

## Eficacia de la estreptocinasa en el tratamiento del empiema

En los enfermos con empiema la administración de estreptocinasa intrapleural comparada con placebo no disminuye la necesidad de cirugía, ni la estancia hospitalaria y se asocia a mayores efectos adversos.

*In patients with empyema intrapleural streptokinase versus placebo does not reduce the rate of surgery, neither the hospital length of stay, and increases the risk of adverse effects.*

**Artículo:** Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, et al. for the First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med.* 2005;352:865-74.

**Antecedentes:** el tratamiento de los enfermos con empiema se basa en el uso de antibióticos y en el drenaje pleural. Ensayos clínicos con pequeño tamaño muestral han sugerido que el empleo de estreptocinasa intrapleural puede disminuir la necesidad de intervención quirúrgica para conseguir un drenaje adecuado del empiema<sup>1</sup>. Estos posibles efectos beneficiosos han sido recogidos en las actuales guías de práctica clínica para el tratamiento de los derrames paraneumónicos<sup>2</sup>. Sin embargo, hasta ahora no se ha realizado un ensayo clínico de tamaño muestral suficiente para valorar el efecto de la estreptocinasa intrapleural sobre desenlaces clínicamente significativos.

**Objetivo:** definir el papel de la estreptocinasa intrapleural en el manejo de la infección pleural, considerando su efecto sobre la mortalidad, y sobre la necesidad de drenaje quirúrgico.

**Diseño:** ensayo clínico con asignación aleatoria.

**Lugar:** cincuenta y dos centros de Reino Unido. Dieciocho tenían servicio de cirugía torácica.

\*Esta sección está financiada con la ayuda ISCH-FIS 02/8115.

**Período de estudio:** junio de 1999 a diciembre de 2002.

**Pacientes:** (tabla 1 y figura 1):

**Criterios de inclusión:** pacientes con evidencia de infección y líquido pleural purulento o con cultivo positivo o con bacterias en la tinción de Gram o con un pH < 7,20.

**Criterios de exclusión:** 1. Edad < 18 años. 2. Enfermedad con supervivencia estimada < 3 meses. 3. Fibrinólisis previa como tratamiento del mismo empiema. 4. Toracoscopia, toracotomía, decorticación o drenaje quirúrgico abierto como tratamiento del mismo empiema. 5. Sensibilidad conocida a la estreptocinasa. 6. Hemorragia grave o accidente cerebrovascular coincidentes. 7. Cirugía en los 5 días anteriores. 8. Neumonectomía previa en el mismo sitio que el derrame pleural. 9. Derrame pleural con criterios de malignidad. 10. Embarazo o lactancia.

**Intervenciones que se comparan:**

**Grupo estreptocinasa:** 250.000 UI diluidas en 30 ml de solución salina isotónica introducidas por el tubo pleural cada 12 horas hasta 6 dosis.

**Grupo placebo:** 30 ml de solución de placebo con similares características.

Todos los pacientes recibieron antibióticos según el criterio de los médicos que les atendían y un tubo de drenaje pleural.

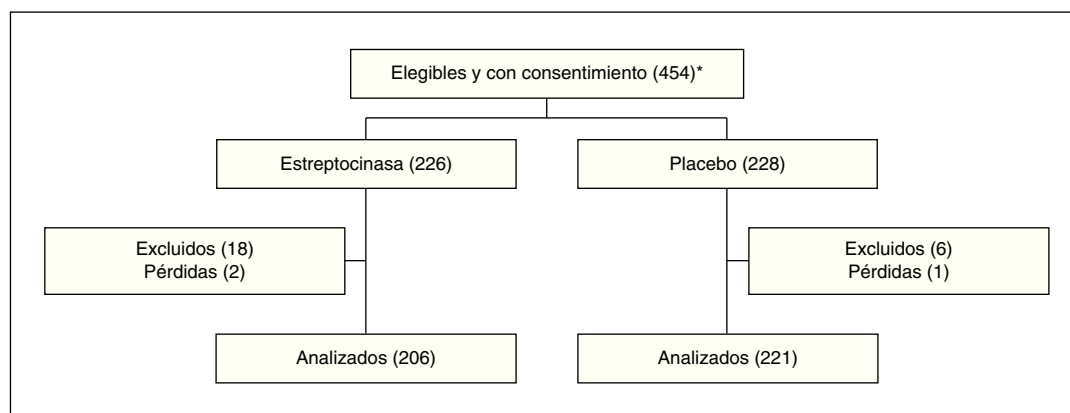
**Asignación aleatoria:** oculta.

**Enmascaramiento:** sí.

Tabla 1: Características generales

|   | Estreptocinasa<br>n = 208 | Placebo<br>n = 222 |
|---|---------------------------|--------------------|
| Sexo, varón (%)   | 67                        | 72                 |
| Edad, años, media   | 60                        | 61                 |
| Duración de los síntomas antes de la randomización, días, mediana           | 14                        | 15                 |
| Porcentaje de hemotórax opacificado en la radiografía de tórax (%), mediana | 40                        | 35                 |
| Tamaño del tubo, French, mediana  | 12                        | 12                 |
| Causa del empiema (%)   |                           |                    |
| Infección comunitaria   | 87                        | 83                 |
| Infección hospitalaria  | 9                         | 11                 |
| Cultivos (%)  |                           |                    |
| Hemocultivo positivo  | 13                        | 16                 |
| Líquido pleural positivo  | 61                        | 53                 |
| Bacterias aisladas de sangre o líquido pleural (%)                          |                           |                    |
| Grupo <i>Streptococcus milleri</i>  | 12                        | 11                 |
| <i>S. pneumoniae</i>  | 5                         | 8                  |
| Otros <i>streptococci</i>   | 6                         | 5                  |
| <i>Enterobacteriaceae</i>   | 6                         | 8                  |
| Bacterias anaerobias  | 7                         | 5                  |
| <i>S. aureus</i> metilicina sensible  | 5                         | 5                  |
| <i>S. aureus</i> metilicina resistente                                      | 4                         | 4                  |
| <i>Enterococci</i>  | 1                         | 2                  |
| Otros   | 2                         | 3                  |

Figura 1



\*44 enfermos no recibieron las 6 dosis programadas por efectos adversos, desplazamiento del tubo o mínimo derrame residual.

Tabla 2: Resultados principales a los tres meses

|                      | Mortalidad         | Cirugía            |
|----------------------|--------------------|--------------------|
| Grupo estreptocinasa | 32/203 (16%)       | 32/203 (16%)       |
| Grupo placebo        | 30/221 (14%)       | 32/221 (14%)       |
| RR (IC 95%)          | 1,14 (0,72 a 1,81) | 1,07 (0,68 a 1,69) |
| IRR (IC 95%)         | 14% (-35 a 64)     | 7% (-40 a 54)      |
| IAR (IC 95%)         | 2% (-5 a 9)        | 1% (-6 a 8)        |
| NNP (IC 95%)         | NA                 | NA                 |

NA: no aplicable.

**Desenlaces principales:** pacientes fallecidos o que requirieron drenaje quirúrgico hasta los tres meses tras la randomización. La indicación

quirúrgica la decidía el médico encargado del caso por persistencia de derrame pleural y de datos de infección.

Tabla 3: Efectos adversos

|                                 | Estreptocinasa | Placebo |
|---------------------------------|----------------|---------|
| Hemorragia local o sistémica, n | 7              | 6       |
| Dolor torácico, n               | 4              | 1       |
| Fiebre, rash, alergia, n        | 5              | 1       |
| Otras, n                        | 6              | 6       |

**Análisis por intención de tratar:** sí.

**Resultados principales** (tablas 2 y 3): los resultados principales obtenidos se mantienen en los análisis realizados a diferentes subgrupos.

La mediana de la estancia hospitalaria fue 13 días en el grupo estreptocinasa y 12 días en el grupo placebo.

**Información sobre costes:** no consta.

**Financiación del estudio y conflicto de intereses:** Aventis proporcionó el fármaco y el estudio fue financiado por el *United Kingdom Medical Research Council* y promovido por la *British Thoracic Society*. Ninguna de estas entidades participó en el diseño, realización y publicación del estudio.

**Conclusiones de los autores:** la estreptocinasa intrapleurar (añadida al tratamiento convencional de drenaje con tubo pleural y antibióticos) no reduce la mortalidad de los pacientes con infección pleural, ni la necesidad de drenaje quirúrgico, ni la estancia hospitalaria.

**Conclusiones de los revisores:** las conclusiones de los autores están basadas en los datos aportados en el estudio.

Este estudio, realizado con el mayor número de casos de todos los publicados hasta ahora sobre el tema, agrupa a una cohorte de pacientes muy amplia, en diferentes estadios evolutivos y con variadas condiciones clínicas subyacentes, por lo que representan adecuadamente el espectro de la enfermedad. Por tanto, la administración rutinaria de estreptocinasa intrapleurar no está justificada. El potencial beneficio de la estreptocinasa intrapleurar en algún subgrupo de pacientes (elevado riesgo quirúrgico, derrames loculados identificados por tomografía axial computarizada o ecografía) debe ser evaluado en estudios apropiados, ya que hasta ahora esa hipótesis no pasa de ser especulativa.

### Bibliografía

1. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, et al. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:49-53. Revisado en *Med Intensiva.* 2005;29:1168.

2. Davies CW, Gleeson FV, Davies RJ. Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of pleural infection. *Thorax.* 2003;58 Suppl 2:ii18-28.