

Facultad de Medicina
Departamento Materno Infantil y Radiología

UTILIDAD DEL ÁCIDO LÁCTICO EN LÍQUIDO PLEURAL PARA LA
CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL DERRAME PLEURAL
PARANEUMÓNICO EN PEDIATRÍA

TESIS DOCTORAL
ANA ESTALELLA MENDOZA
2021



Directores de tesis:
Dr. D. Jose Carlos Flores González
Dr. D. Alfonso María Lechuga Sancho

AGRADECIMIENTOS

No puedo comenzar este apartado sin agradecerle su paciencia infinita en todo el periodo que ha durado la realización de este trabajo. Por inspirarme, por su constancia, su persistencia en los recordatorios quincenales de la importancia de dedicarle de tiempo cada vez que flojeaba, sus respuestas inmediatas a mis dudas reiteradas cada vez que lo retomaba, su confianza en los resultados cuando yo menos confiaba en ellos, por darme ánimos, por reñirme, por enfadarse conmigo, y por creer en mí. Gracias Carlos, esta tesis te la dedico a ti.

A Alfonso, por su apoyo metodológico y su visión crítica en todo momento, las correcciones y mejoras que han hecho que este trabajo cobre valor.

A mis compañeros de la UCI pediátrica, médicos, residentes, enfermeros y auxiliares, por su colaboración incondicional en la recogida y análisis de las muestras.

A mi familia y mi marido, por tantas veces que les he dicho “no, porque tengo cosas que hacer”, y por soportar mi carácter cuando me estreso.

Gracias.

ABREVIATURAS:

DP: Derrame pleural

DPPN: Derrame pleural paraneumónico

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

IL-1: Interleucina 1

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

LBP: proteína vinculante de lipopolisacárido

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LDH: Lactato deshidrogenasa

LP: Líquido pleural

MRSA: *S. aureus* meticilín resistente

MSSA: *S. aureus* meticilín sensible

NAD: Nicotinadenín dinucleótido

PCR: Proteína C Reactiva

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PCT: Procalcitonina

PCT: procalcitonina

PCV13: Vacuna conjugada de polisacáridos 13 valente

PCV7: Vacuna conjugada de polisacáridos 7 valente

RMN: Resonancia magnética nuclear

Rx: Radiografía

SatO₂: Saturación de oxígeno

SNC: Sistema nervioso central

sTREM-1: receptor activador expresado en células mieloides-1

TC: Tomografía Computarizada

TNF α : Factor de necrosis tumoral *alfa*

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

INDICE

RESUMEN.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1 FISIOLÓGÍA DEL LÍQUIDO PLEURAL	12
1.2 DERRAME PLEURAL	13
1.2.1 FISIOPATOLOGÍA.....	13
1.2.2 TIPOS DE DERRAME PLEURAL.....	16
1.2.3 ETIOLOGÍA:	17
1.3 DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO Y EMPIEMA.....	19
1.3.1 Concepto y epidemiología.....	19
1.3.2 Fisiopatología.....	20
1.3.3 Etiología	22
1.3.4 Clínica y exploración:.....	24
1.3.5 Diagnóstico:.....	25
1.3.6 Tratamiento.....	33
1.3.7 Pronóstico:.....	40
1.4 LACTATO	42
2 JUSTIFICACIÓN.....	46
3 HIPOTESIS	51
4 OBJETIVOS:.....	52
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL:.....	52
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:	52
5 PACIENTES Y MÉTODOS.....	53
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	53
5.2 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN	53
5.2.1 Criterios de inclusión:	53
5.2.2 Criterios de exclusión:	54
5.3 DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	54
5.4 VARIABLES (TABLA 5):	59
5.4.1 Variable principal o dependiente:	60
5.4.2 Variables secundarias o independientes (Tabla 5):.....	60
5.4.3 Variables confusoras:	60
5.4.4 Variables modificadoras de efecto:	60
5.4.5 DEFINICIONES:	64
5.5 ESTADÍSTICA	65
5.6 TAMAÑO MUESTRAL	67
5.7 ÉTICA	67
6 RESULTADOS	69
6.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:.....	70
6.1.1 Datos demográficos:	70
6.1.2 Antecedentes personales:	72
6.1.3 Datos clínicos:	73
6.1.4 Datos diagnósticos y etiológicos:	76
6.1.5 Tratamiento:	85

6.1.6	<i>Complicaciones</i>	87
6.2	ESTADÍSTICA COMPARATIVA:	88
7	DISCUSIÓN:	94
8	CONCLUSIONES	106
9	BIBLIOGRAFÍA	107
10	TABLAS	112
11	FIGURAS	113
12	ANEXOS	115

RESUMEN

Introducción: La indicación de drenaje pleural en derrame pleural paraneumónico (DPPN) sigue siendo controvertida. El pH del líquido pleural (LP) es ampliamente utilizado como indicador de la necesidad de drenaje pleural. Nuestra hipótesis es que el lactato de LP tiene una buena correlación con el pH y, por lo tanto, podría ser una herramienta valiosa para determinar la necesidad de drenaje pleural en los DDPN pediátricos. **Materiales y métodos:** Realizamos un estudio prospectivo descriptivo reclutando secuencialmente a aquellos pacientes pediátricos ingresados en un Hospital Universitario de tercer nivel con un DDPN entre 2008 y 2018. Los pacientes se clasificaron en dos grupos: DDPN drenables ($\text{pH} < 7$) y DPPN no drenables ($\text{pH} > 7$). La correlación con el pH, el área bajo la curva (AUC), y los valores de sensibilidad y especificidad para el lactato y otros parámetros (glucosa y LDH) fueron analizados también. **Resultados:** se incluyeron 72 pacientes con una mediana de edad de 4 años (rango intercuartílico 2,25-6). Ambos grupos fueron homogéneos. Los niveles de lactato fueron más altos en el grupo de DPPN drenable ($p < 0,001$). Se observó una correlación inversa fuerte entre pH y lactato ($r: -0.7; p < 0.001$). Un valor de corte de lactato de 60,5 mmol/L presentó un AUC de 0,86 con una sensibilidad del 70% y una alta especificidad (97,9%) para predecir un $\text{pH} < 7$. **Conclusiones:** Nuestros datos indican que el lactato en LP presenta una fuerte correlación con el pH y podría potencialmente servir como un biomarcador altamente específico de la necesidad de drenaje pleural.

ABSTRACT

Introduction: The indication of pleural drainage in parapneumonic pleural effusion (PPE) is still controversial. Pleural fluid's (PF) pH is widely used as an indicator of the need for pleural drainage. We hypothesized that PF's lactate will have a high concordance with pH, and thus, may be a valuable tool to determine the need for pleural drainage in pediatric PPE.

Materials and methods: We performed a descriptive, prospective study sequentially enrolling those pediatric patients admitted to a tertiary University Hospital with a PPE between 2008 and 2018. Patients were classified in two groups: drainable PPE (pH < 7) and non-drainable PPE (pH > 7). Correlation with the pH, the area under the curve (AUC), and the sensitivity and specificity values for lactate and other parameters (glucose, and LDH) were analysed too. *Results:* 72 patients with a median age of 4 years (interquartile range 2.25–6) were included. Both groups were homogeneous. Lactate levels were higher in the drainable PPE group (p < 0.001), and a strong inverse correlation between pH and lactate was found (r: -0.7; p < 0.001). A lactate cut-off value of 60.5 mmol/L, exhibit an AUC of 0.86 with a sensitivity of 70% and a high specificity (97.9%) to predict a pH < 7. *Conclusions:* Our data indicates that lactate in PF presents a strong correlation with pH and could potentially serve as a highly specific biomarker of the need for pleural drainage.

1. INTRODUCCIÓN

La pleura es una membrana serosa de origen mesodérmico que tapiza el interior de la cavidad torácica. Está constituida por dos capas: la pleura parietal, que recubre el interior de la parrilla costal, mediastino y diafragma; y la pleura visceral, que recubre la superficie del pulmón(1) (Figura 1).

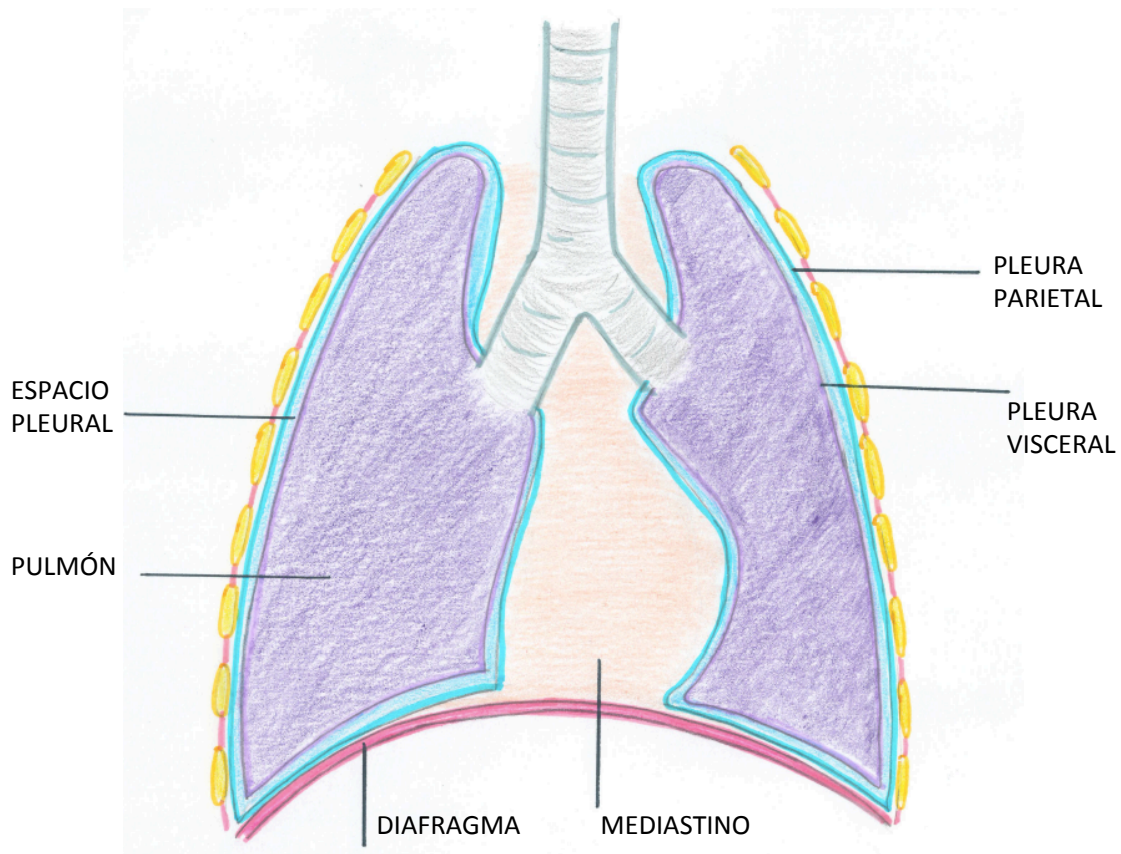


Figura 1. Representación gráfica de la pleura parietal, visceral y espacio pleural

La pleura parietal está formada por una capa de células mesoteliales que asientan sobre el tejido conectivo, donde se encuentran tres estructuras:

- Vasos sanguíneos de la microcirculación pleural: dependen de la circulación sistémica a través de arterias y venas intercostales.

- Vasos linfáticos: están en comunicación con las células mesoteliales de la pleura a través de estomas, drenan en el conducto torácico, y éste en la vena cava superior(1,2).
- Receptores del dolor (nociceptores): Los estímulos procedentes de la pleura parietal son transportados por los nervios intercostales, reflejando el dolor en el área torácica adyacente (2).

La pleura visceral asienta sobre un tejido submesotelial muy grueso y poco permeable, siendo su participación en el paso de líquido prácticamente nula (1). Además, carece de receptores del dolor, por tanto, el dolor pleural tiene su origen exclusivamente en la hoja parietal(2).

Entre las dos capas pleurales, se delimita un espacio virtual y sin comunicación con el exterior, denominado *espacio pleural*. Ambas capas pleurales se encuentran lubricadas por una pequeña cantidad de líquido claro y transparente, denominado *líquido pleural* (LP)(2).

1.1 FISIOLOGÍA DEL LÍQUIDO PLEURAL

La formación del líquido pleural es el resultado de las fuerzas de presión hidrostáticas y oncóticas entre el capilar y el intersticio de la pleura parietal, dando lugar al paso de líquido desde el capilar al intersticio (Figura 2). El capilar de la pleura parietal es muy permeable al agua por lo que ésta pasa al intersticio de la pleura parietal y al espacio pleural con gran facilidad. Sin embargo, es prácticamente impermeable a las proteínas por lo que su paso al intersticio y posteriormente al espacio pleural es bajo, siendo la concentración de proteínas en el espacio pleural baja (1). Así, el líquido pleural fisiológico va a ser un líquido claro, transparente, de baja concentración proteica y pH alcalino respecto a la sangre, debido a una mayor concentración de bicarbonato. Su contenido en células es bajo, predominando las células mononucleadas, mesoteliales, linfocitos y macrófagos (2).

La reabsorción del líquido pleural depende de los vasos linfáticos pleurales parietales. El flujo de reabsorción se regula en función del volumen de líquido pleural, de forma que, a mayor volumen de líquido pleural, mayor reabsorción. Si se sobrepasa la capacidad de reabsorción, se produce un aumento del líquido en el espacio pleural, denominándose derrame pleural(1,3).

La pleura visceral, en condiciones normales, no tiene un papel relevante en la formación ni en la reabsorción del líquido pleural(1,2).

1.2 DERRAME PLEURAL

El derrame pleural (DP) se define como la existencia de más de 10-20 ml de líquido en el espacio pleural, generalmente como consecuencia de un desequilibrio entre la formación y la reabsorción del líquido pleural(4) (Figura 2). El volumen normal de líquido pleural en pediatría es de 0,1 a 0,3 ml/kg de peso aproximadamente(3). En condiciones normales el volumen total de este líquido no alcanza más de 10 ml, y es indetectable clínica y radiológicamente (2).

1.2.1 FISIOPATOLOGÍA

La relación entre la filtración y la reabsorción de líquido en el espacio pleural puede describirse como un caso particular de la ecuación general de Starling aplicada al movimiento de líquidos entre el espacio intravascular y extravascular (Figura 2). Según esta ecuación:

$$Q_v = K_f [(P_c - P_{is}) - (\pi_{pl} - \pi_{is})]$$

donde Q_v es el volumen de líquido transferido por unidad de tiempo y unidad de superficie capilar; K_f es el coeficiente de filtración capilar; P_c es la presión hidrostática capilar; P_{is} es la presión hidrostática del espacio intersticial; π_{pl} es la presión oncótica del plasma; π_{is} es la presión oncótica intersticial(2).

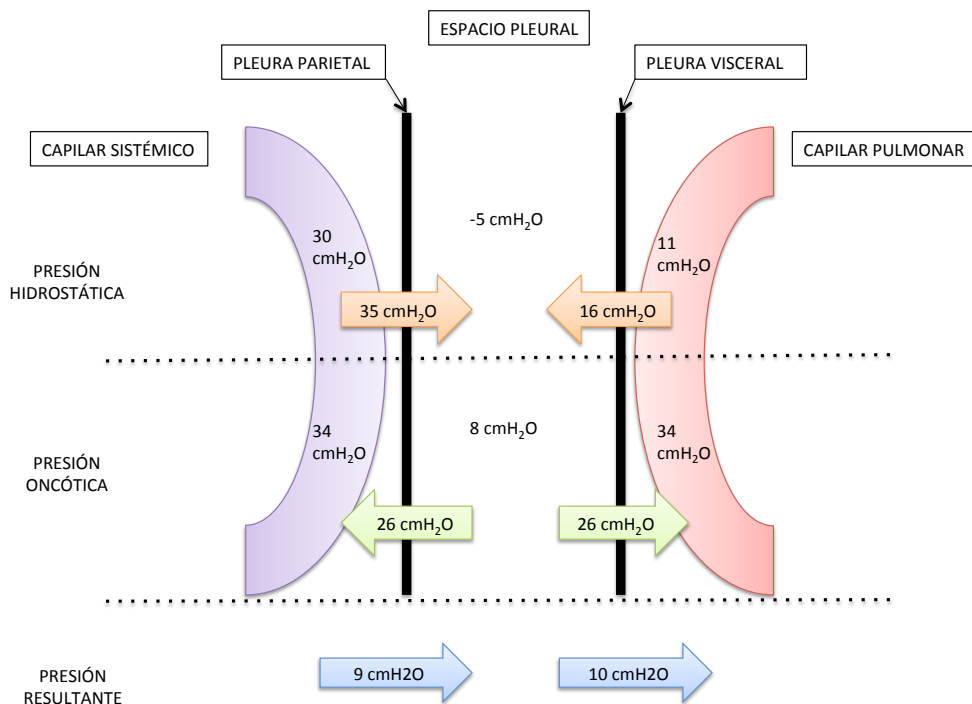


Figura 2.- Relación entre presiones hidrostáticas y oncóticas en la formación del líquido pleural.

Por consiguiente se podrá formar un derrame pleural por los siguientes mecanismos(1) (Tabla 1):

a) *Aumento del coeficiente de filtración capilar*: Se produce por un aumento del flujo sanguíneo local producido por un mecanismo de inflamación pleural. Esta inflamación provoca un aumento de la presión capilar y de la permeabilidad del mismo, incrementando la filtración de líquido y proteínas a la cavidad pleural. El aumento del volumen de líquido producido puede exceder la capacidad de reabsorción de los vasos linfáticos conduciendo al derrame pleural. Los mecanismos

más frecuentes que aumentan el flujo sanguíneo local son los procesos inflamatorios (neumonía, artritis reumatoide, lupus sistémico, infarto pulmonar) o la lesión directa del endotelio capilar por tóxicos. De este modo se acumula un líquido pleural rico en proteínas llamado exudado.

b) Aumento de las fuerzas que generan la formación de líquido pleural:

- Aumento de la presión hidrostática capilar: Se produce un aumento de la presión a nivel del capilar de la pleura parietal que facilita la filtración de líquido sin asociar filtración de proteínas. Las causas más frecuentes son la insuficiencia cardiaca y la sobrecarga de volumen. El derrame pleural resultante es un líquido pobre en proteínas, llamado trasudado.

- Disminución de la presión oncótica plasmática: Esto conduce al aumento de la filtración de líquido, sin asociar filtración de proteínas, del capilar al intersticio y a la pleura parietal. Esta situación ocurre en la hipoalbuminemia por nefrosis, cirrosis o enteropatía pierde-proteínas. El derrame resultante es un trasudado.

Tabla 1. Fisiopatología, causas y tipos de derrame según los mecanismos de producción

Mecanismo	Fisiopatología	Etiología	Tipo derrame
Aumento del coeficiente de filtración capilar	Aumento de la permeabilidad capilar	- Procesos inflamatorios (neumonía, artritis reumatoide, lupus	Exudado

		sistémico, infarto pulmonar) - Lesión directa del endotelio capilar por tóxicos	
Aumento de las fuerzas que generan la formación de líquido pleural:	Aumento de la presión hidrostática capilar	Insuficiencia cardiaca congestiva	Trasudado
	Disminución de la presión oncótica plasmática	Hipoalbuminemia: (nefrosis, cirrosis o enteropatía pierde-proteínas)	Trasudado

1.2.2 TIPOS DE DERRAME PLEURAL

En función del mecanismo fisiopatológico que promueva el desarrollo del derrame pleural, distinguiremos dos tipos de derrames (2).

- Exudado: es un líquido de aspecto macroscópico variado (claro, serohemorrágico o purulento), con una alta concentración proteica, abundante celularidad y con capacidad de coagular.
- Trasudado: Se caracteriza macroscópicamente por ser un líquido claro, pajizo, transparente, no inflamatorio y que no coagula. Con frecuencia es bilateral.

Así, en función del mecanismo de producción del derrame pleural, las

características citoquímicas del líquido pleural van a variar. En 1972, Light propuso la siguiente clasificación en base a las características citoquímicas distintas entre el exudado y el trasudado, que aún hoy sigue vigente (Tabla 2):

Tabla 2. Criterios de Light para la diferenciación del tipo de derrame pleural.

	EXUDADO	TRASUDADO
CITOLOGÍA	Abundante (linfocitos o polimorfonucleares)	Escasa (células mesoteliales y linfocitos)
PROTEÍNAS LP	> 3 g/dL	< 3 g/dl
GLUCOSA	Variable	> 60 mg/dL
LDH LP	> 200 UI/dL	< 200 UI/dL
LDH LP/SÉRICA	> 0,6	< 0,6
PROTEÍNAS LP/SÉRICA	> 0,5	< 0,5
pH	< 7,3	>ó = 7,3

LP: Líquido pleural. LDH: lactato deshidrogenasa

Cuando se acumula en el espacio pleural otro líquido distinto al líquido pleural se habla de entidades propias y no de derrame pleural. Las más importantes son el hemotórax y el quilotórax.

1.2.3 ETIOLOGÍA:

Las causas más frecuentes de derrame pleural en pediatría son la neumonía bacteriana, seguida de la insuficiencia cardiaca. Causas menos frecuentes son la tuberculosis, los procesos reumatológicos y los tumores metastásicos intratorácicos.

Causas excepcionales en pediatría incluyen lupus eritematoso, neumonitis por aspiración, uremia, pancreatitis y absceso subdiafrágico(5).

1.3 DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO Y EMPIEMA

1.3.1 Concepto y epidemiología

El derrame pleural paraneumónico (DPPN) es aquel derrame pleural de origen inflamatorio secundario a una neumonía o absceso pleural y con características de tipo exudado(6,7).

La neumonía sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en la población mundial pediátrica, representando el 15% de muertes en niños pequeños en todo el mundo(8). Aproximadamente el 12% de los casos progresa a una enfermedad grave, desarrollando un derrame pleural paraneumónico y precisando hospitalización. El empiema, definido como la ocupación del espacio pleural por líquido pleural de aspecto purulento, es una de las complicaciones más comunes(0,6-2%) (8–10). La presencia de un DPPN supone un aumento de la estancia hospitalaria, la morbilidad y un aumento de la atención médica y de consumo de recursos(8).

La introducción de la vacunación conjugada antineumocócica 13-valente(PCV-13) en los programas de vacunación ha supuesto una reducción significativa en la incidencia y mortalidad de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC)(8). A pesar de ello, en las últimas décadas se han observado cambios epidemiológicos con un aumento de la prevalencia de este tipo de complicaciones de las neumonías. La incidencia anual del derrame paraneumónico ha aumentado de 18 a 42/100.000 niños, y la incidencia en niños ingresados de 0,76 a 3,3/100. La incidencia de empiema paraneumónico es del 1,6/100.000 niños (11).

En Europa, el incremento en la incidencia de los DPPN en pediatría es del 1,25 al 13,65 casos por cada 100000 niños en un periodo entre 2000 y 2012(12), y en España del 19 al 35 por cada 100000 niños en los últimos 20 años (10).

Varios factores han influido en este incremento de la incidencia, como una mejora en la detección de la enfermedad por un mayor índice de sospecha, técnicas diagnósticas más sofisticadas y cambios en la prevalencia de serotipos bacterianos con capacidad para invadir el espacio pleural, que algunos autores relacionan con el uso más racional de antibióticos y los cambios en la estrategia vacunal (11,13)

La edad media de los pacientes diagnosticados de DPPN en los países desarrollados es entre 3 y 6 años, siendo más común en el sexo masculino(12). Con respecto a la época del año, se observa una mayor incidencia en los meses de invierno y primavera (6).

1.3.2 Fisiopatología

La historia natural del DPPN no tratado, clásicamente se ha dividido en tres estadios(2,6,9,14) (Figura 3):

1. Fase exudativa: el incremento de la permeabilidad vascular de la membrana pleural provoca la migración de células inflamatorias al espacio pleural. Este proceso es mediado por un gran número de citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , factor activador de plaquetas, etc.), liberadas por las células mesoteliales que recubren el espacio

pleural. Esto da lugar a la extravasación de líquido pleural estéril, pobre en leucocitos, con un pH ácido pero superior a 7,30, una concentración de glucosa superior a 60mg/dl y de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) superior a 100UI/dl. Esta fase tiene una duración aproximada de tres días.

2. Fase fibrinopurulenta: se produce un aumento de los depósitos de fibrina en el espacio pleural debido a la presencia de agentes bacterianos que dañan el epitelio. Esto da lugar a la formación de septos y loculaciones, y al aumento de células blancas lo que provoca un espesamiento del líquido pleural. En ocasiones evoluciona a la formación de pus, con el consiguiente descenso del pH por debajo de 7,20, aumento de la LDH y disminución de la concentración de glucosa. La duración de esta fase es de unos 3-7 días.
3. Fase organizativa: Los fibroblastos se infiltran en la cavidad pleural y las pleuras se vuelven gruesas y pierden su elasticidad, lo que puede afectar a la función pulmonar. Esta fase suele comenzar entre los 10-20 días del inicio de la clínica si previamente no se lleva a cabo un tratamiento adecuado.

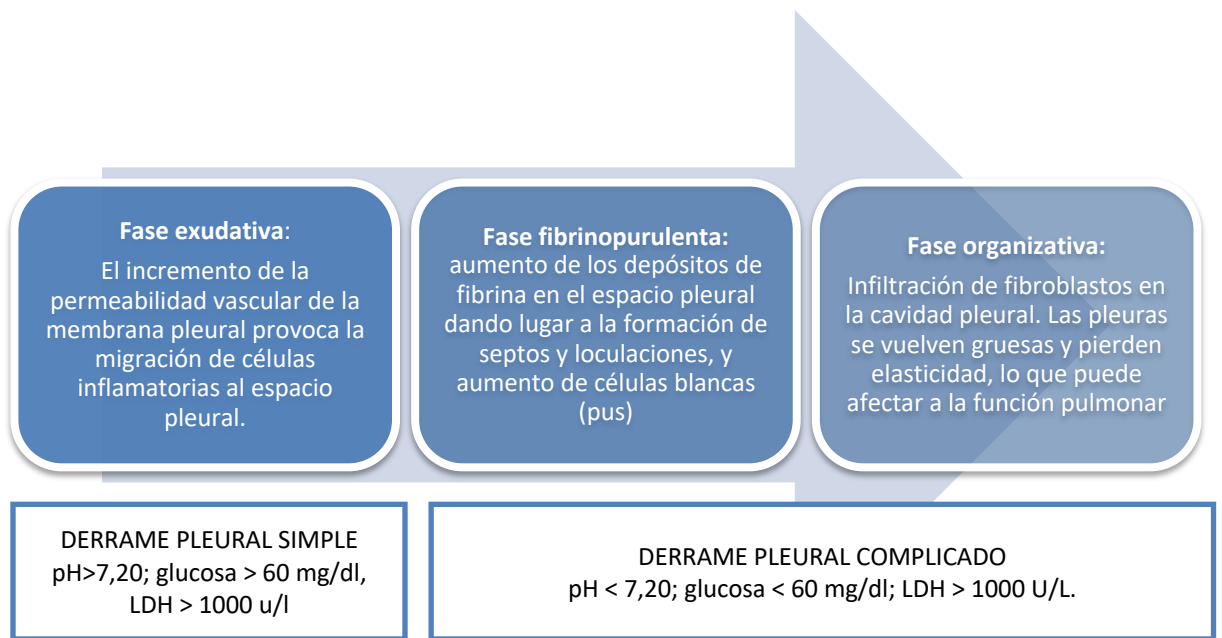


Figura 3. Historia natural de la evolución del derrame pleural paraneumónico no tratado.

1.3.3 Etiología

Los principales agentes causantes del derrame pleural paraneumónico en pediatría han variado en los últimos años con el desarrollo y uso extendido de la vacunación conjugada de *Haemophilus influenzae* tipo B y de varios serotipos de *Streptococcus Pneumoniae*(15).

En los años 80, el *Haemophilus influenzae* tipo B llegó a ser el agente etiológico más frecuente de empiema, seguido de *S. pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. A partir de 1990, con el empleo de la vacunación universal frente al *Haemophilus influenzae* tipo B, éste dejó de ser el más prevalente(15).

Actualmente, el *S. Pneumoniae* se considera el agente causal más prevalente de el DPPN en niños(6,12,15), siendo los serotipos 1 y 19A los más frecuentemente asociados(6,12). Estos serotipos no estaban incluidos en la vacuna conjugada 7-valente (PCV7) ni en la decavalente, por lo que la incidencia no se vio afectada a pesar de la introducción de estas vacunas en los programas de vacunación desde el año 2000 (13). Sin embargo, los serotipos 1 y 19A, junto a otros serotipos frecuentes en el DPPN en pediatría como son el 3 y 7F, sí están incluidos en la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente (PCV13)(16).

En España, la vacunación antineumocócica está recomendada en los programas de vacunación de la Asociación Española de Pediatría, a través de su Comité Asesor de Vacunas desde el año 2009(13,15), e incluida en la vacunación oficial de Andalucía desde el año 2017. Dos estudios realizados en España han mostrado una disminución de la incidencia del DPPN desde la introducción de la PCV13 (13,17,18). Esta disminución de la incidencia de DPPN de etiología neumocócica se ha visto reflejada en otros países, como Francia, donde ha disminuido la tasa de ingreso en UCIP por esta entidad de un 25% a un 12,5%, lo que se traduce en una menor agresividad de la enfermedad (19).

Otros organismos causantes de DPPN son: *S. aureus* meticilín sensible (MSSA), *S. aureus* meticilín resistente (MRSA), *Streptococcus Pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus Viridans*, enterobacterias, *Klebsiella*, *Pseudomona aeruginosa*, *Yersinia*, etc. También puede ser producido por especies fúngicas(12).

1.3.4 Clínica y exploración:

La presentación clínica habitual del DPPN en pediatría se caracteriza por presentar en una primera fase los síntomas clásicos de neumonía (fiebre, tos, dificultad respiratoria, disminución del apetito, dolor abdominal, etc.), asociando posteriormente los síntomas derivados del propio derrame pleural (6), que serían los siguientes(1):

- *Insuficiencia respiratoria*: La gravedad es variable, en función del volumen del derrame, la rapidez de instauración y la presencia de patología pulmonar asociada. Los derrames pleurales masivos suelen producir mayor grado de insuficiencia respiratoria como consecuencia de la atelectasia por compresión pulmonar, la reducción del volumen pulmonar funcional con disminución de la capacidad vital forzada y el desequilibrio entre ventilación y perfusión, lo que conlleva una alteración del intercambio gaseoso.
- *Dolor torácico*: originado por irritación de la pleura parietal. Afecta al mismo lado del derrame y aumenta su intensidad con los movimientos respiratorios. En los trasudados, por el contrario, no suele haber dolor.
- *Tos*: Generalmente seca y no productiva, por irritación pleural o del parénquima pulmonar.

A la exploración puede observarse una reducción de la excursión respiratoria, abombamiento del hemitórax afecto, y matidez a la percusión. A la auscultación destaca la hipoventilación en el área ocupada. En ocasiones, aunque es poco

frecuente, puede auscultarse un soplo pleural, que consiste en una variedad de soplo bronquial determinado por la compresión que produce el derrame sobre el bronquio, sin llegar a colapsarlo(2).

Otra forma de presentación de un DPPN, es la persistencia de la fiebre durante más de 48 horas tras haber iniciado un tratamiento antibiótico adecuado en un niño que ha sido diagnosticado de neumonía (6).

1.3.5 Diagnóstico:

El proceso diagnóstico del derrame pleural se realiza en varias fases (2).

a) Primera fase: La anamnesis y la exploración física del paciente son los pilares iniciales en la sospecha de un DPPN. Además, en la primera fase del estudio de un paciente con sospecha de DPPN se debe incluir la realización de pruebas analíticas que incluyen hemograma, bioquímica con proteínas, LDH y proteína C Reactiva, además del hemocultivo(9).

b) Segunda fase: La realización de pruebas de imagen permite confirmar o descartar la presencia del mismo. La exploración radiológica convencional ha sido clásicamente el procedimiento habitual para el diagnóstico de la patología pleural. Sin embargo, en ocasiones, su capacidad de discriminación es limitada. Esta limitación se ha visto reducida en las dos últimas décadas con el empleo de la ecografía torácica, la

tomografía computarizada y la resonancia nuclear magnética(2).

- Radiología convencional: Debe realizarse radiografía simple de tórax postero-anterior o antero-posterior a todos los pacientes con sospecha de DPPN. La realización de una proyección lateral no está indicada de forma rutinaria (6). La presencia de líquido en la cavidad pleural genera una sombra radiológica de densidad agua que, en función del volumen de derrame pleural, nos dará un hallazgo característico:

- Borramiento del seno costofrénico posterior: Se observa en la radiografía realizada en bipedestación en proyección lateral. Es el primer lugar donde se acumula el líquido pleural y se corresponde con un derrame pleural muy leve y escasamente relevante.
- Borramiento del ángulo costofrénico lateral: Si el volumen de derrame es mayor, el líquido se acumula a este nivel. Se observa en la radiografía realizada en bipedestación y proyección anteroposterior. Se corresponde con un derrame pleural leve (Figura 4: imagen A).
- Menisco pleural: Se observa en la radiografía realizada en bipedestación y proyección postero-anterior. Se corresponde con el hallazgo radiológico de los derrames moderados y se manifiestan como una sombra homogénea de densidad agua de concavidad interna en su porción superior (Figura 4: imágenes B y C).
- Velamiento del hemitórax y desplazamiento mediastínico: Se observa en la radiografía realizada en bipedestación y proyección postero-anterior. Se

corresponde con el hallazgo radiológico de los derrames graves. En ocasiones puede provocar desplazamiento mediastínico (Figura 4: imagen D).

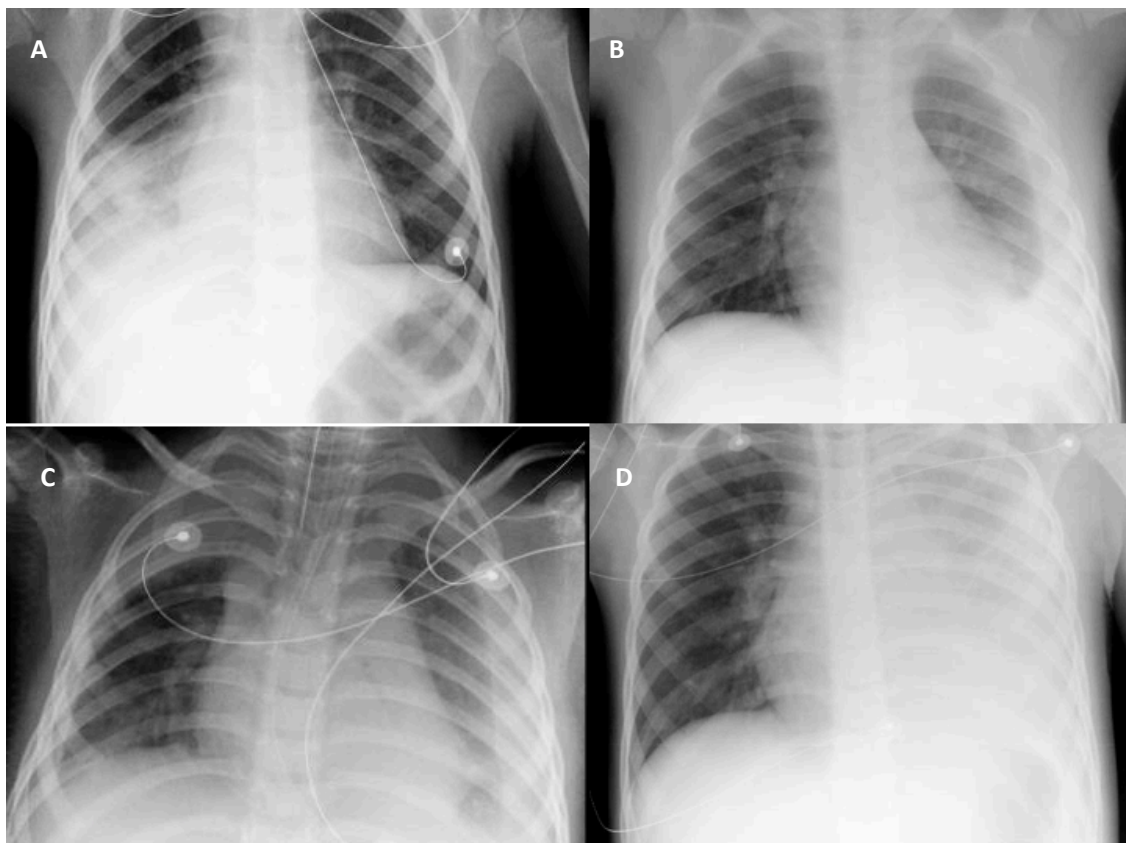


Figura 4: Imágenes derrame pleural mediante radiografía convencional. Imagen A: borramiento del ángulo costofrénico lateral; Imágenes B y C: menisco pleural; Imagen D: velamiento del hemitórax.

- Ecografía torácica: al ser una técnica no invasiva, accesible, inocua, útil y que puede realizarse a pie de cama, hace que cada vez sea más utilizada. Permite, además de confirmar el diagnóstico, estimar el volumen del derrame e identificar la presencia de septos o loculaciones (6). Sirve además para identificar el punto de colocación de drenaje torácico y dirigir la toracentesis, así como para reducir la irradiación en los controles evolutivos. Además, la existencia de focos ecogénicos múltiples indica la presencia de un derrame con elementos formes macroscópicos, como en los

empiemas. Su eficacia y seguridad con respecto a la tomografía computarizada ha sido demostrada en diversos estudios, indicando que el manejo del derrame pleural paraneumónico puede realizarse por ecografía torácica (12) (Figura 5). A día de hoy, el uso de la ecografía torácica no está incluido en las guías clínicas para la cuantificación de volumen en el manejo del derrame pleural paraneumónico, pero sí para la detección de septos y colecciones pleurales.

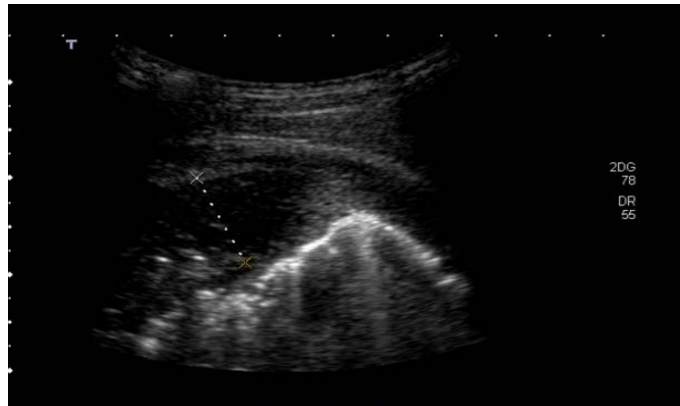


Figura 5: Imagen de derrame pleural mediante ecografía torácica

- Tomografía axial computarizada (TC): Las desventajas de la TC son la alta irradiación a la que es sometido el paciente y la necesidad de sedación en ocasiones para su realización(12). Esto, unido a que sus coeficientes de densidad no son específicos para distinguir entre trasudados y exudados, y que tampoco permite la detección de tabicaciones hace que dicha prueba no esté indicada de forma sistemática en el estudio diagnóstico de los pacientes con sospecha de enfermedad pleural (6,9,15). La TC es eficaz en la detección de alteraciones del parénquima pulmonar y en diferenciar un empiema con colecciones hidroaéreas de un absceso pulmonar, por lo que su uso está justificado en los derrames pleurales paraneumónicos complicados con mala evolución que pueden precisar cirugía (6,9,15).

- Resonancia nuclear magnética (RNM): Su utilidad es menor que la TC y no ha demostrado ninguna superioridad sobre ésta en el diagnóstico de las enfermedades de la pleura(2).

c) Tercera fase: La realización de la toracocentesis permite obtener el líquido pleural con el objetivo de analizar sus características macroscópicas, su composición citoquímica y determinar la naturaleza y la etiología del derrame pleural. Está indicada en aquellos DPPN con un volumen mayor de $\frac{1}{4}$ de hemitórax en radiografía postero-anterior(11). Para la realización de la misma es necesario disponer de una vía venosa y suministro de oxígeno para realizar el procedimiento bajo sedación del paciente. Previo a la realización de la técnica es necesario desinfectar la zona con clorhexidina. La punción pleural se practica con el niño sentado y el brazo del mismo lado elevado, habitualmente en la zona marcada para punción según la ecografía torácica o, en su defecto, a nivel de la línea axilar posterior, en el 5º-6º espacio intercostal. Una vez extraída la muestra de líquido pleural, se procederá a su análisis bioquímico que se explicará en el siguiente apartado (1.3.5.1 Líquido pleural).

d) Cuarta fase: El análisis microbiológico permitirá identificar el germen causal. La probabilidad de identificar un microorganismo en el líquido pleural es baja, debido a la alta tasa de administración de antibióticos previa a la obtención de las muestras para cultivo(3,6,12). En la práctica diaria la probabilidad de identificación de un germen en líquido pleural varía ampliamente según las series que consultemos (del 8% al 76%)(6). Con la utilización de las nuevas técnicas moleculares, como la

reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se puede identificar en algunos casos el germen cuando los cultivos son negativos por la antibioterapia previa(3). En un estudio realizado en España, el neumococo fue detectado en un 79% de los cultivos positivos, y en el 84% de los negativos mediante la realización de PCR (12). Los análisis serológicos son de utilidad en la identificación de Mycoplasma, Legionella o adenovirus(2).

Cuando a pesar de lo anterior, no se concluye un diagnóstico, y el cuadro evoluciona hacia la recurrencia o cronicidad, puede completarse el diagnóstico mediante otras pruebas como la toracoscopia y/o la biopsia pleural (2).

1.3.5.1 Líquido pleural

Para la identificación del tipo de derrame pleural nos basaremos en el aspecto macroscópico del líquido pleural y en las características citoquímicas según los criterios de Light referidos en el apartado previo. Dentro del estudio citoquímico del líquido pleural en el DPPN analizaremos los siguientes parámetros:

- pH: El pH pleural está influido por el pH arterial por lo que en todos los casos debe descartarse la acidosis sistémica como causa del descenso del pH del derrame. En condiciones fisiológicas, el pH del líquido pleural (LP) es alcalino (7,60–7,66). La mayoría de los exudados tienen un pH que suele variar entre 7,30–7,45. Valores inferiores se observan en DPPN complicados y empiemas,

constituyendo la causa más frecuente de acidosis pleural. La acidosis pleural es el resultado del incremento de la actividad metabólica en el espacio pleural. La fagocitosis neutrofilica y el metabolismo bacteriano, dan lugar a acumulación de productos derivados del metabolismo anaerobio de la glucosa.

El pH del LP tiene interés clínico en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con DPPN(20). En adultos, un valor de $\text{pH} < 7,2$ en líquido pleural es indicación de colocación de un tubo de drenaje torácico (6). Se ha postulado que un $\text{pH} < 7.27$ en líquido pleural es el único factor significativo para la formación de fibrina con o sin septos (21). En pediatría, la Asociación Española de Pediatría establece un pH inferior a 7 como indicador de drenaje torácico (11)

- Glucosa: El significado de una glucosa baja en el LP (menor de 60 mg/dl) es similar al de un pH bajo. Las concentraciones más bajas de glucosa, con cifras prácticamente indetectables en algunos casos, son propias de los DPPN complicados y empiemas, y menos frecuente en los DP reumatoides. En el DPPN una concentración de glucosa en el LP inferior a 60 mg/dl es un buen sustituto del valor del pH en la toma de decisiones terapéuticas(20).

- Recuento de leucocitos: El número de leucocitos del LP tiene un valor limitado en el diagnóstico diferencial de un DP, aunque cifras superiores a $10000/\text{mm}^3$ se han descrito mayoritariamente en pacientes con DPPN. Por el contrario, el recuento diferencial de leucocitos tiene gran interés en todos los exudados pleurales, debido a que el predominio de un tipo celular concreto (neutrófilos, linfocitos) es útil para el diagnóstico diferencial. Los derrames pleurales

neutrófilos son característicos de los procesos inflamatorios agudos que afectan a la pleura, siendo la neumonía la causa más frecuente. Sin embargo, la linfocitosis en el líquido pleural tiene gran importancia en el diagnóstico diferencial de un exudado ya que indica naturaleza crónica(20).

- LDH: En la práctica clínica la diferenciación entre exudados y trasudados se realiza mediante la determinación en LP de proteínas y LDH según los criterios de Light (tabla 2). Además, la LDH, al reflejar fielmente el grado de inflamación pleural, es útil para la identificación de los DPPN. Un valor de LDH mayor de 1000 U/L es indicador de mala evolución clínica (6,20).

No hay estudios que definan las características citoquímicas de los DPPN en niños, aunque no existen datos que sugieran que difieran de las de adultos. A pesar de que no existe una evidencia firme de que el análisis del LP sea útil en el manejo terapéutico de los pacientes pediátricos con DPPN, todas las clasificaciones de gravedad de los DPPN y el manejo terapéutico adecuado y adaptado a esa gravedad, se basan precisamente en las características citoquímicas del DPPN, además de otras características como el volumen de DP, la dificultad respiratoria o la presencia de septos(6). Por este motivo, según establecen las guías de práctica clínica españolas pediátricas, la bioquímica (pH, glucosa, LDH, proteínas y recuento de células) y microbiología del líquido pleural son necesarios para guiar el tratamiento(11).

En 1995, Light propuso una clasificación según las características bioquímicas y radiológicas del líquido pleural, definiendo 7 clases diferentes, asociadas cada una de ellas a unas recomendaciones terapéuticas. Actualmente esta es la clasificación que

mantienen las guías de práctica clínica españolas propuesta por la Asociación Española de Pediatría(11,22,23). Esta clasificación es la siguiente (Tabla 3):

Tabla 3. Clasificación de los derrames pleurales paraneumónicos propuesta por Light.

CLASIFICACIÓN	CARACTERÍSTICAS
Clase 1: derrame paraneumónico no significativo	< 10mm en Rx de tórax en decúbito lateral
Clase 2: derrame paraneumónico no complicado	>10mm pH > 7.2 Glucosa > 40 mg/dl LDH < 1000 UI/dL Gram y cultivos negativos
Clase 3: derrame complicado leve	pH 7-7.2 Glucosa > 40 mg/dl LDH > 1000 Gram y cultivos negativos
Clase 4: derrame complicado simple	pH < 7 Glucosa < 40 mg/dl LDH > 1000 UI/dL Gram o cultivos positivos. No tabicaciones ni pus
Clase 5: derrame complicado complejo	pH < 7 Glucosa < 40 mg/dl LDH > 1000 UI/dL Gram o cultivos positivos. Tabicaciones, no pus
Clase 6: empiema no complicado	Pus libre o loculación única
Clase 7: empiema complicado	Pus con loculaciones múltiples

1.3.6 Tratamiento

El tratamiento inicial del derrame pleural paraneumónico se basa en unas medidas generales como son la administración de oxigenoterapia si la saturación de

oxígeno (SatO₂) es inferior a 92%, fluidoterapia intravenosa si hubiera intolerancia oral, analgesia en función del dolor y antitérmicos para la fiebre, y otras específicas como son la antibioterapia intravenosa dirigida si disponemos de cultivos positivos o empírica en su ausencia. En caso de DPPN de ocupación mayor de ¼ de hemitórax, es necesario valorar su traslado a un hospital terciario ya que puede precisar drenaje torácico. La fisioterapia respiratoria no está indicada (6).

a) Antibióticos:

Todos los DPPN deben recibir antibioterapia oral o intravenosa además de otras posibles medidas acordes a la clasificación de su gravedad:

Los pacientes con un derrame pleural paraneumónico pequeño (menor de ¼ de hemitórax en la radiografía PA, o menor de 10 mm en la radiografía decúbito lateral), pueden ser manejados, si el estado clínico del paciente lo permite, de forma ambulatoria con antibioterapia empírica oral según los agentes causales más frecuentes del área. Si el derrame pleural es de mayor tamaño, los pacientes deben ser hospitalizados y tratados con antibioterapia intravenosa, además de valorar otras medidas.

El antibiótico empírico de elección es una cefalosporina de 3^a generación hasta obtener el resultado de los cultivos y poder realizar una antibioterapia dirigida. Se debe valorar añadir clindamicina o vancomicina si se sospecha infección por MRSA. El conocimiento de los gérmenes más frecuentes causantes de neumonías adquiridas en la comunidad en el área es crucial para la elección del tratamiento antibiótico empírico más adecuado. Por ejemplo, Ampicilina o Penicilina G pueden considerarse como tratamiento de primera línea en áreas donde la enfermedad invasiva por neumococo resistente a la penicilina sea poco frecuente(12).

Una vez obtenido el resultado del cultivo de líquido pleural, el tratamiento antibiótico se adecuará en función del mismo. Si es negativo, se continuará el antibiótico inicial, especialmente si el paciente presenta mejoría clínica.

La duración del tratamiento intravenoso es controvertida, pero la mayoría de los autores proponen mantenerlo hasta que el paciente esté afebril o hasta que se retire el tubo de drenaje torácico. La duración del tratamiento oral tras el alta hospitalaria es de una a cuatro semanas, o mayor si presenta enfermedad residual (6).

b) Toracentesis y tubo de drenaje torácico:

La realización de la toracocentesis diagnóstica se recomienda para todos los DPPN grandes (mayor de $\frac{1}{4}$ de hemitórax en radiografía de tórax PA en bipedestación o mayor de 10 mm en la radiografía de tórax PA en decúbito lateral sobre el lado del derrame) con el objetivo de obtener resultados microbiológicos y citoquímicos que puedan guiar el tratamiento. Si el volumen de derrame pleural no cede o incluso aumenta y se requiere más de una toracocentesis con fines terapéuticos, es recomendable valorar la colocación de un tubo de drenaje torácico. Las recomendaciones de colocación de tubo de drenaje torácico son las siguientes(11,12):

- Si el líquido pleural cumple características de DPPN complicado leve-complejo o empiema (pH < 7, LDH > 1000 UI, glucosa <40 mg/dl)
- Tinción de Gram positiva en líquido pleural
- Compromiso de la función respiratoria por DP masivo que ocasiona desplazamiento mediastínico.
- Puede estar indicado si el paciente no presenta respuesta tras 48-72h de tratamiento antibiótico adecuado

La colocación de tubo de drenaje torácico no está indicada en DPPN pequeños ni en DPPN grandes si el líquido pleural no cumple características de empiema, o de derrame pleural complicado o si el paciente no asocia distrés respiratorio.

La toracocentesis y/o la colocación del tubo de drenaje torácico deben realizarse por parte de personal entrenado en el manejo de la vía aérea y en soporte vital pediátrico avanzado para reducir el riesgo de complicaciones. Se debe monitorizar al paciente, canalizarle una vía periférica y proceder a la sedo-analgia. Con respecto a la elección del tamaño del tubo de drenaje, no existe evidencia de que tubos de mayor tamaño presenten más ventajas, por lo que se recomiendan tubos pequeños (8-12F) para minimizar el discomfort del paciente. Previo a la realización de la técnica debe comprobarse que el paciente no presente coagulopatía o alteración del recuento plaquetario y en caso de presentar alguno de éstos, deberá corregirse previamente. El punto óptimo de inserción del tubo de drenaje debe localizarse mediante ecografía torácica. En ausencia de ecografía torácica, se insertará a través del 5º-6º espacio intercostal en línea posterioraxilar(6).

Una vez colocado, se conecta a un sistema de drenaje cerrado bajo aspiración de 5-10 cmH₂O. Si inicialmente el volumen de drenaje es mayor de 10ml/kg de peso del paciente, se debe interrumpir el drenaje, clamando el sistema durante una hora para evitar las complicaciones derivadas de la reexpansión pulmonar(6).

Si a las 24-48 horas de haber colocado el drenaje persistiera la fiebre, el débito fuera escaso o la imagen radiológica o ecográfica no se hubiera reducido, debemos sospechar la presencia de derrame loculado, o bien, la obstrucción del tubo por pus espeso, o la presencia de una neumonía necrotizante subyacente (9).

La retirada del tubo de drenaje torácico se realizará una vez que se alcance la resolución clínica del derrame (6), o cuando el débito por el drenaje sea menor de 1-1,5 ml/kg/día(9).

c) Fibrinolíticos:

Su uso está indicado en DPPN complicados o empiemas que están loculados. La uroquinasa, estreptoquinasa o el activador tisular del plasminógeno han demostrado ser efectivos(12). Dado que la uroquinasa no se inactiva por el pH pleural ácido, que las reacciones alérgicas graves así como otras complicaciones (escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, lumbalgias, etc...) son menos frecuentes, y que su uso ha sido estudiado en ensayos clínicos randomizados, se observa cierta preferencia por su uso en pediatría a pesar de su mayor coste (2,6).

d) Videotoracoscopia:

El tratamiento quirúrgico debe considerarse en situaciones de persistencia del DPPN a pesar de antibioterapia adecuada y del drenaje torácico correctamente colocado. Otras causas a descartar previa a la elección de la opción quirúrgica son la obstrucción del tubo de drenaje, la patología pulmonar asociada y la fistula broncopleurales con pnoneumotórax (6,12,15). La ausencia de mejoría radiológica con

buena evolución clínica no es indicación absoluta de tratamiento quirúrgico (6). Existen tres tipos de procedimientos quirúrgicos que se pueden llevar a cabo en el manejo del DPPN (6,15):

- Videotoroscopia: permite el desbridamiento de los septos de fibrina, ruptura de loculaciones y drenaje de pus de la cavidad pleural bajo visión directa.
- Mini-toracotomía: similar a la videotoroscopia pero mediante un procedimiento abierto.
- Decorticación: supone una toracotomía posterolateral y escisión pleural con evacuación del material piogénico. Es un procedimiento más complicado que los descritos previamente.

El uso del tratamiento quirúrgico precoz en lugar de la colocación de un tubo de drenaje torácico con o sin fibrinolíticos es controvertido, existiendo evidencia contradictoria acerca de cuál es el mejor momento para indicarlo (6,12). Existen estudios que demuestran que el uso de fibrinolíticos es seguro en el DPPN y pueden evitar la toracotomía en la mayoría de los casos. Adicionalmente, no existen diferencias clínicas ni pronósticas en pacientes manejados con videotoroscopia *vs.* fibrinolíticos (24,25). Sin embargo, una revisión sistemática de la Cochrane sobre el manejo quirúrgico o no quirúrgico del DPPN demostró que el grupo de tratamiento quirúrgico supuso mayor éxito (26). Según la BTS, la realización de videotoroscopia está indicada en las siguientes situaciones (6,27):

- Ausencia de mejoría clínica y/o radiológica con el tratamiento médico inicial (antibióticos, tubo de drenaje torácico y fibrinolíticos durante 3-4 días)

- Persistencia de sepsis de origen pleural a pesar de antibióticos intravenosos y drenaje pleural
- DPPN complicado con patología pulmonar asociada, como desarrollo de fibrosis pulmonar
- Fístula broncopleural o pnoneumotórax.

La propuesta de clasificación hecha por Light (Tabla 4), constituye una de las mejores aproximaciones al tratamiento de estos pacientes, tanto en la categorización del DPPN como en la propuesta de protocolo de tratamiento. Aunque este esquema se ha desarrollado con pacientes adultos y no se han realizado estudios equivalentes en la población pediátrica, proporciona un marco razonable de actuación que es seguido por muchos pediatras (9,11,22,23).

Tabla 4. Clasificación y esquema de tratamiento de los DPPN y empiemas propuesta por Light.

CLASIFICACIÓN	CARACTERÍSTICAS	TRATAMIENTO
Clase 1: derrame paraneumónico no significativo	< 10mm en radiografía de tórax	Antibióticos
Clase 2: derrame paraneumónico no complicado	>10mm pH > 7.2 Glucosa > 40 mg/dl LDH < 1000 Gram y cultivos negativos	Antibióticos
Clase 3: derrame complicado leve	pH 7-7.2 Glucosa > 40 mg/dl LDH > 1000 Gram y cultivos negativos	Antibióticos + Toracocentesis seriadas
Clase 4: derrame complicado simple	pH < 7 LDH > 1000 Glucosa < 40 mg/dl	Antibióticos + Drenaje pleural

	Gram o cultivos positivos. No tabicaciones ni pus	
Clase 5: derrame complicado complejo	pH < 7 Glucosa < 40 mg/dl LDH > 1000 Gram o cultivos positivos Tabicaciones, no pus	Antibióticos + Drenaje pleural + Fibrinolíticos
Clase 6: empiema no complicado	Pus libre o loculación única	Antibióticos + Drenaje pleural
Clase 7: empiema complicado	Pus con loculaciones múltiples	Antibióticos + Drenaje pleural + Fibrinolíticos

1.3.7 Pronóstico:

A pesar de la variedad en cuanto a formas de presentación y estrategias de tratamiento, la mayoría de los niños con DPPN, alcanzan una recuperación completa. No existe evidencia que apoye que la infección por gérmenes resistentes se asocie a peor pronóstico, aunque la estancia hospitalaria puede estar incrementada(28). La afectación radiológica desaparece en un plazo de 3-6 meses (6).

Una de las complicaciones del DPPN, poco frecuente, es la neumonía necrotizante. Esta se define como una forma grave de enfermedad pulmonar, con la formación de abscesos y cavitación en el parénquima pulmonar (29). Hasta un 20% de los empiemas se complican con neumonías necrotizantes.

También la prevalencia de otras complicaciones como la neumonía necrotizante y el absceso pulmonar parece haber aumentado en los últimos años, pasando de un 3 al 23% actual(11). Si se desarrolla una neumonía necrotizante, ésta puede complicarse con fístula broncopleurales o neumotórax. Estas complicaciones son raras, pero si ocurren la recuperación es más prolongada (27).

1.4 LACTATO

La acidosis del líquido pleural en el DPPN es el resultado del aumento de la actividad metabólica debido a la infección bacteriana y a la respuesta inflamatoria del organismo con la fagocitosis neutrofílica. El resultado de este proceso es una acumulación de ácido láctico, producto final del metabolismo anaeróbico de la glucosa (20). La degradación de la glucosa en condiciones anaerobias, como es el caso de las infecciones por bacterias en los fluidos corporales estériles, da lugar a la formación de ácido pirúvico, y éste a su vez, al ácido láctico, por acción de la lactato deshidrogenasa (LDH) (30). Es decir, la concentración de lactato en LP se correlaciona significativamente con la actividad metabólica de la LDH e inversamente con la concentración de glucosa en LP (31).

La formación de ácido láctico es mayor en condiciones anaerobias, donde cada molécula de glucosa da lugar a dos moléculas de ácido láctico (Figura 6).

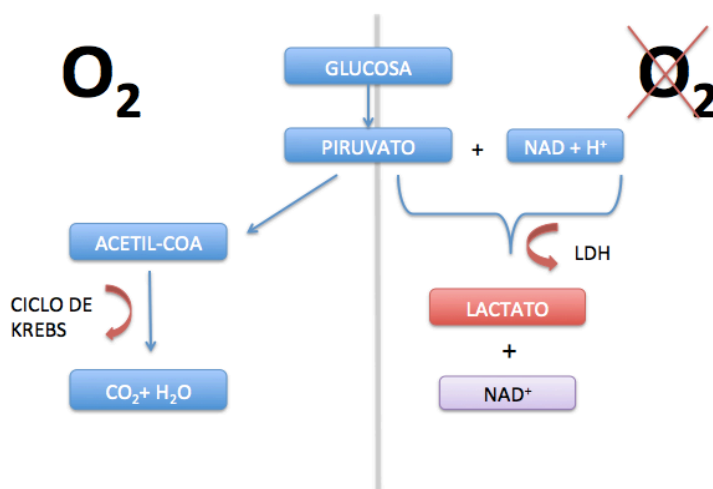


Figura 6. Metabolismo aerobio y anaerobio de la glucosa; NAD: Nicotín Adenín Dinucleótido.

Existen diversos métodos de determinación de ácido láctico. Monotest Lactate Kit es un método enzimático de determinación de ácido láctico en fluidos corporales, basado en la oxidación catalizada por la LDH. Durante la oxidación, se produce una concentración equimolar de nicotin adenín dinucleótido (NAD⁺), que puede ser medida mediante espectrofotometría. Este test permite mediciones tan sensibles como niveles inferiores a 0,5 mg/dl (30). Además, los gasómetros presentes en la mayor parte de las unidades de cuidados intensivos y en análisis clínicos, disponen de medición de metabolitos, entre ellos la concentración de lactato.

La determinación de ácido láctico como biomarcador de infección se ha utilizado para el diagnóstico de infecciones bacterianas en líquidos estériles. Se han detectado niveles elevados de ácido láctico en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con meningitis bacterianas, en el líquido sinovial de los pacientes con artritis séptica y en el líquido pleural de los pacientes con empiemas (30–33). Los niveles de ácido láctico en fluidos corporales pueden persistir elevados a pesar del inicio de la terapia antibiótica previo a la toma de cultivos (33).

Diversos autores han estudiado el aumento de los niveles de ácido láctico en LCR. Bland *et al.*(34) analizaron el LCR de 65 niños a los que se les realizó punción lumbar para el diagnóstico diferencial de meningitis, observando diferencias significativas entre los niveles medios de pacientes con meningitis aséptica (19,8mg/dl), purulenta (75mg/dl) y parcialmente tratada (49,5mg/dl). Además, observaron una disminución de los niveles de ácido láctico como respuesta a la resolución de la

infección. Controni *et al.* (35) estudiaron el LCR de 396 niños con meningitis, presentando aquellos con etiología bacteriana o *Mycoplasma pneumoniae*, niveles > 30 mg/dl, a diferencia de la etiología no bacteriana que presentó niveles de lactato < 30mg/dl. Brook *et al.* (36) estudiaron 205 muestras de LCR de 97 pacientes con o sin infección del sistema nervioso central (SNC), estableciendo como punto de corte 35 mg/dl entre aquellos pacientes sin infección o con infección no bacteriana frente aquellos con infección bacteriana o tuberculosa. Los niveles de lactato en LCR presentaron una relación inversamente proporcional con la glucosa, y directamente proporcional al porcentaje de leucocitos polimorfonucleares (36).

Los niveles de ácido láctico como biomarcador de infección en líquido sinovial también han sido estudiados. En un estudio realizado por Brook y Controni (37), observan diferencias entre artritis bacteriana (>65mg/dl), e inflamatoria o degenerativa (< 65mg/dl).

Brook *et al.* estudiaron también la utilidad del ácido láctico como biomarcador de infección en el líquido peritoneal (38) para diferenciar peritonitis sépticas de las asépticas. Del total de 79 pacientes con peritonitis, 24 casos presentaban peritonitis bacteriana con una media de ácido láctico en líquido peritoneal de 77mg/dl, y 53 casos presentaban ascitis debido a otras causas (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, etc), donde la media de ácido láctico fue 13,5 mg/dl.

Por último, el aumento del ácido láctico en líquido pleural como biomarcador de infección se ha estudiado en pacientes adultos con DP infeccioso. En un estudio

llevado a cabo por Brook *et al.* (39) se determinó la concentración de ácido láctico en 75 pacientes con DP, 18 de los cuales presentaban etiología bacteriana o tuberculosa, con un nivel medio de 81 mg/dl, mucho mayor que aquellos de etiología no bacteriana, donde la media fue 19 mg/dl. Bruun *et al.* (32) realizaron un estudio donde incluyeron 50 pacientes adultos diagnosticados de DP y lo dividieron en 4 grupos según la etiología (hidrotórax, pleuritis exudativa no bacteriana, empiema y neoplásico). Este estudio demuestra que los niveles de ácido láctico en LP estaban elevados en infecciones pleurales bacterianas (4.10->60 mmol/l), pero el solapamiento de los resultados entre los distintos grupos le otorga un valor diagnóstico limitado.

Más tarde, Gästrin *et al* (40) analizaron el LP de 198 pacientes adultos con el objetivo de evaluar la utilidad de la concentración de lactato como test diagnóstico para diferenciar la etiología infecciosa o no infecciosa del DP. Los niveles más altos de lactato se encontraron en pacientes con pleuritis bacteriana, con un valor de corte de 10 mmol/l, un valor predictivo positivo de 0,94 y un valor predictivo negativo de 1.

Los resultados de estos estudios que analizan el lactato en el líquido pleural como marcador de infección de pacientes adultos con derrame pleural, demuestran que su medición es útil y rápida para la diferenciación entre enfermedades infecciosas y no infecciosas del espacio pleural. No hay ningún estudio en adultos ni en niños con DPPN que analice el lactato en el líquido pleural como marcador de gravedad.

2 JUSTIFICACIÓN

La decisión de colocar un drenaje torácico precozmente es un punto clave en el manejo del derrame pleural paraneumónico(41), siendo a su vez, una técnica invasiva con un aumento de la morbilidad del paciente. La identificación de aquellos que lo precisan es controvertida en adultos, y más aún en pediatría debido a la falta de evidencia científica.

En general, existe un claro acuerdo entre las guías clínicas en que los DPPN pequeños y no complicados pueden resolverse con antibioterapia intravenosa, mientras que los grandes y los asociados a compromiso de la función respiratoria precisan la colocación de drenaje torácico. Sin embargo, existe una variabilidad significativa en la práctica clínica entre los médicos en el manejo terapéutico de derrames paraneumónicos y empiema en niños (8,42).

Entre los factores que actualmente predicen la necesidad de drenaje torácico se encuentran la presencia de un líquido pleural de características fibrino-purulentas(6,27). Por este motivo, en pediatría el análisis del LP está indicado en el DP moderado-grande (mayor de ¼ de hemitórax). Este análisis del LP nos permite diferenciar entre el DPPN complicado simple, complicado complejo y empiema (clases 4,5,6 y 7 de Light) que precisan drenaje torácico, frente al no complicado, o complicado leve (clases 1,2 y 3 de Light), que no precisan drenaje (7).

El análisis del pH en el LP ha sido considerado clásicamente el mejor predictor de la necesidad de drenaje pleural en el DPPN. Así en adultos, un pH inferior a 7,20 es indicador de drenaje torácico. En pediatría, como ya hemos referido previamente, este valor disminuye

a 7, debiendo valorarse junto a otros parámetros (41,43). Son varios los estudios que han contribuido a la utilización de este marcador en LP y este punto de corte. Entre ellos destaca principalmente un metanálisis llevado a cabo por Heffner en 1995 (44), donde se incluyen 10 estudios, y un estudio retrospectivo publicado en 2016 por Porcel (41), ambos realizados en pacientes adultos. En ellos se analiza el área bajo la curva de pH, glucosa y LDH entre otros parámetros, obteniéndose el mejor AUC para el pH (AUC 0,92 y 0,85 respectivamente). Estos estudios, presentan ciertas limitaciones como la ausencia de un estándar de referencia para la clasificación en DPPN complicado y no complicado, y la ausencia de enmascaramiento para la decisión de colocación de drenaje pleural.

Un pH bajo en LP implica una alta actividad metabólica, de manera que un pH menor de 7,20 ha demostrado ser un marcador robusto de la indicación de drenaje torácico en adultos(45). A pesar de ello, el pH como biomarcador, no está exento de inconvenientes y limitaciones, no siempre conocidas. Existen diferentes factores que pueden alterar el valor del pH del LP de manera significativa dependiendo del método de recogida y del análisis del mismo(45). Esto puede afectar al manejo diagnóstico y terapéutico del paciente, ya que un retraso en la colocación de un tubo de drenaje torácico cuando está indicado, incrementa la morbilidad y empeora el pronóstico, y por el contrario, la colocación de un drenaje torácico en un paciente que no lo precisa, puede suponer complicaciones derivadas de la sedoanalgesia y del procedimiento invasivo, aumentando además los días de ingreso en una unidad de cuidados intensivos y de catéteres invasivos, con los riesgos derivados de los mismos(43).

Entre los factores que limitan significativamente la interpretación del valor del pH en líquido pleural en la toma de decisiones clínicas, encontramos(45,46):

a) Factores que acidifican la muestra de LP y pueden condicionar la colocación de un tubo de drenaje a pacientes en los que no es necesario:

- Acidosis sistémica, que debe descartarse ante cualquier acidosis del LP.
- La utilización de lidocaína como anestésico local, pues la presencia de lidocaína residual que entra en el espacio pleural, podría reducir el pH de forma significativa y de manera dosis dependiente.
- El uso de jeringas heparinizadas para evitar la coagulación de la muestra.

b) Factores que alcalinizan la muestra de LP y pueden retrasar la colocación de un tubo de drenaje a pacientes en los que es necesario:

- La presencia de aire en la muestra de LP incrementa de forma significativa su valor
- El retraso en el análisis de la muestra, siendo mayor a medida que transcurre el tiempo, y significativo a partir de las 4 horas.

Debido a esto, y teniendo en cuenta el mecanismo fisiopatológico por el que desciende el pH en líquido pleural y sus biomarcadores implicados en el proceso, junto a los resultados obtenidos por Heffner, se analizó la estabilidad de la glucosa en el LP, observándose la estabilidad de la misma(45). Sin embargo, el AUC para el punto de corte de la glucosa obtenido en el metaanálisis publicado por Heffner, es marcadamente inferior al pH.

Potts *et al.*, (47) analizaron la relación entre el pH y la glucosa del LP en el DPPN observando una relación significativa entre ambos. Los mecanismos fisiopatológicos de esta relación podrían ser el consumo de glucosa producido por la inflamación pleural con un menor paso de glucosa al espacio pleural, o la glicolisis producida por la fagocitosis bacteriana (47). Por ello la glucosa se ha considerado un buen sustituto en los casos en los que no disponemos de determinación de pH o no se haya recogido o analizado la muestra de forma técnicamente correcta (20,44,45,48).

Las guías clínicas para pacientes adultos establecen que un DPPN con un pH menor de 7,20 o glucosa inferior a 60 mg/dl debe ser drenado (6,43). Estos niveles tienen alta sensibilidad y valor predictivo positivo, pero una moderada especificidad para identificar los pacientes con DPPN no purulento que requieren drenaje del espacio pleural. Es decir, existe alta probabilidad de que una persona con DPPN que precise drenaje presente valores de pH inferior a 7,20 o glucosa inferior a 60mg/d. Sin embargo, un DPPN que no precisa drenaje torácico no implica la ausencia de estos hallazgos (43,46). Esto puede suponer la realización de un procedimiento invasivo, y bajo sedoanalgesia, con los efectos secundarios derivados de ambos, en un paciente que no lo precisaría.

En la última década se han estudiado un gran número de biomarcadores potenciales de infección pleural, como son productos activadores del complemento (C5b-9), enzimas derivadas de los neutrófilos, citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-8) y reactantes de fase aguda (PCR, PCT) entre otros, que pueden analizarse mediante inmunoensayo (ELISA) y otras técnicas alternativas(43,46). Pero todos estos estudios están realizados con tamaños muestrales pequeños y en pacientes adultos, siendo necesario confirmar los resultados con

muestras más amplias, y en población pediátrica. Además de ser, muchos de ellos, biomarcadores caros y poco accesibles que dificultarían el manejo en la práctica clínica diaria. Por este motivo son necesarios nuevos estudios que analicen el valor diagnóstico de biomarcadores fiables, económicos y accesibles que complementen o sustituyan al análisis del pH en LP.

En definitiva, no existe en la actualidad un biomarcador ideal que identifique con certeza que pacientes con DPPN necesitarán un drenaje torácico, y se continúa buscando nuevos parámetros en el análisis del LP (7). Si bien, ateniéndonos al mecanismo fisiopatológico del derrame pleural paraneumónico, además de pH, glucosa y LDH, surge un cuarto biomarcador; el lactato.

Existen algunas publicaciones sobre el análisis del lactato en LP, pero la mayoría de ellas son realizadas en adultos. Además, estos estudios están centrados en determinar la utilidad del lactato para diferenciar entre DPPN de aquellos DP de otra etiología no bacteriana (7,33,40), pero no se han realizado estudios sobre su utilidad para diferenciar entre DPPN complicado y no complicado, es decir, como biomarcador de gravedad útil en el manejo clínico del paciente pediátrico con DPPN (7).

La determinación del lactato en LP del DPPN es fiable, económica y accesible en la clínica, por lo que tiene potencial como biomarcador que puede ayudar al clínico en la clasificación y manejo terapéutico de una patología frecuente y con elevada morbilidad en la edad pediátrica(7).

3 HIPOTESIS

La determinación del ácido láctico en el líquido pleural del DPPN de pacientes pediátricos podría ser útil para distinguir entre DPPN complicado simple, complicado complejo o empiema (clases 4,5,6 y 7 de Light) que precisa colocación de un tubo de drenaje torácico, de un DPPN no complicado o complicado leve (clases 1,2 y 3 de Light) que no lo precisa.

4 OBJETIVOS:

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL:

Establecer un punto de corte del ácido láctico en el líquido pleural del DPPN en pediatría que permita distinguir entre un DPPN complicado simple, complicado complejo o empiema (clases 4,5,6 y 7 de Light) que precisa colocación de un tubo de drenaje torácico, de un DPPN no complicado o complicado leve (clases 1,2 y 3 de Light), que no lo precisan.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Describir las características epidemiológicas, clínicas, analíticas, radiológicas y evolutivas de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario Puerta del Mar con DPPN.
- Describir las características bioquímicas del líquido pleural de los pacientes con DPPN incluidos en el estudio.
- Determinar los valores de sensibilidad y especificidad del lactato en líquido pleural de los DPPN para un punto de corte, en la identificación del derrame que precisa colocación de tubo de drenaje.
- Analizar la correlación existente entre pH y lactato en el líquido pleural

5 PACIENTES Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, analítico, de cohortes prospectivo, para evaluar al ácido láctico en el líquido pleural como biomarcador predictor de la necesidad de la colocación de un drenaje torácico en los pacientes pediátricos con DPPN.

5.2 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Se incluyeron en el estudio de forma consecutiva todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, con el diagnóstico de DPPN (Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), novena revisión, Código 511.1 “Pleuresía, con derrame, con mención de causa bacteriana, que no sea tuberculosis”) desde enero de 2008 hasta diciembre de 2018.

5.2.1 Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de DPPN de tamaño mayor a $\frac{1}{4}$ del hemitórax en la radiografía posteroanterior y que precisaron realización de toracocentesis diagnóstica.
2. Edad comprendida entre 1 mes de vida hasta los 14 años.
3. Disponer de la determinación del pH y lactato en el líquido pleural, extraído a la misma vez y analizado en el mismo gasómetro.

4. Haber firmado el consentimiento informado previo a la realización de la toracocentesis.

5.2.2 Criterios de exclusión:

1. Pacientes con derrame pleural que presentaban características de trasudado en el líquido pleural.
2. Pacientes con derrame pleural con características de exudado, de etiología distinta a la bacteriana (neoplasias, colagenopatías).
3. Pacientes con probabilidad de presentar un valor de pH en el líquido pleural alterado: acidosis sistémica, que se les administrase lidocaína tópica previo a la toracocentesis o que se tardase más de dos horas en analizar el LP.
4. La no realización del pH y lactato en líquido pleural en el mismo momento o haberlas determinado empleando aparatos diferentes.
5. Pacientes que rechazaron participar en el estudio.

5.3 DESARROLLO DEL ESTUDIO

Previo a la realización del estudio se diseñó un cuaderno de recogida de datos (CRD) (ver Anexo 1) en el que se registraron todas las variables: datos demográficos, antecedentes personales, clínica, exploración física, pruebas complementarias, tratamiento recibido previo al ingreso y durante el mismo y evolución. Para cada paciente incluido en el estudio se rellenó un CRD. Si un paciente ingresó en dos o más ocasiones

por el mismo proceso de DPPN se consideraron válidos solo los resultados de la primera toracocentesis. Si ingresó dos o más veces por episodios de DPPN distintos se consideró cada ingreso como un episodio nuevo cada vez.

A todo paciente que ingresó en la UCIP con un DPPN y que cumplía los criterios de inclusión establecidos, se le propuso su participación en el estudio. Al ingreso se realizó una anamnesis en la que se recogieron datos de los antecedentes personales considerados factores de riesgo de desarrollo de DPPN (inmunodepresión, ausencia de vacunación antineumocócica, patología respiratoria o neurológica de base, cardiopatía...) y datos de la enfermedad actual (días de evolución previo al ingreso, síntomas asociados, tratamiento previo recibido e ingreso hospitalario previo).

Entre las variables de exploración física, se registraron la presencia de signos de dificultad respiratoria (tiraje, uso de musculatura accesoria, taquipnea), saturación de oxígeno (SatO₂) y fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) administrada.

La realización de pruebas complementarias se llevó a cabo en función del criterio del médico responsable de cada paciente y en base al protocolo establecido en nuestra Unidad. A todos los pacientes se les realizó una extracción sanguínea para una analítica (hemograma, bioquímica, gasometría y coagulación) y un hemocultivo. Igualmente, se les realizó una radiografía postero-anterior de tórax previa a la realización de la toracocentesis diagnóstica para determinar la localización del derrame, el grado de ocupación del hemitórax y para descartar complicaciones como un neumotórax asociado. Posteriormente, a la mayoría de los pacientes se les trasladó a la Unidad de

radiodiagnóstico para la realización de una ecografía torácica por parte del radiólogo. En la ecografía se determinó localización del derrame, volumen aproximado, presencia o ausencia de tractos de fibrina, densidad del derrame y el punto óptimo donde realizar la toracocentesis.

En los casos de DP moderado ($>10\text{mm}$ en la radiografía PA decúbito lateral o mayor de $\frac{1}{4}$ de hemitórax en bipedestación), se indicó la realización de una toracocentesis diagnóstica y la canalización de una vía periférica. La toracocentesis se llevó a cabo por el intensivista pediátrico en la UCIP, bajo sedoanalgesia intravenosa, monitorización cardiorrespiratoria y cumpliendo los periodos de ayunos para poder sedoanalgesiar al paciente. Al paciente se le colocó con la cabecera de la cama a 45° y con el brazo homolateral al derrame en forma de bufanda hacia el lado sano, dejando así expuesta la zona de punción. A todos los pacientes se les colocó una sonda nasal para ajustar la oxigenoterapia en función de la saturación de oxígeno, salvo que ya tuviesen previamente necesidad de aporte suplementario de oxígeno. Los padres de cada paciente estuvieron presentes hasta conseguir la sedación, evitando el trauma de la separación. No se administró anestésico local como lidocaína, para evitar interferencia en la muestra del líquido pleural. Para la sedoanalgesia y acorde al protocolo de la Unidad se administró un anestésico disociativo (ketamina) acompañado de un sedante (midazolam en menores de 2 años y propofol en mayores de esa edad), bajo monitorización continua de las constantes vitales (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno), así como la tensión arterial cada 5-10 minutos). Una vez sedoanalgesiado cada paciente, se localizó el punto de punción bien mediante localización anatómica o por la marca señalada previamente por el radiólogo en el momento de la realización de la ecografía

torácica. La toracocentesis se realizó con medidas de barrera máximas de esterilidad (lavado de manos, gorro, mascarilla, empleo de guantes, bata y campo estéril y uso de clorhexidina como antiséptico).

Una vez realizada la punción se extrajeron tres muestras de LP: 1) una muestra para cultivo y detección de antígeno de neumococo que fue enviada al servicio de Microbiología del Hospital, 2) una muestra para bioquímica (glucosa, LDH y proteínas) y recuento de células, analizada en el laboratorio de análisis clínicos de nuestro hospital, y 3) una muestra en jeringa heparinizada, para la determinación de pH y lactato realizada en un gasómetro adyacente a la UCIP (Radiometer Medical ApS, ABL90 Flex blood gas analyzer, Bronshoj, Dinamarca). Esta tercera muestra se tomó siempre en condiciones anaerobias, y se analizó en los primeros 30 minutos tras su obtención. Las muestras anteriores fueron trasladadas a los diferentes destinos por la auxiliar de enfermería, una vez terminada su labor de apoyo en la realización de la técnica.

Una vez analizado el líquido pleural, la decisión de colocación de un tubo de drenaje torácico se realizó bajo criterio del médico responsable, cumpliendo el protocolo de nuestra Unidad, basado en los criterios de Light, como propone la Asociación Española de Pediatría(9)(ver Tabla 4), con la salvedad de la “Clase 3: derrame pleural complicado leve” donde en lugar de realización de toracocentesis seriadas como se propone, en nuestra UCIP consensuamos colocar de inicio un drenaje torácico, con el fin de evitar que el paciente sea sometido a múltiples sedaciones y procedimientos invasivos.

En caso de dudas sobre la recogida y/o transporte de la muestra y la posible alteración del valor del pH en el líquido pleural, se determinó la necesidad del drenaje pleural según el valor de la glucosa en el líquido pleural.

Los pacientes que precisaron colocación de drenaje torácico, permanecieron ingresados en nuestra Unidad hasta su retirada. Cuando solo se precisaba una toracocentesis diagnóstica o terapéutica, los pacientes fueron trasladados a la planta de hospitalización de Pediatría una vez el paciente hubo recuperado su estado de consciencia previo al inicio de la técnica y tolerado líquidos por vía oral sin incidencias. En ambos casos se inició antibioterapia empírica intravenosa con cefalosporina de 3ª generación, asociando vancomicina cuando hubiera factores de riesgo de infección por un MRSA o un neumococo resistente a las cefalosporinas, según el protocolo de nuestra Unidad.

La colocación del tubo de drenaje torácico en los casos que lo precisaron, se llevó a cabo mediante técnica Seldinger, con un catéter de 8-12F según peso del paciente, respetando las medidas de asepsia, y fue conectado a un sistema de aspiración Pleur-evac®. La terapia fibrinolítica se indicó en los casos en que se detectó por ecografía torácica la presencia de septos o tabiques en el derrame pleural o en caso de que no hubiese flujo de salida de líquido pleural una vez descartada la resolución del derrame o la obstrucción del tubo de drenaje, y únicamente tras haber descartado la presencia de neumotórax. El fibrinolítico de elección fue la urokinasa. El médico responsable de cada paciente decidió si aplicar una pauta de 3 o de 5 días de fibrinolíticos. La retirada del drenaje torácico se indicó cuando el débito de líquido pleural fue inferior a 25-50ml al día, previa comprobación de la mejoría analítica y radiográfica.

La realización de videotoracosopia o toracotomía fue determinada en función de la evolución del paciente, fundamentalmente ante la persistencia del DP a pesar de la colocación de un tubo de drenaje torácico y administración de fibrinolíticos, y una vez descartadas complicaciones como la obstrucción del drenaje. En caso de precisar dicha técnica, ésta fue realizada por el Servicio de Cirugía Pediátrica en quirófano bajo anestesia general.

5.4 VARIABLES (Tabla 5):

La información que se registró de cada paciente incluyó datos demográficos (edad y sexo), antecedentes personales y clínicos relevantes al ingreso en UCIP (vacunaciones, fecha de inicio del cuadro, sintomatología, estancia hospitalaria previa al ingreso, tratamiento con antibióticos previo al ingreso y el examen clínico), variables relativas a las pruebas complementarias (radiografía de tórax, ecografía de tórax, analítica básica, hemocultivos, serología, cultivos del líquido pleural y antígeno del neumococo en el líquido pleural) y relativas al tratamiento. Todos estos datos fueron registrados en el CRD hasta el alta hospitalaria del paciente.

En cuanto a la muestra del líquido pleural se registraron los valores de pH, el recuento total y diferencial de leucocitos, la glucosa, las proteínas, y la LDH, así como los niveles de ácido láctico. Las necesidades de toracocentesis y drenaje torácico, administración de fibrinolíticos, videotoracosopia y/o toracotomía con o sin decorticación, complicaciones asociadas y mortalidad también fueron registradas.

5.4.1 Variable principal o dependiente:

Nuestra variable objeto de interés fue el valor del ácido láctico en el líquido pleural de los pacientes pediátricos con DPPN que precisaron toracocentesis.

5.4.2 Variables secundarias o independientes (Tabla 5):

5.4.3 Variables confusoras:

Las variables que modifican las anteriores variables descritas fueron considerados criterios de exclusión (acidosis sistémica, anestésicos tópicos o condiciones no anaeróbicas de la muestra).

5.4.4 Variables modificadoras de efecto:

El tratamiento con antibióticos previo al ingreso puede modificar la magnitud del ácido láctico porque puede convertir un empiema en un derrame complicado o un derrame complicado en uno simple

Tabla 5. Descripción de las variables de estudio.

<i>Variable principal</i>			
Ácido Láctico en LP	Nivel de ácido láctico en líquido pleural medido en mmol/L.	Dependiente	Cuantitativa continua
<i>Variables secundarias</i>			
Edad	Edad en años calculada mediante el tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la fecha de ingreso	Independiente	Cuantitativa
Género	Género del paciente	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: Masculino 1: Femenino
Antecedentes personales	Antecedentes personales de interés que puedan suponer	Independiente	Cualitativa nominal 0: No 1: Prematuridad 2: Cardiopatía

	una peor evolución de la enfermedad		3: Neumopatía 5: Enfermedad neurológica/hipotonía 6: Inmunosupresión
Procedencia	Distrito sanitario al que pertenece el paciente	Independiente	Cualitativa nominal
Fiebre	Elevación de la temperatura corporal más de 37,5°C	Independiente	Cuantitativa discreta
Dificultad respiratoria	Empleo de musculatura accesoria para la respiración	Independiente	Cualitativa ordinal 0: No 1: Leve 2: Moderada 3: Grave
Hipoxemia	Saturación de oxígeno inferior a 92%	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
Taquipnea	Frecuencia respiratoria superior a la correspondiente para su edad	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
Saturación de oxígeno	Saturación de oxígeno medida mediante pulsioximetría (%)	Independiente	Cuantitativa discreta
FiO2	Fracción inspirada de oxígeno administrada (%)	Independiente	Cuantitativa discreta
Radiografía de tórax	Realización de Rx tórax	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
Volumen en Rx tórax	Volumen estimado de ocupación derrame pleural en la radiografía de tórax	Independiente	Cualitativa ordinal 0: Seno 1: Menisco 2: 1/4 3: 2/3 4: Total
Ecografía tórax	Realización de ecografía de tórax	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
Tabiques en ecografía	Presencia de septos o tabiques pleurales	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
TAC	Realización de TAC pulmonar	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
Leucocitos en sangre	Nivel de leucocitos en sangre al ingreso	Independiente	Cuantitativa continua
Porcentaje de polimorfonucleares (PMN)	Porcentaje de PMN en sangre al ingreso	Independiente	Cuantitativa continua
Plaquetas	Nivel de plaquetas en sangre al ingreso	Independiente	Cuantitativa continua

Sodio	Nivel de sodio en sangre al ingreso	Independiente	Cuantitativa discreta
Glucosa	Nivel de glucosa en sangre al ingreso	Independiente	Cuantitativa discreta
Proteínas totales	Nivel de proteínas totales en sangre al ingreso	Independiente	Cuantitativa discreta
pH en sangre	Nivel de pH en sangre venosa al ingreso	Independiente	Cuantitativa discreta
pCO2 en sangre	Nivel de presión parcial de CO2 en sangre venosa al ingreso (mmHg)	Independiente	Cuantitativa discreta
LDH	Nivel de lactato deshidrogenasa en sangre al ingreso (UI/L)	Independiente	Cuantitativa continua
Proteína C Reactiva	Nivel de proteína C reactiva en sangre al ingreso (mg/L)	Independiente	Cuantitativa continua
Procalcitonina	Nivel de procalcitonina en sangre al ingreso (mg/dl).	Independiente	Cuantitativa continua
pH en LP	Nivel de pH en líquido pleural	Independiente	Cuantitativa continua
Leucocitos en LP	Recuento de leucocitos en líquido pleural	Independiente	Cuantitativa continua
Glucosa en LP	Nivel de glucosa en líquido pleural (mg/dl)	Independiente	Cuantitativa discreta
LDH en LP	Nivel de LDH en líquido pleural (UI/L)	Independiente	Cuantitativa discreta
Porcentaje de PMN en LP	Porcentaje de PMN en líquido pleural (%).	Independiente	Cuantitativa discreta
Aspecto LP	Aspecto del líquido pleural	Independiente	Cualitativa nominal 0: Seroso 1: Serofibrinoso 2: Purulento 3: Hemático
Hemocultivo	Inoculación de sangre en medio de cultivo	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
Resultado hemocultivo	Germen aislado en hemocultivo	Independiente	Cualitativa nominal
Cultivo LP	Inoculación de LP en medio de cultivo	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
Resultado cultivo LP	Germen aislado	Independiente	Cualitativa nominal
Resistencia a neumococo	Identificación de resistencia a cefalosporinas del neumococo en el antibiograma	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si

Antígeno neumococo en LP	Detección de Antígeno de neumococo mediante reacción en cadena de polimerasa en LP	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
Resultado antígeno neumococo en LP	Resultado de la detección de Antígeno de neumococo mediante reacción en cadena de polimerasa	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: Negativo 1: Positivo
Serología	Estudio de anticuerpos en suero sanguíneo	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
Resultado serología	Resultado del estudio de anticuerpos en suero sanguíneo	Independiente	Cualitativa nominal
Antibióterrapia previa	Antibióterrapia iniciada previa al ingreso en UCIP	Independiente	Cualitativa nominal
Antibióterrapia al ingreso	Antibióterrapia prescrita al ingreso en UCIP	Independiente	Cualitativa nominal
Toracocentesis	Realización de punción torácica para la extracción de líquido pleural	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
Drenaje torácico	Colocación de tubo en el espacio pleural para la evacuación de líquido	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
Volumen drenado	Volumen de líquido pleural drenado durante los días de drenaje torácico (ml)	Independiente	Cuantitativa continua
Días drenaje	Periodo transcurrido en días desde la colocación del drenaje torácico hasta su retirada (días)	Independiente	Cuantitativa discreta
Fibrinolíticos	Empleo de urokinasa para la rotura de tabiques del derrame pleural	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
Días fibrinolíticos	Periodo transcurrido en días desde el inicio de la terapia fibrinolítica hasta su retirada (días)	Independiente	Cuantitativa discreta
Videotoracosopia	Procedimiento mínimamente invasivo de introducción de trocar con cámara y canal de trabajo en el tórax	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si

Toracotomía	Cirugía abierta del tórax	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
Complicaciones	Desarrollo de neumotórax u otra complicación	Independiente	Cualitativa nominal 0: No 1: Si
Estancia hospitalaria	Periodo transcurrido en días desde el ingreso hasta el alta hospitalaria (días)	Independiente	Cuantitativa discreta
Estancia en UCIP	Periodo transcurrido en días desde el ingreso hasta el alta de UCIP (días)	Independiente	Cuantitativa discreta
Exitus	Fallecimiento	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
<i>Variables confusoras</i>			
Uso de lidocaína	Empleo de lidocaína durante el procedimiento de toracocentesis	Independiente	Cualitativa dicotómica 0: No 1: Si
Tiempo de procesamiento de muestra	Tiempo transcurrido entre la extracción de la muestra y su análisis (minutos)	Independiente	Cuantitativa discreta

LP: líquido pleural; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; Rx: radiografía; TAC: tomografía axial computarizada; PMN: Polimorfonucleares; LDH: lactato deshidrogenasa; UCIP: unidad cuidados intensivos pediátricos

5.4.5 DEFINICIONES:

- *Derrame pleural paraneumónico (DPPN)*: es aquel derrame pleural de origen inflamatorio secundario a una neumonía y con características de tipo exudado.
- *Derrame pleural paraneumónico no significativo*: se define como un derrame pleural secundario a una neumonía, que ocupa menos de ¼ del hemitórax en la radiografía de tórax PA en bipedestación o < 10 mm en decúbito lateral del lado afecto.
- *Derrame pleural paraneumónico no complicado o simple*: Aquel DPPN mayor de 10mm o de ¼ del hemitórax, en la radiografía de tórax cuyo análisis del LP muestra pH superior a 7,2, que generalmente se resuelve con antibioterapia.

- *Derrame pleural paraneumónico complicado leve*: Aquel DPPN mayor de 10mm o de ¼ del hemitórax, en la radiografía de tórax, cuyo análisis muestra pH inferior a 7,2, y que precisa drenaje torácico sólo si presenta evolución tórpida.
- *Derrame pleural complicado simple o complejo*: Aquel DPPN con pH en el líquido pleural inferior a 7. Precisa drenaje torácico para su tratamiento.
- *Derrame pleural paraneumónico no drenable*: aquel que según la clasificación de Light no precisa drenaje pleural para su tratamiento (clases 1, 2 y 3 de Light)
- *Derrame pleural paraneumónico drenable*: aquel que según la clasificación de Light precisa drenaje pleural para su tratamiento (clases 4, 5, 6 y 7 de Light)
- *Empiema*: Presencia de pus en la cavidad pleural. Es indicación de drenaje torácico (clases 6 y 7 de Light).
- *Mala evolución clínica*: persistencia de síntomas clínicos de dificultad respiratoria, hipoxemia y/o hipercapnia, fiebre y persistencia de elevación de reactantes de fase aguda tras 48-72h de haber iniciado el tratamiento indicado.
- *Mortalidad*: fallecimiento del paciente como consecuencia del proceso agudo que motivó el ingreso.

5.5 ESTADÍSTICA

Las variables cuantitativas se sintetizaron mediante medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles 25 y 75). En caso de representación gráfica se presenta con un diagrama de barras en caso de variables cuantitativas discretas y con un histograma, un polígono de frecuencias o diagrama de dispersión en caso de variables cuantitativas continuas. Las variables cualitativas se

sintetizaron mediante frecuencias y porcentaje. En caso de representación gráfica se presenta con un gráfico de líneas o de áreas.

Se estudió si las variables cuantitativas se ajustaban a la distribución normal, mediante el test de Shapiro-Wilk. Se evaluó la relación entre las variables numéricas cuantitativas (pH y lactato en líquido pleural) mediante el coeficiente de correlación lineal de Pearson si la normalidad se cumple; o el coeficiente de correlación de Spearman para variables cuantitativas que no se ajustaba a la normalidad y para las variables ordinales.

Se crearon dos grupos en función del pH en líquido pleural, $\text{pH} > 7$: DPPN no drenable (clases 1,2 y 3 de Light) y que no precisan colocación de un drenaje torácico, y $\text{pH} < 7$: DPPN drenable (clases 4,5,6, y 7 de Light), que precisan colocación de un tubo de drenaje torácico. Se analizó la curva ROC con el punto de corte más adecuado para el lactato, glucosa y LDH en líquido pleural para diferenciar entre ambos grupos.

Se realizó un gráfico de dispersión matricial para valorar la variable dependiente con cada variable independiente (pH y glucosa en líquido pleural) y posteriormente se realizó una regresión lineal múltiple con una tabla de ANOVA para valorar las correlaciones. Se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) o el test de Kruskal-Wallis para comparar los niveles de variables cuantitativas entre más de dos grupos, cuando la variable se ajustaba a la distribución normal o no, respectivamente. Finalmente, se empleó un test de comparaciones múltiples si la hipótesis nula fuese rechazada.

En todos los casos se utilizó un nivel de $p < 0,05$ para declarar significativas las comparaciones. Para el análisis de los datos se utilizó el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) versión 21.0.

5.6 *TAMAÑO MUESTRAL*

Para el cálculo del tamaño de la muestra, establecimos una diferencia mínima aceptable de lactato en líquido pleural entre los dos grupos en 35 mmol/L con proporción entre ambos grupos de 2,5, y una desviación estándar de 40 mmol/L, estableciendo el riesgo o probabilidad de error tipo I al 5% y el riesgo o probabilidad de error tipo II al 10%. Esta condición resultó en un tamaño de muestra de 20 y 50 pacientes en el grupo 1 y 2 respectivamente.

5.7 *ÉTICA*

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz. Ver Anexo 2. De igual manera, fue requisito indispensable la petición del Consentimiento Informado por escrito a los padres de cada paciente, antes de la toracocentesis.

Este estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones éticas internacionales contenidas en la **Declaración de Helsinki (Fortaleza, 2013)** y, consecuentemente, antes del inicio de cualquier procedimiento del estudio se presentará al correspondiente Comité de Ética acreditado para su evaluación y aprobación.

El artículo 13 y 58 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

El artículo 16.3 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y

documentación clínica, relativo al acceso a la historia clínica con fines de investigación.

6 RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 98 pacientes que ingresaron en la UCIP con el diagnóstico de DPPN en el periodo descrito. De ellos, se excluyeron 26 pacientes: 19 por no cumplir criterios de realizar toracocentesis y 7 por no haber constancia de los datos de pH y lactato en LP. No hubo ningún caso de pacientes con acidosis sistémica ni con características de trasudado en el LP. Tampoco hubo ningún caso de pacientes con características de exudado en LP de etiología distinta a la bacteriana. El análisis final se realizó sobre 72 pacientes (figura 7).

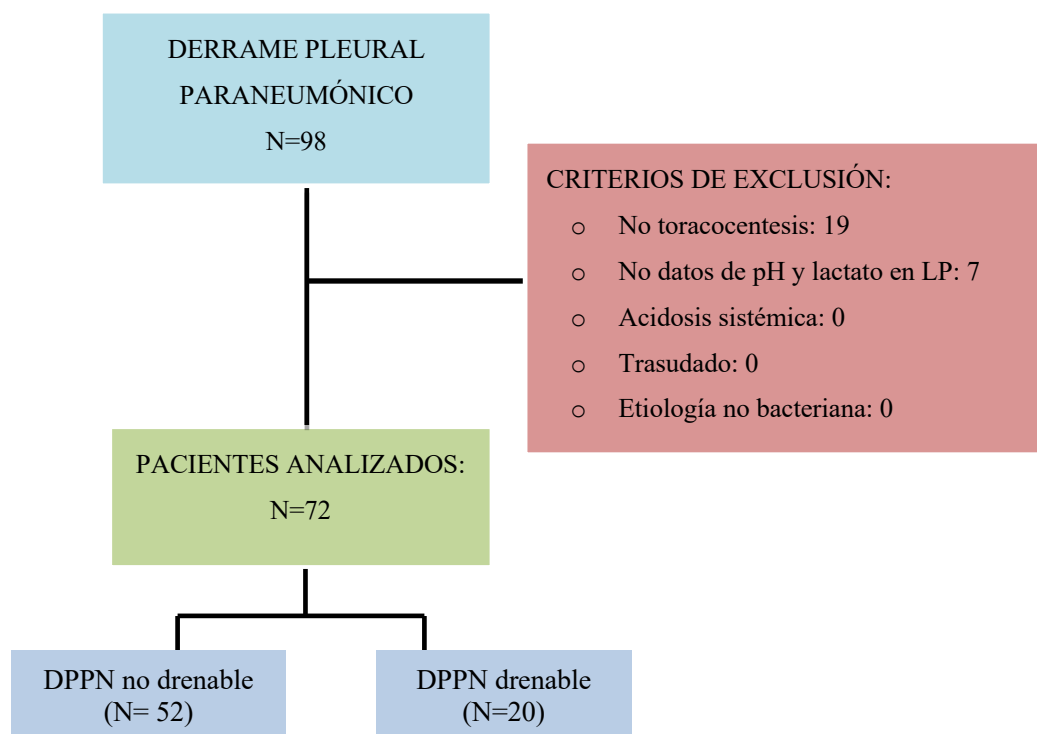


Figura 7. Diagrama de flujo de pacientes.

6.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

6.1.1 Datos demográficos:

La mediana de la edad al ingreso en la UCIP fue de 4 años (rango intercuartílico (RIQ): 2,25-6) (figura 8). El sexo predominante en nuestra serie fue el masculino con 45 pacientes (62%) (figura 9). Las principales procedencias de pacientes con DPPN ingresados en la UCIP correspondieron al distrito sanitario (DS) Jerez Costa-Noroeste (32%), seguido de Bahía de Cádiz-La Janda (28%), y Ceuta (19%) (figura 10).

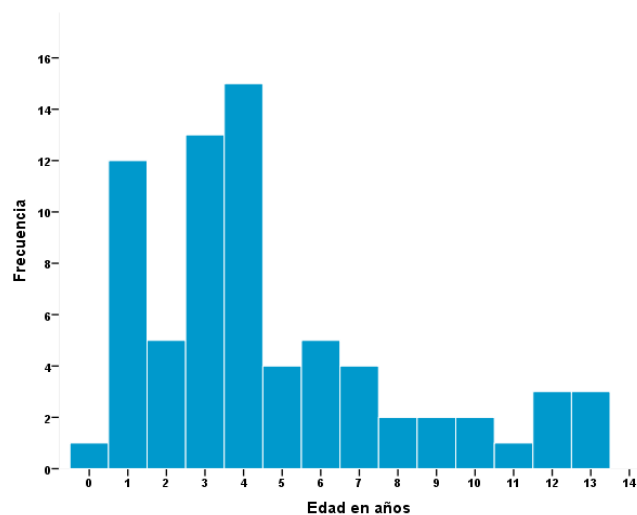


Figura 8. Distribución de los pacientes por edad.

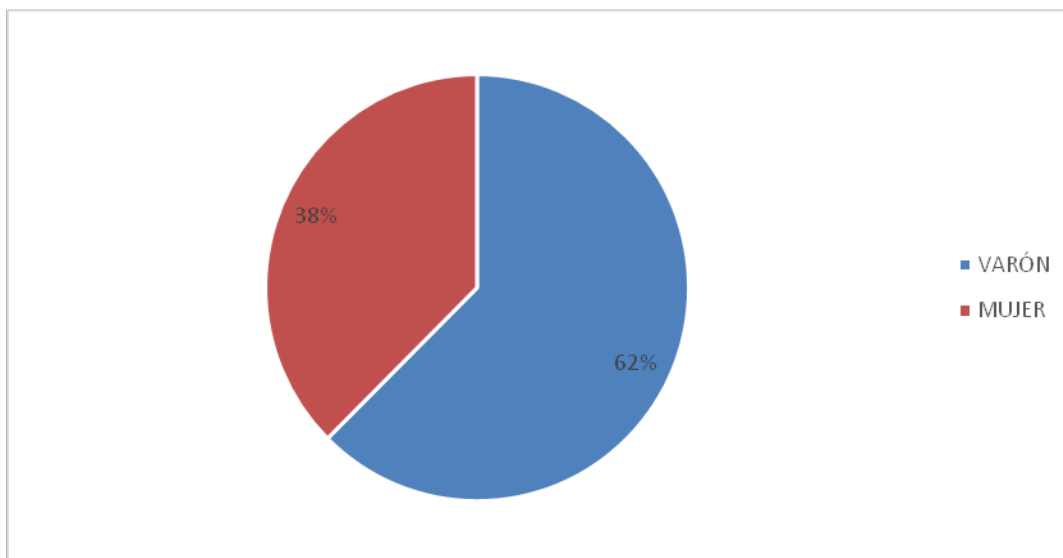


Figura 9. Distribución de los pacientes por sexo.

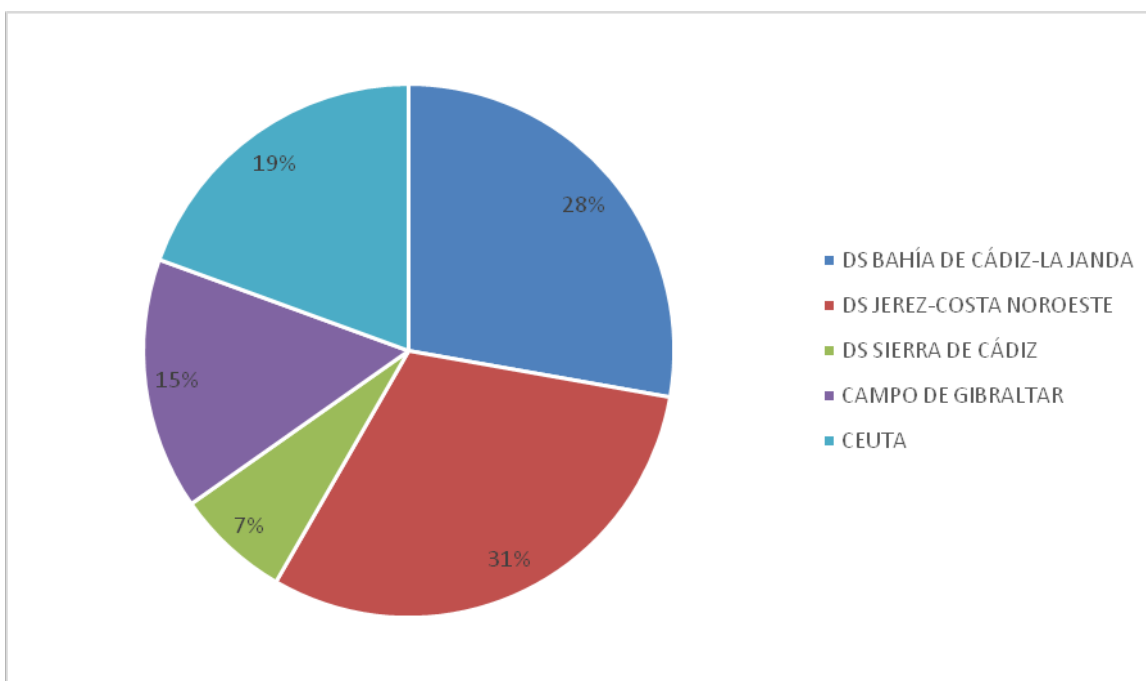


Figura 10. Distribución de los pacientes por distrito sanitario. DS: distrito sanitario

La mediana de la estancia de ingreso en la UCIP fue de 5 días (RIQ: 4-8) con una mediana de estancia hospitalaria total de 14 días (RIQ: 11-18) (figuras 11 y 12).

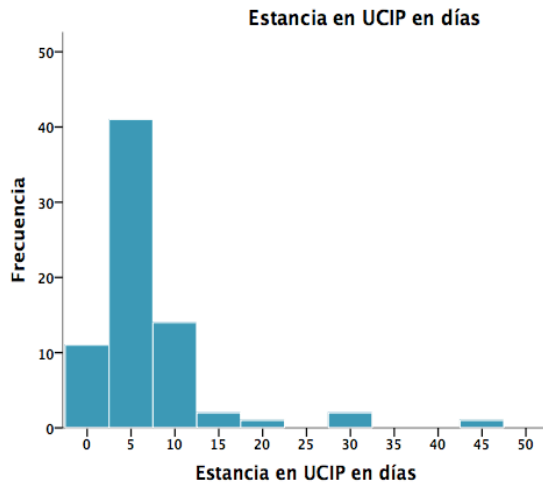


Figura 11. Distribución de la estancia en UCIP en días.

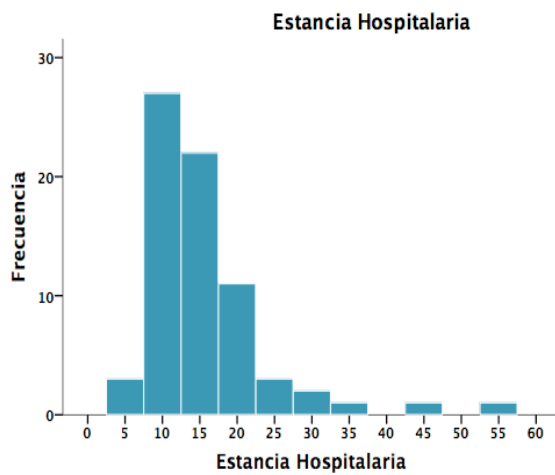


Figura 12. Distribución de la estancia hospitalaria en días.

6.1.2 Antecedentes personales:

Doce pacientes (16,7%), presentaron antecedentes de interés (se muestran en la figura 13), siendo el más frecuente el asma bronquial en 8 pacientes (11,1%) (figura 13). Recibieron

vacunación antineumocócica 36 pacientes (50%), pero solo 15 casos (41,7% de los vacunados) completaron todas las dosis correspondientes a su edad.

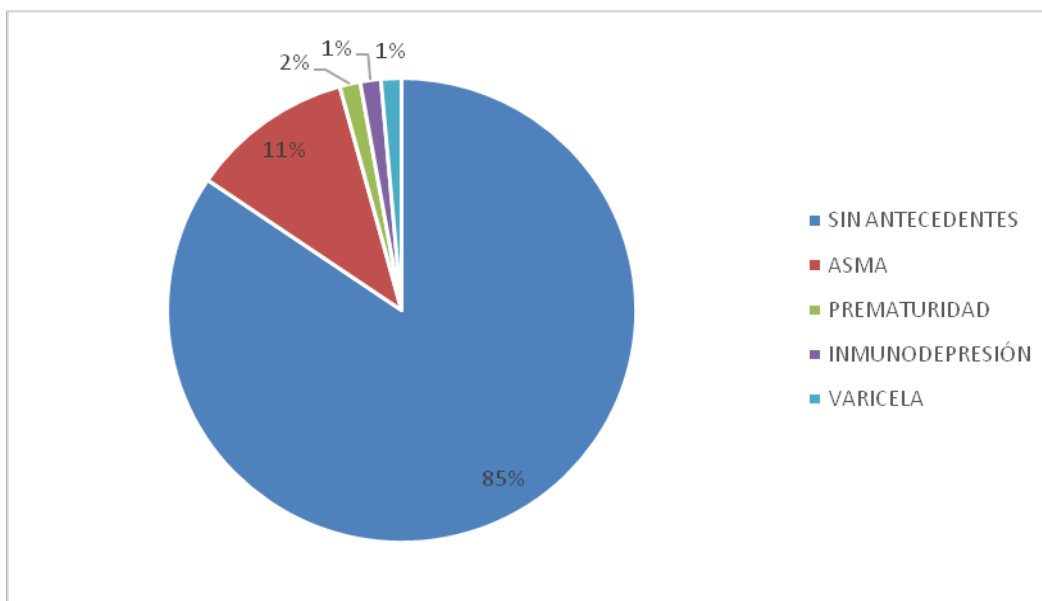


Figura 13: Antecedentes personales de los pacientes

6.1.3 Datos clínicos:

El 72,2% de los pacientes ingresados en UCIP por DPPN había estado ingresado en el Hospital de origen previamente, con una mediana de estancia hospitalaria previa de 2 días (RIQ: 1-4). La mediana de la duración de los síntomas previos al ingreso en la UCIP fue de 6 días (RIQ: 5-9). Los principales síntomas de presentación del DPPN se representan en la figura 14.

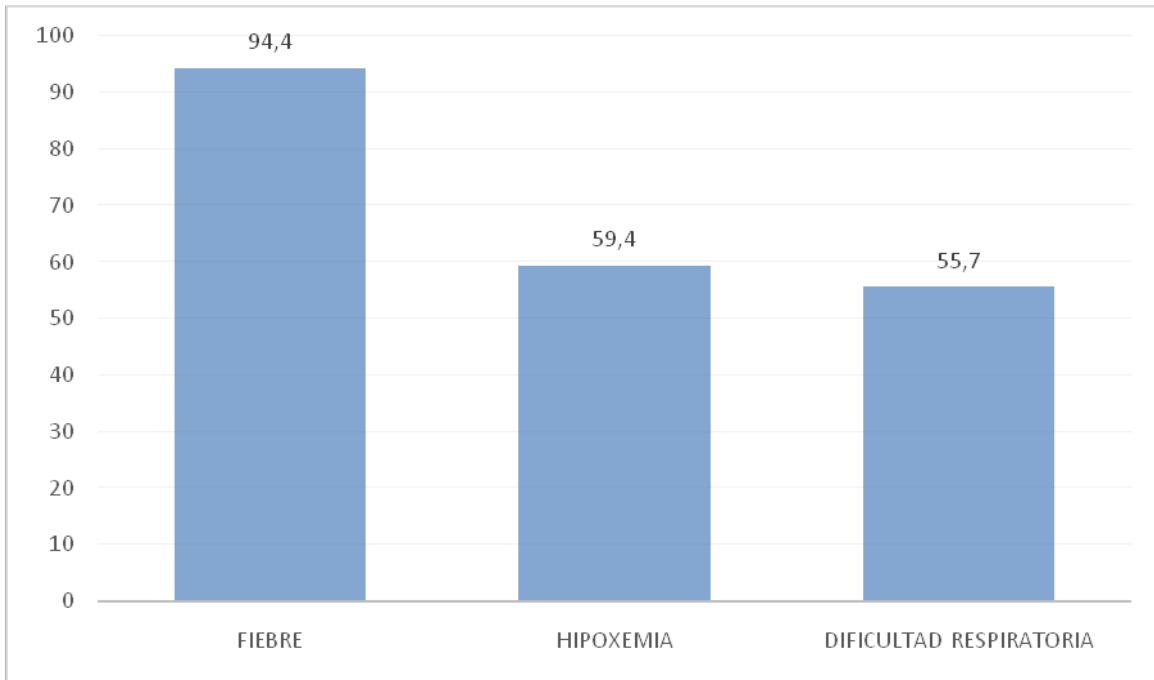


Figura 14. Síntomas de presentación del DPPN.

- Fiebre: La presentaron 68 casos (94,4%). La mediana de duración previa al ingreso en la UCIP fue de 6 días (RIQ: 5-9) y tras el ingreso, de 3 días (RIQ: 2-9). La distribución de la frecuencia de los distintos rangos de temperatura se representa en la figura 15.

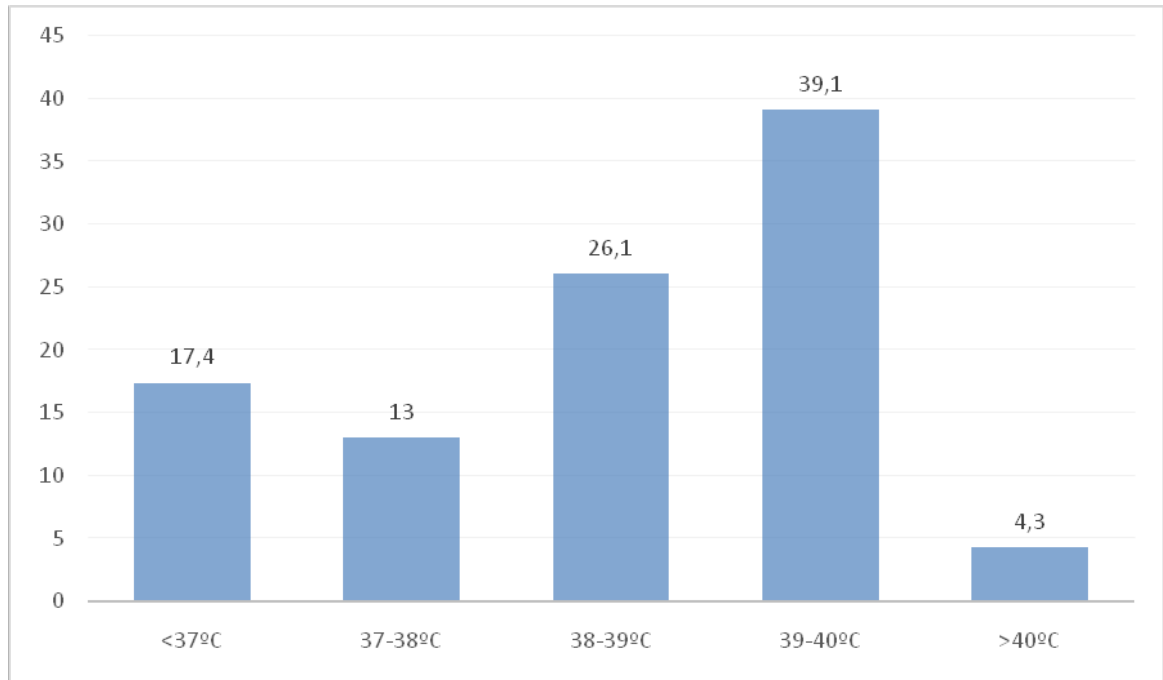


Figura 15. Distribución de los pacientes según rangos de temperatura

- Hipoxemia con necesidad de oxigenoterapia: 41 pacientes (57%) presentaron hipoxemia, siendo la mediana de FiO₂ el 28% (RIQ: 24-30) y el sistema de administración del soporte respiratorio más frecuente las gafas nasales.
- Dificultad respiratoria: 39 pacientes (54%) presentaron dificultad respiratoria. Ninguno de ellos presentó dificultad respiratoria grave (figura 16). De los 65 pacientes en los que se registró la frecuencia respiratoria, presentaron taquipnea para su edad 26 pacientes (40% de los registrados). La mediana de la frecuencia respiratoria fue de 35 respiraciones por minuto (RIQ: 30-45).

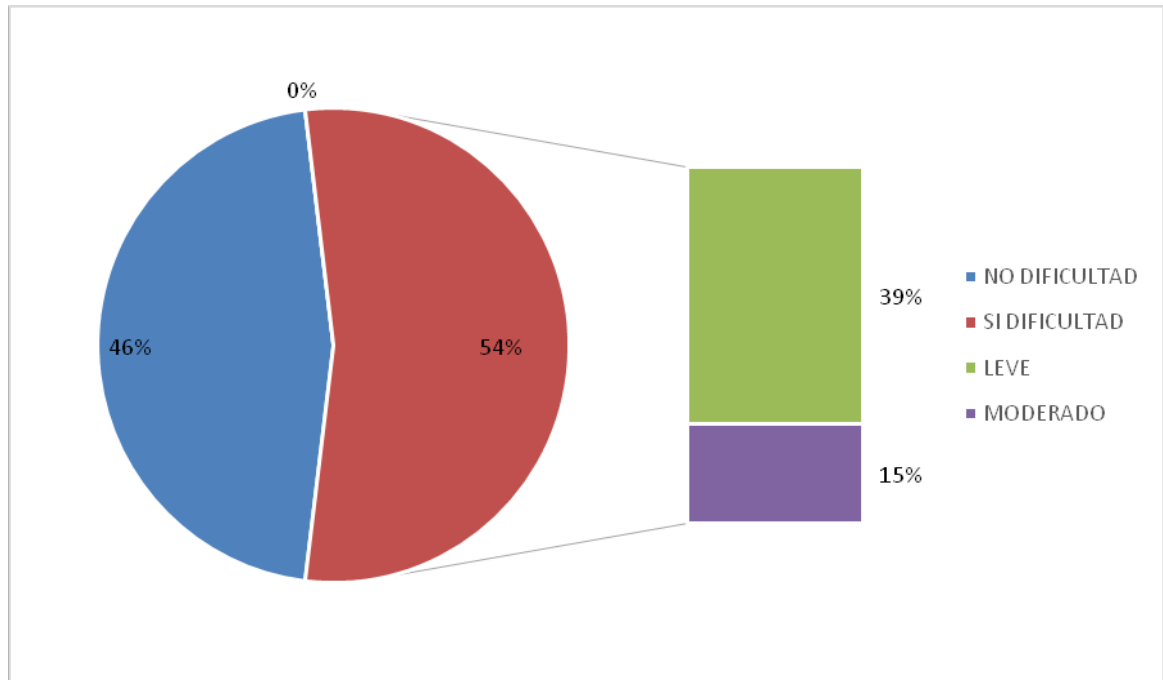


Figura 16. Grado de dificultad respiratoria.

6.1.4 Datos diagnósticos y etiológicos:

Las pruebas complementarias de laboratorio y de imagen realizadas a los pacientes con DPPN ingresados en UCIP están reflejadas en las figuras 17 y 18. El análisis del LP se realizó en todos los pacientes incluidos en el estudio, al ser este un criterio de inclusión. Con respecto a las pruebas de imagen, se realizó Rx de tórax en el 100% de los pacientes para confirmación del DP. La realización de la ecografía de tórax por un radiólogo tan sólo no se realizó en un paciente, debido a dificultades técnicas, sin embargo se realizó a pie de cama por el médico de guardia. Se realizó TAC torácico a 5 pacientes debido a una mala evolución clínica, siendo en todos ellos patológicos.

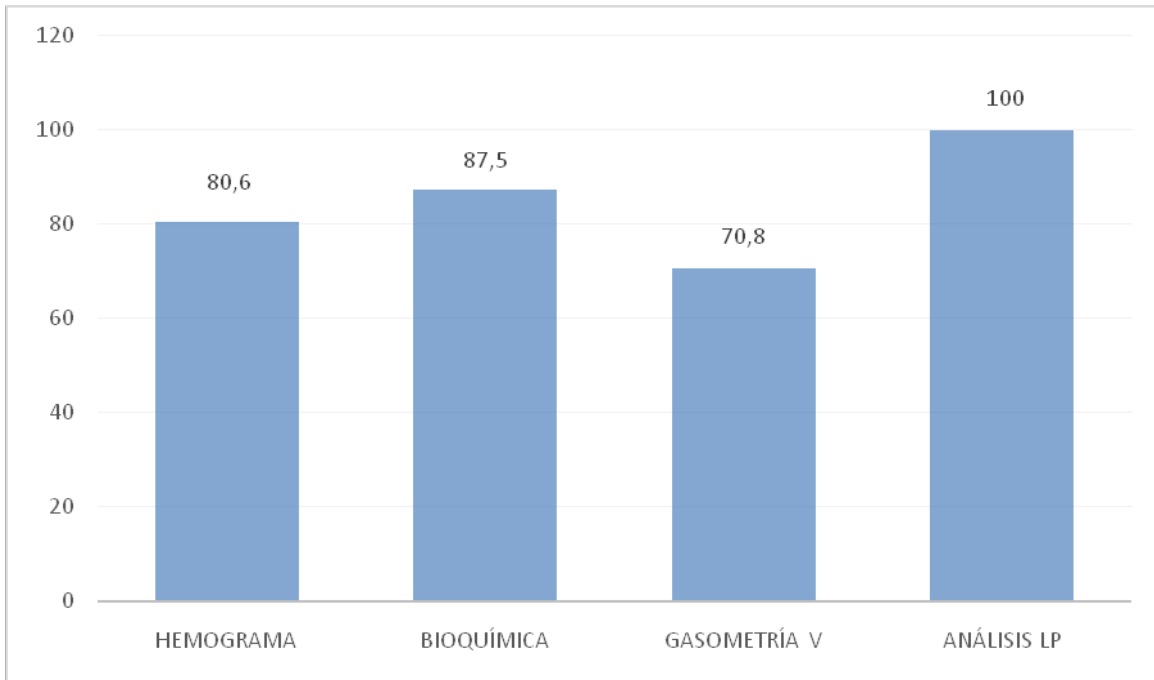


Figura 17. Exámenes complementarios de laboratorio realizados a la muestra. V: Venosa. LP: Líquido pleural

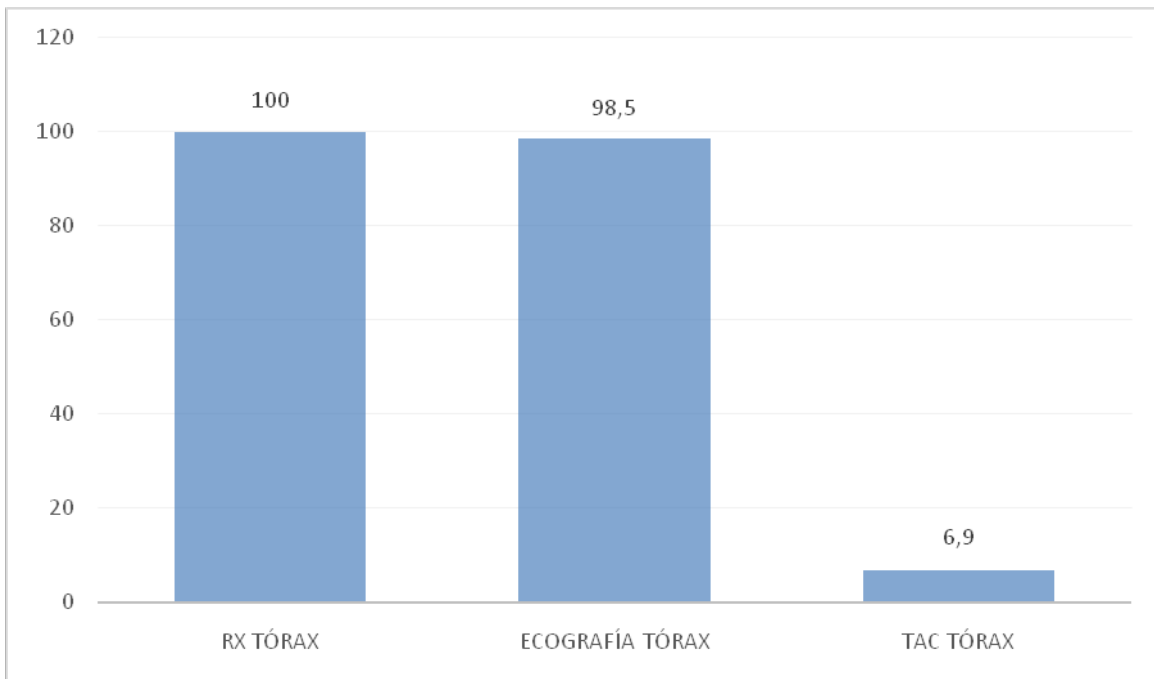


Figura 18. Pruebas de imagen realizadas a la muestra

Los valores al ingreso del hemograma, bioquímica y gasometría de los pacientes con DPPN se muestran en la tabla 6. Se observa en la muestra un predominio de leucocitosis de predominio neutrofilico y elevación de reactantes de fase aguda característico de las infecciones bacterianas como es el caso del DPPN. La mediana de los valores gasométricos estaba en rango de normalidad. Ningún paciente presentó acidosis sistémica, al ser este criterio de exclusión.

Tabla 6. Resultados de la analítica sanguínea

PARÁMETRO	DPPN (N= 72)	VALOR DE REFERENCIA
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	17790 (11900-24500)	4500-15500
PMN (%)	72 (66-79)	35-50
PCR (mg/L)	186,4 (112-276)	< 20
PCT (ng/mL)	3,6 (0,71-10,95)	< 0,5
Glucosa (mg/dL)	94,5 (85-107,5)	60-100
Proteínas (g/dL)	6,5 (5,4-6,8)	6,4-8,3
Sodio (mEq/L)	135 (133-137)	135-145
LDH (U/L)	261 (43-473)	120-300
pH	7,4 (7,37-7,43)	7,35-7,45
pCO ₂ (mmHg)	36,4 (33-40)	35-45

Valores expresados en mediana y rango intercuartílico. PMN: polimorfonucleares; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono.

En la radiografía de tórax realizada al momento de su ingreso, 64 pacientes (88,9%) presentaron una neumonía con condensación lobar (patrón típico) (figura 19). El volumen de derrame observado en la radiografía PA de tórax se muestra en la figura 20. La localización del derrame fue aproximadamente del 50% en cada hemitórax (51,4% en el lado derecho)

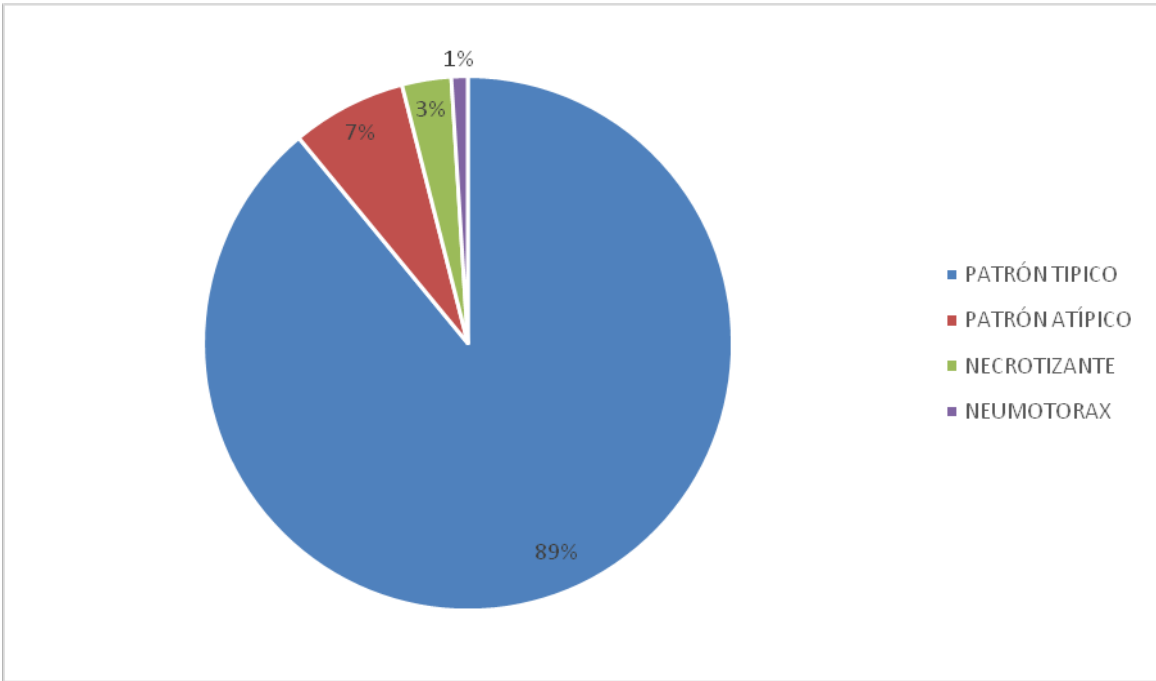


Figura 19. Patrón radiológico en la radiografía de tórax expresado en porcentaje.

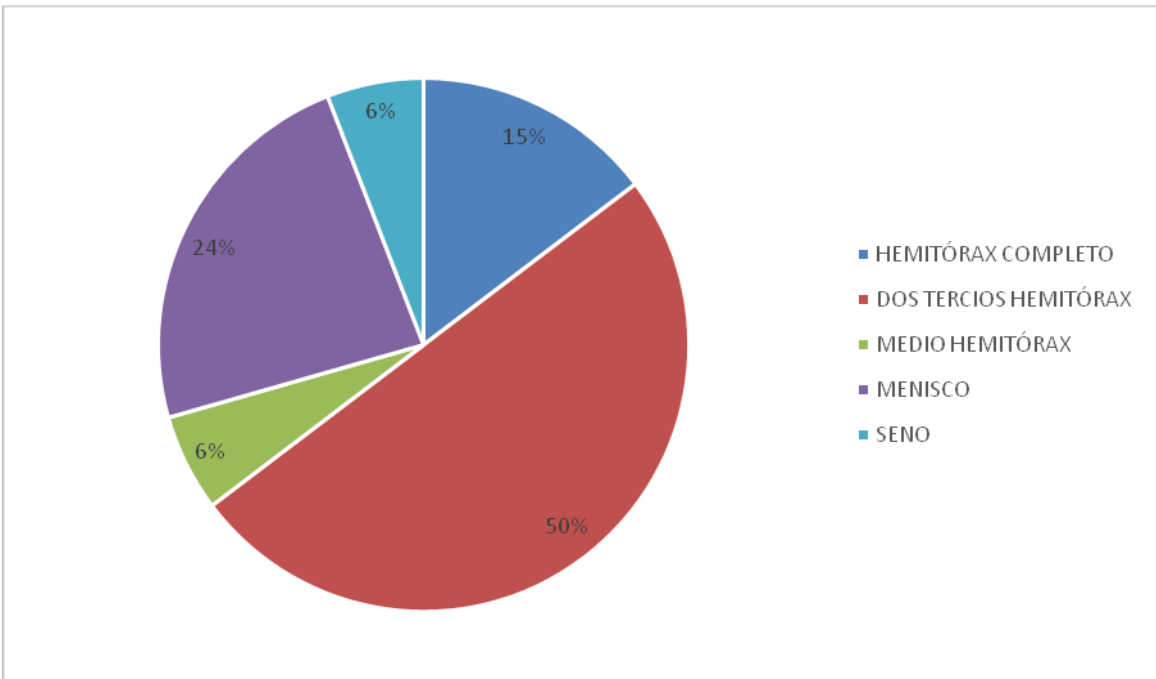


Figura 20. Volumen de derrame en radiografía de tórax postero-anterior.

En la ecografía de tórax, presentaron tabiques 39 pacientes (54,2%). En aquellos pacientes en los que se realizó TAC de tórax (5 pacientes, 6,9%), fue patológico en el 100% de los casos, observándose abscesos pulmonares en 2 casos y en 3 pacientes áreas de necrosis en el parénquima pulmonar compatible con neumonía necrotizante.

Se realizó toracocentesis diagnóstica en el 100% de los pacientes incluidos en el estudio, obteniéndose un LP de aspecto macroscópico seroso en 33 pacientes (45,8%), serofibrinoso en 20 casos (30,8%) y purulento en 12 casos (18,5%) (figura 21). En el resto de los pacientes en los que se realizó toracocentesis no se registró el aspecto del LP.

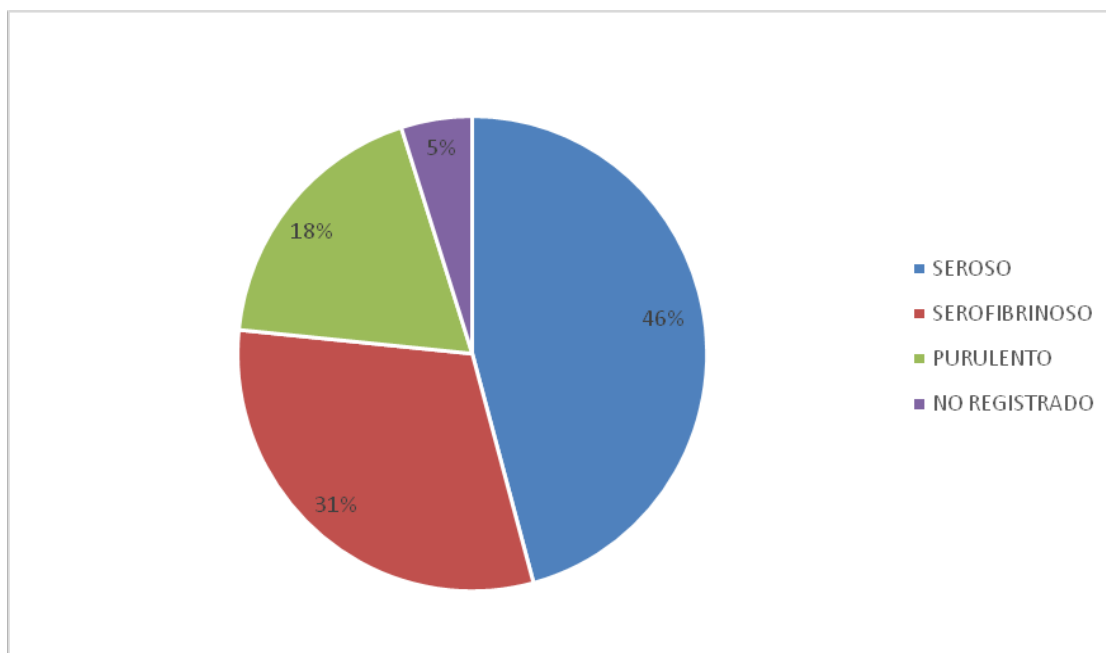


Figura 21. Representación gráfica del aspecto macroscópico del LP expresado en porcentaje.

En función del análisis del LP según los criterios de Light se clasificaron en no drenables (Clase I, II y III) y drenables (Clase IV, V, VI y VII) obteniendo un 72% (52

pacientes) en el grupo no drenable y un 28% en el drenable (20 pacientes). El porcentaje perteneciente a cada clase según la clasificación de Light se representa en la figura 22.

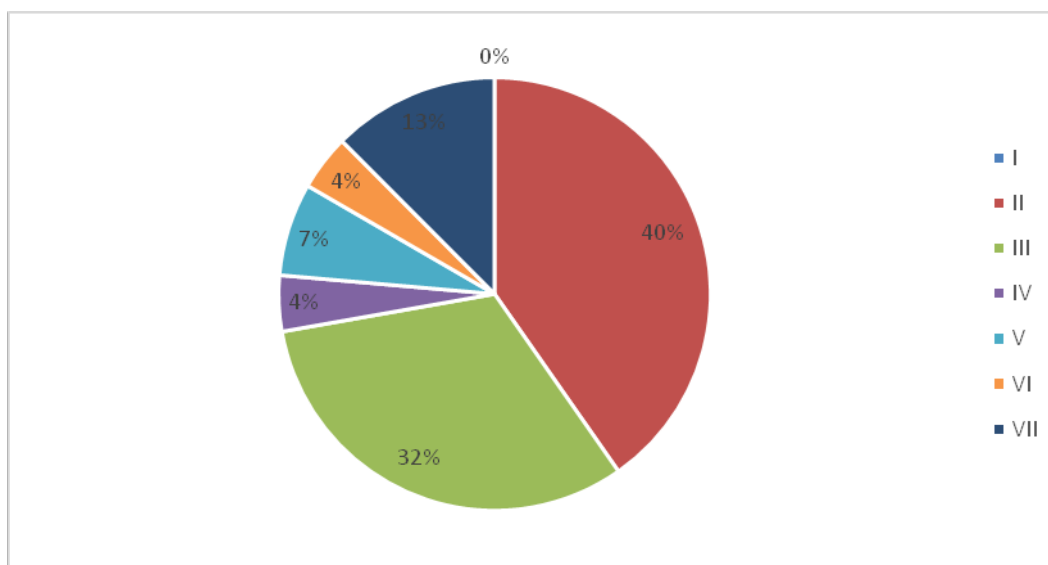


Figura 22. Representación gráfica del tipo de derrame pleural según los criterios de Light expresado en porcentaje.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó toracocentesis diagnóstica bajo las condiciones descritas en la sección “Pacientes y Métodos”. Los valores del análisis del LP se expresan en la tabla 7. El valor de pH y glucosa en LP fue inferior a la normalidad, compatible con exudado, según los criterios de Light.

Tabla 7. Valores del análisis del LP en la muestra de pacientes.

PARÁMETRO	DPPN (N=72)
pH	7,18 (6,80-7,35)
Glucosa (mg/dL)	37,50 (5,75-72,75)

Leucocitos (x10⁹/L)	1600 (577-6600)
Lactato (mmol/L)	15,5 (4,13-41,25)
PMN (%)	72 (50,25-91)
LDH (U/L)	1329 (840-3883)

Valores expresados en mediana y rango intercuartílico (RIQ). PMN: polimorfonucleares. LDH: lactato deshidrogenasa

A todos los pacientes incluidos se les solicitó cultivo del LP. La detección de Antígeno de neumococo en LP se solicitó en los pacientes en los que se había iniciado antibioterapia previa a la obtención de la muestra de LP. Se solicitó hemocultivo en el 86.1% de los casos debido a la menor rentabilidad diagnóstica tras el inicio de la antibioterapia. La serología se solicitó en casos de dudas sobre la etiología bacteriana del DP. Las pruebas realizadas para el diagnóstico etiológico se representan en la figura 23.

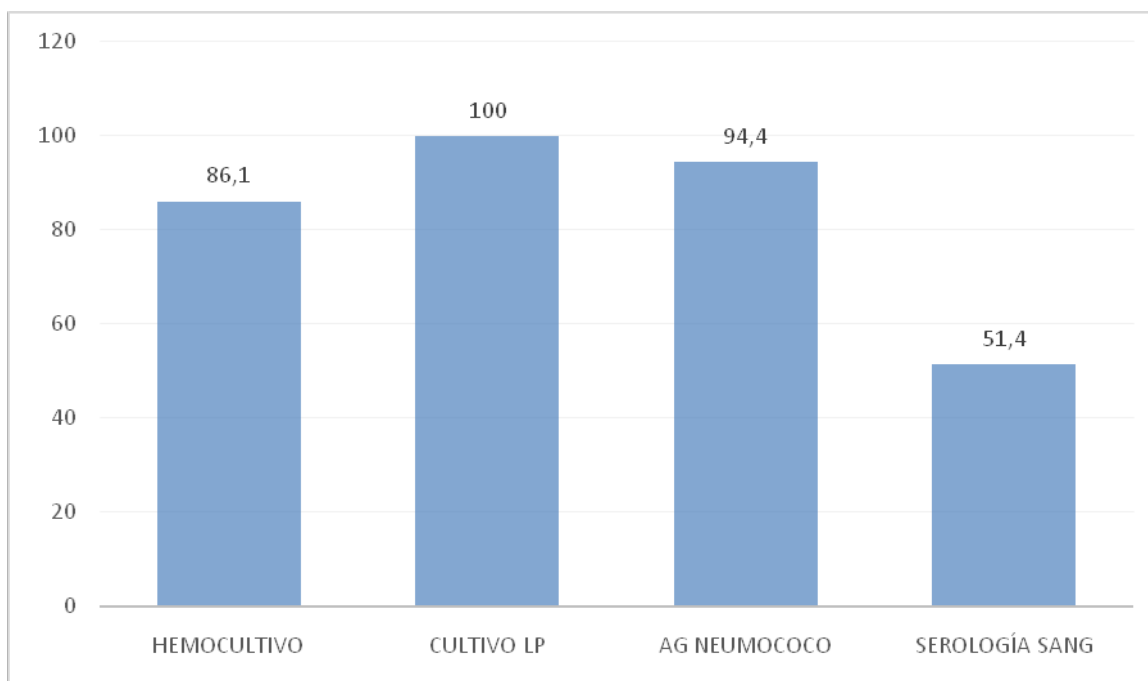


Figura 23. Pruebas realizadas para el diagnóstico etiológico. AG Neumococo: Antígeno de *Streptococcus pneumoniae*. Sang: Sanguínea.

El resultado de las pruebas microbiológicas fue:

- El hemocultivo fue positivo en 4 pacientes (6,5% de los hemocultivos realizados), siendo el *Streptococcus pneumoniae* el germen aislado en todos los casos.
- El cultivo del LP fue positivo en 12 pacientes (16,7% de los realizados), aislándose *Streptococcus pneumoniae* en 8 pacientes (66,7% de los positivos). Otros gérmenes aislados en el cultivo del LP fueron *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus auricularis* y *Pseudomona aeruginosa*, en un paciente cada uno de ellos (8,3% de los cultivos de LP positivos).
- El antígeno de neumococo en LP se les realizó a 67 pacientes y fue positivo en 40 de ellos (59,7%).
- De los pacientes a los que se les realizó serología sanguínea (37 pacientes, 55,2%), fue positiva en 3 pacientes, siendo 2 resultados positivos a *Mycoplasma pneumoniae* y uno a *Virus Varicela Zoster* (VVZ). Este último caso presentó una neumonía con derrame (empiema) como sobre infección bacteriana en un paciente con varicela y resto de cultivos negativos.

Se confirmó por tanto un diagnóstico etiológico en 48 pacientes (66,6%), siendo el agente causal más frecuente el *Streptococcus pneumoniae* en 42 pacientes (87,5%), 2 casos de *Mycoplasma Pneumoniae* (4%) y un caso de *St. Aureus*, *St. Auricularis*, *Mycobacterium Tuberculosis* y *Pseudomona Aeruginosa* (2%) respectivamente (figura 24).

El porcentaje de resistencia a penicilinas de los neumococos aislados por cultivo fue del 16,7%.

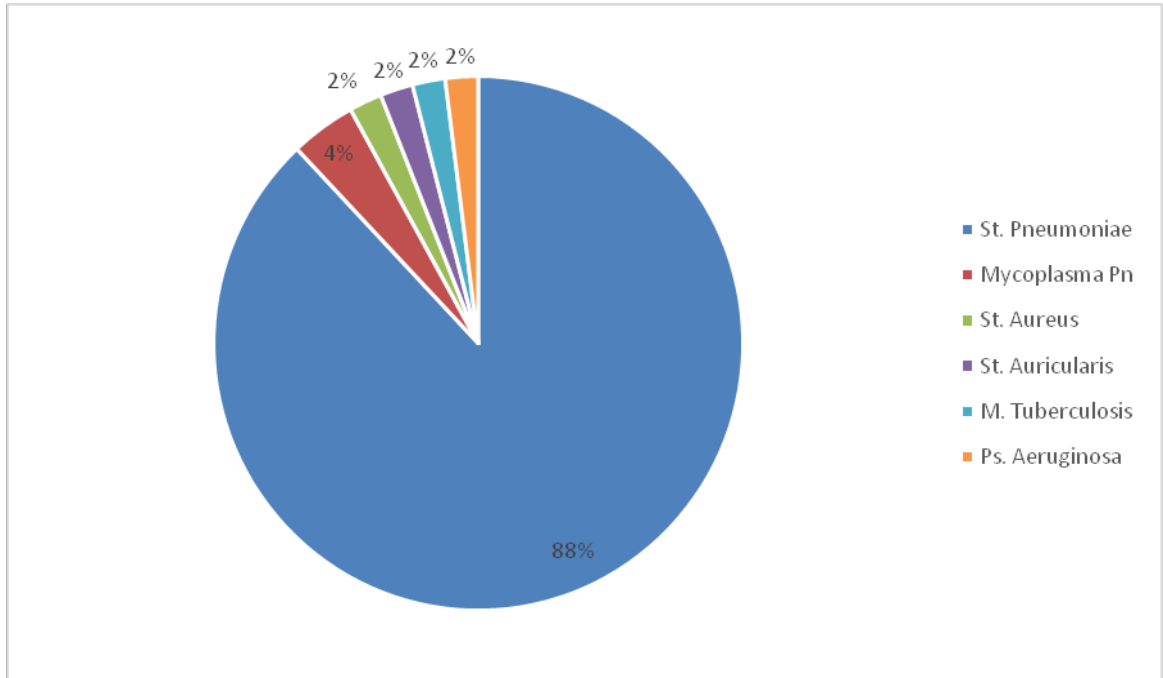


Figura 24. Diagnóstico etiológico de los DPPN de los 48 casos en los que se alcanzó en nuestra serie.

La figura 25 muestra los gérmenes aislados según el estudio etiológico realizado.

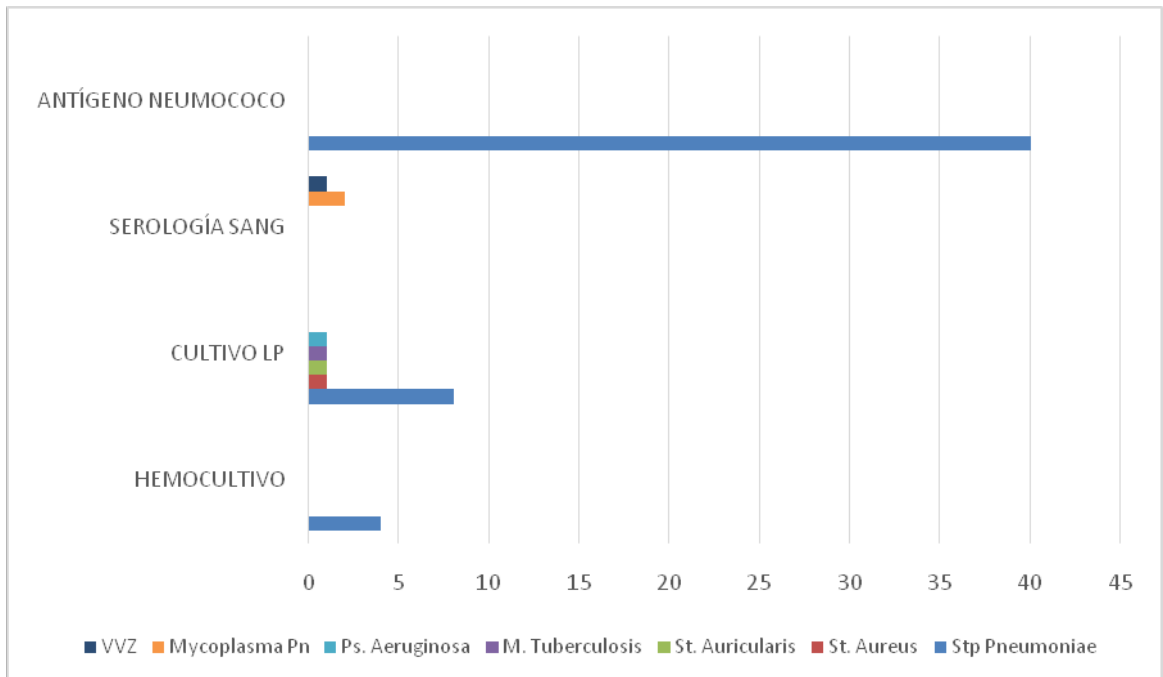


Figura 25. Gérmenes aislados según las pruebas microbiológicas.

6.1.5 Tratamiento:

Con respecto al tratamiento antibiótico, 60 pacientes (84,5%) habían recibido antibioterapia previa a su ingreso en UCIP, siendo el más frecuente la cefotaxima (figura 26). La mediana de la duración de la antibioterapia administrada previa al ingreso en la UCIP fue de 3 días (RIQ: 1-5).

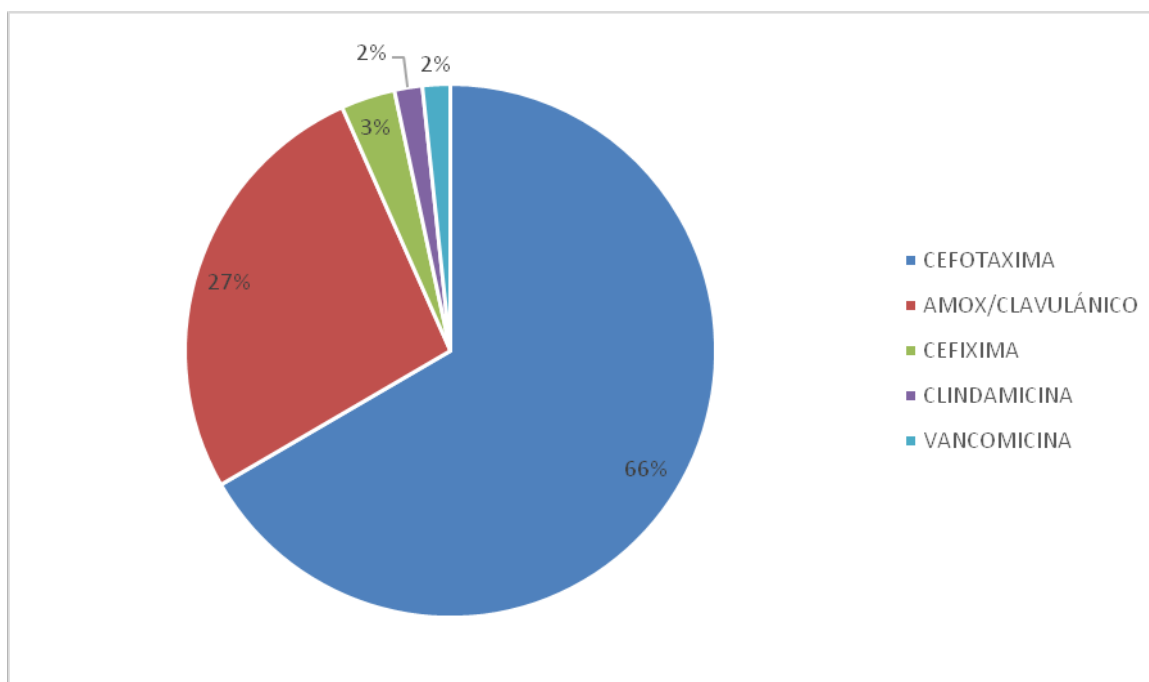


Figura 26. Antibioterapia recibida previa al ingreso en UCIP

Al ingreso en UCIP, la antibioterapia inicial fue cefotaxima en monoterapia en 29 pacientes (40,3%) y en biterapia con vancomicina en 21 pacientes (29,2%), con claritromicina en 7 pacientes (9,7%), con clindamicina en 5 pacientes (6,9%), con meropenem en un paciente (1,4%) y con linezolid en un paciente (1,4%). Otros antibióticos

iniciados al ingreso fueron amoxicilina/clavulánico en 2 pacientes (2,8%), ampicilina en un paciente (1,4%), claritromicina en un paciente (1,4%) y biterapia con meropenem y vancomicina en 4 pacientes (5,6%). Se precisó añadir un tercer antibiótico en 18 pacientes (25%), siendo el más utilizado el meropenem (27,8%), y un cuarto antibiótico en 4 pacientes (5,6%), eligiéndose en este caso linezolid en el 50% de los casos (figura 27).

La mediana de la duración total de la antibioterapia intravenosa durante el ingreso en UCIP fue de 5 días (RIQ: 3-8).

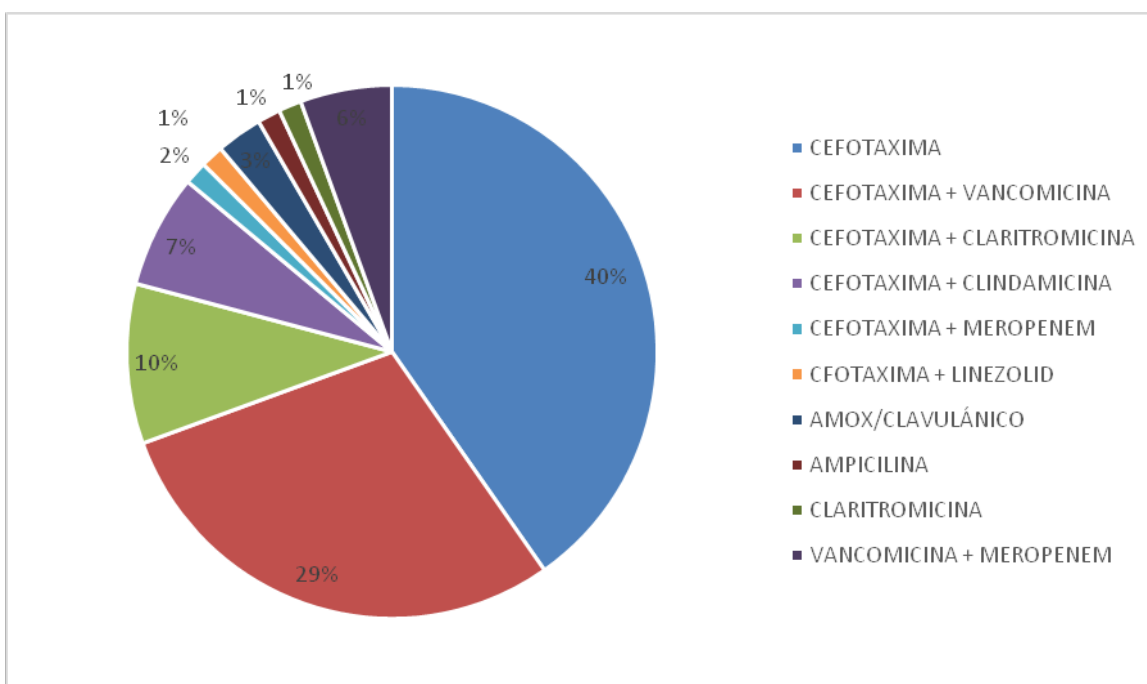


Figura 27. Antibioterapia administrada a su ingreso en UCIP

Una vez realizada la toracocentesis diagnóstica, se colocó tubo de drenaje torácico en 62 pacientes (86,1%), obteniéndose un volumen drenado de 311 ml (RIQ: 174-750), durante una mediana de 5,5 días (RIQ: 3-6). Se instauró terapia fibrinolítica en 33 pacientes (46,5%),

manteniéndose una mediana de 3 días (RIQ: 3-3). El fibrinolítico utilizado fue la uroquinasa en todos los casos.

6.1.6 Complicaciones

Un paciente (1,4%) precisó realización de toracotomía por mala evolución. Del total de pacientes, 5 (7%) desarrollaron neumotórax como complicación. No se registraron otras complicaciones. No se registró ningún éxito.

6.2 ESTADÍSTICA COMPARATIVA:

Se dividió a la muestra en dos grupos en función de las indicaciones de manejo terapéutico propuesta por Light y recomendada por las guías españolas de pediatría, agrupándolos en no drenable (Clase I, II y III) o drenable (Clase IV, V, VI y VII), obteniendo 52 pacientes en el grupo no drenable y 20 en el grupo drenable.

Se compararon ambos grupos en características epidemiológicas, clínicas, analíticas, terapéuticas y evolutivas (tabla 8).

En este análisis comparativo se observa homogeneidad de ambos grupos en prácticamente todas las variables, a excepción de los días de estancia en UCIP, la presencia de dificultad respiratoria, el recuento de leucocitos totales, la presencia de septos en ecografía, el volumen drenado, los días de drenaje torácico y la administración de terapia fibrinolítica intrapleural con urokinasa, siendo mayor todos ellos en el grupo de DPPN drenable.

Tabla 8. Comparación de características epidemiológicas, clínicas, analíticas, terapéuticas y evolutivas en los dos grupos de pacientes.

Variable	DPPN N= 72	DPPN no drenable N=52	DPPN drenable N= 20	Valor de p
<i>Características epidemiológicas</i>				
Edad (años) *	4 (2,25-6)	4 (2,5-7)	3 (2-5)	0,449
Sexo (% masculino) ^	45 (63%)	31 (58%)	14 (73%)	0,281
Antecedentes Personales ^	12 (17%)	11 (21%)	1 (5,3%)	0,757 / 0,232
Vacunación antineumocócica ^	36 (50%)	26 (51%)	10 (53%)	0,902
Estancia hospitalaria (días) *	14 (11-18)	13 (10-17,5)	16 (12-19)	0,243

Estancia en UCIP (días) *	5(4-8)	5 (3-7)	7 (5-9)	0,015
<i>Características clínicas</i>				
Frecuencia respiratoria (rpm) *	35 (30-45)	33 (25-40)	40 (35-50)	0,169
Distrés respiratorio	39 (56%)	26 (49%)	13 (68,4%)	0,009
SatO2 (%) *	98 (96-100)	98 (95-100)	97 (96-99)	0,313
FiO2 (%) *	24 (21-28)	24 (21-28)	26 (21-28)	0,126
<i>Analítica sanguínea</i>				
Leucocitos totales (x10 ⁹ /L) *	17.79 (11.90-24.50)	16.10 (11.49-20-85)	23.63 (17.05-27.22)	0,012
Neutrófilos (%) *	72 (66-79)	72 (65,25-79)	73 (70-77)	0,530
Plaquetas (x10 ⁹ /L)*	405 (258-573)	419 (253-594)	403 (263-508)	0,784
PCR (mg/L) *	186 (112-276)	159,6 (87,10-242)	262,2 (182-341)	0,152
PCT (ng/dL) *	3,59 (0,71-10,9)	3,59 (0,26-12,21)	5,8 (2-5,8)	1,000
pH *	7,4 (7,37-7,43)	7,4 (7,37-7,43)	7,41 (7,38-7,43)	0,892
pCO2 (mmHg) *	36 (33-40)	36 (34-42)	36 (31-39)	0,928
Glucosa (mg/dL) *	95 (85-106)	98 (87-110)	89 (77-99)	0,384
Sodio (mEq/L) *	135 (133-137)	136 (133-138)	133 (131-136)	0,517
Proteínas totales (g/dL)*	6,49 (5,4-6,7)	6,49 (5,4-6,7)	6,76 (5,4-6,76)	1,000
LDH (U/L)*	261 (43-473)	263 (77,75-514)	173 (39,5-386)	1,000
<i>Pruebas de imagen</i>				
Ecografía ^	67 (93%)	52 (98%)	15 (79%)	0,458
Septos en ecografía ^	39 (54%)	24 (46%)	15 (79%)	0,014
TAC ^	5 (7%)	4 (7,5%)	1 (5,3%)	0,582
<i>Manejo terapéutico</i>				
Antibioterapia previa ^	60 (84%)	43 (81%)	17 (94%)	0,177
Antibiótico previo ^	Cefotaxima: 40 (55%) A/C: 16 (23%)	Cefotaxima: 28 (52%) A/C: 12 (22,6%)	Cefotaxima: 12 (63%)	0,426
Antibiótico ^	Cefotaxima: 29 (40%) + Vancomicina: 21 (29%)	Cefotaxima: 22 (41%) + Vancomicina: 13 (25%)	Cefotaxima: 7 (37%) + Vancomicina: 8 (42%)	0,379

Drenaje torácico ^	62 (86%)	44 (83%)	18 (95%)	0,205
Volumen drenado (mL) ^	311 (174-750)	250 (150-500)	657 (322-1090)	0,033
Días drenaje *	5 (3-6)	4 (3-6)	6,5 (5-8)	0,006
Uroquinasa ^	33 (46%)	19 (36%)	14 (74%)	0,005
Días Uroquinasa *	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	0,710
Videotoracoscopia	2 (3%)	2 (4%)	0	0,955
Toracotomía	1 (1%)	1 (2%)	0	0,386
<i>Microbiología</i>				
Hemocultivo ^	62 (86%)	45 (81%)	17 (89%)	0,621
Germen hemocultivo ^	S. Pneumoniae: 2 (6%)	S. Pneumoniae: 2 (4%)	S. Pneumoniae: 2 (10%)	0,640
Cultivo LP ^	72 (100%)	53 (100%)	19 (100%)	---
Germen Cultivo LP ^	S.Pneumoniae: 8 (11%)	S. Pneumoniae: 4 (8%)	S Pneumoniae: 4 (21%)	0,208
Ag Neumococo LP ^	67 (94%) Positivo 40 (60%)	49 (93%) Positivo 25 (48%)	18 (95%) Positivo 15 (83%)	0,935
Serología ^	37 (52%)	27 (51%)	10 (53%)	0,730
Serología resultado ^	MycoplasmaPn: 2 (3%) Varicela 1 (1%)	MycoplasmaPn: 2 (4%) Varicela 1 (2%)	0	0,401
Diagnóstico etiológico ^	49 (68%) S. Pneumoniae: 42 (85%)	33 (62%) S.Pneumoniae 26 (87%)	16 (84%) S. Pneumoniae: 16 (100%)	0,371
<i>Complicaciones</i>				
Neumotorax ^	5 (7%)	3 (6%)	2 (10,5%)	0.659
Éxito ^	0	0	0	---

*Valores expresados en mediana y rango intercuartílico (RIQ). ^Valores expresados en frecuencia y porcentaje. UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; rpm: respiraciones por minuto; SatO2: saturación de oxígeno; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; LDH: lactato deshidrogenasa; LP: líquido pleural.

Se analizó la diferencia entre los parámetros bioquímicos del LP según la indicación de drenaje torácico entre los grupos experimentales, encontrándose diferencias en los niveles de pH, lactato, glucosa, y LDH del LP ($p=0,000$), quedando muy cercana a la significación estadística la diferencia en recuento de leucocitos totales y el porcentaje de PMN (tabla 9).

Tabla 9. Comparación de los distintos biomarcadores entre los DPPN drenables y los no drenables

Parámetro	DPPN no drenable (N=52)	DPPNdrenable (N=20)	P valor
pH	7,25 (7,13-7,39)	6,80 (6,7-6,87)	0,000
Lactato (mmol/L)	7 (3,30-30,7)	86 (15,87-95,75)	0,000
Glucosa (mg/dL)	62 (35-85)	3 (2-5)	0,000
LDH (U/L)	1120 (730-2280)	4627 (2861-10787)	0,001
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	1555 (208-4465)	5092 (922-19007)	0,066
PMN (%)	70 (45-90)	80,5 (70-95)	0,093

Valores expresados en mediana y rango intercuartílico. PMN: polimorfonucleares; LDH: lactato deshidrogenasa.

Se analizó la correlación existente entre el pH y el lactato en el LP de los DPPN mediante Rho de Spearman, alcanzando un valor R del -0,69 con una $p= 0,000$. Es decir, existe una correlación inversa y estadísticamente significativa entre pH y lactato, de manera que cuando el primero aumenta, el segundo disminuye y viceversa.

Se comparó el área bajo la curva de la glucosa, lactato, LDH, leucocitos y aspecto del LP con respecto al pH del mismo en los DPPN, y se calcularon valores de sensibilidad y especificidad para un punto de corte establecido, mostrándose los resultados en la tabla 10.

El parámetro del LP con mayor área bajo la curva fue la glucosa, con una curva ROC del 0,947 (IC 95% 0,894-0,999). Se estableció un punto de corte para la glucosa del LP en 24,5 mg/dl, el cual tiene una sensibilidad de 87,8% y especificidad de 95,2%.

El siguiente parámetro del LP fue el lactato con un área bajo la curva de 0,86 (IC 95% 0,762-0,958). El lactato en LP tiene una sensibilidad de 70% con especificidad alta (97,9%) para un punto de corte de 60,5 mmol/L.

Tabla 10. Área bajo la curva de los diferentes parámetros del líquido pleural

Parámetro	Curva ROC	IC 95%	Sensibilidad	Especificidad	Punto corte
Glucosa (mg/dL)	0,947	0,894-0,999	0,878	0,952	24,5
Lactato (mmol/L)	0,86	0,762-0,958	0,70	0,979	60,5
LDH (UI/L)	0,771	0,626-0,926	0,789	0,783	2476

LDH: lactato deshidrogenasa

El área bajo la curva de la glucosa, lactato y LDH se muestra en la figura 28.

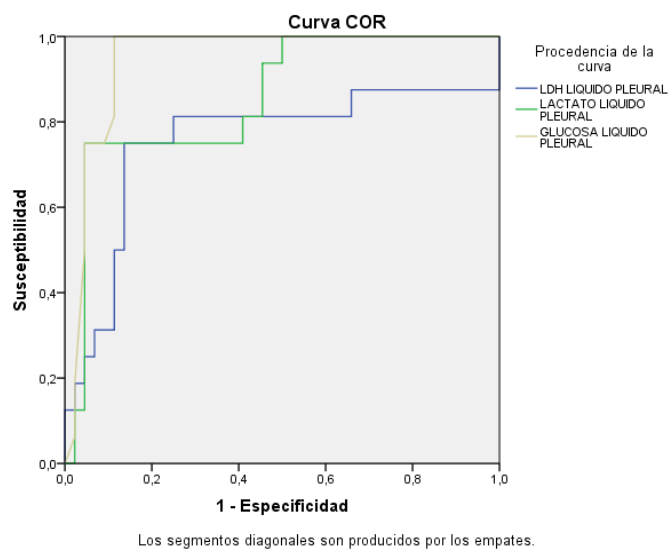


Figura 28. Curvas ROC para los niveles de glucosa, lactato y LDH en líquido pleural.

7 DISCUSIÓN:

La indicación de colocación de un drenaje torácico es el principal problema clínico en un paciente pediátrico con un DPPN. El objetivo de este estudio fue establecer un punto de corte del ácido láctico en el líquido pleural del DPPN en pediatría que permita distinguir entre un DPPN que precisa drenaje torácico para su resolución (complicado simple, complicado complejo y empiema) de un DPPN que puede resolverse con antibioterapia (no complicado o complicado leve). Igualmente, como objetivo secundario, analizar la correlación existente entre el actual *gold standard* (el pH), y el lactato en el líquido pleural.

Nuestros resultados establecen que un nivel de lactato $\geq 60,5$ mmol/L se correlaciona con un pH <7 pudiendo comportarse como un marcador con una especificidad del 97% para determinar aquellos DPPN susceptibles de drenaje torácico. Igualmente, encontramos una fuerte correlación negativa entre el lactato en LP y el pH en LP, actual *gold standard* para decidir la colocación de un drenaje torácico. Por tanto, los resultados de nuestro estudio sugieren que el ácido láctico podría ser un biomarcador altamente específico y al menos tan útil como el pH para diferenciar aquellos DPPN que precisan la colocación de un drenaje torácico para su resolución, de aquellos que pueden resolverse de forma conservadora con antibioterapia intravenosa.

Hasta donde conocemos, no se han realizado estudios en pediatría que analicen el papel del ácido láctico en LP como biomarcador de complicación del DPPN en pacientes pediátricos(7). La mayor parte de estudios publicados que analizan la utilidad del ácido láctico en otros fluidos corporales, tienen como objetivo su papel en la diferenciación de la

etiología bacteriana de la no bacteriana (30,32,33). Esto tiene mucha utilidad en el manejo del DP en pacientes adultos ya que la etiología puede ser muy diversa, siendo más frecuente el origen cardiogénico o tumoral, y en menor número de ocasiones paraneumónico. Sin embargo, la causa principal del DP en pediatría es la neumonía, por lo que nuestro objetivo debe ir encaminado a la búsqueda de un biomarcador de gravedad útil para el manejo terapéutico de estos pacientes (5,11).

Los estudios publicados sobre el manejo del derrame pleural en pediatría son estudios con pequeño tamaño muestral (inferior a 60 pacientes) debido a la baja incidencia de esta patología, por tanto, las guías de práctica clínica pediátricas se basan en meta-análisis y revisiones sistemáticas de pacientes adultos. El tamaño muestral de nuestro estudio (n=72) es superior al de los estudios publicados y ha permitido establecer diferencias significativas en los objetivos propuestos.

La muestra de pacientes de nuestro estudio tiene unas características homogéneas en cuanto a sexo, edad y factores de riesgo entre el grupo de DPPN drenables y no drenables. La edad mediana (4 años) y el sexo masculino predominante en nuestra muestra se corresponde con lo descrito en la bibliografía (12).

Se observa un elevado porcentaje de vacunación antineumocócica en la población analizada, teniendo en cuenta que, la vacunación antineumocócica no fue financiada e incluida en el calendario vacunal andaluz hasta diciembre de 2016. Sí es cierto, que en la mayoría de los casos no fue completa en número de dosis. A pesar de un elevado porcentaje de vacunación antineumocócica, la etiología más frecuente fue el *S. Pneumoniae*,

probablemente por el aumento de serotipos no incluidos en las primeras vacunas antineumocócicas (13).

La forma de presentación clínica del DPPN en nuestro estudio es la descrita en la bibliografía publicada (11,15), siendo la fiebre, el mal estado general, la dificultad respiratoria y la hipoxemia los síntomas más frecuentes. La dificultad respiratoria fue mayor en los pacientes del grupo drenable, probablemente por el mayor volumen de DP. De la misma forma, analíticamente nuestros pacientes presentaban valores de leucocitos y reactantes de fase aguda superiores en el grupo drenable frente al no drenable, alcanzando significación estadística en el valor de leucocitos totales.

El volumen de derrame pleural fue mayor de medio hemitórax, y por tanto indicación de drenaje pleural según las guías clínicas británicas y americanas(6,21), en más del 70% de los casos. Sin embargo, si tenemos en cuenta el valor de pH inferior a 7 como criterio de indicación de drenaje pleural establecido en el protocolo de la Asociación española de Pediatría (11), se observa que los drenables hubieran sido un 28% de la muestra (20 pacientes). Esta falta de consenso en el criterio de indicación del drenaje torácico entre las distintas guías de práctica clínica puede condicionar la variabilidad de criterio según el médico responsable que atienda al paciente.

En nuestro estudio, sin embargo, se colocó drenaje pleural en el 86% de la muestra. Esta diferencia se podría explicar en base al criterio del responsable clínico del paciente, quien valora otros criterios no contemplados en el protocolo, favoreciendo probablemente el mayor número de casos de DPPN drenados. Además, por consenso de la unidad clínica, en

las situaciones de DPPN de clase III, se indica colocación de drenaje torácico en lugar de realizar toracocentesis seriadas para evitar repetidos procedimientos invasivos al paciente. En la guía de la AEP sobre el manejo de los DPPN se estima que hasta más de la mitad de los pacientes con DPPN precisan drenaje torácico (11), como hemos obtenido en nuestros resultados.

Esta discordancia en el porcentaje de pacientes que precisan drenaje en función del criterio utilizado, refleja la importancia de la realización de ensayos clínicos para establecer criterios específicos que permitan evitar la realización de este procedimiento invasivo a aquellos pacientes que no lo precisan. Éste es el motivo por el que se decidió realizar un primer estudio piloto que nos permitiera conocer si el lactato podría ser un buen marcador en base a su correlación con el pH.

En relación a las características citoquímicas del líquido pleural, se obtuvieron diferencias significativas entre los valores de lactato, glucosa y LDH entre ambos grupos del estudio ($p < 0,05$ en los tres parámetros), con resultados similares a los descritos en la literatura. Heffner et al, realizaron un meta-análisis en 1995 en pacientes adultos, cuyo objetivo fue determinar la precisión diagnóstica de los parámetros bioquímicos del LP para diferenciar entre DPPN complicado y no complicado, incluyendo 7 estudios con 251 pacientes. En él se observó que, dentro de los parámetros clásicos analizados en el LP, el mejor AUC era para el pH (0.92), seguido de glucosa (0.84) y LDH (0.82)(44). Este meta-análisis presenta ciertas limitaciones. La principal limitación de este meta-análisis es la variabilidad de criterios de cada uno de los 7 estudios de pacientes adultos con DPPN incluidos. La mayoría de los estudios determinaban la clasificación del derrame según la

evolución clínica del paciente sin definir ni establecer criterios objetivos clínicos o analíticos de colocación del drenaje torácico. Tampoco se basaban en las características citoquímicas del líquido pleural. A pesar del sesgo de selección de estos estudios, aún a día de hoy, sigue estando vigente su resultado. Por este motivo se consideró el *gold standard* en nuestro estudio

De acuerdo con nuestros datos, la mediana del valor de lactato en el grupo de DPPN drenables fue de 68,77mmol/L frente a 21,82 mmol/L en el grupo de no drenables.

Este valor es superior al observado por Petterson(31) en su estudio de 57 pacientes adultos con derrame pleural a los que se les realizó toracocentesis diagnóstica, de los cuales solo 7 presentaban empiema, con un valor medio de 14,39 mmol/L. Brook *et al.* (30) analizaron en 75 pacientes adultos el valor del lactato en LP de los DP de etiología infecciosa y maligna, siendo el valor medio superior a los de causa no infecciosa que originan trasudado (8,99 mmol/L) aunque no analiza las diferencias. Bruun *et al.* (32) realizaron el mismo análisis en 50 pacientes adultos con DP de los cuales 13 fueron empiemas, observando en ellos un nivel de lactato muy variable, de 4,10 a más de 60 mmol/L, pero superior frente a otros de etiología no infecciosa donde el valor era inferior a 5 mmol/L. Porta *et al.* (53), en una muestra de 69 pacientes establecieron un punto de corte de lactato en 2,4 mmol/L para diferenciar la etiología infecciosa de no infecciosa de DP y ascitis, con un AUC de 0,84 y una sensibilidad de 0,75 y especificidad 0,84. Estos estudios, además de tener como limitación un pequeño tamaño muestral, presentan distintos objetivos y diseño metodológico del nuestro ya que establecen diferencias en los valores de lactato en LP entre pacientes con DP de distintas etiologías, infecciosas y no infecciosas, pero no analiza la diferencia del valor de lactato solo entre los pacientes con patología infecciosa (DPPN) para determinar los que precisan drenaje de los que no, que es nuestro objetivo. Por tanto, estos resultados no son

comparables a los obtenidos en nuestro estudio ya que ninguno de ellos estudia su utilidad como biomarcador de necesidad de drenaje pleural.

Sin embargo, Santotoribio *et al.* (7) publicaron en 2016 un estudio con un tamaño muestral de 173 pacientes con DP, de los cuales 30 fueron paraneumónicos (10 no complicados y 20 DPPN complicados), y hasta la fecha, es el único que analiza el valor del lactato para diferenciar entre DPPN complicado y no complicado, aunque lo realiza en la población adulta. En su estudio obtiene un AUC de 0,740 ($p = 0,0089$) y una sensibilidad y especificidad de 45% y 90% respectivamente para un punto de corte de 10,2 mmol/L. Estos resultados muestran un AUC inferior a la obtenida en nuestro estudio (0,86). Muestra también una sensibilidad y especificidad inferiores a nuestros resultados, donde se estableció una sensibilidad de 70% y especificidad 97% para un valor de corte de 60,5 mmol/L, si bien coinciden ambos estudios en que se trata de un marcador de gran especificidad. Además, su muestra de pacientes es un subgrupo de 30 pacientes del total de los 173 pacientes incluidos en el estudio.

Recientemente, Shyang Kho *et al.* (54) estudiaron en pacientes adultos, el valor de lactato en LP para diferenciar el DPPN complicado de aquel de etiología tuberculosa, obteniendo un valor lactato mediano 8,10 mmol/L en los DPPN y de 11,5 mmol/L en el DPPN complicado. Además, en este estudio los autores establecen un punto de corte para diferenciar el DPPN complicado bacteriano de aquel de etiología tuberculosa en 7,25 mmol/L con una sensibilidad de 0,79 y especificidad de 1.

Llama la atención la inferioridad de los valores de lactato en LP obtenidos en el estudio de Shyang Kho, tanto mediano como punto de corte, con respecto al obtenido en

nuestro estudio. Esto podría explicarse debido al establecimiento de un punto de corte de pH superior al nuestro (7,2 en lugar de 7) para la definición de DPPN complicado, y la exclusión de la muestra de aquellos pacientes con empiema. A pesar de ello, la sensibilidad y especificidad para ese punto de corte son similares a los obtenidos en nuestros resultados, y de nuevo, coincidimos en la gran especificidad de este marcador.

Estos son los dos únicos estudios que evalúan la utilidad del lactato en LP para diferenciar los DPPN que precisan drenaje torácico de los que no, y por ello, los únicos con los que podemos establecer una comparación más estrecha de nuestro estudio. A pesar de realizarse en la población adulta, ambos establecen unos puntos de corte del lactato frente al pH que podrían ser útiles para compararse con nuestros resultados.

Con respecto al pH en LP como parámetro para la decisión de drenaje torácico, ya en 1991, Poe *et al.* (55) obtuvieron para un pH inferior a 7, una especificidad del 92% y una sensibilidad del 44%. En 2005, Jiménez Castro *et al.* (56), obtuvieron para un valor de pH inferior a 7,15, una especificidad del 91,8% y una sensibilidad del 83,5%. Y Porcel *et al.* (41), obtuvieron para un punto de corte de pH de 7,15 una especificidad del 89% y una sensibilidad del 66%.

Si comparamos estos resultados, que suponen una gran trascendencia en la práctica clínica en el manejo del DPPN con respecto a la realización de una técnica invasiva como es la colocación de un tubo de drenaje torácico, observamos que en nuestros resultados el lactato presenta una sensibilidad y especificidad superiores, para un punto de corte de 60,5 mmol/L.

Otro de los parámetros clásicos del LP analizados para la decisión de colocación de drenaje torácico en aquellas situaciones en las que el pH presente limitaciones, ha sido la glucosa. En el meta-análisis de Heffner, este es el segundo parámetro con mayor AUC (0,84) (44), valor inferior al AUC del lactato obtenido en nuestro estudio.

La relación entre el pH y la glucosa ha sido analizada en varios estudios con tamaños muestrales pequeños, y limitada calidad metodológica (47,48,56), mostrando una correlación positiva (0,80; $p < 0,01$) y estableciendo que aquellos DP con un pH inferior a 7,30 presentaban un valor de glucosa inferior a 60 mg/dl, y viceversa. Así, un valor de glucosa en LP inferior a 60 mg/dl, es un buen indicador de drenaje torácico como alternativa al pH (6,57,58). En nuestro estudio, el marcador con mejor AUC fue el de la glucosa (0,94), con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 95% para un punto de corte en 24,5 mg/dL.

Sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio prospectivo multicéntrico en el que se analiza la relación entre pH y glucosa en LP (59). En él se incluyen 2971 pacientes adultos con DP de diversa etiología (tumoral, tuberculosis, infecciosa y “otras causas”), siendo infecciosa en 544 casos. En este grupo, la concordancia entre pH y glucosa fue inferior al resto de grupos ($p=0,02$). Para un punto de corte de pH de 7,2 y glucosa de 60 mg/dl, el pH identificó el 90,5% de los DPPN, sin embargo, la glucosa tan sólo el 84%. Este estudio concluye que la relación entre pH y glucosa no es lineal, siendo más destacado en el DPPN, entidad donde precisamente, el pH y la glucosa presentan mayor impacto en la decisión clínica, observándose que un pH bajo no siempre va acompañado de un nivel bajo de glucosa en LP, atribuyendo a la hiperglucemia, ser la posible causa de esta discrepancia.

En nuestro estudio analizamos la correlación entre el valor de lactato y el pH en LP, parámetro de referencia utilizado por las guías clínicas, obteniendo una fuerte correlación negativa (-0,7; $p < 0,001$). Esta relación también fue analizada por Potts en 1978 (48), en una muestra de 21 pacientes adultos pero de etiología muy heterogénea, obteniendo también una fuerte correlación negativa (-0,91; $p < 0,01$). Durante años esta correlación no ha vuelto a ser analizada hasta el estudio comentado previamente publicado por Shyang Kho (54), que también encuentra una correlación negativa entre pH y lactato en LP, siendo de -0,613, $p < 0,01$, aunque de un valor inferior si lo comparamos con nuestros resultados y los de Potts.

Teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas de la mayoría de los estudios sobre los parámetros clásicos revisados, otros autores han investigado sobre otros biomarcadores que nos permitan diferenciar los DP de etiología infecciosa de los de no infecciosa, e identificar, dentro del grupo de los DPPN, aquellos con mal pronóstico y que precisan drenaje torácico (60). Porcel *et al.* (60) analizaron la utilidad de nuevos biomarcadores para distinguir entre DPPN complicados y no complicados, como la proteína C-reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT), el receptor activador expresado en células mieloides 1 (sTREM-1) y la proteína ligadora de lipopolisacárido (LBP). Se observó en todos ellos, un AUC de aproximadamente 0,80, salvo en la PCT (0,52). Además, propuso puntos de corte para cada uno de estos biomarcadores, todos ellos con una sensibilidad inferior al 70% y una especificidad inferior al 90%. También analizaron el valor de la interleuquina-8 (IL-8), obteniendo un AUC de 0,87 y una sensibilidad de 84% y especificidad de 82% para un determinado punto de corte (51). Alegre *et al.* (61) analizaron la utilidad de la mieloperoxidasa (MPO) para distinguir entre DPPN complicado y no complicado, obteniendo un AUC de 0,96, con una sensibilidad de 94% y especificidad de 85,1% para un

determinado punto de corte. Como observamos de nuevo, estos estudios muestran valores inferiores de sensibilidad y especificidad a los obtenidos para el lactato en nuestro estudio. Además, presentan el inconveniente del coste elevado de los nuevos biomarcadores y ser poco accesibles en la mayoría de los laboratorios de urgencias. Sin embargo, el lactato es un marcador rápido, accesible y económico.

En resumen, como resultado de nuestro estudio, proponemos un punto de corte del ácido láctico en 60,5 mmol/L con una sensibilidad buena (0,7) y especificidad muy alta (0,98), permitiéndonos distinguir entre aquellos pacientes pediátricos con DPPN que precisan drenaje torácico de los que pueden resolverse con antibioterapia intravenosa. Si el resultado del ácido láctico en el líquido pleural es inferior al punto de corte establecido, se podría evitar la colocación de un drenaje torácico de forma segura en el 98% de los casos. Cuando analizamos el AUC del ácido láctico, mostró un resultado bueno (0,86), es decir, existe un 86% de probabilidad de identificar de forma correcta a un paciente enfermo.

Esta elevada especificidad para ese valor de corte tiene una importante utilidad práctica, ya que, como se ha descrito previamente, el proceso de drenaje torácico es una técnica invasiva que implica un aumento de la morbilidad del paciente, al precisar una sedación para la técnica, con los riesgos derivados de la misma, complicaciones de la técnica de inserción (neumotórax, hemotórax o lesión de nervios costales), riesgo de infecciones a través del tubo de drenaje, además del dolor y la necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos pediátricos, por lo que una elevada especificidad debe ser el requisito indispensable para un biomarcador que ayude a una decisión diagnóstico terapéutica de estas características.

Por todo ello, en base a nuestros resultados, el ácido láctico en LP podría ser un biomarcador fiable, útil, económico y práctico en la toma de decisiones en el manejo del DPPN en pediatría.

La principal limitación de nuestro estudio, es la comparación del lactato en el LP con el pH, un parámetro designado como de referencia en base a un meta-análisis, con las limitaciones ya comentadas. A pesar de las limitaciones, es hoy día el marcador más aceptado universalmente para la colocación de un drenaje torácico, quedando la glucosa, la LDH o los leucocitos en LP como alternativas con menos peso a la hora de tomar esta decisión. El volumen del derrame o la presencia de septos son otros criterios que no están estandarizados ni validados para el DPPN en pediatría, y se usan como criterios de apoyo. En base a todo esto, se decidió en el diseño del estudio, establecer el pH como el *gold standard* para la colocación de un drenaje torácico.

Una segunda limitación es que el pH se ve alterado por una serie de condiciones que aumentan o disminuyen su valor de manera significativa, dependiendo del método de recogida y del análisis del mismo (45). Factores como la acidosis sistémica, la utilización de lidocaína como anestésico local o el uso de jeringas heparinizadas en la extracción de la muestra, pueden disminuir su valor, mientras que un retraso en el análisis mayor de 2 horas o la presencia de aire en la muestra puede aumentarlo, afectando al manejo diagnóstico y terapéutico del paciente. Para evitar estos factores de confusión, diseñamos un estudio con unos criterios de exclusión bien definidos y asegurando unas condiciones de recogida y análisis de la muestra pleural muy estrictos. Una vez realizado este análisis de los datos y el cumplimiento del protocolo establecido, garantizamos que no ha habido ningún factor que alterase el valor del pH.

Otra limitación podría ser la de no haber tenido en cuenta otros aspectos que pueden establecer la indicación de colocación de un tubo de drenaje pleural, como son la presencia de septos, loculaciones, pus, o la presencia de sepsis de origen pleural. No creemos que esta limitación afecte a nuestro estudio ya que, realizando un análisis retrospectivo de los pacientes incluidos, no hubo casos de sepsis de origen pleural y todos los pacientes que presentaban septos, loculaciones o pus en el líquido pleural, habían sido manejados con drenaje pleural.

Estos resultados podrían ser la base de futuras investigaciones en esta línea de trabajo. Una vez demostrado en nuestro estudio que el ácido láctico podría ser un buen sustituto del pH en el LP del DPPN, sería interesante analizar su estabilidad en aquellas situaciones que se plantean en la práctica clínica diaria y en las que el pH se muestra limitado.

8 CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en nuestro trabajo, que es el primer estudio que analiza la utilidad del lactato en líquido pleural como biomarcador de gravedad de los DPPN en pediatría, concluimos que:

- Existe una fuerte concordancia entre el valor de pH y lactato en líquido pleural del DPPN pediátrico, siempre que la determinación del pH sea técnicamente fiable.
- Un valor de lactato en líquido pleural superior a 60,5 mmol/L podría identificar los DPPN que precisan drenaje torácico con una especificidad alta (97%) y diferenciarlo de aquellos que pueden manejarse de manera conservadora.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. F. Ruza. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. 3º edición. Vol. I. Norma Capitel; 2003. 796-797 p.
2. M. Cruz-Hernández. Enfermedades de la pleura. En: Nuevo Tratado de Pediatría M Cruz. Ergon; p. 1497-506.
3. J. Casado Flores. Urgencias y tratamiento del niño grave. 3º. Ergon; 348-357 p.
4. M. Moro, S. Málaga. Cruz Tratado de Pediatría. 11.ª ed. Vol. II. Editorial Médica Panamericana; 1635-1640 p.
5. Robert M. Kliegman, Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Bonita F. Stanton. Pleuritis, derrames pleurales y empiema. En: Nelson Tratado de Pediatría. 18º. El Sevier; p. 1832-4.
6. I M Balfour-Lynn, Abrahamson E, G Cohen, Hartley J, S King, D Parikh. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. Br Thorac Soc Guidel. 2005;60:1-21.
7. Jose D. Santotoribio, Hiba Alnayef-Hamwie, Paula Batalha-Caetano, Paula Batalha-Caetano, Santiago Perez-Ramos, Maria J. Sanchez del Pino. Evaluation of Pleural Fluid Lactate for Diagnosis and Management of Parapneumonic Pleural Effusion. Clin Lab. 2016;62:1683-7.
8. Allin E, Nama N, Irvine MA, Pawliuk C, Wright M, Carwana M. Conservative and surgical modalities in the management of paediatric parapneumonic effusion and empyema: a protocol for a living systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 24 de marzo de 2021;11(3):e045010.
9. O. Asensio de la Cruz, J. Blanco González, A. Moreno Galdó, J. Pérez Frías, A. Salcedo Posada, L. Sanz Borrell. Tratamiento de los derrames pleurales paraneumónicos. An Pediatría. 2001;54(3):272-82.
10. G. Bueno Fischer, H.Teresinha Mocelin. When should parapneumonic pleural effusions be drained in children? Paediatr Respir Rev. 2017;
11. Anselmo Andrés Martín, Óscar Asensio de la Cruz, Guadalupe Pérez Pérez. Complicaciones de la neumonía adquirida en la comunidad: derrame pleural, neumonía necrotizante, absceso pulmonar y pnoneumotórax. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2017;1:127-46.

12. Mohamed A. Hendaus, Ibrahim A. Janahi. Parapneumonic Effusion in Children: An Up-to-Date Review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55:10-8.
13. M. A. Fletcher, H.-J. Schmitt, M. Syrochkina, G. Sylvester. Pneumococcal empyema and complicated pneumonias: global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:879-910.
14. Yang W, Zhang B, Zhang Z-M. Infectious pleural effusion status and treatment progress. *J Thorac Dis*. noviembre de 2017;9(11):4690-9.
15. Ibrahim A. Janahi, Khoulood Fakhory. Epidemiology; clinical presentation; and evaluation of parapneumonic effusion and empyema in children. *UpToDate*. 2020;
16. Sorg A-L, Obermeier V, Liese JG, von Kries R. Incidence trends of parapneumonic pleural effusions/empyema in children 2009 to 2018 from health insurance data: Only temporal reduction after the introduction of PCV13. *Vaccine*. 11 de junio de 2021;39(26):3516-9.
17. Picazo J, Ruiz Contreras J, Casado Flores J. Impact of introduction of conjugate vaccines in the vaccination schedule on the incidence of pediatric invasive pneumococcal disease requiring hospitalization in Madrid 2007 to 2011. *Pediatr Infect Dis*. 2013;32:656-61.
18. Picazo J, Ruiz Contreras J, Casado Flores J. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20:1524-30.
19. Fouad Madhi. Change in Bacterial Causes of Community-Acquired Parapneumonic Effusion and Pleural Empyema in Children 6 Years After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2018;
20. J. Manuel Porcel Pérez. ABC del líquido pleural. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010;11(2):77-82.
21. Saleem Islam, Casey M. Calkins, Adam B. Goldin. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from de APSA Outcomes and Clinical Trials Committee. *J Pediatr Surg*. 2012;47:2101-10.
22. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest*. 1995;108:299-301.

23. Òscar Asensio de la Cruz, Antonio Moreno Galdó, Montserrat Bosque García. Derrame pleural paraneumónico. Guía diagnóstico-terapéutica. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2008;1:25-40.
24. Kilic N, Celebi S, Gürpınar A. Management of thoracic empyema in children. *Pediatr Surg Int*. 2002;18:21-3.
25. Sonnapa S, Cohen G, Owens CM. Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:221-7.
26. Coote N, Kay E. Surgical versus non-surgical management of pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;
27. Ibrahim A. Janahi. Management and prognosis of parapneumonic effusion and empyema in children. *UpToDate*. 2020;
28. Cohen E, Mahant S, Dell SD. The long-term outcomes of pediatric pleural empyema: a prospective study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;11.
29. David A. Spencer, Matthew F. Thomas. Necrotising pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15:240-5.
30. Itzhak Brook. The importance of Lactic Acid Levels in Body Fluids in the Detection of Bacterial Infections. *Rev Infect Dis*. 1981;3:470-8.
31. T. Pettersson, K. Ojala, T.H. Weber. Diagnostic Significance of Pleural Fluid Lactate Concentrations. *Infection*. 1985;13(6):257-9.
32. B. Bruun, I. Stilbo, P. Bartels. Value of pleural lactate in the differential diagnosis between empyema and non-bacterial pleural effusions. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1984;92:85-8.
33. Thomas V. Riley. Lactic Acid Levels in Pleural Fluid from Patients with Bacterial Pleuritis. *J Clin Microbiol*. 1985;21(2):280-1.
34. Bland RD, Lister RC, Ries JP. Cerebrospinal fluid lactic acid level and pH in meningitis. Aids in differential diagnosis. *Am J Dis Child*. 1974;128:151-6.
35. Controni G, Rodriguez WJ, Hicks JM. Cerebrospinal fluid lactic acid levels in meningitis. *J Pediatr*. 1977;91:379-84.
36. Brook I, Bricknell KS, Overturf GD. Measurement of lactic acid in cerebrospinal fluid of patients with infections of the central nervous system. *J Infect Dis*. 1978;137:384-

- 90.
37. Brook I, Controni G. Rapid diagnosis of septic arthritis by quantitative analysis of joint fluid lactic acid with a monotest lactate kit. *J Clin Microbiol.* 1978;8:676-9.
38. Brook I. Measurement of lactic acid in peritoneal fluid: a diagnostic aid in infectious peritonitis with emphasis on spontaneous peritonitis of the cirrhotic. *Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother.* 1980;
39. Brook I. Measurement of lactic acid in pleural fluids. *Respiration.* 1980;40:344-8.
40. Bengt Gastrin, Arild Lovestad. Diagnostic Significance of Pleural Fluid Lactate Concentration in Pleural and Pulmonary Diseases. *Scand J Infect Dis.* 1988;20:85-90.
41. Porcel JM, Valencia H, Bielsa S. Factors influencing pleural drainage in parapneumonic effusions. *Rev Clin Esp.* 2016;216(7):361.
42. Hafen GM, Grenzbach A-C, Moeller A, Rochat MK. Lack of concordance in parapneumonic effusion management in children in central Europe: Lack of Concordance Parapneumonic Effusion Management. *Pediatr Pulmonol.* abril de 2016;51(4):411-7.
43. José M. Porcel. Pleural Fluid Test to Identify Complicated Parapneumonic Effusions. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:357-61.
44. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1700-8.
45. Najib M. Rahman, Eleanor K. Mishra, Helen E. Davies, Robert J.O. Davies, Y. C. Gary Lee. Clinically Important Factors Influencing the Diagnostic Measurement of Pleural Fluid pH and Glucose. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:483-90.
46. Rosa M. Segura. Useful clinical biological markers in diagnosis of pleural effusions in children. *Paediatr Respir Rev.* 2004;205-12.
47. Daniel E. Potts, David A. Taryle. The Glucose-pH Relationship in Parapneumonic Effusions. *Arch Intern Med.* 1978;138.
48. Daniel E. Potts, Mary A. Willcox, James T. Good, David A. Taryle, Steven A. Sahn. The Acidosis of Low-Glucose Pleural Effusions. *Am Rev Respir Dis.* 1978;117:665-71.
49. Vives M, Porcel JM, Gázquez I. Pleural SC5b-9: a test for identifying complicated parapneumonic effusions. *Respiration.* 2000;67:433-8.
50. Porcel JM, Vives M, Esquerda A. Tumor necrosis factor- α in pleural fluid. A marker of complicated parapneumonic effusions. *Chest.* 2004;125:160-4.

51. José M. Porcel, Carlos Galindo, Aureli Esquerda, Javier Trujillano, Agustín Ruiz-González, Miquel Falguera, et al. Pleural fluid interleukin-8 and C-reactive protein for discriminating complicated non-purulent from uncomplicated parapneumonic effusions. *Respirology*. 2008;13:58-62.
52. Ko YC, Wu WP, Hsu CH. Serum and pleural fluid procalcitonin in predicting bacterial infection in patients with parapneumonic effusions. *J Korean Med Sci*. 2009;24:398-402.
53. Porta G, Numis FG, Rosato V, Pagano A, Masarone M, Bosso G, et al. Lactate determination in pleural and abdominal effusions: a quick diagnostic marker of exudate-a pilot study. *Intern Emerg Med*. septiembre de 2018;13(6):901-6.
54. Kho SS, Chan SK, Yong MC, Cheah HM, Lee YG, Tie ST. Pleural fluid lactate as a point-of-care adjunct diagnostic aid to distinguish tuberculous and complicated parapneumonic pleural effusions during initial thoracentesis: Potential use in a tuberculosis endemic setting. *Respir Investig*. septiembre de 2020;58(5):367-75.
55. Robert H. Poe, Mathew G. Marin, Robert H. Israel, Michael C. Kallay. Utility of Pleural Fluid Analysis in Predicting Tube Thoracostomy/Decortication in Parapneumonic Effusions. *Chest*. 1991;100:963-7.
56. D. Jimenez Castro, G. Diaz Nuevo, A. Sueiro. Pleural Fluid Parameters Identifying Complicated Parapneumonic Effusions. *Respiration*. 2005;72:357-64.
57. Charlie Strange. Parapneumonic effusion and empyema in adults. *UpToDate*. 2019;
58. Shen KR, Bribriescio A, Crabtree T. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):e129.
59. Fitzgerald DB, Leong SL, Budgeon CA, Murray K, Rosenstengal A, Smith NA, et al. Relationship of pleural fluid pH and glucose: a multi-centre study of 2,971 cases. *J Thorac Dis*. enero de 2019;11(1):123-30.
60. J. Manuel Porcel Pérez, M. Vives, G. Cao. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1383-9.
61. Alegre J, Jufresa J, Segura R. Pleural-fluid myeloperoxidase in complicated and no complicated parapneumonic effusions. *Eur Respir J*. 2002;19:320-5.

10 TABLAS

Tabla 1: Fisiopatología, causas y tipos de derrame según los mecanismos de producción

Tabla 2: Criterios de Light para la diferenciación del tipo de derrame pleural.

Tabla 3: Clasificación de los derrames pleurales paraneumónicos propuesta por Light

Tabla 4: Clasificación y esquema de tratamiento de los DPPN y empiemas propuesta por Light

Tabla 5: Descripción de las variables de estudio

Tabla 6: Resultados de la analítica sanguínea

Tabla 7: Valores del análisis del LP en la muestra de pacientes

Tabla 8: Comparación de características epidemiológicas, clínicas, analíticas, terapéuticas y evolutivas en los dos grupos de paciente

Tabla 9: Comparación de los distintos biomarcadores entre los DPPN drenables y los no drenables

Tabla 10: Área bajo la curva de los diferentes parámetros del LP

11 FIGURAS

Figura 1: Representación gráfica de la pleura parietal, visceral y espacio pleural

Figura 2: Relación entre presiones hidrostáticas y oncóticas en la formación del líquido pleural.

Figura 3: Historia natural de la evolución del derrame pleural paraneumónico no tratado

Figura 4: Imágenes derrame pleural mediante radiografía convencional. Imagen a: borramiento del ángulo costofrénico lateral; Imagen b y c: menisco pleural; Imagen d: velamiento del hemitórax.

Figura 5: Imagen de derrame pleural mediante ecografía torácica

Figura 6: Metabolismo aerobio y anaerobio de la glucosa; NAD: NicotínAdenínDinucleótido

Figura 7: Diagrama de flujo de pacientes

Figura 8: Distribución de los pacientes por edad

Figura 9: Distribución de los pacientes por sexo

Figura 10: Distribución de los pacientes por distrito sanitario. DS: distrito sanitario

Figura 11: Distribución de la estancia en UCIP en días

Figura 12: Distribución de la estancia hospitalaria en días

Figura 13: Antecedentes personales de los pacientes

Figura 14: Síntomas de presentación del DPPN

Figura 15: Distribución de los pacientes según rangos de temperatura

Figura 16: Grado de dificultad respiratoria

Figura 17: Exámenes complementarios de laboratorio realizados a la muestra. V: Venosa.

LP: Líquido pleural

Figura 18: Pruebas de imagen realizadas a la muestra

Figura 19: Patrón radiológico en la radiografía de tórax expresado en porcentaje

Figura 20: Volumen de derrame en radiografía de tórax posteroanterior

Figura 21: Representación gráfica del aspecto macroscópico del LP expresado en porcentaje

Figura 22: Representación gráfica del tipo de derrame pleural según los criterios de Light expresado en porcentaje

Figura 23: Pruebas realizadas para el diagnóstico etiológico. AG Neumococo: Antígeno de *Streptococcus pneumoniae*. Sang: Sanguínea

Figura 24: Diagnóstico etiológico de los DPPN de nuestra serie

Figura 25: Gérmenes aislados según las pruebas microbiológicas

Figura 26: Antibioterapia administrada previa al ingreso en UCIP

Figura 27: Antibioterapia administrada a su ingreso en UCIP

Figura 28: Curva ROC de glucosa, lactato y LDH en líquido pleural

12 ANEXOS

Anexo I: Hoja de recogida de datos

HOJA RECOGIDA DATOS:

1. DATOS INGRESO:

- NHC:
- Nombre y apellidos:
- Fecha de nacimiento:
- Localidad:
- Fecha ingreso planta:
- Fecha ingreso UCIP:
- Fecha alta UCIP:
- Fecha alta planta:

2. ANTECEDENTES PERSONALES: SI/NO

Respiratorio/ Neurológico / Medicación en domicilio

3. CLÍNICA:

- Fiebre: SI/NO
- Tos: SI/NO
- Mucosidad: SI/NO
- Dificultad respiratoria: SI/NO
- Nauseas-vómitos: SI/NO
- Dolor abdominal: SI/NO
- Dolor costal: SI/NO
- Decaimiento: SI/NO

Días de síntomas previos a su ingreso:

Antibioterapia previa: SI/NO Cuál:

Días:

- Cultivo Líquido pleural: SI/NO Resultado:
- Antígeno Neumococo en Líquido pleural: SI/NO Resultado:
- Serología sanguínea: SI/NO Resultado:
- Diagnóstico etiológico:

9. EVOLUCIÓN:

- Éxito
- Traslado a otro hospital
- Curación o mejoría

Anexo 2: Aprobación comité de ética de la investigación de Cádiz



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

D. ª MONICA SALDAÑA VALDERAS COMO SECRETARIA DEL COMITÉ DE ETICA DE LA
INVESTIGACION DE CÁDIZ

HACE CONSTAR

Que en su reunión de fecha 30 de julio de 2015 se ha revisado y acordado dar el visto bueno al proyecto presentado por D. José Carlos Flores González titulado:

Utilidad del valor del lactato en el líquido pleural para el diagnóstico del derrame pleural complicado.

Y hace constar que el citado proyecto es viable y pertinente con lo que se considera la solicitud oportuna y financiable.

Que la capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Que con respecto a su vertiente ética el proyecto cumple los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el siguiente centro y por el siguiente investigador:

Centro	Investigador	Servicio
Hospital Puerta del Mar	D. José Carlos Flores González	UGC de Pediatría

Y para que así conste, firmo la presente en Cádiz a 3 de agosto de 2015



HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR
Avda. Ana de Vija, 21 - 11009 - CADIZ
Teléfono, 956 00 21 00
www.hupm.com

Anexo 3: Protocolo manejo DPPN UCI Pediátrica Hospital Universitario Puerta del Mar

PROTOCOLO MANEJO DEL DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO:

1. Definición:

El derrame pleural paraneumónico (DPPN) se define como la presencia de líquido en espacio pleural, de origen inflamatorio, asociado a una neumonía o absceso pulmonar.

2. Clasificación:

a) Según sus características:

- Derrame pleural **simple**: líquido libre y claro.
- Derrame pleural **complicado**: cambios en el líquido pleural debido a la invasión bacteriana. En la práctica clínica:

- Loculado: presencia de septos en el líquido pleural debido al acúmulo de fibrina. Detectado por ecografía.
- Empiema: pus en la cavidad pleural.

b) Según el tamaño:

- Pequeño: menor de 10 mm en la Radiografía de tórax decúbito lateral (DL) o menor de ¼ de hemitórax en la radiografía de tórax PA
- Moderado/Grande: mayor de 10 mm en la radiografía de tórax DL o mas de ¼ en la proyección PA.

3. Pruebas complementarias:

a) Imagen:

- Radiografía de tórax PA: a todos los pacientes en los que se sospeche DPPN. La radiografía de tórax lateral no es obligada salvo petición del radiólogo.

- Ecografía torácica: si DPPN moderado/grande (mayor de $\frac{1}{4}$ de hemitórax).

b) Laboratorio:

- Hemograma y bioquímica sanguínea: a todos los pacientes que precisen ingreso
- Coagulación: si precisa toracocentesis. No necesaria a todos los pacientes
- Gasometría venosa: No obligada, salvo dificultad respiratoria moderada.
- Toracocentesis diagnóstica (en UCIP): Si DPPN moderado/grande.
 - ABL (pH, lactato, glucosa). En jeringa heparinizada
 - Bioquímica del LP: jeringa normal.
 - 2 muestras para Microbiología. Jeringa normal.

c) Microbiología:

- Hemocultivo: a todos los pacientes que precisen ingreso
- Cultivo de líquido pleural: si toracocentesis
- Antígeno de neumococo en líquido pleural: si toracocentesis
- Tinción de Gram en líquido pleural: si toracocentesis

4. Criterios de alta:

- DPPN pequeño (inferior a $\frac{1}{4}$ de hemitórax en radiografía PA)
- Tolera antibiótico oral
- Posibilidad de seguimiento por su pediatra en 48h
- La familia comprende los signos de alarma
- No cumple ninguno de los criterios de ingreso

5. Criterios de Ingreso:

- DPPN moderado/grande (mayor de $\frac{1}{4}$ de hemitórax)
- Edad inferior a 6 meses
- Presencia de bacteriemia
- Compromiso respiratorio
- Falta de seguimiento ambulatorio

6. Antibioterapia:

- De elección: Ampicilina iv: 300 mg/kg/día cada 6h (max 12g/día) o Penicilina G sódica iv: 300000-400000 UI/kg/día cada 4h
- Alternativa o si mala evolución: Cefotaxima 150-200 mg/kg/día

7. Toracocentesis diagnóstica (En UCIP):

a) Indicaciones:

- DPPN moderado/grande
- Fiebre persistente a pesar de 72h de tratamiento antibiótico adecuado
- Sospecha de etiología distinta a la bacteriana

b) Material:

- Catéter de drenaje torácico 8F o trocar
- Aguja heparinizada (para gasometría)
- Aguja normal de 5ml (para resto de muestras)
- 1 tubo de bioquímica
- 2 tubos de microbiología

Toracocentesis evacuadora: 10-20 ml/kg. Sólo indicada si:

- pH >7 y Glucosa > 40 mg/dl en LP
- Ausencia de septos en ecografía

8. Drenaje torácico:

a) Indicaciones:

- Derrame pleural grande con compromiso respiratorio asociado
- DPPN complicado (septos o loculaciones)
- Líquido pleural fibrinopurulento: pH < 7; Glucosa < 40 mg/dl.
- Valorar en ausencia de mejoría tras 72h de tratamiento antibiótico adecuado

b) Material:

- Catéter de drenaje pleural 8-12F
- Sistema Pleur-evac ®

* Realizar control radiológico tras su colocación

* Retirar cuando drena menos de 1ml/kg/día o 10-15ml/día

9. Fibrinolíticos:

- Indicado en DPPN loculado /empiema (presencia de pus)

- Fármaco: Urokinasa 40000 UI en 40 ml SSF en >1 año, o 10000 UI en 10ml de SSF en < 1 año

- Pauta: Dos veces al día (6 dosis). Se puede dar dosis adicionales si no respuesta.

- Técnica: a través de tubo de drenaje (pigtail o pequeño calibre) previa bupivacaína 0,25% 5ml intrapleural, dejar pinzado durante 4 horas y después conectar drenaje a aspiración. Realizar cambios posturales durante la permanencia del fibrinolítico en el espacio pleural.

- Contraindicaciones: Fístula broncopleural o neumotórax.

10. Videotoracoscopia:

Valorarlo en aquellas situaciones en las que falla la terapia fibrinolítica:

- Ausencia de respuesta a tratamiento médico inicial: ATB, tubo de drenaje y fibrinolíticos 3-4 días.

- Persistencia de sepsis de origen pleural a pesar de tubo de drenaje y ATB

- Desarrollo de fibrosis pulmonar

- Fístula broncopleural y pionemotórax

ESQUEMA MANEJO DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO:

