientes con VIH la media fue similar a la global (13 días), mientras que en el subgrupo de pacientes con cirrosis hepática, la media de días de drenaje pleural fue de 15,9 días. Sin embargo, la estancia media hospitalaria fue de 26,9 días en el total de pacientes, frente a 22,4 días en los pacientes VIH y de 25,7 días en los pacientes con cirrosis hepática.

Se aprecia un cambio de tendencia a lo largo de los años en cuanto al calibre elegido del tubo torácico, ya que en los años iniciales del estudio el calibre del tubo era mayor que en el momento actual. De hecho, en el segundo periodo el porcentaje de pacientes que recibieron drenaje pleural con un tubo de un calibre igual o inferior a 20 Fr fue del 29,6%, a diferencia del primer periodo, donde supuso sólo el 5,8% de todos los drenajes. En contraprestación, el porcentaje de pacientes donde se colocó un drenaje pleural de calibre igual o superior a 28 Fr fue del 9,4% en el segundo periodo frente al 44,6% en el primer grupo.

En el momento actual no hay consenso acerca del calibre del tubo de drenaje pleural que se debe emplear en esta patología⁵, estando de acuerdo los autores en que los tubos demasiado finos pueden obstruirse, sobre todo en casos de líquido pleural muy espeso, y que los demasiado gruesos probablemente no sean necesarios. Además, parece que es más importante la colocación correcta del drenaje que su calibre, para conseguir unos resultados óptimos. Además, los tubos más gruesos causan más dolor y disconfort al paciente. Es posible que la instilación intrapleural de fibrinolíticos también juegue un papel importante, más que el calibre del tubo, en la obtención de buenos resultados, ya que las publicaciones más recientes animan a su uso por el bajo porcentaje de efectos secundarios descritos y porque pueden disminuir el porcentaje de pacientes que precisen finalmente tratamiento quirúrgico¹¹³, aunque los resultados no son concluyentes y son precisos más estudios.

En relación a la instilación intrapleural de fibrinolíticos, el 37,2% (155 pacientes) recibieron dicho tratamiento, con un porcentaje de éxito de dicha terapia del 93,5% (145 casos). En la mayoría de los casos el agente fibrinolítico instilado en espacio pleural fue la estreptoquinasa. El porcentaje de pacientes con efectos secundarios a la estreptoquinasa de nuestra serie fue del 21,2% (33 casos). El efecto secundario más frecuente fue la fiebre, con un 16,7% (26 casos). Sin embargo, de los 26 casos que presentaron fiebre, 25 ya tenían fiebre a su llegada al hospital como parte de su sintomatología, por lo que es discutible que se trate de un efecto secundario de la instilación de fibrinolíticos, ya que puede simplemente formar

parte de los síntomas de la evolución de su síndrome infeccioso. Otros efectos secundarios fueron el rash cutáneo, que apareció solo en dos pacientes (6%) y el dolor torácico, recogido en 5 pacientes (15%). En este último caso, cabe reseñar igualmente que todos los pacientes que recibieron estreptoquinasa y presentaron dolor torácico, ya tenían este síntoma al llegar al hospital, antes de recibir tratamiento. Por tanto, creemos que es bastante cuestionable en nuestra serie, que tanto la fiebre como el dolor torácico, puedan ser efectos secundarios del tratamiento fibrinolítico, ya que prácticamente el 100% de los casos ya presentaba estos síntomas antes de recibir dicho tratamiento.

Si analizamos por separado a los pacientes con cirrosis hepática, solo recibieron tratamiento fibrinolítico el 18% de los casos. No se observó ninguna complicación ni efecto secundario asociados a este tratamiento en este subgrupo de pacientes. En las series publicadas, no hemos encontrado referencias de si los pacientes cirróticos que recibieron tratamiento con drenaje pleural fueron tratados o no con fibrinolíticos intrapleurales.

En los pacientes con VIH, recibieron tratamiento fibrinolítico el 46,8% de los casos, es decir, un porcentaje mayor que en la serie global y que en el grupo de pacientes con cirrosis hepática. Este hecho no guarda relación con la presentación radiológica, ya que el DP estaba encapsulado en el 40,5% de los casos, frente al 43,5% de los pacientes con cirrosis hepática y al 45% de los pacientes de la muestra global. Sin embargo, bien es cierto que algunos autores⁸³ sugieren el uso de tratamiento fibrinolítico como primera opción en pacientes VIH con mala respuesta a tratamiento convencional con alto riesgo quirúrgico, ya que hay algunas series de pacientes que precisaron cirugía con una alta mortalidad registrada⁸⁴. Sin embargo, en trabajos más recientes⁸⁷ se sugiere que estos pacientes pueden ser tratados con técnicas quirúrgicas de forma segura, aunque aumenta el riesgo de sufrir complicaciones cuando el número de CD4+ es inferior a 200 células/ μ L.

La mortalidad global de la serie fue del 11,5%, mientras que la observada en ambos periodos no se ha modificado de forma significativa, manteniéndose prácticamente igual, en el 11,6% en el primer periodo y en el 11,3% en el segundo. La mortalidad en el subgrupo de pacientes con VIH fue inferior a la descrita en la totalidad de la serie, del 7,1%. No hemos encontrado referencias en cuanto a la mortalidad por DPC o empiema en las series publicadas de pacientes con VIH. En un estudio publicado por Cordero et al⁷⁵ de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con VIH, la mortalidad fue del 9,3%.

En el análisis multivariante que hemos realizado, las variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa a la mortalidad del grupo global fueron cinco: la cirrosis

hepática, la malnutrición del paciente, la adquisición nosocomial, la edad y el antecedente de neoplasia activa.

El porcentaje de pacientes con cirrosis hepática y DPC o empiema se mantuvo estable a lo largo del tiempo, sin diferencias de incidencia entre ambos periodos, y la mortalidad en este subgrupo fue del 41%, superponible a la descrita por otros autores⁶⁴. Sin embargo, de todos los exitus registrados en pacientes cirróticos con esta patología pleural, el 62,5% (10 de los 16 exitus registrados) ocurrieron durante el primer periodo, con lo que a lo largo del tiempo, la tendencia de nuestra serie ha sido a disminuir la mortalidad en este subgrupo de pacientes. De hecho, la mortalidad en estos pacientes durante el primer periodo fue del 52,6% (10 de 19 casos) y durante el segundo periodo del 30% (6 de 20 casos). Aunque de todas formas la mortalidad en este subgrupo es más alta que en el global de la serie, este descenso es muy significativo. Analizamos las causas de exitus en ambos periodos y no observamos diferencias entre ellas, excepto un mayor número de fallecidos por hemorragia digestiva alta en el primer periodo (40% vs 16%). Esto puede significar que la mejora del manejo del paciente cirrótico en su conjunto, puede conducir a un mejor pronóstico y resultados finales en estos pacientes, ya que no hemos encontrado diferencias en cuanto al manejo de la infección pleural en ambos periodos de tiempo.

Por otra parte, también hemos podido constatar que el número de casos de malnutrición ha disminuido a lo largo del tiempo, ya que de 44 casos recogidos en la muestra global, 33 (el 75%) se recogieron durante el primer periodo. Asimismo, como se ha descrito anteriormente, disminuyó el porcentaje de casos de adquisición nosocomial, a favor de un mayor número de casos de adquisición extrahospitalaria.

Sin embargo, los otros dos factores asociados de forma independiente con la mortalidad en nuestra serie, como son la edad media y la presencia de neoplasia activa, aumentaron en el segundo periodo, por lo que en definitiva, podemos considerar que el mantener el mismo porcentaje de exitus por esta patología en nuestra serie no es un mal dato. Sobre todo si tenemos en cuenta las publicaciones actuales¹¹⁸, que muestran cómo la tasa de mortalidad por empiema está aumentando de forma alarmante, de forma que en Utah, la mortalidad por empiema fue 6 veces mayor en el periodo 2.000-2.004 comparado con el periodo 1.950-1.975¹¹⁸. Por tanto, a pesar de los mejores antimicrobianos de los que se dispone en la actualidad y del tratamiento fibrinolítico, unido al mejor acceso a los sistemas de Salud, al mejor estado nutricional de la población y a las mejores condiciones de vida, no solo no han influido positivamente, sino que la infección pleural actualmente está re-emergiendo como un problema de salud a nivel mundial. De hecho, la infección pleural (DPC

y empiema) están aumentando en incidencia en todos los grupos etarios a nivel mundial, tanto en Estados Unidos como en Canadá, Europa y Asia¹¹⁸.

RESUMEN

6. RESUMEN

6.1. Objetivo

El espectro clínico de los empiemas ha ido variando en las últimas décadas, influenciado por varios factores, como son el aumento de la esperanza de vida, el número cada vez mayor de pacientes inmunodeprimidos (pacientes con neoplasia, transplantados, en tratamiento inmunosupresor, etc.) y el descenso de pacientes con manifestaciones secundarias a la infección por VIH o a la tuberculosis, gracias a las nuevas terapias antirretrovirales en el primer caso y al mejor control de la enfermedad en el segundo. Asimismo la microbiología asociada a la infección de la cavidad pleural ha ido modificándose, así como su abordaje, con un empleo más generalizado y más precoz de fibrinolíticos intrapleurales, la introducción de la videotoracoscopia, etc. Derivado de todo lo anterior, puede haber variado a su vez la morbi-mortalidad asociada a esta patología.

Por otra parte, es importante el estudio de los derrames pleurales paraneumónicos complicados (DPC) y de los empiemas en pacientes con características especiales, como pacientes con cirrosis hepática, donde existen pocos estudios y con series pequeñas que analicen esta asociación, o pacientes con infección VIH. Tanto la clínica como la microbiología como el abordaje de esta patología en estos subgrupos puede ser diferente, así como sus resultados.

6.2. Material y método

Estudio retrospectivo, descriptivo, de todos los casos recogidos según el departamento de Documentación Clínica de nuestro hospital, de empiemas o de DPC, desde el 1 de enero de 1.985 hasta el 31 de diciembre de 2.008. Se incluyen 417 pacientes, con diagnóstico de Empiema o de derrame pleural paraneumónico complicado (DPC), por los Servicios de Neumología, Digestivo, Medicina Interna e Infecciosos del Hospital Universitario de Valme, perteneciente al Área Sanitaria Sur de Sevilla, cuya cobertura es de 380.000

habitantes, con nivel del estudio intrahospitalario. Todos los sujetos eran mayores de 18 años y tenían diagnóstico de derrame pleural con datos bioquímicos/microbiológicos de empiema o DPC. Para el diagnóstico de empiema o DPC se usaron 3 criterios: la microbiología positiva, el aspecto macroscópico purulento del LP y/o criterios bioquímicos (glucopleura < 40 mg/dl, o pH < 7,10). Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con derrame pleural paraneumónico no complicado o con derrame pleural de otra etiología.

El principal criterio de inclusión fue la presencia de DP complicado o empiema. Para el diagnóstico de empiema o DPC se utilizaron 3 criterios: la microbiología positiva, el aspecto macroscópico purulento del LP y/o criterios bioquímicos (glucopleura < 40 mg/dl, LDH > 1.000 UI/l o pH < 7,10). A los pacientes que reunieron el criterio de inclusión, se les incluyó en el estudio. De todos ellos se tenía acceso a la historia clínica. El tratamiento de los pacientes no se vio modificado por la realización del estudio, al tratarse de un estudio retrospectivo. Se rellenó un protocolo específico de recogida de datos en todos los casos, que incluía los datos demográficos de filiación, sexo, edad, fecha de ingreso y de alta hospitalaria, de exitus (en su caso) y datos clínicos y radiográficos (radiografía simple de tórax y tomografía computarizada), valorando la localización del derrame, la disposición (libre o loculada), la extensión, la afectación parenquimatosa y la cavitación. Se consideró bacteriemia cuando se aisló un germen en más de 2 hemocultivos. Se anotaron los días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario, los días desde el ingreso hasta la colocación del drenaje pleural, los días de drenaje, el uso de fibrinolíticos y el volumen de drenaje total, así como el éxito de cada procedimiento (mejoría clínica o radiológica en las 24-48 horas siguientes) y los días de hospitalización, las complicaciones y los resultados. Los criterios de colocación, de manejo de los drenajes pleurales y de retirada se ajustaron a las guías existentes, de tal manera que el drenaje se mantuvo hasta que el débito fue inferior a 50 ml/día y la mejoría radiológica fue significativa. Se aplicó tratamiento fibrinolítico intrapleural en aquellos casos con colección persistente con drenaje inadecuado por tubo de toracostomía, con SK (250.000 UI/día), hasta que se produjo la resolución radiológica completa. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron estudiados hasta la resolución del cuadro o el exitus, en su caso.

6.3. Resultados

Se incluyen de forma retrospectiva, todos los casos que ingresaron consecutivamente, desde el 1 de enero de 1.985 hasta el 31 de diciembre de 2.008, con los diagnósticos de derrame pleural paraneumónico complicado (DPC) y empiema. En total, se reclutaron 417 casos. Primero se analizan los resultados globales de la muestra y posteriormente se separa a los pacientes en dos periodos de tiempo: el primero desde enero de 1.985 hasta diciembre de 1.999 (258 pacientes) y el segundo desde enero de 2.000 hasta diciembre de 2.008 (159 pacientes) y se comparan ambos grupos, para comprobar si hay diferencias en las diferentes variables incluidas en el estudio a lo largo del tiempo.

Globalmente, la edad media de los pacientes fue de 54 años (rango 14-94 años), aunque se observaron dos picos de incidencia, uno en torno a los 30 y otro en torno a los 60 años. El 82,3% (343 pacientes) fueron hombres, frente al 17,7% (74 pacientes) que fueron mujeres. El 74% (309) de los casos fueron empiemas, y el resto fueron derrames paraneumónicos complicados (DPC). La etiología fue desconocida solo en el 13,9%, mientras que en el resto de los casos fue conocida, siendo la más frecuente la infección pulmonar, en el 64%. La adquisición del empiema fue extrahospitalaria en el 83,9% de los casos y nosocomial en el resto. El 80,5% de los pacientes tenía algún factor predisponente o enfermedad de base. El más frecuente fue el etilismo (27%), seguido de la neoplasia activa (23,3%), la EPOC (22,8%) y la diabetes (18,9%). El 46% de los líquidos pleurales fueron de aspecto macroscópico purulento. El síntoma más frecuente fue la fiebre (76%), seguido de dolor torácico (75%), tos (54%), disnea (43%) y expectoración (38%).

El tiempo medio de evolución desde la aparición de los síntomas hasta la fecha de consulta fue de 13,8 días. Existía alteración a nivel parenquimatoso en la radiología de tórax en el 66,4% de los casos. El lóbulo más frecuentemente afectado fue el lóbulo inferior derecho (52%). El DP fue derecho en el 56,8% y bilateral solo en el 2,2% de casos. La disposición del DP fue atípica en el 83,6% y la cuantía del derrame fue de aproximadamente un tercio de hemitórax en la mitad de los casos (50,2%). El 45% de los derrames estaba encapsulado. Fue posible establecer el diagnóstico microbiológico en el 71,4%. Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron los aerobios (51,7%), seguidos de los cultivos de flora mixta (10,1%) y gérmenes anaerobios (17,7%). El germen más frecuente fue el *Streptococcus pneumoniae*, seguido del *Stafilococcus aureus*. En el 39,7% de los pacientes con aislamiento de gérmenes anaerobios, estuvo presente la aspiración como factor predisponente o causal, con un intervalo de confianza del 95% de 2,9 a 9,4 veces mayor riesgo de anaerobios en

sujetos con antecedente de aspiración. En los pacientes que debutaron con shock séptico (5,9% del total), el germen más frecuente fue también el neumococo.

El drenaje pleural fue parte fundamental del tratamiento en el 90,9% de los pacientes, además del tratamiento antibiótico. La causa más frecuente de no drenaje fue la escasa cámara (31,5%). El 37,2% recibieron fibrinolíticos intrapleurales, con un porcentaje de éxito de dicha terapia del 93,5% y de efectos secundarios del 21,2%, siendo el más frecuente la fiebre (78,7% del total). El agente instilado en espacio pleural fue la estreptoquinasa. El tratamiento antibiótico inicial fue empírico en todos los casos, siendo la pauta estándar empleada en nuestro centro una cefalosporina de 3ª generación asociada a clindamicina. La antibioterapia empírica fue modificada en el 56,6%. Dicha modificación obedeció a criterios microbiológicos en el 75,8% (179) y a criterios clínicos en el resto.

Se derivaron para intervención quirúrgica 26 pacientes (38,2% de los pacientes con FBP; 6,2% del total). La mitad de ellos (13 pacientes) tenían diagnóstico de neoplasia, y en 11 pacientes la neoplasia fue cáncer de pulmón. Cinco de los pacientes que se remitieron a cirugía tenían una neumectomía reciente. De los casos de FBP por tuberculosis, se remitieron a cirugía 9 pacientes (90%). Con respecto a los días de drenaje pleural, la media fue de 13,5 días. La estancia hospitalaria media fue de 26,9 días. La mortalidad global de la serie fue del 11,5%. No hubo diferencia de mortalidad entre los dos sexos. De los pacientes que presentaron shock séptico fallecieron el 36%, sin encontrar relación con ningún germen. El 29% de los exitus tenía FBP. En el análisis multivariante, las variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa a la mortalidad del grupo global fueron cinco: la edad, la adquisición nosocomial, la malnutrición del paciente, el antecedente de neoplasia activa y la cirrosis hepática. Observamos que el número de casos de malnutrición ha disminuido a lo largo del tiempo, ya que de 44 casos recogidos en la muestra global, 33 (el 75%) se recogieron durante el primer periodo.

En cuanto al análisis comparativo en los dos periodos de tiempo en que dividimos a la muestra global, encontramos diferencias estadísticamente significativas en distintas variables. En primer lugar, la edad media del primer grupo fue de 51,9 años, frente a los 56,5 años en el segundo periodo. La adquisición fue extrahospitalaria en el 80% de los casos en el primer grupo y en el 90% en el segundo ($p=0,004$). La etiología desconocida fue del 11% en el primer grupo y aumentó hasta el 19% en el segundo grupo ($p=0,028$). Todos los casos de FBP por tuberculosis ocurrieron en el primer periodo. El porcentaje de mujeres fue del 13% en el primer grupo y en el segundo fue del 25% ($p=0,002$). Aumentó el número de DPC en el segundo periodo (32,1% vs 22,1%; $p=0,02$).

En referencia a los factores predisponentes el porcentaje de pacientes con SIDA en el primer grupo fue del 13,6% frente al 4,4% del segundo grupo ($p= 0,003$). La ADVP fue significativamente mayor en el primer periodo (14,7% vs 4,4%; $p=0,001$). El etilismo activo también disminuyó de forma importante en el segundo periodo (36,4% vs 63,6%). La aspiración disminuyó desde un 12,4% en el primer periodo hasta un 1,9% en el segundo. En cambio, hemos observado un aumento significativo de las neoplasias, que en el primer periodo supusieron el 19,8% de los casos, frente al 28,9% en el segundo grupo ($p=0,031$). Radiológicamente, hubo más casos de DP encapsulado en el segundo periodo, con una diferencia bastante significativa (32,2% vs 66,7%, $p< 0,0001$).

En el aspecto microbiológico, durante el segundo periodo ha disminuido el aislamiento tanto de aerobios como de cultivos polimicrobianos y Gram negativos, aumentando el número de cultivos con resultado negativo y manteniéndose sin cambios significativos el porcentaje de aislamiento de anaerobios. También observamos diferencias en el calibre del tubo pleural empleado en el drenaje torácico. Así, los tubos con calibre inferior o igual a 20 Fr subieron del 5% al 29,6% en el segundo periodo; los de calibre 24 Fr subieron del 36% al 55,3% en el segundo periodo y los de 28 Fr bajaron del 44,6% al 9,4%. No se observó que la ausencia de drenaje pleural fuera un factor determinante de exitus, ya que los pacientes que fallecieron recibieron drenaje pleural en el 90% de los casos, porcentaje similar a la muestra global.

En el subgrupo de pacientes con cirrosis hepática, el tiempo de evolución media fue más corto (8 días vs 13,8 días) y la disnea fue el síntoma más frecuente, por delante de la fiebre (69,2% vs 61,5%). Solo en el 10% de los casos había constancia previa de hidrotórax. Otro aspecto destacable y diferencial es que el 53,8% presentaban un DP izquierdo y la disposición del DP fue atípica en el 69%. Este dato contrasta con lo descrito por otros autores, en los que la totalidad de los casos registrados fueron en el lado derecho y de disposición libre. El LP fue purulento en el 38% de los casos. Se obtuvo un diagnóstico microbiológico en el 85%, siendo los aerobios los más frecuentes (71%), seguidos de los Gram negativos (25%) y de los anaerobios (18%). El drenaje pleural formó parte del tratamiento del paciente en el 95% de estos pacientes.

No hemos observado en nuestra serie relación entre el drenaje de la cavidad pleural o la instilación de fibrinolíticos intrapleurales y la mortalidad en estos pacientes. De hecho, de los cirróticos fallecidos durante todo el estudio, el 87,5% recibió drenaje pleural como parte del tratamiento, es decir, un porcentaje menor que los no fallecidos. La media de días con drenaje pleural fue de 15,9 días, y la estancia hospitalaria media de 25,7 días. Solo recibieron

tratamiento fibrinolítico el 18% de los casos. No se observó ninguna complicación ni efecto secundario asociados a este tratamiento en este subgrupo de pacientes. La mortalidad global en este subgrupo fue del 41%, aunque la tendencia ha sido a disminuir la mortalidad, ya que durante el primer periodo fue del 52,6% y del 30% durante el segundo.

En los pacientes con VIH, el síntoma predominante fue el dolor torácico, en un 85,7% de los casos (frente al 75% de la muestra global), seguido de la fiebre (80,9%) y de la expectoración (71,4%). El tiempo de evolución medio de los síntomas en los pacientes VIH fue de 8 días. El LP fue purulento en el 28,6%. El porcentaje de diagnóstico microbiológico fue del 76%. Se aislaron por orden de frecuencia un 66,7% de aerobios, seguidos de los Gram negativos en el 23,8% y de los anaerobios en el 14,3%. Se drenaron el 76% de los casos. La media de días de drenaje pleural fue de 13,5 días, y la estancia hospitalaria media de 22,4 días. Recibieron tratamiento fibrinolítico el 46,8%, hecho que no guarda relación con la presentación radiológica encapsulada. La mortalidad en pacientes VIH fue inferior a la descrita en la totalidad de la serie, del 7,1%.

6.4. Conclusiones

A pesar de que la infección de la cavidad pleural es conocida desde la antigüedad y se trata de una situación clínica frecuente para los neumólogos y los cirujanos torácicos, hoy en día quedan aún muchos aspectos por aclarar acerca de su mejor manejo. Prueba de ello, es que a pesar de que ha mejorado el estado nutricional de la población y de que disponemos de mejor arsenal antimicrobiano, su morbi-mortalidad no solo no ha decrecido sino que está aumentado, incluso en países desarrollados. Esta patología además, genera un gasto sanitario importante.

Es cierto que factores asociados a la mortalidad, como son la edad del paciente, cada vez mayor, y la presencia de neoplasia activa, cada vez más frecuente también, pueden jugar un papel negativo en la obtención de mejores resultados globales en estos pacientes. Sin embargo, se observa que esta patología está aumentando en todos los grupos de edad.

Aunque un estudio retrospectivo no aporta tanta información válida como un ensayo clínico, nuestra serie es amplia y sobre todo dilatada en el tiempo, por lo que ofrece una visión de los cambios acontecidos en los últimos 20 años tanto en el manejo como en los resultados finales obtenidos. Además, incluye a subgrupos especiales de pacientes como son los pacientes con cirrosis hepática y con VIH-SIDA, donde como hemos podido comprobar en las diferentes publicaciones, las diferencias en el manejo de esta patología son aún mayores,

y los resultados, heterogéneos y de difícil comparativa, incluyendo todos estos estudios, un menor número de pacientes que los aportados por nuestra serie. Las diferencias que hemos observado en estos subgrupos de pacientes tanto en factores predisponentes, como en presentación clínica, etc., nos deben hacer reflexionar y estar especialmente alerta en pacientes con patología de base especial para no retrasar el diagnóstico y el tratamiento, ya que ello conlleva irremediablemente a una mayor estancia, mayor número de complicaciones y puede acarrear unos peores resultados y una mayor mortalidad.

Por tanto, pensamos que todo lo que pueda arrojar un poco de luz para optimizar el tratamiento y poder así reducir días de estancia hospitalaria, complicaciones, y en definitiva reducir la morbi-mortalidad que conlleva la infección pleural debe ser bienvenido.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

¹ Kaplan DK. Treatment of empiema thoracis. *Thorax* 1994; 49: 845-846.

²Light RW. Parapneumonic Effusions and Empyema. *Proc Am Thorac Soc*, 2006 (3): 75–80.

³ Macfarlane JT. Pneumonia and other acute infections: acute respiratory infections in adults. In: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ, eds. *Respiratory medicine*. London: W B Saunders, 1995: 705–46.

⁴Taryle DA, Potts DE, Sahn SA. The incidence and clinical correlates of parapneumonic effusions in pneumococcal pneumonia. *Chest* 1978;74:170–3.

⁵ Davies CW, Gleeson FV, Davies RJO. BTS guidelines for the management of pleural infection. *Thorax* 2003; 58(Suppl II):ii18–ii28.

⁶ Wang N. Anatomy of the pleura. *Clin Chest Med* 1998;19:229–40.

⁷Agostini E, Zocchi L. Mechanical coupling and liquid exchanges in the pleural space. *Clin Chest Med* 1998; 19:241–60.

⁸Weese WC, Schindler ER, Smith IM, Ravinovich S. Empyema and the thorax then and now. *Arch Intern Med* 1973; 131: 516-520.

⁹ Light RW. *Pleural Diseases*. Ed Lee and Fegiber, 1990: 129-149.

¹⁰ Light RW, MacGregor MI, Ball WC Jr, Luchsinger PC. Diagnostic significance of pleural fluid pH and pCO₂. *Chest* 1973; 64: 591–596.

¹¹ Cheng D-S, Rodriguez RM, Rogers J, Wagster M, Starnes DL, Light RW. Comparison of pleural fluid pH values obtained using blood gas machine, pH meter, and pH indicator strip. *Chest* 1998; 114: 1368–1372.

¹² Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light RW, Littenberg B, Sahn S, Weinstein RA, Yusef RD. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118:1158–1171.

¹³ Ruckdeschel JC. Management of malignant pleural effusions. *Seminars in Oncology* 1995; 22: 58-63.

¹⁴ Jurado B. Neumonía y derrame pleural. Manejo terapéutico. *Ann Intern Med* 1997; 14: 419-424.

¹⁵ Kroegel C, Antony VB. Immunology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur Respir J* 1997; 10: 2411-2418.

¹⁶ Antony VB, Mohammed KA. Pathophysiology of pleural space infections. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 9-17.

¹⁷ Mohammed KA, Nasreen N, Hardwick J, Logie CS, Patterson CE, Antony VB. Bacterial induction of pleural mesothelial monolayer barrier dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol* 2001; 281: L119-25.

¹⁸ Alfageme I, Campos FJ. Empiema y derrames pleurales infecciosos. En: *Patología del aparato respiratorio. Patología pleural III*. Ed Luzán 5, 1995; 137: 47-60.

¹⁹Varkey B, Rose HD, Kutty CPK, Politis J. Empyema thoracis during a ten years period. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1771-6.

²⁰ Alfageme I, Muñoz F, Peña N, Umbría S. Empyema of the thorax in adults. *Chest* 1993; 103: 839-43.

²¹Barlett J. Bacterial infections of the pleural space. *Semin Respir Infect* 1988; 3: 308-321.

²²Pastorino U, Valente M, Piva L, Ravasi G. Empyema following lung cancer resection: risks factors and prognostic value on survival. *Ann Thoracic Surg* 1982; 33: 320-323.

²³ De la Rocha, AG. Empyemathoracics. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 155: 839-845.

²⁴ Vargas A, Alfageme I, Moreno L, Beiztegui A, Barahona MJ, Campoy P. Asociación de empiema pleural e infección perinefrítica: a propósito de cuatro casos. *Rev Clin Esp* 1993; 192: 383-5.

²⁵ Finland M, Barnes M. Changing ecology of acute bacterial empyema: occurrence and mortality at Boston City hospital during 12 selected years, from 1935 to 1972. *J Infect Dis* 1978; 137: 274-291.

²⁶Heffner JE. Diagnosis and management of thoracic empyema. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 198-205.

²⁷ Snider GL, Saleh SS. Empyema of the horax in adults: review of 105 cases. *Chest* 1968; 54: 410-5.

²⁸ Alfageme I, Muñoz F, Peña N, Umbría S. Empyema of the thorax in adults. *Chest* 1993; 103: 839-843.

²⁹ Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of empyema. A restrospective review in two military hospitals. *Chest* 1993; 103: 1502-7.

³⁰ Lin YC, Tu CY, Chen W, Tsai YL, Chen HJ, Hsu WH, et al. An urgent problem of aerobic Gram negative pathogen infection in complicated parapneumonic effusions or empyemas. 2007. (DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6451).

³¹Lisboa T, Waterer GW, Lee G. Pleural infection: changing bacteriology and its implications. *Respirology* 2011; 16: 598-603.

³² Smith JA, Mullerworth MH, Westlake GW, et al. Empyema thoracis: 14-year experience in a teaching center. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:39–42.

³³Ashbaugh DG. Empyema thoracis. Factors influencing morbidity and mortality. *Chest* 1991; 99:1162–5.

³⁴Mavroudis C, Symmonds JB, Minagi H, et al. Improved survival in management of empyema thoracis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:49–57.

³⁵Barlett JG, Gorbach SL, Thadepalli H, Finegold SM. Bacteriology of empyema. *Lancet* 1974; 1: 338-340.

³⁶Barlett JG. Systemic infection involving anaerobes. Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. *Clin Infect Dis* 1993; 16 (s4): S248-55.

³⁷Civen R, Jousimies-Somer H, Marina M, Borenstein N, Shah H, Finegold SM. A retrospective review of cases of anaerobic empyema and update of bacteriology. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (s2): S224-9.

³⁸Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of empyema. A retrospective review in two military hospitals. *Chest* 1993; 103: 1502-7.

³⁹Wolday D, Seyoum B. Pleural empyema due to *Salmonella paratyphi* in a patient with AIDS. *Trop Med Int Health* 1997 Dec; 2(12):1140-2.

⁴⁰Mulanovich VE, Dismukes WE, Markowitz N. Cryptococcal empyema: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1995; 20(5):1396-8.

⁴¹Xiol X, Guardiola J, Sesé E. Empyema caused by *Cryptococcus neoformans* in cirrhotic patients. *GastroenterolHepatol*. 1997; 20(1):45.

⁴²Sort P, Morales M, Gómez J, Parés A, Rodés J. Pleural empyema caused by *Cryptococcus neoformans* in a patient with liver cirrhosis. *GastroenterolHepatol*. 1996; 19(6):302-4.

⁴³Coote N, Kay E. Tratamiento quirúrgico versus tratamiento no quirúrgico para el empiema pleural (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006, Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

⁴⁴Cameron R, Davies HR. Tratamiento fibrinolítico intrapleural versus tratamiento conservador para los derrames paraneumónicos y el empiema (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006, Número 1. Oxford Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

⁴⁵Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, et al. Empyema subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. The clinical course and management of thoracic empyema. *Q J Med* 1996; 89:285–9.

⁴⁶Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, et al. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980; 69:507–12.

⁴⁷Taryle DA, Potts DE, Sahn SA. The incidence and clinical correlates of parapneumonic effusions in pneumococcal pneumonia. *Chest* 1978; 74:170–3.

⁴⁸Davies CWH, Kearney SE, Gleeson FV, et al. Predictors of outcome and long term survival in patients with pleural infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1682–7.

⁴⁹ Poe RH, Marin MG, Israel RH, et al. Utility of pleural fluid analysis in predicting tube thoracostomy/decortication in parapneumonic effusions. *Chest* 1991; 100:963–7.

⁵⁰ Mattison LE, Coppage L, Alderman DF, et al. Pleural effusions in the medical ICU: prevalence, causes, and clinical implications. *Chest* 1997; 111:1018–23.

⁵¹ Rubinstein D, McInnes IE, Dudley FJ. Hepatic hydrothorax in the absence of ascites: diagnosis and management. *Gastroenterology* 1985; 88: 188-191.

⁵² Lieberman FL, Hidemura R, Peters RL, Reynolds TB. Pathogenesis and treatment of hydrothorax complicating cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1966; 64: 341-345.

⁵³ Mittal BR, Maini A, Das BK. Peritoneopleural communication associated with cirrhotic ascites: scintigraphic demonstration. *Abdom Imaging* 1996; 21: 69-70.

⁵⁴ Nakamura A, Kojima Y, Ohmi H, Yamada J, Yamada Y. Peritoneal-pleural communications in hepatic hydrothorax demonstrated by thoracoscopy. *Chest* 1996; 109: 579-81.

⁵⁵ Xiol X, Guardiola J. Hepatic hydrothorax. *Current opinion in Pulmonary Medicine* 1998; 4: 239-242.

⁵⁶ Liu LU, Haddadin HA, Bodian CA, Sigal SH, Korman JD, Bodenheimer HC, et al. Outcome analysis of cirrhotic patients undergoing chest tube placement. *Chest* 2004; 126: 142-8.

⁵⁷Mentes BB, Kayhan B, Görgül A, Ünal S. Hepatic hydrothorax in absence of ascites: report of two cases and review of the mechanism. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 781-788.

⁵⁸Xiol X, Tremosa G, Castellote J, Gornals J, Lama C, Lopez C, et al. Liver transplantation in patients with hepatic hydrothorax. *Transpl Int* 2005;18:672–675.

⁵⁹Xiol X, CastellviJM, Guardiola J, Sesé E, Castellote J, Perelló A, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: A prospective study. *Hepatology*1996; 23: 719–23.

⁶⁰Gur C, Ilan Y, Shibolet O. Hepatic hydrothorax-pathophysiology, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Liver Int.* 2004; 24: 281–4.

⁶¹Xiol X, Castellote J, Baliellas C, Ariza J, Giménez-Roca A, Guardiola J, et al. Spontaneous bacterial empiema in cirrhotic patients: analysis of eleven cases. *Hepatology* 1990; 11: 365-370.

⁶²Allam N. Spontaneous bacterial empyema in liver cirrhosis: an underdiagnosed pleural complication. *Saudi J Gastroenterol.* 2008 January; 14(1): 43–45.

⁶³ Wang JT, Fang CT, Hsueh PR, Chang SC, Luh KT. Spontaneous bacterial empyema caused by *Aeromonas veronii* biotype *sobria*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2000; 37: 271-3.

⁶⁴Chen CH, Shih CM, Chou JW, Liu YH, Hang LW, Hsia TC, et al. Outcome predictors of cirrhotic patients with spontaneous bacterial empyema. *Liver International* 2011. DOI:10.1111/j.1478-3231.2010.02447.x

⁶⁵ Chen TA, Lo GH, Lai KH. Risk factors for spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients with hydrothorax. *J Chin Med Assoc* 2003; 66: 579-585.

⁶⁶ Naunheim KS, Kesler KA, D'Orazio SA, Fiore AC, Judd DR. Lung cancer surgery in the octogenarian. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994; 8: 453–6.

⁶⁷ Koren JP, Bocage JP, Geis WP, Caccavale RJ. Major thoracic surgery in octogenarians: the video-assisted thoracic surgery (VATS) approach. *Surg Endosc*. 2003; 17: 632–5.

⁶⁸ Pothula V, Krellenstein DJ. Early aggressive surgical management of parapneumonicempyemas. *Chest* 1994; 105: 832–6.

⁶⁹ Hsieh MJ, Liu YH, Chao YK, Lu MS, Liu HP, Wu YC, et al. Risk factors in surgical management of thoracic empyema in elderly patients. *ANZ J. Surg*. 2008; 78: 445–448.

⁷⁰ Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallance JM. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333: 845-851.

⁷¹ Boschini A, Smacchia C, Di Fine M, Schiesari A, Ballarini P, Artoli M, et al. Community-acquired pneumonia in a cohort of former injection drug users with and without human immunodeficiency virus infection: incidence, etiologies and clinical aspects. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 107-113.

⁷² Paul S, Gilbert HM, Zieheck W, Jacobs J, Sepkowitz KE. The impact of potent antiretroviral therapy on the characteristics of hospitalized patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13: 415-8.

⁷³ Kuhlman JE, Fishman EK, Hruban RH, Knowles M, Zerhouni EA, Siegelman SS. Diseases of the chest in AIDS: CT diagnosis. *Radiographics* 1989; 9 (5): 827-857.

⁷⁴ Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano K, et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: analysis of risk factors and prognostic indicators. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18:39–45.

⁷⁵ Cordero E, Pachón J, Rivero A, Girón JA, Gómez-Mateos J, Merino MD, et al. Community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2063-8.

⁷⁶ Strazzella WD, Safirstein BH. Pleural effusions in AIDS. *N J Med* 1991; 88 (1): 39-41.

⁷⁷ Light RW, Hamm H. Pleural disease and Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 2638-2643.

⁷⁸ Suay V, Cordero PJ, Martínez E, et al. Parapneumonic effusions secondary to community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Eur Respir J* 1995; 8: 1934-9.

⁷⁹ Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, et al. Pneumococcal disease during HIV infection. *Ann Intern Med* 1992; 117: 314-324.

⁸⁰ Coker RJ. Empyema thoracis in AIDS. *J R Soc Med* 1994; 87: 65-7.

⁸¹ Hernández-Borge J, Alfageme I, Muñoz J, Campos F, Peña N, Villagómez R. Thoracic empyema in HIV-infected patients. Microbiology, management and outcome. *Chest* 1998; 113: 732-8.

⁸² Miller RF, Foley NM, Kessel D, Jeffrey AA. Community-acquired lobar pneumonia in patients with HIV infection and AIDS. *Thorax* 1994; 49: 367-8.

⁸³ Miller RF, Severn A. Non surgical treatment of empyema thoracis with intrapleural streptokinase in a patient with AIDS. *Genitourin Med* 1995; 71: 259-261.

⁸⁴ Ahmed SH. Role of thoracic surgery in patients suffering from Acquired Immune Deficiency Syndrome. *J R Coll Surg Edinb* 2001; 46 (5): 257-60.

⁸⁵ Mouroux J, Riquet M, Padovani B, Debesse B, Richelme H. Surgical management of thoracic manifestations in human immunodeficiency virus-positive patients: indications and results. *British Journal of Surgery* 1995; 82: 39-43.

⁸⁶ Flum DR, Steinberg SD, Bernik TR, Bonfils-Roberts E, Kramer MD, Adams PX, et al. Thoracoscopy in acquired immunodeficiency syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 114 (3): 361-6.

⁸⁷ Khwaja S, Rosenbaum DH, Paul MC, Bhojani RA, Estrera AS, Wait MA, et al. Surgical treatment of thoracic empyema in HIV-infected patients: severity and treatment modality is associated with CD4 count status. *Chest* 2005; 128 (1): 246-9.

⁸⁸Maskell NA, Batt S, Hedley EL et al. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 817–823.

⁸⁹Kobashi Y, Mouri K, Yagi S et al. Clinical analysis of cases of empyema due to *Streptococcus milleri* group. *J Infect Dis* 2008; 61: 484–6.

⁹⁰Jerng JS, Hsueh PR, Teng LJ et al. Empyema thoracis and lung abscess caused by viridans streptococci. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(5): 1508–14.

⁹¹Shinzato T, Saito A. A mechanism of pathogenicity of “*Streptococcus milleri* group” in pulmonary infection: synergy with an anaerobe. *J Med Microbiol* 1994; 40: 118–23.

⁹²Finegold SM, Wexler HM. Present studies of therapy for anaerobic infections. *Clin Infect Dis* 1996; 23 (Suppl 1): S9–14.

⁹³Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al: Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118: 1158–1171.

⁹⁴De Miguel J, Jara B, Ventura A. Derrames pleurales paraneumónicos y empiemas. En: *Enfermedades de la pleura*. E Pérez Rodríguez, MV Villena Garrido, editores. Monografías Neumomadrid (2003), volumen V, 69-79.

⁹⁵Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, et al. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1700–8.

⁹⁶Kalomenidis I, Bouros D: Pleural fluid pH in parapneumonic pleural effusions: drawing the line. *Respiration* 2005; 72: 345–346.

⁹⁷Jimenez-Castro D, Diaz G, Perez-Rodriguez E, et al. Modification of pleural fluid pH by local anaesthesia. *Chest* 1999; 116: 399–402.

⁹⁸Poe RH, Marin MG, Israel RH, et al. Utility of pleural fluid analysis in predicting tube thoracostomy/decortication in parapneumonic effusions. *Chest* 1991; 100: 963–7.

⁹⁹Ahmed AEH, Yacoub TE. Empyema thoracis. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*, 2010 (4): 1–8.

¹⁰⁰Represas C. Empiema pleural: tratamiento conservador. *Pneuma* 2006; 6: 137-140.

¹⁰¹Tillett WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949; 28: 173–190.

¹⁰²Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, Chalkiadakis G, Panagou P, Siafakas NM. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 291–5.

¹⁰³Davies RJ, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infections. *Thorax* 1997; 52: 416–421.

¹⁰⁴Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, et al. Intrapleural urokinase in the treatment of complicated parapneumonic pleural effusions and empyema. *EurRespir J* 1996; 9: 1656–1659.

¹⁰⁵Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, et al. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study. *Am J RespirCrit Care Med* 1999; 159: 37–42.

¹⁰⁶Lim TK, Chin NK. Empirical treatment with fibrinolysis and early surgery reduces the duration of hospitalization in pleural sepsis. *EurRespir J* 1999; 13: 514–518.

¹⁰⁷Tuncozgun B, Ustunsoy H, Sivrikoz MC, et al. Intrapleural urokinase in the management of parapneumonic empyema: a randomized controlled trial. *Int J ClinPract* 2001; 55: 658–660.

¹⁰⁸Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, et al. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Am J RespirCrit Care Med* 2004; 170: 49–53.

¹⁰⁹Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FW, Miller R, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005; 352: 865–874.

¹¹⁰Heffner JE. Multicenter trials of treatment for empyema – after all these years. *N Engl J Med* 2005; 352: 926–928.

¹¹¹Misthos P, Sepsas E, Konstantinou M, Athanassiadi K, Skottis I, Lioulias A. Early use of intrapleural fibrinolytics in the management of postpneumonic empyema. A prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 599–603.

¹¹²Tokuda Y, Matsushima D, Stein GH, Miyagi S. Intrapleural fibrinolytic agents for empyema and complicated parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Chest* 2006; 129: 783– 790.

¹¹³ Cameron R, Davies HR. Tratamiento fibrinolítico intrapleural versus manejo conservador para el tratamiento de derrames y empiema paraneumónicos en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

¹¹⁴Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R, Arnold A, Mackinlay C et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *NEJM* 2011; 365: 518-26.

¹¹⁵Koegelenberg C, Diacon AH, Bolliger CT. Parapneumonic pleural effusion and empyema. *Respiration* 2008; 75: 241-250.

¹¹⁶ Muhammad M. Management of complicated paraneumonic effusion and empyema using different treatment modalities. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2012; 20: 177-181.

¹¹⁷ Huang HC, Chen HC, Fang HY, Lin YC, Wu CY, Cheng CY. Lung abscess predicts the surgical outcome in patients with pleural empyema. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2010; 5: 88.

¹¹⁸ Tobin CL, Gary-Lee YC. Pleural infection: what we need to know but don't. *Curr Opin Pulm Med* 2012, 18: 321–325.

¹¹⁹ Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Chest 1992; 101: 1644-55.