



Utilización de urocinasa intrapleural en niños

L. Tapia Ceballos, B. Picazo Angelín, A. Bonillo Perales, J. Romero Sánchez, R. Díaz Cabrera y J. Romero González

Área de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella.

(An Esp Pediatr 2000; 52: 281-284)

Objetivo

Presentar la utilización de urocinasa (UC) intrapleural como tratamiento alternativo a la decorticación quirúrgica en los derrames pleurales complicados durante la infancia. Aportar nuevos casos a la escasa casuística pediátrica existente y sentar bases para el futuro desarrollo de un protocolo estandarizado para su utilización.

Método

Presentación de tres casos de niños menores de tres años en los que se ha utilizado dicha técnica.

Resultados

Evolución favorable en los tres casos, con ausencia de efectos secundarios.

Conclusión

El tratamiento del derrame pleural en ocasiones requiere la inserción de un tubo torácico e incluso en algunos casos la realización de una toracotomía y decorticación cuando se desarrollan empiemas tabicados. Este procedimiento invasivo puede ser evitado en algunos casos mediante la instilación de fibrinolíticos como la urocinasa en la cavidad pleural, siendo éste un procedimiento eficaz y seguro.

Palabras clave:

Derrame pleural. Urocinasa. Niños.

USE OF INTRAPLEURAL UROKINASE IN CHILDREN

Objective

To present the use of intrapleural urokinase as an alternative to surgical management of complicated pleural effusions in children. To add new cases to the literature and set bases for the development of a standardized protocol.

Method

Presentation of three cases in children under three years of age treated with intrapleural urokinase.

Results

Resolution of the effusions with lack of adverse effects.

Conclusion

Treatment of pleural effusions when loculations develop. This invasive approach might be avoided in some cases by instillation of a fibrinolytic agent such as urokinase into the pleural space, this being an efficient and safe procedure.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los derrames pleurales requiere con frecuencia la colocación de un tubo de drenaje. Las indicaciones aceptadas para su colocación son cualquiera de los siguientes parámetros del líquido pleural¹: pH < 7,20, glucosa < 40 mg/dl, LDH > 1000 U/l y/o tinción de Gram o cultivo positivo. También en ocasiones se decide su colocación por criterios clínicos, como la existencia de dificultad respiratoria o la mala respuesta al tratamiento.

Es frecuente que el drenaje pleural sea inefectivo, habitualmente a los pocos días de colocado, sobre todo por la presencia de un fluido viscoso con tractos fibrinosos y/o loculación del mismo. Esto lleva a la necesidad de colocación de nuevos tubos de drenaje y, a veces, a la realización de toracotomía abierta para desbridamiento manual.

Con la finalidad de evitar estos procedimientos invasivos, se ha utilizado la instilación de agentes fibrinolíticos a través del tubo pleural. Entre estos agentes se encuentra la urocinasa, que actúa convirtiendo el plasminógeno en plasmina, lo cual produce la degradación de los tractos de fibrina. Presentamos 3 casos de niños menores de 3 años con derrame pleural paraneumónico que precisaron tratamiento con urocinasa intrapleural.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

En todo los pacientes usamos una solución estéril de urocinasa (Urokinase Roger; Laboratorio Roger S.A.) reconstituida en nuestra farmacia con solución salina a una concentración de 1.000 U/ml. La solución se prepara diariamente y puede ser conservada en frigorífico has-

Correspondencia: Dr. Leopoldo Tapia Ceballos. Área de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Ctra. Nacional 340, Km 187. 29600 Marbella.

Recibido en febrero de 1999.

Aceptado para su publicación en junio de 1999.

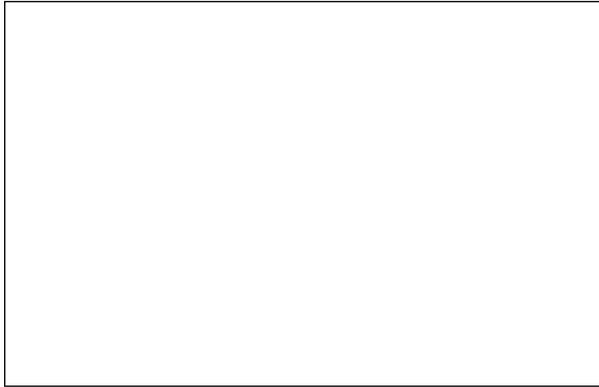


Figura 1. Caso clínico 1: Radiografía de tórax. Derrame pleural derecho.

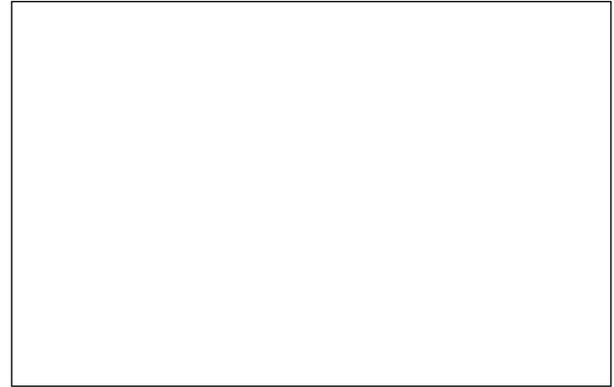


Figura 2. Caso clínico 1: Ecografía torácica. Derrame tabicado con ecos internos; parénquima pulmonar con broncograma aéreo.

ta 24 h. Se instilan 50 ml de esta solución a través del tubo pleural (Pleurocath® 2,7 mm. Polyethylene ORX 40 x 2, 7 mm 8F) y se procede al pinzamiento del mismo durante 2 h en el primer caso y 6 h en los restantes. Durante este tiempo se procede a cambios posturales frecuentes, tras lo cual se despinza y se conecta al sistema de aspiración con una presión de $-15 \text{ cmH}_2\text{O}$. La dosis se repite cada 6 h si fuese necesario. Se procede a la retirada del tubo pleural tras 24 h de ausencia de drenaje y evidencia radiológica de no reacumulación de líquido. Se realizan controles hematológicos, radiográficos y ecográficos para seguir la evolución del derrame.

Caso 1

Niña de 2 años y 8 meses diagnosticada hacía 48 h de neumonía de lóbulo inferior derecho y en tratamiento con cefuroxima axetilo por vía oral, que ingresa por presentar persistencia de la fiebre y empeoramiento del estado general. Se le realiza radiografía de tórax, apreciándose una extensión de la condensación hacia el lóbulo medio con presencia de derrame pleural que alcanza el vértice pulmonar (fig. 1). Mantoux (tuberculina PPD, 2UT RT-23): negativo. Se le realiza toracocentesis con obtención de un líquido amarillo claro con las siguientes características: pH 7,16, proteínas 5,4 g/dl, glucosa 48 mg/dl, LDH 1,104 U/l, ADA 36,3 U/l (control posterior 27 U/l), leucocitos 18 μl (85% mononucleares), Gram: no se observan gérmenes. Baciloscopia: negativa. Cultivo: negativo: Se decide colocación de tubo de drenaje pleural, obteniéndose 170 ml en las primeras 24 h. En los controles radiológicos y ecográficos realizados (fig. 2) se observa una persistencia del derrame a pesar de la permeabilidad y correcta colocación del tubo pleural. Se coloca nuevo drenaje pleural sin que sea efectivo, por lo que se decide la instilación de 50.000 U de urocinasa disuelta en 50 ml de suero fisiológico. Se realiza pinzamiento del tubo durante 2 h con obtención posterior a 140 ml de líquido serosanguinolento. Se administran dos dosis más, con drenaje de otros 100 ml



Figura 3. El mismo paciente que en la figura 1 tras instilación de urocinasa. Mejoría radiológica.

(fig. 3). Durante su administración no se observan efectos secundarios, alteración de las pruebas de coagulación ni evidencia clínica de sangrado. La evolución posterior fue satisfactoria, procediéndose al alta hospitalaria a los 7 días.

Caso 2

Niño de 2 años de edad, que presenta cuadro febril de 10 días de evolución con tos. Los últimos 5 días había recibido tratamiento con cefaclor, pese a lo cual persiste la fiebre, refiriendo en las últimas 24 h dolor costal izquierdo y dificultad respiratoria. Se le realiza radiografía de tórax, apreciándose una condensación en el lóbulo inferior izquierdo con derrame pleural que ocupa casi todo el hemitórax izquierdo. Mantoux (tuberculina PPD, 2UT, RT-23): negativo. Se procede a efectuar toracocentesis, con obtención de 55 ml de un líquido fluido, amarillento, con las siguientes características: pH 7,23, proteínas totales, 5,7 g/dl, glucosa 54 mg/dl, ADA 51,8 U/l (posteriormente descendió a 24 U/l), leucocitos 250/ μl (75% polimorfonucleares), Gram: no se observan gér-

menes. Cultivo: negativo. Baciloscopia: negativa. Ante la clínica de dificultad respiratoria se decide la colocación de un tubo pleural con drenaje de 155 ml en las primeras 24 h. En los controles radiológicos y ecográficos posteriores, se evidencia una persistencia del derrame con el tubo bien colocado y permeable, no observándose drenaje en las últimas 24 h. Se decide la instilación de 50.000 U de urocinasa disuelta en 50 ml de suero fisiológico con pinzamiento del tubo durante 6 h. Tras abrir el mismo, se observa un drenaje de 200 ml de líquido serosanguinolento, con mejoría radiológica del derrame, por lo que se decide no administrar una nueva dosis. No se observaron efectos secundarios. La evolución clínica posterior fue satisfactoria, procediéndose al alta hospitalaria 6 días después.

Caso 3

Lactante varón de 18 meses de edad que ingresa por cuadro febril de 5 días de evolución caracterizado por fiebre alta, tos y rinorrea. En las últimas 24 h asocia decaimiento e inicio de dificultad respiratoria y herpes labial. Se le realiza radiografía de tórax, observándose una condensación en el lóbulo superior derecho con un mínimo derrame pleural. Mantoux (tuberculina PPD, 2UT RT-23): negativo. Se inicia tratamiento con ceftriaxona intravenosa. La evolución no fue satisfactoria, con persistencia de la fiebre y aumento considerable del derrame, por lo que se realiza toracocentesis con la obtención de 20 ml de un líquido amarillento con las siguientes características: pH 6,96, glucosa 12 mg/dl, proteínas totales 4,54 g/dl, ADA 46,7 U/l, LDH 4,010 U/l, leucocitos: 300/ml (95% polimorfonucleares), hematíes 270/ μ l. Gram: no se observan gérmenes. Cultivo: negativo. Baciloscopia: negativa. Se decide la colocación de un tubo de drenaje, obteniéndose 120 ml de líquido, tras lo que no vuelve a drenar. En los controles radiológicos y ecográficos se aprecia una persistencia del derrame pleural a pesar de la correcta colocación y permeabilidad del tubo, por lo que se decide la instilación de 50.000 U de urocinasa disueltas en 50 ml de suero fisiológico. Se pinza el tubo durante 6 h, no evidenciándose drenaje posterior tras su pinzamiento. Se realiza TAC torácica (fig. 4), donde se observa un importante engrosamiento pleural con un espacio pleural de densidad similar al tejido pulmonar hepatizado, lo que nos hace suponer que no existía líquido pleural en volumen significativo antes de administrar la urocinasa. Durante la instilación de la misma no se presentaron efectos secundarios. La evolución posterior fue satisfactoria.

DISCUSIÓN

En la década de los cincuenta se comunicaron los primeros resultados de la utilización de estreptocinasa y estreptodornasa para facilitar el drenaje del hemotórax y empiemas². Debido a algunos efectos adversos observa-



Figura 4. Caso clínico 3: TAC torácica que confirma la condensación. Engrosamiento pleural sin clara evidencia de derrame.

dos, especialmente reacciones alérgicas^{3,4}, a partir de finales de la década de los ochenta se comenzó a utilizar la urocinasa (UC)⁵⁻⁷. Desde entonces han aparecido numerosas publicaciones que demuestran la utilidad de la misma en adultos⁸⁻¹⁷. Sin embargo, son escasas las publicaciones pediátricas en torno a este tema¹⁸⁻²⁰. Por ello, creemos interesante comunicar nuestros resultados. Presentamos el caso de tres pacientes menores de 3 años tratados con UC intrapleural por empiema. No se observaron efectos secundarios en ningún caso. En dos de ellos hubo resolución del empiema y en el tercero se comprobó posteriormente a la administración de UC que no existía derrame sino engrosamiento pleural.

Uno de los problemas de su utilización es la inexistencia, incluso en adultos, de un protocolo único en cuanto a unidades UC por dosis, número total de instilaciones, intervalo entre las mismas y tiempo de pinzamiento del tubo, refiriendo la bibliografía pediátrica consultada dosis entre 20.000 y 100.000^{9,10,18,19}. Nosotros hemos utilizado dosis de 50.000 U disueltas en 50 ml de suero fisiológico con una buena efectividad y sin haber evidenciado efectos adversos. La dilución utilizada guarda una proporción de 1.000 U de UC por ml de suero, ya que éste se tal vez el único punto en común existente en la numerosa bibliografía consultada, tanto en niños como en adultos, aunque no hemos podido encontrar el motivo de ello. Otro factor limitante, directamente relacionado con la edad, es el volumen máximo que es tolerado por el paciente en relación a su capacidad torácica, por lo que pensamos que más que establecer una dosis estándar del fármaco se debería proponer una dilución estándar, dependiendo el volumen a instilar de la edad del paciente. De manera empírica, en función de nuestra experiencia y de los datos publicados en adultos, consideramos adecuadas dosis de 50 ml en pacientes menores de 3 años, 75 ml de 3 a 6 años y 100 ml de

6 a 14 años, respetando la proporción de 1.000 U por ml, aunque cada caso precise una valoración individual. En cuanto al tiempo de pinzamiento del tubo, en nuestra experiencia es suficiente mantenerlo durante 6 h, realizando frecuentes cambios posturales e incluso permitiendo la deambulación para una mejor distribución de la solución. Se pueden repetir dosis sucesivas si tras el pinzamiento del tubo no se evidencia drenaje adecuado o bien se comprueba persistencia de derrame mediante estudios radiológicos, destacando entre éstos la utilidad de la ecografía torácica que aporta datos tanto cuantitativos (volumen de derrame) como cualitativos (densidad, existencia de tractos fibrosos o loculaciones). Ocasionalmente, será necesaria la realización de una TAC torácica para diferenciar colecciones muy densas de importantes engrosamientos pleurales, tal y como referimos en nuestro caso número tres.

La instilación de UC es un procedimiento seguro como avala la casi existencia de efectos adversos descritos en la bibliografía. Las contraindicaciones para su uso son: enfermedades del sistema nervioso central (incluyendo abscesos y tumores), abscesos esplénicos y pancreáticos, malformaciones arteriovenosas, aneurismas, sangrado, trastorno de la coagulación, fallo hepático, embarazo y existencia de fístula broncopleural²¹⁻²³.

Aunque son necesarios estudios más amplios para determinar la dosis óptima, creemos que es un procedimiento eficaz y seguro, por lo que su utilización debería valorarse en todos aquellos niños con derrame pleural complicado en los que la colocación de un tubo pleural no es suficiente para su resolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. *Clin Chest Med* 1985; 6: 55-62.
2. Tillet WS, Sherry S. The effects in patients of streptococcal fibrinolysis (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949; 23: 173-179.
3. Bergh NP, Ekroth R, Larsson S, Nagy P. Intrapleural streptokinase in the treatment of hemothorax and empyema. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 11: 265-268.
4. Berglin E, Ekroth R, Teger-Nilsson AC, William-Olsson G. Intrapleural instillation of streptokinase: effects on systemic fibrinolysis. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1981; 29: 124-126.
5. Dubois R, Duen C, Dubois C, Toulemonde F. Decaillotaje pleural per l'urokinase. *Ann Anesthesiol Fra* 1973; 14: 293-296.
6. Vogelzang R, Tobin R, Burstein S, Anschuetz S, Manzano M, Kolowski J. Transcatheter intracavitary fibrinolysis of infected extravascular hematomas. *AJR* 1987; 148: 378-380.
7. Moulton J, Moore P, Mancini P. Treatment of loculated effusions with transcatheter intracavitary urokinase. *AJR* 1989; 153: 941-945.
8. Casanova Viudez J, Izquierdo Elena JM, Pac Ferrer J, Mariñon Gorospe M, Rojo Marcos R, Rumbero Sánchez JC et al. Utilidad de la urocinasa en derrames pleurales multiloculados. *Arch Bronconeurolog* 1995; 31: 51-55.
9. Robinson Lary A, Moulton Anthony L, Fleming William H, Alonso A, Galbreith Timothy A. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated thoracic empyemas. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 803-814.
10. Pollack Jeffrey S, Passik Cary S. Intrapleural urokinase in the treatment of loculated pleural effusion. *Chest* 1994; 105: 868-873.
11. Couser JL Jr, Berley J, Timm EG. Intrapleural urokinase for loculated effusion. *Chest* 1992; 101: 1467-1469.
12. Park CS, Chung WM, Lim MK, Cho CH, Suh CH, Chung WK. Transcatheter instillation of urokinase into loculated pleural effusions: analysis of treatment effect. *AJR* 1996; 167: 649-652.
13. Moulton JS, Benkert RE, Weisiger KH, Chambers JA. Treatment of complicated pleural fluid collection with image-guided drainage and intracavitary urokinase. *Chest* 1995; 108: 1252-1259.
14. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, Chalkiadakis G, Panagou P, Sifakas NM. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 291-295.
15. Temes RT, Follis F, Kessler R, Pett S, Wernly J. Intrapleural fibrinolytics in management of empyema thoracis *Chest* 1996; 110: 102-106.
16. Bouros D, Schiza S, Tzanakis M, Drositis J, Sifakas N. Intrapleural urokinase in the treatment of complicated parapneumonic pleural effusions and empyema. *Eur Respir J* 1996; 9: 1656-1659.
17. Kyung SL, Jung-GI, Yong HK, Sun HH, Won KB, Byoung HL. Treatment of thoracic multiloculated empyemas with intracavitary urokinase: a prospective study. *Radiology* 1991; 179: 771-775.
18. Hendman H, Reuman P. The use of urokinase for loculated thoracic empyema in children. A case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 958-959.
19. Stringel G, Hartman AR. Intrapleural instillation of urokinase in the treatment of loculated pleural effusions in children. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 1539-1540.
20. Rosen H, Nadkarni V, Theroux M, Padman R, Klein J. Intrapleural streptokinase as adjunctive treatment for persistent empyema in pediatric patients. *Chest* 1993; 103: 1190-1193.
21. Merriam MA, Cronan JJ, Dorfman GS et al. Radiographically guided percutaneous catheter drainage of pleural fluid collections. *AJR* 1988; 151: 1113-1116.
22. Telander RL, Moir CR. Acquired lesions of the lung and pleura. En: Ashcraft KW, Holder TM, editores. *Pediatric surgery*. Filadelfia, PA: Saunders, 1993; 188-191.
23. Lahorra JM, Haaga JR, Stellato T et al. Safety of intracavitary urokinase with percutaneous abscess drainage. *AJR* 1993; 160: 171-174.