



CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

TESIS DE DOCTORADO

**DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO:
VALOR DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO
DE LA DETERMINACIÓN DE
BIOMARCADORES DE RESPUESTA
INFLAMATORIA EN LÍQUIDO PLEURAL**

Lucía Ferreiro Fernández

**ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA**

SANTIAGO DE COMPOSTELA / LUGO
AÑO 2019





CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

TESIS DE DOCTORADO

**DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO:
VALOR DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO
DE LA DETERMINACIÓN DE
BIOMARCADORES DE RESPUESTA
INFLAMATORIA EN LÍQUIDO PLEURAL**

Fdo _____

Lucía Ferreiro Fernández

**ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA**

SANTIAGO DE COMPOSTELA / LUGO
AÑO 2019





CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Derrame pleural paraneumónico: valor diagnóstico y pronóstico de la determinación de biomarcadores de respuesta inflamatoria en líquido pleural

Dña. Lucía Ferreiro Fernández

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.

En Santiago de Compostela, a 6 de febrero de 2019

Fdo. Lucía Ferreiro





CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

Derrame pleural paraneumónico: valor diagnóstico y pronóstico de la determinación de biomarcadores de respuesta inflamatoria en líquido pleural

D. Luis Guillermo Valdés Cuadrado

INFORMA:

Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por Dña. Lucía Ferreiro Fernández, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, a 6 de febrero de 2019

Fdo. Luis Valdés Cuadrado





A mis padres



Agradecimientos

A Luis Valdés, mi jefe y director de tesis, quien con su experiencia, conocimiento y motivación me orientó en el mundo de la investigación. Por la confianza depositada en mí. Por ser ejemplo de perseverancia y constancia. Por su permanente disponibilidad, por todo el apoyo y esfuerzo sin el cual este trabajo no hubiera sido posible.

A mis compañeros del servicio de Neumología del CHUS, tanto a los que están como a los que ya no están. Por las enseñanzas a lo largo de estos años y sus valiosos consejos. Por el trabajo en equipo. Por su apoyo y colaboración.

A Pachicho y Óscar, por su inestimable ayuda con el análisis de datos.

A mis padres, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años.

A mi hermano, por su cariño y motivación constante.

A mi abuela, por los consejos, valores y principios que me ha inculcado.

A Rafa, por su amor, paciencia y apoyo incondicional.

A Lara y Carmen, por su amistad y los momentos compartidos. A Adriana y Nuria, por su ayuda y compañía durante las interminables tardes de base de datos. A mis amigos, por las palabras de ánimo a lo largo de este tiempo de trabajo.

A todos aquellos que directa o indirectamente ayudaron a que este esfuerzo se volviera realidad.



Glosario de abreviaturas

- ABC, área bajo la curva
- ADA, adenosina desaminasa
- ANA, anticuerpos antinucleares
- APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
- Cu/Zn-SOD, cobre-zinc superóxido dismutasa
- DNasa, desoxirribonucleasa
- DE, desviación estándar
- DP, derrame pleural
- DPEM, derrame pleural exudado miscelánea
- DPI, derrame pleural infeccioso
- DPM, derrame pleural maligno
- DPP, derrame pleural paraneumónico
- DPTB, derrame pleural tuberculoso
- DPTR, derrame pleural trasudativo
- DT, drenaje torácico
- IL, interleuquina
- IP, infección pleural
- LDH, lactato deshidrogenasa
- LP, líquido pleural
- MIST, Multicenter Intrapleural Sepsis Trial
- NAC, neumonía adquirida en la comunidad
- NT-proBNP, N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral
- PCR, proteína C reactiva
- PCT, procalcitonina

-
- PSI, Pneumonia Severity Index
 - SEWS, Standardised Early Warning Score
 - SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome
 - TC, tomografía computarizada
 - TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa
 - t-PA, activador tisular del plasminógeno
 - VATS, cirugía toracoscópica videoasistida



Resumen

Introducción. La incidencia de infección pleural está en aumento. Su diagnóstico puede ser difícil de establecer y el manejo tiene claras implicaciones en la morbimortalidad de los pacientes.

Objetivos. Debido a la rentabilidad diagnóstica y pronóstica de los biomarcadores de respuesta inflamatoria en las neumonías, los objetivos fueron valorar si, además de las determinaciones clásicas en líquido pleural, las mediciones de parámetros inflamatorios como procalcitonina, proteína C reactiva, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, en pacientes con diferentes tipos de derrame, son útiles para diagnosticar los derrames pleurales infecciosos, diferenciar entre los distintos subgrupos de estos, predecir la necesidad de drenaje torácico, e identificar potenciales factores asociados que puedan modificar sus concentraciones en el líquido.

Resultados. Se estudiaron de forma prospectiva 706 pacientes con derrame pleural, de los cuales 177 tenían una infección pleural. Se realizó un análisis de regresión logística para estimar la probabilidad de que el derrame fuera de origen infeccioso, diferenciar entre sus distintos subgrupos y estimar la necesidad de drenaje torácico. Para diagnosticar los derrames pleurales infecciosos, los modelos predictivos construidos utilizaron el número de leucocitos, el porcentaje de segmentados, la proteína C reactiva y la interleuquina-6 en líquido pleural; para diferenciar la infección pleural no complicada de la complicada/empiema se usaron el pH, la lactato deshidrogenasa y la interleuquina 6 en líquido; y para predecir la necesidad de drenaje torácico, los valores del pH y de interleuquina 6 en líquido. Todos los modelos mostraron una capacidad de discriminación mayor que la de cualquiera de las variables utilizadas de manera individual sin que se identificaran factores que modifiquen sus concentraciones en el líquido pleural.

Conclusión. La aplicación de estos modelos predictivos en la práctica clínica para el diagnóstico de infección pleural, diferenciar entre los distintos subgrupos de ésta y establecer la necesidad de drenaje torácico parece justificada.

Palabras clave: derrame pleural, infección pleural, diagnóstico, marcadores inflamatorios, modelos predictivos



Resumo

Introdución. A incidencia da infección pleural está en aumento. O seu diagnóstico pode ser difícil de establecer e o seu manexo ten claras implicacións na morbimortalidade dos pacientes.

Obxectivos. Debido á rentabilidade diagnóstica e pronóstica dos biomarcadores de resposta inflamatoria nas neumonías, os obxectivos foron valorar se, ademais das determinacións clásicas en líquido pleural, as medicións de parámetros inflamatorios como procalcitonina, proteína C reactiva, interleuquina 6 e factor de necrose tumoral alfa, en pacientes con diferentes tipos de derramo, son útiles para diagnosticar os derramos pleurais infecciosos, diferenciar entre os distintos subgrupos destes, predecir a necesidade de drenaxe torácico, e identificar potenciais factores asociados que poidan modificar as súas concentracións no líquido.

Resultados. Estudiáronse de forma prospectiva 706 pacientes con derramo pleural, 177 dos cales tiñan unha infección pleural. Realizouse unha análise de regresión loxística para estimar a probabilidade de que o derramo fose de orixe infecciosa, diferenciar entre os distintos subgrupos e estimar a necesidade de drenaxe torácico. Para diagnosticar os derramos pleurais infecciosos, os modelos predictivos construídos utilizaron o número de leucocitos, a porcentaxe de segmentados, a proteína C reactiva e a interleuquina 6 en líquido pleural; para diferenciar a infección pleural non complicada da complicada/empiema usaron o pH, a lactato deshidrogenasa e a interleuquina-6 en líquido; e para predecir a necesidade de drenaxe torácico, os valores de pH e de interleuquina 6 no líquido. Tódolos modelos mostraron unha capacidade de discriminación maior que a de calquera das variables utilizadas de maneira individual sin que se identificaran factores que modifiquen as súas concentracións no líquido pleural.

Conclusión. A aplicación destes modelos predictivos na práctica clínica para o diagnóstico de infección pleural, diferenciar entre os distintos subgrupos desta e establecer a necesidade de drenaxe torácico parece xustificada.

Palabras chave: derramo pleural, infección pleural, diagnóstico, marcadores inflamatorios, modelos predictivos



Summary

Introduction. The incidence of pleural infection is increasing. Its diagnosis may be difficult to establish, and its management has clear implications for the morbidity and mortality of patients.

Objectives. Due to the diagnostic and prognostic performance of inflammatory biomarkers in pneumonias, the objectives were to assess if, in addition to the classical determinations in pleural fluid, measurements of inflammatory parameters such as procalcitonin, C reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha, in patients with different types of pleural effusion, are useful to diagnose infectious pleural effusions, differentiate between the different subgroups of these, predict the need for thoracic drainage, and identify potential associated factors that may modify their concentration.

Results. 706 patients with pleural effusion were prospectively studied, of which 177 had pleural infection. A logistic regression analysis was carried out to estimate the probability of pleural infection, differentiate between the different subgroups of this and estimate the need for thoracic drainage. To diagnose infectious pleural effusions, the predictive models constructed used the number of leukocytes, the percentage of segmented, the C-reactive protein and the interleukin 6 in pleural fluid; to differentiate uncomplicated pleural infection from complicated/empyema, pH, lactate dehydrogenase and interleukin 6; and to predict the need for thoracic drainage, pH and interleukin 6 values in pleural fluid. All models showed a higher discrimination capacity than any of the variables used individually without identifying factors that modify their concentrations in the pleural fluid.

Conclusion. It seems justified the application of these predictive models in clinical practice for the diagnosis of pleural infection, differentiate between the different subgroups of this and establish the need for thoracic drainage.

Key words: pleural effusion, pleural infection, diagnosis, inflammatory biomarkers, predictive models



Índice

1. Introducción	1
1.1. Definiciones	3
1.2. Epidemiología	4
1.3. Fisiopatología	5
1.4. Bacteriología	8
1.5. Diagnóstico	12
1.5.1. Escalas de gravedad de las neumonías y scores	12
1.5.2. Pruebas de imagen	14
1.5.3. Microbiología	17
1.5.4. Análisis del líquido pleural	18
1.5.5. Biomarcadores alternativos en el líquido pleural	21
1.6. Tratamiento	25
1.6.1. Antibióticos	25
1.6.2. Drenaje torácico	26
1.6.3. Cirugía	35
1.6.4. Nutrición	36
1.6.5. Profilaxis antitrombótica	36
2. Justificación, Hipótesis diagnóstica y Objetivos	40
2.1. Justificación	41
2.2. Hipótesis diagnóstica	45
2.3. Objetivos	45
3. Material y Métodos	47
3.1. Pacientes	49
3.2. Definiciones	49
3.3. Muestras	50
3.4. Obtención de tejido pleural	53
3.5. Drenaje torácico	52
3.6. Base de datos	52
3.7. Análisis estadístico	53

4. Resultados	55
5. Discusión	105
6. Conclusiones	119
7. Referencias bibliográficas	123
8. Anexo	143
8.1. Anexo 1. Comité ético	145
8.2. Anexo 2. Conflicto de intereses	147



1. Introducción





1. Introducción

Un derrame pleural (DP) paraneumónico (DPP) es aquel que se asocia a una neumonía bacteriana, un absceso pulmonar o a bronquiectasias infectadas⁽¹⁾. Si la presentación clínica es la clásica, diagnosticar un DPP no suele ser difícil y la mayoría de los casos se resolverán únicamente con tratamiento antibiótico⁽²⁾. Dean *et al.* demostraron que los pacientes con neumonía y DP en el momento del diagnóstico tienen una mortalidad 260% mayor que los que no lo presentan⁽³⁾. Sin embargo, en otras ocasiones, la identificación precoz de una infección pleural (IP) puede ser compleja⁽⁴⁾, ésta puede ser refractaria al tratamiento antibiótico y requerir un drenaje torácico (DT) e, incluso, tratamiento quirúrgico⁽⁵⁾. Estas situaciones pueden provocar estancias hospitalarias prolongadas⁽⁴⁻⁶⁾ y tasas de mortalidad, en pacientes inmunocomprometidos, de hasta el 30%^(5, 7-9). Hasta la actualidad, no existen predictores clínicos ni radiológicos suficientemente robustos para identificar a los pacientes con neumonía que desarrollarán una IP y que necesitarán tratamientos más invasivos^(4, 10), aunque se han hecho intentos para ello⁽¹¹⁾.

Debido a la carga de la enfermedad y a la variabilidad en su manejo, es necesario avanzar en el conocimiento de la fisiopatología, microbiología, diagnóstico y tratamiento de los DPPs para optimizar el manejo de la IP.

1.1. Definiciones

Alrededor del 50% de los pacientes con neumonía presentan un DP demostrado por ecografía⁽¹²⁾. Los derrames paraneumónicos se clasifican tradicionalmente en no complicados o simples, y complicados⁽¹³⁾. Estos últimos se refieren a aquellos casos en los que se predice un curso clínico complicado y que muy probablemente necesitarán un DT o cirugía. Se estima que suponen el 7% de los pacientes con neumonía⁽¹¹⁾.

El término DPP asume que la infección bacteriana del parénquima pulmonar subyacente es la causa de la formación del derrame. Es posible que en muchos casos sea así, pero se ha visto que en las infecciones del espacio pleu-

ral el patrón microbiológico es distinto al de las neumonías, lo que sugiere una etiología distinta, al menos en un número sustancial de casos. Además, en el estudio MIST2, el 30% de los pacientes con IP no presentaban consolidación pulmonar⁽⁹⁾. Por tanto, como no siempre el derrame es debido a una infección pulmonar subyacente, parece más preciso usar el término IP, se necesite o no drenaje, que el de DPP simple y complicado. En esta revisión se usará el término IP o derrame pleural infeccioso (DPI) para referirse a la infección bacteriana activa del espacio pleural.

El empiema es la presencia de pus en el espacio pleural, independientemente de los resultados bioquímicos y microbiológicos del líquido pleural (LP). Hay que tener en cuenta que solamente el aspecto puede no ser suficiente para diagnosticar un empiema, ya que derrames como los quilotórax o pseudoquilotórax pueden tener una apariencia similar. Al margen de las determinaciones bioquímicas que se puedan realizar, la centrifugación del líquido es útil para diferenciarlos. Si el sobrenadante es claro, el líquido corresponderá a un empiema pero si, por el contrario, permanece turbio, corresponderá a un quilotórax/pseudoquilotórax.

1.2. Epidemiología

La IP afecta a todas las edades, aunque es más frecuente en niños⁽¹⁴⁾ y ancianos⁽⁸⁾, y se ha demostrado que su incidencia ha aumentado en las últimas décadas^(4, 8, 15). En Estados Unidos, durante el periodo 1996-2008 la tasa de hospitalización por empiema se duplicó (de 3.04 a 5.98/100000 habitantes), afectando a todos los grupos de edad⁽⁸⁾. A este aumento de la prevalencia de la IP pueden contribuir factores como la mayor conciencia clínica de la enfermedad, la mayor utilización de la ultrasonografía torácica y la tomografía computarizada (TC), el uso más extendido de la vacuna antineumocócica conjugada (con un potencial fenómeno de reemplazo ya que, cada vez en mayor medida, algunos serotipos no cubiertos por la vacuna son los responsables de la enfermedad)⁽¹⁶⁾ y la existencia de una población más envejecida y vulnerable con mayor número de enfermedades crónicas.

La IP es más frecuente en hombres y su incidencia es más elevada si hay antecedentes de enolismo, diabetes mellitus, artritis reumatoide y enfermedad pulmonar crónica⁽¹⁷⁾. Además, la IP por anaerobios se asocia con una mala higiene bucodental y a situaciones en las que existen más probabilidades de broncoaspiración (convulsiones, reflujo gastroesofágico, abuso de alcohol o toma de fármacos sedantes, entre otros)⁽¹⁸⁾.

1.3. Fisiopatología

En la evolución del DPI se distinguen tres fases. En la primera o fase exudativa, la formación del LP es consecuencia del aumento de la permeabilidad de los capilares de la pleura visceral, con fuga de líquido intersticial pulmonar en respuesta a la inflamación parenquimatosa subyacente. Se produce la migración de neutrófilos activados junto a la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, como interleuquina (IL) 6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que provocan roturas intercelulares de las células mesoteliales y facilitan la acumulación de LP⁽¹⁹⁾ (**Figura 1**)⁽²⁰⁾. En esta fase, el DP no muestra datos bioquímicos ni microbiológicos de infección (DP no complicado) y, en la mayoría de los casos, se resolverá con un antibiótico adecuado para la neumonía subyacente.

No se sabe con certeza cuáles son las razones por las que se produce la invasión bacteriana del espacio pleural. Por una parte, el *Streptococcus pneumoniae* puede llegar al espacio pleural desde el parénquima pulmonar, provocando la respuesta de las células inflamatorias y la liberación de citoquinas⁽²¹⁾. Sin embargo, también es posible que la IP surja sin consolidación pulmonar subyacente y que los gérmenes lleguen a la cavidad pleural por otra vía (p. ej., hematógena).

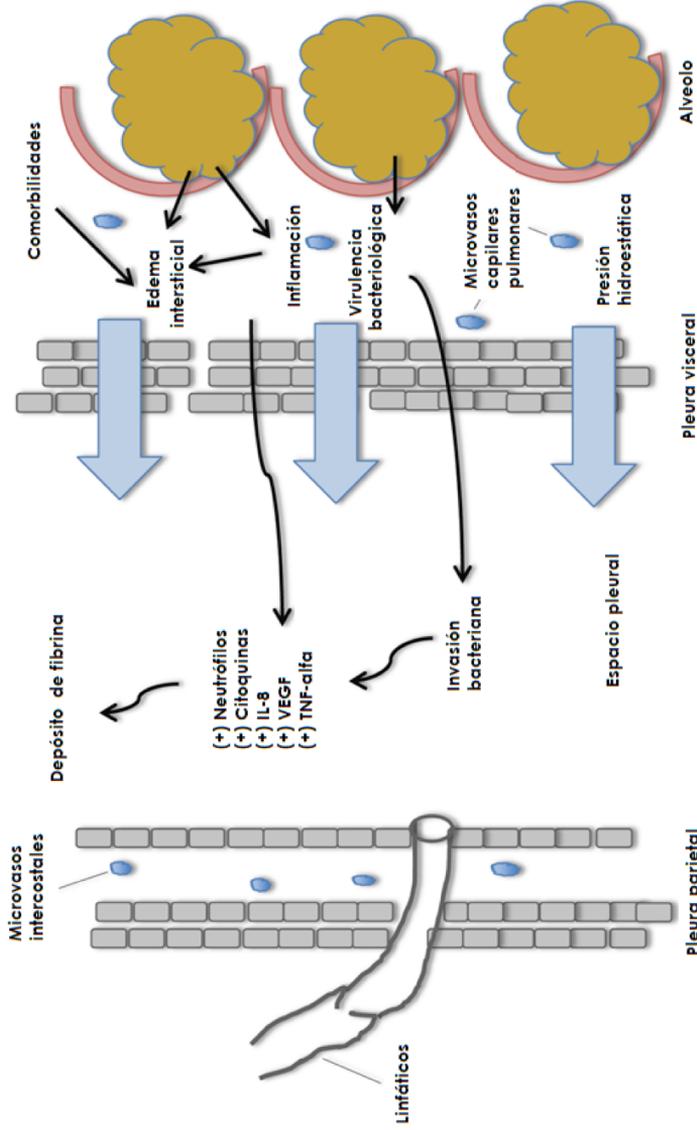
Con la multiplicación de las bacterias en el espacio pleural se producen una serie de cambios clínicos y cambios bioquímicos en el LP que se asocian con el comienzo de la segunda fase (fibrinopurulenta). El metabolismo bacteriano por una parte, y la actividad fagocítica de los neutrófilos por otra, con-

ducen a la producción de ácido láctico y dióxido de carbono, lo que conlleva una disminución de la concentración de glucosa y pH en el LP⁽²²⁾, parámetros utilizados como marcadores bioquímicos de IP complicada⁽⁴⁾. En esta fase se produce una activación proinflamatoria y profibrótica. La respuesta inflamatoria local se amplifica por la presencia de diversas citoquinas, que estimulan la quimiotaxis de neutrófilos y fibroblastos⁽²³⁾. Por otro lado, existe un aumento de los inhibidores de la fibrinólisis (entre ellos el inhibidor del activador del plasminógeno tisular), con el consiguiente aumento de la formación de fibrina en el espacio pleural. En las últimas etapas de esta fase es posible observar un LP con apariencia de empiema debido a la presencia de productos de degradación celular y restos bacterianos.

Este proceso puede progresar a la última fase (organizativa), en la que se constituye una capa de fibrosis sobre ambas superficies pleurales debido a una infiltración fibroblástica, y se forman septos densos de fibrina en el espacio pleural que limitan la expansión pulmonar. El manejo en esta fase es extremadamente difícil y suele ser necesario recurrir a una intervención quirúrgica^(24,25).

El aspecto, características bioquímicas y cultivo del DP pueden variar en cada una de las fases evolutivas del DPI. Los cambios fisiopatológicos que tienen lugar en el espacio pleural hacen que, desde un punto de vista clínico, hablemos de DPI simple, que se resolverá con tratamiento antibiótico, o de DPI complicado/empiema, que necesitará un DT o cirugía para su resolución. En la **Figura 2** se observan estas características de acuerdo a las fases del DPI.

Figura 1. El esquema demuestra los mecanismos de desarrollo del derrame pleural en las neumonías. La infección bacteriana inicial causa una reacción inflamatoria local produciendo un aumento de la permeabilidad microvascular capilar y una rápida salida de líquido con células inflamatorias al espacio pleural. Comorbilidades como la insuficiencia cardíaca también pueden contribuir al edema intersticial. [Modificado de McCauley *et al.* (20)].



IL-8, interleuquina 8; TNF- α , factor α de necrosis tumoral; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular

Figura 2. Fisiopatología, aspecto, parámetros diagnósticos y microbiología del derrame pleural infeccioso [modificado de Ferreiro *et al.*⁽²⁾].

Fisiopatología	Aspecto	Bioquímica	Microbiología
DAÑO PLEURAL Inflamación inicial Quimiotaxis neutrófilos ↑ permeabilidad vascular y pleural (por citoquinas, p.e., VEGF) Aumento de la acumulación de líquido	DERRAME PLEURAL SIMPLE Líquido libre	pH >7.20 Glucosa >60 mg/dL LDH <1000 UI/L	No gérmenes presentes
INFLAMACIÓN CONTINUA Y TRANSLOCACIÓN BACTERIANA (mediada por citoquinas, p.e., IL-8, TNF-α, TGF-β) Activación cascada de coagulación Aumento del depósito de fibrina pleural y remodelado de la fibrina Baja regulación de las vías fibrinolíticas locales			
ACUMULACIÓN DE BACTERIAS Y CÉLULAS DE DESECHO INFLAMATORIAS Quimiotaxis fibroblastos Formación de una pleura gruesa organizada	DERRAME PLEURAL COMPLICADO Líquido más turbio +/- septos fibrosos y loculaciones	pH <7.20 Glucosa <60 mg/dL LDH >1000 UI/L	Posiblemente gérmenes presentes
	EMPIEMA Pus		

1.4. Bacteriología de la infección pleural

El conocimiento de la bacteriología de la IP es un aspecto relevante para el clínico, ya que es clave a la hora de tomar decisiones. Instaurar un tratamiento antibiótico empírico inadecuado es un predictor independiente de mortalidad⁽²⁶⁾.

En la mayoría de los casos las bacterias se extienden desde la infección pulmonar subyacente, a través de la pleura visceral, hasta el espacio pleural. Sin embargo, como ya se mencionó, ésta puede ser una visión simplista ya que las neumonías y las infecciones de la cavidad pleural tienen patrones bacteriológicos distintos, al menos en un número sustancial de pacientes. Estas diferencias podrían deberse a que el espacio pleural posee distinta acidez y grado de oxigenación que el pulmón ventilado, lo que favorece la invasión por ciertos microorganismos más que por otros⁽²⁷⁾.

El estudio MIST1 demostró que el 52% de las infecciones del espacio pleural adquiridas en la comunidad son por *Streptococcus spp*, el 20% por anaerobios, el 10% por *Staphylococcus aureus* y el 9% por gérmenes Gram negativos⁽⁵⁾. Si la infección es adquirida en el hospital, el 35% se deben a *Staphylococcus aureus* (10% de cuyas cepas son resistentes a la meticilina), el 23% a gérmenes Gram negativos, el 18% a *Streptococcus spp*, el 12% a enterococos y el 8% a anaerobios⁽⁵⁾ (**Figura 3**). Otros estudios han demostrado un patrón bacteriológico similar^(9, 18, 26, 28-31) (**Tabla 1**).

Factores como la edad, el área geográfica, la flora orofaríngea o determinadas enfermedades subyacentes pueden influir en la bacteriología de la IP. Así, en los niños es mucho más frecuente la infección por *Streptococcus pneumoniae* (más del 85%) y *Streptococcus pyogenes*⁽³²⁾. En Asia, *Klebsiella pneumoniae* causa más del 25% de las IPs^(28, 29), mientras que en otras áreas tiene una presencia testimonial. *Streptococcus viridans* son un grupo de bacterias anaerobias comensales de la orofaringe; son los gérmenes que con mayor frecuencia causan IP adquirida en la comunidad sin causar habitualmente neumonías⁽⁵⁾. La infección por *Klebsiella pneumoniae* parece más frecuente en pacientes diabéticos⁽²⁹⁾ y en el empiema bacteriano espontáneo asociado a la cirrosis hepática, donde los gérmenes no son los habituales de una IP, sino que están más relacionados con las infecciones del tracto gastrointestinal⁽³³⁾.

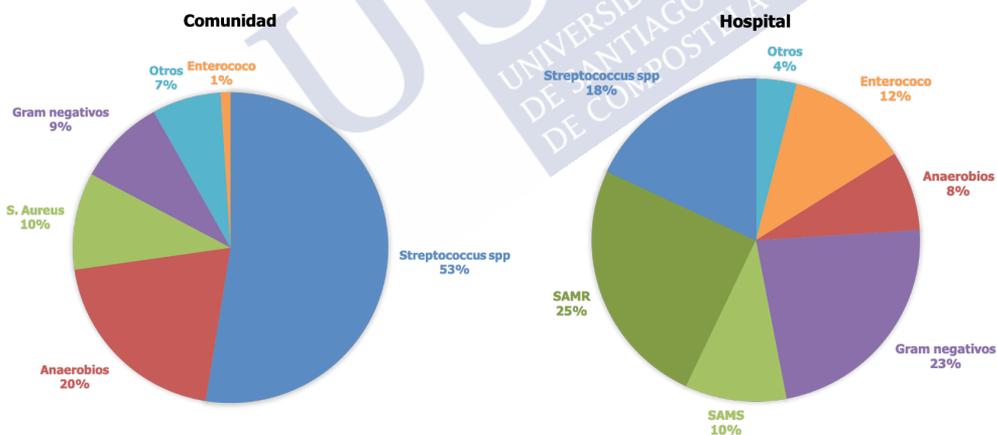
Otros aspectos a considerar son el aumento de las infecciones neumocócicas en los últimos años^(34, 35) y las IPs polimicrobianas. La vacuna neumocócica conjugada 7-valente cubre siete serotipos del *Streptococcus pneumoniae* y diversos estudios han sugerido que los programas de vacunación generalizados podrían haber causado un fenómeno de reemplazo por el que los serotipos no cubiertos por la vacuna serían en mayor medida los responsables de la enfermedad. De este modo, en Utah los serotipos no vacunales provocaban el 62% de los empiemas neumocócicos pediátricos antes de la introducción de la vacuna conjugada neumocócica 7-valente, mientras que en el año 2007 los serotipos no vacunales fueron responsables de hasta el 98%⁽³⁶⁾. Está por ver

si tras la introducción de las vacunas conjugadas 13 y 23-valente se producen nuevos cambios en las tasas de IP.

Mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos se ha observado que muchos casos de IP son polimicrobianos, al poner de manifiesto gérmenes anaerobios difícilmente observables por el cultivo rutinario del LP, con las consecuencias que esto puede tener para instaurar un tratamiento antibiótico empírico. Una asociación frecuente es la de *Streptococcus viridans* y anaerobios⁽³⁷⁾.

El DPI por hongos se produce generalmente en situaciones de inmunosupresión, presencia de comorbilidades o iatrogenia, y tiene una elevada mortalidad⁽³⁸⁾. Los gérmenes *atípicos*, virus, protozoos y parásitos raramente causan IP^(26, 39).

Figura 3. Microbiología de la infección pleural adquirida en la comunidad y en el hospital⁽²⁶⁾. [Figura de elaboración propia].



SAMS, *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina; SAMR, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

Tabla 1. Bacteriología de la infección pleural en distintas series [modificado de Corcoran et al.⁽³⁷⁾].

	Maskell et al.⁽²⁶⁾	Lin et al.⁽²⁸⁾	Rahman et al.⁽⁹⁾	Meyer et al.⁽¹⁸⁾	Chen et al.⁽²⁹⁾	Marks et al.⁽³⁰⁾	Porcel et al.⁽³¹⁾
Año	2006	2010	2011	2011	2000	2012	2014
País	Reino Unido	Taiwan	Reino Unido	Dinamarca	Taiwan	Reino Unido	España
Número de cultivos positivos	396	169	97	291	163	406	184
<i>Staphylococcus aureus</i>	14%	-	16%	18%	6%	16%	10%
Anaerobios	18%	-	7%	17%	27%	6%	7%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19%	-	25%	7%	4%	10%	14%
<i>Staphylococcus viridans</i>	21%	18%	21%	25%	28%	4%	26%
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	-	-	1%	4%	-	-
<i>Enterobacteriaceae</i>	9%	-	9%	12%	34%	6%	14%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	24%	-	-	24%	-	-
<i>Enterococcus spp</i>	3%	-	-	4%	1%	3%	-
<i>Pseudomonas spp</i>	2%	-	-	2%	2%	4%	4%

-, no aportado

1.5. Diagnóstico

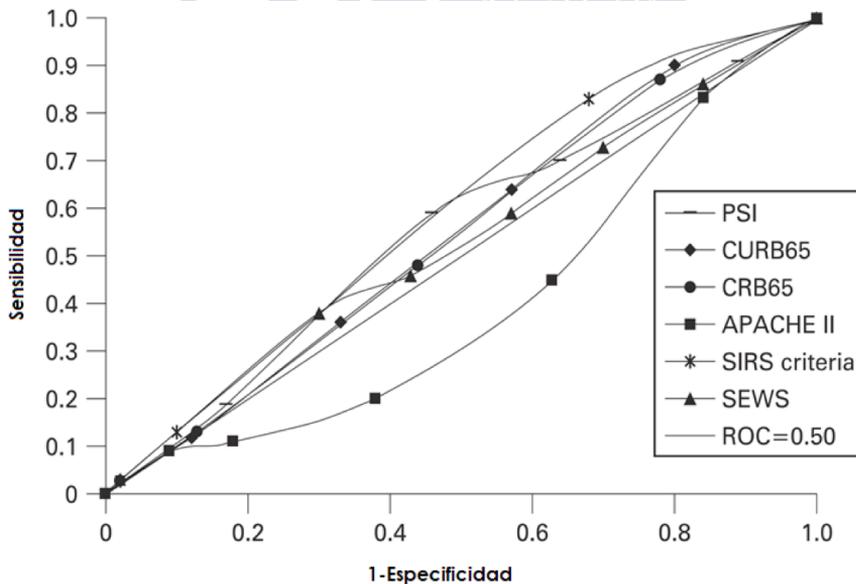
Diagnosticar un DPI no es difícil si la presentación es la clásica, ya que la clínica es similar a la de las neumonías⁽⁴⁰⁾. La mala respuesta al tratamiento de una neumonía puede indicar la presencia de una complicación del tipo DPI o empiema⁽⁴¹⁾. Sin embargo, sospechar una IP puede tener sus dificultades por diferentes razones: los síntomas son en ocasiones inespecíficos y no hay evidencia de consolidación en la radiografía de tórax⁽⁴⁾, los hemocultivos solamente son positivos en el 14% de los casos⁽²⁶⁾, el cultivo del LP es negativo en más del 40% de las ocasiones⁽⁵⁾ y, a veces, los gérmenes responsables son poco habituales y requieren de técnicas de microbiología molecular para identificarlos⁽²⁶⁾. Aunque las fases evolutivas de un DPI están bien establecidas⁽⁴⁰⁾, no hay datos clínicos ni radiológicos que identifiquen con precisión a los pacientes que desarrollarán un DPI complicado/empiema. Como los empiemas se diagnostican fácilmente por su aspecto, la dificultad radica en detectar, lo antes posible, qué pacientes con un DPI no purulento tienen un DPI complicado, es decir, requieren un DT.

1.5.1. Escalas de gravedad de las neumonías y scores

Las escalas de gravedad de las neumonías^(41, 42) se han utilizado para predecir la mortalidad a los 30 días del ingreso, pero no para valorar la posibilidad de desarrollar un DPI complicado/empiema. Chalmers *et al.*⁽¹¹⁾ demostraron la incapacidad, tanto de estas escalas como de los scores genéricos de sepsis [APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), SEWS (Standardised Early Warning Score) y SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)], para predecir el desarrollo de un DPI complicado/empiema. Sin embargo, un análisis de regresión logística multivariable identificó una serie de factores que se asociaron independientemente al desarrollo de un DPI complicado/empiema: albúmina <30 g/L, Na <130 mmol/L, plaquetas >400000/ μ L, proteína C reactiva (PCR) >100 mg/L y antecedentes de enolismo o abuso de drogas por vía parenteral (**Figura 4**)⁽¹¹⁾. En otro estudio, Falguera *et al.* demostraron que cinco características basales independientes podrían predecir el desarrollo de un DPI complicado/empiema [edad <60 años, alcoholismo, dolor pleurítico, taquicardia (>100 latidos/minuto) y leucocitosis (>15000 células/mm³)]⁽⁴³⁾.

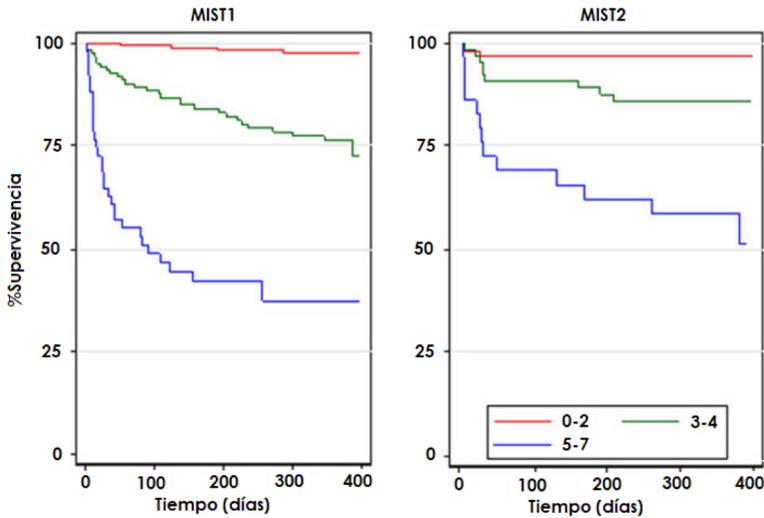
Rahman *et al.* desarrollaron una puntuación de riesgo clínico, denominada RAPID [*renal, age, purulence, infection source* (comunidad u hospital), and *dietary factors* (albúmina)], que se ha validado para identificar a pacientes con IP y alto riesgo de muerte con el fin de implantar la mejor estrategia de manejo. En base a esta puntuación se definen grupos de bajo, medio y alto riesgo de mala evolución. La *odds ratio* de mortalidad a los 3 meses en los grupos de medio y alto riesgo, usando como referencia a los de bajo riesgo, fue de 24.4 y 192.4, respectivamente, por lo que este sistema permite estratificar el riesgo de los pacientes con IP en el momento de su presentación⁽⁴⁴⁾. Además, la duración de la hospitalización se asoció a un aumento de la puntuación RAPID. Para una puntuación de 0-2 la mediana de hospitalización fue de 7 días (rango intercuartil 6-13) y para una puntuación mayor de 5 fue de 15 días (rango intercuartil 9-28, $p = 0.08$) (Figura 5).

Figura 4. Análisis de las curvas de las características operativas del receptor (ROC) para la puntuación del riesgo y predicción de derrame complicado y de empiema. [modificado de Chalmers *et al.*⁽¹¹⁾].



APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II); **CRB65** (confusión de inicio reciente, frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min, presión arterial sistólica <90 mm Hg y/o presión arterial diastólica <60 mm Hg y edad >65 años); **CURB65** (confusión de inicio reciente, urea >7 mmol/L, frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min, presión arterial sistólica <90 mm Hg y/o presión arterial diastólica <60 mm Hg y edad >65 años); **SEWS**, (standardised early warning score); **SIRS**, (systemic inflammatory response syndrome)

Figura 5. Curvas de supervivencia para las cohortes MIST⁽⁵⁾ y MIST⁽⁹⁾ de acuerdo al sistema de puntuación RAPID (*renal, age, purulence, infection source and dietary factors*) [modificado de Rahman *et al.*⁽⁴⁴⁾].

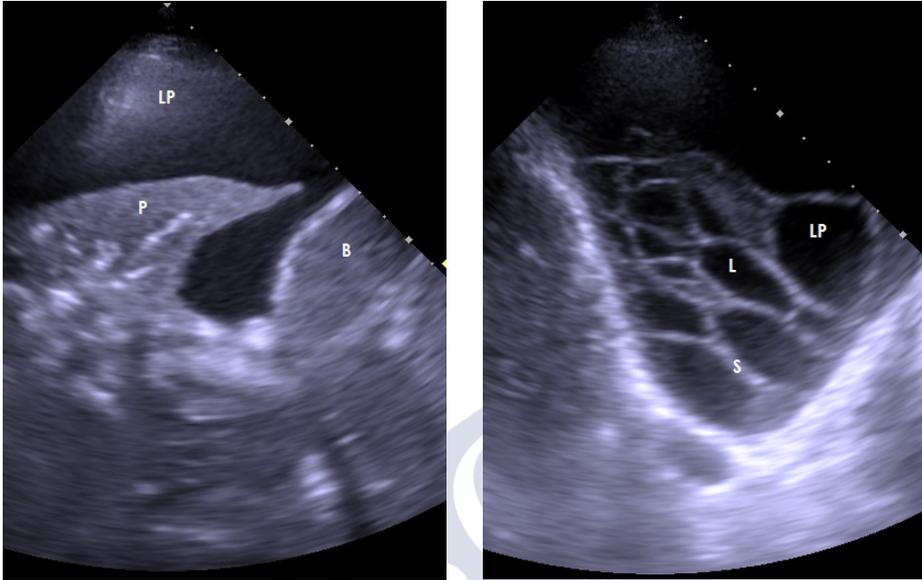


1.5.2. Pruebas de imagen

La radiografía, la ecografía y la TC de tórax pueden proporcionar información sobre el tamaño, la extensión y la naturaleza del DP. Cantidades de LP >200-250 mL suelen apreciarse en la radiografía de tórax, y puede sospecharse que el derrame está loculado (complicado) si la opacificación del espacio pleural es fija y no cambia con los efectos gravitacionales del cambio de posición.

La ecografía torácica es una exploración más sensible que la radiografía para detectar derrames pequeños, establece la ecogenicidad del LP, identifica loculaciones y septos, estima el volumen y la profundidad del DP, diferencia entre LP y consolidación subyacente o atelectasia, mejora el rendimiento de la toracocentesis y disminuye el riesgo de complicaciones en comparación con el uso conjunto de exploración física y radiografía de tórax⁽⁴⁵⁾. La presencia de septos en la ecografía sugiere un DP complicado (**Figura 6**), y la hiperecogenicidad se asocia con la presencia de pus en la cavidad pleural.

Figura 6. A) Derrame pleural anecoico. B) Derrame pleural con múltiples septos y tabicaciones [Figuras de elaboración propia].



B, bazo; L, loculación; LP, líquido pleural; P, pulmón; S, septo.

La TC es la técnica de imagen en la que mejor se visualiza la pleura, excepto para la detección de septos. Ofrece la posibilidad de reconstruir imágenes, determinar loculaciones y observar si existen lesiones en el pulmón subyacente. Además, permite diferenciar entre un absceso pulmonar periférico y una IP loculada a través del signo *split pleura*⁽⁴⁶⁾. Este signo corresponde al realce de ambas capas pleurales que están aumentadas en espesor y separadas por un líquido que se asocia al empiema (**Figura 7**). En un estudio retrospectivo reciente, Porcel *et al.* desarrollaron y validaron un sistema de puntuación basado en la TC para identificar aquellos DPLs que requieren DT. Los hallazgos radiológicos incluidos en la escala fueron: realce de la pleura tras la administración de contraste (3 puntos), aumento de atenuación de la grasa extrapleural (1 punto), presencia de microburbujas en la pleura (1 punto), y volumen de LP ≥ 400 mL (1 punto). Una puntuación total ≥ 4 reveló: sensibilidad 84%, especificidad 75%, exactitud diagnóstica 81% y área bajo la curva ROC 0.829, para identificar DPLs que requieren drenaje. La conclusión del estudio fue que este

sistema de puntuación puede permitir a los clínicos predecir la necesidad de DT con una buena precisión diagnóstica⁽⁴⁷⁾.

La ecografía, al estar libre de radiaciones y ser fácilmente accesible a la cabecera del paciente, debería ser la técnica de primera elección en la evaluación de un DP. En un estudio reciente, la ecografía pleural demostró una mayor rentabilidad para el diagnóstico de los DPs complicados que la radiografía y la TC (**Tabla 2**)⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, la TC puede ser de elección si concurren algunas circunstancias: mala calidad de la imagen ecográfica (como en casos de obesidad o de enfisema subcutáneo) y sospecha de DP maligno o de IP con otra patología asociada (rotura esofágica, fístula broncopleural, etc.).

Figura 7. La TC con contraste muestra tres lóculos de empiema (1, 2 y 3), los ángulos de implantación obtusos (flecha negra) y el realce de las pleuras parietal (cabeza de flecha) y visceral (flecha blanca). [Figura de elaboración propia].

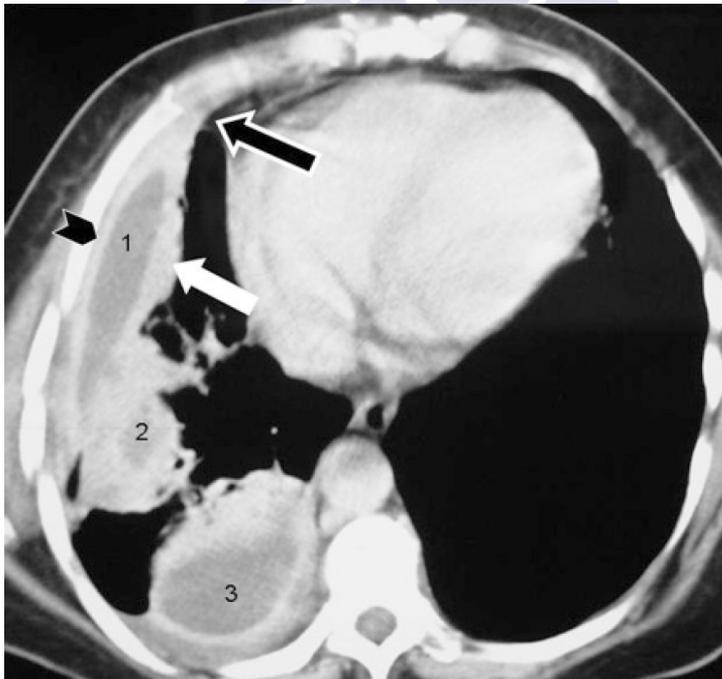


Tabla 2. Rentabilidad de los test diagnósticos (ecografía torácica, tomografía computarizada y radiografía de tórax) para el diagnóstico de los derrames pleurales complicados [modificado de Svigals *et al.*⁽⁴⁶⁾].

	Ecografía torácica (n=66)	TC tórax (n=66)	Rx tórax (n=66)
Sensibilidad % (95% CI)	69.2 (48.2%-85.7%)	76.9 (56.3%-91%)	61.5% (40.6%-79.8%)
Especificidad % (95% CI)	90%* (76.3- 97.2%)	65% (48.3%-79.4%)	60% (43.3%-75.1%)
VPP % (95% CI)	81.8%* (59.7%-94.8%)	58.8% (40.7%-75.3%)	50% (31.9%-68.1%)
VPN % (95% CI)	81.8% (67.3%-91.8%)	81.3% (63.6%-92.8%)	70.6% (52.5%-84.9%)
RVP estimada (95% CI)	6.92* (3.18-28.1)	2.20 (1.42-3.75)	1.54 (0.94-2.63)
RVN estimada (95% CI)	0.34 (0.1- 0.55)	0.36 (0.12-0.66)	0.64 (0.32-1.05)

* $p < 0.05$ con respecto a TC tórax y Rx tórax

RVN, razón de verosimilitud negativa; RVP, razón de verosimilitud positiva; Rx, radiografía; TC, tomografía computarizada; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo

1.5.3. Microbiología

En un paciente con DP y síntomas sugestivos de infección, es obligado analizar el LP bajo control ecográfico⁽⁴⁹⁾. Son pruebas obligatorias la tinción de Gram y el cultivo de LP. Un cultivo positivo del LP es diagnóstico de IP, pero solamente sucede, utilizando métodos estándar, en el 58% de los casos⁽²⁶⁾. Esto significa que la microbiología no sirve para descartar IP y que en una proporción elevada de pacientes hay que iniciar una pauta antibiótica empírica. Por lo tanto, mejorar el rendimiento diagnóstico de la microbiología del LP debe constituir una prioridad. Para ello se han aplicado técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (reacción en cadena de polimerasa bacteriana) con las que se logra que el rendimiento diagnóstico aumente al 74%⁽²⁶⁾. Otro sistema es cultivar el LP en frascos de hemocultivo, además de procesarlo en los tubos convencionales, lo que permite aumentar la proporción de pacientes con un patógeno identificable en un 20.8%⁽⁵⁰⁾. Esta forma de recoger y procesar el LP cuando se sospecha IP se considera por tanto rutinaria en la práctica clínica. También se recomienda hacer hemocultivos ya que aunque solamente sean

positivos en el 14% de los casos⁽²⁶⁾, puede ser la única prueba definitiva en estos pacientes. La mayoría de las muestras positivas lo van a ser a un único organismo aeróbico (62%)⁽²⁶⁾.

1.5.4. Análisis del líquido pleural

El conjunto de sintomatología clínica, exploración física, analítica de sangre y radiografía de tórax suele confirmar la existencia de una neumonía con un DPI asociado. El análisis de las características del LP es el método más fiable para el diagnóstico y para sospechar la presencia de un DPI complicado⁽⁵¹⁾. Por tanto, se recomienda hacer una toracocentesis a todos los pacientes con sospecha de IP si la distancia entre la línea del derrame y la pared torácica en la radiografía de tórax obtenida en decúbito lateral es mayor de 1 cm⁽⁴⁾, o mayor de 2-2.5 cm en una ecografía o TC (DPIs de menor tamaño raramente requerirán un DT)⁽⁵²⁾.

El análisis del LP puede variar en cada una de las fases evolutivas de la infección. Los test a realizar ante la sospecha de un DPI se indican en la **Tabla 3**. Un DPI no complicado es un exudado de aspecto seroso, con predominio de polimorfonucleares, sin datos bioquímicos relevantes y cultivo negativo. En caso de haber recibido previamente antibióticos, el predominio de células nucleadas puede ser linfocitario^(53, 54). No obstante, la verdadera utilidad de las determinaciones bioquímicas del LP es poder detectar, lo antes posible, los DPIs complicados/empiemas. Mientras los empiemas siempre requieren drenaje, la decisión de drenar un DPI no purulento se basa en las características radiológicas (>½ hemitórax, loculaciones y engrosamiento de la pleura parietal), bacteriológicas (cultivo) y bioquímicas (pH <7.15-7.20) del LP^(4, 55). Valores de lactato deshidrogenasa (LDH) >1000 UI/L y glucosa <40-60 mg/dL no mejoran la rentabilidad diagnóstica y solamente se utilizarán si no se puede determinar el pH⁽⁴⁾. Factores como la entrada de aire en la jeringa en la que se obtiene la muestra y restos de heparina o de anestésico local en la misma, pueden alterar los resultados del pH⁽⁵⁶⁾. Además, en las infecciones causadas por *Proteus spp* se pueden secretar enzimas que alcalinizan el LP⁽⁵⁷⁾. Una tercera parte de los

pacientes con un pH pleural inicial >7.15 también pueden necesitar DT e incluso cirugía⁽⁵⁸⁾. Esto se debe, en parte, a la heterogeneidad de las características bioquímicas de los derrames loculados o septados; la distinta fase evolutiva de la cámara pleural puncionada en relación con las loculaciones contiguas, puede dar lugar a valores diferentes de pH. Por tanto, aunque el pH pleural es altamente específico (91.8%) en predecir la necesidad de DT⁽⁵⁹⁾, es menos sensible a la hora de precisar la mortalidad o la eventual necesidad de DT o intervención quirúrgica^(4,60). Otros derrames como los malignos avanzados, tuberculosos, reumatoideos o secundarios a una perforación esofágica pueden cursar con pH bajo. Aunque importantes sociedades científicas aceptan este parámetro para drenar un DP^(4, 55), un análisis retrospectivo ha demostrado que este test, en las IPs no purulentas, no tiene una especificidad absoluta a la hora de establecer la necesidad de DT⁽⁶¹⁾. Es decir, alrededor de un 10% de los pacientes con DPs no complicados son considerados como complicados, lo que da lugar a la colocación de drenajes innecesarios⁽⁶¹⁾. El recuento total de células nucleadas y el porcentaje de polimorfonucleares suelen ser más elevados en los DPs complicados/empiemas que en los no complicados^(54, 62).

Tabla 3. Determinaciones en líquido pleural ante la sospecha de un derrame pleural infeccioso. [Tabla de elaboración propia].

Determinaciones	Características del DPI complicado/empiema	Comentarios
pH	Probable si pH <7.15-7.20	Se debe medir en un analizador de gases sanguíneos Valores bajos reflejan acidosis en el espacio pleural
Glucosa	Probable si <40-60 mg/dL	Se debe al aumento del metabolismo celular
LDH	Probable si >1000 UJ/L	Se debe a la destrucción celular
Proteínas totales	>3 g/dL	
Recuento total y porcentual de células nucleadas	Recuento total elevado con predominio de polimorfonucleares	Alta dispersión de valores al depender de la afectación de la cámara pleural puncionada
PCR	Probable si >100 mg/L, particularmente si se acompaña de pH <7.20 o glucosa <60 mg/dL	Alta especificidad para el diagnóstico de DPI si se asocia a predominio polimorfonuclear
Cultivo del LP	Puede ser positivo	Mayor rentabilidad si se recoge en frascos de hemocultivos
Citología del LP	Negativa	En ocasiones, las características bioquímicas del derrame maligno se asemejan a las de los infecciosos (predominio neutrofilico, pH y glucosa bajos)
ADA	Puede estar elevada Predominio de polimorfonucleares	Linfocitario en el 90% de los casos

ADA, adenosina desaminasa; DP, derrame pleural; LDH, lactato deshidrogenasa; LP, líquido pleural; PCR, proteína C reactiva

1.5.5. Biomarcadores alternativos en el líquido pleural

En los últimos años, se ha evaluado la utilidad de potenciales biomarcadores para el diagnóstico de los DPIs en base a la compleja cascada de reacciones inflamatorias e inmunológicas que tienen lugar en las infecciones bacterianas.

Entre estos nuevos biomarcadores, la PCR es probablemente el parámetro con mayor aplicabilidad práctica a la hora de identificar los DPIs debido a los resultados obtenidos, coste y disponibilidad. Se ha utilizado para diferenciar tanto los DPIs de otras causas de exudados⁽⁶²⁻⁶⁶⁾, como los DPIs no complicados de los complicados^(62, 63, 67-69) (**Tabla 4**). Además, un estudio reciente ha demostrado que valores de PCR en LP >100 mg/L en pacientes con un DPI no purulento contribuyen a la identificación de los DPIs complicados y, por tanto, es un factor predictor para colocar un DT^(58, 62). Otros estudios han mostrado que valores elevados de PCR en LP en combinación con otros parámetros (pH <7.20 o glucosa <60 mg/dL) mejoran la especificidad para el diagnóstico de los DPIs complicados^(62, 68).

Aunque los valores de procalcitonina (PCT) se encuentran elevados en las infecciones bacterianas, existe controversia acerca de las ventajas de su determinación en LP y de su capacidad para el diagnóstico de las IPs. En general, los resultados son subóptimos y no parece que su determinación sea de utilidad diagnóstica en el estudio rutinario de pacientes adultos con un DP unilateral. Tampoco parece que la PCT sea superior a la PCR para identificar DPIs^(63-66, 70, 71) (**Tabla 4**).

La rentabilidad de otros parámetros [TNF- α , IL1- β , IL-6, IL-8, productos del complemento como la forma soluble del C5b-9, enzimas derivadas de los neutrófilos como la elastasa polimorfonuclear y mieloperoxidasa, proteína ligada a lipopolisacáridos, activador del receptor soluble expresado en células mieloides, metaloproteinasas de matriz, 8-isoprostano, cobre-zinc superóxido dismutasas (Cu/Zn-SOD), pentraxina-3 y factor de crecimiento endotelial vascular], se resume en la **Tabla 4**^(63, 67, 72-84).

En definitiva, la presencia de derrames grandes o loculados, la aspiración de un LP purulento, un cultivo de LP positivo, o determinadas características bioquímicas (pH o glucosa bajos, o PCR elevada) son indicadores de la necesidad de colocar un DT. Pero el aspecto más relevante en los DPIs es poder identificar de forma precoz aquellos pacientes con un derrame no purulento que desarrollarán un DPI complicado y que necesitarán un DT. Hasta el momento existe cierto escepticismo acerca de la posibilidad de que un único parámetro (sobre todo sin tener en cuenta datos clínicos, radiológicos o microbiológicos) sea capaz, por sí mismo, de aportar esta información y de cambiar la actual práctica clínica⁽⁸⁵⁾.



Tabla 4. Rentabilidad de los biomarcadores alternativos en el líquido pleural para el diagnóstico de los derrames pleurales infecciosos. [Tabla de elaboración propia].

Parámetro	DPIs vs. otros derrames			DPIs no complicados vs. DPIs complicados/empiemas			Ref		
	Punto de corte	ABC	S (%)	E (%)	Punto de corte	ABC		S (%)	E (%)
PCR	>45 mg/L	0.82	75	75	>100 mg/L	0.81	58	88	61
	>80 mg/L	0.83	49	93	>80 mg/L	0.81	68	75	61
	>3.73 mg/L	0.75	73	73					63
		0.83	54	77					64 ^a
	>46.5 mg/L	0.85	88	67	>80 mg/L	0.79	72	71	65 ^b
				>78.5 mg/L	0.74	84	65	66	
				>83 mg/L	0.69	47	85	67	
				>200 mg/L	0.67	58	81	68 ^b	
Procalcitonina	>0.25 ng/mL	0.57	45	72	>0.5 ng/mL	0.59	33	72	62
	>0.14 ng/mL	0.59	52	67					63
		0.71	67	70					64 ^a
	>0.085 µg/L	0.68	65	68					64 ^{a,b}
	0.18 ng/mL	0.77	69	80					65 ^b
	0.75	67	77					69	
	0.19 ng/mL	0.83	76	81					69 ^b
TNF-α					>80 pg/mL	0.87	78	89	71
IL6	>73 pg/mL	0.70	38	97					73
IL1-β					>16.7 pg/mL	0.88	83	90	74
IL8					>1000 pg/mL	0.87	84	82	66
					>2130 pg/mL	0.85	73	90	76
SC5b-9					>2000 µg/L	0.89	100	75	77
Elastasa polimorfo-nuclear					>3500 µg/L		67	97	78

1.6. Tratamiento

El tratamiento se basa en controlar la infección con el antibiótico apropiado, drenar el DPI complicado/empiema, valorar el uso de fibrinolíticos, otras terapias intrapleurales o las opciones quirúrgicas, llevar a cabo una adecuada nutrición y realizar profilaxis antitrombótica⁽⁸⁶⁾.

1.6.1. Antibióticos

El uso de antibióticos debería basarse en las recomendaciones microbiológicas locales y en los riesgos específicos de cada paciente (p. ej. alergias), e iniciarse de forma empírica y precoz, ajustándose al origen comunitario o nosocomial de la infección, al resultado de los cultivos, al antibiograma y a la actividad del antibiótico en el LP⁽⁸⁷⁾. En las IPs comunitarias la asociación recomendada es amoxicilina-ácido clavulánico en monoterapia o una cefalosporina de tercera generación junto a clindamicina o metronidazol. Las concentraciones en LP de estos antibióticos son superiores al 75% de las que se alcanzan en suero^(87, 88). Si hay alergia a la penicilina, una opción sería la asociación de una quinolona y metronidazol/clindamicina. En las IPs nosocomiales, en las que *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina es muy frecuente⁽²⁶⁾, la pauta empírica debería cubrir este microorganismo y los anaerobios (p. ej. vancomicina/linezolid, penicilina con actividad antipseudomónica, carbapenem o cefalosporina de tercera generación asociados a metronidazol). Los macrólidos no suelen utilizarse de forma rutinaria, ya que aunque las neumonías por *Legionella* o *Mycoplasma pneumoniae* pueden cursar con DP, éste suele ser autolimitado y raramente evoluciona a empiema⁽⁸⁹⁾. Existe poca experiencia sobre la instilación del antibiótico directamente en la cavidad pleural y tampoco se dispone de suficiente información acerca de qué niveles alcanzan los antibióticos administrados por vía parenteral u oral en el LP cuando la pleura está engrosada. Igualmente se desconoce qué actividad antimicrobiana tienen los antibióticos en medios altamente acidóticos. En este sentido se ha observado que, en los empiemas, los niveles de aminoglucósidos son indetectables cuando se administran por vía intravenosa^(90, 91), por lo que no se aconseja su utilización.

1.6.2. Drenaje torácico

Las guías de tres sociedades científicas coinciden en que un LP de aspecto purulento, con tinción de Gram o cultivo positivos, o con pH <7.20 es poco probable que se resuelva sin drenar el espacio pleural de forma precoz^(4, 55, 92). Dos de estas guías también recomiendan drenar el espacio pleural si el DPI ocupa más de la mitad del hemitórax o está loculado^(4, 55).

Las opciones para drenar los DPIs complicados/empiemas son: 1) toracocentesis terapéuticas de repetición; 2) insertar un drenaje torácico; 3) administrar un tratamiento intrapleural a través del catéter torácico [fibrinolíticos, desoxirribonucleasa (DNasa), suero salino, o una combinación de ellos]; 4) pleuroscopia con adhesiolisis y/o decorticación; y 5) toracotomía con decorticación. Las dos últimas opciones engloban el término de manejo quirúrgico de los DPIs complicados/empiemas.

Una revisión Cochrane reciente que incluyó ocho ensayos controlados randomizados (solamente dos en adultos) con un total de 391 pacientes, no encontró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad (*outcome* primario) al comparar el manejo primario quirúrgico y no quirúrgico del empiema pleural⁽⁹³⁾. Sin embargo, hay que reseñar que los datos de mortalidad se limitaron a un único estudio (con muertes en ambos brazos del tratamiento) y, por lo tanto, la calidad de la evidencia se consideró, en el mejor de los casos, moderada.

Toracocentesis terapéutica

Las toracocentesis terapéuticas de repetición son una modalidad de tratamiento utilizada a lo largo del tiempo, pero que no ha despertado mucho interés hasta hace relativamente poco. En cuatro series que incluían un total de 250 pacientes con DPI complicado/empiema se sometió a todos los enfermos a una toracocentesis diaria y se demostró que el 76% de los casos evolucionaron de forma favorable tras una media de tres procedimientos^(17, 94-96). En el estudio más numeroso, que incluía 79 pacientes, de los cuales el 66% tenían un

empiema, se observó que si el volumen de la primera toracocentesis era ≥ 450 mL, el riesgo de fracaso del procedimiento era más elevado⁽⁹⁶⁾. Es decir, esta técnica sería aconsejable realizarla solamente en DPs pequeños o moderados. En las demás situaciones, sería más práctico colocar un DT. Las toracocentesis terapéuticas de repetición podrían utilizarse para administrar tratamientos intrapleurales aunque se necesitan ensayos clínicos para confirmar la verdadera utilidad de este abordaje.

Tubos de tórax

Un tubo de tórax es la forma más frecuente de drenar los DPs complicados/empiemas. Aunque clásicamente la tendencia ha sido la de utilizar tubos de gran calibre (generalmente $>20F$), un estudio prospectivo llevado a cabo en 405 pacientes no encontró diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que fallecieron o necesitaron cirugía torácica en relación al tamaño del tubo de tórax ($<10F$, 21/58 (36%); 10-14F, 75/208 (36%); 15-20F, 28/70 (40%); $>20F$, 30/69 (44%); $p = 0.27$)⁽⁹⁷⁾ (**Tabla 5**). Estos resultados respaldan la hipótesis de que los tubos de pequeño calibre son igual de eficaces que los de mayor calibre. Aunque no hay consenso acerca del calibre del tubo de drenaje a utilizar, las guías de práctica clínica⁽⁴⁾ sugieren que los de pequeño calibre (10-14F) son adecuados para la mayoría de las IPs ya que, además, son más fáciles de colocar y menos dolorosos para el paciente. El DT debe colocarse, en todos los casos, guiado por una prueba de imagen, generalmente ecografía.

Tratamiento intrapleural

Pequeños estudios llevados a cabo a finales del siglo pasado y principios del actual, sugerían que los fibrinolíticos intrapleurales podían ser útiles en el tratamiento de las IPs. Bouros *et al.* en un ensayo doble ciego randomizado de 50 pacientes, compararon estreptoquinasa vs. uroquinasa y hallaron que ambos fármacos aumentaban el volumen de LP drenado⁽⁹⁸⁾. El mismo grupo, en un estudio randomizado doble ciego controlado con placebo (31 pacientes), demostró que la administración de uroquinasa intrapleural mejoraba el drenaje del LP (970 vs. 280 mL; $p < 0.001$) y reducía la necesidad de cirugía⁽⁹⁹⁾. En otro

pequeño estudio randomizado (44 pacientes), la estreptoquinasa intrapleural demostró reducir la necesidad de cirugía (45% vs. 9%; $p = 0.02$)⁽¹⁰⁰⁾. Aunque los resultados eran alentadores, el pequeño número de pacientes incluidos no descartaba que pudiera tratarse de un hecho casual y, para algunos, el valor de la estreptoquinasa intrapleural seguía sin estar probado⁽¹⁰¹⁾.

Este optimismo inicial en la eficacia potencial de los fibrinolíticos intrapleurales en los DPls disminuyó tras conocerse los resultados del *Multicenter Intrapleural Sepsis Trial* (MIST1). Este estudio incluyó 430 pacientes con IP (80% tenían empiema) que se randomizaron a recibir estreptoquinasa o suero salino (placebo) a través de un DT⁽⁵⁾. Tres meses después de la randomización no se observó beneficio de la estreptoquinasa en términos de tasa de cirugía (16% y 14%, respectivamente) o muerte (16% y 14%, respectivamente; valores de p no significativa en ambos casos). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria (13 días vs. 12 días; $p = 0.16$). Los efectos adversos graves fueron más frecuentes en el brazo de la estreptoquinasa, aunque sin diferencias significativas (7% vs. 3%; $p = 0.08$). La conclusión final fue que debería evitarse el uso de estreptoquinasa intrapleural en los DPls.

Por otra parte, en un pequeño estudio con solamente 9 pacientes (6 con empiema), Simpson *et al.* probaron que la DNasa era capaz de reducir la viscosidad del pus y aceleraba su drenaje⁽¹⁰²⁾. Con la hipótesis de que la estreptoquinasa no era el fibrinolítico apropiado, o bien que usar solamente fibrinolíticos era insuficiente, se puso en marcha un nuevo ensayo multicéntrico llamado MIST2⁽⁹⁾. Este estudio randomizó 210 pacientes con IP complicada (la mitad aproximadamente con líquido macroscópicamente purulento) a uno de los siguientes cuatro brazos de tratamiento administrados a través de un DT (tamaño de los tubos <15F en más del 80% de los casos): activador tisular del plasminógeno (t-PA) más placebo, DNasa más placebo, t-PA más DNasa y doble placebo. La combinación t-PA y DNasa logró una reducción significativamente superior de la opacidad pleural en la radiografía de tórax a los siete días de la randomización que cualquiera de las otras opciones de tratamiento (**Figura 8**,

Figura 9). Esta asociación logró también una disminución significativa de la necesidad de cirugía (4%), en comparación con los grupos que recibieron t-PA (6%), DNasa (39%) y placebo (16%). La mortalidad a los tres meses no difirió significativamente entre los grupos.

Aunque ambos estudios, MIST1 y MIST2, no mostraron ventajas convincentes de los fibrinolíticos frente a placebo (excepto cuando se combinaban con DNasa), dos metaanálisis de siete y diez ensayos controlados randomizados^(103, 104) que incluían los estudios MIST1 y MIST2^(5, 9, 99, 100, 105-110), aunque demostraron heterogeneidad en los resultados, sugirieron que el tratamiento con fibrinolíticos solos es potencialmente efectivo en reducir la necesidad de cirugía (*odds ratio* = 0.24 en el estudio más reciente⁽¹⁰⁴⁾) (**Tabla 6**). Un ensayo prospectivo randomizado ha comparado el uso de uroquinasa vs. t-PA intrapleural en 99 pacientes con IP (34% empiemas). El resultado fue favorable al uso de uroquinasa, sobre todo en los DPLs complicados no purulentos (tasa de éxito del 95.8% en el grupo de uroquinasa y 80.4% en el de t-PA), necesitando cirugía solamente un 3% de los pacientes⁽¹¹¹⁾. Los beneficios de la combinación t-PA y DNasa han sido confirmados por otros estudios. La suma de ocho series con un total de 505 pacientes con IP (47.5% con empiema) demuestra que, con esta combinación terapéutica, en el 91% de los casos no es necesario recurrir a la cirugía, siendo la tasa de sangrado pleural no fatal del 3.4%^(9, 112-118). En definitiva, en la actualidad sigue existiendo controversia acerca del uso sistemático de fibrinolíticos en el manejo de los DPLs complicados⁽¹¹⁹⁾. Las guías actuales recomiendan utilizar los fibrinolíticos de forma precoz cuando hay loculaciones en la cavidad pleural (resistentes al DT) y ante un empiema. No hay suficiente evidencia para recomendar un fármaco sobre el otro, ni acuerdo sobre la dosis a utilizar^(4, 86). Sí se recomienda mantener cerrado el tubo del DT durante unas horas tras la administración del fibrinolítico^(4, 9).

Recientemente un nuevo tratamiento intrapleural parece aportar beneficios en los pacientes con DPLs complicados/empiemas. Consiste en el lavado mecánico de la cavidad pleural, por irrigación o instilación manual de suero salino, a través de un tubo de tórax. En el *Pleural Irrigation Trial* se comparó la

irrigación pleural (bolos de 250 mL de cloruro sódico al 0.9% por gravedad, tres veces al día, durante tres días) a través de un tubo de tórax 12F, frente a solamente la colocación de un DT⁽¹²⁰⁾. Se randomizaron 35 pacientes con IP (40% empiemas) y aquellos que recibieron tratamiento con salino tuvieron una reducción significativamente mayor en el volumen de LP evaluado en una TC a los tres días, que los que recibieron cuidados estándar (32.3% vs. 15.3%; $p = 0.04$), así como menos necesidad de cirugía (11% vs. 47%; $p = 0.03$). No hubo diferencias en la duración de la estancia hospitalaria ni en la mortalidad entre ambos grupos. En un estudio retrospectivo reciente, 23 pacientes con DPI complicado/empiema que se sometieron a lavados pleurales mediante la instilación de solución salina más uroquinasa a través de catéteres torácicos de pequeño calibre se compararon con 39 enfermos que solamente recibieron tratamiento con fibrinolíticos⁽¹²¹⁾. El suero salino intrapleural redujo las dosis necesarias de fibrinolítico (una única dosis de uroquinasa fue suficiente en el 44% vs. 15%; $p = 0.019$), los días de drenaje torácico (2 días vs. 5 días; $p < 0.01$) y la duración de la estancia hospitalaria (6 días vs. 8 días; $p = 0.011$), en comparación con uroquinasa sola. Estos resultados son alentadores pero se necesita un gran ensayo randomizado para evaluar definitivamente la efectividad de este tratamiento que, por otra parte, es seguro, barato y bien tolerado.

Tabla 5. Características de los pacientes de acuerdo al tamaño del calibre del tubo torácico, y el efecto de éste sobre los resultados clínicos primarios y secundarios [modificado de Rahman et al.⁽⁹⁷⁾].

Características	Calibre del tubo, F			p	
	< 10	10-14	15-20		>20
Pacientes (n)	58	208	70	69	
Sexo, n (%)					
Hombres	41 (71)	144 (69)	48 (69)	43 (62)	p = 0.71
Mujeres	17 (29)	64 (31)	22 (31)	26 (38)	p = 0.71
Edad, media (DE)	55 (18)	61 (17)	61 (19)	60 (18)	p = 0.11
Opacificación Rx de tórax por DP (% del hemitórax)	40	30	40	40	p = 0.54
Características LP					
Purulencia, n (%)	42 (72)	164 (79)	58 (83)	65 (94)	p = 0.009
Gram positivo, n (%)	19 (33)	87 (42)	30 (43)	28 (41)	p = 0.63
Cultivo positivo, n (%)	16 (28)	78 (38)	22 (31)	25 (36)	p = 0.49
pH, media (DE)	6.89 (0.29)	6.87 (0.41)	6.82 (0.44)	6.64 (0.75)	p = 0.51
Glucosa (mmol/L), media (DE)	2.1 (2.3)	3.3 (4.1)	2.2 (2.7)	4.3 (4.5)	p = 0.10
LDH (UI/L), mediana (RIQ)	16580 (34700)	9820 (22280)	20400 (28300)	25580 (37550)	p = 0.002
Fuente de infección, n (%)					
Hospital	10 (18)	45 (22)	18 (26)	16 (23)	p = 0.73
Comunidad	47 (82)	163 (78)	52 (74)	53 (77)	p = 0.73
Combinación de cirugía y muerte, n (%)	21/58 (36)	75/208 (36)	28/70 (40)	30/69 (44)	p = 0.27
Muerte al año, n (%)	10/58 (17)	46/208 (22)	18/70 (25)	17/69 (25)	p = 0.67
Cirugía al año, n (%)	11/58 (19)	35/208 (17)	13/70 (19)	13/69 (19)	p = 0.97
Estancia hospital, días (DE)	26 (29)	24 (32)	31 (39)	28 (23)	p = 0.37
FEV ₁ a los 3 meses, L (DE)	2.46 (1.0)	2.16 (0.79)	2.30 (0.88)	2.15 (0.90)	p = 0.32
FVC a los 3 meses, L (DE)	3.30 (1.19)	2.98 (0.98)	3.18 (1.13)	2.84 (1.0)	p = 0.24
Reducción de la anomalía de la Rx de tórax con respecto a la basal a los 3 meses, mediana % hemitórax (RIQ)	90 (77-90)	90 (77-90)	90 (52-90)	90 (77-90)	p = 0.40

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

Figura 8. El área del hemitórax está delineada en el panel A. El área de la opacidad pleural al inicio del estudio (día 1) se muestra en el Panel B y al día 7 en el Panel C. El porcentaje del área ocupada por la opacidad pleural en el día 1 se calculó como el área coloreada en el Panel B dividido por el área del Panel A, multiplicado por 100. El porcentaje correspondiente al día 7 se calculó dividiendo el área coloreada en el Panel C por el área del Panel A, multiplicado por 100. También se calculó el cambio en el porcentaje de área ocupada por la opacidad pleural (resultado primario) entre los días 1 y 7. [Reproducido con permiso de Rahman *et al*⁽⁹⁾, Copyright Massachusetts Medical Society].

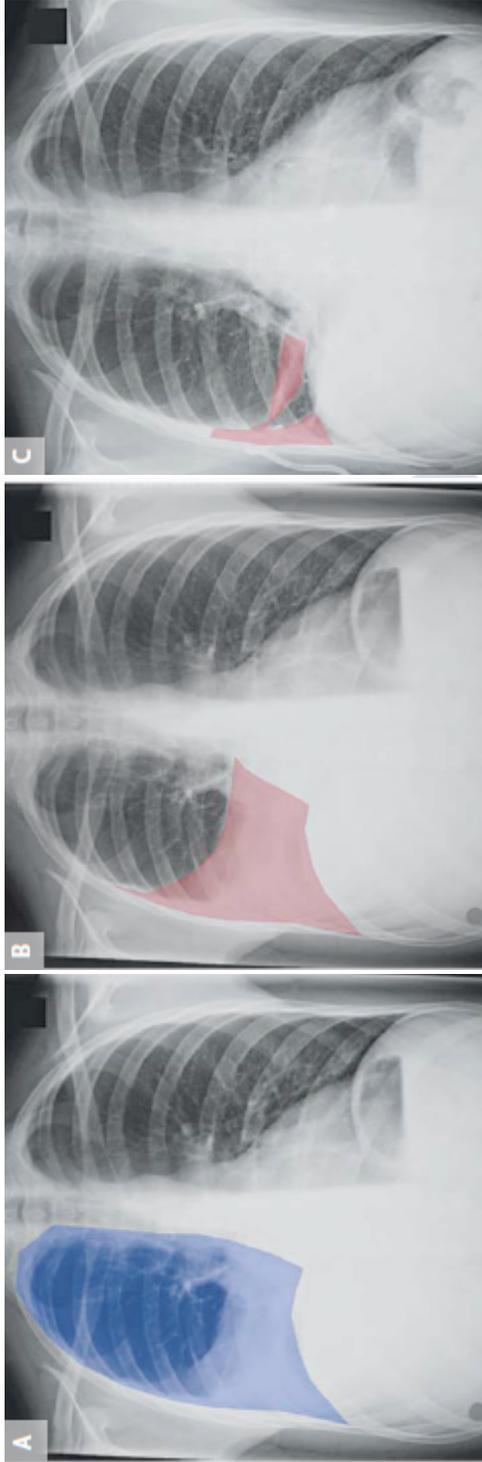


Figura 9. Cambio en el área del líquido pleural en la radiografía de tórax en el día 7 vs. día 1, de acuerdo al grupo del estudio [modificado de Rahman *et al.*^[9]].

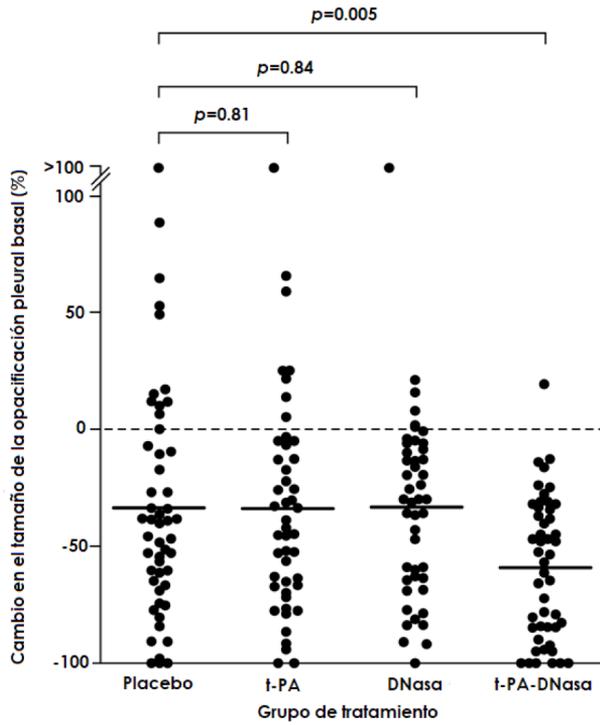


Tabla 6. Tratamiento fibrinolítico intrapleural. Características de los ensayos controlados con placebo [modificado de Janda y Swinston⁽¹⁰³⁾ y Nie *et al.*⁽¹⁰⁴⁾].

Referencia	País	Pacientes incluidos	Tipo de DPI incluido	Imagen ^a	Tamaño drenaje	Tratamiento	Mortalidad (%)		Tasa de cirugía (%)	
							Tto	Pbo	Tto	Pbo
Maskell <i>et al.</i> ⁽⁵⁾	Reino Unido	454	DPI complicado y E	Rx	12-20F	Estreptoquinasa 250000 Uj; 1 dosis/12 horas, 3 días	15.5	14	15.5	14.5
Rahman <i>et al.</i> ⁽⁹⁾	Reino Unido	210	DPI complicado y E	Rx	<15F	Alteplasa y DNasa 10 mg + 5 mg; 1 dosis/12 h, 3 días	8	4	4	16
Bouros <i>et al.</i> ⁽⁹⁹⁾	Grecia	31	DPI complicado y E	ET, TC	28-32F	Uroquinasa 100000 Uj; 1 dosis/24 h, 3 días	0	0	13	38
Davies <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁵⁾	Reino Unido	24	DPI complicado y E	Rx, ET, TC	14F	Estreptoquinasa 250000 Uj; 1 dosis/24 h, 3 días	0	0	0	25
Tuncozgur <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁶⁾	Turquía	49	E estadio II ^b	Rx, ET, TC	24-36F	Uroquinasa 100000 Uj; 1 dosis/24 h, 3 días	0	0	29	60
Diacon <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁰⁾	Sudáfrica	53	DPI complicado y E	Rx, ET	24-28F	Estreptoquinasa 250000 Uj; 1 dosis/24 h, 7 días	4.5	4.5	14	45.5
Misthos <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁷⁾	Grecia	127	E	Rx, ET	28-32F	Estreptoquinasa 250000 Uj; 1 dosis/24 h, 3 días	1.7	4.2	12.3	32.9
Thomson <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁸⁾	Reino Unido	58 (niños)	E	ET	No aportado	Uroquinasa 40000 Uj; 1 dosis/12 h, 3 días	0	0	2	3
Singh <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁹⁾	India	40 (niños)		ET		Estreptoquinasa 15000 Uj/kg/24 h, 3 días	0	0	0	0
Thommi <i>et al.</i> ⁽¹¹⁰⁾	Estados Unidos	68	DPI y E	Rx, TC	14-28 F	Alteplasa 25 mg; 1 dosis/12 horas, 3 días	0	0	3	29

DNasa, desoxirribonucleasa; DPI, derrame pleural infeccioso; E, empiema; ET, ecografía torácica; F, French; N.S., no significativo; Pbo, placebo; Rx, radiografía; TC, tomografía computarizada; Tto, grupo de tratamiento;

^a: modalidad de imagen utilizada para evaluar los derrames pleurales

^b: definido por la American Thoracic Society

1.6.3. Cirugía

En pacientes con IP es necesario recurrir a la cirugía cuando el tratamiento médico ha fracasado, y en las presentaciones tardías con empiemas altamente organizados que muestran una marcada fibrosis pleural^(5, 9, 25). Aunque clásicamente se estima que el número de pacientes con IP que pueden necesitar recurrir a la cirugía es del 30%⁽¹²²⁾, la práctica es muy variable y en algunos centros ese porcentaje es mucho menor (alrededor del 3-5%)^(5, 9). Dos aspectos relevantes son, por una parte, establecer cuándo un tratamiento médico ha fracasado y, por otra, cuáles son los riesgos del procedimiento quirúrgico. Estos últimos dependen de factores individuales propios de cada paciente. La opción quirúrgica habrá que considerarla cuando haya signos continuados de sepsis a pesar de un tratamiento antibiótico y drenaje pleural adecuados tras un periodo de 5-7 días^(4, 25, 86). El hallazgo de un LP purulento, por sí mismo, o de loculaciones, no son signos predictivos de necesidad de cirugía⁽⁵⁾.

Existen varias opciones quirúrgicas: cirugía toracoscópica videoasistida (VATS), drenaje torácico abierto, o toracotomía y decorticación. Aunque la VATS se utilizó en un principio para realizar desbridamientos pleurales⁽¹²³⁾, en la actualidad se usa para realizar decorticaciones en los empiemas crónicos, con mejores resultados cuando se hace de forma precoz⁽¹²⁴⁾. La tasa global de éxito sobrepasa el 85%⁽²⁵⁾.

La técnica quirúrgica que durante años constituyó la piedra angular del tratamiento del empiema fue la decorticación abierta. Sin embargo, un metaanálisis sugiere que la VATS es superior en términos de morbilidad postoperatoria, complicaciones y duración de la estancia hospitalaria, y equivalente en lo que se refiere a resolución de la enfermedad⁽¹²⁵⁾. Otras ventajas de la VATS son que es posible realizarla con anestesia epidural o bloqueo paravertebral⁽¹²⁶⁾ y que es accesible a personas de más edad que probablemente no tolerarían una toracotomía abierta⁽¹²⁷⁾. Además, algunos trabajos observacionales sugieren que en pacientes con IP el desbridamiento solo, puede lograr resultados similares a la decorticación pleural⁽¹²⁸⁾.

Dos ensayos prospectivos randomizados en pacientes con IP compararon la VATS vs. drenaje pleural más fibrinolíticos (sin DNasa)^(129, 130). En ambos estudios la duración de la estancia hospitalaria fue menor en el brazo de la VATS y, en el segundo estudio, la necesidad de decorticación fue mayor en el grupo de drenaje pleural más fibrinolíticos (37% vs. 17%, $p < 0.05$).

Hasta el momento, la cirugía precoz en el tratamiento de la IP no ha demostrado ventajas en términos de mortalidad ni morbilidad grave en ningún ensayo⁽¹³¹⁾, por lo que no parece indicada como tratamiento de primera línea. Además, no está exenta de complicaciones, como las neuralgias intercostales. El papel de la decorticación por toracotomía en el empiema es cada vez menor, en relación directa con las ventajas descritas de la VATS⁽¹²⁵⁾, y suele reservarse para aquellos casos en los que fallan los procedimientos menos invasivos.

1.6.4. Nutrición

La malnutrición es un determinante de evolución desfavorable en el empiema pleural, que pocas veces se tiene en consideración. Se ha demostrado que niveles bajos de albúmina sérica, ya sea como resultado de una nutrición deficiente o de una infección crónica, son predictores de resultados negativos en pacientes con IP⁽¹³²⁾. Por tanto, a estos pacientes debería proporcionárseles, desde el momento del diagnóstico, un adecuado soporte nutricional, incluyendo alimentación enteral suplementaria.

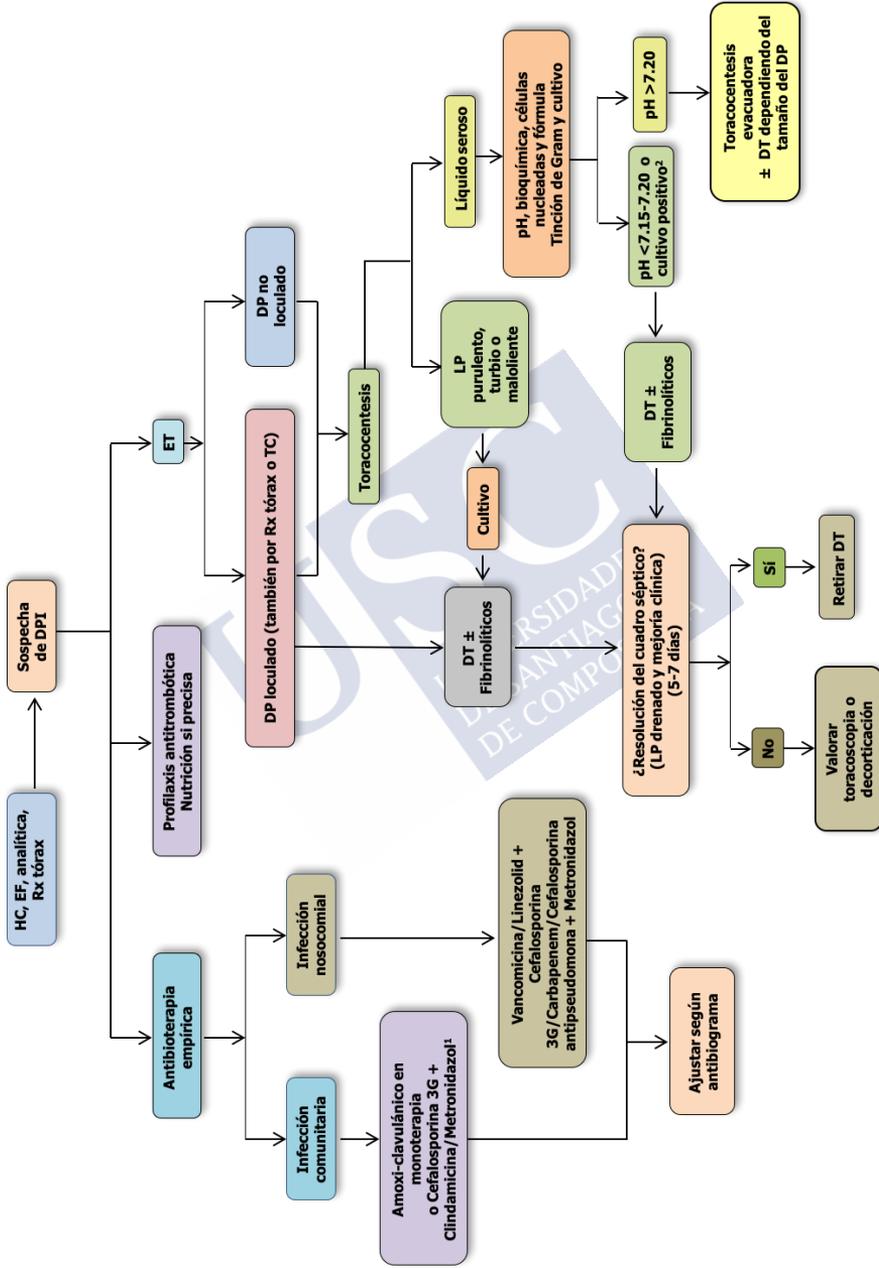
1.6.5. Profilaxis antitrombótica

Todos los pacientes ingresados por neumonía y/o DPI tienen un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad tromboembólica venosa, por lo que deberían recibir profilaxis con heparina de bajo peso molecular, si no existe contraindicación⁽⁴⁾.

La incidencia y mortalidad del DPI aumenta en todo el mundo y en todos los grupos de edad. Aunque relacionada con la neumonía, existe poca co-

relación entre los microorganismos que se encuentran en el espacio pleural y los responsables de las infecciones del parénquima pulmonar, lo que sugiere que la infección primaria pleural es más frecuente de lo que se piensa. Las IPs tienen patrones bacteriológicos distintos a los de las neumonías, al menos en un número importante de pacientes; los estudios microbiológicos del LP proporcionan altas tasas de cultivos negativos, por lo que mejorar el rendimiento diagnóstico debe constituir una prioridad. Los métodos diagnósticos actuales se centran en predecir qué DPIs pueden evolucionar hacia un DPI complicado/empiema, sin que hasta el momento ningún nuevo biomarcador haya tenido un impacto relevante en la práctica clínica con este fin. El diagnóstico precoz, la rápida instauración de una pauta antibiótica y el drenaje torácico, en su caso, siguen siendo la base del tratamiento. En un grupo de pacientes, los fibrinolíticos contribuyen a una resolución más rápida del DP y su combinación con DNasa mejora los resultados. Si es necesaria la cirugía, hay evidencia creciente de que la rentabilidad de la VATS es igual, si no superior, a la decorticación por toracotomía, por lo que ésta se reservaría para los casos en los que fallan los procedimientos menos invasivos (**Figura 10**). Se necesitan nuevos ensayos clínicos que comparen diversas estrategias terapéuticas, con el fin de proporcionar un manejo más efectivo y estandarizado de esta entidad.

Figura 10. Algoritmo para el tratamiento del derrame pleural infeccioso [modificado de Ferreiro et al.⁽²⁾].



DP, derrame pleural; DPI, derrame pleural infeccioso; DT, drenaje torácico; EF, exploración física; ET, ecografía torácica; G, generación; HC, historia clínica; LP, líquido pleural; Rx, radiografía; TC, tomografía computarizada

¹ Si alergia a la penicilina: quinolona + metronidazol; ² Si no se puede determinar el pH, utilizar LDH > 1000 UI/L o glucosa <60 mg/dL

2. Justificación, Hipótesis diagnóstica y Objetivos





2.1. Justificación

Un 57% de los pacientes con neumonía puede desarrollar un DP⁽⁴⁰⁾ y, de estos, un pequeño porcentaje necesitará la inserción de un tubo de tórax para drenar la infección. Varios estudios han puesto de manifiesto que la incidencia de IP está en aumento y que existen unos factores de riesgo bien establecidos⁽⁴¹⁾. En los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), el tiempo medio de mejora de la fiebre, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno es de aproximadamente tres días. Un retraso en esta respuesta puede indicar la presencia de un DPI/empiema, existiendo factores predictores para ello⁽¹¹⁾.

El análisis del LP es la técnica adecuada para confirmar definitivamente la IP. La mayor parte de estas infecciones representan un proceso progresivo que transforma un DP *simple* en *complicado*. En el primero, el recuento de leucocitos es bajo, los niveles de glucosa y pH son normales, la concentración de LDH es menor de la mitad de su valor en suero y el líquido es estéril⁽⁴⁰⁾. En el segundo, los cambios que se producen en el espacio pleural llevan a la disminución de los niveles de pH y glucosa, con elevación de los de LDH, encontrándose correlación entre estos cambios bioquímicos y la presencia de un DP loculado. Los polimorfonucleares suelen ser las células predominantes pero el recuento de leucocitos en el LP es muy variable. Los cultivos del LP son positivos en el 58% de los casos^(4, 5), con mayor frecuencia (70%) en los derrames purulentos que en los complicados no purulentos. A todos los pacientes se les deberían extraer muestras para hemocultivos, aunque su rendimiento sea bajo (14%), porque pueden ser positivos incluso cuando los cultivos del LP sean negativos⁽²⁶⁾.

El diagnóstico de una IP no es complejo si se presenta de la forma clásica: clínica infecciosa característica, condensación pulmonar y DP. Sin embargo, en ocasiones, el diagnóstico de una IP puede ser difícil de establecer: la clínica puede ser atípica y sin evidencia de neumonía en la radiografía de tórax⁽⁴⁾; los hemocultivos solamente son positivos en el 15% de los casos⁽²⁶⁾; la bacteriología del LP puede ser distinta a la que habitualmente se observa en las neu-

monías⁽²⁶⁾; el cultivo del LP es negativo en el 40% de los casos y, a veces, los gérmenes responsables son muy poco habituales y requieren medios de cultivo especiales para poder identificarlos. Todas estas dificultades contribuyen a que el tratamiento sea más prolongado, en un 15% de los casos sea necesario un drenaje torácico⁽⁵⁾, en ocasiones el manejo sea quirúrgico, la estancia hospitalaria sea mayor y a que la mortalidad supere el 20%.

Varios estudios han puesto de manifiesto el valor pronóstico que tiene la determinación en sangre de los biomarcadores de respuesta inflamatoria en la NAC, siendo de gran interés su correlación con la gravedad de la infección. Los biomarcadores vinculados a la mortalidad de la NAC más estudiados son la PCR y la PCT. Su aplicación aislada no parece aportar ventajas sobre las escalas pronósticas habituales [PSI (*pneumonia severity index*) y CURB65]^(41, 42), pero el uso conjunto de las escalas pronósticas y de los biomarcadores se vislumbra como una herramienta útil.

La PCT es una proteína de 116 aminoácidos con una secuencia de 32 aminoácidos idéntica a los de la pro-hormona calcitonina. En condiciones metabólicas normales, la calcitonina hormonalmente activa se produce y se secreta en las células C de la glándula tiroidea después de la proteólisis intracelular específica de la pro-hormona PCT. La PCT sérica se eleva en la sepsis, es útil para diferenciar las NAC de bajo riesgo de las de alto riesgo y es un buen marcador diagnóstico de bacteriemia en pacientes con infecciones graves adquiridas en la comunidad.

La PCR es una β -globulina de fase aguda con un peso molecular aproximado de 118000 daltons y está considerada uno de los reactantes de fase aguda más sensibles. La PCR sérica puede elevarse durante la respuesta general inespecífica a una infección o a una enfermedad inflamatoria no infecciosa como la artritis reumatoide, la enfermedad cardiovascular o la enfermedad vascular periférica, y ha demostrado su utilidad como marcador de inflamación y daño tisular.

La IL-6 es un mediador del sistema inmunológico que participa en una gran variedad de acciones biológicas. Actúa como diferenciador de las células B y como factor de activación de las células T. Células como los monocitos, los macrófagos o los fibroblastos la pueden sintetizar. Pueden observarse valores elevados de IL-6 en enfermedades autoinmunes, linfomas, sepsis, SIDA, cirrosis hepática e infecciones.

El TNF- α es una citoquina proinflamatoria que regula el crecimiento y diferenciación de una variedad de células inmunológicas.

Hasta el momento, pocos estudios han evaluado el valor de la PCT y la PCR en el diagnóstico y pronóstico de los DPs, además un análisis de los mismos demuestra una gran heterogeneidad en los resultados obtenidos^(58, 62-70). Así, para la PCT, los estudios que incluyen un mayor número de pacientes con NAC de las clases IV-V del PSI o con mayor mortalidad, parecen tener mayor sensibilidad⁽⁷⁰⁾. En un estudio del grupo de la doctoranda, se observó que el 47.6% (10/21) de los cánceres de pulmón con metástasis pleurales tenían niveles elevados de PCT en el LP⁽⁶⁴⁾, lo cual podría explicarse por el hecho de que los pulmones contienen células neuroendocrinas y, en un momento dado, podrían ser productoras de PCT por lo que el número de cánceres de pulmón incluidos en la serie podría influir en la especificidad.

En los últimos años varios estudios han obtenido resultados dispares cuando tratan de valorar la rentabilidad de la determinación de la PCR en el diagnóstico de los DPs^(64, 66, 70, 75). Aunque la especificidad presenta pequeñas variaciones (67%-79%), la sensibilidad oscila entre el 73.3% y el 100%. Esta diferencia se puede achacar a la diferente metodología utilizada para determinar la PCR (nefelometría vs. quimioluminiscencia), la selección de pacientes⁽⁷⁵⁾, la gravedad de las neumonías o la presencia de sepsis, DPs complicados o empiemas⁽⁶⁴⁾ no evaluados en estos estudios. En un estudio reciente llevado a cabo sobre 248 pacientes con IP o inflamación pleural no infecciosa, McCann *et al.* hallan que la PCT sanguínea es un marcador específico de infección que no se ve afectado por el grado de inflamación que habitualmente la acompaña, y que es superior a la

PCR en diferenciar derrames de etiología infecciosa de los no infecciosos, si bien no predice la necesidad de intervención quirúrgica ni de muerte⁽⁷¹⁾.

En pacientes con NAC, la mortalidad a los 30 días es mayor en aquellos que presentan niveles séricos de IL-6 elevados. Los resultados obtenidos con su determinación en el LP son controvertidos. Algunos autores han observado niveles elevados de IL-6 en los derrames neoplásicos, sobre todo después de la pleurodesis. Sin embargo, en otros estudios, la IL-6 se utiliza para diferenciar los DPs de etiología infecciosa de los malignos, con valores más elevados en los primeros. Otros autores no encuentran diferencias en los niveles de IL-6 entre los DPIs y los derrames tuberculosos⁽⁷⁴⁾. Según la experiencia del grupo al que pertenece la doctoranda, la sensibilidad de la IL-6 en el diagnóstico de los DPIs es muy baja (38.2%) con una especificidad del 97.4%⁽⁷⁴⁾.

Niveles elevados de TNF- α se han observado tanto en DPIs como en los malignos. Porcel *et al.* sugieren que el TNF- α pleural podría ser un biomarcador de inflamación en pacientes con un DPI⁽⁷²⁾. Adicionalmente, niveles elevados de TNF- α pleural identifican mejor al subgrupo de pacientes con un DPI de apariencia no purulenta que requieren manejo invasivo con un tubo de toracostomía, que los parámetros bioquímicos tradicionales⁽⁷⁴⁾. Sin embargo, otros autores no observaron diferencias entre las concentraciones de TNF- α en los derrames exudativos de otras etiologías.

Por tanto, dada la heterogeneidad de los resultados obtenidos, la utilidad diagnóstica de estos biomarcadores (PCT, PCR, IL-6 y TNF- α) en los DPIs está todavía por establecer. Se necesitan estudios prospectivos con estrictos criterios de inclusión que permitan analizar factores independientes asociados que, de alguna manera, pueden modificar los resultados (distintas fases evolutivas del DP, presencia de sepsis, gravedad de la neumonía, mortalidad) y con un suficiente tamaño muestral.

Asimismo, no existen estudios acerca de qué factor pronóstico tienen las determinaciones de estos biomarcadores sobre la evolución de los DPIs en

lo que a la necesidad de colocar un tubo de drenaje torácico y mortalidad se refiere. En 1980 Light *et al.*⁽⁴⁰⁾, establecieron los criterios que hoy en día todavía utilizamos para definir los DPI complicados pero, hasta la fecha, no se han identificado hallazgos clínicos, radiológicos o parámetros analíticos que identifiquen a los pacientes que desarrollarán un DPI complicado o un empiema. Chalmers *et al.*, en un estudio llevado a cabo con 260 pacientes con DPI, concluyen que las escalas de gravedad de las neumonías y la existencia de sepsis no predicen la aparición de un DPI complicado o un empiema, mientras que sí lo harían valores de albúmina <30 g/L, Na <130 mmol/L, plaquetas >400000 , PCR >100 mg/L y antecedentes de alcoholismo y abuso de drogas por vía parenteral. Por el contrario, el diagnóstico de EPOC se asoció con una disminución del riesgo⁽¹¹⁾. No existen estudios sobre qué factores se pueden asociar a un aumento de la mortalidad.

2.2. Hipótesis diagnóstica

El análisis del LP es la técnica adecuada para confirmar definitivamente la IP, pero la determinación de los parámetros clásicos como el recuento total y porcentual de células nucleadas, y las determinaciones del pH, LDH y glucosa no siempre contribuyen a establecer el diagnóstico.

La hipótesis de trabajo fue que, dada la rentabilidad diagnóstica y pronóstica de los biomarcadores de respuesta inflamatoria (PCT, PCR, IL-6 y TNF- α) en las NAC, su determinación en el LP de los pacientes con un DP secundario a una IP podría contribuir a mejorar el diagnóstico de estas infecciones, así como a predecir su evolución.

2.3. Objetivos

El objetivo de del estudio fue determinar las concentraciones en el LP de PCT, PCR, IL-6 y TNF- α , en pacientes con diferentes tipos de DP, para estudiar:

1. Su utilidad en el diagnóstico de los DPIs.
2. Su capacidad para diferenciar los distintos subgrupos de DPIs (DPs complicados y empiemas).
3. Si son predictores de la evolución del DPI hacia la aparición de un DPI complicado o un empiema que requieran la colocación de un drenaje y la necesidad de llevar a cabo tratamiento con fibrinolíticos intrapleurales.



3. Material y Métodos



3.1. Pacientes

Se estudiaron todos los pacientes valorados en el Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela entre el 1 de junio de 2013 y el 31 de diciembre de 2016 por presentar un DP. El DP se identificó en todos los casos con una radiografía de tórax realizada en las últimas 24 horas. A todos los pacientes se les realizaba una ecografía torácica y se intentaba la toracocentesis si en la radiografía en decúbito ipsilateral el DP alcanzaba un espesor ≥ 1 cm.

Los criterios de exclusión fueron: minoría edad, gestación o lactancia materna, sujetos con expectativa de vida inferior a tres meses, neoplasia activa, neumonía nosocomial (desarrollo de síntomas transcurridas 48 horas o más después del ingreso en el hospital o en los 14 días siguientes al alta), embolismo séptico desde otro órgano, inmunosupresión, trasplante de órgano sólido, empiema previo o DP crónico debido a otra causa y cirugía torácica reciente.

Los enfermos se dividieron en 5 grupos diagnósticos: I) DP maligno (DPM); II) DP tuberculoso (DPTB); III) DP infeccioso (DPI); IV) DP exudado mixto (DPEM); y V) DP trasudativo (DPTR). Si a un paciente se le habían realizado varias toracocentesis, se eligieron los datos bioquímicos de la primera.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de someterse a cualquier procedimiento (TC de tórax con contraste, toracocentesis, biopsia pleural o toracoscopia) y el estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia (código de registro 2013/013).

3.2. Definiciones

Los criterios diagnósticos utilizados se describen a continuación.

Se definió DPI como aquel que se asocia a una neumonía bacteriana, un absceso pulmonar o a bronquiectasias infectadas. En ausencia de afectación

parenquimatosa el diagnóstico de IP se estableció en base a la presencia de clínica sugestiva, leucocitosis, elevación de marcadores séricos de inflamación y ausencia de otros focos de infección. Se consideró que la IP era no complicada si se resolvía únicamente con antibióticos; complicada si el DP no se solucionaba con antibioterapia o se observaban en la ecografía septos o tabiques en el espacio pleural. Se consideró empiema si existía pus en la cavidad pleural o el cultivo de LP era positivo. Se consideró como fecha de diagnóstico, el día que en que la toracocentesis lo confirmaba.

El diagnóstico de DP tuberculoso se basó en la presencia de tinción o cultivo positivos para *Mycobacterium tuberculosis* en el esputo, líquido o biopsia pleural, o la existencia de granulomas caseificantes en esta última.

Se consideró que un paciente tenía un DP maligno ante la presencia de células malignas en el examen citológico o en la muestra de biopsia pleural, o bien, en el caso del cáncer de pulmón, por la biopsia o citología positivas para malignidad en muestras obtenidas de la vía aérea, excluidas otras causas de DP.

Otros diagnósticos se establecieron en base a criterios previamente establecidos⁽⁸⁶⁾.

3.3. Muestras

El LP se obtuvo mediante una toracocentesis, guiada por ecografía, y con el enfermo en ayunas. En el mismo momento se extrajo una muestra de sangre. Las muestras de LP se enviaron a microbiología (para tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo de Löwenstein, medios aeróbico y anaeróbico), citología y bioquímica.

Una vez centrifugadas las muestras a 1500xg a 4°C durante 15 minutos, los sobrenadantes se procesaron antes de las dos horas de su extracción y posteriormente se almacenaron a -80°C.

Recuento celular total y diferencial: el recuento total de células se

determinó mediante un Siemens ADVIA 2120 Haematology System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Deerfield, USA). El recuento diferencial de las muestras del líquido pleural se llevó a cabo con microscopía óptica.

PCR: se determinó mediante High Sensitivity CRP en un IMMULITE® 2000 (SIEMENS Medical Solutions Diagnostics). Los resultados se expresan en mg/L (valores normales en sangre: 0-3 mg/dL).

PCT: se determinó mediante el KRYPTOR-PCT, en el KRYPTOR® Compact (Brahms Diagnostica, Berlin, Germany). Los resultados se expresan en ng/mL (valores normales en sangre: 0-5 ng/mL).

IL-6: se determinó mediante High Sensitivity CRP en un IMMULITE® 2000 (SIEMENS Medical Solutions Diagnostics). Los resultados se expresan en pg/mL (valores normales en sangre: 0-5 pg/mL) (mismo sistema que la PCR).

TNF- α : se determinó mediante electroquimioluminiscencia en un IMMULITE® 1000 (SIEMENS Medical Solutions Diagnostics). Los resultados se expresan en pg/mL (valores normales en sangre: 0-8.1 pg/mL).

Otros parámetros que se determinaron fueron los siguientes: pH, proteínas totales, albúmina, LDH, N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), glucosa, colesterol, triglicéridos, adenosina desaminasa (ADA), anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide, tanto en LP como en sangre. En sangre también se analizaron: hemoglobina, hematocrito, hematíes, plaquetas, GOT, GPT, GGT, urea, creatinina, sodio y potasio.

3.4. Obtención de tejido pleural

En los casos en los que el análisis del líquido no fue diagnóstico, se llevó a cabo una biopsia pleural mediante control ecográfico, con agujas de Cope o Abrams. Los pacientes sin diagnóstico definitivo tras biopsia percutánea, fueron sometidos a toracoscopia médica o VATS.

3.5. Drenaje torácico

Se colocó un drenaje torácico si el líquido era pus, el cultivo positivo y/o el pH $<7.20^{(4)}$. En general, el algoritmo diagnóstico-terapéutico aplicado siguió las recomendaciones de la SEPAR⁽⁸⁶⁾.

3.6. Base de datos

Se elaboró una base de datos con los siguientes campos: fecha de entrada en el estudio, sexo, edad, sintomatología clínica (tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas; tos, expectoración, fiebre, dolor torácico, disnea, síndrome general; frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno), toma previa de antibióticos, antecedentes personales (consumo de alcohol, tabaquismo, diagnóstico de EPOC o de otras enfermedades crónicas tanto respiratorias como sistémicas), olor y aspecto del LP (seroso, serohemático, hemático, purulento, etc.), resultados de los parámetros bioquímicos anteriormente mencionados (tanto en LP como en sangre, así como sus respectivos cocientes), resultados microbiológicos y citológicos, hallazgos de la biopsia pleural y de la toracoscopia (en caso de que se llevaran a cabo), duración del ingreso, necesidad de colocar un drenaje torácico y mortalidad a los 30 días. Se evaluaron también factores que podían predecir el desarrollo de un DPI complicado o de un empiema, como son:

- Scores específicos de neumonía (CURB65⁽⁴¹⁾ y PSI⁽⁴²⁾).
- Scores de sepsis como el APACHE II⁽¹³³⁾, criterios SIRS⁽¹³⁴⁾ y score SEWS⁽¹³⁵⁾.

Con el propósito de calcular los valores predictivos de los tests, los scores elegidos para definir como grave cada uno de los test, fueron los siguientes: PSI ≥ 4 , CURB65 ≥ 3 , SIRS sepsis grave o shock séptico y SEWS ≥ 4 . El score APACHE es una escala progresiva en la que, a medida que aumenta el score, aumenta la estimación de muerte; el término grave se estableció arbitrariamente (antes del estudio) en >9 puntos que se equipara a un riesgo de muerte $>9.9\%$.

3.7. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron en medias \pm desviación estándar (DE) o medianas (percentiles 25-75) según las distribuciones fuesen o no normales. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes. La normalidad de las distribuciones se estudió mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se utilizó el test de chi-cuadrado para comparar las variables categóricas, y para las variables continuas se empleó el test U de Mann-Whitney.

Para determinar la rentabilidad diagnóstica de los parámetros estudiados se estimaron: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razones de verosimilitud positiva y negativa y precisión diagnóstica.

Para calcular los puntos óptimos de corte se utilizó el criterio de Youden⁽¹³⁶⁾.

Para hallar la capacidad de discriminación se construyeron curvas ROC y se determinó el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico (ABC)⁽¹³⁷⁾. Para la interpretación de estos valores se utilizaron los siguientes límites, ampliamente aceptados: 0.60-0.69, pobre valor discriminatorio; 0.70-0.79, moderado valor discriminatorio; 0.80-0.89, buen valor discriminatorio; y 0.90-1.00, excelente valor discriminatorio.

Para hallar la probabilidad de que un DP fuese infeccioso, o dentro de los DPIs, para estimar la probabilidad de que fuese un DPI complicado o empiema, se confeccionaron modelos de regresión logística binaria. Para la introducción de las variables se comenzó con todas las potenciales variables predictoras, y mediante el test de razón de verosimilitud, se fueron eliminando aquellas con escasa o nula contribución a la capacidad de explicación del modelo ($p < 0.05$). Los riesgos relativos se expresaron como cociente de probabilidades (*Odds ratio*) e intervalo de confianza 95%.

Se estudiaron los diferentes aspectos de la *performance* del modelo: discriminación, calibración, sobreoptimismo y seguridad diagnóstica^(138, 139).

La calibración se valoró mediante el score de Brier, el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y graficando las estimaciones no paramétricas de las frecuencias observadas versus las predichas por el modelo.

Las curvas ROC y sus correspondientes ABCs también se utilizaron para verificar la capacidad de discriminación de los modelos. Para determinar el valor de ambos modelos, se utilizó la relación teórica entre la probabilidad del umbral de IP (o de IP complicada/empiema) y el valor relativo de los resultados de falsos positivos y falsos negativos. Para este propósito, la regla de clasificación se definió de la siguiente manera: cada paciente se clasificó como perteneciente al grupo IP (o al grupo IP complicada/empiema) para aquellas probabilidades predichas iguales o superiores al umbral seleccionado y negativas de otro modo. Esto significa que los sujetos en los que el modelo predijo IP (o IP complicada/empiema) y no lo tenían, serían falsos negativos, mientras que si el modelo no predice IP (o IP complicada/empiema) y lo tienen, serían falsos positivos. Para corregir el sobreoptimismo se utilizaron técnicas de *bootstrap*, tanto para las estimaciones de discriminación como las de clasificación de los pacientes.

Finalmente, en base a los coeficientes de los modelos obtenidos en la regresión logística, se construyeron nomogramas para los modelos de predicción, así como una regla de clasificación que se presenta como una calculadora en formato Excel, fácilmente aplicable en la práctica clínica diaria.

El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando los paquetes *MASS*⁽¹⁴⁰⁾, *rms*⁽¹³⁸⁾, *OptimalCutpoints*⁽¹³⁶⁾ y *pROC*⁽¹⁴¹⁾, todos ellos disponibles libremente en R⁽¹⁴²⁾.

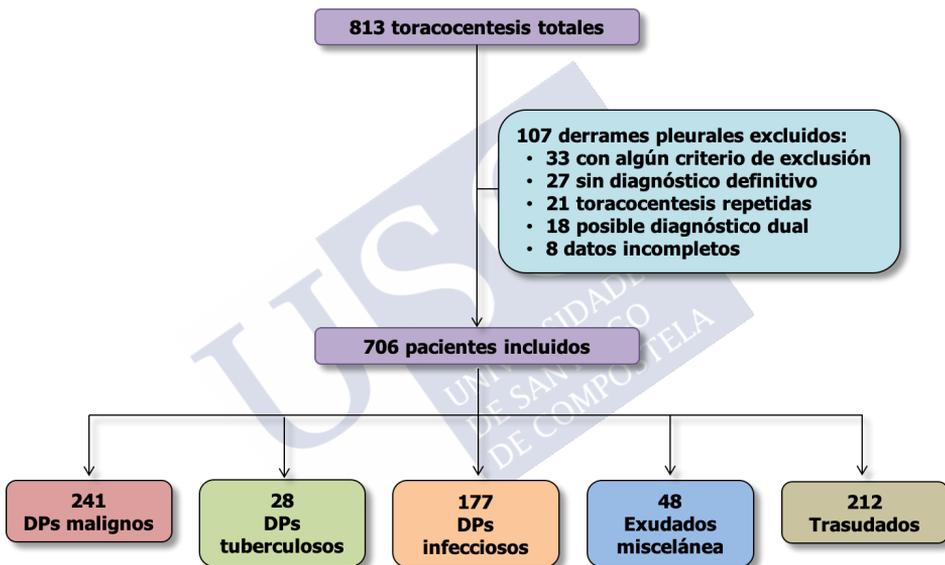
4. Resultados





Durante el periodo del estudio se llevaron a cabo 813 toracocentesis. Se excluyeron 107 debido a los siguientes motivos: 33 porque tenían algún criterio de exclusión; 27 por no haber llegado a un diagnóstico definitivo; 21 por corresponder al mismo paciente; 18 porque había más de una causa como posible diagnóstico y 8 porque los datos no estaban completos. Finalmente 706 pacientes se incluyeron en el estudio (**Figura 11**). En la **Tabla 7** se describe la etiología de los DPs finalmente incluidos.

Figura 11. Diagrama de flujo de los pacientes estudiados.



En la **Tabla 8** se observan las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo a los cinco grupos diagnósticos establecidos (DPM, DPTB, DPI, DPEM y DPTR). Se encontraron diferencias significativas para todos los parámetros entre los distintos grupos. Los DPIs tenían un porcentaje de varones significativamente mayor que el resto de los grupos, así como valores más elevados de leucocitos, segmentados, LDH, PCR y PCT en LP y de PCR, PCT e IL-6 en sangre.

Tabla 7. Etiología de los derrames pleurales estudiados.

Etiología	n (%)
DP maligno	241 (34.1)
Pulmón	113 (46.9)
Mama	37 (15.4)
Linfoma	21 (8.7)
Ovario	19 (7.9)
Estómago	9 (3.7)
Colon	6 (2.5)
Riñón	3 (1.2)
Páncreas	3 (1.2)
Sarcoma	3 (1.2)
Mieloma	3 (1.2)
Mesotelioma	3 (1.2)
Útero	2 (0.8)
Vejiga	2 (0.8)
Leucemia	2 (0.8)
Esófago	1 (0.4)
Hígado	1 (0.4)
Laringe	1 (0.4)
Vesícula	1 (0.4)
Peritoneo	1 (0.4)
Timoma	1 (0.4)
Próstata	1 (0.4)
Melanoma	1 (0.4)
Cervix	1 (0.4)
Tumor del saco vitelino	1 (0.4)
Desconocido	5 (2.1)
DP tuberculoso	28 (4)
DP infeccioso	177 (25.1)
No complicado	74 (41.8)
Complicado	65 (36.7)
Empiema	38 (21.5)
DP exudado miscelánea	48 (6.8)
Post-cirugía	10 (20.8)
Embolia pulmonar	7 (14.6)
Quilotórax	7 (14.6)
Traumatismo torácico	7 (14.6)
Fármacos	5 (10.4)
Hemotórax	5 (10.4)
Pleuropericarditis vírica	2 (4.2)
Sarcoidosis	2 (4.2)
Síndrome de Dressler	1 (2.1)
Esclerosis sistémica	1 (2.1)
No filiado	1 (2.1)
DP trasudado	212 (30)
Insuficiencia cardíaca	179 (84.4)
Hidrotórax hepático	19 (9)
Diálisis peritoneal	5 (2.3)
Hipoalbuminemia	4 (1.9)
Síndrome nefrótico	3 (1.4)
Pulmón atrapado	1 (0.5)
Sobrecarga de volumen	1 (0.5)

Tabla 8. Características basales de los pacientes estudiados de acuerdo a los grupos en los que se clasificaron (mediana y percentiles 25-75).

	DP maligno	DP tuberculoso	DP infeccioso	DP exudado misceláneo	DP trasudado	p
n	241	28	177	48	212	
Edad, años	72 (62-80)	34 (28.3-58.5)	62 (50-79)	65 (46-72.8)	80 (72-85)	0.000
Hombres, (%)	132 (54.8)	12 (42.9)	126 (71.2)	30 (62.5)	143 (67.5)	0.001
Leucocitos LP (células/ μ L)	1680 (840-3062.5)	2555 (1562.5-5212.5)	3815 (1470-10,970)	2600 (1360-5160)	595 (308-1175)	0.000
Segmentados, (%)	13 (3-30)	11.5 (2-21.3)	61 (33.8-80.8)	29 (6-48)	11 (5-29)	0.000
Linfocitos, (%)	47 (29-67)	74.5 (53-89.3)	18 (8-37.8)	45 (25-74.5)	35 (20-58)	0.000
pH	7.40 (7.33-7.45)	7.33 (7.22-7.44)	7.33 (7.02-7.42)	7.43 (7.40-7.47)	7.46 (7.42-7.53)	0.000
LDH LP (UI/L)	570 (348.5-989.5)	864 (618-1420)	959 (406-2252)	465 (283-798)	176 (133-231)	0.000
PCR LP (mg/dL)	1.3 (0.6-0.8)	5.2 (2.7-7.9)	6.2 (3.2-10.6)	2.0 (0.6-5.2)	0.8 (0.3-1.6)	0.000
PCT LP (ng/mL)	0.08 (0.06-0.15)	0.10 (0.08-0.14)	0.17 (0.09-0.32)	0.09 (0.06-0.16)	0.11 (0.07-0.20)	0.000
IL-6 LP (pg/mL)	7013 (2556-17151)	55204 (33024-77700)	52514 (6196-143445)	7810 (1572-33400)	1921 (895-4159)	0.000
TNF- α LP (pg/mL)	14.2 (10.2-20.3)	123.5 (75-161)	24.9 (15.4-55.9)	12.4 (9.4-19.2)	11.8 (7.8-16.7)	0.000
Glucosa LP (mg/dL)	105 (88-126)	65 (48-83)	90 (41-119)	108 (94-131)	121 (105-150)	0.000
Colesterol LP (mg/dL)	83 (64-103)	85 (64-112)	79 (56-97)	87 (68-103)	32 (23-44)	0.000
ADA LP (U/L)	21 (15-27)	70 (61-80)	31 (22-44)	22 (12-31)	14 (9-17)	0.000
CEA LP (ng/mL)	14.4 (1.0-210.5)	0.6 (0.5-1.4)	0.9 (0.5-1.8)	0.5 (0.5-1.3)	0.8 (0.5-1.6)	0.000
NT pro-BNP LP (pg/mL)	299 (120.5-939)	77.5 (42.3-375.8)	301 (133-1161)	198 (68.5-828.5)	3500 (1287-9990)	0.000
PCR S (mg/dL)	2.9 (1.2-8.9)	9.4 (5.4-14.9)	13 (6.3-21)	3.2 (1.1-15.3)	1.8 (0.8-4.6)	0.000
PCT S (ng/mL)	0.08 (0.05-0.2)	0.09 (0.06-0.14)	0.15 (0.1-0.54)	0.08 (0.05-0.14)	0.1 (0.05-0.22)	0.000
IL-6 S (pg/mL)	2.7 (6.2-26.3)	24.3 (14.1-39.6)	35.6 (16.2-94.9)	9.4 (4.5-31.3)	14.6 (6.4-26)	0.000
TNF- α S (pg/mL)	9.6 (7.3-12.3)	12.6 (8.6-18.2)	11.7 (8.3-16.2)	8.5 (7-11.2)	1.3 (8.8-17.1)	0.000
Glucosa S (mg/ dL)	106 (92-132)	94.5 (81.2-106.8)	105 (92-135)	100.5 (92.5-124.5)	106 (92-147)	0.01
ADA S (U/L)	19 (14-25)	29 (22.5-35)	21.5 (17-30)	20 (13-27.8)	25 (19-33)	0.000
CEA S (ng/mL)	3 (1-15.7)	1 (0.5-2.1)	1.4 (0.7-2.3)	0.9 (0.5-1.8)	2 (1-3.7)	0.000
NT pro-BNP S (pg/mL)	209 (90.3-912.8)	70 (32-99)	247 (111.8-1004)	132 (45-731)	2969 (1022-10171)	0.000

ADA, adenosina desaminasa; CEA, antígeno carcinoembrionario; DP, derrame pleural; LDH, lactato deshidrogenasa; IL-6, interleuquina 6; NT pro-BNP, fragmento amino-terminal del propéptido natriurético cerebral; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; S, suero; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa

En la **Tabla 9** se muestra la rentabilidad de cada parámetro (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, razones de verosimilitud positiva y negativa y ABC) para el diagnóstico de los DPLs. Los parámetros que mejor ABC mostraron para el diagnóstico de IP fueron el porcentaje de segmentados (0.836) y la PCR en LP (0.845). Una combinación de ambos demostraron la mejor sensibilidad (segmentados y PCR; 86.8%) y especificidad (segmentados y PCR; 94.7%).

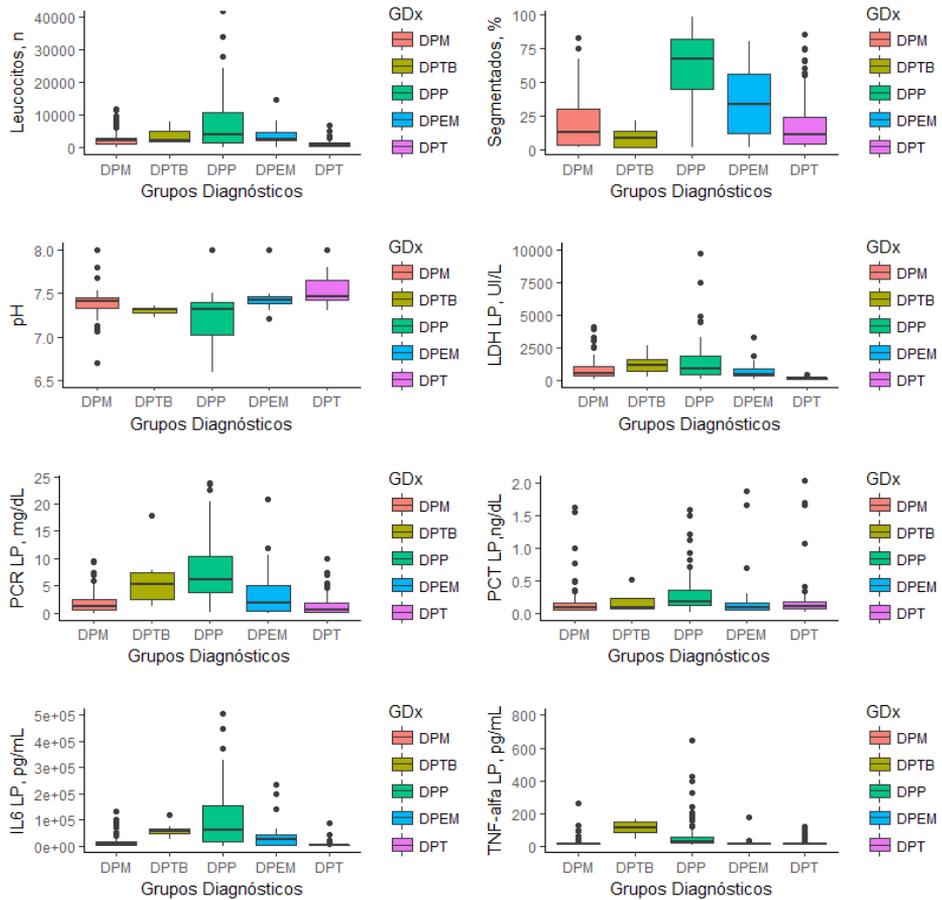
Tabla 9. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y ABC, para el diagnóstico del derrame pleural infeccioso.

Parámetro	Cutoff	ABC (IC 95%)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	RVP	RVN
Leucocitos LP	3380 cél/μL	0.748 (0.703-0.793)	55.4	84.7	53.8	85.5	3.6	0.5
Segmentados	41%	0.836 (0.797-0.875)	71.9	84.6	63.2	89.1	4.7	0.3
pH LP	7.37	0.736 (0.689-0.784)	78.8	58.9	84.2	50	1.9	0.4
LDH LP	385 UI/L	0.739 (0.695-0.784)	78.9	57.3	37.7	89.2	1.8	0.4
PCR LP	3.44 mg/dL	0.845 (0.81-0.88)	74.5	82	56.4	91.1	4.1	0.3
PCT LP	0.13 ng/mL	0.65 (0.591-0.709)	65.5	63.4	31.2	87.9	1.8	0.5
IL-6 LP	18091 pg/mL	0.763 (0.713-0.812)	67	80	50.9	88.4	3.3	4.2
TNF-α LP	15.4 pg/mL	0.723 (0.679-0.768)	75.9	60.4	37.6	88.9	1.91	0.4
Glucosa LP	223 mg/dL	0.34 (0.288-0.392)	4.7	96.9	33.3	75.6	1.5	1

ABC, área bajo la curva ROC; cél, células; E, especificidad; IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; RVN, razón de verosimilitud negativa; RVP, razón de verosimilitud positiva; S, sensibilidad; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo

En la **Figura 12** se muestra la distribución de las concentraciones de las principales variables en LP, en cada uno de los cinco grupos estudiados y en la **Figura 13** las concentraciones de PCR, PCT, IL-6 y TNF-α, en sangre. En la **Figura 14** se muestran las áreas bajo las curvas ROC de todas las variables para el diagnóstico de los DPLs.

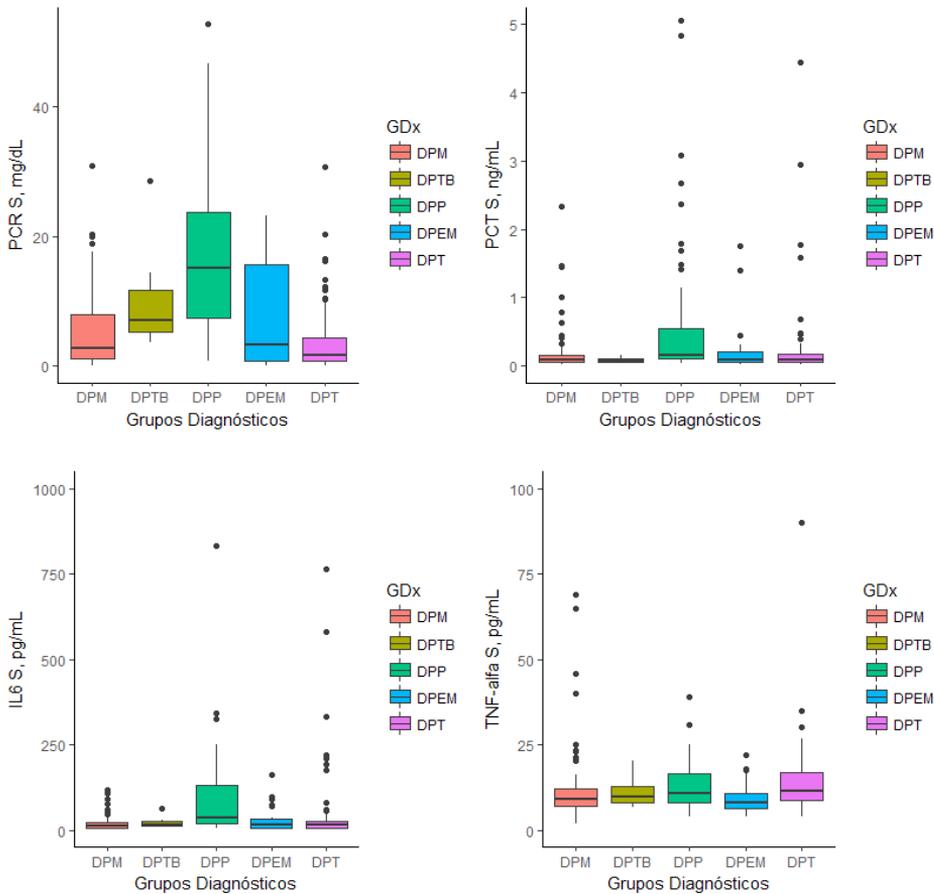
Figura 12. Distribución de las concentraciones del número de leucocitos, segmentados (%), pH, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, procalcitonina, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa en líquido pleural.



La caja central representa los valores de los cuartiles inferior y superior (percentiles 25-75). La línea horizontal dentro de la caja representa la mediana. Una línea se extiende desde el valor mínimo al máximo. Los valores extremos se muestran como puntos separados.

DPEM, derrame pleural exudado mixto; DPM, derrame pleural maligno; DPP, derrame pleural infeccioso; DPT, derrame pleural trasudado; DPTB, derrame pleural tuberculoso; GDx, grupo diagnóstico; IL6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; LP, líquido pleural; PCR proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; TNF-alfa, factor de necrosis tumoral alfa

Figura 13. Distribución de las concentraciones de proteína C reactiva, procalcitonina, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa en sangre.

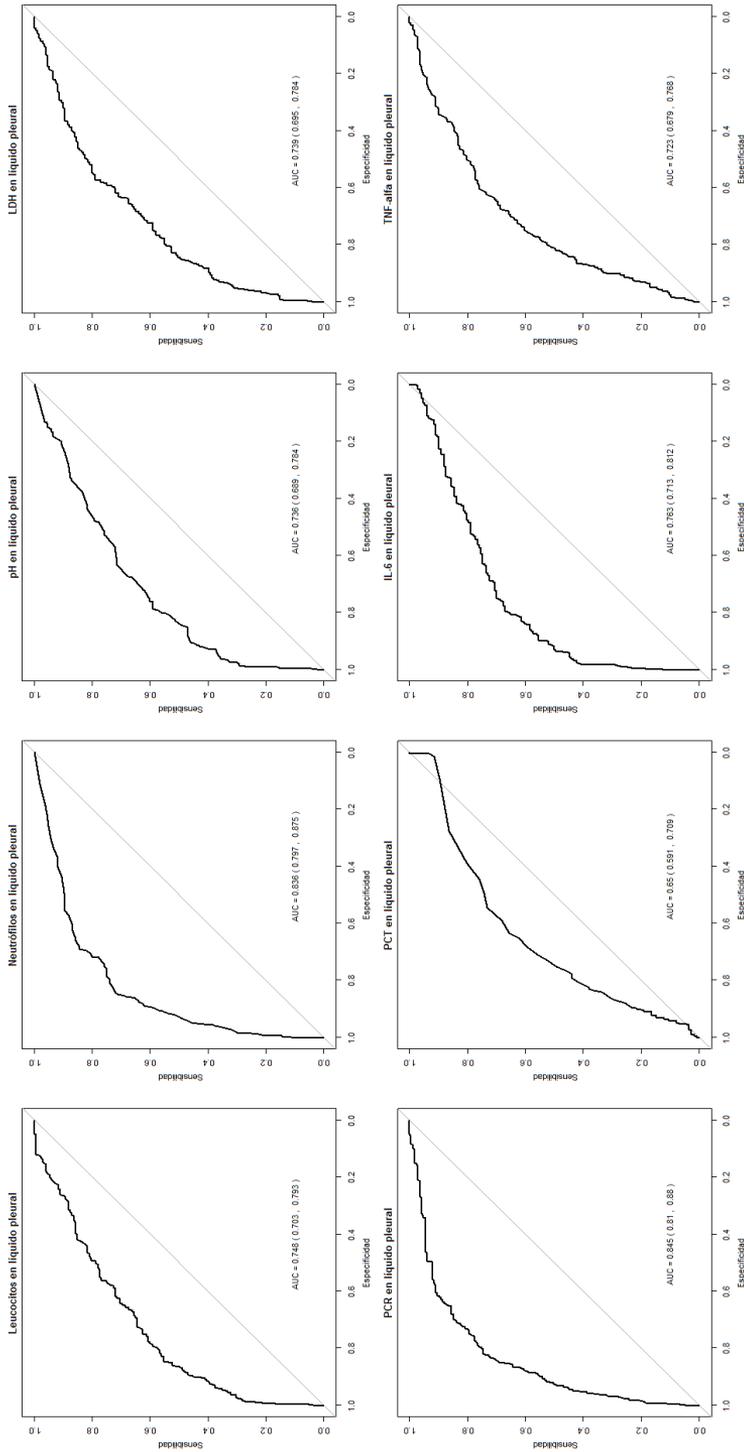


La caja central representa los valores de los cuartiles inferior y superior (percentiles 25-75). La línea horizontal dentro de la caja representa la mediana. Una línea se extiende desde el valor mínimo al máximo. Los valores extremos se muestran como puntos separados.

DPEM, derrame pleural exudado misceláneo; DPM, derrame pleural maligno; DPP, derrame pleural infeccioso; DPT, derrame pleural trasudado; DPTB, derrame pleural tuberculoso; GDx, grupo diagnóstico; IL6, interleuquina 6; PCR proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; S, sangre; TNF-alfa, factor de necrosis tumoral alfa

Se utilizó el análisis de regresión logística para estimar la probabilidad de que un DP fuera de origen infeccioso. Los resultados diagnósticos de los datos analíticos se evaluaron utilizando dos modelos pronósticos. El primero (Modelo 1) incluía tres variables (número de leucocitos, porcentaje de neutrófilos y valores de PCR en LP). El segundo (Modelo 2) incluía cuatro variables (las del Modelo 1 más los valores de IL-6 en LP). Los coeficientes obtenidos en el análisis de

Figura 14. Áreas bajo las curvas ROC del número de leucocitos, segmentados (%), pH, LDH, PCR, PCT, IL-6 y TNF- α en líquido pleural para el diagnóstico de los derrames pleurales infecciosos.



IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; LP, líquido pleural; PCR proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; TNF-alfa, factor de necrosis tumoral alfa

regresión para los dos modelos evaluados se presentan en la **Tabla 10**. Ambos modelos mostraron una buena capacidad de discriminación en el diagnóstico de IP (Modelo 1, ABC = 0.896; Modelo 2, ABC = 0.909). Sin embargo, aunque el Modelo 2 mostró que valores mayores de IL-6 se asociaron significativamente con probabilidad más elevada de IP ($p = 0.01778$), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el poder de discriminación entre ambos modelos ($p = n.s.$). Las ABCs de los dos modelos fueron significativamente mejores que las de cualquiera de las variables usadas por separado ($p < 0.001$). Las ABCs corregidas por *bootstrap* en ambos modelos (Modelo 1, ABC = 0.894; Modelo 2, ABC = 0.899) fueron ligeramente inferiores a las ABCs aparentes, lo cual no refleja ningún optimismo. El Modelo 1 clasificó correctamente al 88.2% de los pacientes [623/706: 160/177 (90.4%) con IP y 463/529 (87.5%) sin IP], mientras que el Modelo 2 clasificó correctamente al 89.2% de los pacientes [630/706: 153/177 (86.4%) con IP y 477/529 (90.2%) sin IP].

Tabla 10. Modelos de regresión logística para el diagnóstico del derrame pleural infeccioso.

	Modelo 1			Modelo 2		
	Coefficientes (EE)	p	OR (IC 95%)	Coefficientes (EE)	p	OR (IC 95%)
Leucocitos, (células/ μ L)* 10^3	0.0611 (0.0239)	0.0105	1.06 (1.01, 1.11)	0.0732 (0.026)	0.0000	1.07 (1.02, 1.13)
Segmentados (%)	0.0331 (0.0051)	0.0000	1.03 (1.02, 1.04)	0.0299 (0.005)	0.0000	1.03 (1.02, 1.04)
	Puntos de corte			Puntos de corte		
PCR LP (mg/dL)	0.003	0.0000	Ref	0.003	0.0000	Ref
	0.5		1.39 (1.01, 1.94)	0.5		1.67 (1.10, 2.52)
	1		1.94 (1.56, 2.40)	1		2.78 (2.11, 3.65)
	2		3.62 (2.89, 4.52)	2		6.97 (4.99, 9.73)
	3		6.05 (4.41, 8.30)	3		13.44 (8.78, 20.60)
	5		11.26 (7.33, 17.30)	5		23.08 (13.57, 39.23)
	10		20.32 (11.31, 36.50)	10		29.18 (13.79, 61.75)
	15		31.72 (12.98, 77.52)	15		31.11 (9.37, 103.18)
	20		44.70 (9.36, 213.2)	20		26.54 (3.88, 181.48)
	25		72.16 (2.41, 2159.7)	25		89.77 (1.10, 3248.18)
IL-6 LP (pg/mL)				4 000	0.0126	Ref
				10 000		1.35 (0.80, 2.28)
				50 000		0.87 (0.351, 1.50)
				100 000		1.76 (0.92, 3.36)
				500 000		96.45 (5.92, 1570)
				1 000 000		662 (4.20, 104267)

EE, error estándar; IC, intervalos de confianza; OR, odds ratio.

El Modelo 1 incluye número de leucocitos, recuento porcentual de segmentados y valores de proteína C reactiva en líquido pleural. Intercept = -4.4310, $R^2 = 0.547$, Brier = 0.105, ABC = 0.896.

El Modelo 2 incluye número de leucocitos, recuento porcentual de segmentados, valores de proteína C reactiva e interleuquina 6 en líquido pleural. Intercept = -4.4619, $R^2 = 0.582$, Brier = 0.097, ABC = 0.909.

Ver **Figuras 15** para el Modelo 1 (PCR LP) y **Figura 16** y **Figura 17** para el Modelo 2 (PCR e IL-6 en líquido pleural, respectivamente).

En la **Figura 15** se muestran las probabilidades (con IC al 95%) de que un DP sea de origen infeccioso en relación a las concentraciones de PCR en LP, ajustado por el recuento de leucocitos y porcentaje de neutrófilos en LP (Modelo 1). En rangos bajos de PCR, el aumento de este parámetro conlleva un aumento proporcional de la probabilidad de que el DP sea de origen infeccioso. En rangos más altos, la probabilidad de DPI lo hace en menor medida que los valores de PCR.

En la **Figura 16** se muestran las probabilidades (con IC al 95%) de que un DP sea de origen infeccioso en relación a las concentraciones de PCR en LP, pero esta vez ajustado por el recuento de leucocitos, el porcentaje de segmentados y las concentraciones de IL-6 en LP (Modelo 2). Se puede observar que a partir de un determinado valor de la PCR en LP, la probabilidad de DPI no aumenta.

En la **Figura 17** se observan las probabilidades de que un DP sea de origen infeccioso en relación a las concentraciones de IL-6 en LP, ajustado por el recuento de leucocitos, el porcentaje de segmentados y las concentraciones de PCR en LP (Modelo 2). La probabilidad de DPI es baja hasta niveles de IL-6 inferiores a 10 (valor en base logarítmica, aproximadamente 22000 pg/mL), y a partir de esos valores, la probabilidad aumenta considerablemente.

Figura 15. Probabilidad (intervalo de confianza al 95%) de que el derrame pleural sea de origen infeccioso en relación a las concentraciones de PCR en líquido pleural, ajustado por el recuento de leucocitos y porcentaje de segmentados en líquido pleural.

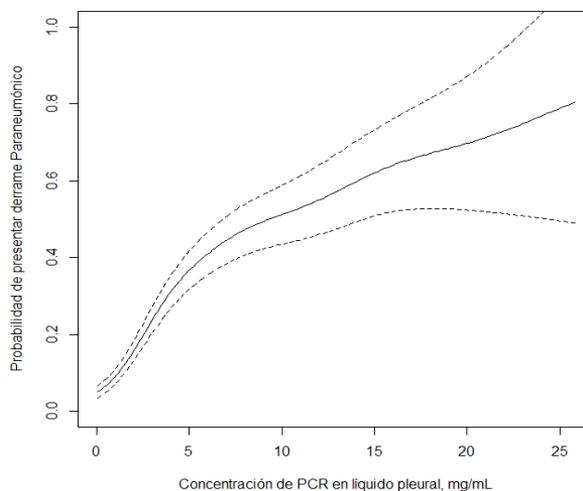


Figura 16. Probabilidad (intervalo de confianza al 95%) de que el derrame pleural sea de origen infeccioso en relación a las concentraciones de PCR en líquido pleural, ajustado por el recuento de leucocitos, porcentaje de segmentados y concentraciones de IL-6 en líquido pleural.

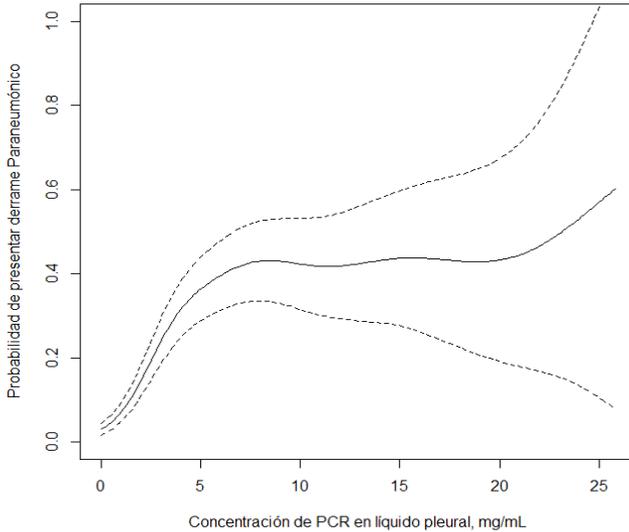
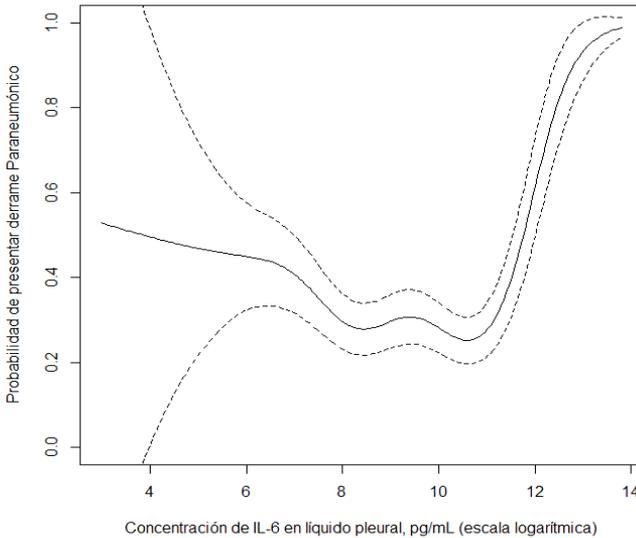


Figura 17. Probabilidad (intervalo de confianza al 95%) de que el derrame pleural sea de origen infeccioso en relación a las concentraciones de IL-6 (escala logarítmica) en líquido pleural, ajustado por el recuento de leucocitos, porcentaje de segmentados y concentraciones de PCR en líquido pleural.



Las curvas ROC de ambos modelos se muestran en la **Figura 18** (Modelo 1, en trazado de color negro y Modelo 2 en trazado de color rojo). En la **Figura 19** se observan sus gráficas de calibración (Modelo 1, **Figura 19A** y Modelo 2, **Figura 19B**); la concordancia entre las probabilidades predichas y las frecuencias observadas para ambos modelos fue excelente.

Figura 18. Área bajo la curva ROC del Modelo 1 y Modelo 2.

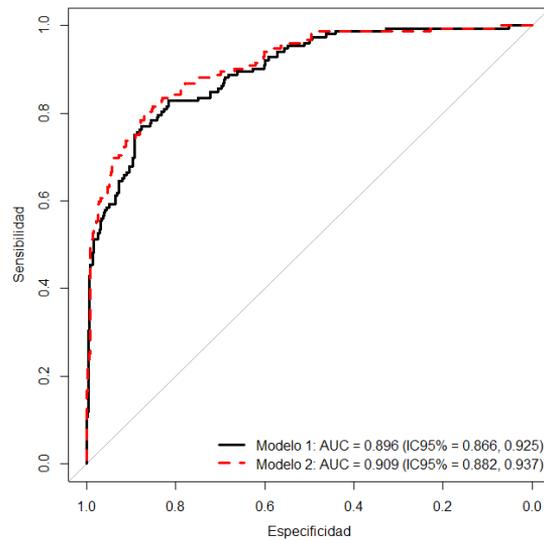


Figura 19A. Gráfica de calibración del Modelo 1.

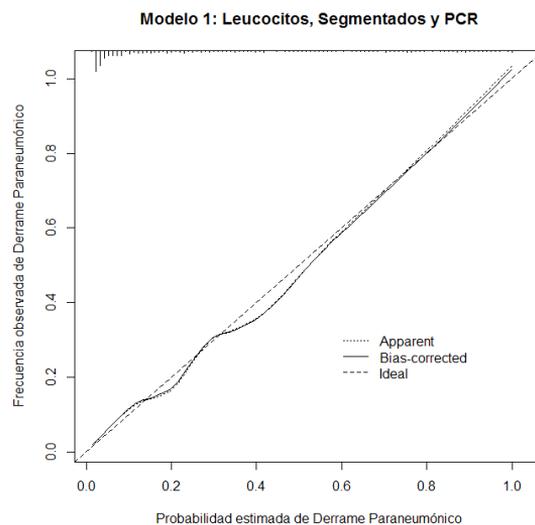
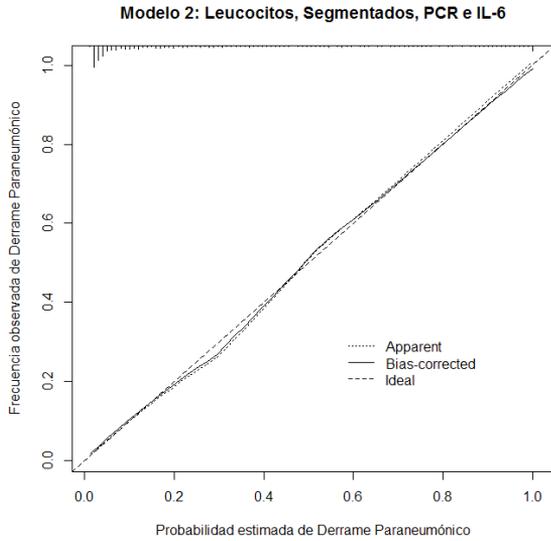


Figura 19B. Gráfica de calibración del Modelo 2.



La **Figura 20** muestra los nomogramas correspondientes a los Modelos 1 (**Figura 20A**) y 2 (**Figura 20B**).

Figura 20A. Nomograma del Modelo 1.

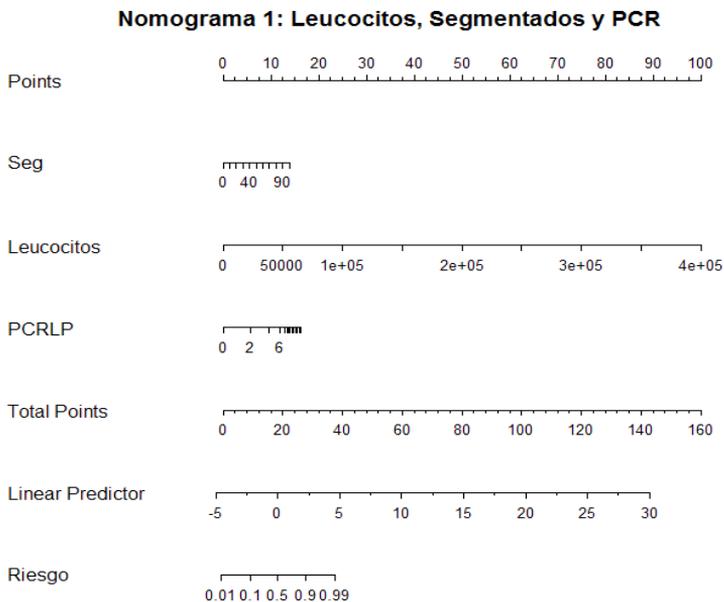
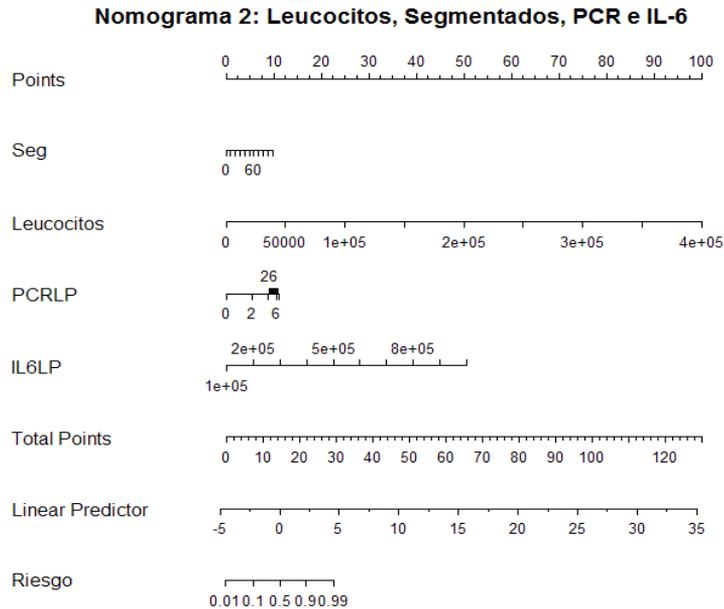


Figura 20B. Nomograma del Modelo 2.

En las **Tablas 11** y **12** se observa el peso de cada una de las variables incluidas en los Modelos 1 y 2 respectivamente, con la probabilidad final para el total de puntos alcanzado con todas las variables.

Tabla 11. Peso de cada una de las variables seleccionadas en el Modelo 1.

Segmentados (%)	Puntos	Leucocitos (cél/ μ L)	Puntos	PCR LP (mg/dL)	Puntos	Total puntos	Probabilidad (%)
0	0	0	0	0	0	9	10
10	1	50000	12	2	6	18	50
20	3	100000	25	4	10	27	90
30	4	150000	38	6	12	37	99
40	6	200000	50	8	13		
50	7	250000	63	10	13		
60	8	300000	75	12	14		
70	10	350000	88	14	14		
80	11	400000	100	16	14		
90	12			18	15		
100	14			20	15		
				22	16		

PCR LP, proteína C reactiva en líquido pleural

Tabla 12. Peso de cada una de las variables seleccionadas en el Modelo 2.

Segmentados (%)	Puntos	Leucocitos (cél/μL)	Puntos	PCR LP (mg/dL)	Puntos	IL-6 LP (pg/mL)	Puntos	Total puntos	Probabilidad (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
10	1	50000	12	2	5	100000	0	7	10
20	2	100000	25	4	9	200000	6	15	50
30	3	150000	38	6	11	300000	11	22	90
40	4	200000	50	8	11	400000	17	30	99
50	5	250000	62	10	11	500000	23		
60	6	300000	75	12	11	600000	28		
70	7	350000	88	14	10	700000	34		
80	8	400000	100	16	10	800000	39		
90	9			18	10	900000	45		
100	10			20	10	1000000	51		
				22	9				
				24	9				
				26	9				

IL-6, interleuquina; LP, líquido pleural; PCR, proteína C reactiva

Las **Tablas 13 y 14** muestran la rentabilidad para diferentes puntos de corte de la probabilidad predicha para el diagnóstico de un DPI obtenida a través de ambos modelos.

Tabla 13. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y razones de verosimilitud positiva y negativa para diagnosticar un derrame pleural infeccioso a través del Modelo 1.

Probabilidad (%)	S (IC)	E (IC)	VPP (IC)	VPN (IC)	RVP (IC)	RVN (IC)
10	90.1 (84.2, 94.3)	61.5 (56, 66)	45 (40, 60)	94.7 (91.2, 95.6)	2.34 (2.05, 2.66)	0.16 (0.1, 0.26)
20	82.9 (75.9, 88.5)	76.5 (72.2, 80.4)	55.3 (49.7, 66.2)	92.7 (89.2, 94.1)	3.53 (2.93, 4.24)	0.22 (0.16, 0.32)
30	77 (69.5, 83.4)	86.4 (82.8, 89.5)	66.5 (60, 74.9)	91.5 (87.9, 93.4)	5.66 (4.39, 7.28)	0.26 (0.20, 0.36)
40	69.1 (61.1, 76.3)	90.3 (87.1, 92.9)	71.4 (64.4, 78.3)	89.3 (85.4, 92.2)	7.13 (5.25, 9.69)	0.34 (0.27, 0.43)
50	63.1 (55, 70.8)	92.4 (89.5, 94.7)	74.4 (67, 80.4)	87.7 (83.6, 91.3)	8.30 (5.85, 11.78)	0.39 (0.32, 0.49)
60	57.2 (49, 65)	96 (94, 97.8)	84.4 (76.8, 88.4)	86.5 (82, 92)	15.5 (9.4, 25.6)	0.44 (0.37, 0.53)
70	51.3 (43, 59.4)	97.9 (96.1, 99)	89.6 (81.9, 92.3)	85.1 (80.4, 92.6)	24.74 (12.72, 48.1)	0.49 (0.42, 0.58)
80	35.5 (27.9, 43.7)	99.3 (97.9, 99.8)	94.7 (85.9, 96.2)	81.4 (75.6, 95.5)	51.39 (16.3, 161.96)	0.64 (0.57, 0.73)
90	17.1 (11.5, 24)	99.5 (98.3, 99.9)	92.8 (78.1, 95.2)	77.4 (68.3, 96.6)	37.11 (8.91, 154.53)	0.83 (0.77, 0.89)

E, especificidad; IC, intervalos de confianza; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo; RVP, razón de verosimilitud positiva; RVN, razón de verosimilitud negativa; S, sensibilidad.

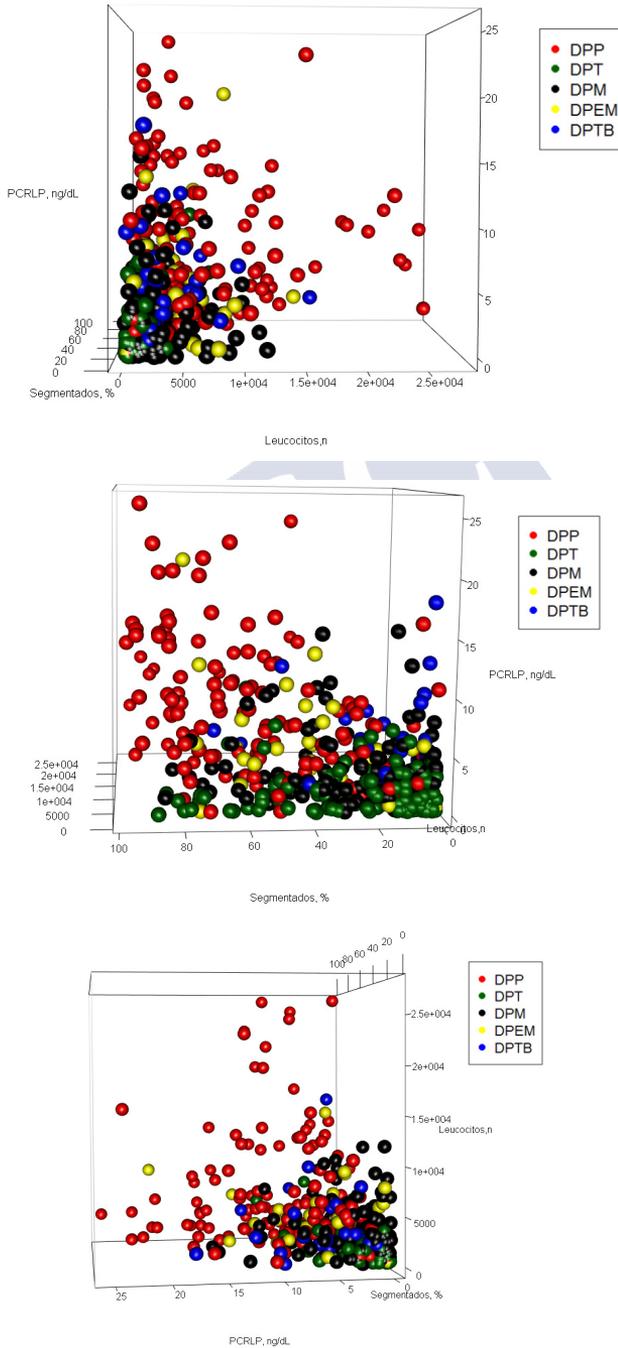
Tabla 14. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y razones de verosimilitud positiva y negativa para diagnosticar un derrame pleural infeccioso a través del Modelo 2.

Probabilidad (%)	S (IC)	E (IC)	VPP (IC)	VPN (IC)	RVP (IC)	RVN (IC)
10	92.1 (86.6, 95.8)	62.2 (57.4, 66.8)	46.1 (41.2, 62.8)	95.7 (92.6, 96.5)	2.43 (2.14, 2.77)	0.12 (0.07, 0.21)
20	86.2 (79.6, 91.2)	77.4 (73.2, 81.2)	57.2 (51.6, 69.1)	94.1 (90.9, 95.3)	3.81 (3.17, 4.59)	0.17 (0.12, 0.26)
30	78.3 (70.9, 84.6)	86.9 (83.3, 89.9)	67.6 (61.2, 76)	91.9 (88.5, 93.9)	5.96 (4.61, 7.70)	0.25 (0.18, 0.34)
40	72.3 (64.6, 79.3)	91.2 (88.2, 93.7)	74.3 (67.4, 80.9)	90.4 (86.7, 93.1)	8.26 (6, 11.3)	0.30 (0.23, 0.39)
50	68.4 (60.4, 75.7)	94 (91.3, 96)	80 (72.9, 85.2)	89.5 (85.7, 92.9)	11.4 (7.7, 16.8)	0.33 (0.26, 0.42)
60	58.5 (50.3, 66.5)	96.8 (94.6, 98.2)	86.4 (78.9, 89.9)	86.9 (82.7, 92.5)	18.2 (10.7, 30.9)	0.42 (0.35, 0.51)
70	51.3 (43, 59.5)	97.9 (96.1, 99)	89.6 (81.9, 92.4)	85.2 (80.5, 92.7)	24.7 (12.7, 48.1)	0.49 (0.42, 0.58)
80	34.8 (27.3, 43)	99.1 (97.6, 99.7)	93 (83.7, 94.9)	81.3 (75.3, 94.1)	37.8 (13.9, 102.8)	0.65 (0.58, 0.73)
90	17.7 (12, 24.8)	99.8 (98.7, 99.9)	96.4 (82.8, 97.6)	77.6 (68.7, 99.3)	77.1 (10.6, 562.5)	0.82 (0.76, 0.88)

E, especificidad; IC, intervalos de confianza; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo; RVN, razón de verosimilitud negativa; RVP, razón de verosimilitud positiva; S, sensibilidad.

Con los parámetros seleccionados para la construcción del Modelo 1 para el diagnóstico de los DPIs [leucocitos, segmentados (%) y PCR en LP], se construyó una gráfica tridimensional que muestra la relación entre los tres parámetros (**Figura 21**). Los DPIs, en círculos rojos, se agrupan mayoritariamente en la zona de la gráfica que ocupan los casos con valores más elevados de leucocitos, porcentaje de segmentados y de PCR en LP.

Figura 21. A través de una gráfica tridimensional se muestra la relación entre las variables seleccionadas [leucocitos, segmentados (%) y PCR en líquido pleural] en la construcción del Modelo 1 para el diagnóstico del derrame pleural infeccioso. Las **figuras 21A, 21B y 21C** muestran distintos ángulos para permitir una mejor apreciación de diferentes aspectos.



La **Tabla 15** muestra los errores que se producen (falsos positivos y falsos negativos) para diferentes puntos de corte de las probabilidades obtenidas después de aplicar cada uno de los modelos.

Tabla 15. Falsos positivos y falsos negativos de cada modelo estudiado a diferentes porcentajes de probabilidades.

Probabilidad (%)	Modelo 1		Modelo 2	
	Falsos positivos	Falsos negativos	Falsos positivos	Falsos negativos
10	173	15	173	11
20	105	26	98	20
30	62	35	56	32
40	42	51	37	45
50	31	58	24	52
60	17	66	11	67
70	7	77	4	79
80	3	99	4	91
90	2	124	4	111
99	0	145	0	129

En la **Tabla 16** se muestran las características de los DPIs subdivididos en DPIs no complicados, complicados y empiemas. Los valores de porcentaje de segmentados, LDH, PCR, PCT, IL-6 y TNF- α en LP y de PCR, PCT, IL-6 y TNF- α en sangre aumentan significativamente a medida que lo hace la complejidad del derrame, y disminuyen para el caso del pH en LP. También se ha observado un aumento significativo en el tamaño del DP, el hábito alcohólico, la necesidad de drenaje torácico y de tratamiento con fibrinolíticos y la presencia de septos y tabiques si el DPI es complicado o empiema. Por el contrario, se observó una relación inversa entre complejidad del DPI y presentar insuficiencia cardíaca.

Tabla 16. Características basales de los pacientes con un derrame pleural infeccioso.

	DP infeccioso no complicado	DP infeccioso complicado	p*	DP empiema	p**	DP infeccioso complicado/empiema	p***
n	74	65		38		103	
Edad, años	67.5 (49.8, 82.3)	58 (45, 74)	0.048	61 (51.8, 78)	0.127	59 (50, 76)	0.070
Hombres, (%)	42 (56.8)	53 (81.5)	0.002	31 (81.6)	0.002	84 (81.6%)	0.000
Leucocitos LP (células/ μ L)	4010 (1752, 6688)	2965 (955, 10610)	0.463	15230 (2668, 92865)	0.001	3760 (1213, 17353)	0.317
Segmentados, (%)	31 (15.5, 55.5)	74 (60, 83)	0.000	85 (75.8, 93)	0.000	76 (65, 85)	0.000
pH	7.42 (7.38, 7.49)	7.19 (6.96, 7.34)	0.000	6.45 (6.2, 7.16)	0.000	7.08 (6.52, 7.26)	0.000
LDH LP (U/L)	395.5 (249.3, 592.5)	1693 (1078, 2694)	0.000	4938 (1568, 12762)	0.000	1958 (1127, 4749)	0.000
PCR LP (mg/dL)	3.9 (2.3, 6.3)	9 (5.2, 13.9)	0.000	9.9 (4.5, 14.5)	0.000	9 (5.1, 14.4)	0.000
PCT LP (ng/mL)	0.15 (0.09, 0.23)	0.26 (0.14, 0.35)	0.024	0.14 (0.02, 0.48)	0.071	0.23 (0.08, 0.37)	0.180
IL-6 LP (pg/mL)	9807 (2593, 37252)	114350 (78445, 227800)	0.000	100000 (3753, 223322)	0.000	100000 (54724, 226400)	0.000
TNF- α LP (pg/mL)	17.5 (11.6, 22.5)	34.6 (16, 71.2)	0.000	88.2 (42.9, 230)	0.000	45.4 (24.9, 101.3)	0.000
PCR S (mg/dL)	8.4 (4.2, 13.7)	17.3 (7.3, 23.8)	0.000	18.2 (13.6, 31.4)	0.000	17.3 (9.4, 26.4)	0.000
PCTS (ng/mL)	0.12 (0.08, 0.27)	0.16 (0.10, 0.45)	0.057	0.34 (0.14, 2.15)	0.003	0.26 (0.12, 0.64)	0.004
IL-6 S (pg/mL)	24.2 (9.7, 36.3)	48.8 (25.9, 109.3)	0.000	132 (41.8, 246.8)	0.000	55.7 (31.6, 164.5)	0.000
TNF- α S (pg/mL)	10.6 (7.6, 15.1)	11.6 (7.3, 15.2)	0.853	13.4 (10.3, 19)	0.007	12.2 (8.9, 17.6)	0.092
CURB-65			0.415		0.763		0.583
1	38 (52.8%)	41 (63.1%)		21 (55.3%)		62 (60.2%)	
2	28 (38.9%)	21 (32.3%)		14 (36.8%)		35 (34%)	
3	6 (8.3%)	3 (4.6%)		3 (7.9%)		6 (5.8%)	
Clase PSI			0.501		0.353		0.475
I	9 (12.5%)	7 (10.8%)		3 (7.9%)		10 (9.7%)	
II	13 (18.1%)	16 (24.6%)		6 (15.8%)		22 (21.4%)	
III	17 (23.6%)	21 (32.3%)		11 (28.9%)		32 (31.1%)	
IV	29 (40.3%)	18 (27.7%)		12 (31.6%)		30 (29.1%)	
V	4 (5.6%)	3 (4.6%)		6 (15.8%)		9 (8.7%)	
Tamaño del derrame			0.000		0.000		0.000
<1/3	53 (71.6%)	24 (36.9%)		6 (15.8%)		30 (29.1%)	
>1/3 y <2/3	19 (25.7%)	38 (58.5%)		22 (57.9%)		60 (58.3%)	
>2/3	2 (2.7%)	3 (4.6%)		10 (26.3%)		12 (12.6%)	
Tiempo de evolución			-		0,219		
Precoz (<72 h)		50 (76.9%)		33 (86.8%)		83 (80.6)	
Tardío (>72 h)		15 (23.1%)		5 (13.2%)		20 (19.4%)	
APACHE II (score medio)	9 (6, 12)	9 (6, 12)	0.575	9.5 (7, 13,3)	0.137	8 (6, 13)	0.709
SIRS (score medio)	2 (1, 2)	2 (1, 3)	0.053	2 (1, 2)	0.146	2 (1, 3)	0.126
SEWS (score medio)	2 (1, 3)	2 (1,4)	0.302	2 (1, 4)	0.429	2 (1, 4)	0.203
Drenaje torácico, n (%)	2 (2.7%)	52 (80%)	0.000	38 (100%)	0.000	90 (87.4%)	0.000
Fibrinolíticos, n (%)	0 (0%)	41 (83.7%)	0.000	35 (92.1%)	0.001	76 (87.4%)	0.001

Cultivos líquido pleural, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	34 (89.5%)	0.000	34 (33%)	0.000
Días de ingreso (mediana)	11 (7, 19)	13 (10, 18)	0.195	13.5 (10, 22)	0.217	13 (10, 20)	0.093
Mortalidad 30 días, n (%)	3 (4.1%)	2 (3.1%)	0.758	2 (5.3%)	0.859	4 (3.9%)	0.954
Fumador (IPA)	12 (1, 37.5)	4 (1, 37.5)	0.489	1 (1, 22.5)	0.372	16 (1, 30)	0.458
Alcohol	6 (8.1%)	14 (21.5%)	0.024	9 (23.7)	0.04	23 (22.3%)	0.009
EPOC	12 (16.2%)	4 (6.2%)	0.064	5 (13.2%)	0.18	9 (8.7%)	0.101
Hepatopatía crónica	4 (5.4%)	1 (1.5%)	0.222	2 (5.3%)	0.454	3 (2.9%)	0.323
Insuficiencia cardíaca	7 (9.5%)	1 (1.5%)	0.045	1 (2.6%)	0.078	2 (1.9%)	0.029
Accidente cerebrovascular	7 (9.5%)	3 (4.6%)	0.270	3 (7.9%)	0.545	6 (5.8%)	0.265
Insuficiencia renal crónica	5 (6.8%)	2 (3.1%)	0.322	4 (10.5%)	0.19	6 (5.8%)	0.678
Enfermedad reumática	4 (5.4%)	2 (3.1%)	0.500	2 (5.3%)	0.78	4 (3.9%)	0.448
Diabetes mellitus	15 (20.3%)	9 (13.8%)	0.375	6 (15.8%)	0.637	15 (14.6%)	0.289
Tiempo <30 días >30 días	71 (95.9%) 3 (4.1%)	62 (95.4%) 3 (4.6%)	0.871	31 (81.6%) 7 (18.4%)	0.013	93 (90.3%) 10 (9.7%)	0.128
Fiebre	46 (62.2%)	49 (75.4%)	0.094	22 (57.9%)	0.125	71 (68.9%)	0.218
Tratamiento anti-biótico previo			0.371		0.511		0.484
No ó 1 día ≥2 días	60 (81.1%) 14 (18.9%)	48 (73.8%) 17 (26.2%)		31 (81.6%) 7 (18.4%)		79 (76.7%) 24 (23.3%)	
Septos libres	11 (3%)	17 (50%)	0.000	24 (80%)	0.000	41 (64.1%)	0.000
Tabiques	2 (6.1%)	17 (47.2%)	0.000	18 (60%)	0.000	35 (53.0%)	0.000
Ingreso en UCI	9 (12.2%)	5 (7.7%)	0.368	3 (7.9%)	0.861	8 (7.8%)	0.481

APACHE II, *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*; CURB65, confusión de inicio reciente, urea <7 mmol/L, frecuencia respiratoria ≥30 respiraciones/minuto, tensión arterial sistólica <90 mm Hg y/o tensión arterial diastólica ≤60 mm Hg y edad ≥65 años; DP, derrame pleural; LDH, lactato deshidrogenasa; IL-6, interleuquina 6; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; SEWS, *Standardised Early Warning Score*; SIRS, *Systemic Inflammatory Response Syndrome*; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; UCI, Unidad de cuidados intensivos

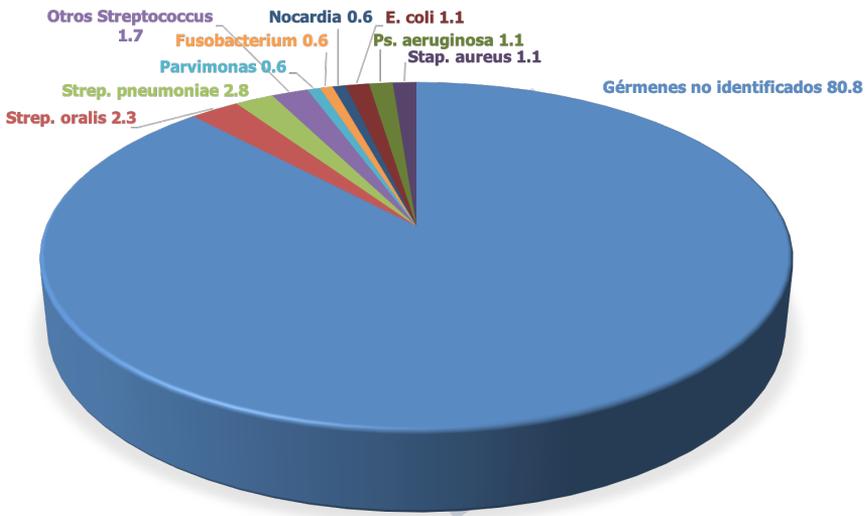
*entre derrames pleurales infecciosos no complicados y complicados; **entre los tres tipos de derrames pleurales infecciosos; ***entre los derrames pleurales infecciosos no complicados y complicados/empiemas

4. 2. Microbiología

El cultivo del LP fue positivo en 34/177 pacientes (19.2%). El grupo de *Streptococcus milleri* (*Streptococcus intermedius*, *constellatus* y *mitis*) fue el que se cultivó con mayor frecuencia (13 pacientes; 7.3%), seguido del *Streptococcus pneumoniae* (5 pacientes; 2.8%), *Streptococcus oralis* (4 casos; 2.3%), otros

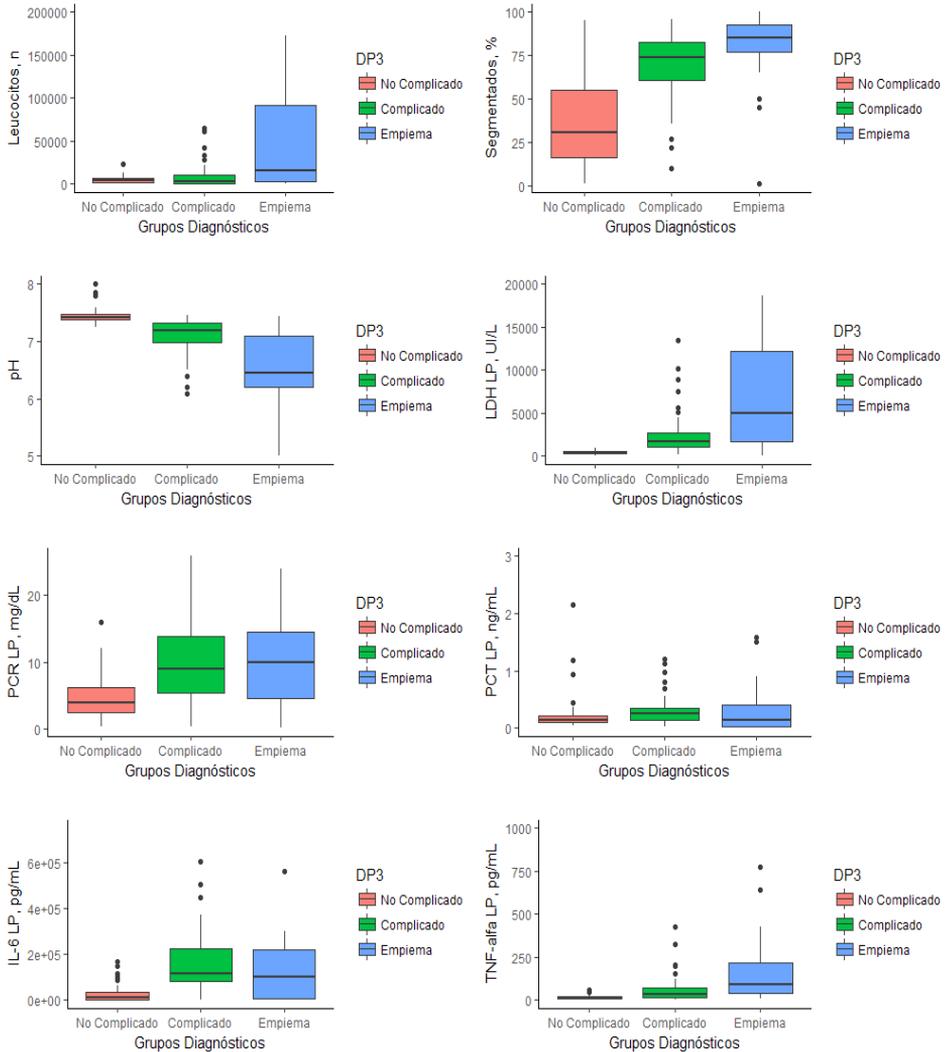
tipos de *Streptococcus* (*viridans*, beta-hemolítico grupo C y *especies*) (3; 1.7%), *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa* (2 casos cada uno; 1.1%), *Nocardia*, *Fusobacterium nucleatum* y *Parvimonas micra* (1 caso cada uno; 0.6%) (ver **Figura 22**). Hay que tener en cuenta que 50 pacientes (28.2%) habían recibido tratamiento antibiótico antes de realizar la toracocentesis.

Figura 22. Microbiología de los derrames pleurales infecciosos complicados/empiemas (%).



En la **Figura 23** se muestra la distribución de las concentraciones de las principales variables en los DPIs no complicados, complicados y empiemas. En la **Figura 24** se observa la distribución de las concentraciones de las principales variables en los DPIs no complicados y complicados/empiemas.

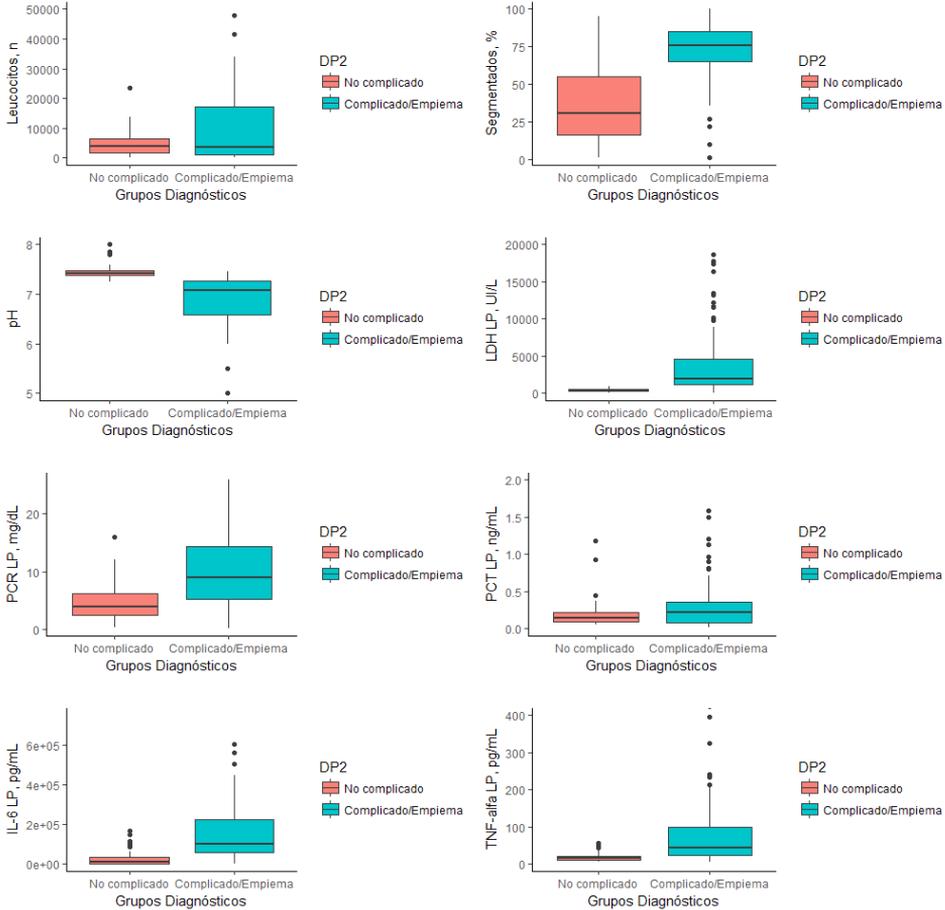
Figura 23. Distribución de las concentraciones del número de leucocitos, segmentados (%), pH, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, procalcitonina, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa en líquido pleural en los derrames pleurales infecciosos no complicados, complicados y empiemas.



La caja central representa los valores de los cuartiles inferior y superior (percentiles 25-75). La línea horizontal dentro de la caja representa la mediana. Una línea se extiende desde el valor mínimo al máximo. Los valores extremos se muestran como puntos separados.

IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; LP, líquido pleural; PCT, procalcitonina; PCR, proteína C reactiva; TNF-alfa, factor de necrosis tumoral alfa

Figura 24. Distribución de las concentraciones del número de leucocitos, segmentados (%), pH, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, procalcitonina, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa en líquido pleural en los derrames pleurales infecciosos no complicados y complicados/empiemas.



La caja central representa los valores de los cuartiles inferior y superior (percentiles 25-75). La línea horizontal dentro de la caja representa la mediana. Una línea se extiende desde el valor mínimo al máximo. Los valores extremos se muestran como puntos separados.

IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; LP, líquido pleural; PCT, procalcitonina; PCR, proteína C reactiva; TNF-alfa; factor de necrosis tumoral alfa

En la **Tabla 17** se muestra la rentabilidad de cada parámetro (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, razones de verosimilitud positiva y negativa y ABC) para diferenciar los DPIs no complicados de los complicados. Los parámetros que mejor ABC mostraron para su diferen-

ciación fueron la LDH en LP (0.954), IL-6 LP (0.9), pH (0.893) y porcentaje de segmentados (0.847).

Tabla 17. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y ABC, para diferenciar los derrames pleurales infecciosos no complicados de los complicados.

Parámetro	Cutoff	ABC	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	RVP	RVN
Leucocitos LP	12690 cél/μL	0.463 (0.361, 0.565)	20.3	95.8	81.2	57.5	4.87	0.83
Segmentados	60%	0.847 (0.78, 0.915)	77.7	82.6	80.3	80.2	4.47	0.26
pH LP	7.35	0.893 (0.838, 0.948)	80.5	81.2	82.8	78.7	4.29	0.23
LDH LP	1004 UI/L	0.954 (0.918, 0.991)	84.3	100	100	88	-	0.15
PCR LP	4.8 mg/dL	0.777 (0.693, 0.86)	83.8	65.7	68.4	82.1	2.44	0.24
PCT LP	0.25 ng/mL	0.638 (0.518, 0.757)	54.3	79.5	73.5	62.5	2.65	0.57
IL-6 LP	64560 pg/mL	0.9 (0.844, 0.955)	79	92.9	90.7	83.5	11.2	0.22
TNF-α LP	24.4 pg/mL	0.746 (0.656, 0.835)	69.3	81.9	76.7	75.6	3.84	0.37
PCR S	11.8 mg/dL	0.717 (0.622, 0.811)	69	71.2	66.6	73.4	2.4	0.43
PCT S	0.15 ng/mL	0.622 (0.497, 0.747)	60	69	64.8	64.4	1.93	0.57
IL-6 S	31.7 pg/mL	0.715 (0.619, 0.81)	70	69.2	63.6	75	2,27	0.43
TNF-α S	17.2 pg/mL	0.51 (0.4, 0.62)	21.5	88.7	61.1	57.8	1.91	0.88

ABC, área bajo la curva ROC; cél, células; E, especificidad; IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato dehidrogenasa; PCR, proteína-C-reactiva; PCT, procalcitonina; RVN, razón de verosimilitud negativa; RVP, razón de verosimilitud positiva; S, sensibilidad; TNF-α, factor-alfa de necrosis tumoral; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo

En la **Tabla 18** se muestra la rentabilidad de cada parámetro (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, razones de verosimilitud positiva y negativa y ABC) para el diagnóstico de los DPLs complicados/empiemas. Los parámetros que mejor ABC mostraron para su diagnóstico fueron la LDH en LP (0.949), el pH (0.921), el porcentaje de segmentados (0.866) y la IL-6 en LP (0.837).

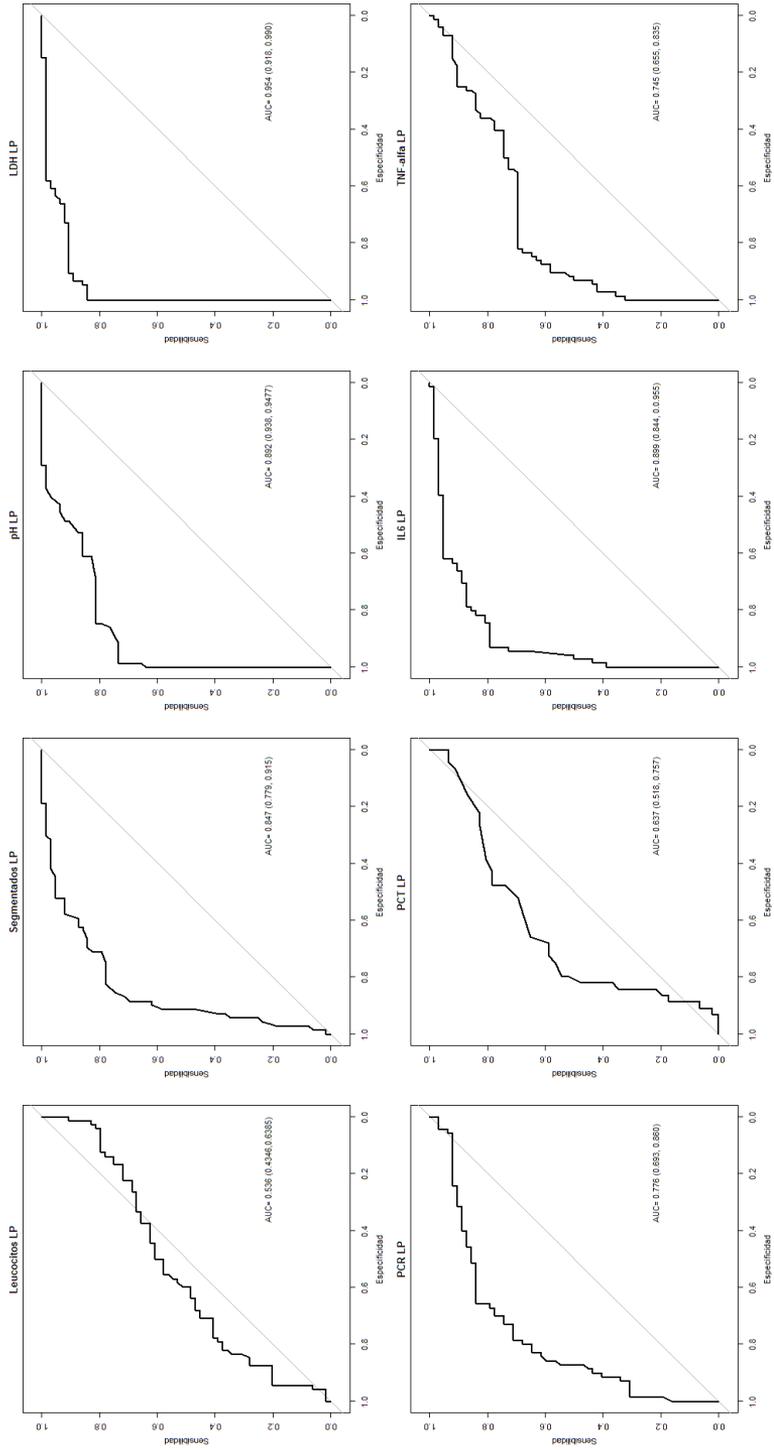
Tabla 18. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y ABC, para el diagnóstico del derrame pleural infeccioso complicado/empiema.

Parámetro	Cutoff	ABC	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	RVP	RVN
Leucocitos LP	12690 cél/μL	0.545 (0.458, 0.633)	31.3	95.8	90.9	51.1	7.5	0.72
Segmentados	61%	0.866 (0.807, 0.924)	79.1	85.5	87.8	75.6	5.46	0.24
pH LP	7.35	0.921 (0.881, 0.961)	85.5	84.8	81.4	88.2	5.81	0.18
LDH LP	1004 UI/L	0.949 (0.913, 0.984)	85.6	100	100	84.1	-	0.14
PCR LP	6.7 mg/dL	0.766 (0.692, 0.839)	67.4	78.5	81	63.9	3.14	0.41
PCT LP	0.25 ng/mL	0.574 (0.467, 0.682)	48.6	79.5	79.5	48.6	2.37	0.64
IL-6 LP	64560 pg/mL	0.837 (0.772, 0.901)	73.7	92.9	93.3	72.5	10.5	0.28
TNF-α LP	25 pg/mL	0.808 (0.741, 0.875)	75.5	83.3	85.5	72.2	4.53	0.29
PCRS	11.8 mg/dL	0.745 (0.668, 0.822)	73	71.2	77.4	66.2	2.54	0.38
PCTS	0.15 ng/mL	0.663 (0.551, 0.771)	65.2	69	77.6	54.7	2.10	0.5
IL-6 S	36.9 pg/mL	0.758 (0.678, 0.838)	67.9	76.9	78.6	65.8	2.94	0.41
TNF-α S	17.6 pg/mL	0.582 (0.488, 0.676)	26.8	90.3	78.6	48.3	2.77	0.81

ABC, área bajo la curva ROC; cél, células; E, especificidad; IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; RVN, razón de verosimilitud negativa; RVP, razón de verosimilitud positiva; S, sensibilidad; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo

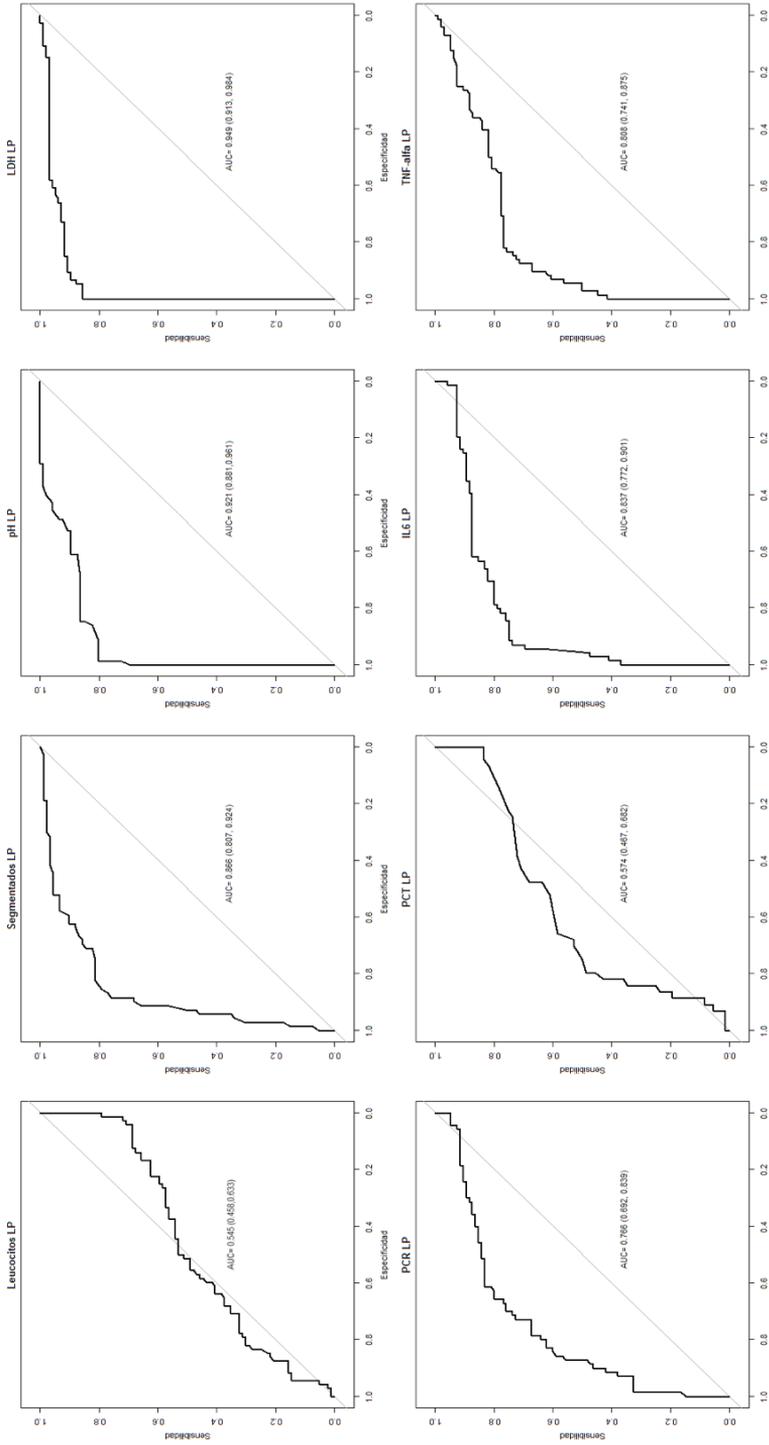
En la **Figura 25** se observan las áreas bajo las curvas ROC de las principales variables para la diferenciación entre DPIs no complicados y complicados y en la **Figura 26** las áreas bajo las curvas ROC para el diagnóstico de los DPIs complicados/empiemas.

Figura 25. Áreas bajo las curvas ROC del número de leucocitos, segmentados LP, pH, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, procalcitonina, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa en líquido pleural para diferenciar los derrames pleurales infecciosos no complicados de los complicados.



IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; LP, líquido pleural; PCT, procalcitonina; PCR, proteína C reactiva; TNF-alfa, factor de necrosis tumoral alfa

Figura 26. Áreas bajo las curvas ROC del número de leucocitos, segmentados (%), pH, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, procalcitonina, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa en líquido pleural para el diagnóstico de los derrames pleurales infecciosos complicados/emplemas.



IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; LP, líquido pleural; PCT, procalcitonina; PCR, proteína C reactiva; TNF-alfa, factor de necrosis tumoral alfa

Se utilizó un análisis de regresión logística para diferenciar, por una parte, los DPLs no complicados de los complicados y, por otra, los no complicados de los complicados/empiemas. Para ambas diferenciaciones los modelos incluyeron tres variables: pH, LDH LP e IL-6 LP.

Los coeficientes obtenidos en el análisis de regresión para el modelo evaluado para la diferenciación entre los DPLs no complicados y complicados se presenta en la **Tabla 19**. La capacidad de discriminación que se obtuvo fue ABC 0.986. El ABC corregida por *bootstrap* fue ligeramente inferior al ABC aparente (0.943), lo que no refleja ningún optimismo.

Los coeficientes obtenidos en el análisis de regresión para el modelo evaluado para la diferenciación entre los DPLs no complicados y complicados/empiemas se presenta en la **Tabla 20**. La capacidad de discriminación que se obtuvo fue ABC 0.9783, significativamente mejor que la de cualquiera de las variables individuales que lo componen ($p < 0.001$). El ABC corregida por *bootstrap* fue ligeramente inferior al ABC aparente (0.9757), lo que tampoco refleja ningún optimismo. Este modelo clasifica correctamente al 96% de los derrames [170/177: 72/74 (97.3%) de los no complicados y 98/103 (95.1%) de los complicados/empiemas.

Tabla 19. Modelo de regresión logística para diferenciar entre derrame pleural infeccioso no complicado y complicado.

	Coefficientes (EE)	<i>p</i>	OR (IC 95%)
Intercepto	69.53 (33.41)	0.037	
pH	-14.46 (5.04)	0.004	$5.23 \cdot 10^{-7}$ ($2.66 \cdot 10^{-11}$, 0.010)
LDH LP (UI/L) (log10)	8.86 (2.24)	0.000	7068.47 (86.747, 575961.4)
IL-6 LP (pg/mL) $\cdot 10^3$ (log10)	2.46 (1.00)	0.013	11.75 (1.65, 83.42)

EE, error estándar; OR, odds ratio; IC, intervalos de confianza

R²=0.884, Brier=0.048, ABC=0.986 (0.972, 0.999)

Tabla 20. Modelo de regresión logística para el diagnóstico del derrame pleural infeccioso complicado/empiema.

	Coefficientes (EE)	p	OR (IC 95%)
Intercepto	62.69 (29.86)	0.024	
pH	-11.45 (3.81)	0.002	1.06*10 ⁻⁵ (6.08*10 ⁻⁹ , 0.018)
LDH LP (UI/L) log	5.10 (1.24)	0.000	164.02 (14.43, 1863.85)
IL-6 LP (pg/mL) log	1.52 (0.62)	0.014	4.57 (1.35, 15.41)

EE, error estándar; OR, odds ratio; IC, intervalos de confianza

R²=0.843, Brier=0.052, ABC=0.978 (0.956, 1)

La curva ROC para diferenciar los DPIs no complicados de los DPIs complicados con el modelo construido se muestra en la **Figura 27** y la gráfica de calibración en la **Figura 28** con una buena concordancia entre la probabilidad estimada y la frecuencia observada.

Figura 27. Área bajo la curva ROC del modelo construido para diferenciar los derrames pleurales infecciosos no complicados de los complicados.

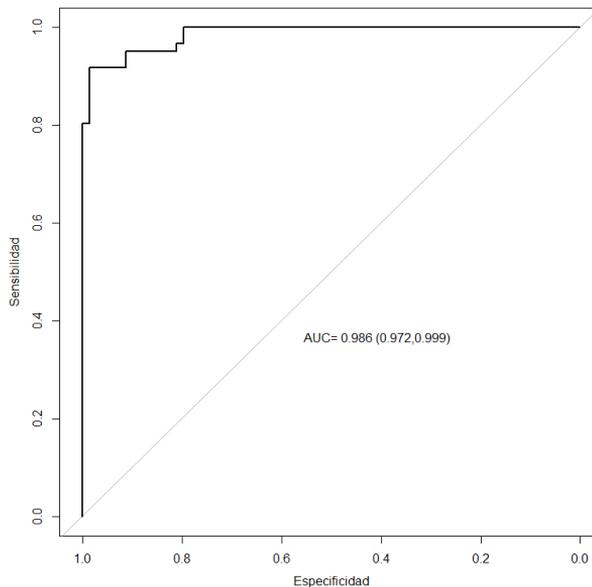
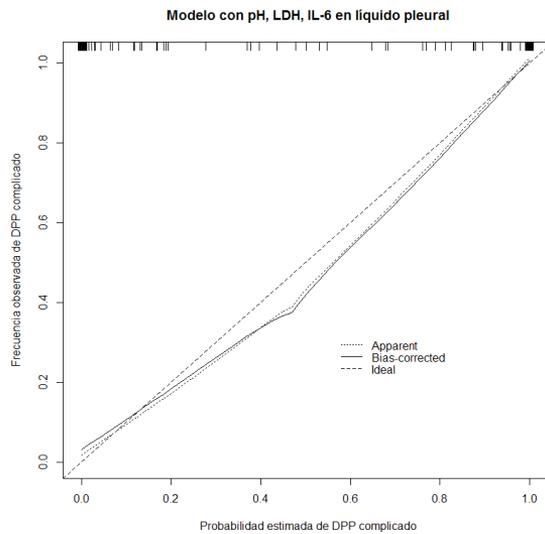


Figura 28. Gráfica de calibración del modelo construido para diferenciar los derrames pleurales infecciosos no complicados de los complicados.



La curva ROC para el diagnóstico de los DPLs complicados/empiemas con el modelo construido se muestra en la **Figura 29** y la gráfica de calibración en la **Figura 30** con una buena concordancia entre la probabilidad estimada y la frecuencia observada.

Figura 29. Área bajo la curva ROC del modelo construido para el diagnóstico de los derrames pleurales infecciosos complicados/empiemas.

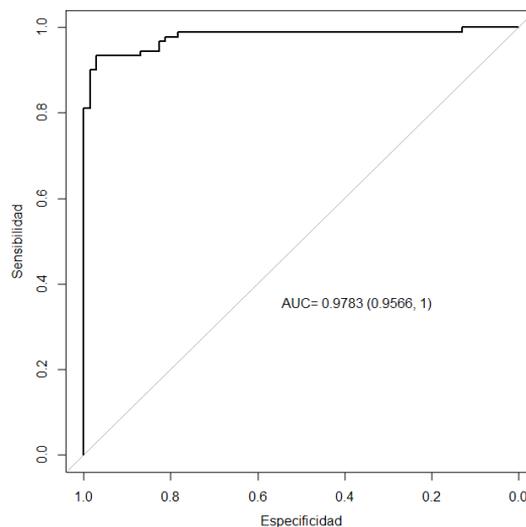
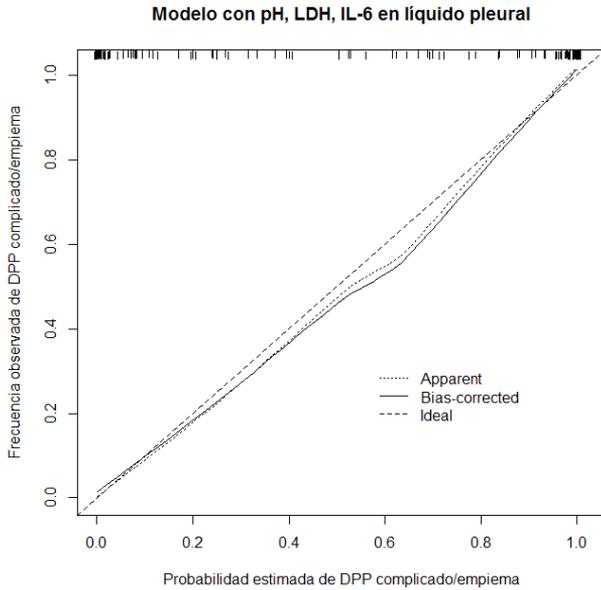


Figura 30. Gráfica de calibración del modelo construido para el diagnóstico de los derrames pleurales infecciosos complicados/empiemas.



La **Figura 31** muestra el nomograma del modelo construido para diferenciar los DPLs no complicados de los complicados y la **Figura 32** el nomograma del modelo construido para el diagnóstico de los DPLs complicados/empiemas.

Figura 31. Nomograma del modelo construido para diferenciar los derrames pleurales infecciosos no complicados de los complicados.

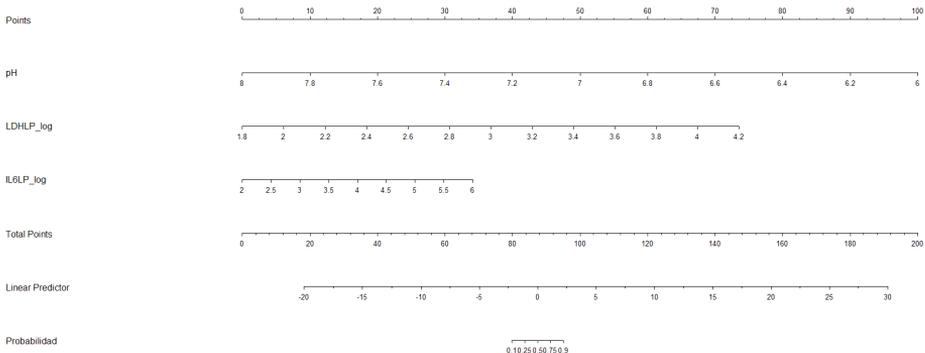
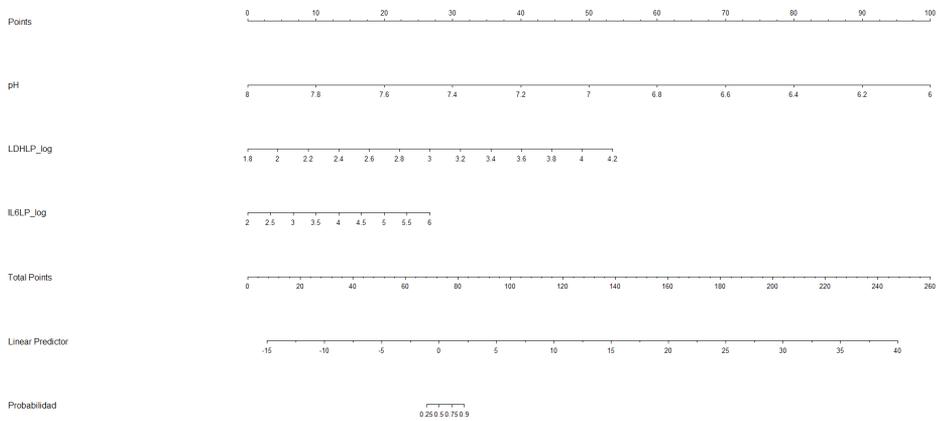


Figura 32. Nomograma del modelo construido para el diagnóstico de los derrames pleurales infecciosos complicados/empiemas.



En la **Tabla 21** se observa el peso de cada una de las variables seleccionadas en el modelo construido para diferenciar los DPLs no complicados de los complicados.

Tabla 21. Peso de cada una de las variables seleccionadas en el modelo construido para la diferenciación entre los derrames pleurales infecciosos no complicados y complicados.

pH	Puntos	LDH LP (UI/L) log	Puntos	IL-6 LP (pg/mL) log	Puntos	Total puntos	Probabilidad (%)
6.0	100	1.8	0	2	0	80	10
6.2	90	2	6	2.5	4	83	20
6.4	80	2.2	12	3	9	85	30
6.6	70	2.4	18	3.5	13	86	40
6.8	60	2.6	25	4	17	87	50
7.0	50	2.8	31	4.5	21	89	60
7.2	40	3	37	5	26	90	70
7.4	30	3.2	43	5.5	30	92	80
7.6	20	3.4	49	6	34	95	90
7.8	10	3.6	55				
8.0	0	3.8	61				
		4.0	67				
		4.2	74				

En la **Tabla 22** se observa el peso de cada una de las variables seleccionadas en el modelo construido para el diagnóstico de los DPLs complicados/empiemas.

Tabla 22. Peso de cada una de las variables seleccionadas en el modelo construido para el diagnóstico de los derrames pleurales infecciosos complicados/empiemas.

pH	Puntos	LDH LP (UI/L) log	Puntos	IL-6 LP (pg/mL) log	Puntos	Total puntos	Probabilidad (%)
6.0	100	1.8	0	2.0	0	63	10
6.2	90	2	4	2.5	3	67	20
6.4	80	2.2	9	3.0	7	69	30
6.6	70	2.4	13	3.5	10	71	40
6.8	60	2.6	18	4.0	13	73	50
7.0	50	2.8	22	4.5	17	75	60
7.2	40	3.0	27	5.0	20	77	70
7.4	30	3.2	31	5.5	23	79	80
7.6	20	3.4	36	6.0	27	82	90
7.8	10	3.6	40			242	100
8.0	0	3.8	45				
		4.0	49				
		4.2	53				

La rentabilidad para diferenciar los DPIs no complicados de los complicados a través del modelo construido se muestra en la **Tabla 23**.

Tabla 23. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y razones de verosimilitud positiva y negativa para diferenciar un derrame pleural infeccioso no complicado del complicado a través del modelo construido.

Probabilidad (%)	S (IC)	E (IC)	VPP (IC)	VPN (IC)	RVP (IC)	RVN (IC)
10	100 (0.94, -)	78.3 (66.7, 87.3)	80.3 (69.3, -)	100 (93.4, 100)	4.6 (2.94, 7.20)	0 (0, -)
20	95.1 (86.3, 99)	85.5 (75, 92.8)	85.2 (74.6, 96.7)	95.2 (86.5, 97.7)	6.56 (3.69, 11.7)	0.05 (0.01, 0.17)
30	95.1 (86.3, 99)	86.9 (76.7, 93.8)	86.6 (76.1, 97)	95.2 (86.7, 97.9)	7.29 (3.95, 13.4)	0.05 (0.01, 0.17)
40	95.1 (86.3, 99)	91.3 (82, 96.7)	90.6 (80.8, 98)	95.4 (87.2, 98.3)	10.9 (5.1, 23.5)	0.05 (0.01, 0.16)
50	91.8 (81.9, 97.2)	92.7 (83.9, 97.6)	91.8 (82, 97.2)	92.7 (83.8, 97.6)	12.7 (5.4, 29.6)	0.08 (0.03, 0.20)
60	91.8 (81.9, 97.2)	97.1 (89.9, 99.6)	96.6 (88.1, 98.9)	93 (84.4, 99.1)	31.7 (8.1, 124.4)	0.08 (0.03, 0.19)
70	90.2 (79.8, 96.3)	98.6 (92.2, 99.9)	98.2 (90.5, 99.3)	91.9 (83, 99.8)	62.2 (8.9, 436.2)	0.09 (0.04, 0.21)
80	83.6 (71.9, 91.8)	98.6 (92.2, 99.9)	98.1 (89.8, 99.1)	87.2 (77.3, 99.6)	57.7 (8.2, 405)	0.16 (0.09, 0.29)
90	77 (64.5, 86.8)	100 (94.8, -)	100 (92.5, 100)	83.1 (72.7, -)	Inf (-, Inf)	0.23 (0.14, 0.36)

E, especificidad; IC, intervalos de confianza; RVP, razón de verosimilitud positiva; RVN, razón de verosimilitud negativa; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; S, sensibilidad.

La rentabilidad para el diagnóstico de un DPI complicado/empiema a través del modelo construido se muestra en la **Tabla 24**.

Tabla 24. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y razones de verosimilitud positiva y negativa para diagnosticar un derrame pleural infeccioso complicado/empiema a través del modelo construido.

Probabilidad (%)	S (IC)	E (IC)	VPP (IC)	VPN (IC)	RVP (IC)	RVN (IC)
10	98.9 (93.9, 99.9)	68.1 (55.8, 78.8)	80 (70.5, 99.3)	97.9 (89.1, 98.7)	3.1 (2.2, 4.4)	0.01 (0.00, 0.1)
20	98.9 (93.9, 99.9)	75.3 (63.5, 84.9)	83.9 (74.8, 99.5)	98.1 (90.1, 98.9)	4 (2.6, 6.1)	0.01 (0.00, 0.1)
30	94.4 (87.5, 98.1)	82.6 (71.5, 90.6)	87.6 (78.9, 95.)	91.9 (82.4, 95.9)	5.4 (3.2, 9.1)	0.06 (0.02, 0.1)
40	93.3 (86.1, 97.5)	86.9 (76.6, 93.8)	90.3 (82.1, 96.3)	90.9 (81.5, 95.8)	7.1 (3.9, 13.2)	0.07 (0.03, 0.16)
50	93.3 (86.1, 97.5)	89.8 (80.2, 95.8)	92.3 (84.5, 97.1)	91.1 (81.9, 96.4)	9.2 (4.5, 18.6)	0.07 (0.03, 0.16)
60	93.3 (86.1, 97.5)	97.1 (89.9, 99.6)	97.6 (91.7, 99.1)	91.7 (83.1, 98.9)	32.2 (8.2,126.3)	0.06 (0.03, 0.14)
70	87.8 (79.1, 93.7)	98.5 (92.1, 99.9)	98.7 (93.2, 99.3)	86.1 (76.6, 99.6)	60.5 (8.6,424.5)	0.12 (0.07, 0.21)
80	83.3 (74, 90.3)	98.5 (92.1, 99.9)	98.6 (92.8, 99.2)	81.9 (72.1, 99.4)	57.5 (8.2,403.3)	0.16 (0.1, 0.26)
90	78.9 (69, 86.7)	100 (94.7, NaN)	100 (94, 100)	78.4 (68.4, NaN)	Inf (NaN,Inf)	0.21 (0.14, 0.31)

E, especificidad; IC, intervalos de confianza; RVP, razón de verosimilitud positiva; RVN, razón de verosimilitud negativa; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; S, sensibilidad.

En la **Tabla 25** se muestran los errores que se producen (falsos positivos y falsos negativos) para diferentes puntos de corte de las probabilidades obtenidas después de aplicar los modelos para diferenciar los DPIs no complicados de los DPIs complicados y en la **Tabla 26** para el diagnóstico de los DPIs complicados/empiemas.

Tabla 25. Falsos positivos y falsos negativos del modelo estudiado para la diferenciación de los derrames pleurales infecciosos no complicados de los complicados a diferentes porcentajes de probabilidades.

Probabilidad (%)	Modelo 1	
	Falsos positivos	Falsos negativos
10	15	0
20	9	3
30	8	3
40	6	4
50	5	5
60	2	5
70	1	7
80	1	10
90	0	14
99	0	21

Tabla 26. Falsos positivos y falsos negativos del modelo estudiado para el diagnóstico de los derrames pleurales infecciosos complicados/empiemas a diferentes porcentajes de probabilidades.

Probabilidad (%)	Modelo 1	
	Falsos positivos	Falsos negativos
10	16	1
20	11	3
30	9	3
40	6	5
50	3	5
60	2	5
70	1	6
80	0	11
90	0	16
99	0	24

Se diseñaron dos calculadoras en formato Excel para calcular la probabilidad de que el DPI sea complicado (**Figura 33**), o complicado/empiemas (**Figura 34**), facilitando su aplicación en la práctica clínica diaria.

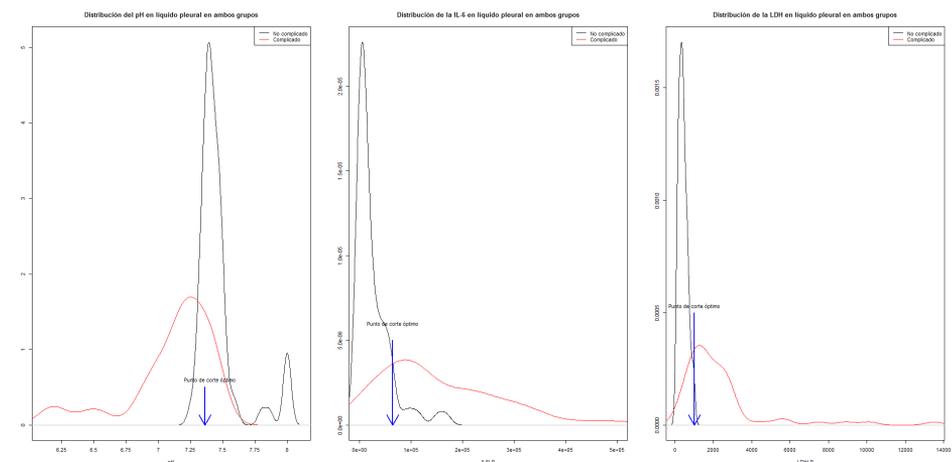
Figura 33. Regla de clasificación para el diagnóstico del derrame pleural complicado.

	A	B	C
1	Regla de clasificación para diferenciar derrames pleurales infecciosos no complicados de los complicados		
2			
3	Predicador (Unidades)	Valores	Predicador Lineal
4	pH	7,3	-105,582
5	LDH LP (UI/L)	400	23,063
6	IL-6 LP (pg/mL)	500	6,650
7		Intercepto	69,533
8			-6,335
9			
10	Derrame pleural infeccioso complicado/empiema	Probabilidad Predicha	
11		0,002	
12			

Figura 34. Regla de clasificación para el diagnóstico del derrame pleural infeccioso complicado/empiema.

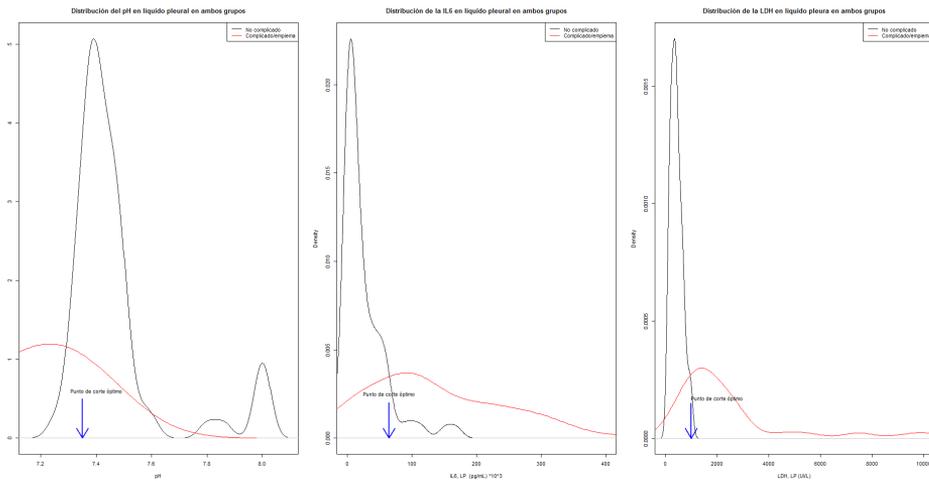
	A	B	C
1	Regla de clasificación para el diagnóstico del derrame pleural infeccioso complicado/empiema		
2			
3	Predicador (Unidades)	Valores	Predicador Lineal
4	pH	7,15	-81,868
5	LDH LP (UI/L)	1000	15,300
6	IL-6 LP (pg/mL) *10 ³	25000	6,685
7		Intercepto	62,690
8			2,807
9			
10	Derrame pleural infeccioso complicado/empiema	Probabilidad Predicha	
11		0,943	
12			

En la **Figura 35** se observa la distribución de los valores del pH, IL-6 y LDH en LP, según el DPI sea no complicado (líneas negras) o complicado (líneas rojas), así como sus puntos de corte óptimos.

Figura 35. Distribución de los valores del pH (**35A**), IL-6 (**35B**) y LDH en LP (**35C**), según el derrame pleural infeccioso sea no complicado (líneas negras) o complicado (líneas rojas), así como sus puntos de corte óptimos.

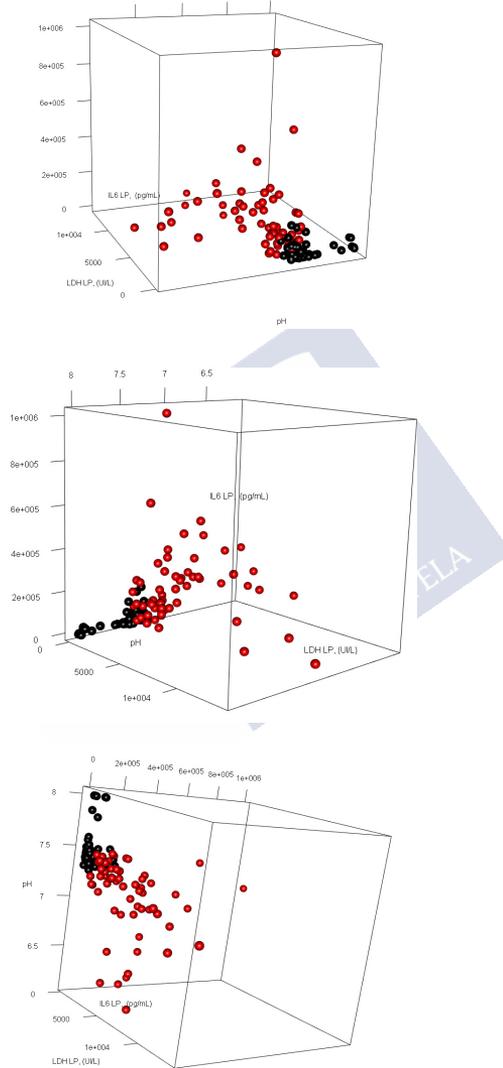
En la **Figura 36** se observa la distribución de los valores del pH, IL-6 y LDH en LP, según el DPI sea no complicado (líneas negras) o complicado/empiema (líneas rojas), así como sus puntos de corte óptimos.

Figura 36. Distribución de los valores del pH (36A), IL-6 (36B) y LDH en LP (36C), según el derrame pleural infeccioso sea no complicado (líneas negras) o complicado/empiema (líneas rojas), así como sus puntos de corte óptimos.



Con los parámetros seleccionados para la construcción del modelo para la diferenciación entre DPIs no complicados y complicados, se construyó una gráfica tridimensional que muestra la relación entre los valores en LP del pH, LDH e IL-6 (**Figura 37**). Los DPIs no complicados, en círculos negros, se agrupan mayoritariamente en la zona de la gráfica que ocupan los casos con valores más bajos de LDH e IL-6 y más elevados de pH.

Figura 37. A través de una gráfica tridimensional se muestra la relación entre las variables seleccionadas (pH, LDH LP e IL-6 en líquido pleural) en la construcción del modelo para la diferenciación entre los derrames pleurales infecciosos no complicados y complicados. Las **figuras 37A, 37B y 37C** muestran distintos ángulos para permitir una mejor apreciación de diferentes aspectos.



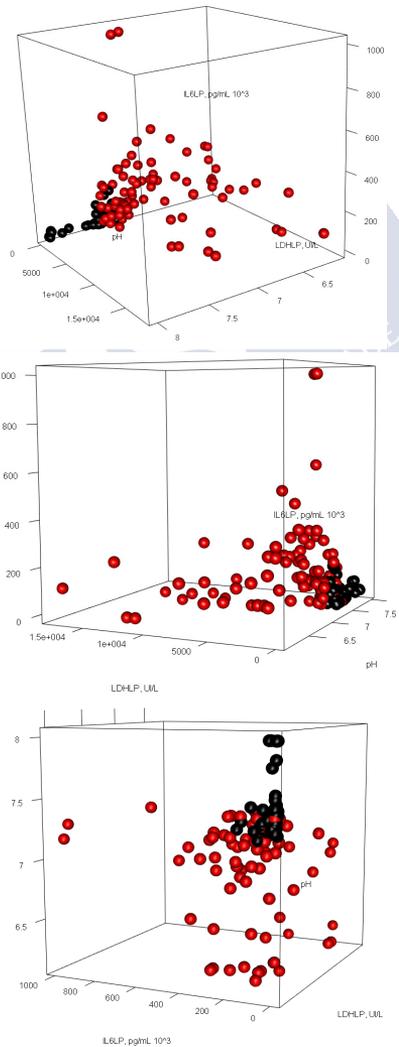
IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa

Los puntos rojos corresponden a las derrames complicadas/empiemas, y los puntos negros a los no complicados.

Con los parámetros seleccionados para la construcción del modelo para el diagnóstico de los DPLs complicados/empiemas, se construyó una gráfica

tridimensional que muestra la relación entre los valores en LP del pH, LDH e IL-6 (**Figura 38**). Como en el caso anterior, los DPI no complicados, en círculos negros, se agrupan mayoritariamente en la zona de la gráfica que ocupan los casos con valores más bajos de LDH e IL-6 y más elevados de pH.

Figura 38. A través de una gráfica tridimensional se muestra la relación entre las variables seleccionadas (pH, LDH LP e IL-6 en líquido pleural) en la construcción del modelo para el diagnóstico del derrame pleural infeccioso complicado/empiema. Las **figuras 38A, 38B y 38C** muestran distintos ángulos para permitir una mejor apreciación de diferentes aspectos.



IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa

Los puntos rojos corresponden a las derrames complicadas/empiemas, y los puntos negros a los no complicados.

En la **Tabla 27** se muestran las características de los DPIs subdivididos en los que no necesitaron drenaje y los que sí. Los valores de leucocitos, porcentaje de segmentados, LDH, PCR, IL-6 y TNF- α en LP fueron significativamente más elevados en los que necesitaron drenaje. En el caso del pH en líquido pleural fue significativamente menor en este grupo. También hubo diferencias significativas en el tamaño del DP y en la positividad del cultivo en el LP (ambos mayores en los que necesitaron drenaje). Por el contrario, no se observaron diferencias entre ambos grupos en la PCT, CURB65, PSI, tiempo de evolución del DP, ingreso en UCI, o mortalidad a los 30 días.

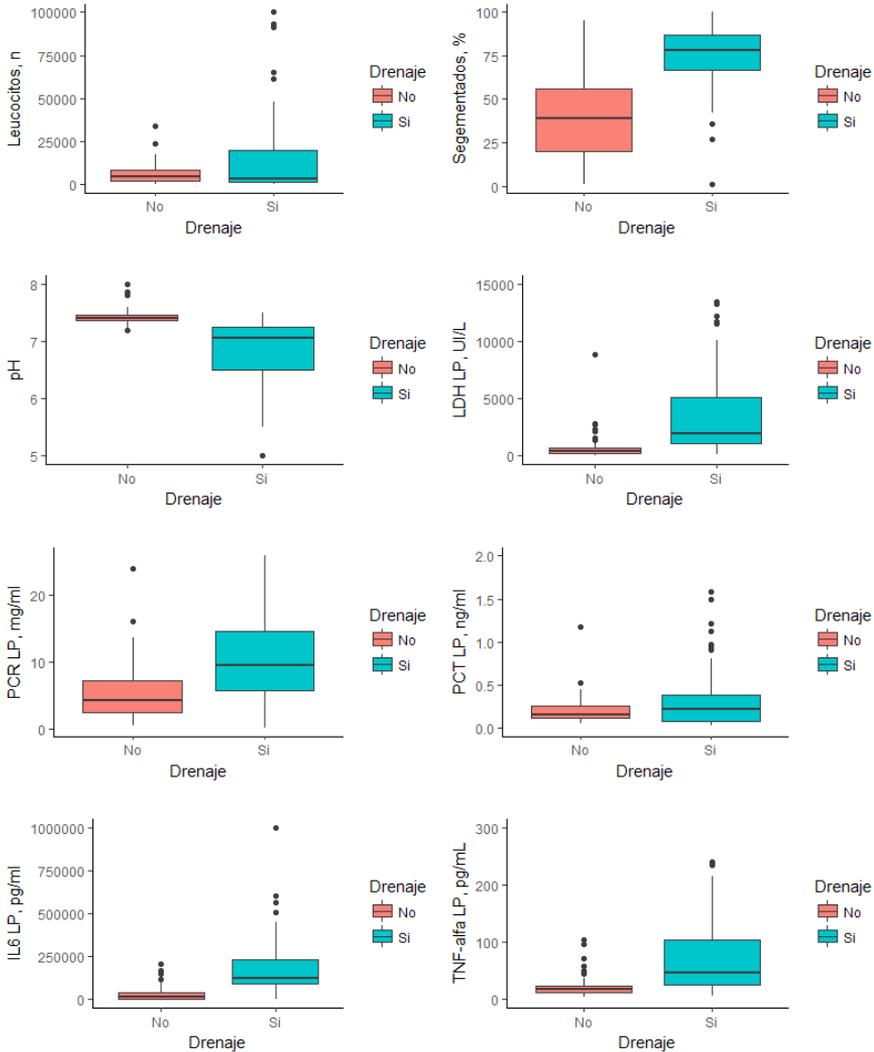
Tabla 27. Características basales de los pacientes con un derrame pleural infeccioso, de acuerdo a si se les realizó drenaje torácico.

	No Drenaje	Drenaje	<i>p</i>
n	85	92	
Edad, años	67 (51, 81)	59 (50, 77)	<0.001
Leucocitos	4400 (1910, 8465)	3400 (1170, 20000)	<0.001
Segmentados	39 (20, 56)	78 (67, 87)	<0.001
pH	7.40 (7.36, 7.46)	7.05 (6.50, 7.25)	<0.001
LDH LP	431 (275, 714)	1964 (1091, 5019)	<0.001
PCR LP	4.13 (2.42, 7.20)	9.40 (5.60, 14.51)	<0.001
PCT LP	0.16 (0.11, 0.25)	0.22 (0.08, 0.38)	0.540
IL-6 LP	12764 (2880, 43417)	124100 (90082, 234121)	<0.001
TNF- α	17.70 (12.45, 24.50)	46.40 (25.20, 104.50)	<0.001
CURB 65			0.311
1	44 (53%)	56 (61%)	
2	31 (37%)	32 (35%)	
3	8 (10%)	4 (4%)	
PSI			0.479
I	10 (12%)	9 (10%)	
II	15 (18%)	20 (22%)	
III	20 (24%)	29 (32%)	
IV	33 (40%)	26 (28%)	
V	5 (6%)	8 (9%)	
Tamaño			<0.001
<1/3	63 (74%)	20 (22%)	
>1/3 y <2/3	19 (22%)	60 (65%)	
>2/3	3 (4%)	12 (13%)	
Tiempo			0.314
<72 h	81 (95%)	83 (90%)	
>72 h	4 (5%)	9 (10%)	
Cultivo	0 (0%)	34 (37%)	<0.001
UCI	9 (11%)	8 (9%)	0.843
Mortalidad 30 días	3 (4%)	4 (4%)	1.000

CURB65, confusión de inicio reciente, urea <7 mmol/L, frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/minuto, tensión arterial sistólica <90 mmHg y/o tensión arterial diastólica ≤ 60 mmHg y edad ≥ 65 años; LDH, lactato deshidrogenasa; IL-6, interleuquina 6; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; PSI, índice de severidad de las neumonías; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; UCI, unidad de cuidados intensivos

En la **Figura 39** se muestra la distribución de las concentraciones de las principales variables en los DPIs de acuerdo a si se les colocó un drenaje torácico o no.

Figura 39. Distribución de las concentraciones del número de leucocitos, segmentados (%), pH, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, procalcitonina, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa en líquido pleural en los derrames pleurales infecciosos de acuerdo a si se les colocó un drenaje torácico.



La caja central representa los valores de los cuartiles inferior y superior (percentiles 25-75). La línea horizontal dentro de la caja representa la mediana. Una línea se extiende desde el valor mínimo al máximo. Los valores extremos se muestran como puntos separados

IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; LP, líquido pleural; PCT, procalcitonina; PCR, proteína C reactiva; TNF-alfa; factor de necrosis tumoral alfa

En la **Tabla 28** se muestra la rentabilidad de cada parámetro (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, razones de verosimilitud positiva y negativa y ABC) para diferenciar los DPIs que no se drenaron de los que sí. Los parámetros que mejor ABC mostraron para su diferenciación fueron el pH (0.922), la LDH en LP (0.877), el porcentaje de segmentados (0.866) y la IL-6 LP (0.841).

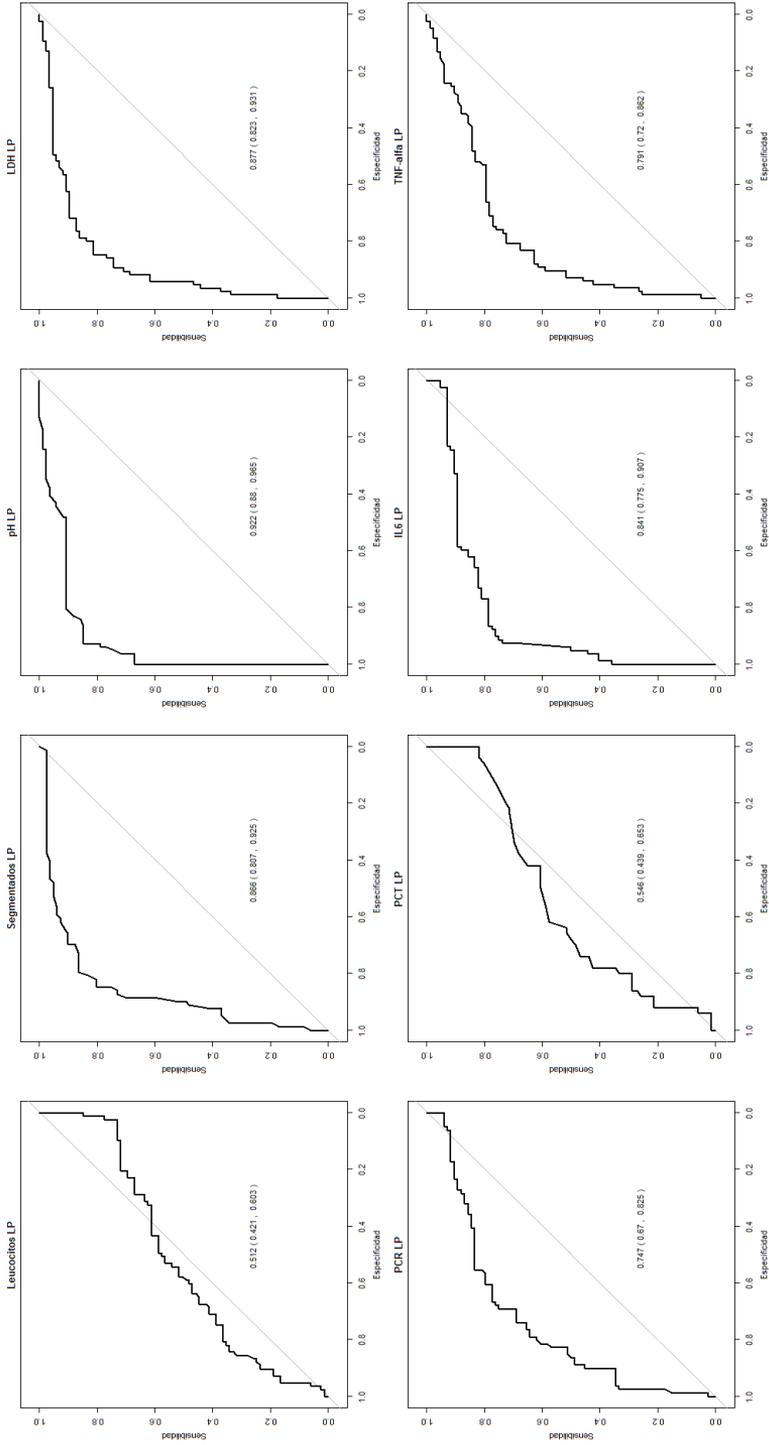
Tabla 28. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y ABC, para diferenciar los derrames pleurales infecciosos según necesiten drenaje torácico o no.

Parámetro	Cutoff	ABC	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	RVP	RVN
Leucocitos LP	1747 cél/μL	0.512 (0.39, 0.58)	27.05	97.5	92.0	56.6	11.2	0.74
Segmentados	60%	0.866 (0.80, 0.92)	86.4	79.7	81.3	85.1	4.26	0.17
pH LP	7.29	0.922 (0.88, 0.86)	92.8	84.7	85.6	92.3	6.06	0.08
LDH LP	1004 UI/L	0.877 (0.82, 0.93)	81.4	84.7	84.3	81.8	5.32	0.21
PCR LP	5.67 mg/dL	0.747 (0.67, 0.82)	75.0	69.1	71.6	72.7	2.43	0.36
PCT LP	0.25 ng/mL	0.546 (0.44, 0.65)	46.9	74.0	70.4	51.4	1.80	0.71
IL-6 LP	96370 pg/mL	0.841 (0.77, 0.90)	73.8	92.7	91.2	77.6	10.8	0.28
TNF-α LP	27.20 pg/mL	0.791 (0.72, 0.86)	72.3	80.7	78.9	74.4	3.75	0.34

ABC, área bajo la curva ROC; cél, células; E, especificidad; IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato dehidrogenasa; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; RVN, razón de verosimilitud negativa; RVP, razón de verosimilitud positiva; S, sensibilidad; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo

En la **Figura 40** se observan las áreas bajo las curvas ROC de las principales variables para la diferenciación de los DPIs según hayan recibido tratamiento con drenaje torácico o no.

Figura 40. Áreas bajo las curvas ROC del número de leucocitos, segmentados (%), pH, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, procalcitonina, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa en líquido pleural para los DPLs según hayan recibido tratamiento con drenaje torácico o no.



IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; LP, líquido pleural; PCT, procalcitonina; PCR, proteína C reactiva; TNF-alfa, factor de necrosis tumoral alfa

Se utilizó un análisis de regresión logística para diferenciar, por una parte, los DPIs que no se drenaron y los que sí. Para esta diferenciación el modelo incluyó dos variables: pH e IL-6 LP. Los coeficientes obtenidos en el análisis de regresión para el modelo evaluado para esta diferenciación se presenta en la **Tabla 29**. La capacidad de discriminación que se obtuvo fue ABC 0.952. El ABC corregida por *bootstrap* fue ligeramente inferior al ABC aparente (0.947), lo que no refleja ningún optimismo.

Tabla 29. Modelo de regresión logística para diferenciar entre derrame pleural infeccioso que va a necesitar drenaje torácico de los que no.

	Coefficientes (EE)	p	OR (IC 95%)
Intercepto	89.70 (20.42)	0.000	
pH	-13.26 (2.82)	0.000	1,80*10 ⁻⁶ (7*10 ⁻⁹ , 4*10 ⁻⁴)
IL-6 LP (pg/mL) *10 ³ (log10)	1.53 (0.39)	0.000	4.62 (2.1, 9.9)

EE, error estándar; OR, odds ratio; IC, intervalos de confianza

R²=0.76, Brier=0.084, ABC=0.952 (0.921, 0.982)

La curva ROC para diferenciar los DPIs que necesitaron drenaje torácico de los que no con el modelo construido se muestra en la **Figura 41** y la gráfica de calibración en la **Figura 42** con una buena concordancia entre la probabilidad estimada y la frecuencia observada.

Figura 41. Área bajo la curva ROC del modelo construido para diferenciar los derrames pleurales infecciosos que necesitaron drenaje torácico de los que no.

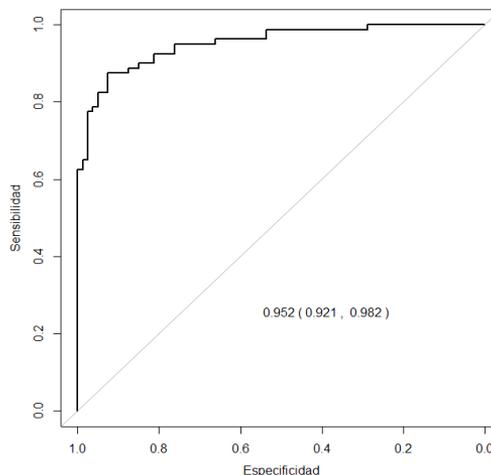
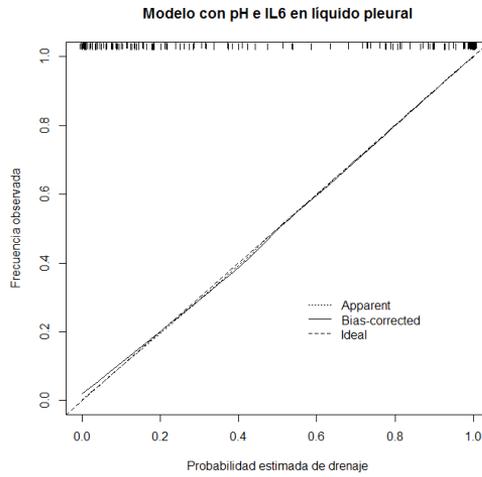
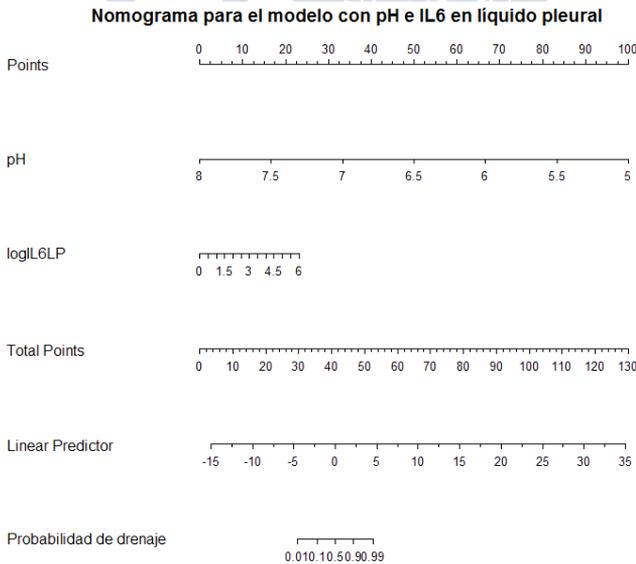


Figura 42. Gráfica de calibración del modelo construido para diferenciar los derrames pleurales infecciosos que necesitaron drenaje torácico de los que no.



La **Figura 43** muestra el nomograma del modelo construido para diferenciar los DPIs que necesitan drenaje torácico de los que no.

Figura 43. Nomograma del modelo construido para diferenciar los derrames pleurales infecciosos que necesitan drenaje torácico de los que no.



En la **Tabla 30** se observa el peso de cada una de las variables seleccionadas en el modelo construido para diferenciar cuando un DPI va a necesitar drenaje torácico o no.

Tabla 30. Peso de cada una de las variables seleccionadas en el modelo construido para la diferenciar los DPIs que van a necesitar drenaje torácico

pH	Puntos	IL-6 LP (pg/mL) log	Puntos	Total puntos	Probabilidad (%)
5.0	100	0	0	30	1
5.5	83	0.5	2	36	10
6.0	67	1	4	41	50
6.5	50	1.5	6	47	90
7.0	33	2	8	53	99
7.5	17	2.5	10		
8.0	0	3	12		
7.4	30	3.5	13		
7.6	20	4	15		
7.8	10	4.5	17		
8.0	0	5	19		
		5.5	21		
		6	23		

La rentabilidad para diferenciar los DPIs no drenados de los drenados a través del modelo construido se muestra en la **Tabla 31**.

Tabla 31. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y razones de verosimilitud positiva y negativa para a una determinada probabilidad para diferenciar un derrame pleural infeccioso no drenado del drenado a través del modelo construido.

Probabilidad (%)	S% (IC)	E % (IC)	VPP % (IC)	VPN % (IC)	RVP (IC)	RVN (IC)
10	100 (0.94, -)	78.3 (66.7, 87.3)	80.3 (69.3, -)	100 (93.4, 100)	4.6 (2.94, 7.20)	0 (0, -)
20	95.1 (86.3, 99)	85.5 (75, 92.8)	85.2 (74.6, 96.7)	95.2 (86.5, 97.7)	6.56 (3.69, 11.7)	0.05 (0.01, 0.17)
30	95.1 (86.3, 99)	86.9 (76.7, 93.8)	86.6 (76.1, 97)	95.2 (86.7, 97.9)	7.29 (3.95, 13.4)	0.05 (0.01, 0.17)
40	95.1 (86.3, 99)	91.3 (82, 96.7)	90.6 (80.8, 98)	95.4 (87.2, 98.3)	10.9 (5.1, 23.5)	0.05 (0.01, 0.16)
50	91.8 (81.9, 97.2)	92.7 (83.9, 97.6)	91.8 (82, 97.2)	92.7 (83.8, 97.6)	12.7 (5.4, 29.6)	0.08 (0.03, 0.20)
60	91.8 (81.9, 97.2)	97.1 (89.9, 99.6)	96.6 (88.1, 98.9)	93 (84.4, 99.1)	31.7 (8.1, 124.4)	0.08 (0.03, 0.19)
70	90.2 (79.8, 96.3)	98.6 (92.2, 99.9)	98.2 (90.5, 99.3)	91.9 (83, 99.8)	62.2 (8.9, 436.2)	0.09 (0.04, 0.21)
80	83.6 (71.9, 91.8)	98.6 (92.2, 99.9)	98.1 (89.8, 99.1)	87.2 (77.3, 99.6)	57.7 (8.2, 405)	0.16 (0.09, 0.29)
90	77 (64.5, 86.8)	100 (94.8, -)	100 (92.5, 100)	83.1 (72.7, -)	Inf (-, Inf)	0.23 (0.14, 0.36)

IC, intervalos de confianza; RVP, razón de verosimilitud positiva; RVN, razón de verosimilitud negativa; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo

En la **Tabla 32** se muestran los errores que se producen (falsos positivos y falsos negativos) para distintas probabilidades para diferenciar los DPIs que necesitan ser drenados.

Tabla 32. Falsos positivos y negativos del modelo estudiado para la diferenciación derrames pleurales infecciosos que necesitan ser drenados a diferentes porcentajes de probabilidades.

Probabilidad (%)	Falsos positivos	Falsos negativos
10	40	1
20	23	4
30	15	8
40	10	10
50	6	11
60	5	14
70	4	15
80	2	22
90	0	30

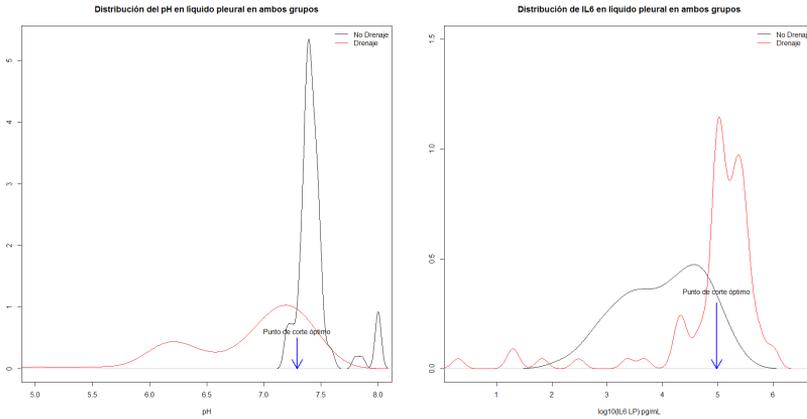
En la **Figura 44** se muestra una imagen de un modelo de calculadora en formato Excel para facilitar la aplicación por parte de los clínicos y poder calcular la probabilidad de que un DPI tenga que ser drenado.

Figura 44. Regla de clasificación para el diagnóstico del derrame pleural infeccioso que necesita ser drenado.

	A	B	C
1	Probabilidad de que el derrame pleural infeccioso precise drenaje torácico		
2			
3	Predictor (Unidades)	Valores	Predictor Lineal
4	pH	7	-92,803
5	IL-6 en LP (pg/mL)	1000	4,594
6		Intercepto	89,703
7			1,494
8			
9	Derrame pleural infeccioso complicado/empiema	Probabilidad Predicha	
10		0,817	
11			

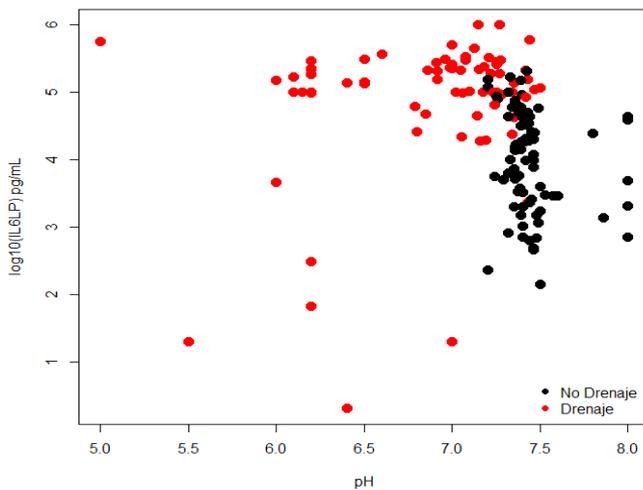
En la **Figura 45** se observa la distribución de los valores del pH, IL-6 y LDH en LP, según el DPI haya sido drenado (líneas rojas) o no (líneas negras), con sus respectivos puntos de corte óptimos.

Figura 45. Distribución de los valores del pH (45A) e IL-6 (46B), según el derrame pleural infeccioso haya sido drenado (líneas rojas) o no (líneas negras), así como sus puntos de corte óptimos



Con los parámetros seleccionados para la construcción del modelo para diferenciar los DPLs que necesitan ser drenados, se construyó una gráfica que muestra la relación entre los valores en LP del pH y de la IL-6 (**Figura 46**). Los DPLs no drenados, en círculos negros, se agrupan mayoritariamente en la zona de la gráfica que ocupan los casos con valores más elevados de pH.

Figura 46. Gráfica bidimensional que muestra la relación entre las variables pH e IL-6 en líquido pleural según los derrames pleurales hayan sido o no drenados.



log₁₀(IL6LP), logaritmo en base 10 de interleuquina 6 en líquido pleural

5. Discusión





El presente estudio demuestra que algunos de los parámetros inflamatorios del LP (especialmente la PCR y la IL-6), bien de forma individual o formando parte de diferentes modelos predictivos, tienen un buen valor discriminativo para predecir un DPI. Todos los modelos utilizados mejoran la capacidad de discriminación de los DPIs en comparación con cualquiera de los marcadores utilizados por separado. Las variables incluidas en estos modelos predictivos varían dependiendo de si lo que se pretende es diferenciar los DPIs del resto de etiologías, si se quiere identificar los DPIs complicados/empiemas o si, por el contrario, se quiere predecir si un DPI debe drenarse. Así, para los primeros, los modelos predictivos incluyen el número de leucocitos, el porcentaje de segmentados, la PCR y la IL-6, para los segundos las variables incluidas son el pH, la LDH y la IL-6, mientras que, para los últimos, las variables utilizadas son el pH y la IL-6 LP.

El diagnóstico de un DPI tiene ciertas limitaciones ya que, en ocasiones, la sintomatología no es la habitual y no hay evidencia de consolidación en la radiografía de tórax⁽⁴⁾; los hemocultivos solamente son positivos en el 14% de los casos⁽²⁶⁾; el cultivo del LP es negativo en más del 40% de las muestras⁽⁵⁾ y, en determinados casos, los gérmenes responsables son muy poco habituales y requieren de técnicas de microbiología molecular para su identificación⁽²⁶⁾. Por otra parte, el análisis del LP puede variar en cada una de las fases evolutivas de la infección, dependiendo de los cambios fisiopatológicos que tienen lugar en el espacio pleural en cada una de ellas. Así, durante la fase exudativa el LP es un exudado de aspecto seroso, con predominio de polimorfonucleares, sin datos bioquímicos relevantes, cultivo negativo y no hay datos clínicos ni radiológicos que identifiquen a los pacientes que pueden desarrollar un DPI complicado/empiema. Como estos últimos son fácilmente identificables por su aspecto, la dificultad radica en detectar, lo antes posible, qué pacientes con un DPI no purulento pueden evolucionar hacia un DPI complicado. El pH, la glucosa y la LDH en LP son importantes marcadores bioquímicos para el diagnóstico de IP utilizados desde la década de los 80 del siglo pasado, pero su labor fundamental estriba en diferenciar los DPIs complicados/empiemas, más que la totalidad de las IPs. En los últimos años se han evaluado un gran número de

biomarcadores potencialmente útiles, que van desde citoquinas^(67, 72, 74, 75, 77, 143) hasta marcadores inflamatorios (PCT, PCR)⁽⁶²⁻⁷⁰⁾ y proteínas relacionadas con bacterias (p. ej., proteína de unión a lipopolisacáridos)⁽⁶³⁾. Hasta la fecha, ningún parámetro ha demostrado tener una gran rentabilidad para el diagnóstico de IP. Es significativo que los expertos consideran poco probable que un único biomarcador, sin datos clínicos, radiológicos ni bacteriológicos, pueda diagnosticar la IP con suficiente precisión como para reemplazar la práctica actual⁽⁸⁵⁾. Debido a ello y al buen valor discriminativo obtenido con modelos predictivos para predecir un DP neoplásico, se planteó la realización de esta tesis con el fin de valorar la capacidad discriminativa de una combinación de marcadores inflamatorios del LP para predecir IP.

Para la predicción de los resultados se ha considerado la presencia o ausencia de DP de etiología infecciosa en el primer caso, de DPI complicado/empiema en el segundo y la necesidad de DT en el último. En este contexto, el modelo de regresión logística es la técnica estadística más utilizada para los resultados médicos binarios⁽¹³⁸⁾. Al desarrollar un modelo de predicción, se debe cuantificar cuán buenas son las predicciones del modelo (rendimiento del modelo); para este propósito, se evaluaron la calibración, la discriminación y la precisión diagnóstica. Debido al interés en la validez de las predicciones para futuros pacientes, se llevó a cabo un remuestreo de rutina (*bootstrap*) para corregir el sobreajuste y cuantificar el optimismo. Los resultados obtenidos no mostraron ajuste excesivo al estimar los índices de discriminación⁽¹³⁸⁾.

Las variables que de forma individual mejor discriminaron los DPIs del resto fueron la PCR (ABC 0.845; sensibilidad 74.5%; especificidad 82% para un punto de corte de 3.44 mg/dL), el porcentaje de segmentados (ABC 0.836; sensibilidad 71.9%; especificidad 84.6% para un punto de corte del 41%), la IL-6 (ABC 0.763; sensibilidad 67%; especificidad 80% para un punto de corte de 18091 pg/mL) y el número de leucocitos (ABC 0.748; sensibilidad 55.4%; especificidad 84.7% para un punto de corte de 3380 células/ μ L) (**Tabla 9**). Los resultados hallados con la PCR son similares a los encontrados por otros autores (sensibilidad 49-88%; especificidad 67-93%; ABC 0.75-0.85)⁽⁶²⁻⁶⁶⁾ (**Tabla**

4). El porcentaje de neutrófilos en LP es un parámetro que habitualmente se utiliza para llevar a cabo esta diferenciación. Sin embargo, como se ha demostrado recientemente, solamente el 57% de los DPls tienen más de un 50% de segmentados. Esto es debido a que factores como el momento de la evolución en que se realiza la toracocentesis y la toma previa de antibióticos, pueden influir en el resultado⁽⁵⁴⁾. Por tanto, aunque bastante específico, no parece un parámetro sensible, por lo que no se puede descartar IP ante un porcentaje bajo de segmentados. La IL-6 es un mediador inmune que actúa como factor de diferenciación de las células B y como factor de activación de las células T. Los niveles de IL-6 pueden ser más altos en LP que en sangre, pero no se ha demostrado una correlación. Los niveles séricos de IL-6 se pueden elevar en sepsis, enfermedad autoinmune, linfoma, SIDA, cirrosis hepática y en pacientes trasplantados con rechazo. Se ha utilizado en contadas ocasiones para diagnosticar los DPls. En un estudio previo publicado por el grupo de investigación al que pertenece la doctoranda, la sensibilidad fue del 38% y la especificidad del 97% con un ABC de 0.70⁽⁷⁴⁾. Aunque el ABC del presente estudio es ligeramente mejor que el ABC del estudio previo (0.763 vs. 0.700), lo especialmente relevante son las diferencias halladas en la sensibilidad y especificidad de ambos estudios (sensibilidad 67% vs. 38%; especificidad 80% vs. 97%). Esto podría atribuirse a los distintos puntos de corte elegidos en cada uno de ellos (18091 pg/mL vs. 73 pg/mL). Como se sugirió en estudios previos⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾, el poder de la discriminación de PCT para IP fue deficiente (ABC 0.65); por lo tanto, la PCT no es un marcador útil para DPls.

Con las variables que de forma individual presentaban una mayor capacidad de discriminación, medida a través del área bajo la curva ROC (**Tabla 9**), se construyeron dos modelos predictivos para identificar los DPls. El Modelo 1, pensado para aquellos centros con más limitaciones a la hora de determinar parámetros bioquímicos muy específicos, utiliza las variables: número de leucocitos, porcentaje de segmentados y valores de PCR en LP. Las probabilidades de que el DP sea infeccioso aumentan cuanto mayores sean los valores de todos ellos. La variable con mayor capacidad discriminante fue la PCR, de tal forma que la probabilidad de que un DP sea infeccioso, aumenta a medida

que lo hacen sus valores en LP (*odds ratio* de 1.39 para valores de 0.5 mg/dL y 72.16 para niveles de 25 mg/dL, tomando como valor de referencia 0.003 mg/dL) (**Tabla 10**). Este modelo clasifica correctamente al 88.2% de los pacientes [160/177 (90.4%) de los DPIs y 463/529 (87.5%) de los no DPIs], con un buen valor discriminatorio para el ABC [0.896 (0.867, 0.925)], superior a la de cualquiera de las variables individuales que lo componen.

El Modelo 2, pensado para los hospitales con capacidad para determinar parámetros bioquímicos más específicos, incluye, además de los tres anteriormente mencionados, la IL-6. En este modelo, las variables con más capacidad discriminante fueron la PCR con una *odds ratio* que, como en el caso anterior, aumenta a medida que los hacen los valores de PCR en LP, y la IL-6. La *odds ratio* de la IL-6 LP también aumenta de forma similar a lo que lo hace la PCR, a medida que se elevan sus valores (**Tabla 10**). Este modelo clasifica correctamente al 89.2% de los pacientes [153/177 (86.4%) de los DPIs y 477/529 (90.2%) de los no DPIs], con un excelente valor discriminatorio para el área bajo la curva ROC [0.909 (0.882, 0.937)]. Al añadir la covariable IL-6 (Modelo 2) se halló una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de IP ($p = 0.001778$). Sin embargo, el incremento en las ABCs no parece ser clínicamente relevante (ABC 0.896 para el Modelo 1 y 0.909 para el Modelo 2). En la práctica clínica, esto significa que la determinación de IL-6 no estaría justificada para identificar las IPs. Además, el Modelo 1 tiene mayor sensibilidad y menor especificidad que el Modelo 2 (90.4% vs. 87.5% y 87.5% vs. 90.2% respectivamente) cuando se utiliza el índice de Youden para elegir el punto óptimo de corte para diagnosticar IP. Una vez corregidas por *bootstrap*, las ABCs de ambos modelos fueron ligeramente inferiores a las ABCs aparentes (0.894 para el Modelo 1 y 0.899 para el Modelo 2) lo que refleja que no hay sobreoptimismo en la estimación.

Es llamativo el hecho de que para diferenciar los DPIs del resto, ninguno de los dos modelos elige variables como el pH, la glucosa y la LDH. La explicación habría que buscarla en que en los DPIs no complicados, es decir, en aquellos derrames que se encuentran en la fase exudativa, estos parámetros presentan unos valores en LP similares a los de cualquier exudado de otra etio-

logía y no será hasta fases evolutivas más tardías en las que se encuentren alterados.

Como se puede observar en las gráficas de calibración de ambos modelos (**Figura 19A** y **Figura 19B**) la concordancia entre las probabilidades predichas y las frecuencias observadas fue excelente, lo que demuestra la solidez de ambos modelos. La **Figura 20** muestra los nomogramas correspondientes a ambos modelos (**Figura 20A** el Modelo 1 y **Figura 20B** el Modelo 2) que son formas de representación del peso de cada una de las variables seleccionadas, así como de estimar la probabilidad de que un DP sea infeccioso (parte inferior de la figura). No todas las variables tienen la misma capacidad discriminativa. El peso de cada una de ellas en cada uno de los modelos se muestra en las **Tabla 11** (Modelo 1) y **Tabla 12** (Modelo 2). En razón de los puntos obtenidos con cada una de las variables se obtiene una puntuación global, en virtud de la cual se obtiene la probabilidad de que un DP sea de origen infeccioso. Para cada probabilidad predicha se obtienen unas determinadas sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y razones de verosimilitud positiva y negativa para cada uno de los modelos estudiados (**Tabla 13** y **Tabla 14**).

Además de tener en cuenta aspectos clínicos, como el estado previo del paciente, el clínico debe saber cuáles son las posibilidades de error a la hora de establecer el diagnóstico de IP (falsos positivos y negativos para cada probabilidad predicha de ambos modelos; **Tabla 15**) y qué error en la tasa de falsos positivos y falsos negativos está dispuesto a asumir.

Los DPIs complicados y los empiemas son complicaciones relevantes de las neumonías ya que necesitan tratamientos prolongados, drenaje torácico y, en ocasiones, fibrinolíticos y manejo quirúrgico, conduciendo todo ello a prolongar la estancia hospitalaria y una mayor morbimortalidad. Lo verdaderamente relevante en un DPI es poder predecir, lo antes posible, qué pacientes con un DPI no purulento pueden evolucionar hacia un DPI complicado.

Las variables que de forma individual mejor discriminaron los DPls no complicados de los complicados fueron la LDH en LP (ABC 0.954; sensibilidad 84.3%; especificidad 100% para un punto de corte de 1004 UI/L), la IL-6 LP (ABC 0.90; sensibilidad 79%; especificidad 92.9% para un punto de corte de 64560 pg/mL), el pH (ABC 0.893; sensibilidad 80.5%; especificidad 81.2% para un punto de corte de 7.36), el porcentaje de segmentados (ABC 0.847; sensibilidad 77.7%; especificidad 82.6% para un punto de corte del 60%) y la PCR en LP (ABC 0.777; sensibilidad 83.8%; especificidad 65.7% para un punto de corte de 4.8 mg/dL) (**Tabla 17**). En general, las variables individuales discriminan mejor ambos tipos de DPls que las utilizadas para diferenciar entre DPls y el resto. Los valores de la LDH, IL-6, porcentaje de segmentados y PCR aumentan significativamente a medida que lo hace la complejidad del derrame y disminuyen para el pH en LP.

Hasta la fecha, la IL-6 en LP nunca se ha utilizado para diferenciar DPls no complicados de los complicados (solamente entre DPI y el resto de derrames)⁽⁷⁴⁾, por lo que será necesario llevar a cabo más estudios para confirmar estos resultados. Los resultados hallados con la PCR son similares a los encontrados por otros autores: ABC 0.67-0.81; con la sensibilidad en el rango alto (47-84%) y la especificidad en el bajo (65-88%)^(62, 64-69) (**Tabla 4**), probablemente debido a que el punto de corte elegido en el presente estudio (4.8 mg/dL) es más bajo que los que han utilizado otros autores (rango 78.5-200 mg/L) (**Tabla 4**).

Mediante un análisis de regresión logística se trató de diferenciar los DPls no complicados de los complicados y, por otra, los no complicados de los complicados/empiemas. Para ambas diferenciaciones se han utilizado aquellas variables que, de forma individual, presentaron mejor ABC: pH, LDH LP e IL-6 LP. La capacidad de discriminación que se obtuvo para ambos fue excelente [ABC 0.986 para los primeros y 0.9783 para los segundos], ambas superiores a las de cualquier variable tomada de forma individual. Las ABCs corregidas por *bootstrap* son ligeramente inferiores (0.943 y 0.9757, respectivamente), lo que no refleja ningún optimismo y la concordancia entre las probabilidades estimadas y las frecuencias observadas son buenas en ambos casos (**Figura 28**

y 30). El modelo utilizado para diferenciar los DPIs no complicados de los complicados clasifica correctamente al 95.4% (124/130) de los derrames [68/69 (98.6%) de los no complicados y 56/61 (91.8%) de los complicados]. También el modelo utilizado para diferenciar los DPIs no complicados de los complicados/empiemas tiene una excelente capacidad discriminante ya que clasifica correctamente al 94.5% (150/159) de los derrames [67/69 (97.1%) de los no complicados y 83/90 (92.2%) de los complicados/empiemas].

Como se ha mencionado anteriormente, no todas las variables incluidas en el análisis de regresión logística tienen la misma capacidad discriminativa. Los nomogramas representan gráficamente el peso de cada una de las variables seleccionadas (**Figura 31 y Figura 32**). De acuerdo al total de puntos obtenido con cada una de las variables, que depende del valor en el LP de cada una de ellas, se obtiene una determinada probabilidad de que el DPI sea complicado (**Tabla 21**) o empiema (**Tabla 22**). De acuerdo a esa probabilidad predicha se puede calcular la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y razones de verosimilitud positiva y negativa para distintos puntos de corte (**Tabla 23 y Tabla 24**). Parece que en ambos casos el mejor punto de corte estaría en una probabilidad del 60% (suma más alta de la sensibilidad y especificidad obtenidas), donde también se obtiene el menor número de falsos negativos y positivos (**Tabla 25 y Tabla 26**), aspecto relevante para el clínico ya que debe saber cuáles son las posibilidades de error a la hora de establecer el diagnóstico de DPI complicado o de empiema y cuál está dispuesto a asumir.

Chalmers *et al.*⁽¹¹⁾ demostraron la incapacidad de las escalas de gravedad de las neumonías para predecir el desarrollo de un DPI complicado/empiema. En el presente estudio se comparan las características de los pacientes con un DPI no complicado frente a los DPIs complicados, los empiemas y la suma de estos dos últimos grupos, en lo que a las escalas CURB-65 y PSI^(41, 42) se refiere. Los resultados obtenidos confirman los hallazgos de estos autores⁽¹¹⁾ ya que no se encontraron diferencias significativas entre clases en las escalas de gravedad de las neumonías y la gravedad del DPI (**Tabla 16**). Tampoco los pa-

cientes con empiemas o DPIs complicados tenían *scores* genéricos de sepsis (APACHE II, SEWS y SIRS) más elevados que los que presentaban un DPI no complicado (**Tabla 16**). Por lo tanto, la presencia de un DP en un paciente con una escala de gravedad de neumonías alta o con un *score* de sepsis elevado no significa que el DP sea complicado/empiema.

Como parece evidente, el grupo de pacientes con un DPI complicado, empiema, o suma de ambos, tenía derrames de mayor cuantía, con más septos y tabiques en la ecografía torácica y fue necesario recurrir en más ocasiones al DT y a los fibrinolíticos para tratarlos (**Tabla 16**). No obstante, estos resultados eran en cierta medida esperables ya que al estar justificado el colocar un DT en un DP de gran cuantía, con un pH en LP bajo, o la presencia de septos/tabiques en el espacio pleural, al clínico, conocer estos resultados, le condiciona la actitud terapéutica a seguir y no espera a ver qué evolución clínica tienen estos pacientes antes de tomar una decisión. En este sentido estos resultados muestran las limitaciones del pH para predecir que un DPI sea complicado/empiema o no (**Tabla 17 y Tabla 18**). La mayor especificidad para esta diferenciación se obtiene con la LDH en LP (especificidad del 100% en ambos casos y sensibilidad del 84.3% y 85.6%).

El tiempo de evolución del DP es un factor a tener en cuenta. Aunque no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes cuyos síntomas empezaron de forma precoz (<72 horas entre el inicio de los síntomas y el momento en que se realizó la toracocentesis; 76.9% de los DPIs complicados, 86.8% de los empiemas y 80.6% del total de complicados/empiemas), sí que se observó un mayor porcentaje de empiemas entre los pacientes con síntomas de más de 30 días (18.4%) que en los que tenían un DPI no complicado (4.1%) (**Tabla 16**). Por el contrario, la insuficiencia cardíaca fue significativamente más frecuente en los pacientes con un DP no complicado que en los complicados/empiemas (9.5% vs. 1.9%; $p=0.029$).

En teoría, un DPI no complicado no debería drenarse y sí un DPI complicado/empiema pero, en la práctica, no siempre sucede así. De los 74 DPIs no

complicados, se drenaron 2 (2.7%) y de los complicados/empiemas no se drenaron 13/103 (12.6%). Estos resultados nos obligaron a construir otro modelo predictivo para conocer qué pacientes iban a necesitar un drenaje torácico y quiénes no. Las variables que de forma individual mejor discriminaron qué DPLs debían drenarse fueron el pH LP (ABC 0.92; sensibilidad 92.8%; especificidad 84.7% para un punto de corte de 7.29), LDH LP (ABC 0.87; sensibilidad 81.4%; especificidad 84.7% para un punto de corte de 1004 UI/L), porcentaje de segmentados en LP (ABC 0.86; sensibilidad 86.4%; especificidad 79.7% para un punto de corte de 60%) e IL-6 LP (ABC 0.84; sensibilidad 73.8%; especificidad 92.7% para un punto de corte de 96370 pg/mL) (**Tabla 28**). En general, las variables individuales discriminan peor los DPLs que deben drenarse que las utilizadas para diferenciar entre DPLs no complicados y complicados/empiemas. A medida que aumentan los valores de las variables LDH LP, porcentaje de segmentados e IL-6 LP, mayor probabilidad de necesitar DT, al contrario de lo que sucede con el pH LP. La utilidad del pH para indicar la colocación de un DT es ampliamente conocida⁽¹⁴⁴⁾, pero no la de la IL-6 LP, que solamente se ha utilizado para diferenciar entre DPLs y el resto de etiologías⁽⁷⁴⁾.

La predicción de qué DPLs van a necesitar un DT se llevó a cabo mediante un análisis de regresión logística. Las dos variables que el modelo ha elegido, no fueron las que individualmente presentaron mejor ABC (pH LP y LDH LP), sino que a la LDH LP la reemplazó la IL-6 LP. Esto puede deberse a que el mecanismo por el que ambas variables se alteran (disminuye una y se eleva la otra) es similar. La capacidad de discriminación obtenida fue excelente (ABC 0.952), superior a la de cualquier variable tomada de forma individual. El ABC corregida por *bootstrap* es ligeramente inferior (ABC 0.947) lo que no refleja ningún optimismo. De igual manera, la concordancia entre las probabilidades estimadas y las frecuencias observadas es buena (**Figura 42**). El modelo utilizado para identificar los DPLs que deben drenarse tiene una excelente capacidad discriminante ya que clasifica correctamente al 89.3% (158/177) de los derrames [84/92 (91.3%) de los drenados y 74/85 (87.1%) de los no drenados].

No todas las variables incluidas en el análisis de regresión logística tienen la misma capacidad discriminativa. El nomograma representa gráficamente el peso de cada una de las variables seleccionadas (**Figura 43**). De acuerdo al total de puntos obtenido con cada una de las variables, que depende del valor en el LP de cada una de ellas, se obtiene una determinada probabilidad de que el DPI sea complicado (**Tabla 30**). De acuerdo a esa probabilidad predicha se puede conocer la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y razones de verosimilitud positiva y negativa para distintos puntos de corte (**Tabla 31**). Parece que el mejor punto de corte sería el de una probabilidad del 50-60%: el primero porque es donde se obtiene el menor número de falsos negativos y positivos (**Tabla 32**) y el segundo porque es en el que la suma de la sensibilidad y especificidad obtenidas es más alta (**Tabla 31**), aspecto relevante para el clínico ya que debe saber cuáles son las posibilidades de error a la hora de establecer el diagnóstico de DPI complicado o de empiema y cuál está dispuesto a asumir.

Los pacientes con un DPI que necesitaron DT tenían un derrame de mayor cuantía. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en lo que se refiere al tiempo de evolución del DP (los que llevaban más de 72 horas de evolución no necesitaron más drenajes que los que llevaban menos de este tiempo). Tampoco hubo diferencias con respecto a las escalas de gravedad de las neumonías (PSI y CURB65); es decir, los que necesitaron un DT no se clasificaban en una clase de mayor gravedad, al igual que lo que sucede cuando se compararon los DPIs no complicados con los complicados/empiemas.

El presente estudio tiene ciertas limitaciones. El número de casos de IP no ha sido elevado, y los paciente se han reclutado en un único centro. Asimismo, el número de pacientes con tuberculosis en la serie fue pequeño (28 casos); la validez externa de los datos en regiones con alta prevalencia de tuberculosis es limitada, debido al poder de discriminación de la IL-6, que puede estar elevada en pacientes con esta patología. Aunque se han verificado diferentes características de la performance (discriminación, calibración y técnicas de *bootstrap*) de los modelos, estos se han aplicado sobre los mismos pacien-

tes de los que han sido extraídos. Sería deseable validar en nuevas series de pacientes y pertenecientes a diferentes poblaciones (hospitales) los modelos aquí extraídos, para hacerlos más generalizables a otras poblaciones. Como ya se mencionó, al ser el tamaño del DP, el pH LP y la presencia de septos en el espacio pleural, criterios aceptados para colocar un DT, muy posiblemente estos resultados pudieron influir en el clínico en la colocación del DT si éste conocía los resultados. El criterio utilizado para establecer que un DPI necesitaba un DT es totalmente arbitrario ya que se asume que si el clínico lo realizó, la indicación era correcta y no siempre eso es así. Por último, algunas de las determinaciones bioquímicas aquí utilizadas no están suficientemente estandarizadas en la mayoría de los centros en los que podrían utilizarse, lo que sería deseable en aquellos hospitales habituados a manejar este tipo de pacientes y potenciales candidatos a utilizar estos modelos predictivos.

En resumen, los modelos predictivos utilizados a partir de varias variables analíticas tienen una mayor rentabilidad diagnóstica para identificar los DPIs, diferenciar los DPIs no complicados de los complicados/empiemas y predecir los que van a necesitar un DT, que los basados únicamente en parámetros bioquímicos individuales. Las variables bioquímicas incluidas en los modelos predictivos son distintas según la diferenciación que se quiera hacer. En el primer caso (diferenciar los DPIs del resto), aunque la mayor rentabilidad se obtiene con el Modelo 2 (que incluye la IL-6 junto a las variables del Modelo 1), el Modelo 1 puede ser una alternativa atractiva al utilizar, únicamente, variables que habitualmente se determinan en la práctica clínica. En el segundo y tercer caso (diferenciar los DPIs no complicados de los complicados/empiemas y predecir cuáles van a necesitar un DT, respectivamente), los resultados obtenidos son excelentes, lo que parece justificar la aplicación de estos modelos predictivos antes de llevar a cabo procedimientos terapéuticos invasivos en orden a evitar hacerlo en sujetos con DPIs no complicados, los cuales no lo necesitan.



6. Conclusiones





1. Las concentraciones en LP de algunas de las variables estudiadas (PCR e IL-6) son útiles para el diagnóstico de los DPIs y forman parte de los modelos predictivos para identificarlos.
2. Las variables bioquímicas incluidas en los modelos predictivos son distintas según la diferenciación que se quiera hacer. Los modelos predictivos construidos para identificar los DPIs (Modelo 1: leucocitos LP, porcentaje de segmentados LP y PCR LP; y Modelo 2: las mismas variables más IL-6 LP) tienen mayor rentabilidad diagnóstica que cualquiera de las variables utilizadas de forma individual.
3. La IL-6 LP es un parámetro útil para diferenciar los DPIs no complicados de los complicados, así como para los no complicados de los complicados/empiemas y forma parte del modelo predictivo construido para ambas diferenciaciones. Los modelos predictivos construidos para tal fin (pH, LDH LP e IL-6 LP) tienen mayor rentabilidad diagnóstica que cualquiera de las variables utilizadas de manera individual.
4. La IL-6 LP forma parte del modelo construido (pH e IL-6 LP) para predecir qué pacientes con un DPI van a necesitar un DT. Este modelo tiene mayor rentabilidad diagnóstica que cualquiera de las variables utilizadas de forma individual. Su aplicación implicaría identificar de forma precoz pacientes que posteriormente pueden evolucionar hacia formas más graves, como empiema, y evitar tratamiento con fibrinolíticos o cirugía.
5. Los resultados obtenidos con estos modelos son excelentes, lo que parece justificar su aplicación antes de llevar a cabo procedimientos terapéuticos invasivos en orden a evitar hacerlo en DPIs no complicados en los que no sería necesario.



7. Referencias bibliográficas





1. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. In: Light RW, editor. *Pleural Diseases*. 6 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 179–210.
2. Ferreiro L, San Jose ME, Valdes L. Management of Parapneumonic Pleural Effusion in Adults. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(12):637-46.
3. Dean NC, Griffith PP, Sorensen JS, McCauley L, Jones BE, Lee YC. Pleural Effusions at First ED Encounter Predict Worse Clinical Outcomes in Patients With Pneumonia. *Chest*. 2016;149(6):1509-15.
4. Davies HE, Davies RJ, Davies CW, Group BTSPDG. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii41-53.
5. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 2005;352(9):865-74.
6. Finley C, Clifton J, Fitzgerald JM, Yee J. Empyema: an increasing concern in Canada. *Can Respir J*. 2008;15(2):85-9.
7. Desai G, Amadi W. Three years' experience of empyema thoracis in association with HIV infection. *Trop Doct*. 2001;31(2):106-7.
8. Grijalva CG, Zhu Y, Nuorti JP, Griffin MR. Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax*. 2011;66(8):663-8.
9. Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R, Arnold A, Mackinlay C, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med*. 2011;365(6):518-26.
10. Corcoran JP, Halifax R, Rahman NM. New therapeutic approaches to pleural infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(2):196-202.

11. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Scally C, Fawzi A, Hill AT. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64(7):592-7.
12. Reissig A, Copetti R, Mathis G, Mempel C, Schuler A, Zechner P, et al. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. *Chest*. 2012;142(4):965-72.
13. 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(6):1700-8.
14. Givan DC, Eigen H. Common pleural effusions in children. *Clin Chest Med*. 1998;19(2):363-71.
15. Li ST, Tancredi DJ. Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2010;125(1):26-33.
16. Munoz-Almagro C, Selva L, Pallares R. Influence of pneumococcal vaccine on the incidence of empyema. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(4):394-8.
17. Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, Watson D, Swinburn CR. The clinical course and management of thoracic empyema. *QJM*. 1996;89(4):285-9.
18. Meyer CN, Rosenlund S, Nielsen J, Friis-Moller A. Bacteriological aetiology and antimicrobial treatment of pleural empyema. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(3):165-9.
19. Nasreen N, Mohammed KA, Hardwick J, Van Horn RD, Sanders KL, Doerschuk CM, et al. Polar production of interleukin-8 by mesothelial cells promotes the transmesothelial migration of neutrophils: role of intercellular adhesion molecule-1. *J Infect Dis*. 2001;183(11):1638-45.

20. McCauley L, Dean N. Pneumonia and empyema: causal, casual or unknown. *J Thorac Dis.* 2015;7(6):992-8.
21. Wilkosz S, Edwards LA, Bielsa S, Hyams C, Taylor A, Davies RJ, et al. Characterization of a new mouse model of empyema and the mechanisms of pleural invasion by *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;46(2):180-7.
22. Sahn SA, Reller LB, Taryle DA, Antony VB, Good JT, Jr. The contribution of leukocytes and bacteria to the low pH of empyema fluid. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128(5):811-5.
23. Idell S. The pathogenesis of pleural space loculation and fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(4):310-5.
24. Idell S, Mazar A, Cines D, Kuo A, Parry G, Gawlak S, et al. Single-chain urokinase alone or complexed to its receptor in tetracycline-induced pleuritis in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(7):920-6.
25. Bhatnagar R, Maskell NA. Treatment of complicated pleural effusions in 2013. *Clin Chest Med.* 2013;34(1):47-62.
26. Maskell NA, Batt S, Hedley EL, Davies CW, Gillespie SH, Davies RJ. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):817-23.
27. Whiley RA, Beighton D, Winstanley TG, Fraser HY, Hardie JM. *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* (the *Streptococcus milleri* group): association with different body sites and clinical infections. *J Clin Microbiol.* 1992;30(1):243-4.
28. Lin YT, Chen TL, Siu LK, Hsu SF, Fung CP. Clinical and microbiological characteristics of community-acquired thoracic empyema or complicated

- parapneumonic effusion caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(8):1003-10.
29. Chen KY, Hsueh PR, Liaw YS, Yang PC, Luh KT. A 10-year experience with bacteriology of acute thoracic empyema: emphasis on *Klebsiella pneumoniae* in patients with diabetes mellitus. *Chest*. 2000;117(6):1685-9.
 30. Marks DJ, Fisk MD, Koo CY, Pavlou M, Peck L, Lee SF, et al. Thoracic empyema: a 12-year study from a UK tertiary cardiothoracic referral centre. *PLoS One*. 2012;7(1):e30074.
 31. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(5):161-5.
 32. Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, Obando I, Vazquez-Barba I, Doby EH, et al. Molecular analysis improves pathogen identification and epidemiologic study of pediatric parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(4):289-94.
 33. Tu CY, Chen CH. Spontaneous bacterial empyema. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(4):355-8.
 34. Hendrickson DJ, Blumberg DA, Joad JP, Jhavar S, McDonald RJ. Five-fold increase in pediatric parapneumonic empyema since introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(11):1030-2.
 35. Burgos J, Lujan M, Falco V, Sanchez A, Puig M, Borrego A, et al. The spectrum of pneumococcal empyema in adults in the early 21st century. *Clin Infect Dis*. 2011;53(3):254-61.
 36. Byington CL, Hulten KG, Ampofo K, Sheng X, Pavia AT, Blaschke AJ, et al. Molecular epidemiology of pediatric pneumococcal empyema from 2001 to 2007 in Utah. *J Clin Microbiol*. 2010;48(2):520-5.

37. Corcoran JP, Wrightson JM, Belcher E, DeCamp MM, Feller-Kopman D, Rahman NM. Pleural infection: past, present, and future directions. *Lancet Respir Med*. 2015;3(7):563-77.
38. Ko SC, Chen KY, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Fungal empyema thoracis: an emerging clinical entity. *Chest*. 2000;117(6):1672-8.
39. Lewis KL, Doherty DE, Ribes J, Seabolt JP, Bensadoun ES. Empyema caused by trichomonas. *Chest*. 2003;123(1):291-2.
40. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med*. 1980;69(4):507-12.
41. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 Suppl 3:iii1-55.
42. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-50.
43. Falguera M, Carratala J, Bielsa S, Garcia-Vidal C, Ruiz-Gonzalez A, Chica I, et al. Predictive factors, microbiology and outcome of patients with parapneumonic effusion. *Eur Respir J*. 2011;38(5):1173-9.
44. Rahman NM, Kahan BC, Miller RF, Gleeson FV, Nunn AJ, Maskell NA. A clinical score (RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection. *Chest*. 2014;145(4):848-55.
45. Heffner JE, Klein JS, Hampson C. Diagnostic utility and clinical application of imaging for pleural space infections. *Chest*. 2010;137(2):467-79.
46. Kraus GJ. The split pleura sign. *Radiology*. 2007;243(1):297-8.

47. Porcel JM, Pardina M, Aleman C, Pallisa E, Light RW, Bielsa S. Computed tomography scoring system for discriminating between parapneumonic effusions eventually drained and those cured only with antibiotics. *Respirology*. 2017;22(6):1199-204.
48. Svigals PZ, Chopra A, Ravenel JG, Nietert PJ, Huggins JT. The accuracy of pleural ultrasonography in diagnosing complicated parapneumonic pleural effusions. *Thorax*. 2017;72(1):94-5.
49. Corcoran JP. Effusions from infections: parapneumonic pleural effusion and empyema. In: Light RW, editor. *Textbook of pleural diseases*. 3rd ed. London: CRC Press; 2016. p. 295-330.
50. Menzies SM, Rahman NM, Wrightson JM, Davies HE, Shorten R, Gillespie SH, et al. Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection. *Thorax*. 2011;66(8):658-62.
51. Heffner JE, Klein JS, Hampson C. Interventional management of pleural infections. *Chest*. 2009;136(4):1148-59.
52. Skouras V, Awdankiewicz A, Light RW. What size parapneumonic effusions should be sampled? *Thorax*. 2010;65(1):91.
53. Cobas Paz A, Botana Rial M, Fernandez-Villar A. [Does decapitated parapneumonic pleurisy exist?]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(5):282-3.
54. Ferreiro L, Pereiro T, San Jose E, Toubes ME, Suarez-Antelo J, Alvarez Dobano JM, et al. Behaviour of nucleated cells in various types of pleural effusion. *Rev Clin Esp*. 2017;217(3):136-43.
55. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions : an evidence-based guideline. *Chest*. 2000;118(4):1158-71.

56. Rahman NM, Mishra EK, Davies HE, Davies RJ, Lee YC. Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(5):483-90.
57. Pine JR, Hollman JL. Elevated pleural fluid pH in *Proteus mirabilis* empyema. *Chest*. 1983;84(1):109-11.
58. Porcel JM, Valencia H, Bielsa S. Factors influencing pleural drainage in parapneumonic effusions. *Rev Clin Esp*. 2016;216(7):361-6.
59. Jimenez Castro D, Diaz Nuevo G, Sueiro A, Muriel A, Perez-Rodriguez E, Light RW. Pleural fluid parameters identifying complicated parapneumonic effusions. *Respiration*. 2005;72(4):357-64.
60. Davies CW, Kearney SE, Gleeson FV, Davies RJ. Predictors of outcome and long-term survival in patients with pleural infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1682-7.
61. Manuel Porcel J, Vives M, Esquerda A, Ruiz A. Usefulness of the British Thoracic Society and the American College of Chest Physicians guidelines in predicting pleural drainage of non-purulent parapneumonic effusions. *Respir Med*. 2006;100(5):933-7.
62. Porcel JM, Bielsa S, Esquerda A, Ruiz-Gonzalez A, Falguera M. Pleural fluid C-reactive protein contributes to the diagnosis and assessment of severity of parapneumonic effusions. *Eur J Intern Med*. 2012;23(5):447-50.
63. Porcel JM, Vives M, Cao G, Bielsa S, Ruiz-Gonzalez A, Martinez-Iribarren A, et al. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1383-9.
64. San Jose ME, Valdes L, Vizcaino LH, Mora T, Pose A, Soneira E, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, and cell counts in the diagnosis of parapneumonic pleural effusions. *J Investig Med*. 2010;58(8):971-6.

65. Zou MX, Zhou RR, Wu WJ, Zhang NJ, Liu WE, Fan XG. The use of pleural fluid procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of parapneumonic pleural effusions: a systemic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2012;30(9):1907-14.
66. Dixon G, Lama-Lopez A, Bintcliffe OJ, Morley AJ, Hooper CE, Maskell NA. The role of serum procalcitonin in establishing the diagnosis and prognosis of pleural infection. *Respir Res.* 2017;18(1):30.
67. Porcel JM, Galindo C, Esquerda A, Trujillano J, Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, et al. Pleural fluid interleukin-8 and C-reactive protein for discriminating complicated non-purulent from uncomplicated parapneumonic effusions. *Respirology.* 2008;13(1):58-62.
68. Skouras V, Bouladakis E, Nikoulis D, Polychronopoulos V, Daniil Z, Kalomenidis I, et al. Prognostic value of C-reactive protein in parapneumonic effusions. *Respirology.* 2012;17(2):308-14.
69. Bielsa S, Valencia H, Ruiz-Gonzalez A, Esquerda A, Porcel JM. Serum C-reactive protein as an adjunct for identifying complicated parapneumonic effusions. *Lung.* 2014;192(4):577-81.
70. Lin MC, Chen YC, Wu JT, Ko YC, Wang CC. Diagnostic and prognostic values of pleural fluid procalcitonin in parapneumonic pleural effusions. *Chest.* 2009;136(1):205-11.
71. McCann FJ, Chapman SJ, Yu WC, Maskell NA, Davies RJ, Lee YC. Ability of procalcitonin to discriminate infection from non-infective inflammation using two pleural disease settings. *PLoS One.* 2012;7(12):e49894.
72. Porcel JM, Vives M, Esquerda A. Tumor necrosis factor-alpha in pleural fluid: a marker of complicated parapneumonic effusions. *Chest.* 2004;125(1):160-4.

73. Soderblom T, Nyberg P, Teppo AM, Klockars M, Riska H, Pettersson T. Pleural fluid interferon-gamma and tumour necrosis factor-alpha in tuberculous and rheumatoid pleurisy. *Eur Respir J*. 1996;9(8):1652-5.
74. San Jose ME, Valdes L, Gonzalez-Barcala FJ, Vizcaino L, Garrido M, Sanmartin A, et al. Diagnostic value of proinflammatory interleukins in parapneumonic effusions. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(6):884-91.
75. Daniil ZD, Zintzaras E, Kiropoulos T, Papaioannou AI, Koutsokera A, Kastanis A, et al. Discrimination of exudative pleural effusions based on multiple biological parameters. *Eur Respir J*. 2007;30(5):957-64.
76. Agrenius V, Gustafsson LE, Widstrom O. Tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide, determined as nitrite, in malignant pleural effusion. *Respir Med*. 1994;88(10):743-8.
77. San Jose ME, Ferreiro L, Soneira ME, Gonzalez-Barcala FJ, Vazquez MC, Golpe A, et al. Utility of measurement of interleukin-1ss and interleukin-8 in the diagnosis of complicated parapneumonic pleural effusions. *Am J Clin Pathol*. 2014;142(4):467-73.
78. Vives M, Porcel JM, Gazquez I, Perez B, Rubio M. Pleural SC5b-9: a test for identifying complicated parapneumonic effusions. *Respiration*. 2000;67(4):433-8.
79. Aleman C, Alegre J, Segura RM, Armadans L, Surinach JM, Varela E, et al. Polymorphonuclear elastase in the early diagnosis of complicated pyogenic pleural effusions. *Respiration*. 2003;70(5):462-7.
80. Alegre J, Jufresa J, Segura R, Ferrer A, Armadans L, Aleman C, et al. Pleural-fluid myeloperoxidase in complicated and noncomplicated parapneumonic pleural effusions. *Eur Respir J*. 2002;19(2):320-5.

81. Oikonomidi S, Kostikas K, Kalomenidis I, Tsilioni I, Daenas C, Gourgoulianis KI, et al. Matrix metalloproteinase levels in the differentiation of parapneumonic pleural effusions. *Respiration*. 2010;80(4):285-91.
82. Tsilioni I, Kostikas K, Kalomenidis I, Oikonomidi S, Tsolaki V, Minas M, et al. Diagnostic accuracy of biomarkers of oxidative stress in parapneumonic pleural effusions. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(4):349-56.
83. Ozsu S, Abul Y, Mentese A, Bektas H, Uzun A, Ozlu T, et al. Pentraxin-3: A novel biomarker for discriminating parapneumonic from other exudative effusions. *Respirology*. 2013;18(4):657-62.
84. Chung CL, Hsiao SH, Hsiao G, Sheu JR, Chen WL, Chang SC. Clinical importance of angiogenic cytokines, fibrinolytic activity and effusion size in parapneumonic effusions. *PLoS One*. 2013;8(1):e53169.
85. Tobin CL, Lee YC. Pleural infection: what we need to know but don't. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(4):321-5.
86. Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernandez Villar A, de Pablo Gafas A, Perez Rodriguez E, Porcel Perez JM, et al. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(6):235-49.
87. Teixeira LR, Sasse SA, Villarino MA, Nguyen T, Mulligan ME, Light RW. Antibiotic levels in empyemic pleural fluid. *Chest*. 2000;117(6):1734-9.
88. Taryle DA, Good JT, Jr., Morgan EJ, 3rd, Reller LB, Sahn SA. Antibiotic concentrations in human parapneumonic effusions. *J Antimicrob Chemother*. 1981;7(2):171-7.
89. Kroboth FJ, Yu VL, Reddy SC, Yu AC. Clinicoradiographic correlation with the extent of Legionnaire disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;141(2):263-8.

90. Thys JP, Vanderhoeft P, Herchuelz A, Bergmann P, Yourassowsky E. Penetration of aminoglycosides in uninfected pleural exudates and in pleural empyemas. *Chest*. 1988;93(3):530-2.
91. Shohet I, Yellin A, Meyerovitch J, Rubinstein E. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of gentamicin in an experimental pleural empyema rabbit model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31(7):982-5.
92. Shen KR, Bribriescio A, Crabtree T, Denlinger C, Eby J, Eiken P, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):e129-e46.
93. Redden MD, Chin TY, van Driel ML. Surgical versus non-surgical management for pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD010651.
94. Storm HK, Krasnik M, Bang K, Frimodt-Moller N. Treatment of pleural empyema secondary to pneumonia: thoracocentesis regimen versus tube drainage. *Thorax*. 1992;47(10):821-4.
95. Simmers TA, Jie C, Sie B. Minimally invasive treatment of thoracic empyema. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;47(2):77-81.
96. Letheulle J, Tattevin P, Saunders L, Kerjouan M, Lena H, Desrues B, et al. Iterative thoracentesis as first-line treatment of complicated parapneumonic effusion. *PLoS One*. 2014;9(1):e84788.
97. Rahman NM, Maskell NA, Davies CW, Hedley EL, Nunn AJ, Gleeson FV, et al. The relationship between chest tube size and clinical outcome in pleural infection. *Chest*. 2010;137(3):536-43.
98. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, Chalkiadakis G, Panagou P, Siafakas NM. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of

- complicated parapneumonic effusions: a prospective, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):291-5.
99. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, Chalkiadakis G, Drositis J, Siafakas N. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):37-42.
100. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, Van de Wal BW, Bolliger CT. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(1):49-53.
101. Lee YC. Ongoing search for effective intrapleural therapy for empyema: is streptokinase the answer? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(1):1-2.
102. Simpson G, Roomes D, Heron M. Effects of streptokinase and deoxyribonuclease on viscosity of human surgical and empyema pus. *Chest.* 2000;117(6):1728-33.
103. Janda S, Swiston J. Intrapleural fibrinolytic therapy for treatment of adult parapneumonic effusions and empyemas: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2012;142(2):401-11.
104. Nie W, Liu Y, Ye J, Shi L, Shao F, Ying K, et al. Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating pleural empyema and parapneumonic effusion: a meta-analysis of randomized control trials. *Clin Respir J.* 2014;8(3):281-91.
105. Davies RJ, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax.* 1997;52(5):416-21.

106. Tuncozgur B, Ustunsoy H, Sivrikoz MC, Dikensoy O, Topal M, Sanli M, et al. Intrapleural urokinase in the management of parapneumonic empyema: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2001;55(10):658-60.
107. Misthos P, Sepsas E, Konstantinou M, Athanassiadi K, Skottis I, Lioulias A. Early use of intrapleural fibrinolytics in the management of postpneumonic empyema. A prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(4):599-603.
108. Thomson AH, Hull J, Kumar MR, Wallis C, Balfour Lynn IM. Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema. *Thorax.* 2002;57(4):343-7.
109. Singh M, Mathew JL, Chandra S, Katariya S, Kumar L. Randomized controlled trial of intrapleural streptokinase in empyema thoracis in children. *Acta Paediatr.* 2004;93(11):1443-5.
110. Thommi G, Shehan JC, Robison KL, Christensen M, Backemeyer LA, McLeay MT. A double blind randomized cross over trial comparing rate of decortication and efficacy of intrapleural instillation of alteplase vs placebo in patients with empyemas and complicated parapneumonic effusions. *Respir Med.* 2012;106(5):716-23.
111. Aleman C, Porcel JM, Alegre J, Ruiz E, Bielsa S, Andreu J, et al. Intrapleural Fibrinolysis with Urokinase Versus Alteplase in Complicated Parapneumonic Pleural Effusions and Empyemas: A Prospective Randomized Study. *Lung.* 2015;193(6):993-1000.
112. Piccolo F, Pitman N, Bhatnagar R, Popowicz N, Smith NA, Brockway B, et al. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease for pleural infection. An effective and safe alternative to surgery. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(9):1419-25.

113. Mehta HJ, Biswas A, Penley AM, Cope J, Barnes M, Jantz MA. Management of Intrapleural Sepsis with Once Daily Use of Tissue Plasminogen Activator and Deoxyribonuclease. *Respiration*. 2016;91(2):101-6.
114. McClune JR, Wilshire CL, Gorden JA, Louie BE, Farviar AS, Stefanski MJ, et al. Safety and Efficacy of Intrapleural Tissue Plasminogen Activator and DNase during Extended Use in Complicated Pleural Space Infections. *Can Respir J*. 2016;2016:9796768.
115. Majid A, Kheir F, Folch A, Fernandez-Bussy S, Chatterji S, Maskey A, et al. Concurrent Intrapleural Instillation of Tissue Plasminogen Activator and DNase for Pleural Infection. A Single-Center Experience. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(9):1512-8.
116. Majid A, Ochoa S, Chatterji S, Fernandez-Bussy S, Kheir F, Rivera E, et al. Safety and Efficacy of Tissue Plasminogen Activator and DNase for Complicated Pleural Effusions Secondary to Abdominal Pathology. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(3):342-6.
117. Bishwakarma R, Shah S, Frank L, Zhang W, Sharma G, Nishi SP. Mixing It Up: Coadministration of tPA/DNase in Complicated Parapneumonic Pleural Effusions and Empyema. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2017;24(1):40-7.
118. Popowicz N, Bintcliffe O, De Fonseka D, Blyth KG, Smith NA, Piccolo F, et al. Dose De-escalation of Intrapleural Tissue Plasminogen Activator Therapy for Pleural Infection. The Alteplase Dose Assessment for Pleural Infection Therapy Project. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(6):929-36.
119. Corcoran JP, Rahman NM. Point: should fibrinolytics be routinely administered intrapleurally for management of a complicated parapneumonic effusion? Yes. *Chest*. 2014;145(1):14-7.

120. Hooper CE, Edey AJ, Wallis A, Clive AO, Morley A, White P, et al. Pleural irrigation trial (PIT): a randomised controlled trial of pleural irrigation with normal saline versus standard care in patients with pleural infection. *Eur Respir J*. 2015;46(2):456-63.
121. Porcel JM, Valencia H, Bielsa S. Manual Intrapleural Saline Flushing Plus Urokinase: A Potentially Useful Therapy for Complicated Parapneumonic Effusions and Empyemas. *Lung*. 2017;195(1):135-8.
122. Wrightson JM, Maskell NA. Pleural infection. *Clin Med (Lond)*. 2012;12(1):82-6.
123. Yamaguchi M, Takeo S, Suemitsu R, Matsuzawa H, Okazaki H. Video-assisted thoracic surgery for fibropurulent thoracic empyema: a bridge to open thoracic surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;15(6):368-72.
124. Luh SP, Chou MC, Wang LS, Chen JY, Tsai TP. Video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of complicated parapneumonic effusions or empyemas: outcome of 234 patients. *Chest*. 2005;127(4):1427-32.
125. Chambers A, Routledge T, Dunning J, Scarci M. Is video-assisted thoracoscopic surgical decortication superior to open surgery in the management of adults with primary empyema? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11(2):171-7.
126. Tacconi F, Pompeo E, Fabbi E, Mineo TC. Awake video-assisted pleural decortication for empyema thoracis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(3):594-601.
127. Schweigert M, Solymosi N, Dubecz A, Beron M, Thumfart L, Oefner-Velano D, et al. Surgical management of pleural empyema in the very elderly. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012;94(5):331-5.

128. Kho P, Karunanantham J, Leung M, Lim E. Debridement alone without decortication can achieve lung re-expansion in patients with empyema: an observational study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(5):724-7.
129. Wait MA, Sharma S, Hohn J, Dal Nogare A. A randomized trial of empyema therapy. *Chest*. 1997;111(6):1548-51.
130. Bilgin M, Akcali Y, Oguzkaya F. Benefits of early aggressive management of empyema thoracis. *ANZ J Surg*. 2006;76(3):120-2.
131. Davies HE, Rosenstengel A, Lee YC. The diminishing role of surgery in pleural disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(4):247-54.
132. Nwiloh J, Freeman H, McCord C. Malnutrition: an important determinant of fatal outcome in surgically treated pulmonary suppurative disease. *J Natl Med Assoc*. 1989;81(5):525-9.
133. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
134. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
135. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM*. 2001;94(10):521-6.
136. Lopez-Ratón M, Rodríguez-Álvarez, MX.; Cadarso-Suárez C; Gude-Sampedro F. Optimal cutpoints: An R package for selecting optimal cutpoints in diagnostic tests. *J Stat Softw*. 2014;61:1-36.

137. DeLong E, DeLong, DM.; Clarke-Pearson, DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operator characteristics curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1998;44:837-45.
138. Harrell FE. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer-Verlag; 2001.
139. Ewout S. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. New York: Springer; 2009.
140. Venables WN, Ripley, B.D. *Modern Applied Statistics with S*. Fourth ed. New York: Springer; 2002.
141. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12:77.
142. R-Development-Core-Team. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Available from: <http://www.R-project.org>.
143. Ferreiro L, Porcel JM, Bielsa S, Toubes ME, Alvarez-Dobano JM, Valdes L. Management of pleural infections. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(6):521-35.
144. Marchi E, Vargas FS, Acencio MM, Sigrist RMS, Biscaro MDA, Antonangelo L, et al. Proinflammatory and antiinflammatory cytokine levels in complicated and noncomplicated parapneumonic pleural effusions. *Chest*. 2012;141(1):183-9.



8. Anexo





8.1. Anexo 1. Comité ético

	XUNTA DE GALICIA CONSELLERÍA DE SANIDADE Secretaría Xeral	Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia Edificio Administrativo de San Lázaro 15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804 ceic@sergas.es	
--	--	--	--

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 30/04/2013 el estudio:

Título: Derrame pleural paraneumónico: valor diagnóstico y pronóstico de la determinación de biomarcadores de respuesta inflamatoria en el líquido pleural
Promotor: Luis Valdés Cuadrado
Código de Registro CEIC de Galicia: 2013/013

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, y la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio en los centros y con los investigadores siguientes

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de Santiago	Luis Valdés Cuadrado

En Santiago de Compostela, a 08 de mayo de 2013
 La Secretaria



Paula M. López Vázquez

8.2 Anexo 2. Conflicto de intereses

La doctoranda declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la presente tesis doctoral.



