

DEPARTAMENT DE MEDICINA
FACULTAT DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DEL ENGROSAMIENTO PLEURAL
RESIDUAL EN LOS DERRAMES PLEURALES
PARANEUMÓNICOS Y EMPIEMAS Y SU ASOCIACIÓN
CON LOS MARCADORES DE ACTIVIDAD
NEUTROFÍLICA**

Teresa Soriano Sánchez

Barcelona 2007

Directores de la Tesis Doctoral:

Dra. Carmen Alemán Llansó

Dr. José Alegre Martín

Dr. Tomás Fernández de Sevilla Ribosa

**A mis padres y mi hermano por permitirme
y sobre todo ayudarme a llegar hasta aquí.**

La historia de esta Tesis, se remonta a hace más de 10 años, cuando todavía era estudiante de Medicina, y durante mis prácticas de Patología Médica veía como unos cuantos Residentes trataban de una forma especial a los líquidos pleurales: los centrifugaban y los congelaban en unas alícuotas correctamente rotuladas. Por entonces sólo era curiosidad (¿qué harían con esos dos tubos teja, tres lilas y tres azules?), pero con el paso del tiempo, esa curiosidad se convirtió en algo más y más....., tanto que un buen día empecé a ser yo la que trataba de forma especial esos líquidos pleurales, quien rotulase las alícuotas y siguiera a los pacientes para poder llegar hasta aquí. Evidentemente, este camino no lo he hecho sola sino en compañía y con la ayuda de mucha gente.

A todos ellos, muchas gracias.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Carmen Alemán, verdadero motor de este trabajo. Gracias por estar siempre ahí, por contagiarme tu entusiasmo por la Medicina; por la paciencia que has demostrado tener y me has sabido transmitir, pero especialmente, gracias por ser mi amiga.

Al Dr. José Alegre por ayudarme y acompañarme desde mis inicios en la Medicina. Por permitirme desde muy "peque" iniciarme en el mundo de la investigación y sobre todo por ser un estímulo incansable.

Al Dr. Fernández de Sevilla, por todo lo que de él he aprendido y sobre todo por ser por encima de todo un amigo.

Al Dr. Jaime Guardia, a quién tengo que agradecer no sólo lo que me ha ensañado a la cabecera del paciente, sino lo que me ha apoyado en las decisiones más importantes de mi vida profesional.

A la Dra. Eva Ruiz, te conocí siendo yo estudiante y siempre has sido y eres para mi un ejemplo a seguir. Espero haber estado a la altura.

A la Dra. Ana Vázquez a quién conozco desde sus primeros días en este Hospital y con quién he podido compartir muy buenos momentos. Ahora no sólo compartimos una buena amistad sino también una preocupación común: la tesis.

Al Dr. Jesús Recio, ¿quién iba a decir que el "bulto" llegaría hasta aquí?. Gracias por ayudarme a llegar.

A la Dra Eva Domingo y el Dr. Javier Sarrapio, mis residentes mayores y mis amigos durante esta andadura.

Al Dr. Francesc Sanpedro por transmitirme su experiencia y serenidad.

A la Dra. Rosa M^a Segura, sin su trabajo todos los líquidos pleurales serían iguales.

Al Dr. Jose M^a Suriñach por su ayuda en mi formación como residente y sus aportaciones en el mundo de la patología pleural.

Al Dr. Antonio Segura, por compartir su sabiduría e intuición médica.

A todos los compañeros con los he compartido horas de trabajo durante mis años de residente y a todos mis compañeros actuales.

Al personal de Enfermería del Servicio de Medicina Interna de la 5ª planta (aunque para mi siempre serán las enfermeras de la "Espe").

Al los servicios de Medicina Interna, Bioquímica, Microbiología y Radiodiagnóstico.

A las personas enfermas, sin las cuales nada de esto tendría sentido.

Al Alex, la Inma y el pequeño Sergi por todos los buenos momentos que desde hace muchos años compartimos fuera del mundo laboral y que nos permiten cargar pilas para seguir trabajando.

A la Linah, sin ella el Joan aún no conocería los ganchitos.

A Montse, José Luis, Rita, Marta, José Miguel y los pequeñines Pep y Montse. Gracias por estar a mi lado durante todos estos años, ya que vosotros también habéis sufrido y compartido todo este trabajo.

A José Luis, mi pareja y mi estadístico. Por la gran paciencia que ha demostrado tener durante todos estos años. Su tarea no ha sido nada fácil (ni como pareja ni como estadístico), pero siempre ha estado y está ahí.

A Joan, la verdadera motivación de todo.

INDICE

Pág

INTRODUCCIÓN	1
1. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA PLEURAL	2
2. FISIOPATOGÉNESIS DE LA FORMACIÓN DEL DERRAME PLEURAL	4
3. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DEL DERRAME PLEURAL.	6
3.1. Estudio del líquido pleural	6
3.1.1. Características del líquido pleural	9
3.1.2. Recuento celular y marcadores bioquímicos en el líquido pleural	10
3.1.2.1. Recuento celular	10
3.1.2.2. Proteínas pleurales	10
3.1.2.3. Glucosa pleural	11
3.1.2.4. pH pleural	11
3.1.2.5. Lactato deshidrogenasa	12
3.1.2.6. Adenosina desaminasa	13
3.1.2.7. Citología del líquido pleural	13
3.1.3. Estudio microbiológico	13
3.1.4. Estudio radiológico	14
4. FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN DEL ESPACIO PLEURAL	15
5. EL DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO Y EMPIEMA	23
6. TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA INFECCIÓN DEL ESPACIO PLEURAL	33
6.1. Radiología convencional	33
6.2 Ecografía	34
6.3 Tomografía axial computerizada (TAC)	36
6.4 Resonancia Magnética	37
7. ENGROSAMIENTO PLEURAL	38
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	40
PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	44
1. PACIENTES	45

1.1. Definición de los pacientes	45
2. MATERIAL Y MÉTODO	48
2.1 Determinaciones de laboratorio	48
2.1.1. Proteínas, glucosa, pH, LDH y ADA	48
2.1.2. Elastasa polimorfonuclear, TNF- α e IL-8	49
2.1.3. Análisis del recuento leucocitario	50
2.2. Determinaciones Microbiológicas	50
2.3. Método Radiológico	51
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	52
3.1 Descriptiva general	52
3.2 Asociación con el tipo de derrame	52
3.3 Asociación con la evolución radiológica	53
RESULTADOS	54
1. DESCRIPTIVA GENERAL	55
1.1 Análisis descriptivo de los pacientes	55
1.1.1 Edad	56
1.1.2 Sexo	57
1.1.3 Hábitos tóxicos de los pacientes	58
1.1.4 Enfermedades de base	59
1.1.5 Manifestaciones clínicas	60
1.2 Análisis descriptivo de los derrames pleurales	61
1.2.1 Tamaño	61
1.2.2 Aspecto del líquido pleural	62
1.2.3 Tipo de derrame pleural	63
1.2.4 Resultados bioquímicos y recuento celular del líquido pleural	64
1.2.5 Resultados microbiológicos del líquido pleural	67
1.3 Descriptiva del tratamiento realizado	68
1.3.1 Drenaje pleural.	68
1.3.2 Fibrinolíticos	68
1.3.3 Drenaje quirúrgico.	68
1.4 Descriptiva de la evolución radiológica	69
2. ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LAS VARIABLES DEPENDIENTES DE LOS PACIENTES Y LAS CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO PLEURAL Y EL TIPO DE DERRAME	70
2.1 Edad	70
2.2 Sexo	71

2.3 Hábitos Tóxicos	73
2.4 Enfermedades de Base	75
2.5 Tamaño	78
2.5 Microbiología	80
2.6 Asociación entre las variables bioquímicas y recuento celular del líquido pleural y el tipo de derrame	82
2.6.1 pH	82
2.6.2 Glucosa	84
2.6.3 Proteínas	86
2.6.4 LDH	87
2.6.5 Elastasa	89
2.6.6 IL-8	91
2.6.7 TNF- α	93
2.6.8 Neutrófilos	95
3. ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LAS VARIABLES DEPENDIENTES DE LOS PACIENTES Y LAS CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO PLEURAL CON LA EVOLUCIÓN RADIOLÓGICA	97
3.1 Edad	97
3.2 Sexo	98
3.3 Hábitos Tóxicos	99
3.4 Enfermedades de base	100
3.5 Tipo de derrame	101
3.6 Tamaño	103
3.7 Microbiología	104
3.8 Asociación entre las variables bioquímicas y recuento celular del líquido pleural y la evolución radiológica	105
3.8.1 pH	105
3.8.2 Glucosa	107
3.8.3 Proteínas	110
3.8.4 LDH	111
3.8.5 Elastasa	114
3.8.6 IL-8	117
3.8.7 TNF- α	120
3.8.8 Neutrófilos	123
4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN LOGÍSTICA	126
DISCUSIÓN	132

1. ENGROSAMIENTO PLEURAL	133
2. ENGROSAMIENTO PLEURAL Y MARCADORES BIOQUÍMICOS CLÁSICOS.	146
3. ENGROSAMIENTO PLEURAL Y MARCADORES DE ACTIVIDAD NEUTROFÍLICA (INTERLEUQUINA-8, TNF-α Y ELASTASA POLIMORFONUCLEAR).	151
4. ESTUDIO MULTIVARIANTE Y ENGROSAMIENTO PLEURAL RESIDUAL.	156
CONCLUSIONES	160
RESUMEN	163
BIBLIOGRAFIA	170

INTRODUCCIÓN

1. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA PLEURAL

La pleura, que procede embriológicamente de la cavidad celómica primitiva¹, está formada por una membrana serosa que se divide en dos capas: la pleura visceral que recubre el parénquima pulmonar y las cisuras interlobares y la pleura parietal que recubre la superficie interna de la pared costal, el diafragma y el mediastino. Entre ellas, se delimita un espacio o cavidad pleural que en condiciones normales contiene una mínima cantidad de líquido pleural, que actúa de lubricante disminuyendo la fricción entre la pleura visceral y parietal durante los movimientos respiratorios².

En condiciones fisiológicas, la cavidad pleural contiene un volumen de líquido entre 0.1-0.2 ml/kg de peso corporal. Este líquido es un líquido claro con contenido proteico inferior a 1.5 g/dl y con escasa celularidad, predominando los monocitos y escasos linfocitos, macrófagos y células mesoteliales³. Esta cantidad insignificante de líquido pleural es invisible para las técnicas de imagen⁴.

Histológicamente, la membrana pleural está compuesta por cuatro capas con diferentes componentes celulares y estructurales: capa fibroelástica profunda, capa de tejido conectivo denso, submesotelio o membrana basal y finalmente una monocapa de células mesoteliales⁵.

La capa fibroelástica profunda, se adhiere a la pared torácica, mediastino, diafragma y parénquima pulmonar y está formada por fibras de colágeno y elastina.

La capa de tejido conectivo adopta una morfología densa e irregular a lo largo de la superficie pleural². Constituye un entramado de fibras de colágeno y

elastina que contiene vasos sanguíneos y linfáticos, así como terminaciones nerviosas. Los vasos sanguíneos están fundamentalmente representados por capilares y proceden de las arterias intercostales en la superficie parietal y de las arterias bronquiales en la superficie de la pleura visceral³.

El submesotelio es una banda de tejido conectivo rico en proteoglicanos que se encuentra en íntimo contacto con las células mesoteliales.

Las células mesoteliales, se disponen en la superficie de la pleura distribuyéndose en una única capa celular distribuyéndose en una porción apical y otra basal^{2,3,6}. Las células mesoteliales adquieren una morfología aplanada o cuboidal según su localización o en respuesta a diferentes estímulos celulares, de manera que son planas cuando alcanzan el submesotelio, mientras que en la superficie apical, contienen largas y numerosas microvellosidades, sobre todo en la pleura visceral basal, que atrapan glicoproteínas ricas en ácido hialurónico para disminuir la fricción entre el pulmón y la pared torácica^{7,8}.

Sin embargo, se han demostrado otras importantes funciones de las células mesoteliales, entre las que destacan fundamentalmente los mecanismos de respuesta ante los procesos de inflamación pleural^{5,8}.

Las células mesoteliales han evidenciado capacidad para fagocitar bacterias u otras sustancias en el espacio pleural, tienen capacidad de sintetizar diferentes sustancias implicadas en la respuesta inflamatoria pleural, y son capaces de modificar la permeabilidad pleural hacia las proteínas⁹⁻¹².

2. FISIOPATOGÉNESIS DE LA FORMACIÓN DEL DERRAME PLEURAL

El líquido pleural se forma a partir del filtrado a través de los capilares sistémicos de la pleura parietal hacia el intersticio extrapleural y posteriormente hacia el espacio pleural fruto de la diferencia de presiones hidrostáticas entre estos compartimentos. La tasa normal de filtrado de líquido hacia el espacio pleural es de 0.01 mL/Kg/h. La absorción de líquido pleural se produce predominantemente a través de los linfáticos de la pleura parietal y muy en menor medida a través de la pleura visceral. La capacidad de reabsorción de los linfáticos en la pleura parietal es de 0.2 mL/Kg/h, y por lo tanto unas 20 veces superior a la tasa de formación de líquido pleural^{13,14,15}.

En condiciones normales la entrada y salida de líquido pleural al espacio pleural se mantiene en constante equilibrio³.

El líquido pleural se acumula en el espacio pleural cuando la formación de líquido excede la reabsorción, comportando la aparición de derrame pleural.

Clásicamente, se han descrito seis mecanismos responsables de una excesiva acumulación de líquido pleural³.

1. Aumento de la presión hidrostática de la circulación microvascular. El aumento de la presión venosa sistémica y de la presión venosa pulmonar son los responsables del desarrollo de derrames pleurales en pacientes afectados de insuficiencia cardiaca congestiva.
2. Disminución de la presión oncótica de la circulación microvascular. Se observa en pacientes con disminución del contenido proteico del suero que disminuye la reabsorción de líquido hacia el espacio intersticial.

3. Disminución de la presión en el espacio pleural. La atelectasia pulmonar provoca una disminución de la presión pleural que favorece el filtrado a través de la pleura parietal por diferencia de presiones hidrostáticas.
4. Aumento de la permeabilidad vascular. En los procesos inflamatorios e infecciosos, la liberación de mediadores inflamatorios provoca una alteración de la permeabilidad vascular y de la capa de células mesoteliales que favorece la salida de líquido hacia el espacio pleural. Es un mecanismo fisiopatológico implicado en los derrames pleurales paraneumónicos.
5. Bloqueo de drenaje linfático. La dificultad de drenaje linfático a nivel de estomas, vasos linfáticos o ganglios linfáticos, favorece la formación de derrame pleural y es un mecanismo fisiopatológico implicado en la patogenia de los derrames pleurales malignos.
6. Filtrado de líquido desde el peritoneo. La presencia de ascitis favorece el paso de líquido a través de linfáticos diafragmáticos o defectos diafragmáticos hacia el espacio pleural.

Estos mecanismos fisiopatológicos comportan como vía final la aparición de derrame pleural, que debe ser entendido como un hecho patológico. La presencia de derrame pleural nos obliga a iniciar una serie de estudios para definir el origen del mismo y posteriormente decidir una actitud terapéutica adecuada.

3. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DEL DERRAME PLEURAL.

En el diagnóstico del derrame pleural, como en el resto de patologías médicas, es fundamental la historia clínica y la exploración física. La exploración física revelará la presencia de matidez a la percusión de la pared torácica, con disminución de las vibraciones vocales a la palpación e hipofonesis a la auscultación. La radiología simple de tórax es la exploración de imagen inicial a realizar, aunque en algunas ocasiones, es recomendable la utilización de otras exploraciones de imagen para confirmar la presencia de líquido pleural. La radiografía en decúbito lateral y la ecografía son las más comúnmente utilizadas¹⁶.

Para llegar al diagnóstico etiológico del derrame pleural, una vez realizada la anamnesis y la exploración física, será útil el análisis del líquido pleural incluyendo el estudio bioquímico, citológico y microbiológico que nos permitan establecer la causa del derrame pleural.

3.1. Estudio del líquido pleural

El alto rendimiento en la ayuda diagnóstica y la escasa morbilidad de la técnica justifican que la toracocentesis esté indicada siempre que exista líquido suficiente (>10mm en el decúbito lateral ipsilateral), no sea debido a una insuficiencia cardíaca y no presente contraindicaciones¹⁷.

Una de las principales finalidades de la realización de la toracocentesis diagnóstica, será determinar si el paciente presenta un derrame pleural trasudado o exudado. La diferencia entre ambos, la estableceremos utilizando los criterios de Light definidos en 1972 y que proporcionan una sensibilidad del

93-100% y una especificidad del 80%¹⁸. Según estos criterios, un derrame pleural será considerado un exudado cuando cumpla uno de los siguientes criterios: índice de proteínas líquido pleural/suero > 0.5 o índice de lactodeshidrogenasa (LDH) líquido pleural/suero > 0.6 o el valor de LDH en el líquido pleural es $> 2/3$ del límite de la normalidad en suero. Las principales causas de trasudados y exudados pleurales se muestran en la tabla 1¹⁹.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial del derrame pleural

1. Derrame pleural trasudado

- a. Insuficiencia cardiaca congestiva
- b. Cirrosis hepática.
- c. Síndrome nefrótico
- d. Obstrucción de vena cava superior
- e. Urinotórax.
- f. Diálisis peritoneal
- g. Glomerulonefritis
- h. Mixedema
- i. Hipoalbuminemia.
- j. Embolismo pulmonar
- k. Sarcoidosis

2. Derrame pleural exudado

a. Enfermedades neoplásicas

Metástasis
Mesotelioma

b. Enfermedades infecciosas

Infección bacteriana
Tuberculosis
Infección por hongos, parásitos y virus.

c. Embolismo pulmonar

d. Enfermedades gastrointestinales

Enfermedad pancreática
Abscesos intraabdominales
Perforación esofágica
Postcirugía abdominal
Esclerosis endoscópica de varices.

e. Enfermedades cardíacas

Enfermedades del pericardio
Síndrome de Dressler

f. Enfermedades ginecológicas y obstétricas

Síndrome de hiperestimulación ovárica
Síndrome de Meigs
Endometriosis

g. Enfermedades del colágeno

Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Churg-Strauss
Síndrome de Sjögren
Granulomatosis de Wegener

h. Drogas

i. Miscelánea

Exposición a asbesto
Sarcoidosis
Síndrome de las uñas amarillas
Fiebre mediterránea familiar
Uremia
Pulmón atrapado
Amiloidosis
Enfermedad de Whipple
Hematopoyesis extramedular
Radioterapia
Síndrome del distress respiratorio agudo

j. Hemotórax

k. Quilotórax

l. Idiopáticos

3.1.1. Características del líquido pleural

El olor del líquido pleural puede establecer dos diagnósticos de forma inmediata. Si tiene un olor pútrido o fétido, sospecharemos que se trate de un empiema probablemente por anaerobios. Si el olor nos recuerda la orina, sospecharemos un urinotórax²⁰.

Respecto al análisis macroscópico, si el líquido es de aspecto hemorrágico, deberemos realizar un hematocrito. La presencia de sangre en líquido pleural será considerada como no significativa si el hematocrito es inferior al 1%. Si es superior al 1% aumentará la probabilidad de que el paciente presente un derrame pleural maligno, un embolismo pulmonar o un derrame pleural traumático²¹. Si es superior al 50% hablaremos de un hemotórax. En una serie de 766 pacientes con derrame pleural las presentaciones más frecuentes respecto al aspecto macroscópico del líquido pleural fueron: la serosa y la sanguinolenta. Aproximadamente la mitad de los líquidos hemorrágicos fueron secundarios a neoplasias, pero sólo el 11% de las neoplasias fueron líquidos hemorrágicos²².

Si al realizar la toracocentesis obtenemos pus, estaremos ante un empiema. Si el líquido es turbio o lechoso, es necesario estudiar el sobrenadante del líquido una vez centrifugado. Si la turbidez desaparece tras el centrifugado, probablemente se trate de un líquido infeccioso. Si la turbidez del líquido persiste, lo más probable es que se trate de un quilotórax (líquido pleural rico en quilomicrones y triglicéridos) o un pseudoquilotórax (líquido pleural con elevada concentración de colesterol).

3.1.2. Recuento celular y marcadores bioquímicos en el líquido pleural

Ante un derrame pleural exudado sin diagnóstico, se deberán realizar de forma rutinaria las siguientes determinaciones: recuento celular, determinación de proteínas, pH, glucosa y LDH y adenosina desaminasa (ADA).

3.1.2.1. Recuento celular

La presencia de los diferentes tipos celulares, nos orientan hacia las diferentes etiologías del derrame pleural. Así el predominio de neutrófilos, indica que un proceso agudo está afectando el espacio pleural, mientras que el predominio de mononucleares orienta más hacia un proceso crónico. El predominio de linfocitos indica una mayor posibilidad de que se trate de una enfermedad neoplásica o una pleuritis tuberculosa¹⁶. La eosinofilia en el líquido pleural está causada generalmente por la presencia de sangre o aire en el espacio pleural²³.

3.1.2.2. Proteínas pleurales

Los valores de proteínas pleurales son generalmente superiores en los derrames pleurales exudados que en los trasudados y su relación con las proteínas plasmáticas es uno de los criterios de Light que diferencia ambos tipos de derrames¹⁸. Sin embargo, los valores de proteínas pleurales no son de gran utilidad en la diferenciación de los diferentes exudados.

3.1.2.3. Glucosa pleural

La presencia de una concentración baja de glucosa en el líquido pleural (< 60 mg/dl) es indicativa de que probablemente el paciente presente un derrame pleural paraneumónico complicado o maligno^{24,25}. Sin embargo, existen otras causas de derrame pleural con glucosa baja como son: hemotórax, tuberculosis, pleuritis reumatoide, síndrome de Churg-Strauss, paragonimiasis y pleuritis lúpica. Muchos pacientes con glucosa baja en líquido pleural, tienen también pH bajo y altas concentraciones de LDH. Cuando esta relación no se mantiene hay que sospechar un error de laboratorio¹⁹.

3.1.2.4. pH pleural

El pH de los derrames pleurales trasudados se encuentra habitualmente entre 7.40 y 7.55, mientras que en el de la mayoría de los exudados suele estar entre 7.30 y 7.45²⁶. En los casos en los que el pH del líquido pleural sea inferior a 7.20, en ausencia de acidosis sistémica, plantearemos el diagnóstico diferencial de un derrame pleural infeccioso. En estos derrames pleurales, el pH se considera un buen marcador bioquímico para diferenciar derrames paraneumónicos complicados de no complicados. Si el pH es inferior a 7.0, el derrame pleural se considera complicado y será necesaria la evacuación del líquido pleural, ya sea a través de una toracocentesis o de un tubo de toracostomía^{27,28}, si el pH se sitúa entre 7.0 y 7.20, se puede considerar la colocación de un tubo de drenaje aunque algunos se resolverán sin necesidad de procedimientos invasivos²⁹. En estos casos, el tratamiento se debe individualizar y se aconseja la realización de estudios seriados del líquido

pleural. Los derrames pleurales con pH >7.20 raramente se complicarán y tenderán a la resolución con tratamiento antibiótico. Cuando sospechamos un derrame pleural paraneumónico y el líquido ocupa <15% del hemitórax, el uso de anestesia local al realizar la toracocentesis puede acidificar el valor del pH, perdiendo así su capacidad predictiva para complicado vs. no complicado³⁰. En los derrames pleurales malignos, un pH < 7.2 es indicativo de mal pronóstico, indicando una corta esperanza de vida y una mayor probabilidad de fracaso terapéutico de la pleurodesis^{25,31}. La determinación del pH pleural, debe realizarse con una máquina para gasometría sanguínea; ni los pH-metros ni las tiras reactivas son lo suficiente precisas³².

3.1.2.5. Lactato deshidrogenasa

Al igual que las proteínas, la lactato deshidrogenasa (LDH) es de utilidad en la diferenciación entre exudados y trasudados mediante la aplicación de los criterios de Light¹⁸. Además, la LDH se correlaciona con el grado de inflamación pleural, por lo que debe determinarse en cada ocasión que se extrae una muestra de líquido en un derrame pleural de etiología no aclarada¹⁶, ya que aunque no nos permite establecer el diagnóstico, si que nos dará información sobre la evolución de la lesión pleural.

En los derrames pleurales paraneumónicos, las concentraciones de LDH aumentaran a medida que tiene lugar la progresión de la fase exudativa hacia la fase organizativa representando, por tanto, un importante marcador de inflamación pleural en estos tipos de derrame.

En los derrames pleurales malignos, se ha encontrado relación entre los niveles elevados de LDH pleural y el fracaso de la pleurodesis y la supervivencia de los pacientes³².

3.1.2.6. Adenosina desaminasa

La existencia de concentraciones elevadas de adenosina desaminasa (ADA) en el líquido pleural es muy sugestiva de pleuritis tuberculosa. Otras entidades que pueden cursar con concentraciones elevadas de ADA en el líquido pleural son el empiema, la pleuritis reumatoide y los linfomas³⁴.

3.1.2.7. Citología del líquido pleural

El examen citológico del líquido pleural es un procedimiento rápido, eficiente y poco invasivo para establecer el diagnóstico de malignidad. El porcentaje de derrames pleurales malignos diagnosticados con citología oscila entre el 40-87% dependiendo de la extensión pleural de la neoplasia y del tipo tumoral, siendo más frecuentemente positiva en los adenocarcinomas que en los carcinomas epidermoides¹⁶.

3.1.3. Estudio microbiológico

Trabajos previos realizados por nuestro grupo, muestran que para mejorar el aislamiento de microorganismos en las muestras de líquido pleural, se han de cultivar todas, incluidas las no purulentas, en un tubo estéril y en un vial de hemocultivos anaerobio³⁵.

3.1.4. Estudio radiológico

A pesar de sus limitaciones, la radiografía simple de tórax es la primera exploración de imagen a realizar ante un paciente con derrame pleural. La radiografía en posición de supino, tiene una sensibilidad del 67% y una especificidad del 70% para la detección del derrame pleural, que se puede aumentar con la proyección en decúbito lateral³⁶. La radiografía de tórax, es también la exploración más utilizada para la detección de complicaciones tras la toracocentesis³⁷.

La ecografía torácica es muy útil en el paciente crítico, como guía para la toracocentesis, colocación de drenajes y caracterización de los derrames pleurales según se muestre como material anecoico, hipoecoico, homogéneamente ecogénico, complejo no septado o complejo septado, de manera que la presencia de septos o material ecogénico indica la presencia de una colección exudativa³⁸⁻⁴⁰.

La TAC torácica es útil para diferenciar lesiones parenquimatosas de enfermedad pleural, precisar la localización y extensión del líquido pleural. Es especialmente útil para el diagnóstico y manejo de los derrames pleurales loculados⁴¹.

4. FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN DEL ESPACIO PLEURAL

Ante la presencia de un proceso infeccioso en la cavidad pleural, la pleura reacciona con una intensa respuesta inflamatoria que se asocia a una exudación de células blancas y proteínas. Los cambios en la permeabilidad pleural condicionan la aparición de un derrame pleural exudado⁴².

Las células mesoteliales por su situación superficial, son las primeras en reaccionar ante la invasión pleural por agentes infecciosos. La activación de estas células provoca la liberación de citoquinas que son proteínas de bajo peso molecular que actúan como mediadores de la respuesta inflamatoria en los procesos inflamatorios locales o sistémicos⁴³⁻⁴⁵.

La respuesta inflamatoria iniciada por las células mesoteliales, se desarrolla en dos fases: en una primera fase o respuesta primaria, las células mesoteliales que recubren la superficie pleural, provocan la activación y liberación de los mediadores inflamatorios. Tras esta fase, tiene lugar una respuesta secundaria que condiciona la expansión y perpetuación de la respuesta inflamatoria y que está mediada por las citoquinas liberadas en la respuesta mesotelial primaria y por las células inflamatorias reclutadas hacia el espacio pleural por estos mediadores^{8,42}.

Las células mesoteliales, favorecen también el aumento de la permeabilidad a proteínas de elevado peso molecular lo cual condiciona un aumento en el contenido proteico del líquido pleural. Además, durante el proceso de activación del mesotelio pleural, se observa la aparición de espacios intercelulares o gaps, secundarios a un cambio en la morfología de las células

mesoteliales que contribuirán al paso de las células inflamatorias hacia el espacio pleural⁴².

La liberación de citoquinas proinflamatorias, favorece el reclutamiento de células inflamatorias, neutrófilos y células mononucleares fagocíticas que iniciarán la contención y destrucción de los agentes infecciosos. A su vez, la respuesta de las citoquinas proinflamatorias está controlada por las citoquinas antiinflamatorias⁴⁵⁻⁵⁰. Del grupo de las citoquinas proinflamatorias destacaremos el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la Interleucina-8 (IL-8).

El TNF- α es una citoquina proinflamatoria que es liberada de forma precoz en los procesos infecciosos y activa los linfocitos T, neutrófilos y estimula la producción de otras citoquinas proinflamatorias como IL-1 e IL-8⁵¹. Está producida por monocitos y macrófagos titulares y posee un importante papel en la defensa del organismo frente a las infecciones y el crecimiento tumoral⁵².

Los niveles de TNF- α en el líquido pleural son un marcador de inflamación. Las concentraciones de esta citoquina, son mayores en los exudados que en los trasudados y parece tener una producción local en el espacio pleural en los exudados pleurales⁵³⁻⁵⁵. Aunque se han evidenciado cifras altas de TNF- α en varios grupos de derrame pleural, las cifras más altas se encuentran en los derrames pleurales tuberculosos y en los empiemas, resultando también un parámetro discriminante entre los exudados linfocitarios de origen neoplásico de los de etiología tuberculosa⁵⁶⁻⁶⁰.

En los derrames pleurales paraneumónicos se han encontrado concentraciones elevadas de TNF- α , siendo éstas mayores en los empiemas y

paraneumónicos complicados. Además, el TNF- α tiene una sensibilidad que duplica la sensibilidad del pH para predecir complicaciones, de manera que, concentraciones elevadas de TNF- α identifican mejor el subgrupo de pacientes con derrame pleural no purulento que requerirá tratamiento invasivo que otros datos bioquímicos básicos, siendo considerado como un factor de mal pronóstico^{61,62}.

Así pues, el TNF- α juega un papel importante en la respuesta inflamatoria y sus concentraciones elevadas en el líquido pleural, son una muestra de la severidad de la inflamación pleural en los pacientes con derrame pleural paraneumónico complicado y empiemas. Además, el TNF- α puede estimular la replicación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno⁶³⁻⁶⁵ que causan la fibrosis pleural. Esto daría lugar a loculaciones y engrosamiento pleural en el espacio pleural que dificultarían el drenaje del líquido perpetuando la sepsis en el interior de la cavidad pleural.

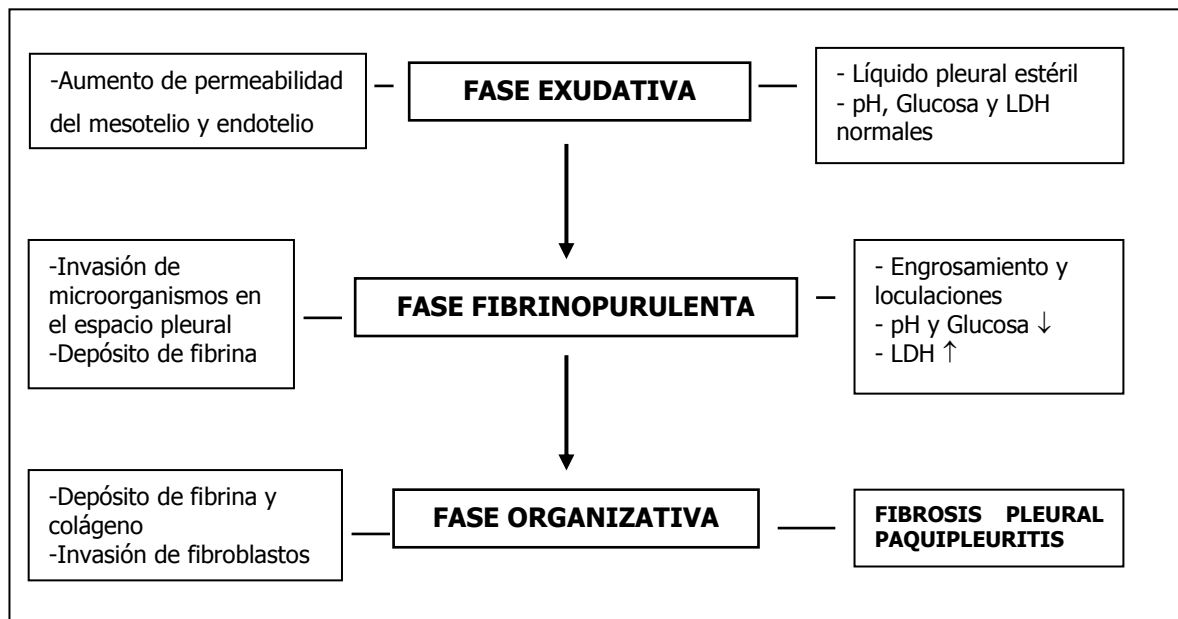
La IL-8 es una proteína de 8.3 KDa de la familia de las citoquinas quimiotácticas C-x-C. Es relativamente resistente a la degradación proteolítica y se ha mostrado como un potente factor quimiotáctico tanto de neutrófilos como de linfocitos y además induce la expresión de moléculas de adhesión de la membrana de los neutrófilos^{43-45,50,66-73}. Está sintetizada por diferentes tipos celulares que incluyen: células endoteliales, células epiteliales, células mesangiales, células de la microglia, neutrófilos, células T y fagocitos mononucleares⁷⁴⁻⁸⁰ en respuesta a diferentes estímulos inflamatorios como los productos bacterianos (lipopolisacáridos), la IL-1 y el TNF- α . Las concentraciones de IL-8 se han demostrado superiores en los derrames

pleurales exudados que en los trasudados. Dentro de los derrames pleurales exudados, las concentraciones son mayores en los empiemas que en los paraneumónicos, y mayores en estos dos que en los tuberculosos y malignos^{50,68,71,81,82}. Se ha demostrado una correlación positiva entre la IL-8 y el número total de neutrófilos en los empiemas pero no en los paraneumónicos⁵⁰. Ambos tipos de derrames, tienen una importante actividad quimiotáctica hacia los neutrófilos, pero probablemente en los derrames pleurales paraneumónicos, otras citoquinas contribuyan a la actividad quimiotáctica⁵⁰. Sabemos que la IL-8 juega un papel muy importante en el reclutamiento de los neutrófilos desde el compartimiento vascular hasta la cavidad pleural pero no es el único, ya que cuando se realiza tratamiento con anti-IL-8 en los empiemas, se consigue disminuir la quimiotaxis de los neutrófilos pero no bloquearla por completo^{50,69}. Si la IL-8 fuera el único factor quimiotáctico determinante del influjo de neutrófilos hacia el espacio pleural, esperaríamos encontrar en todos los casos una correlación positiva entre IL-8 y la cifra de neutrófilos. Sin embargo, algunos trabajos no observan esta relación^{68,71} y en cambio, muestran una correlación positiva entre la concentración de IL-8 y los marcadores de degranulación del neutrófilo (elastasa PMN y mieloperoxidasa)⁷¹. Por otro lado, se ha sugerido una producción local compartimentalizada de IL-8 a nivel pleural en los derrames pleurales paraneumónicos, dado que no existe asociación entre las concentraciones pleurales y plasmáticas de IL-8⁷¹.

La evolución de un derrame pleural paraneumónico se puede dividir en tres estadios que no están claramente separados sino que forman un espectro

continuo, siendo difícil distinguirlos desde el punto de vista práctico (tabla 2)^{42,83-85}.

Tabla 2. Evolución de los derrames pleurales paraneumónicos.



En la primera fase, estadio exudativo o inflamatorio, se produce un aumento de la permeabilidad pleural que comporta el paso de líquido estéril desde el intersticio pulmonar hacia el espacio pleural. Este líquido se caracteriza por un elevado contenido proteico, escasa celularidad de predominio neutrofílico, con cifras normales de pH, glucosa y LDH. En esta fase, la instauración de tratamiento antibiótico adecuado resuelve generalmente el derrame.

La segunda fase, estadio fibrinopurulento o de tabicación, está caracterizada por el acúmulo de gran cantidad de líquido pleural así como un aumento de la permeabilidad celular que permite la invasión bacteriana del

espacio pleural. En este momento, el líquido ya es más denso, con un mayor contenido de células polimorfonucleares y detritus celulares. Hay un progresivo descenso del pH y de la glucosa, así como un aumento de las concentraciones de LDH. Además se observa el depósito de fibrina en la superficie pleural, parietal y visceral que contribuirán a la formación de adherencias y loculaciones entre las dos hojas pleurales. Estas adherencias, por un lado evitan la extensión de la infección pleural, pero por otro dificultarán su drenaje. En esta fase, será necesario drenar el líquido para que se resuelva correctamente el proceso infeccioso.

Por último tiene lugar el estadio organizativo en el que se puede observar la proliferación de fibroblastos en la superficie pleural y sobre los puentes de fibrina, que conducirá a la formación de una membrana inelástica pleural, a modo de coraza, que comportará secuelas anatómicas y funcionales tanto del pulmón como de la caja torácica. En este momento, se puede producir el drenaje espontáneo del líquido pleural purulento a través de la pared torácica (empiema necessitatis), o hacia el pulmón a través de una fístula broncopleural.

Así pues, el objetivo del manejo terapéutico de los derrames pleurales infecciosos, irá encaminado a un reconocimiento precoz y la instauración de un tratamiento adecuado para evitar la aparición de secuelas pleurales en forma de adherencias y fibrosis de los estadios fibrinopurulento y organizativo.

En los derrames pleurales infecciosos, especialmente en los derrames pleurales paraneumónicos complicados y en los empiemas, tiene lugar un importante flujo de neutrófilos hacia el espacio pleural, siendo ésta la célula

clave en la respuesta del organismo ante una agresión⁸⁶. La principal función de los neutrófilos, es eliminar los microorganismos y detritus celulares a nivel local, pero a su vez, también tienen capacidad de secretar proteínas que pueden lesionar la célula endotelial e inducir fibrosis pleural⁸⁷.

La actividad microbicida del neutrófilo tiene lugar a través de mecanismos dependientes e independientes del oxígeno^{88,89}.

Los mecanismos dependientes del oxígeno tienen lugar a través del complejo NADPH oxidasa y de la mieloperoxidasa que es la enzima responsable de la actividad peroxidasa característica de los gránulos azurófilos del neutrófilo y es esencial para el mecanismo oxidativo bactericida de los fagocitos⁸⁹⁻⁹². En la patología pleural, la mieloperoxidasa ha demostrado ser un buen marcador diferenciador entre derrames pleurales infecciosos y no infecciosos con valores de $>550 \mu\text{g/L}$ en la etiología infecciosa y ser útil en la discriminación entre derrames pleurales paraneumónicos complicados y no complicados con un punto de corte de $3000 \mu\text{g/L}$ ^{93,94}.

Dentro de los mecanismos independientes del oxígeno, destacan 3 enzimas contenidas en los gránulos de los neutrófilos y que actúan como mediadores en la destrucción celular y el daño inmunológico: la serinproteasa elastasa y las metaloproteinasas colagenasa y gelatinasas⁸⁸.

La elastasa polimorfonuclear es una proteína contenida en los gránulos azurófilos del neutrófilo, que posee propiedades proteolíticas inespecíficas sobre los componentes de la matriz extracelular. En la patología pleural se ha demostrado también como un buen marcador para diferenciar los derrames pleurales infecciosos de los no infecciosos con un punto de corte de $300 \mu\text{g/L}$ ⁹⁵.

La cifras de elastasa pleural, se han demostrado también útiles en el diagnóstico precoz de los derrames pleurales paraneumónicos complicados con un punto de corte óptimo de 3500 $\mu\text{g/L}$ ⁹⁶.

5. EL DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO Y EMPIEMA

Consideraremos un derrame pleural como paraneumónico, cuando se presente asociado a una neumonía, un absceso pulmonar o a bronquiectasias⁹⁷. Un 20% de las neumonías bacterianas, requieren ingreso hospitalario y de ellas, un 40% desarrollarán un derrame pleural paraneumónico⁸³. La morbilidad y mortalidad en los pacientes con neumonía y derrame pleural paraneumónico es mayor que en los pacientes con neumonía sola. En la estratificación de riesgo de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, la presencia de derrame pleural puntúa de la misma manera que una PO₂ < 60 mmHg o una frecuencia cardiaca > 125 pulsaciones por minuto⁹⁸.

Una de las preguntas que con frecuencia nos hacemos cuando estamos ante un derrame pleural paraneumónico es si requerirá drenaje o no. Light, en 1980⁸³, propuso drenar aquellos derrame pleurales con pH < 7.0 y/o glucosa < 40 mg/dL. Posteriormente, Sahn, en 1988³, propuso drenar aquellos derrames con pH < 7.1, glucosa < 40 mg/dl y LDH > 1000 UI/L y definió los derrames no complicados aquellos con pH > 7.3 y glucosa > 60 mg/dl, mientras que los derrames con pH entre 7.1-7.3 serían tributarios de toracocentesis de control para valorar evolución. Heffner²⁷, en 1995, realizó un metanálisis incluyendo varias series de derrames pleurales paraneumónicos^{83,97,99-103} y concluyó que el pH era el mejor indicador para diferenciar derrames complicados y no complicados, estableciendo como mejor punto de corte un pH de 7.2.

Light, en 1995²⁹, propuso una nueva clasificación que tiene en cuenta la cantidad de líquido pleural, su apariencia macroscópica, sus características

bioquímicas y microbiológicas, así como la presencia o no de loculaciones. En función de la combinación de estas variables, se establece un tratamiento inicial (tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de los derrames pleurales paraneumónicos y empiemas.

Clase 1 Derrame Paraneumónico No Significativo	Pequeño < 10 mm de grosor en la Rx tórax en decúbito Toracocentesis no indicada
Clase 2 Derrame Paraneumónico Típico	> 10 mm de grosor pH > 7.2 y glucosa > 40 mg/dL Tinción de Gram y cultivo negativos
Clase 3 Derrame Paraneumónico Complicado Borderline	pH 7.0 – 7.2 y/o LDH > 1000 UI/L y glucosa > 40 mg/dL Tinción de Gram y cultivo negativos
Clase 4 Derrame Paraneumónico Complicado Simple	pH < 7.0 y/o glucosa < 40 mg/dL y/o Tinción de Gram o cultivo positivos No loculaciones ni aspecto purulento
Clase 5 Derrame Paraneumónico Complicado Complejo	pH < 7.0 y/o glucosa < 40 mg/dL y/o Tinción de Gram o cultivo positivos Múltiples loculaciones
Clase 6 Empiema Simple	Presencia franca de pus Loculación única o líquido libre
Clase 7 Empiema Complejo	Presencia franca de pus Múltiples loculaciones

Clase 1. DPP no significativo. El derrame pleural tiene un espesor inferior a 10 mm en la radiografía de tórax en decúbito lateral. En estos casos no se realiza toracocentesis por la dificultad técnica y porque si reciben un

tratamiento antibiótico correcto el derrame se resolverá⁸³. Sólo se realizará la toracocentesis en caso de que el derrame pleural aumente durante la evolución.

Clase 2. DDP típico. El líquido tiene un espesor superior a 10 mm en la radiografía en decúbito lateral y la glucosa es > 40 mg/dl, el pH > 7.20 , la LDH < 1000 UI/L y las tinciones bacterianas y cultivos negativos. Si el líquido aumenta de tamaño, se repetirá la toracocentesis diagnóstica.

Clase 3. DPP complicado borderline. El pH se sitúa entre 7 y 7.20 o la LDH es > 1000 UI/L con una glucosa > 40 mg/dl. Las tinciones bacterianas y los cultivos de líquido son negativos. Muchos se resolverán sólo con antibióticos, pero alguno requerirá tratamiento adicional. Se recomienda toracocentesis evacuadora diaria mientras persista el líquido. Si el pH o la glucosa descienden estará indicada la colocación de un tubo de toracostomía.

Clase 4. DPP complicado simple. El líquido pleural tiene un pH < 7 , una glucosa < 40 mg/dl o una tinción de Gram o un cultivo positivo. El líquido no es purulento y no está loculado. El manejo adecuado de estos pacientes será la colocación de un tubo de drenaje, generalmente de pequeño tamaño.

Clase 5. DPP complicado complejo. Cumplen los criterios de la clase 4, pero además presentan loculaciones. El tratamiento será la colocación de un tubo de toracostomía más la instilación de fibrinolíticos. Si este tratamiento fracasa será necesaria la toracosopia con rotura de las membranas de fibrina y en algunos casos la decorticación pleural.

Clase 6. Empiema simple. El líquido pleural es purulento y o bien está libre o forma una única colección. En estos casos el tubo torácico debe ser de mayor calibre para evitar que el pus obstruya la luz del tubo. Si tras varios días

de drenaje, persiste una cavidad empiematosa de tamaño significativo, se deberá considerar la realización de una decorticación.

Clase 7. Empiema complejo. Como en la clase 6, el líquido es pus pero en este caso está multiloculado. En estos pacientes el tratamiento consistirá en la colocación de tubos torácicos de gran calibre y fibrinolíticos intrapleurales aunque la mayoría de veces, será necesaria la toracoscopia con rotura de adherencias o bien una toracotomía con decorticación¹⁰⁴.

El análisis del líquido pleural es útil para establecer los factores de mal pronóstico en la evolución del derrame pleural que en orden decreciente de importancia se muestran en la tabla 4¹⁰⁵. De esta manera, la presencia de pus es indicativa de drenaje pleural sin ser necesarios más estudios para indicar el drenaje. Si el líquido no es purulento, son necesarios más estudios para establecer el pronóstico. En este caso será necesario el estudio microbiológico así como la determinación del pH, glucosa y LDH pleurales. Si la tinción de Gram o el cultivo son positivos, estará indicada la colocación de drenaje. La presencia de una glucosa < 40 mg/dL, de un pH < 7 o de una concentración de LDH tres veces superior al límite superior de la normalidad en suero, son también indicativos de mal pronóstico. La única situación en la que el pH no refleja la presencia de un derrame pleural complicado es la presencia de una infección por *Proteus spp*¹⁰⁶. En la evolución natural del derrame pleural paraneumónico, el pH desciende antes que la glucosa, lo que hace que el pH sea un indicativo más sensible de complicación que la concentración de glucosa^{42,107}.

Si se sospecha la presencia de derrame pleural loculado, será útil la realización de una ecografía, ya que esta nos permitirá diferenciarlo de un infiltrado parenquimatoso periférico^{108,109}. Si el líquido está loculado y se asocia con la presencia de alguno de los factores de mal pronóstico citados en la tabla 4, se debe considerar la necesidad del uso de fibrinolíticos asociados a la colocación del drenaje pleural, para favorecer el drenaje del líquido¹¹⁰.

Tabla 4. Factores de mal pronóstico en los derrames paraneumónicos y empiemas.

- Presencia de pus en el espacio pleural
- Tinción de Gram positiva en el líquido pleural
- Glucosa pleural inferior a 40 mg/dl.
- Cultivo del líquido pleural positivo
- pH en el líquido pleural inferior a 7.0
- LDH pleural superior a 3 veces el límite superior de normalidad en suero.

A continuación, se detallan las diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de los pacientes con derrame pleural paraneumónico y empiema por orden de invasividad creciente:

Antibióticos.

Todos los pacientes deben ser tratados con antibióticos. Si se ha aislado el agente etiológico, basaremos en este dato la elección del antibiótico. Si no conocemos el agente etiológico, se realizará tratamiento con un betalactámico asociado o no a un macrólido o bien con una fluoroquinolona con actividad antineumocócica¹¹¹. No hay razón para aumentar la dosis del antibiótico ante la presencia de derrame pleural, pero hay que tener en cuenta que antibióticos como los aminoglucósidos, tienen una pobre penetrancia en el líquido pleural purulento¹¹²

Toracocentesis terapéutica

Propuesta como modalidad terapéutica a mediados del siglo XIX, representa la menos invasiva de todas las opciones, aunque en la actualidad es poco utilizada como único tratamiento fundamentalmente por la falta de estudios controlados que comparen la toracocentesis terapéutica con el tubo de toracostomía de pequeño calibre en el tratamiento de los DPP complicados no loculados. Ésta, sería la actitud terapéutica inicial en los derrames pleurales paraneumónicos borderline. En estos casos, si el líquido no se reacumula, supondría junto con el antibiótico, el tratamiento definitivo.

Tubo de toracostomía

Actualmente se considera la modalidad terapéutica inicial en la mayoría de los pacientes con DPP complicado. La mayor parte de los pacientes con

tinción de Gram o cultivos positivos en el líquido pleural, o bien con glucosa o pH pleurales bajos, se tratan inicialmente con un tubo de toracostomía. El fracaso terapéutico del tubo de toracostomía, se debe generalmente a alguno de los siguientes tres factores: a) que el líquido pleural esté loculado, b) que exista una capa fibrosa gruesa cubriendo la pleura visceral que evite la expansión del pulmón subyacente, y c) que el tubo esté mal colocado¹¹³.

Cuando el líquido pleural es purulento, es preferible el uso de tubos de toracostomía de calibre grueso (26-36F) para evitar la obstrucción del tubo por los detritus del líquido¹¹⁴, sin embargo, algunos autores^{115,116} han demostrado buenos resultados con tubos de menor calibre (8,3-16F), probablemente gracias a la ayuda que supone la colocación del tubo por radiólogos intervencionistas.

Se recomienda que los tubos se mantengan colocados hasta que el volumen del drenaje pleural descienda por debajo de 50 ml/24 horas y el líquido evacuado tenga un color amarillo claro¹⁰⁵.

Fibrinolíticos intrapleurales

Su uso, se apoya en la teoría de que las loculaciones del espacio pleural se producen por membranas de fibrina; si estas membranas se disuelven con los fibrinolíticos inyectados en el espacio pleural, se facilitará el drenaje de la cavidad pleural. Diferentes estudios controlados¹¹⁷⁻¹²³, han demostrado que los fibrinolíticos son útiles en el manejo de los pacientes con DPP loculado, y estos resultados se han descrito tanto para la estreptocinasa como para la urocinasa, aunque no siempre evitan la necesidad de procedimientos invasivos posteriores^{124,125}. Sin embargo, recientemente, se ha publicado un trabajo¹²⁶ en

el que la administración intrapleural de estreptocinasa no consigue mejorar la mortalidad, la tasa de cirugía ni la duración de la estancia hospitalaria en los pacientes con infección pleural. En estudios recientes, se postula que el t-PA podría ser el fibrinolítico más adecuado dado que en la patogénesis del depósito de fibrina tienen lugar alteraciones en el equilibrio entre los factores procoagulantes y la actividad fibrinolítica. Este desbalance sería consecuencia del descenso en los niveles endógenos de t-PA en el líquido pleural o bien a consecuencia de una inhibición del plasminógeno y la plasmina por los inhibidores del activador del plasminógeno PAI-1, PAI-2 y otros mediadores¹²⁷⁻¹³⁰. En un trabajo realizado con 100 pacientes con diferentes tipos de derrame pleural, se observó que los derrames pleurales exudados presentan menor actividad fibrinolítica que los trasudados y dentro de los exudados, los derrames pleurales tuberculosos, empiemas y paraneumónicos complicados mostraron mayores concentraciones de PAIs que los derrames pleurales malignos, mientras que las concentraciones de t-PA fueron inferiores en los empiemas y en los derrames pleurales paraneumónicos complicados¹³¹.

Videotoracosopia

Se considera el tratamiento de elección cuando fracasa el tubo de toracotomía. Consiste en la rotura de adherencias y el posterior drenaje completo del espacio pleural. Es el procedimiento definitivo para la mayoría de pacientes con DPP complicado y loculado. La estancia media hospitalaria después de la videotoracosopia es de unos 10 días y la mortalidad de un 5%¹³².

Decorticación

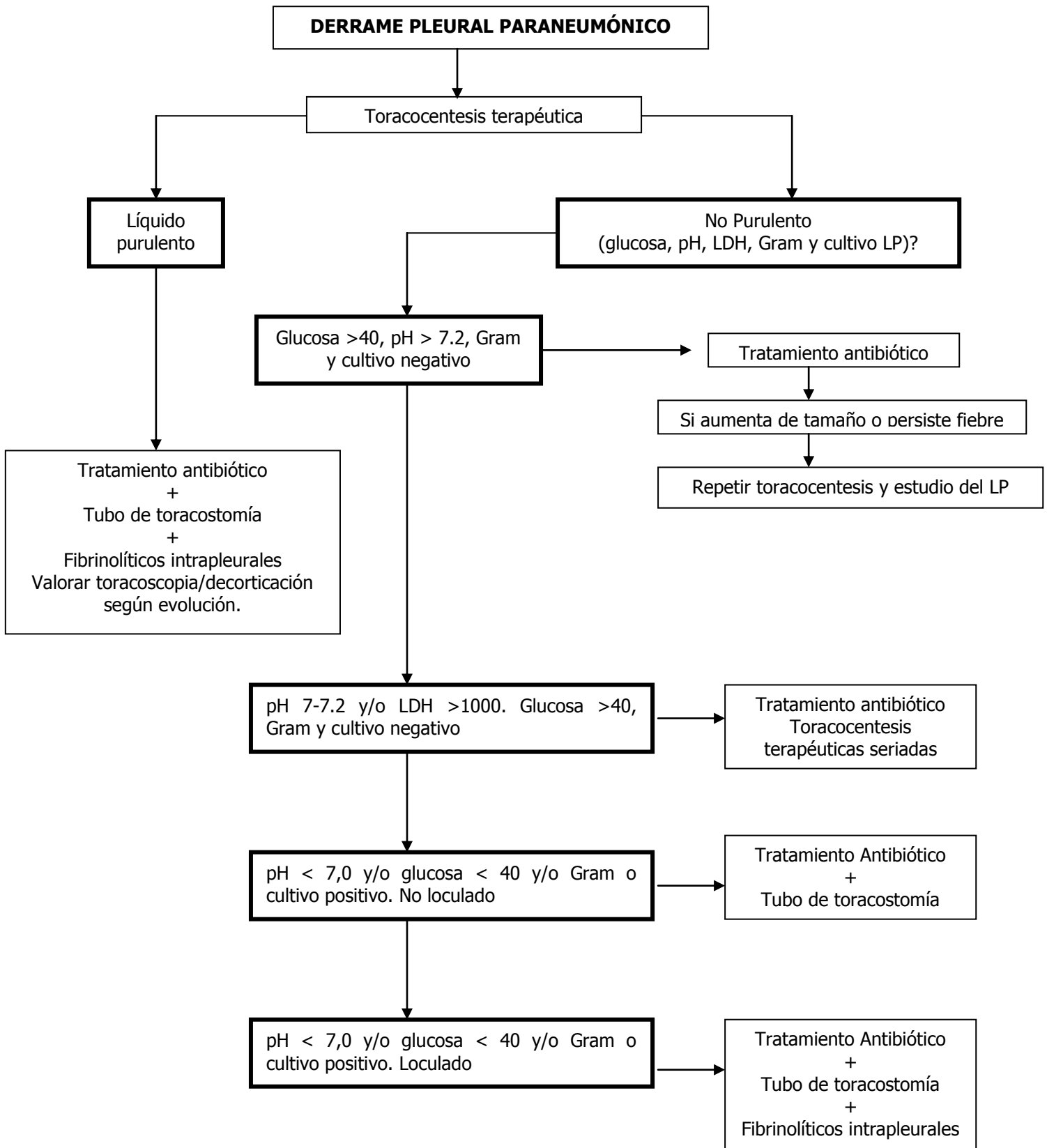
Se considera un tratamiento adicional en los pacientes que requieren drenaje adicional tras la colocación de un tubo de toracostomía o toracoscopia. La decorticación elimina todo el material fibrinoso y purulento del espacio pleural con lo que consigue eliminar la inflamación pleural y permite que se expanda el pulmón subyacente.

Drenaje abierto

Es una técnica indicada en pacientes lo suficientemente enfermos como para no poder someterse a un procedimiento quirúrgico mayor como supone la decorticación.

En la figura 1, se muestra, a modo de resumen las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas en el manejo del derrame pleural paraneumónico.

Figura 1. Aproximación diagnóstica y terapéutica al paciente con derrame pleural paraneumónico.



6. TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA INFECCIÓN DEL ESPACIO PLEURAL

La radiografía convencional, incluyendo la proyección en decúbito, sigue siendo la primera exploración de imagen a realizar para detectar la presencia de un derrame pleural paraneumónico. La ecografía permite realizar exploraciones de imagen en la cabecera del paciente en aquellos pacientes severamente enfermos y también para detectar derrames pleurales de pequeño tamaño. La evaluación en tiempo real que permite la ecografía nos proporciona información del tamaño y naturaleza del derrame, siendo útil como guía para la realización de la toracocentesis. Las loculaciones son el resultado de la adhesión de la pleura visceral con la parietal y en estos casos, la tomografía computerizada con contraste nos las puede diferenciar de la presencia de un absceso pulmonar y darnos una imagen global de la extensión de la colección pleural⁴¹.

6.1. Radiología convencional

Aunque la radiografía convencional, es la primera exploración a realizar en el estudio de un derrame pleural, presenta limitaciones considerables que fundamentalmente vienen condicionadas por la cantidad de líquido presente en la cavidad pleural y por la posición del paciente. El acúmulo de 200 mL o más de líquido pleural generalmente borra el ángulo costofrénico lateral, sin embargo aumentos de más de 500 mL se pueden presentar sin alteraciones radiológicas¹³³. La proyección en decúbito lateral es mucho más sensible que la proyección en bipedestación y permite demostrar cantidades más pequeñas de líquido pleural¹³⁴. Cuando se compara con la proyección en decúbito lateral, la

radiografía anteroposterior supina, tiene una sensibilidad del 67% y una especificidad del 70% en la demostración de un derrame pleural³⁶. Se ha de sospechar la presencia de derrame pleural cuando aparece un aumento de densidad del hemitórax sin un borramiento de la trama vascular o bien cuando se desdibuja el seno costofrénico¹³⁵.

La presencia de adhesiones entre la pleura parietal y visceral impide la libre redistribución del líquido en la cavidad pleural dando lugar a la producción de loculaciones que pueden llegar a simular masas parenquimatosas⁴¹, en estos casos, otras técnicas de imagen como la ecografía o la tomografía computerizadas pueden ser de utilidad para establecer la diferencia.

6.2 Ecografía

La pleura es una estructura relativamente superficial, lo cual la hace accesible al estudio ecográfico accediendo a través de los espacios intercostales. En los pacientes con infección del espacio pleural, la ecografía es útil para la guía de la toracocentesis diagnóstica, la colocación de un drenaje pleural o la confirmación de líquido pleural en pacientes severamente debilitados a los que no se les puede realizar otras exploraciones de imagen para establecer el diagnóstico³⁸. En pacientes con mínimas alteraciones pleurales en la radiografía convencional, la ecografía permite diferenciar la presencia de pequeñas cantidades de líquido de la presencia de engrosamiento pleural¹³⁶.

Las colecciones pleurales vistas por ecografía se muestran como material libre de ecos, septados complejos, septados no complejos y homogéneamente ecogénicos³⁹. La mayoría de los derrames pleurales aparecen como colecciones anecoicas o hipoecoicas, delimitadas centralmente por la línea ecogénica que delimita la pleura visceral o el pulmón. La presencia de septos o de material ecogénico en el derrame pleural es indicativo de que se trata de un exudado^{39,40}. Otro hallazgo indicativo de un exudado, es la presencia de engrosamiento pleural o de una lesión parenquimatosa adyacente. Sin embargo si tenemos un derrame hipoecoico, tanto puede tratarse de un exudado como de un trasudado.

La ecografía es también más útil que la radiografía simple, en la diferenciación entre un derrame pleural o una masa sólida pleural (92% vs. 68%)¹³⁷.

De modo que indicaríamos la realización de una ecografía torácica en las siguientes situaciones:

1. Detección de derrames pleurales en pacientes con alteraciones en la radiografía simple que plantean dudas diagnósticas.
2. Guía de toracocentesis y de drenaje de colecciones loculadas y,
3. Guía de toracocentesis diagnóstica en pacientes severamente enfermos o con ventilación mecánica.

6.3 Tomografía axial computerizada (TAC)

En el curso de un derrame pleural paraneumónico, la TAC puede mostrar alteraciones pleurales de forma más precoz que otras exploraciones radiológicas. Es útil en la diferenciación entre alteraciones pleurales y parenquimatosas, en precisar la localización y extensión de la enfermedad pleural y en ocasiones aporta información para la caracterización del derrame pleural.

La TAC torácica es particularmente útil en el diagnóstico y manejo de los derrames pleurales loculados. A diferencia de las lesiones parenquimatosas, las loculaciones pleurales tienen una configuración lenticular con márgenes finos y con una atenuación homogénea. Las colecciones pleurales loculadas, se reconocen en la TAC por su disposición craneocaudal con una gran zona de contacto pleural^{41,138}.

La TAC con contraste en pacientes con neumonía y derrame pleural es útil para diferenciar trasudados de exudados. El engrosamiento de la pleura parietal y la captación de contraste es casi exclusivo de los derrames exudados^{139,140}. La captación pleural, es consecuencia del aumento de la vascularización que presenta la pleura inflamada. Sin embargo, aunque estas características son más típicas de los derrames pleurales infecciosos, también se pueden observar hasta en el 27% de los derrames malignos¹³⁹.

En resumen, las indicaciones de la TAC torácica con contraste serían:

1. Diferenciación entre abscesos y empiemas.
2. Determinar la presencia y extensión de las loculaciones pleurales en pacientes con alteraciones radiológicas complejas.

3. Monitorizar la respuesta del drenaje pleural o del tratamiento fibrinolítico.
4. Determinar la extensión de la enfermedad pleural después de un drenaje cerrado.

6.4 Resonancia Magnética

El papel de la resonancia en el estudio de la pleura, es limitado. Las colecciones pleurales muestran señales de baja intensidad en T1 y de relativa alta intensidad en T2 a consecuencia de su contenido de agua. La resonancia magnética permite diferenciar trasudados de exudados pleurales^{141,142}. Sin embargo, a día de hoy, su uso no es práctico ni coste-efectivo.

7. ENGROSAMIENTO PLEURAL

En condiciones normales, no existe separación visible entre la pared del tórax y el borde pulmonar, pero ante una respuesta inflamatoria de la pleura, el pulmón se separa de la pared torácica por una línea pleural. Tras un episodio de pleuritis, el grosor de la línea pleural puede ser de 1 a 10 mm. El engrosamiento pleural que sigue a la inflamación pleural es consecuencia casi exclusiva de la fibrosis de la superficie de la pleura visceral, engrosamiento que puede ser local o generalizado.

Tras una intensa inflamación pleural como ocurre tras un hemotórax, empiema o un derrame tuberculoso, el engrosamiento pleural suele ser generalizado. En estos casos es debido al depósito de fibrina en la pleura visceral y puede exceder los 2 cm de espesor¹⁴³.

En el derrame pleural tuberculoso y a pesar de la existencia de un tratamiento con elevada eficacia, es frecuente observar complicaciones en forma de engrosamiento pleural residual¹⁴⁴. La frecuencia de aparición del engrosamiento pleural, varía según las series y en su patogenia, parecen estar implicados dos mecanismos, el primero, o inflamatorio en el que la activación neutrofílica jugaría un papel importante y el segundo o de hipersensibilidad, en el que estaría implicada la activación linfocítica¹⁴⁴⁻¹⁴⁹.

En el derrame pleural paraneumónico, sólo hay hasta la fecha dos trabajos publicados que analicen los factores predictivos del engrosamiento pleural residual^{150,151}, y en su aparición se han implicado tanto datos clínicos del paciente, como características propias del derrame pleural.

Estudios previos realizados por nuestro grupo en derrames pleurales paraneumónicos, han mostrado que la aparición de paquipleuritis en la evolución del derrame, es más frecuente cuando las concentraciones de metaloproteinasas (MMP-1, MMP-8 y MMP-9)¹⁵² y factores angiogénicos (VEGF, b-FGF y TSP-1)¹⁵³ se encuentran elevadas en el líquido pleural. Estos factores estarían a su vez asociados con niveles bajos de pH y de glucosa y elevados de LDH, con los marcadores inflamatorios y de actividad neutrofílica (elastasa polimorfonuclear, TNF- α , IL-8) y con el sistema de la fibrinólisis.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los derrames pleurales paraneumónicos siguen siendo una de las principales causas de derrame pleural exudado y su estudio constituye una práctica habitual dentro de la clínica diaria.

Dentro de los derrames pleurales paraneumónicos, un elevado número de ellos se resuelven con la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado para el proceso infeccioso de base y sin la necesidad de realizar ninguna actitud terapéutica específica sobre el derrame pleural.

Sin embargo, entre un 5-10% de los derrames pleurales paraneumónicos progresan a derrames pleurales complicados y empiemas. En este grupo de derrames, la intensa respuesta inflamatoria local y el depósito de fibrina en el espacio pleural favorece el desarrollo de complicaciones locales en forma de adherencias y septos entre las dos serosas pleurales, y finalmente la presencia de fibrosis pleural, con la consiguiente morbilidad asociada. La detección precoz y el tratamiento adecuado de estos derrames pleurales son fundamentales para evitar dichas complicaciones.

A pesar de los avances en el manejo terapéutico de los derrames paraneumónicos, aún hoy en día, los mecanismos celulares y moleculares implicados en la patogénesis de la inflamación pleural no han sido totalmente dilucidados.

La respuesta del mesotelio pleural ante una agresión bacteriana provoca la liberación de mediadores inflamatorios que favorecen la invasión del espacio pleural por células inflamatorias, neutrófilos y células mononucleares fagocíticas, que expandirán y perpetuarán la respuesta inflamatoria pleural.

En los derrames pleurales paraneumónicos complicados y empiemas, la respuesta inflamatoria inicial desarrollada por las células mesoteliales, se acompaña posteriormente de una importante actividad neutrofílica representada por la liberación de proteasas como la elastasa, así como de una intensa respuesta local de mediadores inflamatorios como la IL-8 y el TNF- α .

El sistema de la fibrinolisis, que regula el balance de fibrina y está controlado por un preciso sistema de inhibidores y activadores, también se ha implicado en la patogenia de los derrames pleurales infecciosos. En los derrames pleurales bacterianos se observa un aumento de los inhibidores de los activadores del plasminógeno y una disminución de los activadores del plasminógeno en respuesta a la actividad inflamatoria y neutrofílica local, que se han relacionado con el depósito de fibrina en el espacio pleural y con la posterior aparición de adherencias y septos pleurales.

Partiendo de estos hechos y dado que es conocido que en los derrames pleurales infecciosos existe una importante actividad inflamatoria, nos propusimos estudiar la evolución de los derrames pleurales paraneumónicos y empiemas para establecer la proporción de éstos que desarrollan complicaciones tardías en forma de engrosamiento pleural residual y su asociación con los mediadores inflamatorios (elastasa polimorfonuclear, TNF- α , IL-8), planteando los siguientes objetivos:

1. Describir las características de los pacientes con derrame pleural paraneumónico y empiema, así como las características del líquido de los

diferentes subgrupos de derrames, en un estudio prospectivo desde 1992 hasta 2004.

2. Analizar la proporción de pacientes con derrame pleural paraneumónico y empiema que presentan un engrosamiento pleural residual a los seis meses de finalizar el tratamiento.
3. Estimar la asociación entre los marcadores bioquímicos clásicos y la presencia de engrosamiento pleural residual en los derrames pleurales paraneumónicos y empiemas.
4. Estimar la asociación entre la presencia de engrosamiento pleural residual y los marcadores de activación neutrofílica (elastasa polimorfonuclear, IL-8, TNF- α), en los derrames pleurales paraneumónicos y empiemas.

**PACIENTES,
MATERIAL Y
MÉTODO**

1. PACIENTES

Desde Noviembre de 1992 hasta Enero de 2004, se han estudiado 213 pacientes hospitalizados en el Hospital General Vall d'Hebron por derrame pleural tipo empiema, paraneumónico complicado, paraneumónico borderline y paraneumónico no complicado.

De los 213 pacientes, 57 tenían un empiema, 73 un derrame pleural paraneumónico complicado, 21 un derrame pleural paraneumónico borderline y 62 un derrame pleural paraneumónico típico.

A todos los pacientes, en el momento del diagnóstico, se les realizó la historia clínica, exploración física, una radiografía de tórax frente y perfil, pruebas analíticas en sangre y líquido pleural.

La toracocentesis diagnóstica se realizó (tras firmar el consentimiento informado correspondiente), de forma aséptica y bajo anestesia local (Scandinibsa®) administrada con jeringa y aguja intramuscular (8 X 40mm) o un abbocath del nº 16 o nº 18.

El líquido pleural extraído fue procesado de forma inmediata analizándose datos de laboratorio, microbiológicos y citológicos.

En el líquido pleural se analizaron los marcadores bioquímicos (pH, glucosa, proteínas, ADA y LDH), el recuento celular y los mediadores de inflamación (elastasa-PMN, IL-8 y TNF- α).

Tras el periodo de hospitalización, los pacientes fueron controlados de forma ambulatoria en las Consultas Externas de nuestro hospital, realizándose un seguimiento clínico-radiológico.

Todos los datos fueron recogidos en un protocolo previamente diseñado y posteriormente fueron introducidos en una base de datos.

El estudio estadístico se ha realizado por medio del paquete estadístico SPSS.

1.1. Definición de los pacientes

Se han incluido 213 pacientes de ambos sexos y se han clasificado según los criterios establecidos por Light en 1995²⁹ para los derrames pleurales paraneumónicos:

1. Cincuenta y siete pacientes con derrame pleural tipo empiema definido por:
 - Presencia macroscópica de pus.

2. Setenta y tres pacientes con derrame pleural paraneumónico complicado definido como:

- Líquido pleural de aspecto exudado
- pH < 7.00 y/o glucosa < 40 mg/dl y/o
- Presencia de microorganismos en la tinción de Gram o el cultivo del líquido pleural y/o
- Líquido pleural loculado.

3. Veintiún pacientes con derrame pleural paraneumónico borderline definido por:

- Líquido pleural de aspecto exudado
- pH entre 7.00-7.20 y/o
- LDH > 1000 UI/L y glucosa > 40 mg/dL
- Tinción de Gram y cultivo del líquido pleural negativos.

4. Sesenta y dos pacientes con derrame pleural paraneumónico típico definido por:

- Líquido pleural de aspecto exudado
- Glucosa > 40 mg/dl, pH > 7.20
- Tinción de Gram y cultivo del líquido pleural negativos.

2. MATERIAL Y MÉTODO

2.1 DETERMINACIONES DE LABORATORIO

Las muestras obtenidas de líquido pleural, se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos y a 4° C. El sobrenadante se conservó a -70° hasta su determinación.

2.1.1. Proteínas, Glucosa, pH, LDH y ADA

Las determinaciones se realizaron en un analizador automático Hitachi 919 (Boehringer Mannheim, Germany) utilizando el método de Biuret para las proteínas, hexoquinasa para la glucosa y la reducción piruvato a lactato a 37° para la LDH. La determinación de ADA fue realizada utilizando adenosina como substrato y una reacción indicadora acoplada con NADH, 2-cetoglutarato y glutamato deshidrogenasa. Las muestras de líquido pleural para la determinación de pH fueron recogidas en una jeringa heparinizada de gasometría arterial en condiciones de anaerobiosis y remitidas inmediatamente al laboratorio donde se determinaron utilizando un electrodo selectivo de pH (Chiron Diagnostics 680; Ciba Corning Diagnostics Corp., Medfield, MA, USA).

2.1.2. Elastasa Polimorfonuclear, TNF- α e IL-8

Las muestras líquido pleural fueron recogidas en tubos vacutainer que contenían sal tripotásica de ácido etilen diamina tetraacético (K_3EDTA) (Becton Dickinson, France), centrifugadas a 1800 x g durante 15 minutos a 4 °C, y el sobrenadante fue conservado en alícuotas a -70 °C hasta su análisis.

La elastasa polimorfonuclear fue determinada por un método de inmunoaglutinación (ECOLINE-PMN-E, Merck, Germany). En nuestro laboratorio, el límite de detección de este método fue de 4 $\mu\text{g/mL}$. Las determinaciones de elastasa polimorfonuclear inferiores al límite de detección fueron igualadas a 1 $\mu\text{g/mL}$ para el estudio estadístico.

La determinación de TNF- α se realizó mediante inmunoanálisis (ELISA, Innogenetics, Belgium). Los patrones utilizados son TNF- α humano recombinante estandarizado frente a la preparación de referencia 87/560 del National Biological Standard Board (NBSB). En nuestro laboratorio, el límite de detección de este método fue de 6 pg/mL . Las determinaciones de TNF- α inferiores al límite de detección fueron igualadas a 1 pg/mL para el estudio estadístico.

La IL-8 fue determinada por inmunoanálisis (ELISA, Bender Medsystems, Austria). En nuestro laboratorio, el límite de detección de este método fue de 8 pg/mL . Las determinaciones de IL-8 inferiores al límite de detección fueron consideradas de 1 pg/mL para el estudio estadístico.

2.1.3. Análisis del recuento leucocitario

Las muestras de líquido pleural fueron recogidas en tubos vacutainer que contenían K₃EDTA (Becton Dickinson, France). El recuento leucocitario total fue realizado de forma inmediata mediante el contador celular Coulter®-s-Plus IV (Coulter, Hialeah, FL). Para el recuento diferencial, las muestras de líquido pleural fueron concentradas mediante citocentrifugación (Cytospin® 2, Shandon Instruments, Sewickley, PA) a 2000 x g durante 8 minutos. Posteriormente se realizó la tinción de May-Grunwald-Giemsa a las preparaciones obtenidas y se procedió al recuento diferencial manual de leucocitos.

2.2. DETERMINACIONES MICROBIOLÓGICAS

Las toracocentesis practicadas se realizaron en las máximas condiciones de asepsia.

El líquido pleural obtenido tras la práctica de la toracocentesis se inoculaba de forma inmediata en un tubo estéril y un vial de hemocultivo anaerobio del sistema Bactec (Bactec NR 660 system; Becton Dickinson, USA)³⁵.

Las muestras del tubo estéril fueron procesadas para la práctica de cultivo convencional en los medios habituales, tinción de Gram e investigación de micobacterias.

El vial de hemocultivo anaerobio se incubó a 37 °C, con lectura diaria durante 5 días y una última lectura a los 15 días. Se realizó una nueva siembra en los medios habituales en caso de positividad de los viales.

2.3. MÉTODO RADIOLÓGICO

A todos los pacientes se les realizó una radiografía postero-anterior y lateral de tórax en el momento del ingreso y durante el seguimiento posterior.

Para estudiar la presencia de complicaciones pleurales locales en los derrames pleurales paraneumónicos, se valoró la existencia de engrosamiento pleural radiológico en la radiografía realizada al menos a los 6 meses desde el diagnóstico. Se definió paquipleuritis residual como la presencia de un engrosamiento pleural mayor de 10 mm en la Rx postero-anterior de tórax. El grosor pleural se midió en la cara lateral e inferior del hemitórax afectado en una línea imaginaria horizontal que pasara por la parte más alta de la cúpula diafragmática.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.1 Descriptiva general

Las variables cuantitativas continuas se han descrito mediante la media, la desviación típica, la mediana, los cuartiles, los valores mínimo y máximo, y la representación gráfica Box-Plot.

Las variables cualitativas se han descrito mediante el cálculo de las frecuencias absolutas y relativas, representadas gráficamente mediante un diagrama de barras.

3.2 Asociación con el tipo de derrame

Se han comparado las medias de las variables cuantitativas continuas mediante un análisis de la varianza (ANOVA). En caso de encontrarse diferencias significativas ($P < 0.05$), se han realizado comparaciones múltiples dos a dos corrigiendo para la multiplicidad del error de tipo I mediante el método de Student-Newmann-Keuls. Se han utilizado Q-Q plots y el test de Shapiro-Wilks para comprobar el grado de ajuste de las variables continuas a una distribución normal. Las variables que se alejaban de la distribución normal han sido transformadas logarítmicamente, lográndose con éxito una aproximación razonable a la distribución normal.

La igualdad de proporciones de las variables cualitativas se ha testado mediante la prueba chi-cuadrado, y si no se cumplían las condiciones de aplicación de esta prueba se ha aplicado el test exacto de Fisher.

3.3 Asociación con la evolución radiológica

Las asociaciones entre las variables cualitativas y la presencia o no de complicaciones radiológicas se han testado mediante el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher en caso de no cumplirse las condiciones de aplicación del primero.

Para las variables continuas se ha utilizado el test t-student cuando se ha comparado directamente la variable con los dos niveles de evolución radiológica. En caso de un resultado significativo ($P < 0.05$) se ha comprobado que la asociación no fuese provocada por una tercera variable, el aspecto del líquido pleural, utilizando un análisis de la varianza (ANOVA).

Posteriormente, se ha estimado un modelo de regresión logística utilizando como variable dependiente la presencia o no de paquipleuritis. Las variables independientes continuas se han transformado en cinco categorías dependiendo de los quintiles de la variable. Para decidir que variables permanecían en el modelo se ha utilizado un procedimiento *backward stepwise* bajo el criterio del test de razón de verosimilitud¹⁵⁴ utilizando un p-valor de entrada en el modelo de 0.05 y un p-valor de salida de 0.1.

RESULTADOS

1. DESCRIPTIVA GENERAL

1.1 Análisis descriptivo de los pacientes.

De los 213 pacientes incluidos inicialmente, 158 completaron el seguimiento siendo incluidos en el análisis de los datos y 55 pacientes fueron excluidos. Los motivos de exclusión fueron:

- 6 pacientes fallecieron durante el ingreso hospitalario en relación con el derrame pleural
- 13 fallecieron en relación con otras patologías médicas antes de completar el periodo de seguimiento
- 6 fueron excluidos por presentar patología pleuropulmonar previa que podía interferir en la interpretación de la radiografía evolutiva
- 22 pacientes se perdieron durante el seguimiento
- 8 estaban pendientes de valoración radiológica en el momento de realizar el análisis de los datos.

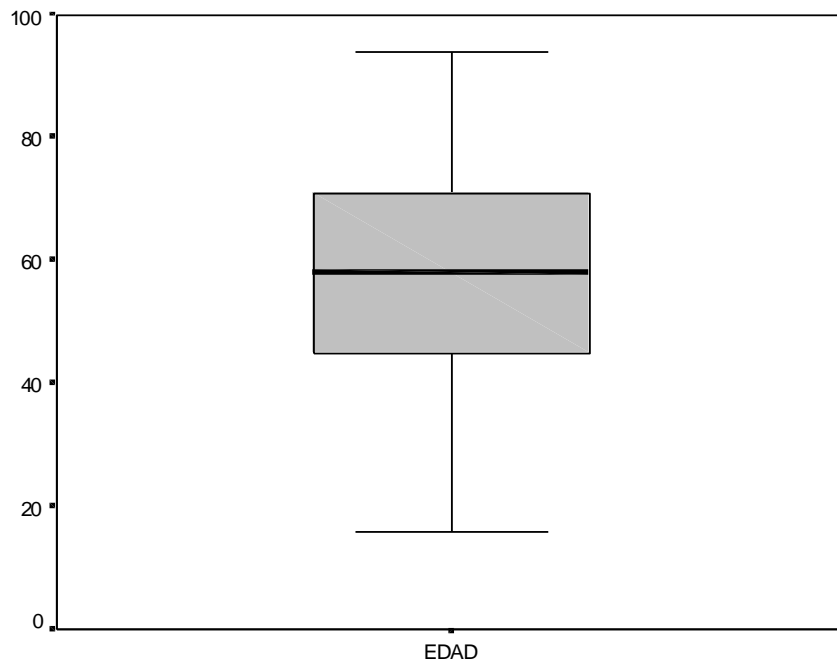
1.1.1 Edad (Tabla 5, Figura 2)

La edad de los pacientes estudiados es bastante heterogénea, con una media de edad de 58,04 años y una desviación típica de 18,46. Un 25% de los pacientes tenían en el momento del estudio menos de 45 años, un 50% tenían una edad inferior a 58 años y sólo un 25% superaban los 71 años. El paciente de menor edad tenía 16 años mientras que el de más edad tenía 94 años.

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de la variable Edad

Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
58,04	18,46	44,75	58	71,25	16	94

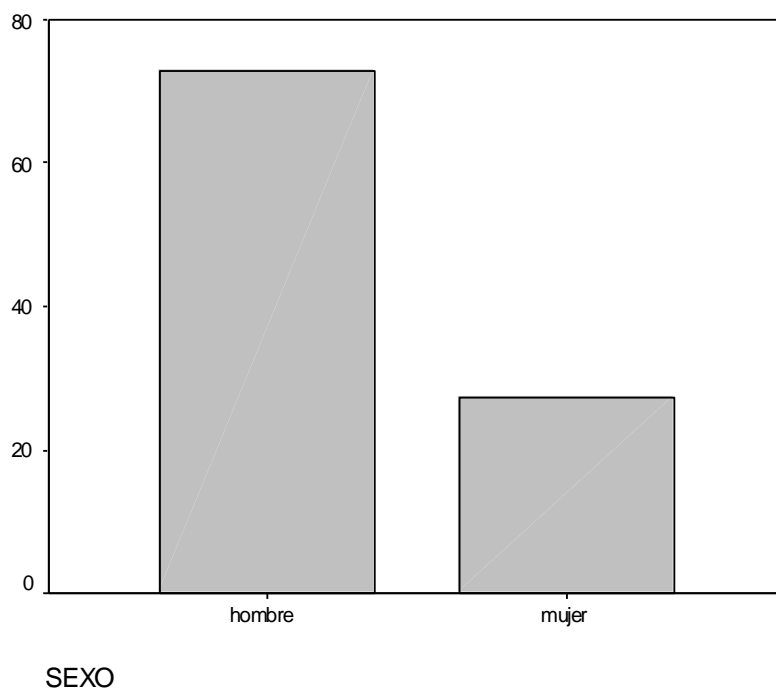
Figura 2. Box-Plot de la variable edad.



1.1.2 Sexo (Figura 3)

De los 158 pacientes estudiados, 115 eran hombres, es decir, un 72.8%. Por lo tanto, casi tres de cada cuatro pacientes con derrame pleural eran hombres.

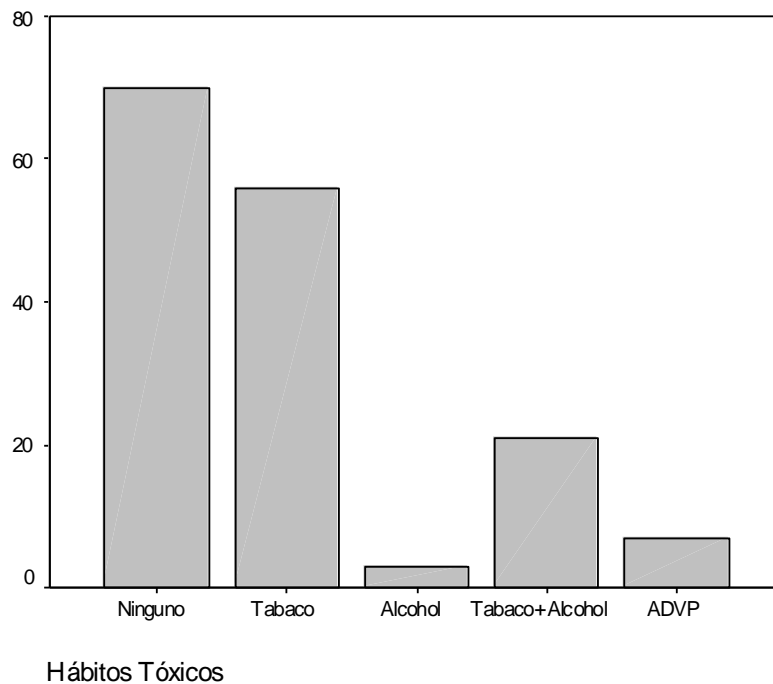
Figura 3. Gráfico de barras de la variable Sexo.



1.1.3 Hábitos tóxicos de los pacientes (Figura 4)

Del total de los pacientes estudiados, 70 (44,3%) no tenían ningún hábito tóxico, 56 pacientes (35,4%) eran fumadores activos, 3 (1,9%) consumidores habituales de alcohol, 22 (13,9%) eran fumadores activos y consumidores de alcohol y 7 pacientes (4,4%) eran adictos a drogas por vía parenteral.

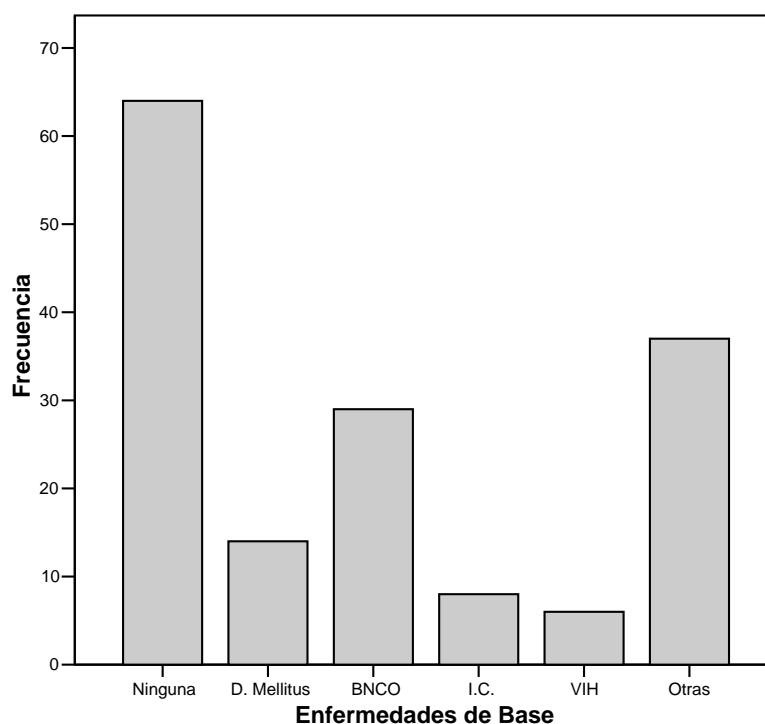
Figura 4. Gráfico de barras de la variable Hábitos Tóxicos



1.1.4 Enfermedades de base (Figura 5)

De los 158 pacientes, 64 (40,5%) no tenían en el momento del análisis ningún antecedente patológico previo. Del resto de los pacientes, 14 (8,9%) eran diabéticos, 24 (15,3%) presentaban una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 2 pacientes (1,3%) padecían una cirrosis hepática. En dos pacientes (1,3%) coexistían diabetes mellitus y EPOC y en 3 (1,9%) EPOC y cirrosis hepática. El antecedente de insuficiencia cardiaca estaba presente en 8 pacientes (5,1%), 2 (1,3%) presentaban una insuficiencia renal, 11 (7,1%) tenían algún tipo de inmunodeficiencia y 28 pacientes (17,8%) referían otros antecedentes patológicos diferentes a los descritos previamente.

Figura 5. Gráfico de barras de la variable Enfermedades de Base



1.1.5 Manifestaciones clínicas (Figuras 6 y 7)

Las manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico del derrame pleural fueron las siguientes:

Fiebre: 123 de los 158 pacientes (78,3%) presentaron fiebre en el momento del diagnóstico.

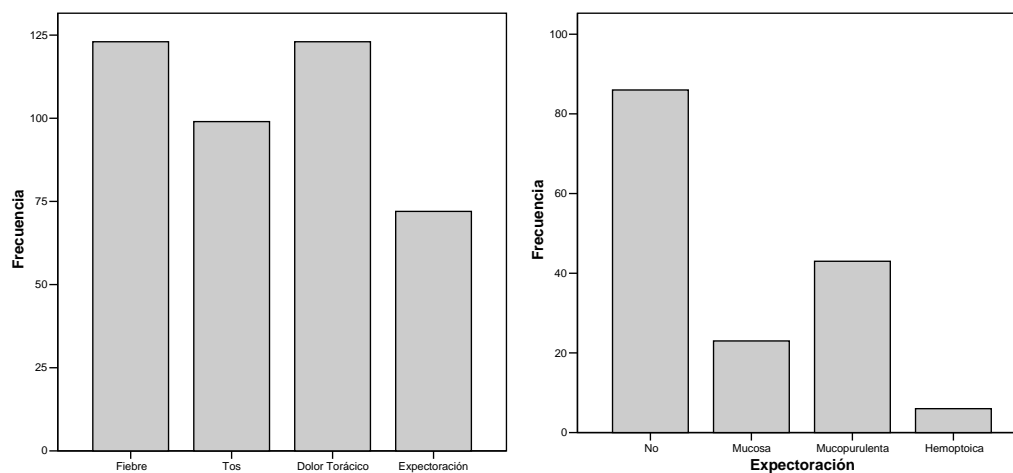
Tos: estuvo presente en 99 pacientes (63,1%).

Dolor torácico: 123 pacientes (78,3%) referían dolor torácico.

Expectoración: 85 pacientes (54,1%) no presentaron expectoración, 23 (14,6%) referían la aparición de expectoración mucosa, en 43 pacientes (27,4%) la expectoración eran mucopurulenta y en 6 (3,8%) hemoptoica.

De los 158 pacientes, 33 (21%) habían recibido tratamiento antibiótico previo al ingreso hospitalario.

Figuras 6 y 7. Representación gráfica de las manifestaciones clínicas y las características de la expectoración.



1.2 Análisis descriptivo de los derrames pleurales

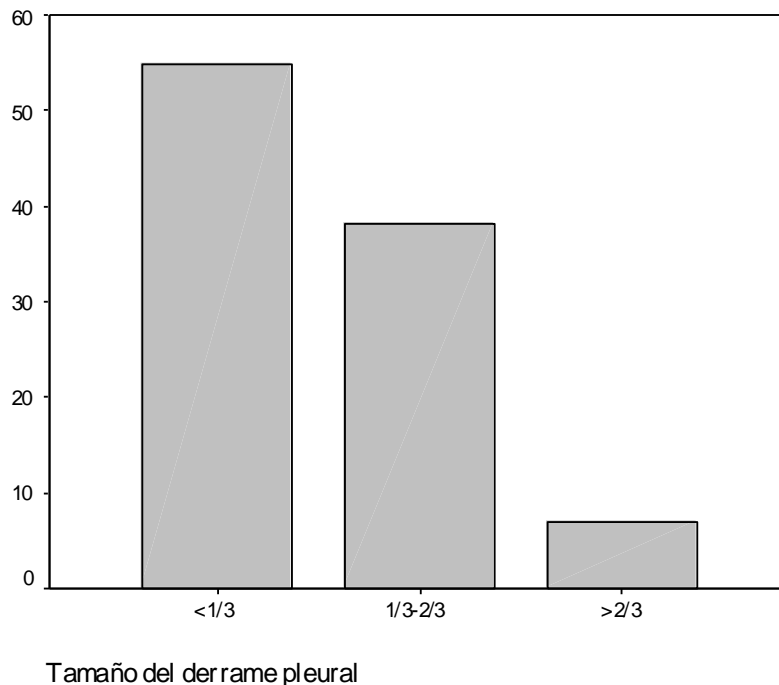
1.2.1 Tamaño (Figura 8)

Para cuantificar el derrame pleural se dividió el hemitórax afecto en tres tercios:

- Inferior a $1/3$: 86 pacientes (54,8%).
- Entre $1/3$ - $2/3$: 60 pacientes (38,2%).
- Superior a $2/3$: 12 pacientes (7%).

Algo más de la mitad de los derrames pleurales tenían un tamaño inferior a $1/3$, mientras que sólo un 7% superaron los $2/3$.

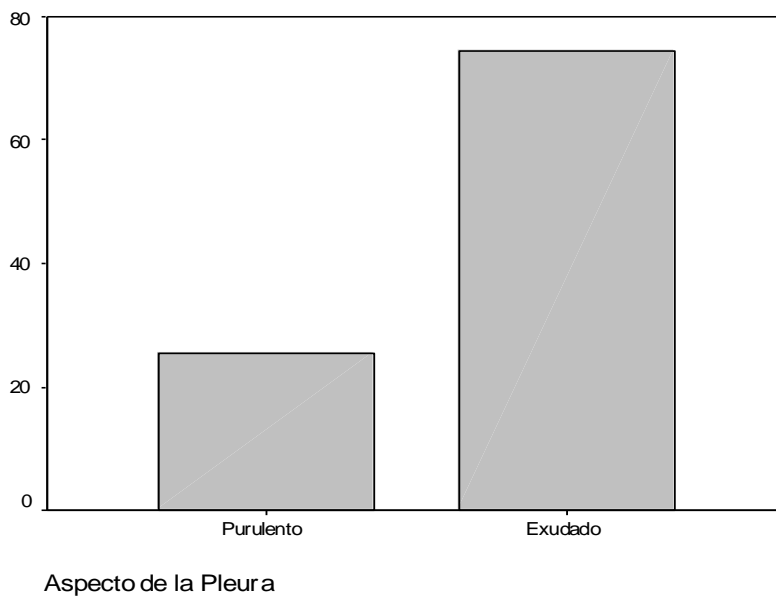
Figura 8. Gráfico de barras de la variable Tamaño del derrame pleural



1.2.2 Aspecto del líquido pleural (Figura 9)

En 41 pacientes (25,9%) el líquido pleural tenía un aspecto macroscópico purulento en el momento de la toracocentesis diagnóstica y en los 117 pacientes restantes, el líquido pleural era de aspecto exudativo.

Figura 9. Gráfico de barras de la variable Aspecto del líquido pleural

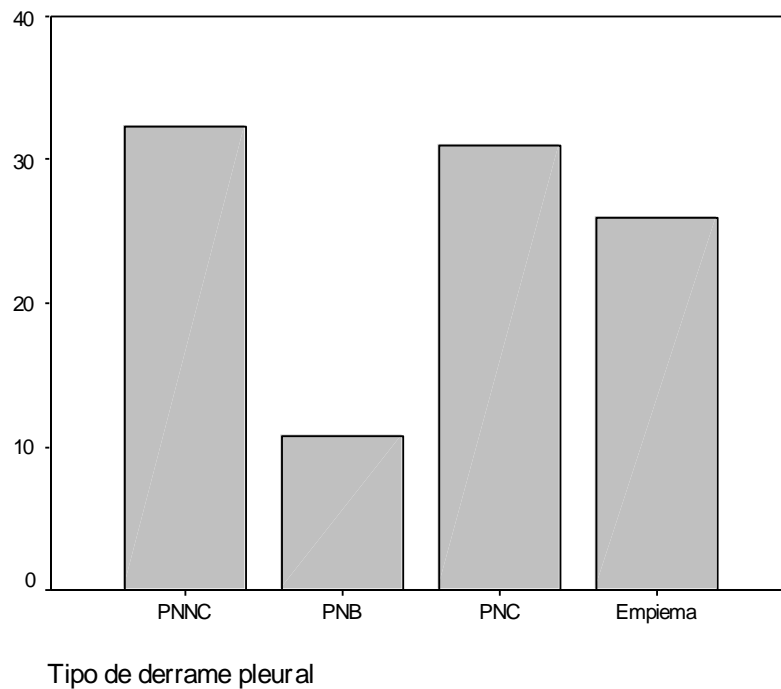


1.2.3 Tipo de derrame pleural (Figura 10)

La distribución de los pacientes según el tipo de derrame pleural fue:

- Paraneumónicos no complicados: 51 pacientes (32.3%).
- Paraneumónicos complicados borderline: 17 pacientes (10.8%)
- Paraneumónicos complicados: 49 pacientes (31%)
- Empiemas: 41 pacientes (25.9%)

Figura 10. Gráfico de barras de la variable Tipo de derrame pleural



1.2.4 Resultados bioquímicos y recuento celular del líquido pleural (Tabla 6, Figuras 11 y 12)

En la siguiente tabla se muestran los valores de los parámetros descriptivos de los resultados bioquímicos y del recuento celular en líquido pleural.

Tabla 6. Estadísticos descriptivos de las variables bioquímicas del líquido pleural

Variable	Media	Desviación Típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
pH	7.09	0.39	6.85	7.18	7.40	5.50	7.61
Glucosa	82.81	61.69	13.25	90	126.75	1	385
Proteínas	4.31	1.27	3.80	4.50	5.20	0.50	7.30
LDH	3134.35	6994.69	486.25	1128.50	2978.25	133	51800
Elastasa	13827.66	37319.47	260	1874	10927.50	16	287600
IL8	26522.83	67512.14	107.95	672.50	12869	1	490240
TNF- α	139.56	257.05	13.85	35.55	148.50	1	1696
Neutrófilos	19317.32	30018.39	1136	5117.50	23321.50	9	157000

A continuación se muestran gráficamente, mediante box-plots, las variables bioquímicas del líquido pleural.

Figura 11. Box-Plots de pH, Glucosa, Proteínas y LDH

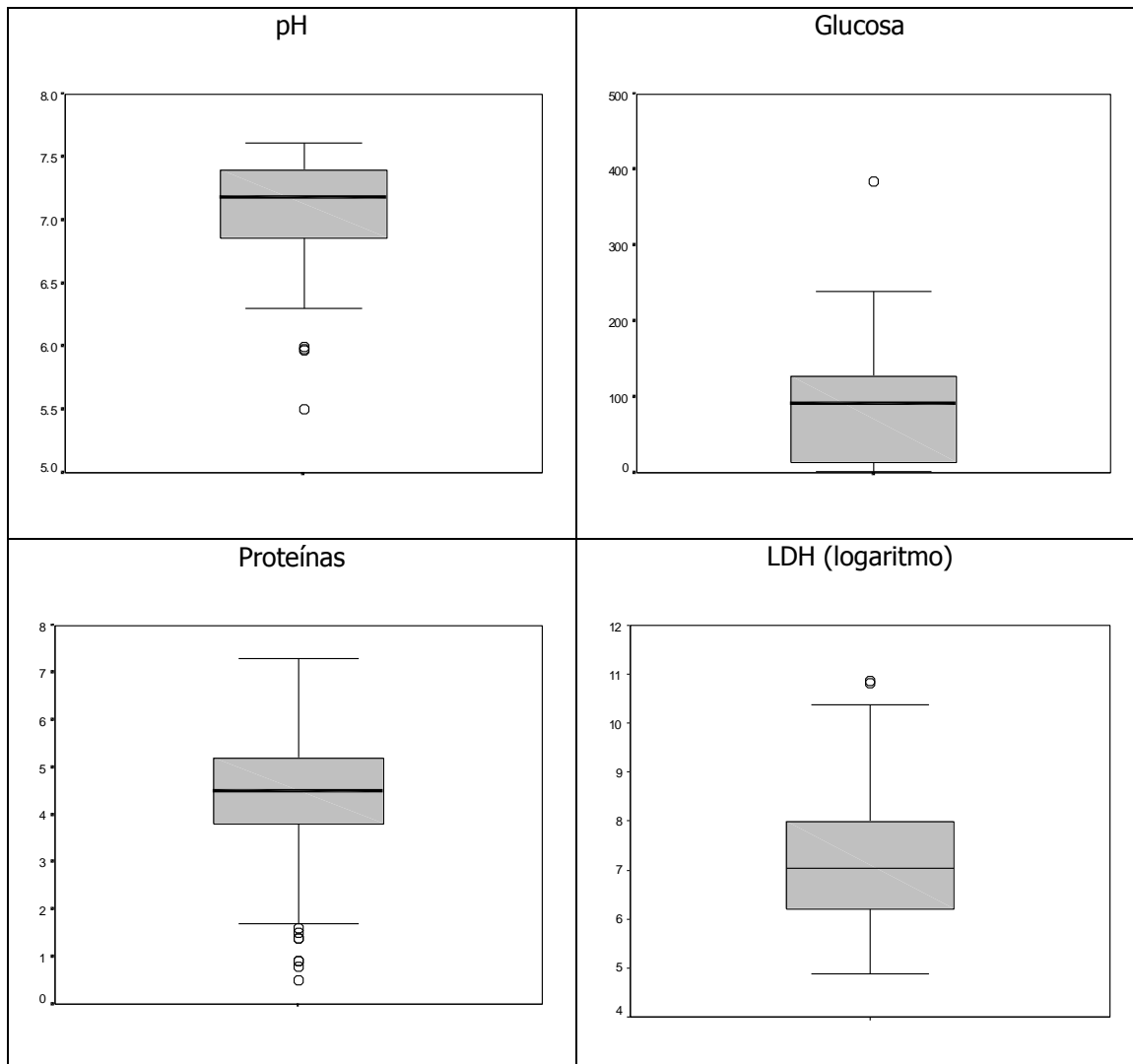
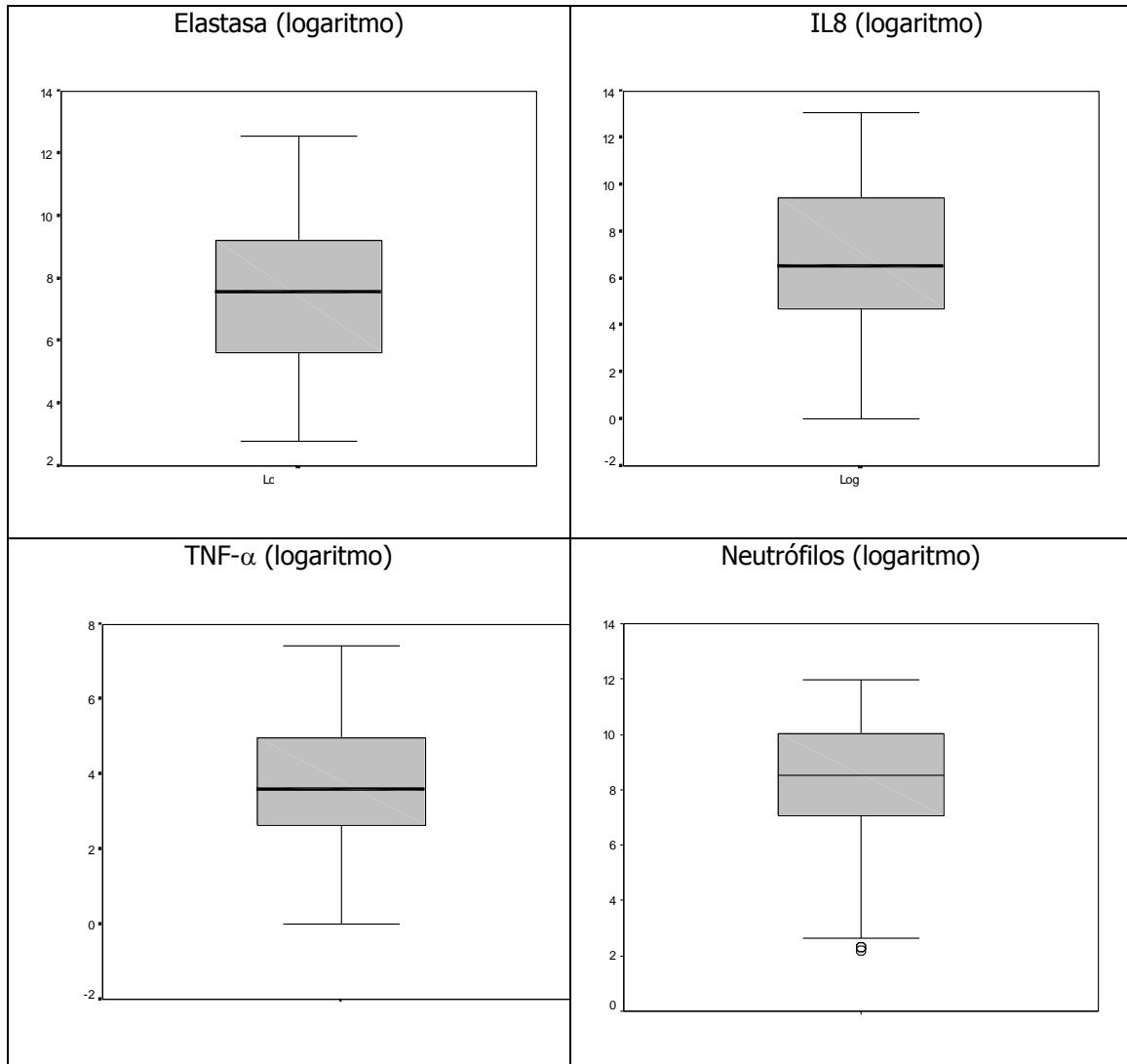


Figura 12- Box-plots de Elastasa, IL8, TNF- α y Neutrófilos



1.2.5 Resultados microbiológicos del líquido pleural (Tabla 7)

El cultivo del líquido pleural fue negativo en 103 muestras (65%) y positivo en 55 (35%).

Los microorganismos aislados se muestran en la siguiente tabla

Tabla 7. Microorganismos aislados en líquido pleural

Microorganismo	Nº aislamientos	Porcentaje
Mixto	17	10,7%
<i>St. viridans</i>	11	7%
<i>St. pneumoniae</i>	7	4,4%
<i>H. influenzae</i>	2	1,3%
<i>E. coli</i>	3	1,9%
<i>Klebsiella spp</i>	1	0,6%
<i>Pseudomonas spp</i>	1	0,6%
Otras enterobacterias	3	1,9%
<i>St. Aureus</i>	2	1,3%
Anaerobios	8	5,1%

1.3 Descriptiva del tratamiento realizado

A todos los pacientes se les administró tratamiento antibiótico endovenoso, inicialmente de forma empírica según el protocolo de enfermedades infecciosas de nuestro hospital (amoxicilina-acido clavulánico ev o levofloxacino ev en alérgicos a penicilina) y posteriormente se ajustó el tratamiento tras conocer los resultados microbiológicos y el antibiograma del / los microorganismos aislados en líquido pleural.

1.3.1 Drenaje pleural.

En 73 pacientes (46,2%) fue necesaria la colocación de un drenaje pleural para facilitar la evacuación del líquido pleural.

1.3.2 Fibrinolíticos

En 40 pacientes (25,3%) se procedió a la instilación de fibrinolíticos intrapleurales (urokinasa) para disolver las adherencias pleurales de fibrina y facilitar el drenaje del líquido pleural.

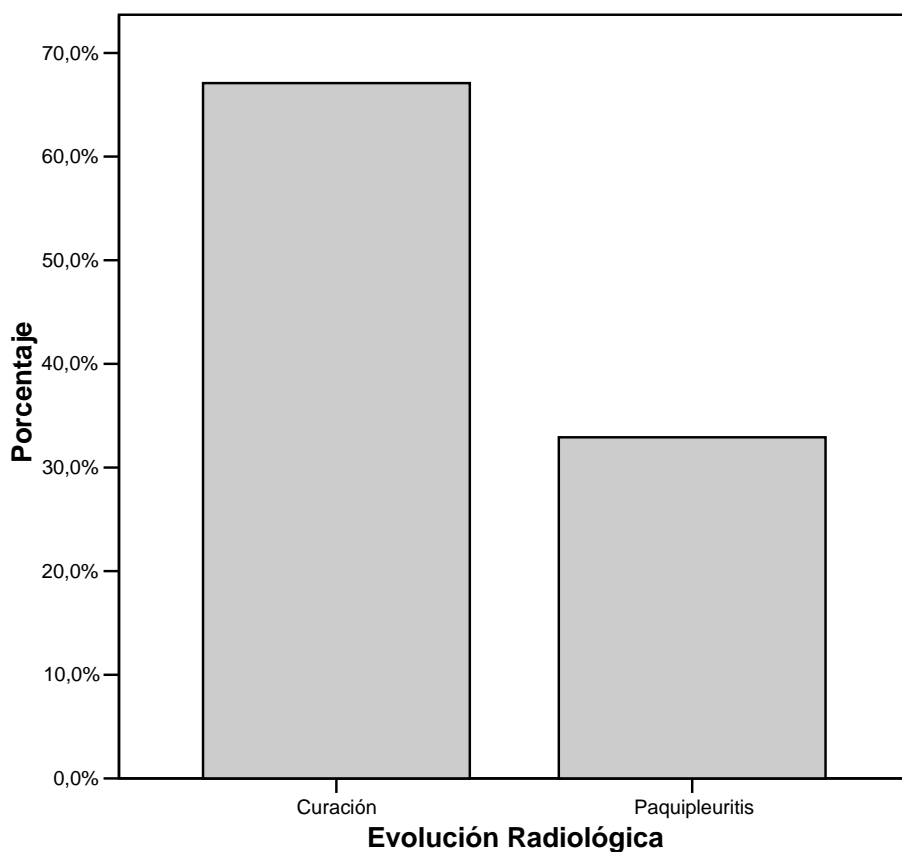
1.3.3 Drenaje quirúrgico.

En 7 pacientes (4,4%) fue necesario un drenaje quirúrgico por fracaso del resto de tratamientos.

1.4 Descriptiva de la evolución radiológica (Figura 13)

Tras el tratamiento necesario y un seguimiento clínico-radiológico de al menos 6 meses, en 106 pacientes (67%) se evidenció una resolución completa del derrame pleural mientras que en 52 (33%) la radiografía de tórax mostró un engrosamiento pleural superior a 10 mm.

Figura 13. Gráfico de barras de la variable Evolución radiológica



2. ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LAS VARIABLES DEPENDIENTES DE LOS PACIENTES Y LAS CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO PLEURAL Y EL TIPO DE DERRAME.

2.1 Edad (Tabla 8, Figura 14)

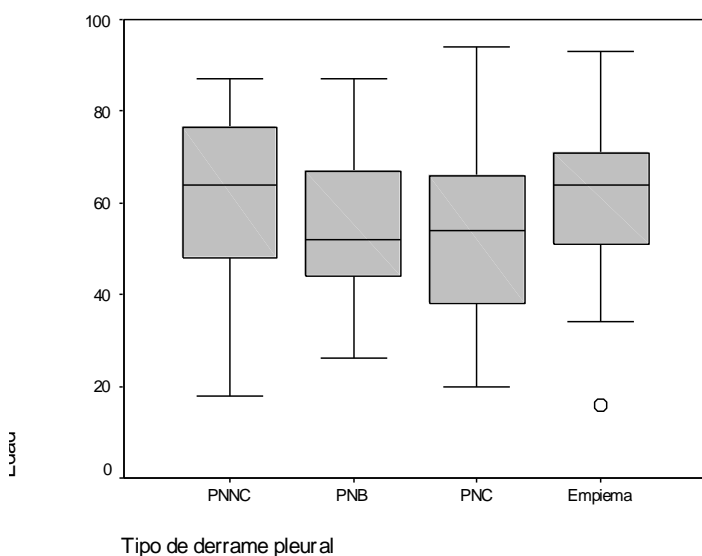
Las diferencias de edad entre los diferentes tipos de derrame pleural no son estadísticamente significativas ($p = 0.559$).

Tabla 8. Resultados descriptivos de la variable edad según tipo de derrame pleural.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
PNNC	61.31	18.34	47	64	77	18	87
PNB	53.18	15.86	42	52	68	26	87
PNC	53.39	19.86	37.5	54	66	20	94
Empiema	61.56	46.73	51	64	71.5	16	93

PNNC: paraneumónico no complicado, PNB: paraneumónico complicado borderline, PNC: paraneumónico complicado

Figura 14. Representación de la variable Edad, según el tipo de derrame pleural



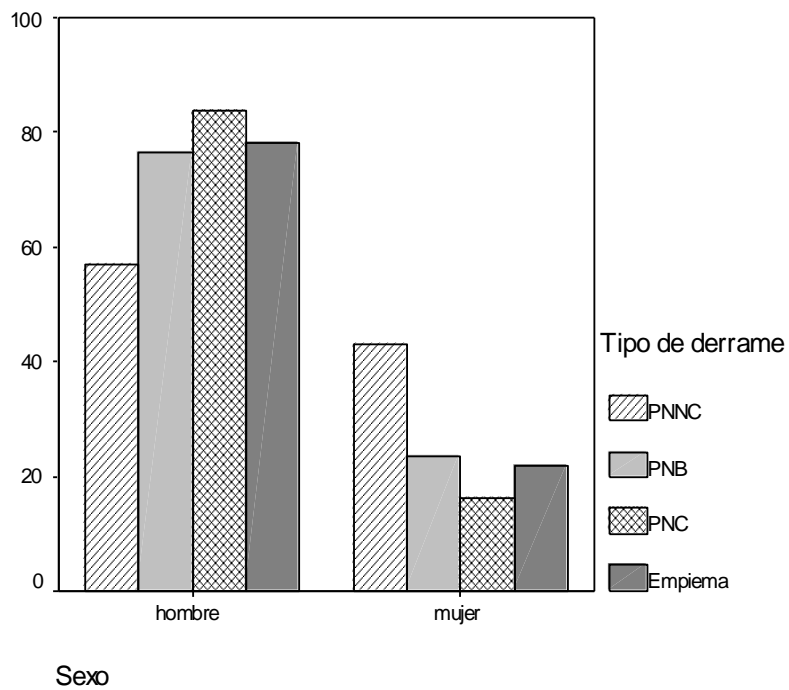
2.2 Sexo (Tabla 9, Figura 15)

Se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa ($P=0.028$) entre el tipo de derrame y el sexo de los pacientes. Esta asociación se explica por una mayor proporción de hombres en el grupo de paraneumónicos complicados acompañado de una mayor proporción de mujeres en el grupo de paraneumónicos no complicados.

Tabla 9 Frecuencia Absoluta y Porcentaje de hombres respecto al tipo de derrame pleural. (El porcentaje indica la proporción de hombres en cada tipo de derrame)

	Tipo de derrame pleural			
	PNNC	PNB	PNC	Empiema
Frecuencia Absoluta (Hombres)	29	13	41	32
Porcentaje	56.9%	76.5%	83.7%	78%
Total	51	17	49	41

Figura 15. Representación gráfica de la variable sexo respecto al tipo de derrame pleural.



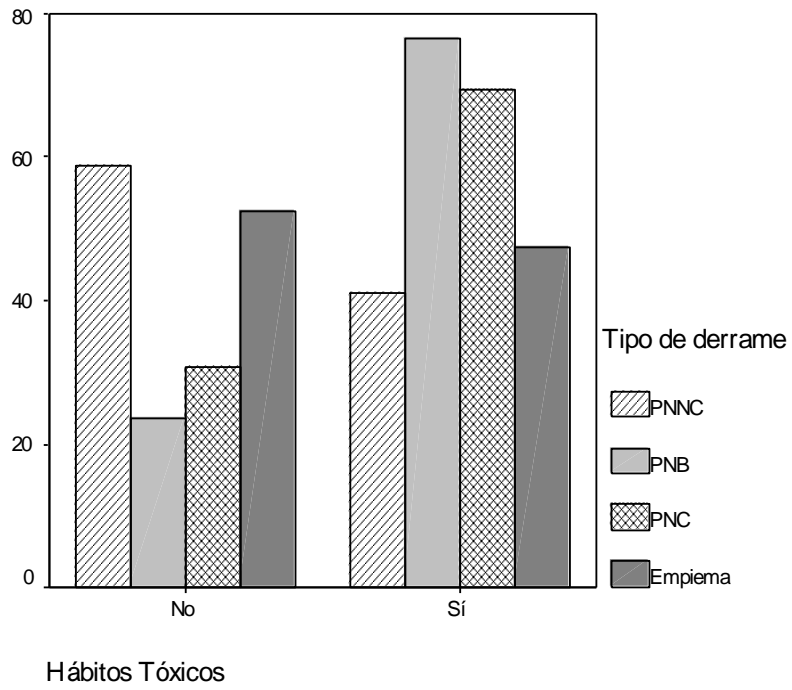
2.3 Hábitos Tóxicos (Tabla 10, Figura 16)

Al analizar la presencia de hábitos tóxicos según el tipo de derrame pleural, podemos observar que los pacientes con derrames pleurales paraneumónicos no complicados tienen una proporción menor de hábitos tóxicos, mientras que los pacientes con derrames pleurales paraneumónicos complicados borderline y complicados, tienen una proporción de hábitos tóxicos superior al resto de grupos con una significación estadística de $p=0.007$.

Tabla 10 Frecuencia Absoluta y Porcentaje la variable hábitos tóxicos respecto al tipo de derrame pleural.

	Tipo de derrame pleural			
	PNNC	PNB	PNC	Empiema
Ausencia de Hábitos tóxicos	30 58.8%	5 23.5%	15 30.6%	22 53.6%
Presencia de Hábitos tóxicos	21 41.2	12 70.5%	34 69.4%	19 47.5%
Total	51	17	49	41

Figura 16. Representación gráfica de la variable hábitos tóxicos respecto tipo de derrame pleural



2.4 Enfermedades de Base (Tablas 11 y 12, Figuras 17 y 18)

No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de enfermedades de base y el tipo de derrame pleural ni de forma global ($p = 0.433$) ni tampoco al analizar las diferentes enfermedades de base por separado ($p = 0.208$).

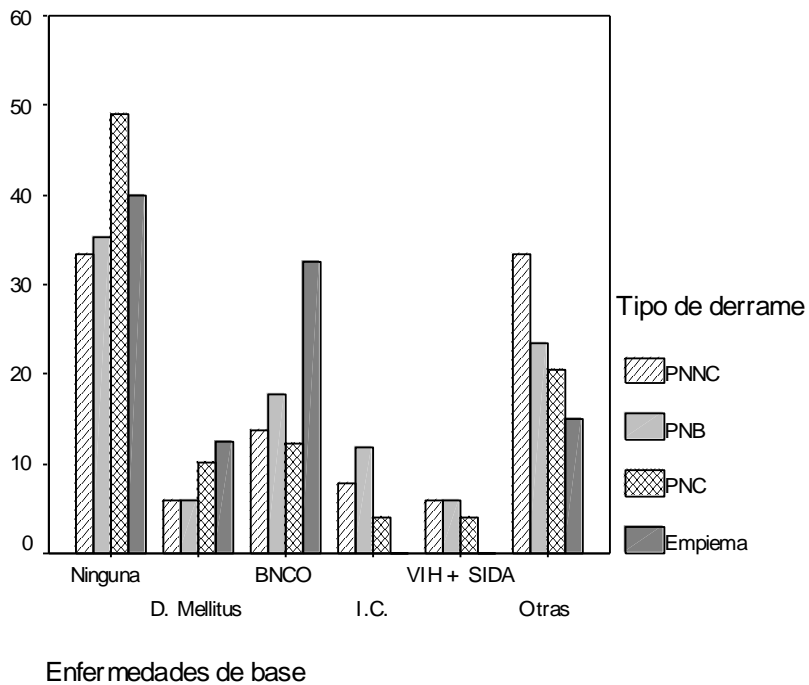
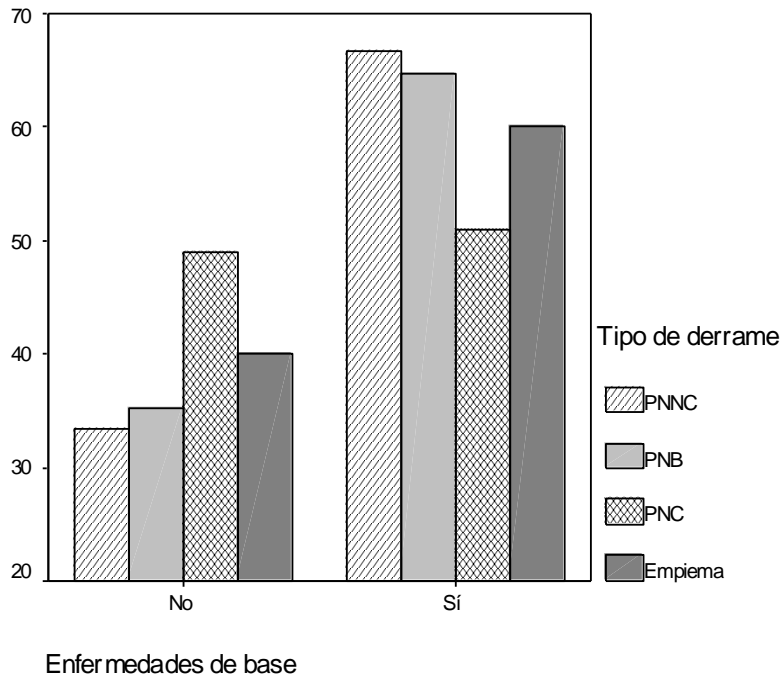
Tabla 11 Frecuencia Absoluta y Porcentaje de pacientes con enfermedades de base respecto al tipo de derrame pleural. (El porcentaje indica la proporción de pacientes con enfermedades de base en cada tipo de derrame)

	Tipo de derrame pleural			
	PNNC	PNB	PNC	Empiema
Presencia de Enfermedades de base	34	11	25	24
Porcentaje	66.7%	64.7%	51.0%	58.53%
Total	51	17	49	41

Tabla 12 Frecuencia Absoluta y Porcentaje de las diferentes enfermedades de base respecto al tipo de derrame pleural

	Tipo de derrame pleural			
	PNNC	PNB	PNC	Empiema
Ausencia de Enfermedades de base	17 33.3%	6 35.3%	24 49.0%	17 41.4%
Diabetes Mellitus	3 5.9%	1 5.9%	5 10.2%	5 12.5%
Broncopatía crónica	7 13.7%	3 17.6%	6 12.2%	13 32.5%
Insuficiencia cardiaca	4 7.8%	2 11.8%	2 4.1%	0 0.0%
VIH	3 5.9%	1 5.9%	2 4.1%	0 0.0%
Otras	17 33.3%	4 23.5%	10 20.4%	6 14,6%
Total	51	17	49	41

Figuras 17 y 18. Representación gráfica de la variable enfermedades de base según tipo de derrame pleural y de las diferentes enfermedades de base según el tipo de derrame pleural.



2.5 Tamaño (Tabla 13, Figura 19)

Al analizar el tamaño del derrame según el tipo de derrame pleural observamos diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0.001$, siendo el sentido de estas diferencias el siguiente:

-Los pacientes con derrames paraneumónicos no complicados y complicados borderline tiene una proporción superior de derrames con tamaños $< 1/3$.

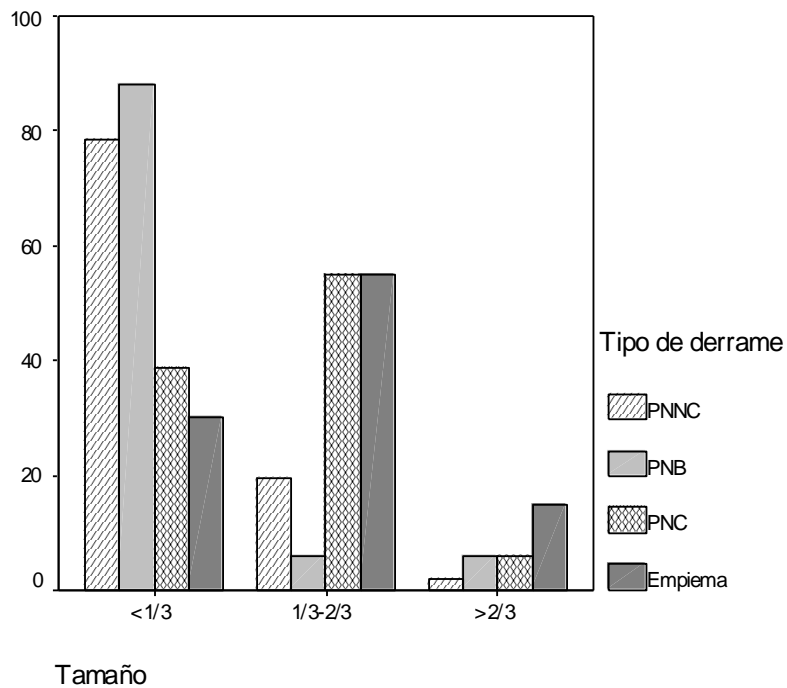
-Los derrames paraneumónicos complicados tienen una proporción superior de derrames de tamaño intermedio.

-Los empiemas tienen una proporción superior de derrames de tamaño intermedio y grande.

Tabla 13. Frecuencia absoluta y porcentaje de la variable tamaño del derrame pleural según tipo de derrame pleural.

	Tipo de derrame pleural			
	PNNC	PNB	PNC	Empiema
Tamaño $< 1/3$	40	15	19	12
Porcentaje	78.4%	88.2%	38.8%	29,2%
Tamaño $1/3-2/3$	10	1	27	22
Porcentaje	19.6%	5.9%	55.1%	53,6%
Tamaño $> 2/3$	1	1	3	7
Porcentaje	2.0%	5.9%	6.1%	17,0%
Total	51	17	49	41

Figura 19. Representación gráfica de la variable tamaño del derrame pleural según el tipo de derrame.



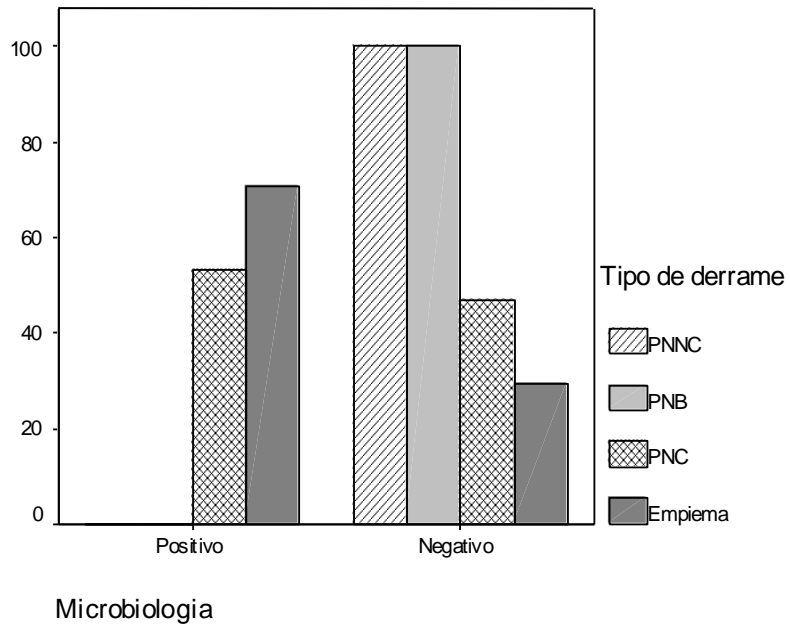
2.5 Microbiología (Tabla 14, Figura 20)

Tal y como viene definido por la clasificación de Light de los derrames pleurales paraneumónicos y empiemas, ningún derrame pleural paraneumónico no complicado o complicado borderline tienen cultivo del líquido pleural positivo. Entre los derrames paraneumónicos complicados y los empiemas no se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de cultivos positivos.

Tabla 14 Frecuencia Absoluta y Porcentaje de los cultivos positivos en el líquido pleural respecto al tipo de derrame pleural

	Tipo de derrame pleural			
	PNNC	PNB	PNC	Empiema
Cultivo positivo	0	0	26	24
Porcentaje	0.0%	0.0%	53.1%	70.7%
Total	51	17	49	41

Figura 20. Representación gráfica de los resultados del cultivo en líquido pleural respecto el tipo de derrame.



2.6 Asociación entre las variables bioquímicas y recuento celular del líquido pleural y el tipo de derrame

2.6.1 pH (Tabla 15, Figura 21)

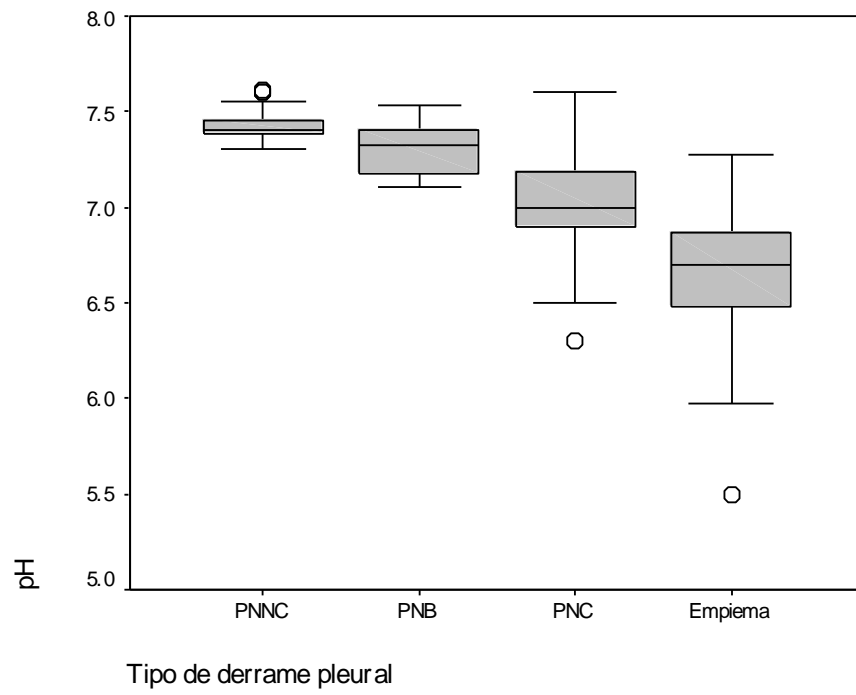
Los derrames pleurales paraneumónicos complicados y los empiemas tienen medias de pH inferior respecto al resto de derrames, situación que ya viene impuesta por la propia definición del tipo de derrame y por lo cual no se ha testado la significación estadística.

Tabla 15 Resultados descriptivos del pH pleural según tipo de derrame pleural.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
PNNC	7.42	0.07	7.37	7.40	7.45	7.30	7.61
PNB	7.30	0.13	7.17	7.32	7.40	7.11	7.53
PNC	7.03	0.28	6.88	7.00	7.21	6.30	7.60
Empiema	6.65	0.36	6.47	6.70	6.88	5.50	7.27

PNNC: paraneumónico no complicado, PNB: paraneumónico complicado borderline, PNC: paraneumónico complicado

Figura 21. Representación gráfica del pH pleural según tipo de derrame pleural.



2.6.2 Glucosa (Tabla 16, Figura 22)

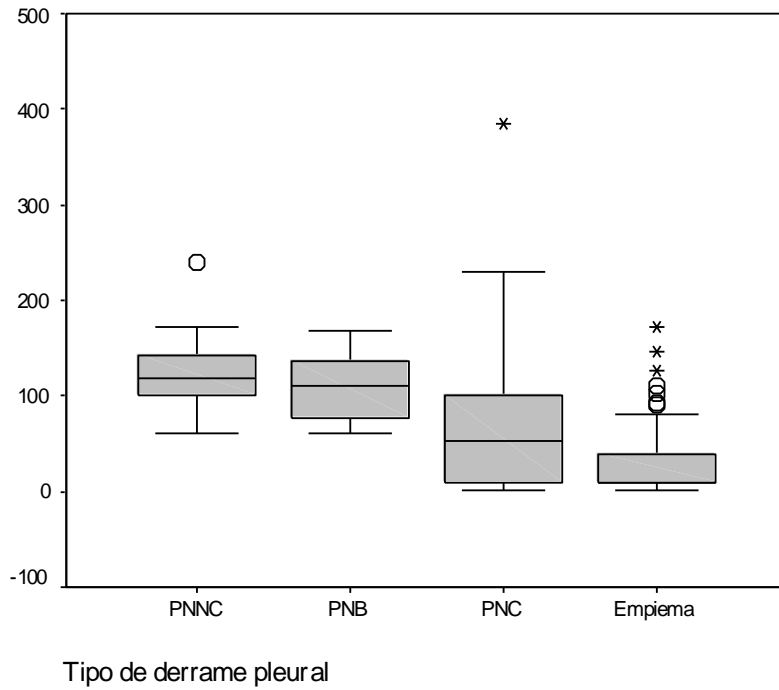
Al igual que ocurre con el pH, los derrames pleurales paraneumónicos complicados y los empiemas, tienen concentraciones de glucosa en líquido pleural inferior al resto de derrames, situación que como antes hemos impuesto nosotros al clasificar los diferentes derrames pleurales y por lo tanto no se realiza comparación de medias.

Tabla 16. Resultados descriptivos de la glucosa pleural según tipo de derrame pleural.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
PNNC	124	30	100	118	143	61	240
PNB	114	35	76.50	111	144	61	169
PNC	67	71	10	53	101	2	385
Empiema	34	45	9	10	41	1	173

PNNC: paraneumónico no complicado, PNB: paraneumónico complicado borderline, PNC: paraneumónico complicado

Figura 22. Representación gráfica de la glucosa pleural según tipo de derrame pleural.



2.6.3 Proteínas (Tabla 17, Figura 23)

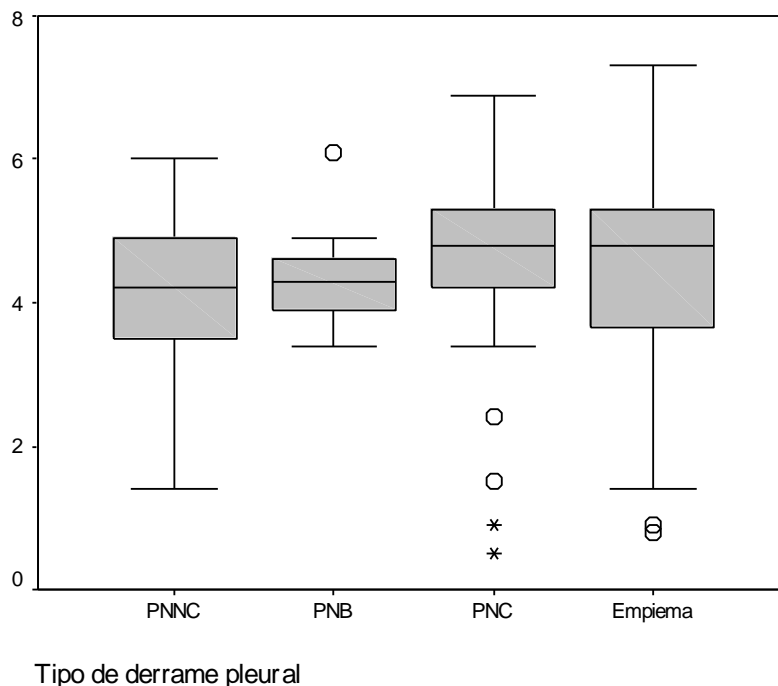
No existen diferencias estadísticamente significativas entre la concentración de proteínas en líquido pleural y el tipo de derrame ($p = 0.19$).

Tabla 17. Resultados descriptivos de la concentración de proteínas en líquido pleural según tipo de derrame pleural.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
PNNC	4.05	1.10	3.40	4.20	4.90	1.40	6
PNB	4.29	0.69	3.70	4.30	4.70	3.40	6.10
PNC	4.55	1.20	4.15	4.80	5.30	.50	6.90
Empiema	4.36	1.66	3.50	4.80	5.30	.80	7.30

PNNC: paraneumónico no complicado, PNB: paraneumónico complicado borderline, PNC: paraneumónico complicado

Figura 23. Representación gráfica de las proteínas en líquido pleural según el tipo de derrame pleural



2.6.4 LDH (Tabla 18, Figura 24)

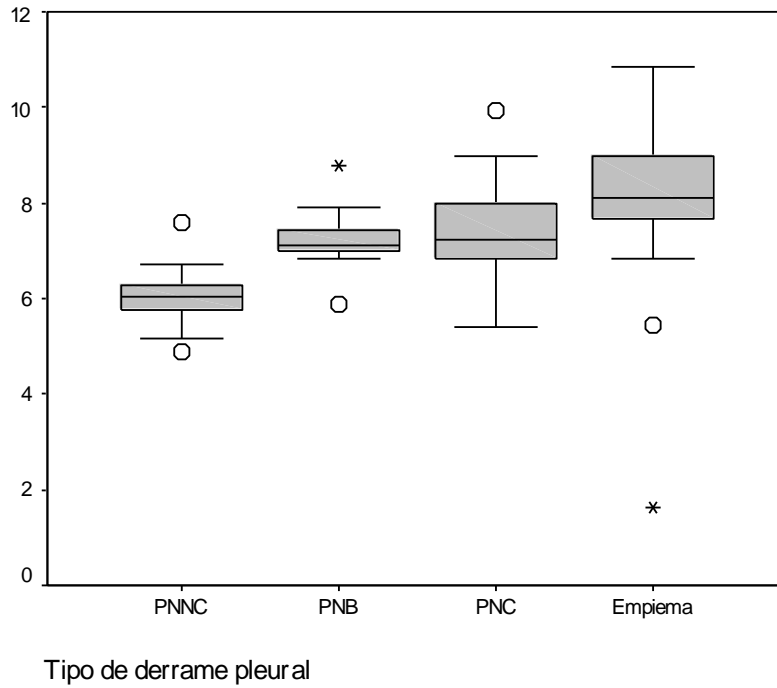
La concentración de LDH en líquido pleural es superior en los paraneumónicos complicados borderline, paraneumónicos complicados y empiemas. Dado que igual que ocurre con la glucosa y el pH, la LDH se utiliza para clasificar los derrames pleurales paraneumónicos, no se ha testado la diferencia de medias.

Tabla 18. Resultados descriptivos de la concentración de LDH en líquido pleural según tipo de derrame pleural.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
PNNC	467	273	309	420	543	133	1989
PNB	1651	1376	1073	1224	1698	363	6601
PNC	2369	3084	925	1405	3031	224	20610
Empiema	8506	12359	2220	3500	7695	230	51800

PNNC: paraneumónico no complicado, PNB: paraneumónico complicado borderline, PNC: paraneumónico complicado

Figura 24. Representación gráfica del logaritmo de la concentración de LDH en líquido pleural según el tipo de derrame pleural



2.6.5 Elastasa (Tabla 19, Figura 25)

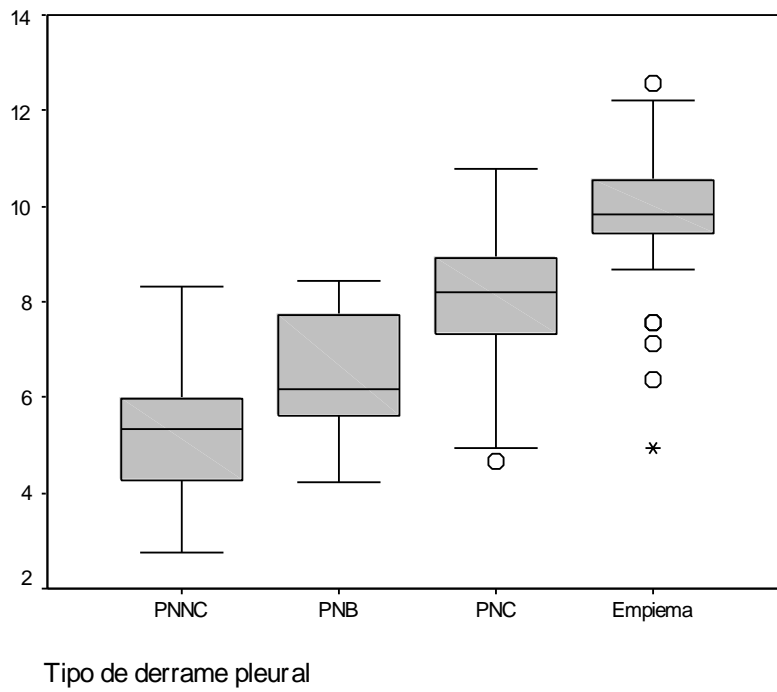
La concentración de elastasa en líquido pleural, aumenta gradualmente a medida que se complica el derrame pleural. Las diferencias entre los diferentes tipos de derrames son estadísticamente significativas ($p < 0.001$) manteniéndose las diferencias entre todos los grupos.

Tabla 19. Resultados descriptivos de la concentración de elastasa en líquido pleural según tipo de derrame pleural.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
PNNC	454	751	67	204	407	16	4250
PNB	1427	1611	218.50	473	2792	69	4674
PNC	7490	10527	1320	3640	7676	104	48960
Empiema	43913	64444	12375	18312	39269	142	287600

PNNC: paraneumónico no complicado, PNB: paraneumónico complicado borderline, PNC: paraneumónico complicado

Figura 25. Representación gráfica del logaritmo de la concentración de elastasa en líquido pleural según el tipo de derrame pleural.



2.6.6 IL-8 (Tabla 20, Figura 26)

De la misma manera que se observa con las concentraciones de elastasa, la concentración de IL-8 en el líquido pleural aumenta desde los paraneumónicos no complicados hasta ser máxima en losempiemas. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.001$) y el sentido de las mismas es el siguiente:

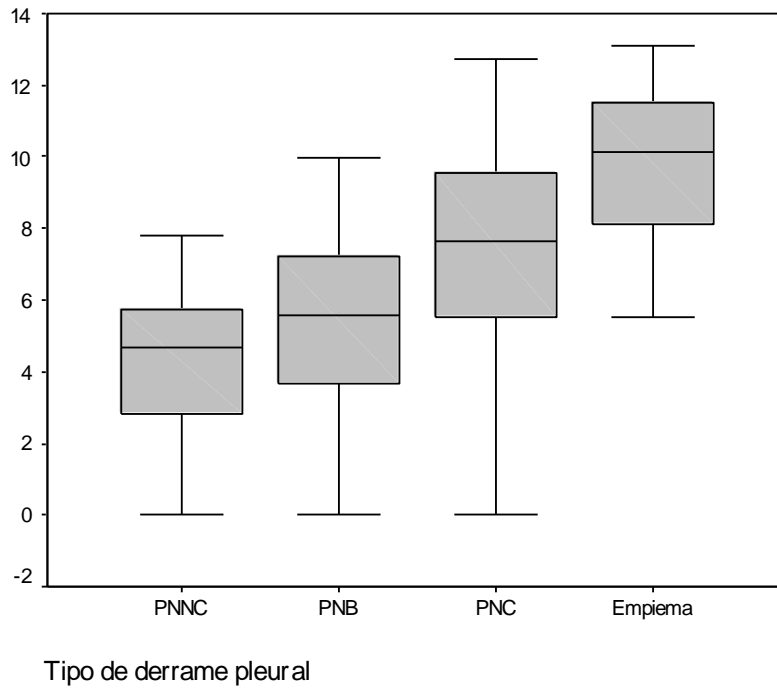
- Los empiemas tienen concentraciones de IL-8 superior al resto de grupos.
- Los paraneumónicos complicados tienen una concentración de IL-8 superior a los paraneumónicos no complicados y los complicados borderline.
- No hay diferencias entre los paraneumónicos no complicados y los complicados borderline.

Tabla 20. Resultados descriptivos de la concentración de IL-8 en líquido pleural según tipo de derrame pleural.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
PNNC	275	486	16.50	106	317	1	2418
PNB	2051	5200	34	276.50	1474	1	21000
PNC	31035	69413	235	2100	14305	1	344100
Empiema	65093	98123	2986	25228	102902	249	490240

PNNC: paraneumónico no complicado, PNB: paraneumónico complicado borderline, PNC: paraneumónico complicado

Figura 26. Representación gráfica del logaritmo de la concentración de IL-8 en líquido pleural según el tipo de derrame.



2.6.7 TNF- α (Tabla 21, Figura 27)

Las concentraciones de TNF- α , se comportan como el resto de mediadores inflamatorios en el líquido pleural, existiendo una gradación estadísticamente significativa desde los paraneumónicos no complicados hasta los empiemas ($p < 0.001$).

Las diferencias se dan en el siguiente sentido:

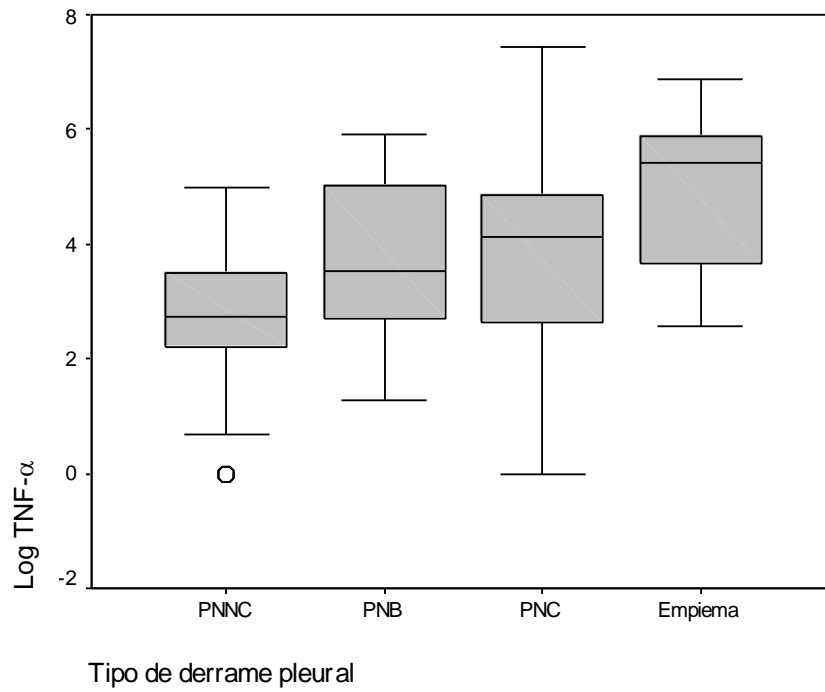
- Los empiemas tienen una concentración de TNF- α superior al resto.
- Los paraneumónicos no complicados tienen una concentración de TNF- α inferior al resto de grupos.
- No hay diferencias entre paraneumónicos complicados y los complicados borderline.

Tabla 21. Resultados descriptivos de la concentración de TNF- α en líquido pleural según tipo de derrame pleural.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
PNNC	24	25	8.10	15	35	1	147
PNB	93	119	13.05	34	155	4	374
PNC	183	365	13.50	62	134	1	1696
Empiema	267	254	35.05	222	387	13	967

PNNC: paraneumónico no complicado, PNB: paraneumónico complicado borderline, PNC: paraneumónico complicado

Figura 27. Representación gráfica del logaritmo de la concentración de TNF- α en el líquido pleural según el tipo de derrame pleural.



2.6.8 Neutrófilos (Tabla 22, Figura 28)

La concentración de neutrófilos en líquido pleural aumenta a medida que aumenta el grado de complicación del derrame pleural, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Estas diferencias se dan el siguiente sentido:

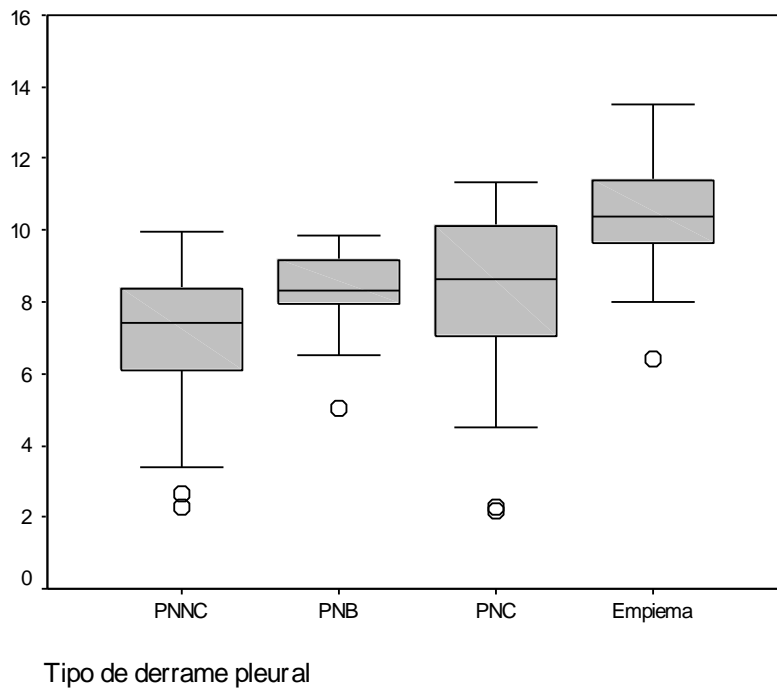
- Losempiemas tienen unos valores de neutrófilos superiores al resto.
- Los paraneumónicos no complicados, tienen una concentración de neutrófilos inferiores al resto de grupos.
- No hay diferencias entre paraneumónicos complicados borderline y paraneumónicos complicados.

Tabla 22. Resultados descriptivos del recuento de neutrófilos en líquido pleural según tipo de derrame pleural.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
PNNC	3986	5640	411	1660	4410	10	21700
PNB	6349	5802	2461	4200	10498	152	18841
PNC	17692	24042	1136	5547	25258	9	82838
Empiema	48103	41300	14305	30590	76670	616	157000

PNNC: paraneumónico no complicado, PNB: paraneumónico complicado borderline, PNC: paraneumónico complicado

Figura 28. Representación gráfica del logaritmo del recuento de neutrófilos en el líquido pleural según el tipo de derrame pleural.



3. ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LAS VARIABLES DEPENDIENTES DE LOS PACIENTES Y LAS CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO PLEURAL CON LA EVOLUCIÓN RADIOLÓGICA

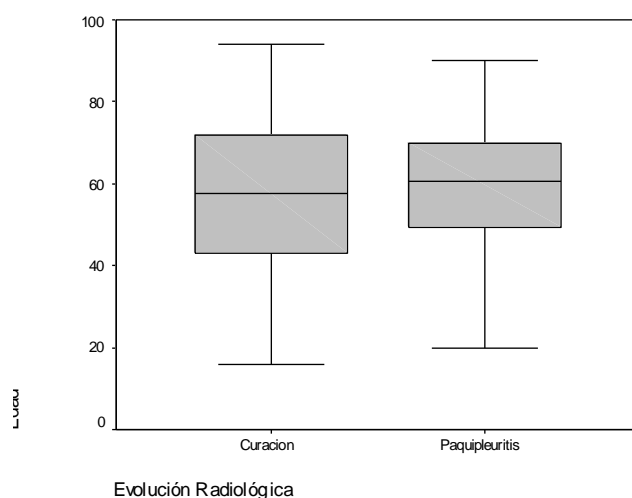
3.1 Edad (Tabla 23, Figura 29)

La media de edad de los pacientes que desarrollaron paquipleuritis en la evolución radiológica del derrame pleural fue de 59 años, mientras que la media de edad de los que evolucionaron a la normalidad radiológica fue de 57 sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre la evolución radiológica y la edad de los pacientes ($p = 0.555$).

Tabla 23 Resultados descriptivos de la edad según la evolución radiológica.

Evol. Rx	Media	Desviación Típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
Curación	57	19	42	57	72	16	94
Paquipleuritis	59	17	49	60	70	20	90

Figura 29. Representación gráfica de la edad según la evolución radiológica.



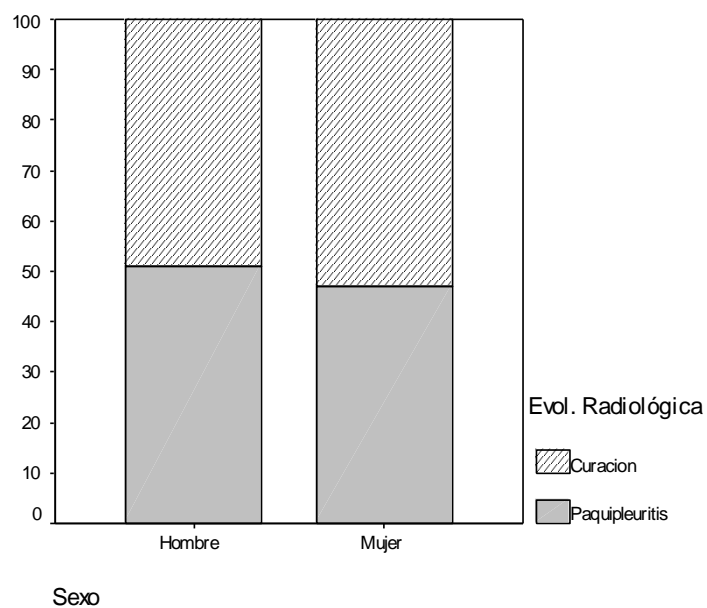
3.2 Sexo (Tabla 24, Figura 30)

De los 52 derrames pleurales que evolucionaron a la paquipleuritis, 39 ocurrieron en varones y 13 en mujeres sin que estas diferencias observadas sean estadísticamente significativas ($p=0.66$).

Tabla 24 Frecuencia Absoluta y Porcentaje de hombres respecto a la evolución radiológica.

	Evolución radiológica	
	Curación	Paquipleuritis
Frecuencia Absoluta (Hombres)	76	39
Porcentaje	66.1%	33.9%
Total	106	52

Figura 30. Representación gráfica del sexo según la evolución radiológica.



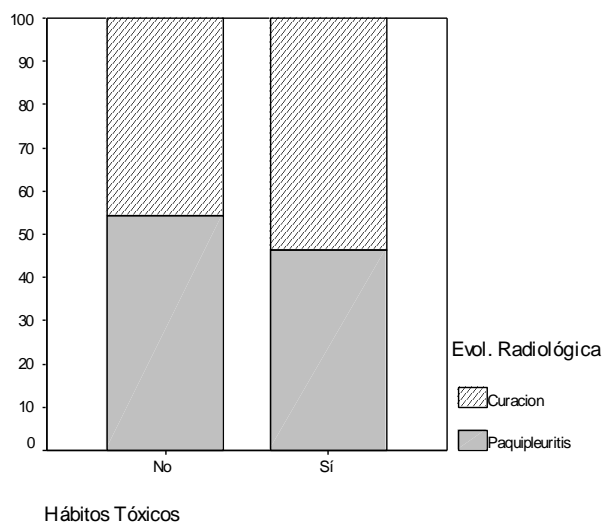
3.3 Hábitos Tóxicos (Tabla 25, Figura 31)

La mitad de los pacientes que desarrollaron paquipleuritis (26 pacientes) tenían el antecedente de algún hábito tóxico, mientras que esa proporción era del 70% (61 pacientes) en los pacientes que evolucionaron a la curación radiológica. Estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0.337$).

Tabla 25 Frecuencia Absoluta y Porcentaje de pacientes con hábitos tóxicos respecto a la evolución radiológica.

	Evolución radiológica	
	Curación	Paquipleuritis
Presencia de Hábitos tóxicos	61	26
Porcentaje	70.1%	29.9%
Total	106	52

Figura 31. Representación gráfica de los hábitos tóxicos según la evolución radiológica.



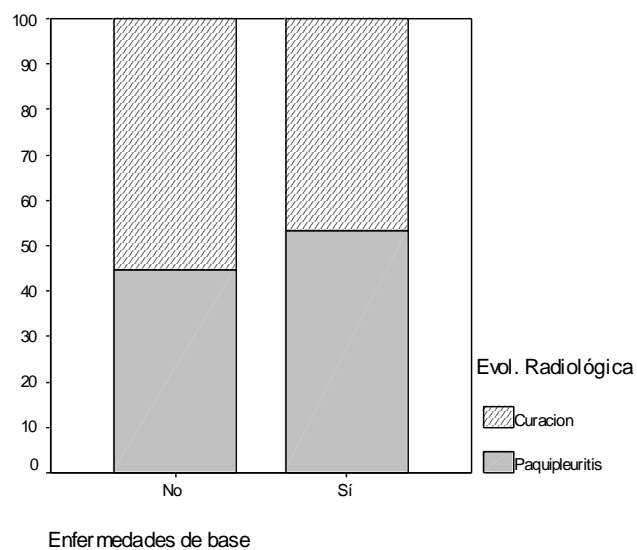
3.4 Enfermedades de base (Tabla 26, Figura 32)

La presencia de antecedentes patológicos previos al desarrollo del derrame pleural, no tienen asociación estadísticamente significativa con la evolución radiológica ($p=0.321$).

Tabla 26 Frecuencia Absoluta y Porcentaje de pacientes con enfermedades de base respecto a la evolución radiológica.

	Evolución radiológica	
	Curación	Paquipleuritis
Presencia de Enfermedades de base	60	34
Porcentaje	63.8%	36.2%
Total	106	52

Figura 32. Representación gráfica de la variable enfermedades de base según la evolución radiológica.



3.5 Tipo de derrame (Tabla 27, Figura 33)

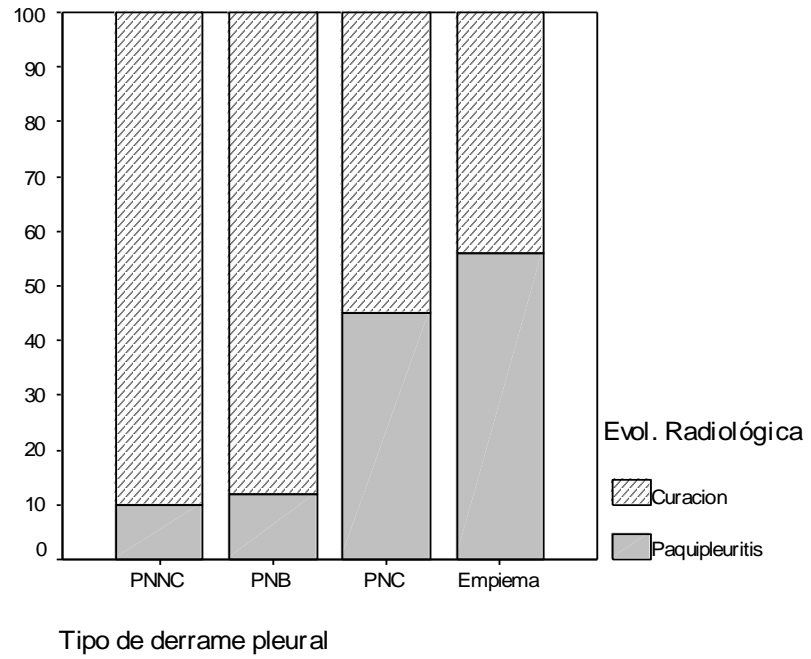
De los 52 derrames pleurales que evolucionan a paquipleuritis, 22 son derrames pleurales paraneumónicos complicados y 23 empiemas, mientras que sólo 2 son paraneumónicos borderline y 5 paraneumónicos no complicados. Estas diferencias de evolución radiológica en los diferentes tipo de derrame pleural son estadísticamente significativas con una $p < 0.001$.

Tabla 27 Frecuencia Absoluta y Porcentaje del tipo de derrame pleural respecto a la evolución radiológica.

Tipo de derrame pleural	Evolución radiológica	
	Curación	Paquipleuritis
PNNC	46 (90.2%)	5 (9.8%)
PNB	15 (88.2%)	2 (11.8%)
PNC	27 (55.1%)	22 (44.9%)
Empiema	18 (43.9%)	23 (56.1%)

PNNC: paraneumónico no complicado, PNB: paraneumónico complicado borderline, PNC: paraneumónico complicado

Figura 33. Representación gráfica de la variable tipo de derrame pleural según la evolución radiológica.



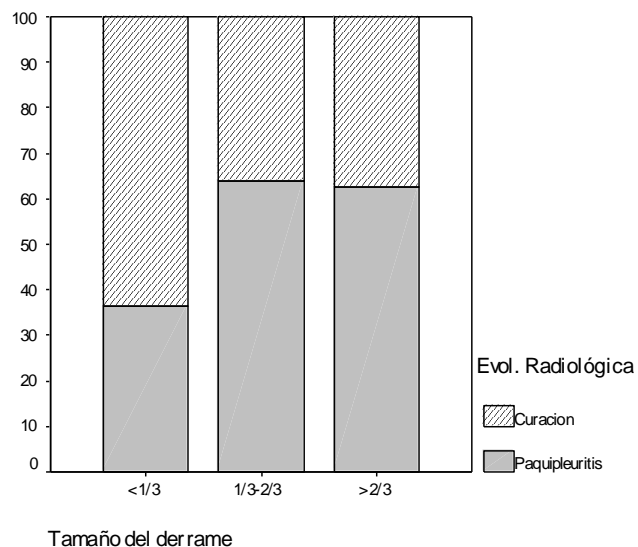
3.6 Tamaño (Tabla 28, Figura 34)

Los derrames de menor tamaño (<1/3 del hemitórax), son los que tienen menor riesgo de desarrollar paquipleuritis a lo largo de la evolución con una significación estadística de $p=0.004$.

Tabla 28 Frecuencia Absoluta y Porcentaje del tamaño del derrame pleural respecto a la evolución radiológica.

Tamaño del derrame pleural	Evolución radiológica	
	Curación	Paquipleuritis
< 1/3	67 (78%)	19 (22%)
1/3-2/3	32 (53%)	28 (47%)
>2/3	7 (58%)	5 (42%)

Figura 34. Representación gráfica de la variable tamaño del derrame pleural según la evolución radiológica.



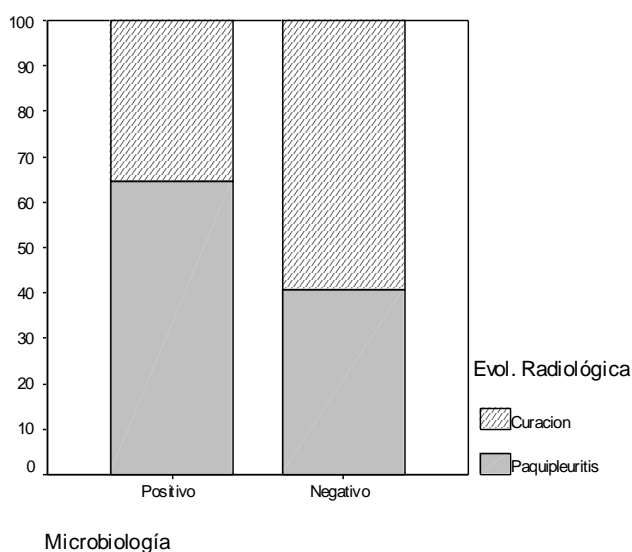
3.7 Microbiología (Tabla 29, Figura 35)

Los pacientes que tenían un cultivo positivo en el líquido pleural tuvieron una mayor proporción de paquipleuritis que aquellos en los que el cultivo fue negativo con una significación estadística de $p=0.006$.

Tabla 29 Frecuencia Absoluta y Porcentaje del resultado del cultivo del líquido pleural respecto a la evolución radiológica.

Cultivo líquido pleural	Evolución radiológica	
	Curación	Paquipleuritis
Positivo	29 (52.7%)	26 (47.3%)
Negativo	77 (74.5%)	26 (25.5%)

Figura 35. Representación gráfica de la variable cultivo del líquido pleural según la evolución radiológica.



3.8 Asociación entre las variables bioquímicas y recuento celular del líquido pleural y la evolución radiológica

3.8.1 pH (Tablas 30 y 31, Figura 36)

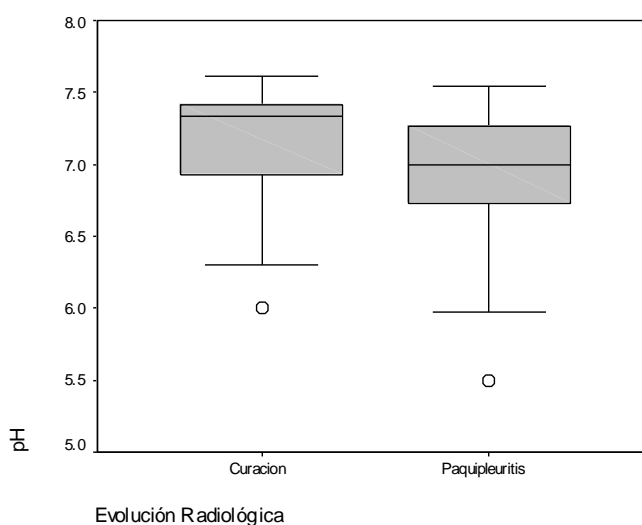
Los derrames pleurales que evolucionan a paquipleuritis tiene valores inferiores de pH en el líquido pleural, que aquellos en los que la radiografía se normaliza por completo, con una significación estadística de $p < 0.001$.

La diferencia en media de los valores de pH entre los que evolucionan a la curación y los que evolucionan a paquipleuritis es de 0.25 con un intervalo de confianza del 95% de [0.13 ; 0.37].

Tabla 30. Resultados descriptivos del pH pleural según la evolución radiológica.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
Curación	7.17	0.34	6.92	7.33	7.41	6.00	7.61
Paquipleuritis	6.92	0.42	6.70	7.00	7.27	5.50	7.53

Figura 36 Representación gráfica de los valores de pH en líquido pleural según la evolución radiológica.



Si ajustamos los resultados del pH por el aspecto del líquido pleural, la diferencia de medias de pH se reduce a 0.109, con un intervalo de confianza del 95%: [0.012; 0.206], siendo esta diferencia todavía significativa.

Es decir, existen diferencias de pH entre los derrames pleurales que evolucionan a paquipleuritis y los que se curan, pero estas diferencias son independientes del aspecto del líquido pleural.

Por lo tanto, aún conociendo el aspecto del líquido pleural, el valor del pH aporta una información adicional sobre la evolución radiológica.

Tabla 31. Resultados descriptivos del pH pleural según la evolución radiológica ajustados por el aspecto macroscópico del líquido pleural.

Evolución Rx	Aspecto de la pleura	Media	Desviación Típica
Curación	Purulento	6.69	0.29
	Exudado	7.27	0.26
Paquipleuritis	Purulento	6.62	0.40
	Exudado	7.15	0.25

3.8.2 Glucosa (Tablas 32 y 33, Figura 37)

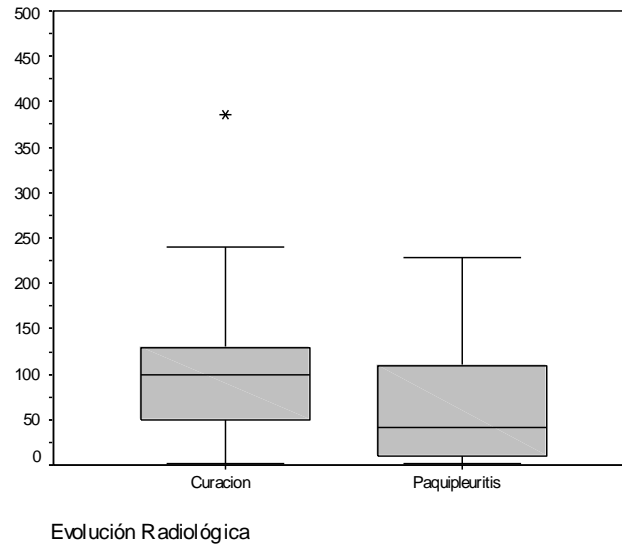
Como ocurre con el pH, los derrames pleurales que evolucionan a paquipleuritis, tienen concentraciones de glucosa inferiores en el líquido pleural con respecto a los que evolucionan a la curación, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0.003$).

Las diferencias en media de glucosa entre los que presentan paquipleuritis y los que no, son de 31 mg/dl con un intervalo de confianza del 95% de [10.46; 51,04].

Tabla 32. Resultados descriptivos de la glucosa pleural según la evolución radiológica.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
Curación	93	60	48	100	131	1	385
Paquipleuritis	62	60	10	41	110	2	229

Figura 37. Representación gráfica de los valores de la glucosa en líquido pleural según la evolución radiológica.



Si ajustamos los resultados de la glucosa según el aspecto del líquido pleural, observamos que la diferencia de glucosa entre los derrames pleurales que evolucionan a paquipleuritis y los que se curan se reduce a 14.622 mg/dl, con un intervalo de confianza del 95% de $[-4.743; 33.988]$, siendo esta diferencia no significativa ($P = 0.138$). Por lo tanto, al conocer el aspecto del líquido pleural, la concentración de glucosa no aporta una información adicional sobre la evolución radiológica.

Tabla 33. Resultados descriptivos de la glucosa pleural según la evolución radiológica, ajustados por el aspecto macroscópico del líquido pleural.

Evolución Rx	Aspecto de la pleura	Media	Desviación Típica
Curación	Purulento	39.88	49.41
	Exudado	103.10	57.10
Paquipleuritis	Purulento	30.27	42.56
	Exudado	86.28	59.91

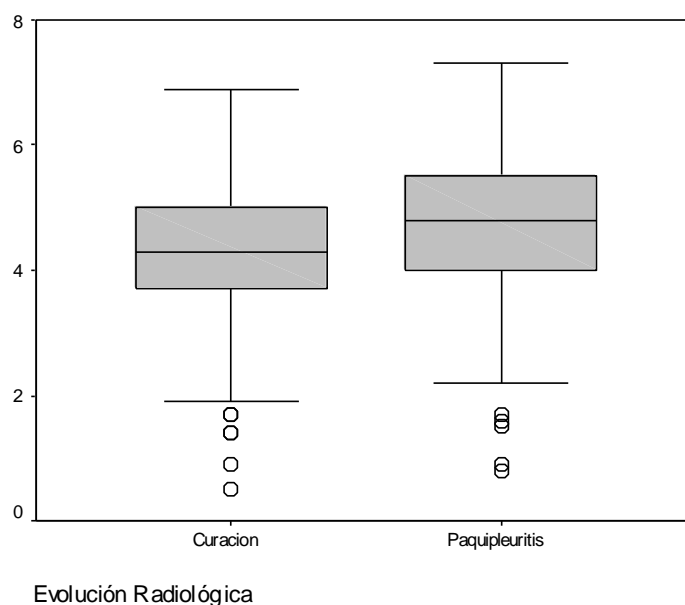
3.8.3 Proteínas (Tabla 34, Figura 38)

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de proteínas en el líquido pleural de los derrames que evolucionan a paquipleuritis y los que no ($p=0.092$).

Tabla 34. Resultados descriptivos de las proteínas en líquido pleural según la evolución radiológica.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
Curación	4.19	1.15	3.70	4.30	5.00	0.50	6.90
Paquipleuritis	4.56	1.46	3.90	4.80	5.50	0.80	7.30

Figura 38. Representación gráfica de los valores de proteínas en líquido pleural según la evolución radiológica.



3.8.4 LDH (Tablas 35, 36 y 37, Figura 39)

Los derrames pleurales que evolucionan a paquipleuritis, tienen concentraciones de LDH en líquido pleural superiores a los que se curan, siendo las diferencias significativas ($p < 0.001$).

La diferencia en media del logaritmo de LDH entre los que evolucionan a paquipleuritis y los que evolucionan a la curación es de 0.738 con un intervalo de confianza del 95% de [0.349; 1.127].

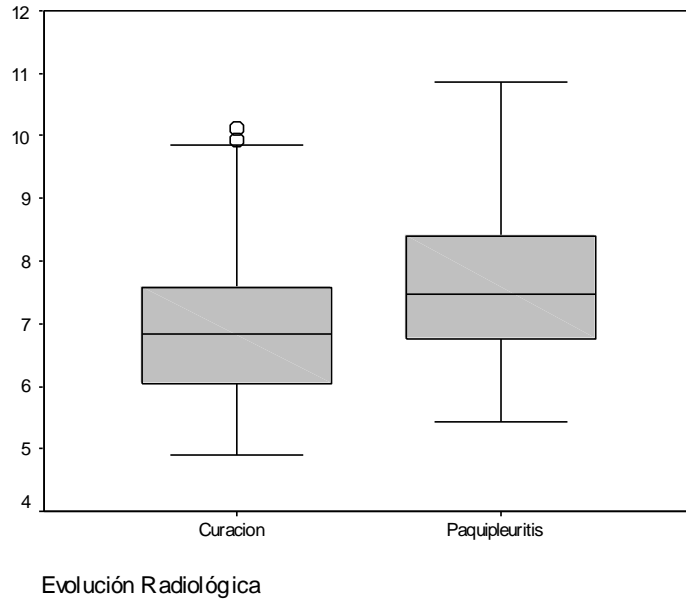
Tabla 35. Resultados descriptivos de las concentraciones de LDH en líquido pleural según la evolución radiológica.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
Curación	2046	3741	422	939	1974	133	24911
Paquipleuritis	5291	10671	780	1638	4468	5.00	51800

Tabla 36. Resultados descriptivos del logaritmo de las concentraciones de LDH en líquido pleural según la evolución radiológica.

	Media	Desviación típica
Curación	6.975	1.085
Paquipleuritis	7.653	1.260

Figura 39. Representación gráfica del logaritmo de las concentraciones de LDH en líquido pleural según la evolución radiológica.



La diferencia de medias del logaritmo de LDH al ajustar por el aspecto del líquido pleural se reduce a 0.341 con un intervalo de confianza del 95% de [0.04; 0.685] y un grado de significación estadística de $p=0.052$. Por lo tanto, al conocer el aspecto del líquido pleural, la concentración de LDH no aporta una información adicional sobre la evolución radiológica.

Tabla 37. Resultados descriptivos del logaritmo de la concentración de LDH pleural, según la evolución radiológica, ajustados por el aspecto macroscópico del líquido pleural.

Evolución Rx	Aspecto de la pleura	Media	Desviación Típica
Curación	Purulento	8.15	0.96
	Exudado	6.69	0.95
Paquipleuritis	Purulento	8.54	1.26
	Exudado	7.01	0.79

3.8.5 Elastasa (Tablas 38, 39 y 40, Figura 40)

Las concentraciones de elastasa polimorfonuclear en el líquido pleural de los derrames que evolucionan a paquipleuritis es estadísticamente superior que en los que evolucionan a la curación con una $p < 0.001$.

La diferencia de medias del logaritmo de elastasa entre los que evolucionan a paquipleuritis y los que no es de 1.727 con un intervalo de confianza del 95% de [1.012; 2.441].

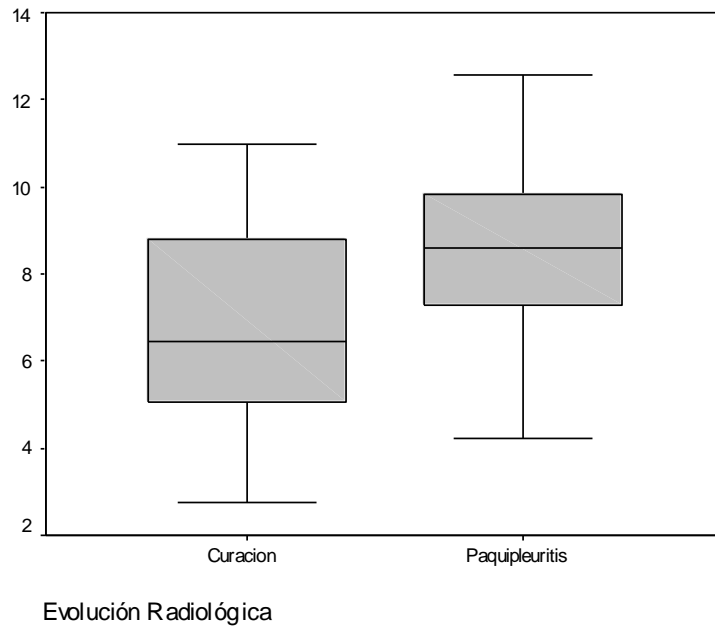
Tabla 38 Resultados descriptivos de las concentraciones de elastasa en líquido pleural según la evolución radiológica.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
Curación	6290	11305	1560	632	6900	16	59360
Paquipleuritis	29047	60385	1343	5435	18929	69	287600

Tabla 39. Resultados descriptivos del logaritmo de las concentraciones de elastasa en líquido pleural según la evolución radiológica.

	Media	Desviación típica
Curación	6.8536	2.20984
Paquipleuritis	8.5803	1.96542

Figura 40. Representación gráfica del logaritmo de la concentración de elastasa polimorfonuclear en líquido pleural según la evolución radiológica.



Al ajustar estas diferencias por el aspecto del líquido pleural, observamos como la diferencia de medias del logaritmo entre los derrames pleurales que evolucionan a paquipleuritis y los que se curan disminuye a 0.934 con un intervalo de confianza del 95% de [0.399; 1.468].

Por lo tanto, aún conociendo el aspecto del líquido pleural, la concentración de elastasa aporta una información adicional sobre la evolución radiológica.

Tabla 40. Resultados descriptivos del logaritmo de la elastasa polimorfonuclear pleural, según la evolución radiológica, ajustados por el aspecto macroscópico del líquido pleural.

Evolución Rx	Aspecto de la pleura	Media	Desviación Típica
Curación	Purulento	9.43	1.42
	Exudado	6.34	1.97
Paquipleuritis	Purulento	10.03	1.65
	Exudado	7.42	1.32

3.8.6 IL-8 (Tablas 41, 42 y 43, Figura 41)

Como ocurre con las concentraciones de LDH y de elastasa en líquido pleural, las concentraciones de IL-8 son superiores en los líquidos pleurales de los derrames que evolucionan a paquipleuritis con una significación estadística de ($p < 0.001$).

La diferencia de medias del logaritmo de IL-8 entre los que evolucionan a paquipleuritis y los que no, es de 2.429 con un intervalo de confianza del 95% de [1.354; 3.505].

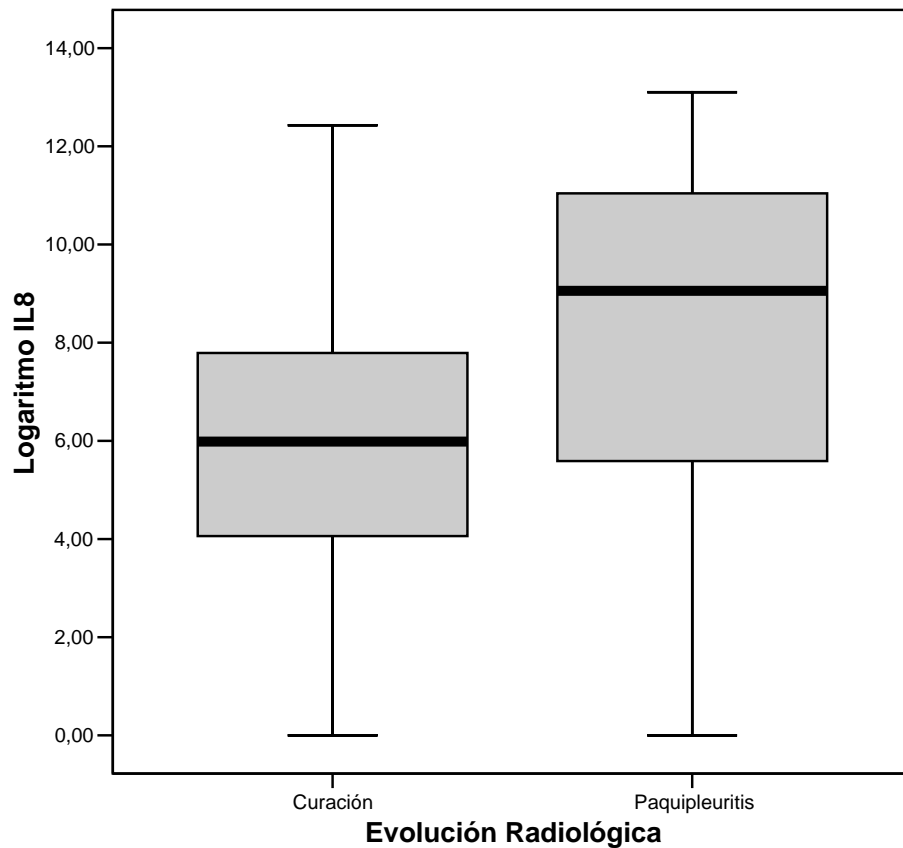
Tabla 41. Resultados descriptivos de las concentraciones de IL-8 en líquido pleural según la evolución radiológica.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
Curación	12405	36367	54	397	2709	1	250000
Paquipleuritis	55622	100545	258	8572	62756	1	490240

Tabla 42. Resultados descriptivos del logaritmo de las concentraciones de la IL-8 en líquido pleural según la evolución radiológica

	Media	Desviación típica
Curación	5.99	3.14
Paquipleuritis	8.42	3.09

Figura 41. Representación gráfica de la concentración de IL-8 en líquido pleural según la evolución radiológica.



Si ajustamos los resultados de la concentración de IL-8 por el aspecto del líquido pleural, se mantiene una diferencia menor, pero estadísticamente significativa, entre la concentración de IL-8 en el líquido pleural y la evolución radiológica, esta diferencia de medias del logaritmo de IL-8 es de 1.351 con un intervalo de confianza del 95% de [0.413 ; 2.288].

Por lo tanto, aún conociendo el aspecto del líquido pleural, la concentración de IL-8 aporta una información adicional sobre la evolución radiológica.

Tabla 43. Resultados descriptivos del logaritmo de la IL-8 pleural, según la evolución radiológica, ajustados por el aspecto macroscópico del líquido pleural.

Evolución Rx	Aspecto de la pleura	Media	Desviación Típica
Curación	Purulento	9.04	1.96
	Exudado	5.37	2.92
Paquipleuritis	Purulento	10.11	1.93
	Exudado	7.03	3.09

3.8.7 TNF- α (Tabla 44, 45 y 46, Figura 42)

El comportamiento de las concentraciones de TNF- α en el líquido pleural de los derrames que evolucionan a paquipleuritis es similar al del resto de mediadores inflamatorios analizados, siendo las concentraciones en estos derrames superiores respecto a aquellos que evolucionan a la curación radiológica con una significación estadística de $p=0.028$.

La diferencia de medias del logaritmo de TNF- α entre ambos grupos es de 0.627 con un intervalo de confianza del 95% de [0.070; 1.184].

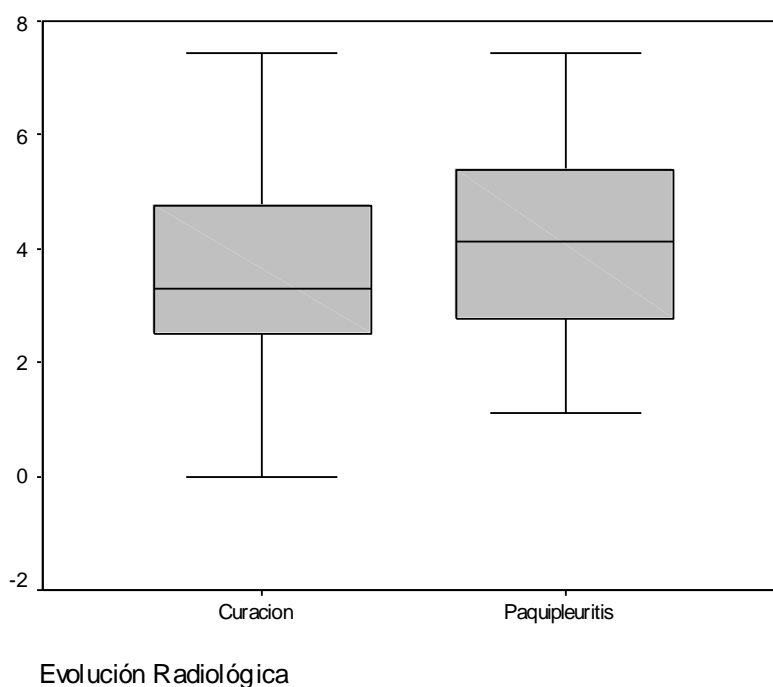
Tabla 44. Resultados descriptivos de las concentraciones de TNF- α en líquido pleural según la evolución radiológica.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
Curación	121	238	12	27	119	1	1696
Paquipleuritis	179	293	15	61	222	3	1675

Tabla 45. Resultados descriptivos del logaritmo de las concentraciones del logaritmo del TNF- α en líquido pleural según la evolución radiológica.

	Media	Desviación típica
Curación	3.5312	1.6436
Paquipleuritis	4.1581	1.5344

Figura 42. Representación gráfica del logaritmo de las concentraciones de TNF- α en líquido pleural según la evolución radiológica.



Si ajustamos los resultados del TNF- α según el aspecto del líquido pleural, observamos que la diferencia de medias del logaritmo TNF- α entre los derrames pleurales que evolucionan a paquipleuritis y los que se curan se reduce a 0.20 con un intervalo de confianza del 95% de [-0.34 ; 0.74] siendo esta diferencia no significativa ($p = 0.465$). Por lo tanto, al conocer el aspecto del líquido pleural, la concentración de TNF- α no aporta una información adicional significativa sobre la evolución radiológica.

Tabla 46. Resultados descriptivos del logaritmo del TNF- α pleural, según la evolución radiológica, ajustados por el aspecto macroscópico del líquido pleural.

Evolución Rx	Aspecto de la pleura	Media	Desviación Típica
Curación	Purulento	4.85	1.40
	Exudado	3.27	1.56
Paquipleuritis	Purulento	4.94	1.37
	Exudado	3.54	1.38

3.8.8 Neutrófilos (Tabla 47, 48 y 49, Figura 43)

Los derrames pleurales que evolucionan a paquipleuritis, tienen recuentos superiores de neutrófilos en líquido pleural que los que evolucionan a curación con una significación estadística de $p=0.024$.

La diferencia de medias del logaritmo de neutrófilos entre ambos grupos es de 0.837 con un intervalo de confianza del 95% de [0.110; 1.565].

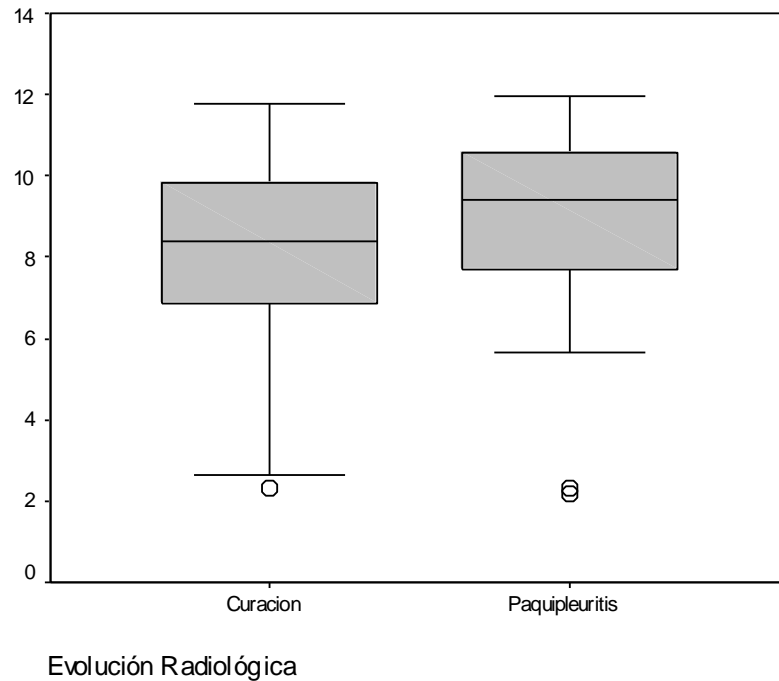
Tabla 47. Resultados descriptivos del recuento de neutrófilos en líquido pleural según la evolución radiológica.

	Media	Desviación típica	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo
Curación	14825	2486261	947	4344	18725	10	128790
Paquipleuritis	42138	104212	2205	14350	44500	9	725000

Tabla 48. Resultados descriptivos del logaritmo del recuento de neutrófilos en líquido pleural según la evolución radiológica.

	Media	Desviación típica
Curación	8.1354	2.1140
Paquipleuritis	8.9726	2.1717

Figura 43. Representación gráfica del logaritmo del recuento de neutrófilos en líquido pleural según la evolución radiológica.



Como ocurre con las concentraciones de glucosa y de TNF- α en el líquido pleural, al ajustar por el aspecto del líquido pleural, la diferencia de medias del logaritmo de neutrófilos no es significativa ($p=0.580$). La diferencia de medias ahora es de 0.166 con un intervalo de confianza del 95% de [-0.425; 0.757].

Por lo tanto, al conocer el aspecto del líquido pleural, la concentración de neutrófilos no aporta una información adicional significativa sobre la evolución radiológica.

Tabla 49. Resultados descriptivos del logaritmo del recuento de neutrófilos en líquido pleural, según la evolución radiológica, ajustados por el aspecto macroscópico del líquido pleural.

Evolución Rx	Aspecto de la pleura	Media	Desviación Típica
Curación	Purulento	10.21	1.10
	Exudado	7.74	2.03
Paquipleuritis	Purulento	10.32	1.32
	Exudado	7.99	2.15

4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN LOGÍSTICA

Para la realización de la regresión logística se han categorizado las variables continuas en 5 categorías utilizando los quintiles, y el aspecto del líquido pleural en exudados y empiemas.

Al introducir las diferentes variables en el modelo de regresión logística (tabla 50), sólo han permanecido el aspecto del líquido pleural ($p= 0.013$) y la concentración de elastasa polimorfonuclear ($p=0.012$).

Tabla 50. Efecto y significación estadística de las variables incluidas en el modelo de regresión logística.

Efecto	P-valor
LDH	0.178
pH	0.508
IL8	0.163
Aspecto del líquido pleural	0.013
Elastasa polimorfonuclear	0.012

En la siguiente tabla (tabla 51), se muestran los odds ratios de cada categoría de elastasa respecto a la primera categoría correspondiente al primer quintil. Podemos observar como las estimaciones de todos los odds ratios son superiores a 1, lo que indica una asociación de la paquipleuritis con valores superiores de elastasa, aunque sólo son significativos en las categorías tercera y cuarta. Si se comparan todas las categorías entre sí, se encuentran diferencias entre las tres últimas categorías respecto las dos primeras. Este resultado indica que se podría simplificar la categorización de la Elastasa en dos categorías sin perder capacidad predictiva.

Tabla 51. Significación estadística entre las diferentes categorías de elastasa.

Categorías comparadas	Odds Ratio	Intervalo confianza 95%
2 ^a vs 1 ^a	3.696	0.674-20.271
3 ^a vs 1 ^a	14.842	2.932-75.139
4 ^a vs 1 ^a	5.878	1.106-31.231
5 ^a vs 1 ^a	4.912	0.778-31.003

Basándose en la asunción de que el logaritmo de la elastasa se distribuye bajo una distribución de probabilidad Normal, se ha calculado el punto que más discrimina respecto a los que evolucionan a paquipleuritis de los que no, estimándose este punto de corte en 1086 UI/L con un IC 95% de [840; 1400], redondeándose este valor a 1000 UI/L para realizar el análisis. De este modo la elastasa se categoriza en dos grupos dependiendo de si es superior o inferior de 1000 UI/L. Utilizando este punto de corte se obtiene una sensibilidad de 0.75 y una especificidad de 0.575.

Si introducimos la elastasa categorizada en dos categorías (mayor y menor de 1000 UI/L) en la regresión logística junto con el aspecto del líquido pleural, ambas son significativas ($P = 0.029$ para el aspecto del líquido pleural; $P = 0.003$ para la Elastasa). El Odds Ratio de elastasa ahora es de 3.578 con un intervalo de confianza del 95% de [1.521; 8.418] indicando que un valor de elastasa por encima de 1000 UI/L está 3.578 veces más asociado con paquipleuritis que un valor inferior.

El aspecto del líquido pleural es la otra variable que queda incluida en el modelo de regresión logística. En este caso el odds ratio estimado es de 2.536 con un intervalo de confianza del 95% de [1.102; 5.838], de manera que son los derrames pleurales purulentos los que tienen una asociación 2.536 veces superior de desarrollar paquipleuritis en la evolución.

Por lo tanto el aspecto del líquido pleural y la elastasa pleural pueden utilizarse para predecir la evolución radiológica de un paciente con derrame pleural paraneumónico.

A continuación mostramos un ejemplo de como la combinación de ambas variables puede servir para mejorar la predicción.

Si únicamente tenemos en cuenta el aspecto del líquido pleural, diremos que si es purulento tendrá más riesgo de evolucionar a paquipleuritis. Con este criterio (tabla 52) conseguiríamos identificar 23 de los 52 pacientes que evolucionan a paquipleuritis, pero se produciría un error de diagnóstico negativo en 29 casos que son exudados (falsos negativos).

Tabla 52. Tabla 2x2 de la evolución radiológica según el aspecto del líquido pleural.

Evolución radiológica	Aspecto Líquido pleural		
	Purulento	Exudado	
Curación	18	88	106
Paquipleuritis	23	29	52
	41	117	

Si posteriormente se aplica el criterio de la concentración de elastasa polimorfonuclear en líquido pleural en los exudados, se identifican 20 de los 29 que evolucionaron a paquipleuritis (tabla 53).

Tabla 53. Tabla 2x2 de la evolución radiológica según la concentración de elastasa PMN en líquido pleural en los derrames pleurales exudados.

Evolución radiológica	Concentración de Elastasa PMN		
	< 1000 UI/L	≥ 1000 UI/L	
Curación	56	32	88
Paquipleuritis	9	20	29
	65	52	

De manera que, conociendo el aspecto del líquido pleural y la concentración de elastasa pleural, se identifican 43 de los 52 pacientes que evolucionan a paquipleuritis en el seguimiento radiológico.

En la siguiente tabla (Tabla 54), se muestran las características de los derrames pleurales exudados con elastasa inferior a 1000 que evolucionan a paquipleuritis. Al analizar los resultados de las diferentes variables estudiadas en estos 9 derrames pleurales, no se ha encontrado ninguna asociación entre ellos que expliquen la evolución hacia paquipleuritis a pesar de ser exudados con concentraciones de elastasa polimorfonuclear inferior a 1000 UI/L.

Tabla 54. Características de los derrames pleurales exudados con elastasa inferior a 1000 que evolucionan a paquipleuritis.

Tipo DP	Edad	Sexo	Tamaño	pH	Glucosa	Proteínas	LDH	Elastasa	Neutrófilos	IL-8	TNF- α	Hab. Tóxic	Enf. Base	Micro	Aspecto líquido
PNB	71	M	1/3	7.30	168	4.5	1350	69	2772	1	3.60	No	Si	Neg	Exudado
PNNC	50	M	1/3-2/3	7.30	86	5	309	928	19838	448	54.00	No	Si	Neg	Exudado
PNC	85	H	1/3-2/3	7.28	180	5	680	782	675	545	53.00	Si	Si	Pos	Exudado
PNNC	70	H	1/3-2/3	7.33	144	3.6	521	491	3200	73	16.6	Si	Si	Neg	Exudado
PNC	23	M	1/3	7.50	136	3.60	441	175	2205	1	3	No	Si	Pos	Exudado
PNC	20	H	1/3-2/3	7.27	53	5.50	1928	500	1000	267	62.10	Si	No	Neg	Exudado
PNC	52	H	1/3-2/3	7.34	107	5.50	900	632	14875	34	8.10	Si	Si	Pos	Exudado
PNC	38	H	1/3-2/3	7.10	61	5.90	712	289	14350	522	21.20	No	No	Neg	Exudado
PNNC	79	H	1/3	7.39	141	3.40	295	166	3534	41	7.80	No	Si	Neg	Exudado

DISCUSIÓN

1. ENGROSAMIENTO PLEURAL

En la evolución de un derrame pleural de etiología infecciosa tiene lugar el depósito de fibrina en el interior de la cavidad pleural.

Este depósito de fibrina se produce de forma evolutiva desde la fase exudativa en la que tiene lugar un aumento de la permeabilidad capilar, hasta la fase final organizativa donde, la activación de los factores de la coagulación con depósito de fibrina y la proliferación de fibroblastos, serán los responsables de la formación de membranas inelásticas pleurales.

Los cambios que se producen en la pleura parietal en los diferentes estadios evolutivos de los derrames pleurales paraneumónicos y empiemas se pueden detectar a través del estudio radiológico y en determinadas ocasiones persisten una vez concluido el tratamiento.

Waite et al¹³⁹ estudiaron mediante TAC los cambios producidos en la pleura parietal tras un derrame pleural tipo empiema y lo compararon con lo observado en pacientes con derrame pleural maligno y derrame pleural de tipo trasudado. Para ello realizaron un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 35 pacientes con empiema, 30 pacientes con derrame pleural neoplásico y 20 con derrame pleural trasudativo. Para ser incluidos en el estudio era necesaria la realización de una TAC a las 2 semanas de la toracocentesis diagnóstica en la que se valoraba: la presencia y extensión de la captación de contraste de la pleura parietal, el engrosamiento de la pleura parietal, la atenuación del tejido subcostal extrapleural, y el engrosamiento del tejido subcostal extrapleural.

Los resultados obtenidos mostraron que: en el 96% de los pacientes con empiema la pleura parietal mostraba captación de contraste en el estudio de

TAC mientras que sólo mostraban captación el 27% de los pacientes con derrame pleural neoplásico y ninguno de los 20 pacientes con derrame pleural trasudado.

El engrosamiento pleural no fue perceptible en ningún paciente con derrame pleural trasudativo. Se evidenció un engrosamiento pleural de hasta 4 mm en el 27% de los pacientes con derrame pleural maligno. De los 35 pacientes con empiema, sólo en 5 no fue perceptible el engrosamiento pleural mientras que en 16 éste fue inferior a 2 mm, en 12 el engrosamiento estaba entre 3-4 mm y en 2 pacientes el engrosamiento pleural fue superior a 5 mm.

Posteriormente, se buscó si existía alguna relación entre los hallazgos radiológicos de la TAC y el estadio evolutivo del derrame pleural. De los pacientes estudiados, un paciente presentaba cultivo positivo del líquido pleural y hallazgos bioquímicos y citológicos de estadio I (estadio exudativo). En este caso, la TAC no evidenció captación de contraste ni engrosamiento de la pleura parietal. Dieciséis pacientes se presentaron en estadio II (estadio fibrinopurulento), de ellos, 4 presentaron un engrosamiento pleural menor o igual a 2 mm, 8 entre 3-4 mm y 2 superior a 5 mm. De los 8 pacientes en estadio III (organizativo), 1 presentaba un engrosamiento pleural menor o igual a 2mm, 5 un engrosamiento entre 3-4 mm y 2 superior a 5 mm.

Tras estos resultados, los autores concluyen que la TAC con contraste es sensible para detectar los cambios ocurridos en la pared torácica en los pacientes con derrame pleural tipo empiema y que dependiendo de los cambios producidos en la pleura parietal, podría ser posible predecir la fase evolutiva en

la que se encuentra el derrame (exudativa, fibrinopurulenta, organizativa), siendo de ayuda a la hora de decidir el tratamiento.

Sin embargo, uno de los problemas de este estudio, es que no se analizan los cambios producidos en la pleura a más largo tiempo cuando la fibrosis de la cavidad pleural está establecida y la fase aguda de la enfermedad está resuelta.

Como hemos dicho previamente, la infección de la cavidad pleural, es un proceso continuo que evoluciona desde una fase en la que el líquido pleural está libre en el interior de la cavidad pleural, hasta una fase final en la que este líquido se convierte en purulento y se muestra multiloculado^{42,83-85}.

Por otro lado, en base a los resultados del trabajo de Waite et al¹³⁹, podemos suponer que si un paciente presenta un engrosamiento pleural superior a 2 mm con captación de contraste en la TAC inicial, el proceso inflamatorio de la cavidad pleural estará en un estadio evolutivo avanzado (II-III), por lo que será necesario un tratamiento más agresivo.

Pero, depende sólo del estadio evolutivo en el que se encuentre un derrame pleural que la evolución clínica sea la adecuada o existen otros factores asociados?.

Davies et al¹⁵⁵ analizaron de forma prospectiva 85 pacientes portadores de un drenaje pleural por infección de la cavidad pleural. Las indicaciones de drenaje fueron la presencia de un líquido pleural purulento, tinción de Gram y/o cultivo del líquido pleural positivo, pH pleural < 7.2, LDH pleural > 1000 UI/L y la presencia de loculaciones o septos en el estudio radiológico asociado a la persistencia de sepsis sistémica. Se recogieron las características demográficas,

clínicas, de los líquidos pleurales, microbiológicos y radiológicos de todos los pacientes. Además en los pacientes en los que fue posible (n=46) se realizó una TAC para cuantificar el engrosamiento pleural en el momento de la colocación del drenaje pleural.

Todos los pacientes eran portadores de drenaje pleural guiado por imagen (ecografía o TAC) y al día siguiente se les administró tratamiento fibrinolítico con estreptokinasa.

El fallo del tratamiento médico se definió como: persistencia de sepsis asociada a la presencia de una colección residual de líquido pleural confirmada por radiología indicándose tratamiento quirúrgico y/o la muerte del paciente.

De los 85 pacientes incluidos en el estudio, en 13 fracasó el tratamiento médico requiriendo cirugía en 11 casos y 4 fallecieron (2 como consecuencia del fracaso de tratamiento médico y 2 tras la cirugía). Al analizar las características clínicas entre ambos grupos, sólo el aspecto del líquido pleural mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos siendo más frecuente la presencia de pus en el grupo de pacientes en los que fracasó el tratamiento médico. Además la ausencia de pus fue un buen predictor de buena evolución clínica con el tratamiento médico con un VPP del 93%.

La presencia en engrosamiento pleural en el momento de la colocación del drenaje no fue estadísticamente significativa a la hora de diferenciar ambos grupos. Por este motivo y a diferencia de lo sugerido por Waite et al¹³⁹, los autores de este trabajo concluyen que la presencia de engrosamiento pleural no es mandatorio de tratamiento quirúrgico.

Sin embargo, nuevamente se está valorando la presencia en engrosamiento pleural durante los primeros días de evolución de la infección pleural sin realizar un seguimiento posterior de los pacientes.

Desde el inicio del proceso infeccioso en el interior de la cavidad pleural, se activa la cascada inflamatoria que en primer lugar determina un aumento de la permeabilidad del mesotelio y endotelio pleurales lo que condiciona una invasión de microorganismos en el espacio pleural y un posterior depósito de fibrina y colágeno. Toda esta respuesta inflamatoria tiene como misión contener y limitar la infección pleural.

En análisis preliminares realizados con nuestros pacientes (no publicado), se analizó la presencia de engrosamiento pleural una vez finalizado el tratamiento. Para ello se valoró la presencia de un engrosamiento pleural superior a 10 mm en la proyección postero-anterior o bien la persistencia de derrame pleural en la radiografía simple de tórax previa al alta hospitalaria del paciente. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: 112 pacientes fueron incluidos en el análisis, de ellos, el 62.5% presentaron complicaciones radiológicas. Los pacientes con engrosamiento pleural residual fueron pacientes de mayor edad, con derrames pleurales de mayor tamaño, con cultivo del líquido pleural positivo y aspecto macroscópico purulento y que presentaron una mayor concentración de neutrófilos, LDH y elastasa polimorfonuclear y menor de glucosa y pH en el líquido pleural. Al realizar el modelo de regresión logística, sólo la edad superior a 65 años, la positividad del cultivo del líquido pleural y la presencia de concentraciones elevadas de elastasa polimorfonuclear

y disminuidas de pH se asociaron significativamente con la presencia de paquipleuritis.

En este estudio preliminar realizado con pacientes con derrame pleural paraneumónico y empiema, se analiza la presencia de engrosamiento pleural una vez finalizado el tratamiento adecuado en cada caso. En estos pacientes el porcentaje de engrosamiento pleural es de 62.5%, siendo este porcentaje inferior al encontrado en los trabajos de Waite et al¹³⁹, al analizar los pacientes durante los primeros días de la infección pleural, aunque significativamente superior al encontrado tras el seguimiento de estos pacientes a los seis meses.

Estas diferencias de porcentaje de engrosamiento pleural encontradas pueden ser debidas a la forma de detectar la presencia de engrosamiento pleural (TAC vs Rx tórax simple), pero probablemente la diferencia más importante sea el momento en el cual se ha analizado la presencia de engrosamiento pleural.

Por lo tanto, en el curso natural de un derrame pleural paraneumónico, se producen cambios en el interior de la cavidad pleural (cambios macroscópicos, celulares, bioquímicos y microbiológicos del líquido pleural). Estos cambios son consecuencia de la activación de la cascada inflamatoria y del depósito de fibrina y tienen como finalidad limitar la progresión de la infección pleural.

Pero, estos cambios también favorecen que se desarrollen tabiques de fibrina que pueden dar lugar a loculaciones. Además, los fibroblastos activados para reparar la desestructuración de la membrana pleural causada como

consecuencia de la respuesta inflamatoria, pueden ocasionar la persistencia del engrosamiento pleural una vez finalizado el tratamiento de la infección pleural.

Disponemos de dos trabajos en la literatura en los que se analiza la aparición de engrosamiento pleural residual en el transcurso del derrame pleural paraneumónico y en los que se intenta detectar cuales son los factores predictivos de la aparición de engrosamiento pleural residual. Estos trabajos son los de Martínez et al¹⁵⁰ y Jiménez Castro et al¹⁵¹.

Martínez et al¹⁵⁰, realizaron un estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de derrame pleural paraneumónico secundario a neumonía bacteriana adquirida en la comunidad durante un periodo aproximado de 5 años. A todos los pacientes se les realizó tratamiento según la normativa de la Sociedad Española de Patología Respiratoria. El seguimiento de los enfermos fue a través de las consultas externas y se excluyeron del estudio los pacientes con trasudados, con derrames pleurales no neutrofílicos, los diagnosticados de sida y los pacientes con otras patologías generadoras de derrame pleural. También se excluyeron aquellos pacientes de los que no se disponía de un estudio radiológico al menos a los tres meses del diagnóstico, los que fueron tratados con fibrinolíticos y los derrames pleurales bilaterales. La medición del engrosamiento pleural fue realizada en una radiografía de tórax en proyección posteroanterior y realizada al menos a los 3 meses del diagnóstico con un tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico y la realización de la radiografía de tórax de 3,6 meses. Se consideró la presencia de engrosamiento pleural si el grosor era igual o mayor a 10 mm.

Durante el periodo de estudio se analizaron 205 pacientes de los cuales 77 fueron excluidos por diferentes motivos: 44 no tenían controles radiológicos al alta o fueron controlados fuera del hospital, 14 presentaban enfermedad neoplásica concomitante, nueve tenían un derrame pleural no neutrofílico, 8 recibieron tratamiento fibrinolítico intrapleural y dos presentaban un derrame pleural con características bioquímicas de trasudado. Por lo tanto finalmente se incluyeron 128 pacientes.

De los 128 pacientes, 79 (62%) presentaron engrosamiento pleural residual frente a los 49 pacientes (38%) que no lo tenían.

Posteriormente Jiménez Castro et al¹⁵¹, diseñaron un estudio prospectivo donde se incluyeron durante aproximadamente 9 años, a todos los pacientes con cultivo positivo del líquido pleural, pus en el espacio pleural o exudados pleurales asociados a neumonía. Se excluyeron del estudio a los pacientes con patología pleural previa. Los pacientes se dividieron en dos grupos según si presentaban o no engrosamiento pleural residual. El engrosamiento pleural fue analizado a los 6 meses y fue definido como un engrosamiento igual o superior a 10 mm en la radiografía de tórax posteroanterior.

De los 387 pacientes, 21 fueron excluidos por no firmar el consentimiento informado, 15 por presentar enfermedad pleural previa y 3 por fallecer durante el ingreso hospitalario.

Al final del análisis se incluyeron 348 pacientes, de ellos 48 pacientes (13,79%) presentaron engrosamiento pleural residual, mientras que en los 300 pacientes restantes (86,21%) no se observó dicha complicación.

En ambos estudios se ha tomado como referencia un EPR superior a 10 mm en la radiografía de tórax, sin embargo en el primer estudio es un estudio retrospectivo en el que el EPR se valora como media a los 3,6 meses de seguimiento y tras excluir el 21.5% de los pacientes por no disponer de información radiológica después del tercer mes, así como a los pacientes diagnosticados de sida y a los que fueron tratados con fibrinolíticos, mientras que en la serie de Jiménez Castro et¹⁵¹, los pacientes se incluyen de forma prospectiva, la valoración radiológica se realiza a los 6 meses y no se excluye ningún paciente por no presentar información radiológica.

Al analizar estos mismos datos en nuestros pacientes podemos ver que durante un periodo de estudio prospectivo de unos 12 años, se han recogido 213 pacientes con derrame pleural paraneumónico y empiema. De estos 213 pacientes, se han excluido del análisis estadístico a 55 pacientes por los siguientes motivos: 6 por fallecer en relación con el derrame pleural, 13 fallecieron por otras causas no relacionadas directamente con el derrame pleural, 6 por presentar patología pleuropulmonar de base, 22 fueron pérdidas durante el seguimiento y 8 estaban pendientes de valoración en el momento del análisis. Igual que en el trabajo de Jiménez Castro et al¹⁵¹, no se han excluido los pacientes tratados con fibrinolíticos ni tampoco los diagnosticados de sida, sin embargo si que han habido pérdidas en el seguimiento, pero con un porcentaje inferior al obtenido por Martínez et al¹⁵⁰ (10% respecto al 21%).

De modo que, en nuestros pacientes con derrame pleural paraneumónico y empiema, la proporción de pacientes que presentan EPR en el transcurso evolutivo de la infección y definiendo la presencia de EPR como un

engrosamiento superior a 10 mm en la radiografía de tórax tras 6 meses de control evolutivo fue del 33%.

El porcentaje de engrosamiento pleural residual obtenido en nuestra serie de pacientes se acerca más al obtenido por Jiménez Castro et al¹⁵¹ (14%) que al de Martínez et al¹⁵⁰ (62%), mientras que si recordamos los resultados preliminares de nuestros pacientes en los que se analizaba la presencia de engrosamiento pleural en el momento del alta hospitalaria, el porcentaje obtenido era de 62,5%, resultado que es muy similar al obtenido en la serie de Martínez et al¹⁵⁰.

Lindstrom et al¹⁵⁶ desarrollaron una escala para cuantificar la afectación pleural al ingreso, al alta y a los 3-6 meses de seguimiento de los pacientes con derrame pleural paraneumónico y empiema. La puntuación de la escala, que va de 0 a 9 incluye: a) la cuantificación del engrosamiento pleural desde un engrosamiento inferior a 0.5 cm hasta un engrosamiento > 1 cm; b) el grado de afectación de la superficie pleural cuantificado desde < 1/4 hasta >1/2 y c) la opacificación de los campos pulmonares cuantificado también como < 1/4 hasta > 1/2.

La puntuación media al ingreso fue próxima a 9, al alta esta puntuación era de casi 6 mientras que en el seguimiento se observó un descenso considerable siendo la puntuación inferior a 3. Estas diferencias desde el ingreso al alta y desde al alta hasta el control posterior fueron significativas ($p < 0.001$). Utilizando esta escala, los autores concluyen que se puede demostrar como derrames pleurales de gran tamaño presentan una evolución radiológica favorable en el seguimiento y como a pesar de mantener

puntuaciones elevadas en el momento del alta, a lo largo del seguimiento el grado de engrosamiento pleural es mínimo y la necesidad de decorticación pleural es prácticamente nula. Sin embargo, en este trabajo no se analizan las variables que pudieran influir en la evolución radiológica de estos pacientes.

Estos resultados ponen de manifiesto que, no sólo la formación del engrosamiento pleural es un proceso dinámico en el que intervienen desde las células mesoteliales hasta los fibroblastos, sino también la resolución de este engrosamiento pleural, ya que sin realizar ninguna intervención exterior salvo el paso del tiempo, la proporción de engrosamiento pleural residual que podemos detectar en los pacientes que han presentado un derrame pleural paraneumónico o empiema es diferente.

Por lo tanto, la valoración de la presencia de engrosamiento pleural residual debe realizarse tras un control evolutivo de 6 meses, ya que un porcentaje no despreciable de pacientes presentan una disminución del engrosamiento pleural fundamentalmente entre los 3 y 6 meses.

Hasta ahora hemos visto que la aparición de engrosamiento pleural en el momento del diagnóstico del derrame pleural paraneumónico, es muy frecuente y que este porcentaje disminuye a medida que pasa el tiempo. Sin embargo en todos los casos existe un porcentaje de pacientes en los que este engrosamiento persiste a pesar del paso del tiempo. Por lo tanto, deben existir factores que influyan en la evolución de los derrames pleurales paraneumónicos y empiemas.

Respecto a los factores que se pueden asociar con el engrosamiento pleural residual, lo primero que se plantea es que sean las características propias de cada paciente las que influyan en la respuesta inflamatoria que tiene lugar en el interior de la cavidad pleural, sin embargo cuando se analizan las características demográficas de los pacientes, observamos que ni la edad ni el sexo de los pacientes se asocian con la presencia de engrosamiento pleural residual a los seis meses de seguimiento.

Por otro lado, tampoco la presencia de comorbilidades asociadas a la infección pleural se relaciona con la persistencia del engrosamiento pleural residual, ya que ni la coexistencia de otras patologías ni la presencia de hábitos tóxicos se relacionan con mayor riesgo de paquipleuritis residual.

Continuando la búsqueda de factores que se asocien con el engrosamiento pleural residual a los seis meses de seguimiento, hemos analizado las características generales de los derrames pleurales como son el tamaño, el resultado del estudio microbiológico del líquido pleural y el tipo de derrame pleural paraneumónico siguiendo la clasificación de Light²⁹.

En este caso, si que hemos encontrado asociaciones significativas entre el engrosamiento pleural residual y los derrames pleurales de mayor tamaño, con cultivo positivo del líquido pleural y mayor grado de complicación según la clasificación de Light.

Estos resultados nos hacen pensar que la aparición de EPR no depende tanto de las características de los pacientes sino de las características propias del líquido pleural que incluyen no sólo el aspecto, el tamaño y el resultado del estudio microbiológico del líquido pleural, sino también los resultados de los

marcadores bioquímicos clásicos incluidos en el estudio de cualquier derrame pleural y más específicamente, los marcadores de actividad inflamatoria que parecen ser los verdaderos responsables de lo ocurrido en el interior de la cavidad pleural.

2. ENGROSAMIENTO PLEURAL Y MARCADORES BIOQUÍMICOS

CLÁSICOS.

Como ya se ha comentado de forma extensa previamente, la evolución del derrame pleural paraneumónico se puede dividir en tres estadios bien definidos desde el punto de vista fisiopatológico pero que se solapan en el tiempo¹⁵⁷. Durante estas fases (exudativa, fibrinopurulenta y organizativa), observamos como de forma progresiva, el recuento de neutrófilos y las concentraciones de LDH en el líquido pleural aumentan, mientras que el pH y la concentración de glucosa son cada vez menores.

De manera que, si observamos que el pH desciende por debajo de 7.20, la glucosa por debajo de 60 mg/dl o la concentración de LDH es tres veces superior al límite de normalidad de la LDH en suero, hemos de sospechar que el derrame pleural paraneumónico se está complicando⁹⁷.

Estos datos ya nos indican como a medida que el derrame pleural evoluciona en el tiempo, la actividad inflamatoria en el interior de la cavidad pleural es mayor.

Las características bioquímicas del líquido pleural han sido ampliamente evaluadas para establecer la actitud terapéutica ante un derrame pleural paraneumónico y empiema en la fase aguda del proceso infeccioso, pudiendo establecer claramente la evolución del proceso infeccioso, pero cuando un paciente presenta un derrame pleural paraneumónico o empiema (igual que ante cualquier otra patología), es también importante poder establecer un pronóstico evolutivo¹⁵⁸.

En el año 2000, la American College of Chest Physicians desarrolló una clasificación para estratificar el pronóstico evolutivo donde las variables incluidas hacían referencia a la anatomía del espacio pleural, la bacteriología y bioquímica del líquido pleural¹⁵⁹. La anatomía del espacio pleural se estratificó en: A₀ si existía mínimo derrame pleural (<10 mm en la proyección de decúbito lateral), A₁ si el derrame pleural era pequeño-moderado (> 10 mm pero < 1/2 hemotórax) y A₂ cuando el derrame pleural ocupa más de 1/2 hemotórax, está loculado o la pleura engrosada. El resultado bacteriológico se clasificó en: B_x cuando el resultado bacteriológico era desconocido, B₀ si el cultivo y el Gram eran negativo, B₁ si el cultivo y el Gram eran positivos y B₂ cuando el líquido era purulento. La bioquímica del líquido se basa en el resultado del pH y se clasifica en: C_x cuando el pH es desconocido, C₀ si el pH es mayor o igual a 7.20 y C₁ si el pH pleural es inferior a 7.20. En los casos en los que el pH no se puede determinar mediante máquina de gasometría, se puede sustituir por la glucosa tomando como punto de corte 60 mg/dl.

Basándose en la clasificación A, B y C se establecen 4 categorías. La categoría 1, incluye los derrames que por su pequeño tamaño no son tributarios de realizar una toracocentesis y por tanto la microbiología y el pH son desconocidos. Estos derrames son derrames de muy bajo riesgo y no requieren drenaje.

En la categoría 2 se incluyen los derrames entre pequeños y moderados, con cultivos y Gram negativos y pH \geq 7.20. Estos derrames son de bajo riesgo y tampoco requieren drenaje.

La categoría 3 incluye los derrames con alguna de las siguientes características: a) derrames de gran tamaño, loculados o con engrosamiento pleural; b) tinción de Gram o cultivo positivo; o c) pH inferior a 7.20 o en su defecto glucosa inferior a 60 mg/dl. El riesgo de mal pronóstico en estos derrames es moderado y requieren colocación de drenaje para su resolución.

La categoría 4 incluye a los derrames purulentos. El riesgo de mal pronóstico de estos derrames es alto y requieren también drenaje pleural.

Al analizar, en nuestros pacientes, los marcadores bioquímicos clásicos del líquido pleural en el momento del diagnóstico del derrame pleural, observamos como la presencia de engrosamiento pleural residual analizada a los seis meses del diagnóstico, se asocia con valores significativamente inferiores de pH y glucosa, junto con concentraciones de LDH y recuento de neutrófilos significativamente superiores en el líquido pleural en el momento del ingreso, que aquellos en los que la radiografía evolutiva se normaliza. Sin embargo, no se encuentran asociaciones estadísticamente significativas con las concentraciones de proteínas en el líquido pleural.

Nuestros resultados se muestran en concordancia con los resultados descritos en los dos estudios previos publicados en los que se analizan también los factores asociados a la presencia de engrosamiento pleural residual.

Martínez et al¹⁵⁰ estudiaron de forma retrospectiva 128 pacientes de los cuales 79 presentaron EPR frente a 49 que no lo presentaron. La presencia de pH inferior a 7.10, glucosa inferior a 40 mg/dl, de LDH superior a 1100 UI/L se asociaron de forma estadísticamente significativa con una mayor incidencia de

EPR. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la aparición de EPR y el recuento de neutrófilos en líquido pleural.

Jiménez Castro et al¹⁵¹ diseñaron un estudio prospectivo incluyendo 348 pacientes. Al analizar las características bioquímicas del líquido pleural, los derrames pleurales con valores de pH inferiores a 7.20, concentraciones de LDH superiores a 1000 UI/L y recuento de leucocitos superiores a $6 \times 10^3/\text{mm}^3$ presentaron una mayor incidencia de EPR. En este caso, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la concentración de glucosa en líquido pleural y la aparición de EPR.

Estudios similares se han realizado en el derrame pleural tuberculoso encontrándose resultados diversos al estudiar la asociación de EPR y las variables bioquímicas del líquido pleural.

Soler et al¹⁴⁴ encontró asociaciones significativas entre la presencia de EPR y las concentraciones de LDH en líquido pleural, mientras que de Pablo et al¹⁴⁷ hallaron que los pacientes con EPR tenían de forma significativa valores más bajos de glucosa y pH y más elevados de lisozima y factor de necrosis tumoral alfa.

Por el contrario, ni Barbas et al¹⁴⁶ ni Ruiz et al¹⁴⁹ pudieron demostrar asociaciones significativas entre la presencia de EPR y las características bioquímicas del líquido pleural.

Al analizar los resultados de los diferentes trabajos que estudian la asociación entre las variables bioquímicas del líquido pleural y la evolución a paquipleuritis destaca que los parámetros bioquímicos más relacionados con la paquipleuritis residual son el pH, la glucosa y la LDH.

De manera que, estos marcadores no sólo son útiles para situarnos en el momento fisiopatológico de la infección pleural¹⁵⁷, estratificar el riesgo de mal pronóstico¹⁵⁹ que nos es de utilidad para tomar la decisión terapéutica más adecuada sino que también nos pueden ayudar a clasificar el pronóstico evolutivo del derrame pleural^{157,159}.

3. ENGROSAMIENTO PLEURAL Y MARCADORES DE ACTIVIDAD NEUTROFÍLICA (INTERLEUQUINA-8, TNF- α Y ELASTASA POLIMORFONUCLEAR).

Como ya se ha desarrollado extensamente en apartados anteriores, durante los procesos infecciosos bacterianos, se produce una intensa respuesta inflamatoria a nivel de la cavidad pleural que condiciona el aumento en la permeabilidad de las células mesoteliales y la liberación de mediadores locales de la inflamación. Esta respuesta localizada en el interior de la cavidad pleural, da lugar a la formación de un líquido pleural con un elevado contenido de células inflamatorias⁴².

En los derrames pleurales infecciosos, la producción y liberación local de los mediadores de la inflamación, representan la primera fase de la respuesta inflamatoria. Las citoquinas liberadas en esta primera fase (IL-8, TNF- α), se comportan como agentes quimiotácticos actuando fundamentalmente sobre los leucocitos polimorfonucleares^{42,50,69-71,160,161}.

Los leucocitos polimorfonucleares tienen un papel clave en la respuesta inmediata del organismo ante la agresión bacteriana^{86,162,163}. Como también se ha comentado previamente, la actividad microbicida de los neutrófilos tiene lugar a través de mecanismos dependientes e independientes del oxígeno. Dentro de los mecanismos independientes del oxígeno, el sistema de las proteasas neutras es uno de los más importantes y especialmente el de la elastasa polimorfonuclear^{95,164-169}.

¿Cómo actúan estos mediadores en la aparición de paquipleuritis?

La aparición de paquipleuritis tras un derrame pleural, es consecuencia del depósito local de fibrina en el espacio pleural, por lo que además de una activación de los mediadores inflamatorios, debe existir una participación del sistema de la fibrinólisis que en último lugar proporcione la fibrina que se acumula en el interior de la cavidad pleural.

Al analizar el comportamiento del sistema de la fibrinólisis en los derrames pleurales infecciosos, se observa como la vía de los marcadores de degradación de la fibrina está bloqueada en los derrames infecciosos y especialmente en los empiemas, lo cual estimularía el depósito de fibrina y por tanto facilitaría la aparición de paquipleuritis.

Trabajos previos realizados por nuestro grupo han observado como en los derrames pleurales exudados, los marcadores de la inhibición de la degradación de la fibrina y que por tanto estimulan el depósito de fibrina (fundamentalmente los PAIs), se correlacionan de forma positiva con el TNF- α , la IL-8 y la elastasa PMN, mientras que los marcadores de degradación de la fibrina (t-PA y D-dímero), se correlaciona de forma negativa con la IL-8 y la elastasa y de forma positiva con el TNF- α , manteniéndose esta asociación en los empiemas¹³¹.

El bloqueo de la degradación de fibrina y su consecuente acumulo en el interior de la cavidad pleural en los derrames pleurales empiemas y paraneumónicos complicados se asocia a unas concentraciones elevadas de los

inhibidores de los activadores del plasminógeno y disminuidas del activador tisular del plasminógeno¹³¹.

La aparición de paquipleuritis en los derrames pleurales tipo empiema y paraneumónico complicado, está favorecido por el bloqueo de la actividad fibrinolítica que desempeñan las elevadas concentraciones de IL-8 y elastasa PMN en estos tipos de derrames.

Así pues, los mediadores de la actividad neutrofílica desempeñan un papel crucial en el depósito de fibrina que condiciona la aparición de paquipleuritis no sólo por la reacción inflamatoria originada en el interior de la cavidad pleural, sino también por la interacción con el sistema de fibrinólisis ocasionando un bloqueo en la degradación de la fibrina.

Estudios previos realizados en líquido pleural, han evidenciado niveles elevados de IL-8 y TNF- α en los derrames pleurales infecciosos^{61,62,71}.

En nuestra serie de pacientes, hemos demostrado como las concentraciones de IL-8 en el líquido pleural aumentan gradualmente desde los derrames pleurales paraneumónicos no complicados hasta los empiemas donde encontramos las concentraciones más elevadas de esta citoquina.

Además, en nuestro estudio, la concentración de IL-8 en el líquido pleural se relaciona de forma significativa con la evolución hacia paquipleuritis a los seis meses de seguimiento de estos derrames pleurales, de manera que a mayor concentración de IL-8 en líquido pleural en el momento del diagnóstico, mayor riesgo de presentar paquipleuritis en la evolución del proceso.

Cuando analizamos las concentraciones de TNF- α en líquido pleural, observamos que al igual que ocurre con la IL-8, las concentraciones de TNF- α , son superiores en los derrames pleurales tipo empiema y paraneumónico complicado que en el resto de derrames pleurales

Como ocurre con la IL-8, los derrames pleurales que evolucionan a paquipleuritis en el control radiológico realizado a los seis meses, son aquellos con concentraciones superiores de TNF- α en el líquido pleural en el momento del diagnóstico.

También hemos demostrado que la concentración de elastasa polimorfonuclear en el líquido pleural aumenta gradualmente a medida que aumenta el grado de complicación del derrame pleural bacteriano de manera que se encuentra en mayor concentración en los derrames pleurales tipo empiema y paraneumónico complicado que en el resto de derrames pleurales estudiados.

Respecto a la evolución a paquipleuritis de los derrames pleurales bacterianos, observamos una asociación positiva entre las concentraciones de elastasa polimorfonuclear en el líquido pleural y un mayor riesgo de paquipleuritis.

Ante los resultados obtenidos, podemos decir que al analizar de forma global todos los derrames pleurales paraneumónicos sin diferenciar los empiemas del resto, que los marcadores de actividad neutrofílica (TNF- α , IL-8 y elastasa polimorfonuclear) se asocian de forma estadísticamente significativa

con la aparición de paquipleuritis en la evolución de los derrames pleurales bacterianos.

Cuando analizamos los empiemas por separado, es decir los derrames pleurales con líquido purulento, se observa que las concentraciones de IL-8 y elastasa polimorfonuclear son significativamente mayores en los derrames pleurales que evolucionan a paquipleuritis a los seis meses de seguimiento respecto a los que presentan una radiografía de tórax normal.

Sin embargo, estas diferencias no se observan para las concentraciones de TNF- α en los derrames pleurales purulentos.

Es decir, si sabemos que un derrame pleural es purulento, conocer el valor de TNF- α en el líquido pleural no nos aporta más información respecto a cual será la evolución de este derrame pleural a los seis meses de seguimiento.

En cambio, si un derrame pleural tiene el líquido de aspecto macroscópico purulento y además tiene concentraciones elevadas de IL-8 y elastasa PMN, el riesgo de que este derrame evolucione a paquipleuritis a los seis meses de seguimiento aumenta.

4. ESTUDIO MULTIVARIANTE Y ENGROSAMIENTO PLEURAL RESIDUAL.

Como ya se ha desarrollado previamente, en el trabajo realizado por Martínez et al¹⁵⁰ se detecta que diversos factores bioquímicos (pH <7.10, glucosa <40 mg/dl, LDH >1000 UI/L), celulares (cantidad mayor de linfocitos en sangre periférica), aspecto purulento del líquido pleural, presencia de un derrame pleural loculado, tiempo en días hasta la normalización del recuento de leucocitos en sangre periférica y la necesidad de colocación de un tubo de drenaje, se asocian de manera estadísticamente significativa con la posterior aparición de engrosamiento pleural residual, sin embargo, tan sólo la presencia de pus en la cavidad pleural ($p < 0,01$) y una concentración de glucosa en líquido pleural inferior a 40 mg/dl ($p < 0,05$) se asocian con un riesgo incrementado para padecer posteriormente una paquipleuritis residual a los 3 meses de seguimiento.

Por otro lado, en el trabajo de Jiménez et al¹⁵¹, de todos los factores estudiados, sólo la presencia de pus en la cavidad pleural ($p = 0,04$), las clases IV y V de la clasificación de Fine ($p < 0,001$), una temperatura superior o igual a 38° C ($p < 0,001$) y el retraso en la resolución del derrame pleural de más de 15 días, ($p < 0,001$) estaban independientemente asociados con la aparición de engrosamiento pleural residual a los seis meses de seguimiento.

En nuestro estudio, cuando se introducen las diferentes variables en el modelo de regresión logística, sólo el aspecto purulento del líquido pleural (OR: 2,536; IC del 95%: 1,102 a 5,838; $p = 0,013$) y la concentración de elastasa

polimorfonuclear en el líquido pleural se asocian de forma independiente con el engrosamiento pleural residual a los seis meses de seguimiento evolutivo ($p=0,012$).

Para realizar el análisis multivariante, hemos agrupado las concentraciones de elastasa en 5 categorías (quintiles) y así poder determinar en que concentraciones se encuentran las asociaciones estadísticamente significativas con el engrosamiento pleural residual a los seis meses de seguimiento.

Al efectuar esta categorización de la elastasa polimorfonuclear, observamos que a mayor concentración de elastasa, mayor asociación con la presencia de paquipleuritis y especialmente entre las categorías tercera (OR: 14,84; IC del 95%: 2,932 a 75,139) y cuarta (OR: 5,878; IC del 95% 1,106 a 31,231).

Por otro lado, cuando se estima el punto de corte de la concentración de la elastasa polimorfonuclear que más discrimina entre los derrames pleurales que evolucionan a paquipleuritis de los que no, obtenemos que este punto de corte se sitúa en una concentración de 1086 UI/L con un IC del 95% de 840 UI/L a 1400 UI/L.

Si utilizamos como discriminante la concentración de elastasa polimorfonuclear de 1000 UI/L y establecemos dos categorías (mayor o menor de 1000UI/L) para la realización del análisis de regresión logística, tenemos que la concentración de elastasa polimorfonuclear continua siendo estadísticamente significativa junto con el aspecto del líquido pleural con un OR: 3.578, IC del 95% 1.521 a 8.418; $p= 0.003$.

En base a nuestros resultados, la presencia de una concentración de elastasa polimorfonuclear superior a 1000 UI/L el líquido pleural obtenido tras la toracocentesis diagnóstica, está 3.5 veces más asociado a paquipleuritis residual a los seis meses de seguimiento que un valor inferior.

Comparando estos resultados con los obtenidos en los trabajos de Martínez et al¹⁵⁰ y Jiménez et al¹⁵¹ vemos que todos ellos, la presencia de un líquido pleural purulento, es decir que se trate de un derrame pleural tipo empiema, se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de presentar posteriormente una paquipleuritis residual tanto a los tres como a los seis meses de seguimiento.

Respecto a la asociación encontrada por Martínez et al¹⁵¹ entre la concentración de glucosa inferior a 40 mg/dl y la presencia de paquipleuritis residual a los tres meses de seguimiento, en nuestro estudio no se encuentra esta asociación, ya que como hemos dicho previamente, al introducir en el análisis el aspecto del líquido pleural, la concentración de glucosa en el líquido pleural ya no aporta más información respecto a la asociación de estas variables con el engrosamiento pleural residual a los seis meses.

Por último, si utilizamos las dos variables que se asocian de forma independiente con la aparición de engrosamiento pleural residual a los seis meses podemos decir que los pacientes con derrame pleural purulento y concentración de elastasa polimorfonuclear en líquido pleural superior a 1000

UI/L, evolucionaran a paquipleuritis residual con una sensibilidad de 0.82, especificidad de 0,52, valor predictivo positivo de 0.46 y valor predictivo negativo de 0.86.

CONCLUSIONES

1. El engrosamiento pleural residual se debe analizar al menos a los seis meses del diagnóstico y se presenta en un tercio de los derrames pleurales paraneumónicos, sin que su presencia dependa de las características de los pacientes sino de las características del propio líquido pleural.
2. Los derrames pleurales que presentan engrosamiento pleural residual son purulentos, tienen concentraciones más bajas de glucosa y pH y superiores de LDH en el líquido pleural.
3. Las concentraciones de IL-8, TNF- α y elastasa polimorfonuclear del líquido pleural son superiores en los derrames que evoluciona a engrosamiento pleural residual indicando una mayor activación de la cascada inflamatoria y de la respuesta neutrofílica en estos derrames.
4. Las concentraciones de glucosa y de TNF- α en el líquido pleural no aportan información adicional más allá de la proporcionada por el aspecto del líquido pleural para predecir la evolución a paquipleuritis residual.
5. La elastasa polimorfonuclear con un punto de corte diagnóstico de 1000 UI/L mejora la predicción de la evolución a paquipleuritis en los derrames pleurales no purulentos.

6. Por tanto, parece deducirse que la actividad neutrofílica en la cavidad pleural no sólo indica el grado de inflamación presente en el momento de la infección aguda sino que también está implicada en la aparición de complicaciones radiológicas en forma de engrosamiento pleural residual en el espacio pleural.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El derrame pleural paraneumónico es una causa frecuente de derrame pleural exudado. En la fisiopatología de los DP paraneumónicos se han implicado mecanismos inflamatorios y de alteración en el equilibrio de la fibrinólisis pleural.

La respuesta inflamatoria pleural, iniciada por el mesotelio, provoca un aumento de la permeabilidad vascular y la liberación de mediadores inflamatorios, que favorecerá la formación de derrame pleural exudado y la invasión del espacio pleural por células inflamatorias. En este proceso tienen un papel importante diferentes citoquinas proinflamatorias, como la IL-8 y el TNF- α , así como productos de la degranulación de los neutrófilos, como la elastasa polimorfonuclear.

El depósito de fibrina en el espacio pleural contribuye a la aparición de los septos y loculaciones que observamos en los derrames pleurales bacterianos.

La presencia de engrosamiento pleural residual está ampliamente estudiada en los derrames pleurales tuberculosos pero ha sido poco estudiada en los derrames pleurales paraneumónicos y empiemas.

OBJETIVOS

En los derrames pleurales paraneumónicos complicados y empiemas, la respuesta inflamatoria inicial desarrollada por las células mesoteliales, se acompaña posteriormente de una importante actividad neutrofílica representada por la liberación de proteasas como la elastasa, así como de una intensa respuesta local de mediadores inflamatorios como la IL-8 y el TNF- α .

En los derrames pleurales infecciosos existe una importante actividad inflamatoria que podría estar relacionada con las complicaciones pleurales que pueden conllevar a la aparición de un engrosamiento pleural residual y esto es lo que nos propusimos estudiar en este trabajo planteando los siguientes objetivos:

1. Describir las características de los pacientes con derrame pleural paraneumónico y empiema así como las características del líquido de los diferentes grupos de derrame pleural.
2. Analizar la proporción de pacientes con derrame pleural paraneumónico y empiema que presentan un engrosamiento pleural residual en la evolución del proceso.
3. Estimar la asociación entre los marcadores bioquímicos clásicos y la presencia de engrosamiento pleural residual en los derrames pleurales paraneumónicos y empiemas.

4. Estimar la asociación entre la presencia de engrosamiento pleural residual y los marcadores de activación neutrofílica (elastasa polimorfonuclear, IL-8, TNF- α), en los derrames pleurales paraneumónicos y empiemas.

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyeron 158 pacientes con derrame pleural paraneumónico y empiema clasificados según los criterios de Light.

Se recogieron las características demográficas y clínicas de cada uno de los pacientes. Se analizó en líquido pleural el resultado del estudio microbiológico y se determinaron en líquido pleural los marcadores bioquímicos habituales (glucosa, proteínas, LDH y pH) y los marcadores inflamatorios y de activación neutrofílica (elastasa, IL-8, TNF- α).

Todos los pacientes fueron controlados durante un mínimo de seis meses tras el diagnóstico y se evaluó en ese momento la presencia de engrosamiento pleural residual mediante estudio radiológico.

Las asociaciones entre las diferentes variables y la presencia de engrosamiento pleural residual se han testado mediante el test chi-cuadrado, test exacto de Fisher, test de t-student y prueba de Mann-Whitney. Para el modelo de regresión logística se ha utilizado el procedimiento backward stepwise bajo el criterio del test de razón de similitud.

RESULTADOS

1. Losempiemas y DP paraneumónicos son más frecuentes en hombres y la edad media de aparición es de 58 años. Los síntomas más frecuentes fueron la fiebre y el dolor torácico. La mayoría de los derrames fueron de tamaño pequeño o moderado y en 55 líquidos de los 158 analizados el cultivo fue positivo. Setenta y tres pacientes necesitaron la colocación de un drenaje pleural y en 43 se asociaron fibrinolíticos, siendo necesario en 7 la realización de drenaje quirúrgico.

2. A los seis meses del seguimiento en 52 pacientes se observó la presencia de engrosamiento pleural residual.

3. Las concentraciones de elastasa polimorfonuclear, IL-8 y TNF- α aumentan gradualmente a medida que aumenta el grado de complicación del derrame pleural.

4. No se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre la aparición de engrosamiento pleural residual y la edad, sexo, presencia de hábitos tóxicos y enfermedades de base.

5. El engrosamiento pleural residual es más frecuente en los empiemas y derrames pleurales paraneumónicos complicados que en el resto, así como en los de mayor tamaño y con cultivo positivo.

6. Los derrames pleurales que evolucionan a paquipleuritis a los seis meses de seguimiento, tienen valores más bajos de pH ($p < 0.001$) y glucosa

($p=0.003$), y superiores recuento de neutrófilos ($p=0.024$), de concentraciones de LDH ($p<0.001$), elastasa polimorfonuclear ($p<0.001$), IL-8 ($p<0.001$) y TNF- α ($p=0.028$).

7. De las diferentes variables analizadas, sólo el aspecto purulento del líquido pleural ($p=0.013$) y la concentración de elastasa polimorfonuclear en el líquido pleural ($p=0.012$) permanecen en el modelo de regresión logística como variables asociadas a la aparición de paquipleuritis residual.

8. El punto de corte de la elastasa polimorfonuclear que mejor discrimina entre los derrames pleurales que evoluciona a paquipleuritis de los que no es se sitúa en 1000 UI/L.

9. La presencia de un derrame pleural purulento o la concentración de elastasa polimorfonuclear superior a 1000 UI/L, indica un mayor riesgo de evolución a paquipleuritis residual.

CONCLUSIONES

1. El engrosamiento pleural residual se debe analizar al menos a los seis meses del diagnóstico y se presenta en un tercio de los derrames pleurales paraneumónicos, sin que su presencia dependa de las características de los pacientes sino de las características del propio líquido pleural.

2. Los derrames pleurales que presentan engrosamiento pleural residual son purulentos, tienen concentraciones más bajas de glucosa y pH y superiores de LDH en el líquido pleural.

3. Las concentraciones de IL-8, TNF- α y elastasa polimorfonuclear del líquido pleural son superiores en los derrames que evoluciona a engrosamiento pleural residual indicando una mayor activación de la cascada inflamatoria y de la respuesta neutrofílica en estos derrames.

4. Las concentraciones de glucosa y de TNF- α en el líquido pleural no aportan información adicional más allá de la proporcionada por el aspecto del líquido pleural para predecir la evolución a paquipleuritis residual.

5. La elastasa polimorfonuclear con un punto de corte diagnóstico de 1000 UI/L mejora la predicción de la evolución a paquipleuritis en los derrames pleurales no purulentos.

6. Por tanto, parece deducirse que la actividad neutrofílica en la cavidad pleural no sólo indica el grado de inflamación presente en el momento de la infección aguda sino que también está implicada en la aparición de complicaciones radiológicas en forma de engrosamiento pleural residual en el espacio pleural.

BIBLIOGRAFÍA

1. Larsen WJ. Human embriology. New York: Churchill Livingstone, 1993
2. Light RW. Pleural diseases. 4rd edition. Baltimore. Williams & Wilkins, 2001.
Chapter 1: Anatomy of the Pleura, pag 1-7.
3. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:184-234.
4. Bryant RE and Salmon ChJ. State-of-the-art. The empyema. *Clinical infectious diseases* 1996; 22:747-64.
5. Antony VB, Mohammed K. Pathophysiology of pleural space infections. *Semin Respir Infect* 1999; 14:9-17.
6. Wang NS. Anatomy of the pleura. *Clin Chest Med* 1998;19:229-240.
7. Wang NS. The regional difference of pleural mesothelial cells in rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:623-633.
8. Kroegel C, Antony VB. Immunobiology of pleural inflammation: potentials implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur Respir J* 1997; 10:2411-2418
9. Antony VB, Sahn SA, Mossman B, et al. Pleural cell biology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1236-1239.
10. Idell S, Zwicb C, Kumar A et al. Pathways of fibrin turnover of human pleural mesothelial cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;7:414-426.
11. Owens MW, Milligan SA, Grisham MB. Nitric oxide synthesis by rat pleural mesothelial cells: induction by growth factor and lipopolysaccharide. *Exp Lung Res* 1995;21:731-742.
12. Gerwin BI, Lechner JF, Reddel RR, et al. Comparison of production of transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor by normal

human mesothelial cells and mesothelioma cell lines. *Cancer Res* 1987;47:6180-6184.

13. Light RW. *Pleural diseases*. 4rd edition. Baltimore. Williams & Wilkins, 2001. Chapter 2: Physiology of the pleural Space, pag 8-20.

14. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 1997;10:219-225.

15. Agostoni E, Zocchi I. Mechanical coupling and liquid exchanges in the pleural space. *Clin Chest Med* 1998;19:241-260.

16. Light RW. Pleural effusion. *N Engl J Med* 2002;346:1971-1977.

17. Light RW. *Pleural diseases*. 4rd edition. Baltimore. Williams & Wilkins, 2001. Chapter 25: Thoracentesis (Diagnostic and Therapeutic) and Pleural Biopsy, pag 358-377.

18. Light RW, McGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-13.

19. Light RW. *Pleural diseases*. 4rd edition. Baltimore. Williams & Wilkins, 2001. Chapter 5: Approach to the Patient, pag 87-95.

20. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997;10:476-481.

21. Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973;132:854-860.

22. Villena V, López-Encuentra A, García-Lujan R, Echave-Sustaeta J, Álvarez CJ. Clinical Implications of Appearance of Pleural Fluid at Thoracentesis. *Chest* 2004;125:156-159.

23. Spriggs AI, Boddington MM. The cytology of effusions: pleural, pericardial and peritoneal and of cerebrospinal fluid. 2nd ed. New York: Grune & Stratton, 1968.
24. Light RW, Ball WC Jr. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 1973;225:257-9.
25. Rodriguez-Panadero F, Lopez Mejias J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions: diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 1988;139:663-7.
26. Sahn SA. The diagnostic value of pleural fluid analysis. *Sem Respir Crit Care Med* 1995; 16:269-78.
27. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1700-8. [Erratum, *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:823].
28. Houston MC. Pleural fluid pH. Diagnostic, therapeutic and prognostic value. *Am J Surgery* 1987;154:333-337.
29. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest* 1995; 108:299-301.
30. Jiménez-Castro D, Díaz G, Pérez-Rodríguez E, Prieto E, Yusen RD. Modification of pleural fluid pH by local anaesthesia. *Chest* 1999;116:399-402.
31. Sahn SA, Good JT. Pleural fluid pH in malignant effusions. *Ann Intern Med* 1988;108:345-349.
32. 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;114:1368-72.

33. Martínez-Moragón E, Aparicio J, Sanchis J, Menéndez R, Rogado MC, Sanchos F. Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration* 1998;65:108-113.
34. Ocaña IM, Martínez-Vázquez JM, Segura RM, et al. Adenosine deaminase in pleural fluids. *Chest* 1983;84:51-53.
35. Ferrer A, Osset J, Alegre J, Suriñach JM, Crespo E, Fernández de Sevilla T. Prospective Clinical and Microbiological Study of Pleural Effusions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:237-241.
36. Ruskin JA, Gurney JW, Thorsen MK et al. Detection of pleural effusion on supine chest radiographs. *AJR* 1987;146:681-683.
37. Alemán C, Alegre J, Armadans LI, et al. The value of chest roentgenography in the diagnosis of pneumothorax after thoracentesis. *Am J Med* 1999;107:340-343.
38. McLoud TC, Flower CRD: Imaging the pleura: Sonography, CT and MR imaging. *AJR* 1991;156:1145-1153.
39. Hirsh JH, Rogers JV, Mack LA. Real-time sonography of pleural opacities. *AJR* 1981;136:297-301.
40. Yang PC, Luh KT, Chang DB et al: Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: Analysis of 320 cases. *AJR* 1992;159:29-33.
41. Levin DL, Klein JS. Imaging Techniques for Pleural Space Infections. *Semin Respir Infect* 1999;14:31-38.
42. Antony VB, Mohammed K. Pathophysiology of pleural Space Infections. *Semin Respir Infect* 1999;14:9-17.

43. Bittleman DB, Erger RA, Casale TB. Cytokines induce selective granulocyte chemotactic responses. *Inflamm Res* 1996; 45:89-95.
44. Matsuwaka A, Yoshinaga M. Sequential generation of cytokines during the initiative phase of inflammation with reference to neutrophils. *Inflamm Res* 1998; 47(Suppl):137-144.
45. Arai KI, Lee F, Miyajima A, Miyatake S, Arai N, Yokota T. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu Rev Biochem* 1990; 59:783-836.
46. Mohhamed KA, Nasreen N, Hardwick J, Logie CS, Patterson CE, Antony VB. Bacterial induction of pleural mesothelial monolayer barrier dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:L119-L125.
47. Dinarello Ch A. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000;118:503-508.
48. Opal SM, DePalo VA. Anti-Inflammatory cytokines. *Chest* 2000;117:1162-1172.
49. Mantovani A, Garlanda C, Introna M, Vecchi A. Regulation of endothelial cell function by pro and anti-inflammatory cytokines. *Transplantation proceedings* 1998;30:4239-4243.
50. Antony VB, Godbey SW, Kunkel SL, Hott JW, Hartman DL, Burdick MD, et al. Recruitment of inflammatory cells to the pleural space. Chemotactic cytokines, IL-8, and monocyte chemotactic peptide-1 in human pleural fluids. *J Immunol* 1993; 151:7216-7223.
51. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF – a primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol* 1989; 7:625-655.

52. Vilcek J, Lee TH. Tumor necrosis factor: new insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J Biol Chem* 1991; 266:7313-7316.
53. Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D et al. Evaluation of ferritin, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha in the differentiation of exudates and transudates in pleural effusions. *Anticancer Res* 1999;19:3607-3612.
54. Xirouchaki N, Bouros D, Karkavitsas N, Siafakas NM. Diagnostic value of interleukin-1 α , interleukin-6 and tumor necrosis factor in pleural effusions. *Chest* 2002;121:815-820.
55. Odeh M, Sabo E, Srugo I, Oliven A. Correlation between polymorphonuclear leukocyte counts and levels of tumor necrosis factor alpha in pleural fluid of patients with parapneumonic effusion. *Lung* 2002;180:265-271.
56. Hua CC, Chang LC, Chen YC et al. Proinflammatory cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and malignant effusions. *Chest* 1999;166:1292-1296.
57. Gürsel G, Gökçora N, Elberg B, Samurkasoglu B, Ekim N. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in pleural fluids. *Tuber Lung Dis* 1995; 76:370-371..
58. Ogawa K, Koga H, Hirakata Y, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. Differential diagnosis of tuberculous pleurisy by measurement of cytokine concentrations in pleural effusion. *Tuber Lung Dis* 1997; 78:29-34.
59. Söderblom T, Nyberg P, Teppo AM, Klockars M, Riska H, Pettersson T. Pleural fluid interferon- γ and tumor necrosis factor- α in tuberculous and rheumatoid pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9:1652-1655.

60. Orphanidou D, Gaga M, Rasidakis A, Dimakou K, Toumbis M, Latsi P, et al. Tumor necrosis factor, interleukin-1 and adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 1996; 90:95-98.
61. Porcel JM, Vives M, Esquerda A. Tumor necrosis factor alpha in pleural fluid. A marker of complicated parapneumonic effusions. *Chest* 2004;125:160-164.
62. Odeh M, Sabo E, Oliven A et al. Role of tumor necrosis factor alpha in the differential diagnosis of parapneumonic effusion. *Int J Infect Dis* 1999;4:38-41.
63. Coker RK, Laurent GJ. Pulmonary fibrosis: cytokines in the balance. *Eur Respir J* 1998;11:1218-1221.
64. Miyazaki Y, Araki K, Vesis C et al. Expresión of a tumor necrosis factor alpha transgene in murine lung causes lymphocytic and fibrosing alveolitis. *J Clin Invest* 1995;96:250-259.
65. Pigues PF, Collart MA, Grau GE et al. Tumor necrosis factor/cachectin plays a key role in bleomycin-induced pneumopathy and fibrosis. *J Exp Med* 1989;170:655-663.
66. Luster A. Mechanisms of disease: chemokines – chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338:436-445.
67. Strieter RM, Standiford TJ, Huffhagle GB, Colletti LM, Lukacs NW, Kunkel SL. “The good, the bad and the ugly”. The role of chemokines in models of human disease. *J Immunol* 1996; 156:3583-3586.
68. Miller EJ, Idell S. Interleukin-8, an important neutrophil chemotaxin in some cases of exudative pleural effusions. *Exper Lung Res* 1993; 19:589-601.

69. Broaddus VC, Hébert CA, Vitangcol RV, Hoeffel JM, Bernstein MS, Boylan AM. Interleukin-8 is a major neutrophil chemotactic factor in pleural liquid of patients with empyema. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:825-830.
70. Antony VB, Hott JW, Kunkel SL, Godbey SW, Burdick MD, Strieter RM. Pleural mesothelial cell expression of C-C (monocyte chemotactic peptide) and C-X-C (Interleukin-8) chemokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12:581-588.
71. Segura RM, Alegre J, Varela E, Martí R, Suriñach JM, Jufresa J, et al. Interleukin-8 and markers of neutrophil degranulation in pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1565-1572.
72. Strieter RM, Lukacs NW, Standiford TJ, Kunkel SL. Cytokines and lung inflammation: mechanisms of neutrophil recruitment to the lung. *Thorax* 1993; 48:765-769.
73. Goodman RB, Wood RG, Martin TR, Hanson-Painton O, Kinasewitz GT. Cytokine-stimulated human mesothelial cells produce chemotactic activity for neutrophils including Nap-1/IL-8. *J Immunol* 1992; 148:457-465.
74. Strieter R, Kunkel SL, Showell HJ et al. Endothelial cell gene expression of a neutrophil chemotactic factor by TNF-alpha, LPS and IL-1 beta. *Science* 1989;243:1567-1469.
75. Standiford TJ, Kunkel SL, Basha MA et al. Interleukin-8 gene expression by a pulmonary epithelial cell line: a model for cytokine networks in the lung. *J Clin Invest* 1990;86:1945-1953.
76. Duque N, Gomez-Guerrero C, Egido J. Interaction of IgA with Fc alpha receptors of human mesangial cells activates transcription factor nuclear factor-

kappa and induces expression and synthesis of monocyte chemoattractant protein-1, IL-8, and INF-inducible protein 10. *J Immunol* 1997;159:3474-3482.

77. Xia m, Qin S, McNamara M et al. Interleukin-8 receptor B immunoreactivity in brain and neuritis plaques of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1997;150:1267-1274.

78. Bazzoni F, Cassatela MA, Rossi F et al. Phagocytosing neutrophils produce and release high amounts of the neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8. *J Exp Med* 1991;173:771-774.

79. Smyth MJ, Zachariae CO, Norihisa Y et al. IL-8 gene expression and production in human peripheral blood lymphocyte subsets. *J Immunol* 1991;146:3815-3823.

80. Peveri P, Walz A, Dewald B et al. A novel neutrophil-activating factor produced by human mononuclear phagocytes. *J Exp Med* 1998;167:1547-1559.

81. Pace E, Gjomarkaj M, Melis M et al. Interleukin-8 induced lymphocyte chemotaxis into the pleural space. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1592-1599.

82. Bagci Ceyhan B, Shogun S, Çelikel T et al. IL-8 in pleural effusion. *Respiratory Medicine* 1996;90:215-221.

83. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980;69:985-986.

84. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 1997;10:1150-1156.

85. Jurado Gámez B. Neumonía y derrame pleural. Manejo terapéutico. *An Med Interna (Madrid)* 1997,14:419-424.

86. Malech ML, Gallis LI. Neutrophils in human diseases. *N Engl J Med* 1987;317:687-694.
87. Goodman RB, Wood RG, Martin TR et al. Cytokine-simulated human mesothelial cells produced chemotactic activity for neutrophils including NAP-1/IL-8. *J Immunol* 1992;148:457-465.
88. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;320:365-376.
89. Cohen SM. Molecular events in the activation of human neutrophils for microbial killing. *Clin Infect Dis* 1994;18(Supl 2):170-179.
90. Borregaard N. The human neutrophil. Function and dysfunction. *Eur J Haematol* 1988;41:401-413.
91. Nauseff WM, Metcalf JA, Root RK. Role of myeloperoxidase in the respiratory burst of human neutrophils. *Blood* 1983;61:483-492.
92. Matheson NR, Wong PS, Travis J. Isolation and properties of human neutrophil myeloperoxidase. *Biochemistry* 1981;20:325-330.
93. Alegre J, Jufresa J, Segura RM et al. Pleural-fluid myeloperoxidase in complicated and noncomplicated parapneumonic pleural effusions. *Eur Respir J* 2002;19:320-325.
94. Alegre J, Jufresa J, Alemán C et al. Pleural-fluid myeloperoxidase as a marker of infectious pleural effusions. *Eur J Intern Med* 2001;12:357-362.
95. Alegre J, Suriñach JM, Varela E et al. Diagnosis accuracy of pleural fluid polymorphonuclear elastase in the differentiation between pyogenic bacterial infectious and non-infectious pleural effusions. *Respiration* 2000;67:426-432.

96. Aleman C, Alegre J, Segura RM et al. Polymorfonuclear elastase in the early diagnosis of complicated pyogenic pleural effusions. *Respiration* 2003 Sep-Oct;70(5):462-7.
97. Light RW, MacGregor MI, Ball WC Jr et al. Diagnostic significance of pleural fluid pH and PCO₂. *Chest* 1973;64:591-596.
98. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-250.
99. Poe RH, Marin MG, Israel RH, Kallay MC. Utility of pleural fluid analysis in predicting tube thoracostomy / decortication in parapneumonic effusion. *Chest* 1991; 100:963-967.
100. Good JT, Taryle DA, Maulitz RM, Kaplan RL, Sahn SA. The diagnostic value of pleural fluid pH. *Chest* 1980; 78:55-59.
101. Potts DE, Taryle DA, Sahn SA. The glucose-pH relationship in parapneumonic effusions. *Arch Intern Med* 1978; 138:1378-1380.
102. Potts DE, Levin DC, Sahn SA. Pleural fluid pH in parapneumonic effusions. *Chest* 1976; 70:328-331.
103. Limthongkul S, Charoenlap P, Nuchprayoon C, Songkhla YN. Diagnostic and prognostic significance of pleural fluid pH and Pco₂ in the exudative phase of parapneumonic effusions. *J Med Assoc Thai* 1983; 66:762-768.
104. Smith JA, Mullerworth MH, Westlate GW et al. Empyema thoracis: 14-year experience in a teaching center. *Ann Thorac Surg* 1991;51:39-42.
105. Light RW. *Pleural diseases*. 4rd edition. Baltimore. Williams & Wilkins, 2001. Chapter 9: Parapneumonic effusions and empyema, pag 151-181.

106. Pine JR, Hollman JL. Elevated pleural fluid pH in *Proteus mirabilis* empyema. Chest 1983;84:109-111.
107. Sahn SA, Taryle DA, Good TJ Jr. Experimental empyema: time course and pathogenesis of pleural fluid acidosis and low pleural fluid glucose. Am Rev Respir Dis 1979;120:355-361.
108. McLoud TC, Flower CD. Imaging the pleura: sonography, CT and MR imaging. AJR Am J Roenttgenol 1991;156:1145-1153.
109. Yang PC, Luh KT, Changg DB et al. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. . AJR Am J Roenttgenol 1992;159:29-33.
110. Himelman RB, callen PW. The prognostic value of loculations in parapneumonic pleural effusions. Chest 1986;90:852-856.
111. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-1754.
112. Teixeira LR, Sasse SA, Villarino MA et al. Antibiotics levels in empyemic pleural fluid. Chest 2000;117:1734-1739.
113. Light RW, Porcel JM. Derrame pleural paraneumónico y empiema. Med Clin (Barc) 2000;115:384-391.
114. Light RW, Rodriguez RM. Management of parapneumonic effusions. Clin Chest Med 1998;19:373-382.

115. Kerr A, Vasudevan VP, Powell S et al. Percutaneous catheter drainage for acute empyema. Improved cure rate using CAT scan, fluoroscopy and pigtail drainage catheters. *NY State J Med* 1991;91:4-7.
116. Silverman SG, Mueller PR, Saini S et al. Thoracic empyema. Management with image-guided catheter drainage. *Radiology* 1988;169:5-9.
117. Bouros D, Schiza S, Patsourakis et al. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusion: a prospective, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:291-295.
118. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Elizalde JJ et al. Intrapleural fibrinolysis with streptokinase as an adjunctive treatment in hemothorax and empyema: a multicenter trial. *Chest* 1996;109:1514-1519.
119. Laisaar T, Puttsepp E, Laisaar V. Early administration of intrapleural streptokinase in the treatment of multiloculated pleural effusions and pleural empyemas. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;44:252-256.
120. Temes RT, Follis F, Kessler RM et al. Intrapleural fibrinolytics in management of empyema thoracis. *Chest* 1996;110:102-106.
121. Moulton JS, Moore PT, Mencini RA. Treatment of loculated pleural effusions with transcatheter intracavitary urokinase. *Am J Roentgenol* 1989;153:941-945.
122. Chin NK, Lim TK. Controlled trial of streptokinase in the treatment of pleural empyema and complicated parapneumonic effusions. *Chest* 1997;111:275-279.

123. Davies RJO, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997;52:416-421.
124. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N et al. Intrapleural urokinase vs normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema: a randomized, double-blind Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:37-42.
125. Lim TK, Chin NK. Empirical treatment with fibrinolysis and early surgery reduces the duration of hospitalization in pleural sepsis. *Eur Respir J* 1999;13:514-518.
126. Maskell N, Davis C, Nunn A et al. U. K. controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005;352:865-874.
127. Meier Ah, Smith B, Raghavan A et al. Rational treatment of empyema in children. *Arch Surg* 2000;135:907-913.
128. Hua CC, Chang LC, Chen YC et al. Proinflammatory cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and malignant pleural effusions. *Chest* 1999;116:1292-1296.
129. Idell S, Girard W, Koenig KB et al. Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:137-194.
130. Idell S, Zwieb C, Kumar A et al. Pathways of fibrin turnover of human pleural mesothelial cells in vitro. *Am J Cell Mol Biol* 1992;7:414-426.
131. Aleman C, Alegre J, Monasterio J et al. Association between inflammatory mediators and the fibrinolysis system in infectious pleural effusions. *Clinical Science* 2003;105:601-607.

132. Cassina PC, Hauser M, Hillejan L et al. Video-assisted thoracoscopy in the treatment of pleural empyema: stage-based management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:234-238.
133. Blackmore CC, Black WC, Dallas RV et al. Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule. *Acad Radiol* 1996;3:103-109.
134. Moskowitz H, Platt RT, Schachar R et al. Roentgen visualization of minute pleural effusion. *Radiology* 1973;109:33-35.
135. Müller NL. Imaging of pleural. State of the art. *Radiology* 1993;186:297-309.
136. Pugatch RD, Spirn PW. Radiology of the pleura. *Clin Chest Med* 1985;6:17-32.
137. Lipscomb DJ, Flower CDR, Hadfield JW. Ultrasound of the pleura: an assessment of its clinical value. *Clin Radiol* 1981;32:289-290.
138. Stark DD, Federle MP, Goodman PC et al. Differentiating lung abscess and empyema: radiography and computed tomography. *ARJ* 1983;141:163-167.
139. Waite RJ, Cabornneau RJ, Balikian JP et al. Parietal pleural changes in empyema: Appearances at CT. *Radiology* 1990;175:145-150.
140. Aquino SL, Webb WR, Gushiken BJ. Pleural exudates and transudates: diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiology* 1994;92:803-808.
141. Davis SD, Hensheke CI, Yankelevitz DF et al. MR imaging of pleural effusions. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:192-198.
142. Himelman RB, Kallen PW. The prognostic value of loculations in parapneumonic pleural effusions. *Chest* 1986;90:852-856.

143. Light RW. Pleural diseases. 4rd edition. Baltimore. Williams & Wilkins, 2001. Chapter 3: Radiographic Examinations, pag. 21-41.
144. Soler JJ, Gil Suay V, Cordero P et al. Engrosamiento pleural en el derrame pleural tuberculoso. Factores asociados. Arch Bronconemol 1995;31:157-161.
145. Haro M, Ruiz Manzano J, Morera J et al. Factores asociados al engrosamiento pleural en la pleuritis tuberculosa. Análisis de 99 casos. An Me Intern (Madrid) 1996;13:364-368.
146. Barbas CS, Cukier A, Varvalho CR et al. The relationship between pleural fluid findings and the development of pleural thickening in patients with pleural tuberculosis. Chest 1991;100:1264-1267.
147. De Pablo A, Villena V, Echave-Sustaetta J et al. Are pleural fluid parameters related to the development of residual pleural thickening in tuberculosis? Chest 1997;112:1293-1297.
148. Chan CHS, Arnold M, Chan CY et al. Clinical and pathological features of tuberculous pleural effusion and its long-term consequences. Respiration 1991;58:171-175.
149. Ruiz E, Alegre J, Alemán C et al. Engrosamiento pleural residual en la pleuritis tuberculosa. Factores asociados. Arch Bronconeumol 2000;36:506-509.
150. Martínez MA, Cordero PJ, Cases E et al. Factores predictivos del engrosamiento pleural residual en el derrame pleural metaneumónico. Arch Bronconeumol 1999;35:108-112.
151. Jiménez Castro D, Díaz G, Pérez-Rodríguez E et al. Prognostic features of residual pleural thickening in parapneumonic pleural effusions. Eur Respir J 2003;21:952-955.

152. Iglesias D, Alegre J, Aleman C et al. Metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in exudative pleural effusions. *Eur Respir J*. 2005 Jan;25(1):104-9.
153. Ruiz E, Alemán C, Alegre J et al. Angiogenic factors and angiogenesis inhibitors in exudative pleural effusions. *Lung*. 2005 May-Jun;183(3):185-95.
154. Kleinbaum DG, Klein M, Rihl Prior E. Logistic regression. Springer, 2003.
155. Davies 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;160:1682-1687.
156. Lindstrom ST, Kolbe J. Community acquired parapneumonic thoracic empyema: predictors of outcome. *Respirology* 1999;4:173-179.
157. Andrews NC, Parker EF, Shaw RR et al. Management of nontuberculous empyema. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:935-936.
158. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:75-80.
159. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 2000;118:1158-1171.
160. Baggiolini M, Walz A, Kunkel L. Neutrophil-activating peptide-I/interleukin-8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 1989;84:1045-1049.
161. Rot A, Hub E, Middleton J et al. Some aspects of IL-8 pathophysiology. III: chemokine interaction with endothelial cells. *J Leukoc boil* 1996;59:39-44.
162. Lebrer RI. UCLA conference moderator. Neutrophils and hos defense. *Ann Inttern Med* 1988;109:127-142.

163. Nourshargh S. Mechanisms of neutrophil and eosinophil accumulation in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1993;148 (Supp)1:S60-64.
164. Suriñach JM. Estudio de los marcadores neutrofílicos y de inflamación en el derrame pleural. Tesis doctoral. Barcelona 1996.
165. Castaño JL, Amores C. Elastasa leucocitaria y proteína C reactiva en el diagnóstico del derrame pleural de origen infeccioso. *Química Clínica* 1994;13:184-189.
166. Doping G. He role of neutrophil elastase in chronic inflammation. *Am J Respir Crit Care* 1994;150 (Suppl):114-117.
167. Klech H, Roma G, Knoth E et al. Neutrophil elastase alpha-proteinase inhibitor complexes in pleural effusions. *Kim Wochenschr* 1988;66:346-350.
168. Ottonello L, Dapino P, Dallegri F. Inactivation of alpha-1-proteinase inhibitor by neutrophil metalloproteinases. *Respiration* 1993;60:32-37.
169. Jenne DE. Structure of the azurocidin, proteinase 3 and neutrophil elastase genes. *Am J Resp Crit care Med* 1994;S147-154.