

Fibrinólisis intrapleural en derrames pleurales complicados. Comparación entre dos fármacos

Diego Paredes G.¹, Pablo Pérez C.¹, Franco Galvez C.¹, Hugo Alvarez M.¹,
María José Vicuña Q.¹, Rubén Valenzuela M.¹

Intrapleural fibrinolysis in complicated pleural effusions. Comparison between two drugs.

Objetivos: The study aims to describe and compare the use of fibrinolytics in the diagnosis of pleural empyema (PE), the outcomes obtained, and the complications observed. **Materials and Methods:** A retrospective cohort study was conducted at the San Juan de Dios Hospital (Santiago, Chile) between January 2018 and June 2024. Characteristics of patients treated with intrapleural fibrinolysis were analyzed, including the etiology of pleural effusion, pleural fluid analysis, and microbiological results. Complications, the need for post-fibrinolysis surgery, and mortality were also evaluated. **Results:** A total of 67 cases were reviewed, of which 26.9% were women and 73.1% men, with a median age of 62 years. The main indication for the procedure was PE of pneumonic origin in 77.6% of the patients. The response rate to alteplase was 80%, compared to 58.8% in the group treated with streptokinase. The length of hospitalization was 27 and 20 days, respectively. Complications occurred in 14% of patients treated with alteplase and 5.9% with streptokinase. The overall mortality rate was 4.4%. **Discussion:** Pleural empyema has a mortality rate of up to 15% at 30 days. For patients who do not respond to antibiotics and pleural drainage, intrapleural fibrinolysis is a recommended option, although the rTPA + DNase regimen is not widely available in the public health system. **Conclusion:** The study presents national data on intrapleural fibrinolysis from a single-center cohort, highlighting the need to expand the technique.

Key words: empyema; fibrinolysis; alteplase.

Resumen

Objetivos: El estudio busca describir y comparar el uso de fibrinolíticos en el diagnóstico de empiema pleural (EP), los resultados obtenidos y las complicaciones observadas. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en el Hospital San Juan de Dios (Santiago, Chile) entre enero de 2018 y junio de 2024. Se analizaron las características de pacientes tratados con fibrinólisis intrapleural, incluyendo etiología del derrame pleural, análisis del líquido pleural y resultados microbiológicos. También se evaluaron complicaciones, necesidad de cirugía posfibrinólisis y mortalidad. **Resultados:** Se revisaron 67 casos, de los cuales el 26,9% eran mujeres y el 73,1% hombres, con una mediana de edad de 62 años. La principal indicación del procedimiento fue EP de origen neumónico en el 77,6% de los pacientes. La tasa de respuesta a alteplase fue del 80%, comparado con el 58,8% en el grupo tratado con estreptoquinasa. Los días de hospitalización fueron de 27 y 20 días, respectivamente. Las complicaciones fueron del 14% para alteplase y del 5,9% para estreptoquinasa. La mortalidad general fue de 4,4%. **Discusión:** El empiema pleural tiene una mortalidad de hasta 15% a los 30 días. Para pacientes que no responden a antibióticos y drenaje pleural, la fibrinólisis intrapleural es una opción recomendada, aunque el esquema rTPA + DNase no está ampliamente disponible en el sistema público. **Conclusión:** El estudio presenta datos nacionales sobre fibrinólisis intrapleural en una cohorte de un centro único, destacando la necesidad de expandir la técnica.

Palabras clave: empiema; fibrinólisis; alteplase.

¹Universidad de Chile -
Hospital San Juan de Dios.
Santiago, Chile.

Recibido el 2024-11-02 y
aceptado para publicación el
2024-12-28

Correspondencia a:
Dr. Diego Paredes G.
diegoes992@gmail.com

E-ISSN 2452-4549



Introducción

El empiema pleural (EP) es un proceso infeccioso de la cavidad pleural, generalmente secundario a una neumonía (paraneumónico), pero también puede tener otras etiologías como trauma en la pared torácica, osteomielitis vertebral o complicaciones de cirugías torácicas o abdominales¹. A pesar de los avances en antibioticoterapia y cirugía videoasistida, el EP sigue siendo una entidad clínica frecuente, con un impacto considerable en los sistemas de salud², lo que se refleja en un aumento de 3 a 6 veces en la mortalidad intrahospitalaria³, un promedio de hospitalización de 12 a 15 días (que puede superar los 30 días en el 25% de los pacientes) y un costo anual aproximado de 320 millones de dólares (USD) en Estados Unidos y Reino Unido².

El uso de fibrinolíticos fue descrito por primera vez en 1949 por Tillet et al, con estreptoquinasa⁴. Su implementación inicial fue compleja debido a las complicaciones asociadas (sangrado) y, principalmente, al desarrollo de anticuerpos y reacciones de hipersensibilidad. Aunque estudios randomizados doble ciego no mostraron mejoras en la mortalidad ni en la estancia hospitalaria, indicaron que podría ser útil en pacientes con derrames malignos infectados y localizados⁵.

En la década de 2000, se introdujo el alteplase (tPA) para la fibrinólisis. Actualmente, su uso está bien documentado tanto en adultos⁶ como en niños^{7,8}. Si bien el tPA es efectivo, su combinación con dornasa (DNase) ha demostrado ser más eficaz, como lo evidenció el estudio MIST-2, que mostró una disminución en la necesidad de intervenciones quirúrgicas y una mejoría en el control radiológico en pacientes con EP que no son candidatos quirúrgicos⁹.

Estudios recientes han mostrado que el uso de rTPA en monoterapia podría asociarse a un menor riesgo de sangrado en comparación con la combinación tPA/DNase, aunque esto debe evaluarse caso por caso¹⁰. Es crucial la publicación de experiencias en países en desarrollo, que reflejen de manera fidedigna los resultados de técnicas relativamente nuevas en nuestro medio.

Objetivo:

Describir el uso de fibrinolíticos en pacientes con EP, y analizar las complicaciones, la duración de la estancia hospitalaria y la respuesta al tPA en monodosis en comparación con estreptoquinasa.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio analítico de cohorte retrospectivo en el Hospital San Juan de Dios (Santiago, Chile), analizando las características y resultados de pacientes tratados con fibrinólisis intrapleural entre enero de 2018 y junio de 2024. El estudio cuenta con la aprobación del comité de ética de la institución.

Se recolectaron datos sobre la etiología del derrame pleural, análisis del líquido pleural y resultados microbiológicos en pacientes tratados con fibrinolíticos. Se evaluaron las complicaciones, la necesidad de cirugía posfibrinólisis y la mortalidad durante el seguimiento. Una respuesta positiva se definió como la mejoría radiológica y clínica, y de los parámetros inflamatorios (leucocitosis y niveles de proteína C reactiva).

La comparación estadística entre grupos se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado, y los resultados se visualizaron mediante gráficos de barras. El análisis se llevó a cabo con R versión 4.4.1.

Resultados

Se trataron 67 pacientes durante el periodo de estudio; el 26,9% (n = 18) eran mujeres y el 73,1% hombres, con una mediana de edad de 62 años (RIQ 46-73). La principal indicación fue EP de origen neumónico en el 77,6% de los pacientes (n = 52), mientras que los demás casos incluyeron absceso pulmonar complicado (n = 2), hemotórax retenido (n = 6), derrame maligno localizado (n = 4), derrame simpático (n = 2) y complicaciones de cirugía esofágica (n = 1) (Tabla 1). El 46% de los cultivos fue positivo, y la distribución de agentes microbiológicos se muestra en la Tabla 2.

Diecisiete pacientes fueron tratados con estreptoquinasa y 50 con alteplase. En el grupo tratado con estreptoquinasa, la dosis fue de 500.000 UI cada 24 horas por 3 veces. Mientras que en el grupo tratado con alteplase fue de 10 mg cada 24 hrs por 3 veces. En este último grupo en caso de respuesta parcial y ausencia de complicaciones se repitió la dosis 1 a 2 veces más. La tasa de respuesta a alteplase fue del 80%, comparado con el 58,8% en el grupo tratado con estreptoquinasa (p = 0,1583) (Figura 1).

El 16% (8 de 50) de los pacientes tratados con alteplase requirieron decorticación posfibrinólisis, en comparación con el 29,4% (5 de 17) en el grupo tratado con estreptoquinasa (Figura 2).

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes con derrames pleurales complicados tratados con fibrinólisis intrapleural en Hospital San Juan de Dios, Santiago de Chile, 2018-2024

Sexo	Alteplase		Estreptoquinasa					
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino				
	36	14	13	4				
Edad	Mediana		Mediana					
	62		63					
Etiología prefibrinólisis (n)	Paraneumónico	(40)	Paraneumónico	(12)				
	Hemotórax retenido	(3)	Hemotórax retenido	(3)				
	Absceso pulmonar complicado	(2)	Derrame maligno loculado	(1)				
	Derrame simpático	(2)	Poscirugía esofágica	(1)				
	Derrame maligno loculado	(3)						
Días de hospitalización (mediana)	27		20					
Dosis (mediana)	10 mg		500.000 unidades					
Respuesta (%)	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa				
	80	20	58,8	41,2				
Complicaciones	Si	No	Si	No				
	Sangrado: 7 (14%)	43 (86%) SDRA: 1 (5,9%)	Sangrado: 1 (5,9%)	15 (88,2%)				
Líquido pleural	pH	Cultivo positivo	LDH	Glucosa	pH	Cultivo positivo	LDH	Glucosa
	(Mediana)	36%	(Media)	(Mediana)	(Mediana)	11,80%	(Media)	(Mediana)
	6,87		2.726	7,5	6,96		2.723	127

LDH: lactato deshidrogenasa, SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo.

Tabla 2. Agentes microbiológicos aislados en cultivo de líquido pleural de los pacientes con derrames pleurales complicados tratados con fibrinólisis intrapleural en Hospital San Juan de Dios, Santiago de Chile, 2018-2024

	Alteplasa	Estreptoquinasa
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1
<i>Streptococcus anginosus</i>	3	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0
<i>Streptococcus constellatus</i>	2	0
<i>Escherichia coli</i>	3	0
<i>Enterococcus faecium</i>	3	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	0
<i>Candida albicans</i>	1	0
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0

Los días de hospitalización fueron de 27 para alteplase y 20 para estreptoquinasa. La tasa de complicaciones fue del 14% (n = 7) en el grupo de alteplase, 6 de los cuales presentaron sangrados

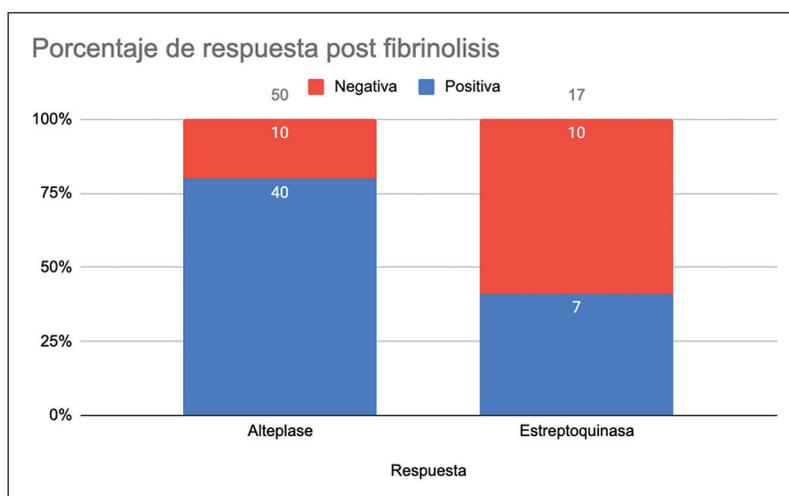


Figura 1. Respuesta (positiva versus negativa) al tratamiento con fibrinólisis intrapleural (FIP) en ambos grupos.

pleurales y 1 epistaxis; mientras que el 5,9% (n = 2) de los pacientes tratados con estreptoquinasa presentaron complicaciones, 1 con sangrado pleural y 1 con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Estos resultados no fueron estadísticamente significativos (p = 0,64) (Figura 3).

La mortalidad de la cohorte fue del 4,4% (n = 3): 1 paciente falleció por sangrado masivo pleural en el grupo de alteplase tras fallar la cirugía, y 2 pacientes del grupo de estreptoquinasa murieron por sepsis no controlada y coagulación intravascular diseminada.

Discusión

El empiema pleural es frecuente en países en desarrollo y representa un desafío importante como la principal enfermedad infecciosa torácica manejada por equipos de cirugía torácica a nivel nacional. Hasta el 30% de los pacientes tratados con pleurostomía y antibioticoterapia no responden adecuadamente, requiriendo cirugía o fibrinólisis intrapleural¹¹. La mortalidad puede alcanzar el 15% antes de los 30 días.

Aunque la cirugía de decorticación pleuropulmonar sigue siendo la intervención de elección en EP, en pacientes con contraindicaciones o fragilidad, la fibrinólisis pleural es una alternativa terapéutica viable, como en nuestra práctica clínica.

El uso de fibrinolíticos intrapleurales, con el esquema rTPA + DNase (considerado óptimo según el estudio MIST-2), no está ampliamente disponible en el sistema público de salud chileno. En nuestra institución, históricamente se ha usado estreptoquinasa, y desde 2021, alteplase tras gestiones con el comité de farmacia.

Nuestros resultados mostraron una efectividad adecuada de ambos agentes, con una ventaja para alteplase en términos de menor necesidad de decorticación posfibrinólisis, aunque la significancia estadística es limitada por el tamaño de la muestra.

Conclusiones

Presentamos datos reales sobre el uso nacional de fibrinólisis intrapleural en una cohorte de un centro único, siendo la mayor publicación hasta la fecha en Chile. Estos datos pueden motivar a otros centros a adoptar la técnica y buscar financiamiento para su implementación.

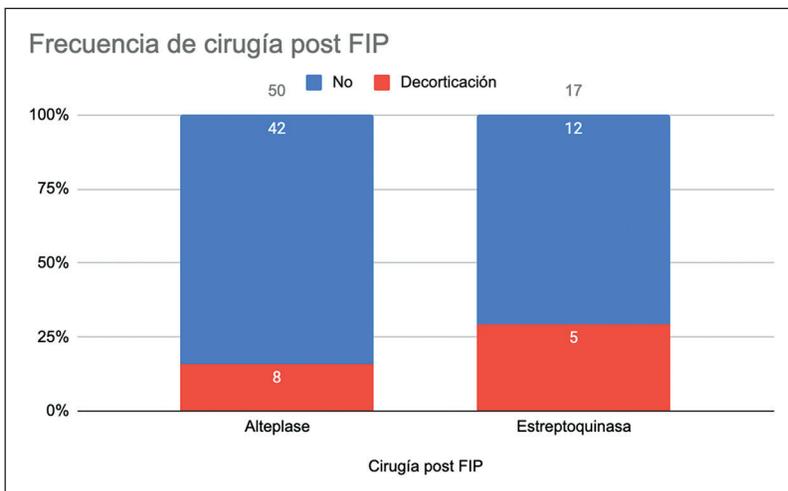


Figura 2. Frecuencia de necesidad de cirugía por falla de tratamiento con fibrinólisis intrapleural (FIP).

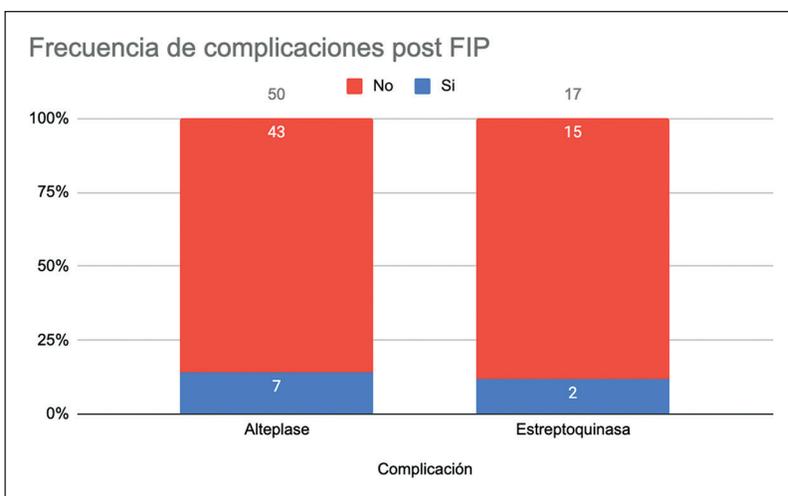


Figura 3. Frecuencia de complicaciones tras el uso de fibrinólisis intrapleural (FIP).

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animal: Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

El estudio cuenta con la aprobación del comité de ética de la institución.

Rol

Diego Paredes G.: Conceptualización/Curación de datos/Redacción-Revisión y edición/Redacción del borrador original/Visualización/Supervisión/Recursos/Administración del proyecto/Investigación.

Pablo Pérez C.: Conceptualización/Análisis formal/Redacción-revisión y edición/Supervisión/Recursos/Metodología.

Franco Galvez C.: Curación de datos/Redacción, revisión y edición/Redacción de borrador original/Investigación.

Hugo Alvarez M.: Supervisión/Recursos.

María José Vicuña Q.: Redacción-Revisión y Edición/Recursos.

Rubén Valenzuela M.: Conceptualización/Redacción-Revisión y Edición/Supervisión/Recursos.

Bibliografía

1. Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, Watson D, Swinburn CR. The clinical course and management of thoracic empyema. *QJM*. 1996;89(4):285-90.
2. Nie W, Liu Y, Ye J, Shi L, Shao F, Ying K, et al. Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating pleural empyema and parapneumonic effusion: a meta-analysis of randomized control trials. *Clin Respir J*. 2014;8(3):281-91.
3. Davies CWH, Kearney SE, Gleeson FV, Davies RJO. Predictors of Outcome and Long-term Survival in Patients with Pleural Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5):1682-7.
4. Tillett 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(1):173-90.
5. Maskell NA, Davies C, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. U.K. Controlled Trial of Intrapleural Streptokinase for Pleural Infection. *N Engl J Med*. 2005; 352(9):865-74.
6. Thommi G, Nair CK, Aronow WS, Shehan C, Meyers P, McLeay M. Efficacy and Safety of Intrapleural Instillation of Alteplase in the Management of Complicated Pleural Effusion or Empyema. *Am J Ther*. 2007;14(4):341-5.
7. Bishop NB, Pon S, Ushay HM, Greenwald BM. Alteplase in the treatment of complicated parapneumonic effusion: a case report. *Pediatrics* 2003;111(2):E188-90. doi: 10.1542/peds.111.2.e188. PMID: 12563094.
8. Weinstein M, Restrepo R, Chait PG, Connolly B, Temple M, Macarthur C. Effectiveness and Safety of Tissue Plasminogen Activator in the Management of Complicated Parapneumonic Effusions. *Pediatrics* 2004;113(3):e182-5.
9. Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R, Arnold A, Mackinlay C, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med*. 2011;365(6):518-26. doi: 10.1056/NEJMoa1012740. PMID: 21830966.
10. Yokoyama Y, Kuno T, Takagi H, Burfeind W. Choice of intrapleural fibrinolytic agents in the treatment of adult complicated parapneumonic effusion and empyema: Network meta-analysis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2023;31(5):451-8.
11. Ahmed RA, Marrie TJ, Huang JQ. Thoracic Empyema in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Am J Med*. 2006;119(10):877-83.