

FIBRINOLISIS INTRAPLEURAL: INDICACIONES Y PROCEDIMIENTOS

D. León Medina, S. García Barajas

Unidad de Cirugía Torácica. Hospital Universitario "Infanta Cristina". Badajoz.

INTRODUCCIÓN

En el planteamiento terapéutico de los derrames pleurales paraneumónicos complicados, empiemas y hemotórax, la colocación de drenajes torácicos de gran calibre (24-28 F) sigue siendo la opción más empleada, oscilando su tasa de éxito entre el 18 y el 91%^{1,3} según las distintas series. El fracaso de estos drenajes se debe fundamentalmente a la septación o loculación de la colección pleural y se sigue habitualmente de un tratamiento quirúrgico más agresivo (toracostomía, videotoracoscopia, toracotomía o decorticación pleural).

En la actualidad, cada vez son más los autores que han comunicado su experiencia y resultados en el tratamiento de este tipo de derrames con el empleo de fibrinolíticos a través de drenajes de pequeño y grueso calibre⁴.

TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

El tratamiento habitual del empiema o del derrame pleural paraneumónico complicado incluye, además del tratamiento antibiótico, la colocación de uno o varios tubos de drenaje torácico. A pesar de estas medidas, no se consigue un adecuado drenaje de la cavidad pleural en un 35-75% de los casos^{5,6}, principalmente por la existencia de loculaciones pleurales.

En los últimos años se ha optado por un tratamiento menos agresivo para resolver estos casos consistente en la utilización de agentes fibrinolíticos a través de los tubos de drenaje.

Ya en 1984 Van Sonnenberg⁷ comunicó el uso de catéteres de pequeño calibre en el drenaje de colecciones empiematosas en las cuales había fracasado el tratamiento con tubo torácico convencional. Según diversos autores^{7,8}, el uso de estos catéteres de 10-14 F tiene una

eficacia que oscila entre el 2 y el 92%, siendo sus fracasos debidos habitualmente a la naturaleza viscosa y/o coagulada del líquido pleural y a la formación de septos. Estos procedimientos tienden a ser largos en el tiempo y, a menudo, requieren una semana o más de drenaje (7-45 días).

Con la idea de que estos septos de fibrina se podrían destruir con agentes fibrinolíticos, Moulton et al⁹, en 1989, utilizan la urocinasa para tratar colecciones pleurales empiematosas y en hemotórax, consiguiendo resultados satisfactorios en el 100% de los casos.

Sin embargo, el uso de fibrinolíticos (estreptocinasa) en el tratamiento del hemotórax y los empiemas loculados ya había sido comunicado por Tillet¹⁰ por primera vez en 1949. Pero el entusiasmo inicial descrito por esta técnica se desvaneció debido a la comunicación de reacciones alérgicas (probablemente debido a las impurezas que contenía la sustancia), apareciendo más tarde alguna publicación a finales de los años setenta describiendo su utilización^{11,12} y, más recientemente, por otros autores^{13,14} con buena aceptación (probablemente tras ser purificada dicha sustancia).

En 1973, Dubois et al¹⁵ describieron el uso de urocinasa en el drenaje de un hemotórax a través de un tubo de drenaje convencional con buenos resultados. Posteriormente, en 1987, Vogelzang et al¹⁶ comunicaron con éxito el drenaje de dos hematomas extravasculares infectados, insertando un catéter de 12-14 F e instilaciones sucesivas de urocinasa a su través.

Más tarde en otros trabajos publicados^{9,17,18} se consiguen éxitos entre el 90 y el 100% de los casos en el tratamiento de los derrames pleurales multiloculados y hemotórax, con la instilación intracavitaria de urocinasa a través de catéteres percutáneos colocados bajo control radioscópico.

La estreptocinasa es una enzima proteolítica purificada derivada de una proteína bacteriana del estrepto-

Recibido: 27 de febrero de 2006. Aceptado: 9 de junio de 2006.

Correspondencia:
Daniel León Medina
Castillo de Olivenza, 8
06006 Badajoz
dleonm2004@telefonica.net

coco beta-hemolítico del grupo C. Actúa formando un complejo con el plasminógeno, lo que convierte otras moléculas de plasminógeno circulante en plasmina. La plasmina es una enzima proteolítica no específica capaz de degradar el fibrinógeno y los coágulos de fibrina, disminuyendo el número de tabiques pleurales¹⁹.

La urocinasa es un activador del plasminógeno, que lo convierte en plasmina, por lo tanto tampoco es específico para actuar sobre la fibrina. La destrucción de los septos facilita el drenaje del derrame pleural.

Aunque algunos autores han planteado que estas sustancias también podrían actuar disminuyendo la viscosidad del líquido pleural, parece que este mecanismo no es relevante²⁰. Así mismo no se ha confirmado la hipótesis de que pudieran actuar rompiendo las adhesiones por efecto del volumen de líquido introducido en el espacio pleural²¹.

No existe acuerdo unánime y claro sobre cuales son las dosis de fibrinolítico más adecuadas o precisas. En todos los trabajos publicados hasta la actualidad, las dosis empleadas eran empíricas. La dosificación más utilizada de estreptocinasa es 250.000 U y de urocinasa 100.000 U, diluidas en 100 ml de suero salino.

Posteriormente a la introducción de los fibrinolíticos, el tubo de tórax se pinza durante 1-12 horas (habitualmente 2-4 horas). Aunque algunos autores repiten el tratamiento 2-3 veces al día, la mayoría de ellos lo realizan diariamente hasta que se produce una importante mejoría en la radiografía de tórax y el drenaje es inferior a 50 ml/día.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO Y FACTORES PREDICTIVOS DE SU EFICACIA

Los estudios iniciales publicados eran no aleatorizados, sin grupo control y en muchos de ellos el número de pacientes era escaso. En la tabla 1 se recogen los principales estudios de estreptocinasa o urocinasa en pacientes con derrame pleural paraneumónico o empiema no tuberculoso. La comparación entre los distintos estudios es compleja por la variabilidad en la técnica utilizada: calibre del tubo de drenaje, dosis y tipo de fibrinolítico, unanimidad a la hora de clasificar las características del líquido pleural e indicadores de la respuesta.

En los últimos años se han publicado varios estudios aleatorizados y/o controlados que demuestran una eficacia del 44% al 92% (Tabla 2). Existen estudios en los que se comparan la utilización de estreptocinasa con el drenaje con tubo de tórax^{22,23} pero no se han demostrado diferencias en la duración de la hospitalización ni en la mortalidad, aunque el tamaño de la muestra no fue representativo. En otros se compara de forma aleatorizada la utilización de estreptocinasa²⁴ o urocinasa²¹ con la instilación de la misma cantidad de suero fisiológico, encontrándose mejores resultados en los pacientes tratados con

fibrinolíticos, donde se demostró mayor aclaración radiológica y menor requerimiento de intervenciones quirúrgicas. En algunos de ellos se describe menor estancia hospitalaria en el grupo de la urocinasa²¹ y en otros no se observan diferencias entre los dos grupos²⁴.

Bouros et al²⁵ realizaron un estudio aleatorizado y doble ciego comparando los resultados de la utilización de la estreptocinasa o urocinasa en 50 pacientes distribuidos en dos grupos de 25, sin encontrarse diferencias en la eficacia ni en ninguno de los parámetros estudiados.

Existen también estudios que comparan la eficacia del tratamiento con estreptocinasa o con videotoracoscopia²⁶ observándose mayor eficacia y menor tiempo de hospitalización en el grupo tratado con videotoracoscopia, pero ha de tenerse en cuenta el pequeño tamaño muestral (11 y 9 pacientes).

Otro punto de interés a tener en cuenta es el referente a los factores predictivos de la eficacia del tratamiento con fibrinolíticos. Dicha eficacia está determinada, en gran parte, por las características del derrame pleural⁴¹ (cuantía, purulento o no, libre o loculado...). La instauración precoz del tratamiento favorece por el mismo motivo su eficacia^{21,24}, ya que es más fácil la destrucción de los tabiques de fibrina inicialmente que cuando se han depositado cantidades importantes de colágeno.

Otro factor determinante de la eficacia del tratamiento es una correcta colocación del tubo de drenaje, por lo que muchos autores abogan por utilizar guía con alguna técnica de imagen (ecografía, tomografía axial computarizada)^{27,28}.

EFEITOS SECUNDARIOS

Las reacciones adversas son verdaderamente poco frecuentes y aunque en teoría podría incrementarse el riesgo de hemorragia por actuación sobre el fibrinógeno circulante, no se han demostrado efectos medibles a nivel sistémico^{29,30,44}. Esto es explicable teniendo en cuenta las pequeñas dosis utilizadas en relación a las que se utilizan en los tratamientos intravasculares y la escasa absorción pleural.

Se han descrito casos de hematuria, hemorragia digestiva o pulmonar pero en pacientes donde se habían utilizado dosis muy superiores a las habituales³¹. También se han observado anecdóticos casos de recurrencia de sangrado en pacientes con cirugía cardíaca³² reciente, hemotórax o fracturas costales recientes³³, aunque utilizado dos o tres días tras el traumatismo o la cirugía no se han observado complicaciones hemorrágicas²⁷.

Se han descrito casos de aparición de fiebre elevada con la utilización de estreptocinasa, lo cual puede estar en relación tanto con proteínas contaminantes como con la propia estreptocinasa, que es un compuesto antigénico. Actualmente por utilización de técnicas de mayor

TABLA 1
ESTUDIOS NO CONTROLADOS SOBRE FIBRINOLÍTICOS EN DERRAMES PLEURALES

| Referencia | Pacientes | Pauta fibrinolítico | Eficacia | Complicaciones |
|-------------------------------------|----------------------------|--|----------------------------|---|
| Berg, 1977 ¹² | 12 empiemas | EC. 250.000U en 100ml salino/24 h. Pinzar 4 h. 2-12 instilaciones. | 83% | Fiebre (n=1) Disminución hemoglobina (n=1) |
| Moulton, 1989 ⁹ | 8 G o cultivo + 3 pH <7 | UC. 83.000 U en 83 cc salino. 3 dosis horarias/día. Pinzar 1-2 h. | 92% | No |
| Aye, 1991 ³⁷ | 11 empiemas | EC. 250.000 U en 100 cc salino/24 h Pinzar 4 h. 1-4 instilaciones (media 2.1) | 91% | Fiebre (n=3) |
| Alfageme, 1992 ¹⁴ | 11 empiemas | EC. 250.000 U en 100 cc salino/24 h. Pinzar 4 h. 1-8 instilaciones (media 3.6) | 83% | Fiebre (n=8) |
| Henke, 1992 ¹³ | 7 PNMC 12 PNMC | EC. 250.000 U en 30-60 cc salino/24 h. Pinzar 2 h. 1-7 instilaciones (media 2.8) | 75% | No |
| Bouros, 1994 ⁴⁵ | 15 PNMC | EC. 250.000 U en 100cc salino/24 h. Pinzar 3 h. 3-10 instilaciones (media 6) | 95% | Fiebre (n=1) |
| Robinson, 1994 ⁴⁶ | 5 empiemas 8 PNMC | UC. 100.000 U en 100 cc salino/24 h. Pinzar 6-12 h. 1-14 instilaciones (media 6.8) | 80% | No |
| Taylor, 1994 ⁴⁷ | 2 empiemas 11 empiemas | EC. 250.000 U en 100 cc salino/24 h. Pinzar 4 h. 2-6 instilaciones (media 3.4) | 73% | No |
| Casanova, 1995 ⁴ | 9 empiemas 3 PNMC | UC. 100.000 U en 100 cc salino. 3 dosis/24h Pinzar 1h. 3-12 instilaciones (media 3.7) | 92% | No |
| Bouros, 1996 ⁴⁸ | 13 PNMC 7 empiemas | UC. 50.000 U en 100 cc salino/24 h. Pinzar 3 h. 3-7 instilaciones (media 5) | 95% | No |
| Jerges, 1996 ³⁶ (n=2) | 30 empiemas | EC. 250.000 U en 100 cc salino/24 h. Pinzar 4 h. 2-10 instilaciones (media 5.1) | 93% | Desorientación transitoria Dolor torácico pleurítico (n=3) |
| Laisaar, 1996 ⁴⁹ | 22 empiemas 2 PNMC | EC. 250.000 U en 100 cc salino/24 h. Pinzar 3 h. 2-8 instilaciones (media 3.7) | 65% | Fiebre Dolor torácico |
| Park, 1996 ⁵⁰ | 10 empiemas | UC. 83.000 U en 83 cc salino. 3 dosis horarias/día. Pinzar 1-2 h. 3-36 instilaciones (media 15) | 90% | No |
| Roupie, 1996 ²⁸ | 16 empiemas | EC. 250.000 U en 30-50 cc salino/24 h. Pinzar 2 h. 1-3 instilaciones (media 2) | 88% | Fiebre (n=1) |
| Temes, 1996 ³³ | 19 empiemas 7 empiemas | EC. 100.000 U en 100 cc salino/24 h. Pinzar 4 h. UC. 100.000 U en 100 cc salino/24 h. Pinzar 4 h. | Completo 62% Parcial 8% | Hemorragia (n=1) |

EC: estreptocinasa; UC: urocinasa; h: hora; PNMC: paraneumónico complicado

depuración estas reacciones son muy poco frecuentes. La urocinasa no es antigénica pero puede estimular a mastocitos y basófilos con liberación de histamina y serotonina.

Algún autor³⁴ describe la aparición de insuficiencia respiratoria tras utilización de fibrinolíticos (estreptocinasa o urocinasa), lo que podría ser resultado de la acción directa sobre la circulación pulmonar de los productos de la fibrinólisis, desarrollando un edema pulmonar. También hay un caso³⁵ publicado de fibrilación ventricular tras instilación de 100.000 U de urocinasa. En ocasiones puede haber dolor torácico pleurítico, o signos neurológicos transitorios³⁶.

CONTRAINDICACIONES

Es difícil establecer una norma pues varían entre los diferentes autores. Algunos³⁷ aconsejan evitar su uso en

pacientes con sospecha de hipersensibilidad a la estreptocinasa, fístula broncopleural, fibrotórax, empiema de gran cuantía con pulmón atrapado, presencia de múltiples lóbulos separados, postneumectomía o hemorragia intrapleurar reciente (menos de tres días)³⁸. La presencia de una fístula broncopleural podría producir neumonitis en el pulmón contralateral y mayor absorción sistémica, sin embargo ha habido casos en los que se utilizó dos días tras el cierre de fístulas²⁷ o tras cirugía pulmonar sin complicaciones.

Algunos autores consideran contraindicaciones los antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico agudo, cirugía o traumatismo craneal en las dos semanas previas, neoplasias intracraneales o cirugía torácica o abdominal reciente. Sin embargo, estas contraindicaciones serían más bien para la utilización sistémica de los fibrinolíticos, pero instilados en cavidad pleural la absorción es mínima y no parece que presente un riesgo aumentado su uso en pacientes con dichas patologías.

TABLA 2
ESTUDIOS CONTROLADOS SOBRE FIBRINOLÍTICOS EN DERRAMES PLEURALES INFECCIOSOS

| Referencia | Diseño | Grupo experimental | Grupo control | Pauta fibrinolítico | Resultados | Complic. | |
|-------------------------------------|-----------------------------|--|--|--|---------------------|----------|-------|
| Chin, 1997 ²² | Secuencial | Estreptocinasa 17 empiemas 6 PNMC | Tubo drenaje 23 empiemas 6 PNMC | EC. 250.000 U en 100 salino/24 h. Pinzar 4 h. 1-10 instilaciones (media 5) | Días ingreso | 22 | 21 |
| | | | | | Cirugía | 22% | 14% |
| | | | | | LP drenado (l) | 2 | 1 |
| | | | | | Mortalidad | 9% | 24% |
| | | | | | Eficacia | 70% | 66% |
| Bouros, 1997 ²⁵ (n=7) | Aleatorizado Doble ciego | Estreptocinasa 20 PNMC 5 empiemas | Urocinasa 19 PNMC 6 empiemas | EC. 250.000 U vs UC. 100.000 U en 100 cc salino/24h Pinzar 3 h. | Días ingreso | 6 | 5,9 |
| | | | | | LP/24h (ml) | 380 | 421 |
| | | | | | LP total (ml) | 1.596 | 1.510 |
| | | | | | Mejoría radiológica | 2,5 | 2,7 |
| | | | | | Eficacia | 92% | 92% |
| | | | | | Coste | 122\$ | 212\$ |
| Davies, 1997 ²⁴ | Aleatorizado | Estreptocinasa 7 empiemas 5 PNMC | Control-salino 4 empiemas 8 PNMC | EC. 250.000 U en 20 cc salino/24 h. Pinzar 2 h. 3 instilaciones Control: 20 cc salino, 3 días | Días ingreso | 16 | 13 |
| | | | | | Días drenaje | 9 | 9 |
| | | | | | LP días 2-5 | 391 | 124 |
| | | | | | LP total (ml) | 2.564 | 1.059 |
| | | | | | Mejoría radiológica | 6 | 3,4 |
| | | | | | Cirugía | 0% | 23% |
| Wait, 1997 ²⁶ | Aleatorizado | Estreptocinasa 9 loculado o pH < 7,2 | VDT 11 loculado o pH < 7,2 | EC. 250.000 U en 100 cc salino/24 h. Pinzar 4 h. 3 instilaciones | Días ingreso | 12,8 | 8,7 |
| | | | | | Días drenaje | 9,8 | 5,8 |
| | | | | | Mortalidad | 9% | 11% |
| | | | | | Complic. | 9% | 0% |
| | | | | | Eficacia | 44% | 91% |
| | | | | | Coste | 24\$ | 17\$ |
| Bouros, 1999 ²¹ | Aleatoriz. Doble ciego | Urocinasa 11 PNMC 4 empiemas | Control-salino 10 PNMC 6 empiemas | UC. 100.000 U en 100 cc salino/24 h. Pinzar 3 h. Control: salino 100 cc/24 h 3 instilaciones | Días ingreso | 13 | 18 |
| | | | | | Días drenaje | 8 | 12 |
| | | | | | LP 3 días (ml) | 970 | 280 |
| | | | | | Mejoría radiológica | 2,7 | 1,2 |
| | | | | | Cirugía | 13,5% | 37,5% |
| | | | | | Eficacia | 86,5% | 25% |
| Lim, 1999 ²³ | No Aleatorizado | A) EC. 17 empiemas 6 PNMC B) EC+cirugía 24 empiemas 6 PNMC | C) Tubo drenaje 23 empiemas 6 PNMC | EC. 250.000 U en 100 cc salino/24 h. Pinzar 4 h. | Días ingreso | 22,2 | 15,1 |
| | | | | | Mortalidad | 9% | 3% |
| | | | | | | 24% | |
| | | | | | | | |

EC: estreptocinasa; UC: urocinasa; h: hora; PNMC: paraneumónico complicado; LP: líquido pleural; VDT: videotoroscopia; Complic.: complicaciones

CONCLUSIONES Y ACTITUD PRÁCTICA

Los estudios publicados encuentran gran eficacia y mínimos efectos secundarios en la utilización de agentes fibrinolíticos en determinados derrames pleurales. La instilación de estos agentes dentro del espacio pleural está indicada en situaciones en que hay un derrame multiloculado, sea de origen hemático, purulento o paraneumónico complicado^{39,40,42,43}, pero con gran diferencia es éste último el que plantea más problemas en la práctica clínica por su frecuencia y por la necesidad de actuar precozmente sobre él.

Además de los criterios clínico-radiológicos, se manejan los valores de glucosa y pH en el líquido pleural como orientativos sobre la conducta a seguir en pacientes con derrame paraneumónico complicado:

1. Toracocentesis, con estudios microbiológicos y bioquímicos, incluyendo determinación de glucosa y pH.

1.1. Si la glucosa es mayor de 40 mg/dl y el pH mayor de 7.20, la mejor opción será el tratamiento médico, con observación cuidadosa de la evolución del paciente.

- 1.2. Si la glucosa es inferior a 40 mg/dl y el pH pleural oscila entre 7 y 7.20, se deberá repetir la toracocentesis 24-48 horas después, haciendo nuevas determinaciones en el líquido pleural y procediendo en consecuencia.
- 1.3. Si la toracocentesis muestra pus franco o el pH es inferior a 7, la mejor opción sería la colocación de un drenaje guiado por ecografía pleural o tomografía axial computerizada. Si se observan multiloculaciones lo más adecuado sería instilar a través de dicho drenaje agentes fibrinolíticos.

2. En caso de que se indique la instilación de agentes fibrinolíticos, las dos alternativas básicas serían la estreptocinasa y la urocinasa. Si bien la primera es menos costosa en principio (a dosis de 250.000 UI/día), tiene el problema de que es antigénica (lo que podría provocar problemas en el caso de uso repetido), y la tendencia más reciente se orienta al uso de urocinasa, por su mayor facilidad de manejo y probada eficacia si se aplica precozmente. Aunque las dosis pueden variar, habitualmente se instila urocinasa a dosis de 100.000 UI repetidas varias veces al día, dependiendo de la respuesta de los pacientes. Tras la instilación se pinza el tubo de tórax durante 1-12 horas (habitualmente 2-4 horas). En casos muy complicados es preferible aplicarla cada 2 horas, pero en otros muchos es suficiente con una dosis de 100.000 UI dos o tres veces al día.

3. Control del tratamiento

- 3.1. Si bien hay varios trabajos que indican que no hay repercusiones sistémicas significativas de la instilación intrapleural de agentes fibrinolíticos, es muy conveniente hacer un estudio de coagulación sanguínea previo al comienzo del tratamiento.
- 3.2. Más que la cantidad de líquido pleural drenado tras la instilación de fibrinolíticos, hay que tener en cuenta la respuesta radiológica y ésta suele estar relacionada con la demora en iniciar el tratamiento. La causa radica en que los enlaces que constituyen la molécula de fibrina se van haciendo más consistentes (y por tanto más resistentes a cualquier acción enzimática) a medida que transcurren los días.
- 3.3. Con objeto de individualizar la dosis de fibrinolíticos necesaria y de monitorizar el grado de respuesta, algunos autores proponen la determinación seriada de los niveles de dímero-D en el líquido pleural, antes y después de instilar el agente fibrinolítico¹⁸. El dímero-D es un producto específico de la degradación de la fibrina, y en la actualidad existen en el mercado varios kits que determinan su medición rápida en sangre, y cuando se aplica eficazmente un fibrinolítico intrapleural estas cifras pueden superar los 150 mg/l.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wehr CJ, Adkins RB. Empyema thoracis: a ten-year experience. *South Med J* 1986; 79: 171-176.
2. Lemmer JH, Botham MJ, Omnger MB. Modern management of adult thoracic empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 90: 849-855.
3. Mandal AK, Thadepall H. Treatment of spontaneous bacterial empyema thoracis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 414-418.
4. Casanova J, Izquierdo JM, Pac J, Mariñan M, Rojo R, Rumbero JC et al. Utilidad de la urocinasa en derrames pleurales multiloculados. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 51-55.
5. Matsumoto AH. Image-guided drainage of complicated pleural effusions and adjunctive use of intrapleural urokinase. What would Hippocrates think? *Chest* 1995; 108: 1190-1191.
6. Varkey B, Rose HD, Kutty GPK, Politis J. Empyema thoracis during a ten-year period. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1171-1176.
7. Van Sonnenberg E, Nakamoto SK, Mueller PR, Casola G, Neff CC, Friedman PJ et al. CT-and ultrasound-guided catheter drainage of empyemas after chest-tube failure. *Radiology* 1984; 151: 349-353.
8. Silverman SG, Mueller PR, Saini S, Hahn PF, Simeone JF, Forman BH et al. Thoracic empyema: management with image-guided catheter drainage. *Radiology* 1988; 169: 5-9.
9. Moulton JS, Moor PT, Mencini RA. Treatment of loculated pleural effusions with transcatheter intracavitary urokinase. *AJR* 1989; 153: 941-945.
10. Tillet WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949; 23: 173-179.
11. Sherry S, Tillet WS, Read CT. The use of streptokinase-streptodornase in the treatment of hemothorax. *J Thorac Surg* 1950; 20: 393-419.
12. Berg NP, Ekroth R, Larsson S, Nagy P. Intrapleural streptokinase in the treatment of hemothorax and empyema. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 11: 265-268.
13. Henke C, Leathertman J. Intrapleurally administered streptokinase in the treatment of acute loculated nonpurulent parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 680-684.
14. Alfageme I, Moreno L, Muñoz E, Umbría S, Peña N. Uso de la estreptocinasa intrapleural en el tratamiento de empiemas y derrames pleurales paraneumónicos complicados. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 12-15.
15. Dubois R, Drieu C, Dubois C, Toulemonde F. Décaillotage pleural par l'urokinase. *Extrait des Annales de l'anesthesiologie française* 1973; 14: 293-296.
16. Vogelzang RL, Tobin RS, Burstein S, Amscheutz SL, Marzano M, Kozlowski JM. Transcatheter intracavitary fibrinolysis of infected extravascular hematomas. *AJR* 1987; 148: 378-380.
17. Lee KS, Im I-G, Hwang SH, Bae WK, Lee BH. Treatment of thoracic multiloculated empyemas with intracavitary urokinase: a prospective study. *Radiology* 1991; 179: 771-775.
18. De Gregorio MA, Alfonso ER, Fernández JA, Villavieja JL, Ariño I, Duque F et al. Tratamiento de los derrames pleurales loculados con uroquinasa intrapleural transcáteter. Estudio preliminar. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 229-231.
19. Strange C, Allen MA, Harley R, Lazarchick J, Sahn S. Intrapleural streptokinase in experimental empyema. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 962-966.

20. Gleeson FV, Davies RJO. Fibrinolytic treatment of pleural infection. *Clin Radiol* 1998; 53: 62-629.
21. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, Chalkiadakis G, Drositis J, Siafakas NM. Intrapleural streptokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 37-42.
22. Chin NK, Lim TK. Controlled trial of intrapleural streptokinase in the treatment of pleural empyema and complicated parapneumonic effusions. *Chest* 1997; 111: 275-279.
23. Lim TK, Chin NK. Empirical treatment with fibrinolysis and early surgery reduces the duration of hospitalization in pleural sepsis. *Eur Respir J* 1999; 13: 514-518.
24. Davies RJO, Traill ZC, Gleeson FV. Randomized controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997; 52: 416-421.
25. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, Chalkiadakis G, Panagou P, Siafakas NM. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions. A prospective double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 291-295.
26. Wait MA, Sharma S, Hohn J, Nogare AD. A randomized trial of empyema therapy. *Chest* 1997; 111: 1548-1551.
27. Moulton JS, Benkert RE, Weisiger KH, Chambers JA. Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase. *Chest* 1995; 108: 1252-1259.
28. Roupie E, Bouabdallah K, Delclaux C, Brun-Buisson C, Lemaire F, Vasile N, et al. Intrapleural administration of streptokinase in complicated purulent pleural effusion : a CT-guided strategy. *Int Care Med* 1996; 22: 1351-1353.
29. Berglin E, Ekroth R, Teger-Nilsson AC, William-Olsson G. Intrapleural instillation of streptokinase: effects on systemic fibrinolysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 29: 124-126.
30. Davies CWH, Lok S, Davies RJO. The systemic fibrinolytic activity of intrapleural streptokinase. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 328-330.
31. Goodley PJ, Bell RC. Major hemorrhage following administration of intrapleural streptokinase. *Chest* 1994; 86: 486-487.
32. Porter J, Banning AP. Intrapleural streptokinase. *Thorax* 1998; 53: 721-722.
33. Temes RT, Follis F, Kessler RM, Pett SB, Wernly JA. Intrapleural fibrinolytic in management of empyema thoracis. *Chest* 1996; 110: 102-106.
34. Frye MD, Jarratt M, Sahn S. Acute hypoxemic respiratory failure following intrapleural thrombolytic therapy for hemothorax. *Chest* 1994; 105: 1595-1596.
35. Alfageme I, Vázquez R. Ventricular fibrillation after intrapleural urokinase. *Intensive Care Med* 1997; 23: 352.
36. Jerjes-Sánchez C, Ramírez-Rivera A, Elizalde JJ, Delgado R, Cicero R, Ibarra-Pérez C, et al. Intrapleural fibrinolysis with streptokinase as an adjunctive treatment in hemothorax and empyema. *Chest* 1996; 109: 1514-1519.
37. Aye RW, Froese DP, Hill LD. Use of streptokinase in empyema and hemothorax. *Am J Surg* 1991; 161: 560-562.
38. Moulton JS, Moore PT, Mencini RA. Treatment of loculated pleural effusions with transcatheter intracavitary urokinase. *AJR* 1989; 153: 941-945.
39. Basili A, Boullosa-Seoane E, Domínguez Viguera L, Certo A, Mundo E, García-Medina J, Casa-Rivas M. Intrapleural fibrinolysis in the management of empyemas and hemothoraces. Our experience. *Radiol Med (Torino)* 2003 Jan-Feb; 105 (1-2): 12-6.
40. Ozcelik C, Inci I, Nizam O, Onat S. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated postpneumonic pediatric empyemas. *Ann Thorac Surg*. 2003 Dec; 76 (6): 1849-53.
41. Khan N, Mian I, Javed A, Wazir S, Yousaf M. Efficacy, safety and tolerability of streptokinase in multiloculated empyema. *J Ayub Med Coll Abbottab.* 2003 Oct-Dec; 15 (4): 20-2.
42. Kemper P, Kohler D. Current value of intrapleural fibrinolysis in the treatment of exudative fibrinous pleural effusions in pleural empyema and hemothorax. *Pneumologie*. 1999 Aug; 53 (8): 373-84.
43. Sahn SA. Use of fibrinolytic agents in the management of complicated parapneumonic effusions and empyemas. *Thorax*. 1998 Aug; 53 Suppl 2: S65-72. Review.
44. Davies CW, Lok S, Davies RJ. The systemic fibrinolytic activity of intrapleural streptokinase. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan; 157 (1): 328-30.
45. Bouros D, Chiza S, Panagou P, Drositis J, Siafakas N. Role of streptokinase in the treatment of acute loculated parapneumonic pleural effusions and empyema. *Thorax* 1994; 49: 852-855.
46. Robinson LA, Moulton AL, Fleming WH, Alonso A, Galbraith TA. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated thoracic empyemas. *Ann Torca Sur* 1994; 5: 803-814.
47. Taylor RFH, Rubens MB, Pearson MC, Barnes NC. Intrapleural streptokinase in the management of empyema. *Thorax* 1994; 49: 856-859.
48. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, Chalkiadakis G, Panagou P, Siafakas NM. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions. A prospective, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 291-295.
49. Laisaar T, Püttsepp E, Laisaar V. Early administration of intrapleural streptokinase in the treatment of multiloculated pleural effusions and pleural empyemas. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44: 252-256.
50. Park CS, Chung WM, Lim MK, Cho CH, Suh CH, Chung WK. Transcatheter instillation of urokinase into loculated pleural effusion. *AJR* 1996; 167: 649-652.