



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y
Quirúrgicas

**FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE
EMPIEMA/DERRAME PLEURAL PARANEUMONICO
COMPLICADO EN PACIENTES INGRESADOS EN EL
HOSPITAL POR NEUMONIA COMUNITARIA.
ESTUDIO EMPIR**

Rosa María Bravo Jover

Directora de la tesis

Dra. Dña. Maria de los Reyes Pascual Pérez

Universidad Miguel Hernández de Elche

- 2025-



La presente Tesis Doctoral, titulada “**FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE EMPIEMA/DERRAME PLEURAL PARANEUMONICO COMPLICADO EN PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL POR NEUMONIA COMUNITARIA. ESTUDIO EMPIR**”, se presenta bajo la modalidad de **formato convencional** y como indicio de calidad se presenta el trabajo previamente publicado:

BRAVO JOVER, R.M.; GIL-GUILLEN, V.F.; PÉREZ BARBA, C.; QUESADA, J.A.; GARCÍA LÓPEZ, M.; GARCÍA SORIANO, I.; PASCUAL PÉREZ, M.D.L.R. **FACTORS ASSOCIATED WITH COMPLICATED PARAPNEUMONIC PLEURAL EFFUSION/EMPYEMA IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: THE EMPIR STUDY**. J. Clin. Med. 2025, 14, 1739. <https://doi.org/10.3390/jcm14051739>. Scimago: Q1.





La Dra. Dña. “ María de los Reyes Pascual Pérez”, directora de la tesis doctoral titulada “FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE DERRAME PLEURAL PARANEUMONICO COMPLICADO/EMPIEMA EN PACIENTES CON NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. ESTUDIO EMPIR”

INFORMA:

Que D./Dña. “Rosa Bravo Jover” ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE DERRAME PLEURAL PARANEUMONICO COMPLICADO/EMPIEMA EN PACIENTES CON NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. ESTUDIO EMPIR**” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo/firmamos para los efectos oportunos, en San Juan, a 7 de Julio de 2025

Directora de la tesis

Dra. Dña. “María de los Reyes Pascual Pérez”



El Dr. D./La Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto, Coordinador/a del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

INFORMA:

Que D./Dña. Rosa María Bravo Jover ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado **“FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE EMPIEMA/DERRAME PLEURAL PARANEUMONICO COMPLICADO EN PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL POR NEUMONIA COMUNITARIA. ESTUDIO EMPIR.”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en San Juan a 7 de Julio de 2025.

Prof. Dr. D./ Profa. Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto

Coordinador/a del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.



AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se inició en 2018, buscando un tema que nos interesara, definiendo nuestros objetivos, recogiendo datos, algunos todavía en papel, pasando horas frente al ordenador, una pandemia nos paralizó durante dos años, retomamos la investigación, se presentaron trabajos en diferentes reuniones, se ha publicado un artículo en 2025 y finalmente se ha completado.

En primer lugar, quiero agradecer a la Dra. Reyes Pascual su gran ayuda y formación durante estos años, pero especialmente por su persistencia e inagotable energía para que este trabajo vea la luz, sobre todo en momentos complicados donde ha sido difícil compaginar la vida laboral asistencial con la investigación.

También quiero agradecer a mis compañeras y compañeros del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Elda, por animarme a completar la tesis después de tanto esfuerzo y ayudarme con sus consejos y sugerencias. Gracias por todo, sois mi segunda familia.

A los y las residentes por ser el motor del servicio, nos rejuvenecen y nos actualizan, dan vida al hospital. Es un orgullo formar parte de vuestra formación, gracias.



DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado a mi familia.

A mi padre y a mi madre por estar siempre, siempre ahí. Por enseñarme lo importante de la vida, la importancia de trabajar duro, ser buena persona, no olvidar mis raíces y convencerme que puedo llegar donde quiera, con trabajo y 'suerte'. ¡Gracias por todo!

A mi hermana, por escucharme a todas horas con mis 'historias', aclararme la mente cuando estoy 'bloqueda' y ser un pilar fundamental de mi vida ¡Gracias por ser tú, Cris!

A Salva, por encontrarnos por casualidad, por compartir, por aprender cada día. Gracias por la calma y la tranquilidad que he necesitado para terminar la tesis. Aunque a veces no es fácil, me encanta el camino que estamos recorriendo y con ganas de seguir descubriéndolo. ¡Ahora a disfrutar!

A Oriol y Júlia, por llevarme al límite, de lo bueno y de lo malo, por recordarme que la vida es eso, vivir. ¡Sois increíbles!

A Xica y a Hippo por demostrarme que el amor no tiene límites.

A toda mis versiones, por demostrarme que soy capaz.

DEDICATÒRIA

Este treball va dedicat a la meua família.

A mon pare i a ma mare per estar sempre, sempre ahí. Per ensenyar-me el que es important de la vida, la importància de treballar dur, ser bona persona, no oblidar les meues arrels i convèncer-me que puc arribar on vulga, amb esforç i 'sort'. Gràcies per tot!

A la meua germana, per escoltar-me a tota hora amb les meues 'històries', aclarir-me la ment quan estic 'bloquejada' i ser un pilar fonamental de la meua vida. Gràcies per ser tu, Cris!

A Salva, per trobar-nos per casualitat, per compartir, per aprendre cada dia. Gràcies per la calma i la tranquil·litat que he necessitat per a acabar la tesi. Encara que a vegades no és fàcil, m'encanta el camí que estem recorrent i amb ganes de continuar descobrint-lo. Ara a disfrutar!

A Oriol i Júlia, per portar-me al límit, de les coses bones i roïns, per recordar-me que la vida és això, viure. Sou increïbles!

A Xica i a Hippo per demostrar-me que l'amor no té límits.

A totes les meues versions, per demostrar-me que soc capaç.



INDICE GENERAL

	Pág.
INDICE GENERAL.....	12
INDICE TABLAS.....	15
INDICE FIGURAS Y ANEXOS.....	18
INDICE ABREVIATURAS.....	20
RESUMEN.....	23
ABSTRACT.....	25
1 INTRODUCCION.....	27
1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	28
1.2 FISIOPATOLOGIA NEUMONIA.....	29
1.3 CLASIFICACION NEUMONIAS.....	33
1.4 PATOGÉNESIS DPPC/EP.....	34
1.5 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	49
1.6 DIAGNOSTICO.....	53
1.7 MANEJO DPP.....	55
1.8 COMPLICACIONES.....	82
1.9 PRONOSTICO.....	83
2 JUSTIFICACION.....	86
3 HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	89
4 MATERIAL Y METODOS	92
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	93
4.2 ASPECTOS ETICOS.....	100
4.3 DEFINICIONES.....	101
4.4 VARIABLES RECOGIDAS.....	104

4.5 ESTUDIO ESTADISTICO.....	108
5 RESULTADOS.....	111
5.1 SELECCIÓN DE PACIENTES.....	112
5.2 CARACTERISTICAS DELA POBLACION ESTUDIADA.....	113
5.3 MODELO LOGISTICO MULTIVARIABLE.....	125
6 DISCUSION.....	133
6.1 EPIDEMIOLOGIA.....	134
6.2 SITUACION CLINICA AL INGRESO.....	136
6.3 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.....	136
6.4 PAPEL DE LOS CORTICOIDES.....	137
6.5 MODELO MULTIVARIANTE.....	139
6.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	140
7 CONCLUSIONES.....	143
8 BIBLIOGRAFIA.....	146
9 PROYECCION CIENTÍFICA.....	168
10 ANEXOS.....	185



INDICE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Estadios del derrame pleural paraneumónico.....	36
Tabla 2. Microorganismos causantes de empiema.....	37
Tabla 3. Diagnóstico diferencial del derrame pleural exudativo.....	52
Tabla 4 Tratamiento antibiótico empírico para infección adquirida en la comunidad, según la gravedad.....	61
Tabla 5. Tratamiento antibiótico empírico para infección nosocomial, según la gravedad.....	62
Tabla 6. Índice de comorbilidad de Charlson.....	97
Tabla 7. Escala CURB65.....	98
Tabla 8. Escala FINE.....	98
Tabla 9. Escala RAPID.....	99
Tabla 10. Criterios de Light.....	102
Tabla 11. Analisis bivalente entre antecedentes, comorbilidades, clínica, radiología, origen de la infección y tratamiento con corticoides al ingreso en los pacientes con NAC con y sin EP/DPPC.....	114

Tabla 12. Análisis bivariante entre las escalas, parámetros de exploración física y parámetros biológicos.....	119
Tabla 13. Aislamientos microbiológicos en los casos y controles.....	122
Tabla 14. Análisis bivariante de las variables cuantitativas (edad, índice de Charlson y días de clínica).....	125
Tabla 15. Modelo logístico multivariable.....	126
Tabla 16. Indicadores de sensibilidad, especificidad, con sus límites de confianza al 95%, índice de Youden y tasa de acierto según los diferentes puntos de corte.....	130
Tabla 17. Valores predictivos con sus límites de confianza al 95% y cocientes de probabilidad con sus límites de confianza al 95%.....	131



INDICE FIGURAS Y ANEXOS.

	Pág.
Figura 1. Diagnóstico y manejo del DPP.....	57
Figura 2. Tratamiento DPP no complicado.....	67
Figura 3. Tratamiento DPPC.....	81
Figura 4. Diagnóstico y manejo del DPP.....	103
Figura 5. Diagrama de flujo con los pacientes incluidos y excluidos del estudio.	113
Figura 6. Análisis bivalente. Antecedentes personales.....	114
Figura 7. Análisis bivalente. Clínica, tratamiento y radiología.....	117
Figura 8. Análisis bivalente. Escalas pronósticas.....	118
Figura 9. Análisis bivalente. Resultados analíticos.....	122
Figura 10. Curva ROC modelo multivariante.....	127
Anexo I. Ficha de recogida de datos.....	186
Anexo II. Variables recogidas.....	189



INDICE DE ABREVIATURAS.

ABC	Area bajo la curva
AIC	Akaike Information Criterium
ATS	Sociedad americana torácica
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
DPP	Derrame pleural paraneumónico
ECA	Enzima conversora de angiotensina
EP	Empiema pleural
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
GAB	Gasometría arterial basal
GOT	Aspartato aminotransferasa
GPT	Alanina aminotransferasa
Hb	Hemoglobina
HCO₃	Bicarbonato
IC	Insuficiencia cardiaca
IC95%	Intervalos de confianza al 95 %
IDSA	Infectious Diseases Society of America
LDH	Lactato deshidrogenasa
LRN	Cociente de verosimilitud negativo
LRP	Cociente de verosimilitud positivo
LRT	Test de razón de verosimilitudes
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
OR	odds ratios
PaO₂	Presión parcial de oxígeno

PCO2	Presión parcial de dióxido de carbono
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Procalcitonina
PET	Tomografía por emisión de positrones
ROC	Receiver Operating Characteristic
RM	Resonancia magnética
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
SD	Desviación estándar
SIDA	Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
TA	Tensión arterial
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TBC	Tuberculosis
TC	Tomografía computarizada
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VATS	Cirugía torácica video asistida
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VRS	Virus respiratorio sincitial



RESUMEN

Objetivos: Identificar los factores asociados al desarrollo de derrame pleural paraneumónico complicado / empiema (DPPC/empiema) en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y construir un modelo matemático para el DPPC/empiema.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional de casos y controles anidado dentro de una cohorte retrospectiva, basado en la práctica clínica, e incluye adultos hospitalizados con NAC desde 2009 hasta 2019. Los casos y los controles se definieron según el diagnóstico de DPPC/empiema durante el ingreso. Para cada caso, se seleccionaron aleatoriamente dos controles y se emparejaron para el periodo de ingreso para evitar el sesgo de estacionalidad. Las variables explicativas incluían datos demográficos, analíticos, clínicos y radiológicos; tratamiento con corticosteroides al ingreso; pronóstico y escalas de gravedad de la NAC; comorbilidad y el intervalo entre el inicio de los síntomas y el ingreso.

Resultados: De 4372 neumonías revisadas, 2015 fueron excluidas debido a derrame pleural o pinzamiento del seno costofrénico sin toracocentesis, o por insuficiencia cardíaca. De los 2357 pacientes, 106 desarrollaron DPPC/empiema (casos) y 212 fueron seleccionados como controles. Los factores asociados al DPPC/empiema fueron el dolor pleurítico (odds ratio [OR] 7,42, intervalo de confianza [IC] del 95%: 3,83-14,38), afectación radiológica multilobar (OR: 4,48; IC del 95%: 2,26-8,88) y leucocitosis (OR: 4,12; IC del 95%: 1,94-8,76).

Los corticosteroides mostraron un efecto protector (OR 0,24; IC del 95%: 0,09-0,61). La edad (OR 0,99; IC 95%: 0,97-1,02; $p = 0,56$) y el sexo (OR 1,91; IC 95%: 0,94-3,88; $p = 0,074$) fueron variables de ajuste.

El área bajo la curva del modelo multivariable fue de 0,847 (IC 95%: 0,772-0,921).

Conclusiones: El dolor pleurítico, la afectación radiológica multilobar y la leucocitosis se asocian a DPPC/empiema en pacientes hospitalizados con NAC. El tratamiento con corticoides al ingreso parece ser un factor protector. La capacidad discriminativa del modelo multivariable resultante presenta una precisión moderada/alta.



ABSTRACT

Objectives: To identify factors associated with complicated parapneumonic pleural effusion/empyema in inpatients with community-acquired pneumonia and to build a mathematical model for complicated parapneumonic pleural effusion/empyema.

Methods: This is an observational case–control study nested within a retrospective cohort, based on clinical practice, and including adults hospitalized with community-acquired pneumonia from 2009 to 2019. Cases and controls were defined according to diagnosis of complicated parapneumonic pleural effusion/empyema during admission. For each case, two controls were randomly selected and matched for the period of admission to avoid seasonality bias. Explanatory variables included demographic, analytical, clinical, and radiological data; treatment with corticosteroids on admission; prognostic and community-acquired pneumonia severity scales; comorbidity; and the interval between symptoms on set and admission.

Results: Of 4372 pneumonias reviewed, 2015 were excluded due to pleural effusion, blunting of the costophrenic angle without thoracentesis, or heart failure. Of the remaining 2357 patients, 106 developed complicated parapneumonic pleural effusion/empyema (cases), and 212 were selected as controls. Factors associated with complicated parapneumonic pleural effusion/empyema were pleuritic pain (odds ratio [OR] 7.42, 95% confidence interval [CI] 3.83–14.38), multilobar radiological involvement (OR 4.48, 95% CI 2.26–8.88), and leukocytosis (OR 4.12, 95% CI 1.94–8.76).

Corticosteroids showed a protective effect (OR 0.24, 95% CI 0.09–0.61). Age (OR 0.99, 95% CI 0.97–1.02; $p = 0.56$) and sex (OR 1.91, 95% CI 0.94–3.88; $p = 0.074$) were adjustment variables. The area under the receiver operating characteristic curve was 0.847 (95% CI 0.772–0.921).

Conclusions: Pleuritic pain, multilobar radiological involvement, and leukocytosis are associated with complicated parapneumonic pleural effusion/empyema in inpatients with community-acquired pneumonia. Treatment with corticosteroids upon admission seems to be a protective factor. The discriminative capacity of the resulting multivariable model presents moderate / high accuracy.





1 INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) sigue siendo un problema sanitario de primer orden. En España, la incidencia de este tipo de infección es de 162 casos por cada 100.000 habitantes, lo que supone 53.000 hospitalizaciones al año y un coste de 115 millones de euros. ⁽¹⁾

La tasa global de hospitalización secundaria a NAC, comunicada en series publicadas en nuestro país, es del 22%. Si se analiza en función del número de pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias hospitalarias por este tipo de infección, el porcentaje que precisa ingreso en el hospital es del 61,4%, mientras que en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) lo hace el 8,7%.⁽¹⁾

Además, en los últimos años se han producido avances significativos en el conocimiento de la etiología y el diagnóstico de la enfermedad. Al mismo tiempo se está consiguiendo una mejor comprensión del problema derivado del aumento de las resistencias bacterianas, y han aparecido nuevas alternativas terapéuticas para el manejo de esta enfermedad. ⁽¹⁾

La incidencia de derrame pleural paraneumónico (DPP) en pacientes hospitalizados con neumonía es de alrededor del 40%.^(2,3) Un derrame pleural paraneumónico complicado (DPPC) es aquel que requiere un tubo de toracostomía para su resolución. Por definición, el empiema es la presencia de pus, un líquido espeso blanco-amarillento, en el espacio pleural. La mayoría de empiemas son derrames pleurales paraneumónicos complicados, pero algunos

no se asocian con neumonía, sino con traumatismos o procedimientos quirúrgicos⁽⁴⁾. El empiema pleural (EP), definido como la presencia de infección bacteriana en el espacio pleural, fue descrito por Hipócrates hace más de 2.400 años.⁽⁴⁾ A pesar de los importantes avances en el campo de los antibióticos y las nuevas técnicas quirúrgicas, actualmente esta patología aún se asocia a una importante morbimortalidad⁽⁵⁾. Las opciones terapéuticas incluyen el uso de antibióticos empíricos con cobertura de amplio espectro, agregando alguna técnica que logre el drenaje de la cavidad y el empleo de fibrinolíticos^(3,6). La tasa de mortalidad del derrame pleural paraneumónico que requiere drenaje pleural oscila entre el 7-10% y la de los casos de empiema entre 14-20%.⁽²⁾

Un derrame paraneumónico es un derrame pleural que se forma en el espacio pleural adyacente a una neumonía.⁽⁷⁾ Cuando los microorganismos infectan el espacio pleural, puede producirse un derrame paraneumónico complicado o empiema. También puede desarrollarse un empiema en ausencia de una neumonía adyacente.

El empiema puede ser más frecuente en hombres que en mujeres, aunque se desconocen los motivos⁽⁸⁾.

1.2 FISIOPATOLOGIA NEUMONIA

Los pulmones están constantemente expuestos a partículas y microorganismos que están presentes en las vías respiratorias superiores y, por microaspiración, entran en el tracto respiratorio inferior. El sistema

inmune del huésped es importante para mantener el microbioma en niveles bajos y desprovisto de patógenos convencionales. Estas defensas del huésped pueden clasificarse como innatas (inespecíficas) o adquiridas (específicas). El desarrollo de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) indica un defecto en las defensas del huésped, la exposición a un microorganismo especialmente virulento o un inóculo importante^(9,10,11).

La microaspiración es el mecanismo más frecuente a través del cual los componentes de la microbiota y los patógenos llegan al pulmón. La propagación hematogena desde un foco infectado a distancia, la propagación directa desde un foco contiguo y la macroaspiración son otros mecanismos por los que los patógenos acceden al pulmón.



1.2.1 Multiplicación local de los patógenos

Se sabe que las vías respiratorias inferiores y el espacio alveolar del pulmón sano no están libres de microorganismos, como se consideraba anteriormente⁽¹²⁾. Las bacterias que constituyen la flora alveolar normal son predominantemente organismos anaerobios y estreptococos. La patogénesis de algunos casos de NAC puede implicar la multiplicación incontrolada de algunas de éstas, aunque frecuentemente los patógenos asociados a NAC no forman parte del microbioma alveolar.

La multiplicación alveolar incontrolada de organismos se debe probablemente a una combinación de llegada al espacio alveolar de un

microorganismo especialmente virulento y de defensas anormales del huésped. El consumo de tabaco y alcohol son condiciones comunes del huésped que favorecen el desarrollo de NAC al alterar los mecanismos normales de defensa del huésped.

1.2.2 Respuesta inflamatoria local

Si el macrófago alveolar local no consigue contener la multiplicación local del organismo patógeno, produce citocinas para atraer nuevos fagocitos al espacio alveolar. La producción local de citocinas generará una respuesta inflamatoria con aumento de la permeabilidad microvascular local. Esto facilitará el movimiento de leucocitos, proteínas y líquido hacia el espacio alveolar. La llegada de neutrófilos, linfocitos y anticuerpos ayudará a los macrófagos a eliminar los patógenos alveolares.

1.2.3 Respuesta inflamatoria sistémica

La producción de citocinas y quimiocinas por parte de las células activadas en el espacio alveolar se extenderá a la circulación sistémica y producirá una respuesta inflamatoria sistémica, que ayudará a la respuesta local principalmente activando la producción de leucocitos por la médula ósea, aumentando el gasto cardíaco y elevando la temperatura corporal.

Ambas respuestas inflamatorias, local y sistémica, son una respuesta normal o fisiológica del huésped para evitar que se propague la infección y controlar

la infección local. Estas respuestas inflamatorias locales y sistémicas explican la mayoría de las características clínicas del paciente.

1.2.4 Respuesta inflamatoria alterada

Esta respuesta inflamatoria sistémica anormal se asociará a lesiones tisulares y disfunción orgánica. La progresión de una respuesta inflamatoria sistémica fisiológica a desregulada indica que la neumonía se ha complicado con sepsis ⁽¹³⁾. Los pacientes con NAC y sepsis corren riesgo de progresión a fallo orgánico.

1.2.5 Virulencia

Algunos microorganismos han desarrollado mecanismos específicos para superar las defensas pulmonares del huésped y establecer la infección ^(9,10,11)

1.2.6 Características del paciente predisponente

Existen características, enfermedades y condiciones del paciente que producen una alteración en las defensas pulmonares y aumentan el riesgo de NAC. Entre ellas se incluyen ⁽¹⁴⁾: edad avanzada, enfermedades pulmonares crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, bronquiectasias, neoplasia de pulmón, etc.), alteraciones de

la inmunidad (infección por VIH, trasplante de órgano sólido o hematológicos, tratamiento con fármacos inmunosupresores, diabetes mellitus), alteraciones metabólicas (malnutrición), estilo de vida (hacinamiento en cárceles, albergues, personas sin hogar), consumo de tóxicos (tabaquismo, consumo de alcohol, consumo de drogas), exposición a tóxicos, manipulación de la vía aérea (intubación orotraqueal, broncoscopia), situaciones que aumentan el riesgo de microaspiración o macroaspiración (alteraciones del nivel de conciencia, disfagia).

Las combinaciones de factores de riesgo son aditivas en términos de riesgo⁽¹⁵⁾.

1.2.7 Fármacos

Existen estudios que han demostrado que algunos grupos de fármacos aumentan riesgo de NAC. Entre ellos encontramos los fármacos antipsicóticos⁽¹⁶⁾, agentes antiácidos (inhibidores de la bomba de protones y bloqueadores H2), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)^(17,18), glucocorticoides y sedantes.

1.3 CLASIFICACION NEUMONIAS

La neumonía se clasifica frecuentemente en función del lugar de adquisición.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección aguda del parénquima pulmonar adquirida fuera del hospital.

La neumonía nosocomial se refiere a una infección aguda del parénquima

pulmonar adquirida en el medio hospitalario (aquella neumonía adquirida tras 48 horas después del ingreso hospitalario) y engloba tanto la neumonía adquirida en el hospital como la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) (neumonía adquirida tras 48 horas después de la intubación orotraqueal).

1.4 PATOGÉNESIS DEL DERRAME PARANEUMÓNICO COMPLICADO / EMPIEMA

La mayoría de los derrames paraneumónicos y empiemas se deben a una neumonía subyacente, y se cree que se desarrollan en tres etapas. Los pacientes pueden presentarse en cualquier estadio de desarrollo ⁽¹⁹⁾.

1.4.1 Estadios de los derrames pleurales paraneumónicos

1.4.1.1 ESTADIO 1: DERRAME PARANEUMÓNICO SIMPLE O NO COMPLICADO

Se trata de un estadio temprano, el líquido intersticial aumenta durante la infección pulmonar y se desplaza a través de la membrana pleural.

En este estadio, el líquido fluye libremente y tiene características exudativas con un contenido en proteínas superior a 0,5 del valor sérico y/o un nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) superior a 0,6 que en el suero (pero normalmente <1000 unidades internacionales [UI]/L). El recuento de leucocitos es variable pero suelen predominar los neutrófilos. El líquido tendrá un pH y un

nivel de glucosa normales y no habrá indicios de infección por microorganismos.

1.4.1.2 ESTADIO 2: DERRAME PARANEUMÓNICO COMPLICADO Y EMPIEMA

Es un estadio fibrinopurulento, donde la invasión bacteriana estimula una respuesta inflamatoria que da lugar al depósito de fibrina y a loculaciones dentro del espacio pleural.

Las características del líquido son exudativas con un recuento elevado de leucocitos, pH <7,20, glucosa <2,2 mmol/L (<40 mg/dL) y LDH >1000 UI/L. Si no hay pus, se habla de derrame paraneumónico complicado, pero si hay pus franco, se habla de empiema.

Existen otras causas de empiema que no son infecciosas, como por ejemplo una rotura esofágica, traumatismo torácico cerrado o penetrante, diseminación hematógena, mediastinitis con extensión pleural, carcinoma broncogénico, quistes congénitos infectados de las vías respiratorias o el esófago, o extensión desde fuentes externas al tórax (p. ej., absceso hepático o infecciones de la columna cervical o torácica). Las etiologías posquirúrgicas (p. ej., fístula broncopleural por lobectomía) también pueden ser independientes de la neumonía.

Tabla 1. Estadios del derrame pleural paraneumónico

Estadio	Estadio 1 o exudativo (no complicado/simple)	Estadio 2 (complicado/ fibrinopurulento)	Estadio 3 (complicado/ organizado)
Tiempo	Precoz (días)	Tardío (días a semanas)	Tardío (semanas a meses)
Características del líquido pleural	<p>Características de exudado</p> <p>Recuento de leucocitos bajo o moderadamente elevado</p> <p>Nivel de LDH <1000 UI/L</p> <p>Niveles normales de glucosa y pH</p> <p>Sin microorganismos bacterianos</p>	<p>Características de exudado</p> <p>Recuento de leucocitos elevado</p> <p>LDH >1000 UI/L</p> <p>pH <7.20</p> <p>Glucosa <40 mg/dL (2.2 mmol/L)</p> <p>ó</p> <p>Microorganismos bacterianos presentes</p>	<p>El líquido puede ser difícil de obtener</p> <p>Los microorganismos bacterianos pueden o no estar presentes</p>
		<p>Un DPPN complicado (sin pus franco) o un empiema (pus franco) pueden presentarse en cualquiera de los estadios 2 ó 3 dependiendo de las características de coagulación del líquido pleural y la duración de la persistencia bacteriana en el espacio pleural. No todos los pacientes que tienen un DPPN complicado progresan a empiema. Es importante destacar que, si bien la identificación de microorganismos es útil, las determinaciones bioquímicas alteradas por sí solas, son generalmente suficientes para el diagnóstico.</p>	
Características de imagen	<p>Derrame pleural generalmente de tamaño pequeño o moderado</p> <p>Líquido libre</p>	<p>Generalmente grandes y libres, loculados y/o con engrosamiento pleural asociado con aumento de contraste</p>	<p>Puede ser grande, loculado, y/o con engrosamiento pleural (puede ser extenso y mostrar una corteza pleural)</p> <p>Se puede evidenciar la calcificación pleural</p>
Tratamiento	<p>Normalmente se resuelve solo con tratamiento antibiótico</p> <p>Drenar si síntomas</p>	<p>Antibióticos + drenaje</p> <p>Puede requerir fibrinolíticos/DNAasa</p>	<p>Antibióticos + drenaje</p> <p>Puede requerir fibrinolíticos/mucolíticos o cirugía torácica videoasistida</p>

1.4.1.3 ESTADIO 3: ORGANIZACIÓN CRÓNICA

En el estadio más avanzado, el líquido pleural se organiza, apareciendo una capa fibrosa que envuelve el pulmón, dificultando la expansión completa de éste (pulmón atrapado), deteriorando la función pulmonar y aumentando la posibilidad de una infección adicional. En muchos casos, el líquido pleural se ha organizado y no puede extraerse para su análisis. Esta pleura engrosada suele resolverse en tres a seis meses, pero en algunos casos forma una verdadera cicatriz.

En la tabla 1 se reflejan los diferentes estadios del DPP.

1.4.2 Microbiología

Las bacterias piógenas como *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos orales y anaerobios, y *Staphylococcus aureus* son las causas más frecuentes de derrames paraneumónicos y empiema paraneumónico (tabla 2)^(20,21).

Tabla 2. Microorganismos causantes de empiema

ORIGEN	FRECUENTES	MENOS FRECUENTES O RAROS
Extensión de una infección adyacente (neumonía, mediastinitis, absceso subfrénico)	<i>Streptococcus</i> del grupo anginosus (<i>S. intermedius</i> , <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Bacterias anaerobias y aerobias de la flora orofaríngea	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Actinomyces</i> spp, <i>Nocardia</i> spp, <i>Bacillus anthracis</i> , enterobacterias. Otros
Inoculación intrapleural (penetración directa, traumática o quirúrgica)	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterobacterias</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i>
Sin causa aparente (probable metástasis hematológica)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterobacterias. Otros

Las infecciones del espacio pleural paraneumónico que son consecuencia de una NAC suelen estar causadas por las bacterias piógenas causantes de la NAC. Las infecciones paraneumónicas del espacio pleural que se producen por aspiración suelen ser polimicrobianas y estar causadas por estreptococos orales y anaerobios.

Sin embargo, el espectro de patógenos potenciales es amplio y varía en función de la vía de adquisición, el lugar de adquisición (infección comunitaria o nosocomial) y la geografía ^(20, 21, 22).

Por otro lado, en empiemas no paraneumónicos, el origen de la infección, la epidemiología local y los factores de riesgo específicos del paciente son importantes a la hora de evaluarlo.

Además, es recomendable conocer la microbiología local y los patrones de resistencia a los antibióticos y ser consciente de la probabilidad de infecciones polimicrobianas (p. ej., anaerobios coexistentes).

1.4.2.1 BACTERIAS

S. pneumoniae (neumococo) es la causa bacteriana más frecuente de NAC y una de las causas más comunes de derrames paraneumónicos y empiema adquiridos en la comunidad. La prevalencia comunicada varía según los estudios, oscilando aproximadamente entre el 10% y el 20% de los casos con cultivo positivo ^(20, 23-25).

Los estreptococos microaerófilos (p. ej., *S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*) y los anaerobios, que colonizan la orofaringe, son las principales causas de empiema, y presumiblemente llegan al espacio pleural por

diseminación a partir de una neumonía por aspiración^(20,23,26). El empiema relacionado con la aspiración suele ser polimicrobiano. Entre los anaerobios, los organismos aislados con más frecuencia incluyen especies de *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus* y *Bacteroides*. Se han cultivado bacterias anaerobias en el 36 al 76% de los empiemas humanos^(27,28).

Staphylococcus aureus es responsable de aproximadamente el 10-15% de los derrames paraneumónicos y empiemas en general^(20,21,23). La prevalencia de *Staphylococcus aureus* es mayor entre los empiemas nosocomiales (aproximadamente un 30% de los casos), pero el empiema por *Staphylococcus aureus* también puede ser secundario a una NAC.

Los bacilos gramnegativos, como *Escherichiacoli*, otras *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella*, representan en conjunto aproximadamente el 8-10% de los casos^(20,23).

Las bacterias atípicas, como las especies de *Legionella*, *Mycoplasma* y *Chlamydia*, son causas poco frecuentes pero notificadas de derrames paraneumónicos y empiema. La prevalencia relativa de los patógenos también varía con la geografía.

Determinados pacientes también pueden presentar un mayor riesgo de organismos específicos. Los pacientes con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de empiema secundario a *Klebsiella pneumoniae*⁽²⁹⁾. En pacientes con gripe, las principales causas de sobreinfección bacteriana y empiema han sido *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*⁽³⁰⁾.

1.4.2.2 MICOBACTERIAS

El derrame y el empiema por micobacterias son considerablemente menos frecuentes que el empiema bacteriano, y suelen ser el resultado de la reactivación de una tuberculosis (TBC) latente en el espacio pulmonar o pleural subyacente. El empiema tuberculoso debe considerarse en pacientes que viven en una zona endémica y/o que presentan factores de riesgo de TBC ⁽³¹⁾. En el empiema tuberculoso, el microorganismo de la TBC puede encontrarse mediante tinción o cultivo en el derrame pleural. Con menor frecuencia, las micobacterias atípicas también se asocian a derrame paraneumónico y empiema, (por ejemplo, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*)⁽³²⁾.

1.4.2.3 OTROS PATÓGENOS

La infección pleural por hongos es poco frecuente (<1% de los casos), siendo las especies de *Candida* las responsables de la mayoría de los casos ⁽³³⁾. La neumonía y el empiema por *Candida* suelen producirse en el contexto de infecciones diseminadas en pacientes muy inmunodeprimidos o como complicación de una intervención quirúrgica torácica. Las infecciones pleurales fúngicas notificadas con menor frecuencia están causadas por especies de *Cryptococcus* y *Aspergillus*, las cuales aparecen con mayor frecuencia en huéspedes inmunodeprimidos ^(33,34).

Los parásitos son causas poco frecuentes de infecciones pleurales, pero *Entamoeba histolytica*, *Echinococcus granulosus* y *Paragonimus westermani* pueden causar derrames pleurales ^(35,36).

Los virus no suelen causar empiema. En un estudio prospectivo que evaluaba las infecciones pleurales tras la gripe, no se detectaron virus de la gripe mediante reacción en cadena de la polimerasa en ninguna muestra de líquido pleural ⁽³⁷⁾. Sin embargo, las infecciones bacterianas secundarias pueden complicar las neumonías víricas. Por ejemplo, en pacientes con gripe, las principales causas de sobreinfección bacteriana y empiema han sido *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*⁽³⁰⁾.

1.4.3 Características clínicas y exploración física

Los hallazgos clínicos de un derrame paraneumónico y un empiema son inespecíficos, solapándose con los de la neumonía. Entre las personas con neumonía, los factores de riesgo de empiema, la fiebre persistente o de nueva aparición y/o la falta de respuesta clínica a pesar de los antibióticos apropiados deben aumentar la sospecha de desarrollo de un derrame paraneumónico o un empiema.

Las características clínicas comunes son la tos, fiebre, dolor torácico pleurítico, disnea y producción de esputo. En comparación con la neumonía sola o la neumonía con derrame paraneumónico simple, los pacientes con empiema pueden presentar un curso más prolongado con varios días de fiebre y malestar, y en un ensayo se informó de una duración de los síntomas de hasta dos semanas ⁽³⁸⁾. La presentación también puede ser más insidiosa y tardía en pacientes con infecciones anaerobias (p. ej., aquellos con aspiración, mala

higiene dental), pueden presentar anorexia y pérdida de peso durante semanas o meses⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

La exploración física puede identificar la presencia de líquido pleural con matidez a la percusión, disminución de los ruidos respiratorios y disminución del fremitus.

1.4.4 Hallazgos de laboratorio

No hay análisis de sangre específicos que sean diagnósticos de un derrame paraneumónico. Los hallazgos de laboratorio suelen reflejar los de la infección, como leucocitosis, desviación a la izquierda, proteína C reactiva elevada. En algunos casos, puede coexistir bacteriemia y el organismo infectante puede identificarse a partir de hemocultivos (hasta en el 12% de los casos)⁽³⁸⁾.

1.4.5 Evaluación diagnóstica

1.4.5.1 DIAGNOSTICO POR IMAGEN

La radiografía de tórax, la ecografía y la tomografía computarizada (TC) desempeñan un papel fundamental en la evaluación y el tratamiento de los derrames paraneumónicos y el empiema⁽⁴²⁾.

En todos los pacientes con neumonía, la radiografía de tórax debe ser la prueba de imagen inicial para valorar la presencia o no de líquido pleural. Una vez detectado un derrame pleural en la radiografía de tórax, se suele realizar una ecografía a pie de cama para evaluar la naturaleza del derrame y la viabilidad de la toma de muestras o el drenaje.

La TC se suele realizar cuando se sospechan complicaciones, se planifican intervenciones complejas y/o se espera obtener más detalles de la anatomía subyacente para ayudar al manejo.

En un análisis retrospectivo de 66 pacientes se sugirió que la ecografía era más sensible que la radiografía de tórax (69 frente a 61%) pero menos sensible que la TC (69% frente a 76%) para el diagnóstico de un derrame paraneumónico complicado ⁽⁴³⁾.

La resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET) no son útiles, aunque la RM puede ser valiosa cuando se sospecha afectación de la pared torácica o de la columna vertebral ⁽⁴⁴⁾.

a) RADIOGRAFIA DE TORAX

La mayoría de los derrames paraneumónicos o empiemas se sospechan durante la evaluación de los pacientes con neumonía presunta o conocida. Los derrames pleurales de flujo libre se acumulan en la parte más declive de la cavidad torácica ⁽⁴⁵⁾. En un paciente erguido, algunos derrames pleurales libres son sutiles y se encuentran en una localización subpulmonar (<75 ml). Otros derrames pleurales pueden apreciarse en la radiografía lateral de tórax como una velación del ángulo costofrénico posterior (>75 mL) o en la radiografía anteroposterior de tórax como un borramiento de ángulo costofrénico lateral

(>175 mL), mientras que los derrames grandes pueden oscurecer el diafragma (>500 mL) y mostrar un signo del menisco. Ocasionalmente, todo el hemitórax puede estar ocupado por un derrame con colapso pulmonar subyacente asociado.

Sin embargo, la radiografía de tórax tiene limitaciones. El signo del menisco y la estratificación dependiente del líquido suelen estar ausentes en los derrames paraneumónicos complejos / loculados, en los que la radiografía puede mostrar una opacidad de base pleural lenticular. Además, los derrames grandes pueden ocultar una neumonía subyacente y las grandes consolidaciones pueden ocultar derrames pequeños; en ambas situaciones se debería considerar otras técnicas de imagen. En un estudio de 61 pacientes con derrames paraneumónicos probados mediante TC torácica, la radiografía anteroposterior y lateral de tórax pasó por alto aproximadamente el 10% de los derrames pleurales, en la mayoría de los casos debido a la coexistencia de consolidaciones en el lóbulo inferior ⁽⁴⁶⁾.

b) ECOGRAFIA

Los derrames pleurales libres o loculados, así como la consolidación subyacente o las masas sólidas, pueden apreciarse en la ecografía torácica. En la actualidad, la ecografía se suele realizar a pie de cama en la mayoría de los derrames pleurales para evaluar el tamaño y las características de los derrames. Aunque la ecografía se utiliza sobre todo para seleccionar y guiar la colocación de agujas o catéteres para la toracocentesis, también proporciona información pronóstica y terapéutica importante ⁽⁴⁷⁾.

c) TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA TORÁCICA

La TC torácica (normalmente con contraste intravenoso para ayudar a identificar las membranas pleurales) es el método más sensible para detectar pequeñas cantidades de líquido pleural (>2 mL). La TC también puede apreciar

fácilmente las loculaciones y las anomalías subyacentes de las vías respiratorias, pleurales y parenquimatosas, así como la colocación del tubo torácico ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Durante las fases fibrinopurulenta y organizadora de los derrames paraneumónicos complicados y el empiema, el realce radiográfico con contraste de las superficies pleurales ayuda a delinear las loculaciones de líquido pleural y a caracterizar el empiema.

El engrosamiento pleural parietal se observa en el 86% y el realce pleural en el 96% de los pacientes con empiema ⁽⁴⁹⁾.

El aire dentro del líquido pleural puede sugerir la existencia de un neumotórax asociado, una fístula broncopleural, aire introducido durante la toracocentesis, un pulmón no expandible tras el drenaje pleural o, raramente, organismos anaerobios productores de gas.

Los empiemas más antiguos que se han organizado espontáneamente y han pasado desapercibidos durante años pueden presentar una calcificación.

1.4.5.2 TORACOCENTESIS Y ANALISIS DEL LÍQUIDO PLEURAL.

En la mayoría de los casos con sospecha de derrame paraneumónico o empiema debe tomarse como mínimo una muestra, a menos que el derrame sea demasiado pequeño o que la toma de muestras no se considere segura⁽⁵¹⁾. Los resultados guían el tratamiento posterior del derrame. La toracocentesis diagnóstica suele realizarse bajo control ecográfico. En algunos casos, la toracocentesis terapéutica se realiza simultáneamente cuando se necesita alivio sintomático o cuando está indicado el drenaje (por ejemplo, si se observa pus franco).

Actualmente la mayoría de los derrames pleurales se valoran mediante control ecográfico, si la cantidad de líquido pleural es suficiente se realiza la toracocentesis, generalmente se considera que la prueba es segura si existe un espacio pleural de >1 cm (entre pleura parietal y visceral).

Ocasionalmente, puede ser necesaria la guía por TC para la toma de muestras de líquido, en particular de líquido localizado en pequeñas bolsas loculadas dentro del espacio pleural; en tales casos, generalmente se elige la loculación más grande y accesible. Se ha sugerido un límite de espesor del líquido pleural de 2 a 2,5 cm para guiar la toracocentesis mediante TC torácica, ya que los derrames más pequeños en la TC probablemente se resuelvan sólo con antibióticos ^(52,53).

Se deben remitir muestras del líquido pleural obtenido por toracocentesis para analizar:

- Recuento celular y análisis bioquímico: Se deben solicitar las proteínas totales, lactato deshidrogenasa (LDH) y glucosa junto con valores séricos de proteína y LDH.

El pH debe extraerse directamente en una jeringa de gasometría arterial y determinarse con un analizador de gasometría arterial en la hora siguiente a la toma de la muestra. La lidocaína y la heparina residuales disminuyen falsamente el pH y el aire en la jeringa aumenta falsamente el pH; por lo tanto, la misma aguja que se utiliza para anestesiar el espacio pleural no debe recoger la muestra de pH. No es necesario pasar la muestra por un analizador si se recoge pus franco, ya que esa característica es diagnóstica de empiema.

El pH es la prueba más útil a la hora de determinar el tipo de tratamiento.

Un predominio de neutrófilos es más común en pacientes con neumonía bacteriana, mientras que un predominio de linfocitos puede indicar etiologías tuberculosas o fúngicas. También puede encontrarse un recuento de eosinófilos superior al 10%.

- Análisis microbiológico: El análisis microbiológico del líquido pleural con tinciones y cultivos apropiados es fundamental. Aunque lo ideal es que la toma de muestras se realice antes de la administración de antibióticos, la toracocentesis no debe retrasar el tratamiento antimicrobiano inmediato. Las muestras deben extraerse directamente del espacio pleural porque los cultivos de catéteres o tubos colocados previamente pueden estar colonizados o contaminados con bacterias u hongos ⁽⁵⁴⁾.

El líquido pleural debe inocularse directamente en frascos de hemocultivos (aerobios y anaerobios) además de en los recipientes estériles habituales utilizados para la tinción de Gram estándar y el cultivo, con el fin de maximizar el rendimiento diagnóstico ^(55,56).

Los resultados de los hemocultivos y los cultivos pleurales arrojan un diagnóstico en aproximadamente el 60% de los casos ⁽²⁴⁾.

Hay varias razones por las que las bacterias pueden no identificarse en el cultivo en el 40% restante:

-Los organismos anaerobios pueden ser difíciles de cultivar.

- Los cultivos anaerobios no se solicitan específicamente.
- A menudo, la toma de muestras se realiza después de que el paciente haya recibido antibióticos.
- Puede aspirarse líquido inflamatorio estéril adyacente a un foco infeccioso.
- Los métodos de cultivo actuales no son suficientemente sensibles.
- Las bacterias pueden localizarse en las membranas pleurales y no en el líquido.

Algunos centros han iniciado el análisis molecular rutinario de los derrames paraneumónicos para detectar la infección por *S. pneumoniae* mediante ensayos rápidos de detección de antígenos o la reacción en cadena de la polimerasa del ADN ribosómico 16S de amplio espectro. Estos centros informan de una tasa de detección de *S. pneumoniae* muy superior a la de las series históricas de casos ⁽⁵⁷⁾.

Deben solicitarse tinciones y cultivos especiales cuando se sospechen organismos inusuales o que requieran condiciones especiales de cultivo.

- Citología

El examen citológico para tinciones apropiadas (p. ej., micobacterias, actinomyces, nocardia) puede enviarse cuando se necesiten organismos que requieran tinciones especiales. Además, la malignidad puede causar acidosis del líquido pleural; por lo tanto, es prudente enviar líquido para citología en busca de células malignas.

1.4.5.3 OTRAS PRUEBAS

Aunque los hemocultivos suelen ser negativos en pacientes con derrame paraneumónico y empiema, deben obtenerse. El crecimiento de los cultivos puede ayudar a hacer el diagnóstico microbiológico, así como a identificar la bacteriemia concurrente. La necesidad de pruebas microbiológicas adicionales debe determinarse en cada caso de forma individualizada (p. ej., cultivos de esputo, pruebas de antígeno de *S. pneumoniae* en orina, ensayos de liberación de interferón-gamma para tuberculosis, galactomanano, antígeno criptocócico).

La utilidad de la procalcitonina para distinguir los derrames paraneumónicos bacterianos de los no bacterianos no está bien estudiada, pero no es probable que sea elevada. En un estudio, los niveles séricos de procalcitonina $>0,18$ ng/mL se asociaron con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 81% para que el derrame pleural tuviera una etiología infecciosa bacteriana ^(58,59). Sin embargo, este marcador aumenta en el contexto de infecciones invasivas y sistémicas; por lo tanto, la sensibilidad para determinar si hay bacterias presentes en una infección de espacio contenido es cuestionable. Es probable que ni los niveles altos ni los bajos de procalcitonina modifiquen la necesidad de drenaje

1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al evaluar un DPP o un empiema sospechoso, hay que tener en cuenta varias afecciones.

- Exudados de líquido pleural - El diagnóstico diferencial de un derrame pleural exudativo se enumera en la tabla 3. Para distinguirlos puede ser necesario realizar estudios complementarios del líquido pleural o una biopsia pleural.
- Acidosis del líquido pleural - La acidosis del líquido pleural y/o la glucosa baja, aunque son muy sospechosas de un derrame pleural paraneumónico complicado o de un empiema, pueden asociarse a otras enfermedades, como neoplasias malignas, tuberculosis, pleuritis reumatoide, pleuritis lúpica y urinotórax ⁽⁶⁰⁾. También puede observarse en pacientes que tienen un catéter venoso central mal colocado en el espacio pleural y están infundiendo líquido isotónico como solución salina. Estas afecciones pueden excluirse cuando estén clínicamente indicadas con la serología adecuada o análisis adicionales del líquido pleural.
-
- Distinguir el líquido pleural tabicado de una masa pleural en la radiografía de tórax o la TC puede ser difícil, pero las diferencias en la atenuación de la TC pueden ayudar a distinguir el líquido de las masas sólidas. Sin embargo, si el estadio es avanzado, puede ser necesaria una biopsia pleural, para descartar una neoplasia.
- La TC torácica también puede ayudar a distinguir un absceso pulmonar de un empiema. Los empiemas suelen comprimir el pulmón adyacente en lugar de erosionarlo, mientras que los abscesos pulmonares suelen erosionar las estructuras adyacentes. Los empiemas suelen tener paredes más finas y lisas que los abscesos pulmonares, que tienden a

tener paredes más gruesas y superficies luminal y exterior irregulares. Los empiemas tienden a formar un ángulo obtuso de interfase con la pared torácica, en comparación con los abscesos pulmonares, que suelen tener un ángulo agudo, aunque esta característica es inespecífica.



Tabla 3 Diagnóstico diferencial del derrame pleural exudativo

<u>Infeciosas</u>	<u>Yatrogenia</u>	<u>Movimiento de líquido abdominal al espacio pleural</u>	<u>Otros trastornos inflamatorios</u>
Neumonía bacteriana	Migración del CVC	Pancreatitis	DP benigno por asbesto
TBC	Secundario a fármacos	Pseudoquiste páncreas	Embolismo pulmonar
Parásitos	Perforación esofágica	Síndrome Meigs	Pleuropatía urémica
Infección fúngica	Escleroterapia esofágica	Ascitis quilosa	Sarcoidosis
Neumonía viral	SNG en el espacio pleural	Carcinomatosis	Sme lesión postcardíaca
Rotura esofágica	Quilotórax		Enf relacionada con IgG4
Nocardia, Actinomyces	RDT neoplasias pulmón	<u>Enf tejido conectivo</u>	Sme distrés respiratorio
Absceso subfrénico	Hemotórax	Pleuritis lúpica	
Absceso hepático		Pleuritis reumática	
		Churg Strauss	
Absceso esplénico	<u>Aumento presión intrapleural negativa + malignidad o inflamación pleural</u>	Enf mixta del tejido conectivo	
Hepatitis		Wegener	
Colecistitis		Fiebre mediterránea familiar	
	Atrapamiento pulmón		<u>Disfunción endocrina</u>
	Derrame lipídico		Hipotiroidismo
			Sme ovario poliquístico
	<u>Neoplasias</u>		<u>Miscelanea</u>
	Carcinoma		Endometriosis
<u>Alteraciones linfáticas</u>	Linfoma		Broncoaspiracion
Neoplásicas	Mesotelioma		Quemaduras
Quilotórax	Leucemia		Hematopoyesis extramedular
	Paraproteinemia		
	DP maligno		

CVC: Catéter venoso central; SNG: sonda nasogástrica; RDT: Radioterapia; Enf: enfermedad; DP: Derrame pleural; Sme: síndrome.

1.6 DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico de un DPP y un empiema se realiza mediante una constelación de signos y síntomas clínicos con datos químicos y microbiológicos confirmatorios del líquido pleural. En raras ocasiones, un DPP o un empiema complicados requieren un diagnóstico definitivo mediante biopsia pleural, la mayoría de las veces por toracoscopia, cuando se demuestran microorganismos en el tejido pleural afectado o se cultivan. Ocasionalmente, puede hacerse un diagnóstico retrospectivo cuando los pacientes se presentan en las últimas fases de la organización (es decir, en el estadio 3) y durante la toracoscopia se identifica una exfoliación fibrosa que requiere decorticación.

1.6.1 Derrame pleural no complicado

Un derrame paraneumónico se considera no complicado o simple cuando:

- El derrame pleural es de flujo libre y demasiado pequeño para tomar muestras.
- Un derrame pequeño de flujo libre tiene un exudado neutrofílico (un nivel elevado de proteínas $>0,5$ que en el suero y/o un nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) $>0,6$ que en el suero), un pH normal, un nivel normal de glucosa y no contiene microorganismos.

En la mayoría de los casos, los derrames paraneumónicos no complicados se

resuelven con una terapia antibiótica adecuada y no suele ser necesario el drenaje. Sin embargo, el umbral para repetir el diagnóstico por imagen y obtener muestras de líquido pleural debe ser bajo si los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento antimicrobiano.

1.6.2 Derrame pleural paraneumónico complicado y empiema

Un derrame paraneumónico se considera complicado cuando un derrame exudativo tiene una o más de las siguientes características ⁽²⁾: tiene un pH <7,2 y/o contiene evidencia de invasión de microorganismos por cultivo o tinción de Gram. En ausencia de datos de pH, puede utilizarse en su lugar un nivel bajo de glucosa <40 mg/dL. Aunque una LDH sérica >1000 unidades internacionales (UI)/L puede apoyar el diagnóstico, no es específica y puede indicar simplemente infección o inflamación significativa en otro lugar. Suele ser de gran tamaño, loculado o con engrosamiento pleural asociado. Cuando es bacteriano, suele contener un gran número de neutrófilos. Por varias razones, los cultivos de líquido de derrames paraneumónicos complicados a veces son negativos. Aunque un cultivo positivo es confirmatorio, no es necesario para el diagnóstico. Un empiema (debido a una neumonía) es un derrame paraneumónico complicado en el que se observa pus franco en la toma de muestras de líquido pleural.

En la mayoría de los casos de derrame paraneumónico complicado, está indicado el drenaje. El pH pleural <7,2 es el factor predictivo más útil de un curso clínico complicado ⁽⁶¹⁾. Si no se mide el pH pleural, un valor de glucosa en líquido pleural <40 mg/dL y/o un valor de LDH en líquido pleural >1000 UI/L, o loculaciones significativas son también predictores de la necesidad de

toracostomía con tubo ⁽⁶¹⁾. El empiema es una indicación absoluta para el drenaje con tubo torácico.

El uso de la escala de factores de riesgo de mal pronóstico de los empiemas (puntuación RAPID) ayuda a estratificar el riesgo de los pacientes con infección pleural según cinco características (insuficiencia renal, edad, purulencia, fuente infecciosa y factores dietéticos) y puede identificar a los que tienen un riesgo bajo, medio y alto de mortalidad por una infección pleural ⁽⁶²⁾.

1.7 MANEJO DEL DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO

El manejo de los derrames paraneumónicos y el empiema generalmente incluye el inicio rápido de antibióticos y el drenaje del líquido pleural infectado.

La selección de antibióticos varía en función del lugar de adquisición (es decir, adquirida en la comunidad o nosocomial), la gravedad de la enfermedad, la epidemiología local y los factores de riesgo del paciente de patógenos resistentes o de infección por otros organismos específicos.

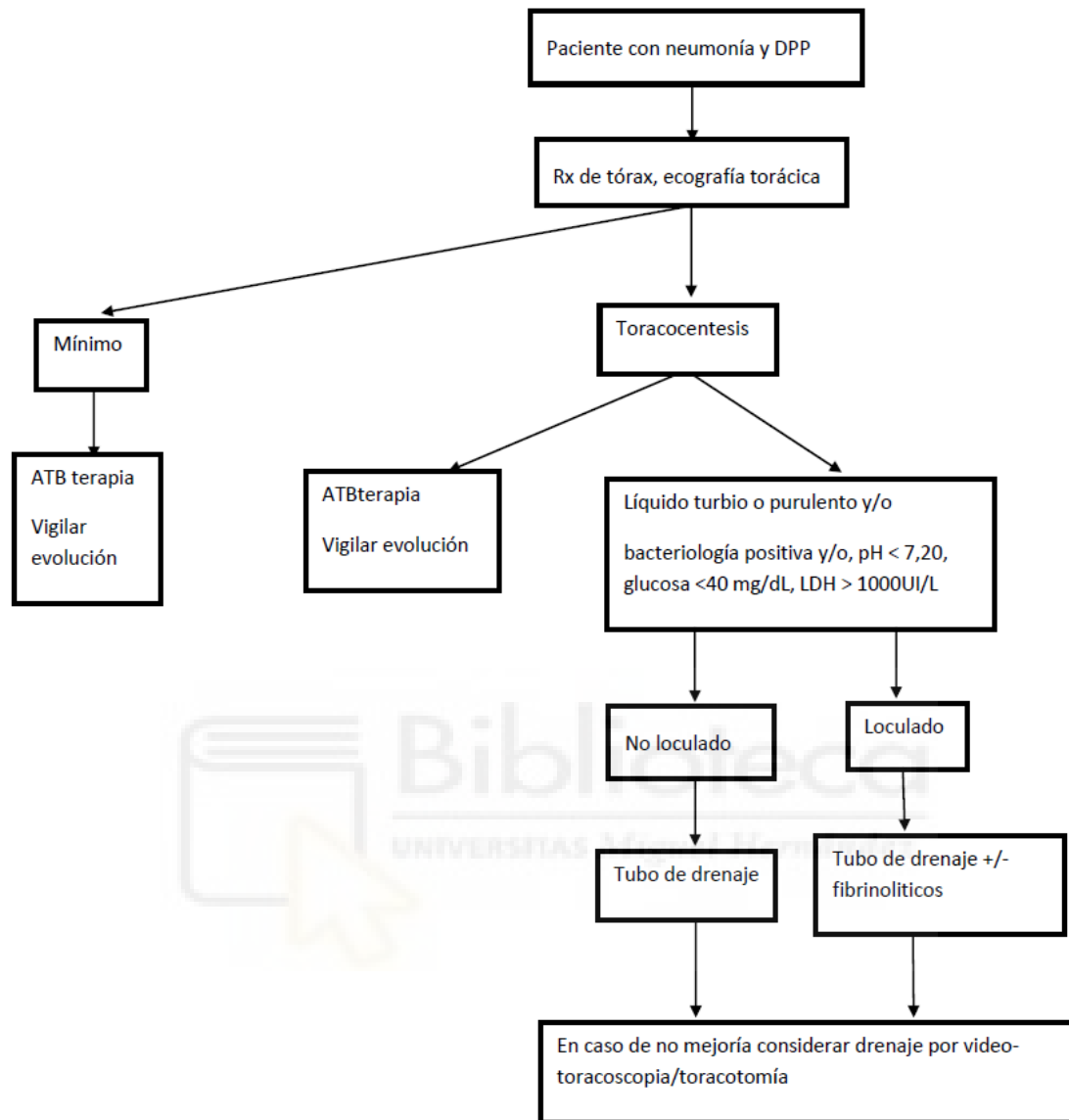
En general, los regímenes empíricos deben incluir antibióticos dirigidos contra los anaerobios y otros patógenos probables (p. ej., estreptococos si son adquiridos en la comunidad; *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [SARM] y *Pseudomonas* si son nosocomiales) cuando se sospecha un derrame paraneumónico complicado o un empiema. En general, los pacientes con derrames paraneumónicos no complicados pueden recibir un tratamiento similar al de otros pacientes con NAC.

Debido a la elevada morbilidad y mortalidad asociadas a la neumonía y a los derrames pleurales infectados, no debe retrasarse el inicio de la antibioterapia a la realización de pruebas complementarias, su resultado o el drenaje del derrame. Sin embargo, una excepción incluye a determinados pacientes estables con un inicio indolente de la enfermedad que carecen de signos o síntomas de infección sistémica. En estos casos es razonable drenar el derrame y enviar muestras para estudio microbiológico antes de iniciar el tratamiento antibiótico. El espectro de patógenos que causan derrames pleurales y empiema subagudos y crónicos difiere del del empiema agudo (p. ej., incluye micobacterias, hongos). El inicio del tratamiento antibiótico se puede retrasar hasta que estén los resultados de las pruebas microbiológicas, de esta forma se puede mejorar el rendimiento diagnóstico y permitir un tratamiento específico.

La estrategia de drenaje depende del tipo, el tamaño y la complejidad del derrame.

Para los pacientes con pequeños DPP no complicados, el drenaje no suele ser necesario a menos que el derrame sea lo suficientemente grande como para afectar a la función respiratoria. Debe realizarse un seguimiento clínico y radiográfico estrecho para asegurarse de que el derrame se está resolviendo. Los derrames más grandes tienen mayor riesgo de complicaciones. En la Figura 1, se esquematiza el manejo de los DPP.

Figura 1: Diagnóstico y manejo del DPP



Para los pacientes con DPPC o empiema, el drenaje debe realizarse lo antes posible para controlar la fuente. Esto es especialmente cierto en el caso del empiema, que conlleva un peor pronóstico. También deben drenarse los derrames localizados, los grandes derrames de flujo libre (p. ej., $\geq 0,5$ hemitórax) y los derrames con una membrana pleural engrosada. Cuando la colección es de flujo libre, el procedimiento de elección es una toracostomía

con un solo tubo o catéter. Cuando la colección está loculada, el abordaje del drenaje se individualiza en función de la complejidad del derrame y de la gravedad de la enfermedad del paciente. Un enfoque habitual consiste en colocar un único tubo o catéter en el locus más grande y reevaluar la necesidad de colocar drenajes adicionales y/o una intervención quirúrgica en función de la respuesta clínica y radiográfica.

Debido a que una proporción sustancial de pacientes requiere más de un procedimiento para lograr una evacuación adecuada del derrame y la reexpansión pulmonar, es importante el seguimiento estrecho tanto clínico como radiológico. ⁽⁶³⁻⁶⁸⁾.



1.7.1 Tratamiento antibiótico

En general, el tratamiento antibiótico es el de la neumonía subyacente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que deben tener una adecuada cobertura para tratar bacterias anaerobias y que tengan una buena penetración en el espacio pleural.

En general, los regímenes antibióticos empíricos deben incluir un antibiótico dirigido contra las bacterias anaerobias, que son causas frecuentes de DPPC y empiema. Deben seleccionarse antibióticos adicionales en función del lugar de adquisición (adquirido en la comunidad o nosocomial), el modo de adquisición (por ejemplo, aspiración, traumatismo...) y la epidemiología local.

Casi todos los antibióticos penetran adecuadamente en el espacio pleural. Los aminoglucósidos (p. ej., gentamicina, amikacina, tobramicina) son excepciones. Debido a su escasa penetración pleural y a que pueden inactivarse en entornos ácidos (p. ej., empiemas), generalmente los evitamos cuando existen alternativas⁽⁶⁹⁾.

La terapia antibiótica inicial debe administrarse por vía intravenosa. La transición a la terapia oral puede considerarse una vez que el paciente haya presentado una clara mejoría clínica y se haya logrado un drenaje adecuado. No se recomienda el uso rutinario de antibióticos intrapleurales.

1.7.1.1 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO PARA LA INFECCIÓN ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

El tratamiento antibiótico empírico para la mayoría de los derrames paraneumónicos o empiemas complicados adquiridos en la comunidad, debe incluir antibióticos intravenosos que cubran *Streptococcus pneumoniae* y a los patógenos que colonizan la orofaringe, incluidos los estreptococos microaerófilos (p. ej., *S. anginosus*, *S. intermedius*) y las bacterias anaerobias.

Las posibles opciones pueden ser:

- Una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona o cefotaxima) más metronidazol.
- Una combinación de betalactámico/inhibidor de betalactamasa (p.ej., ampicilina-sulbactam)

Para los pacientes con hipersensibilidad a la penicilina que no toleran las cefalosporinas, las opciones alternativas incluyen la monoterapia con un carbapenem (p. ej., imipenem, meropenem), el tratamiento combinado con una fluoroquinolona (p. ej., levofloxacin, moxifloxacin) más metronidazol o un monobactámico (p. ej., aztreonam) más metronidazol. Aunque la clindamicina se ha utilizado históricamente para el tratamiento de las infecciones pulmonares anaerobias, las tasas de resistencia a la clindamicina entre los anaerobios superan ahora sistemáticamente el 20% en todos los entornos de tratamiento. Por este motivo, ya no se utiliza de forma rutinaria la clindamicina para el tratamiento empírico de las infecciones anaerobias.

Pueden ser necesarias modificaciones de estos regímenes para pacientes gravemente enfermos o para aquellos con factores de riesgo de patógenos específicos. Por ejemplo, podemos ampliar la cobertura para incluir el SARM en pacientes con antecedentes de infección gripal u otros factores de riesgo de SARM. Para los pacientes con neumonía necrotizante adquirida en la comunidad concurrente, podemos incluir la cobertura tanto para SARM como para *Pseudomonas*.

También debe tenerse en cuenta la epidemiología local a la hora de seleccionar antibióticos empíricos, ya que la prevalencia de patógenos causantes de derrames paraneumónicos varía con la geografía.

En general, no se incluye un agente dirigido a patógenos atípicos (p. ej., *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* spp) en los regímenes de tratamiento empírico, ya que estos patógenos raramente causan derrames paraneumónicos complicados y empiema.

En general, los pacientes con derrames paraneumónicos no complicados pueden recibir un tratamiento similar al de otros pacientes con NAC. En la Tabla 4, se resume el tratamiento antibiótico empírico para infecciones adquiridas en la comunidad

Tabla 4. Tratamiento antibiótico empírico para infección adquirida en la comunidad, según la gravedad.

LEVE	<p>a) Amoxicilina 1 g/8 h o cefditoreno 400 mg 12 h vía oral; 5-7 días +- azitromicina 500 mg/ 24 h, 3 días o doxiciclina 100 mg/12 h oral</p> <p>b) Levofloxacino 750 mg/24 h (alternativa 500 mg/12 h 1-2 días, seguido de 500 mg /24 h) o moxifloxacino 400 mg/24 h</p> <p>c) Tto 2ª elección: doxiciclina 200 mg seguido de 100 mg/12 h oral</p>
MODERADA- GRAVE	<p>a) Ceftriaxona 1g/12 h iv, amoxicilina/ac clavulánico 2,2 g/8 h iv o ceftarolina 600 mg/12 h iv + azitromicina 500 mg/24 h vo o doxiciclina 100 mg/12 vo</p> <p>b) Levofloxacino 750 mg/24 h vo / iv (alternativa 500 mg/12 h, 2 días, seguidos de 500 mg/24 vo) o moxifloxacino 400 mg /24 h vo</p>
SEVERA	<p>a) Ceftarolina 600mg/8-12h iv + azitromicina 500 mg/24 h vo 3 días.</p> <p>b) ceftarolina 600 mg/8-12 h+ levofloxacino 500-750 mg/24 h vo/iv</p>

Tto: tratamiento; vovia oral; iv intravenoso

1.7.1.2 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO EN INFECCIÓN DE ORIGEN NOSOCOMIAL

Para la mayoría de las infecciones adquiridas en el hospital, el régimen antibiótico intravenoso empírico debe ir dirigido contra SARM, bacterias gramnegativas (incluidas *Pseudomonasspp*) y bacterias anaerobias.

Se deben asociar dos antibióticos frente a *P. aeruginosa* junto con un antibiótico frente a SARM. Se podría utilizar una combinación de vancomicina con metronidazol y una cefalosporina antipseudomona (p. ej., cefepima, ceftazidima). Una alternativa es combinar vancomicina con un inhibidor de la

beta-lactamasa (p. ej., piperacilina-tazobactam). Sin embargo, cada vez preocupa más que la combinación de vancomicina y piperacilina-tazobactam sea nefrotóxica⁽⁷⁰⁾. Por ello, algunos clínicos utilizan linezolid en lugar de vancomicina cuando se emplea piperacilina-tazobactam. Para los alérgicos a la penicilina, se puede combinar vancomicina con metronidazol y una fluoroquinolona antipseudomona (p. ej., ciprofloxacino); alternativamente, es apropiado combinar vancomicina con un carbapenem antipseudomona (p. ej., imipenem o meropenem). Ante la sospecha o confirmación de infección por bacterias multirresistente se debe considerar el tratamiento con ceftazidima-avibactam o ceftolozano-tazobactam. En la Tabla 5 se resume el tratamiento antibiótico empírico en la infección nosocomial.

Tabla 5. Tratamiento antibiótico empírico para infección nosocomial, según la gravedad.

SIN CRITERIOS DE GRAVEDAD	meropenem 2g/8h o piperacilina-tazobactam 4,5 g/6 h o ceftazidima 2 g/8 h o aztreonam 2 g/6-8 h + linezolid 600 mg/ 8-12 h o vancomicina 20 mg/kg/8-12 h iv o ceftarolina 600 mg/8 h vo o iv o ceftobiprol 500 mg/8 h iv
GRAVEDAD INMEDIATA	ceftazidima avibactam 2,5g/8 h o ceftozolano/tazobactam 3g/8 h iv + meropenem 2g/8h o amikacina 20-30 mg/kg/24 h iv o colistina 4,5 MU/12 h iv+ linezolid 600/8-12 h vo o iv o vancomicina 20 mg/kg/8-12 h iv

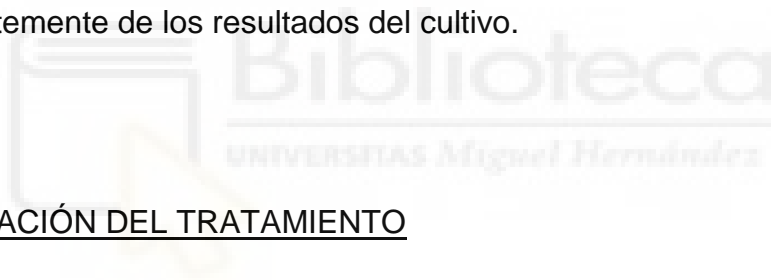
Tto: tratamiento; vovia oral; iv intravenoso

1.7.1.3 TRATAMIENTO DIRIGIDO

La terapia definitiva debe basarse en los resultados del cultivo y la sospecha clínica de una infección monomicrobiana o polimicrobiana.

Cuando la sospecha de una infección monomicrobiana es alta (es decir, aislamiento de *S. pneumoniae* o *S. aureus* como únicos patógenos del líquido pleural), es razonable dirigir la terapia al patógeno aislado.

En la mayoría de las demás circunstancias (p. ej., neumonía por aspiración, cultivos negativos o aislamiento de un componente de la flora oral/gastrointestinal como *S. milleri*), se considera que la infección es polimicrobiana e incluye múltiples bacterias anaerobias. En estas circunstancias, se debe seleccionar un régimen basado en la fuente probable de infección (p. ej., neumonía asociada a la atención sanitaria, neumonía adquirida en la comunidad o aspiración) que también se dirige al patógeno aislado, así como a cualquier otra bacteria anaerobia. Dado que las bacterias anaerobias pueden ser difíciles de cultivar y son causas frecuentes de derrames paraneumónicos y empiema, la mayoría de los expertos incluyen un antibiótico dirigido a los anaerobios durante todo el tratamiento, independientemente de los resultados del cultivo.



1.7.1.4 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Se desconoce la duración óptima del tratamiento. Generalmente se debe individualizar la duración de la terapia dependiendo del tipo de derrame, la adecuación del drenaje, la respuesta clínica y radiográfica al tratamiento y el estado inmunológico del paciente.

En general, para los derrames paraneumónicos bacterianos no complicados de resolución espontánea, la terapia puede durar de una a dos semanas, mientras que la terapia para los derrames paraneumónicos complicados y el empiema suele ser más prolongada (por ejemplo, de dos a tres semanas para un derrame paraneumónico complicado y de cuatro a seis semanas para el empiema). Aunque tenemos en cuenta la respuesta radiográfica a la hora de

determinar la duración del tratamiento, la resolución radiográfica completa puede tardar muchas semanas o meses y el engrosamiento pleural residual puede persistir durante periodos más largos. Por lo tanto, no es necesario tratar con el objetivo de una resolución radiográfica completa.

El régimen antibiótico intravenoso inicial puede cambiarse a un régimen oral con un espectro de tratamiento similar cuando la respuesta clínica es clara (p. ej., el paciente está afebril, hemodinámicamente estable, mejora clínicamente), no se necesitan más procedimientos de drenaje y el paciente es capaz de tolerar la medicación oral.

1.7.2 Tratamiento invasivo. Drenaje del líquido pleural.

1.7.2.1 DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO NO COMPLICADO

Los derrames paraneumónicos no complicados son derrames de flujo libre de tamaño pequeño a moderado (es decir, menos de la mitad del hemitórax) sin evidencia de infección por cultivo o química⁽⁶⁴⁾ que generalmente se resuelven con antibióticos solos y generalmente no necesitan drenaje. En estos casos, el diagnóstico y el tratamiento con antibióticos solos son empíricos (Tabla 4 y Tabla 5).

En algunos casos, puede realizarse una toracocentesis. Por ejemplo, si el derrame es lo suficientemente grande como para afectar a la función respiratoria, puede realizarse un drenaje para el alivio sintomático. Otras indicaciones pueden ser pacientes con una presentación clínica grave o donde se sospecha que el espacio pleural es la fuente de infección. Si tras la

toracocentesis persiste la sospecha de infección en el espacio pleural a pesar de que la tinción de Gram, el cultivo o la bioquímica del líquido pleural sean negativos, generalmente se procede al drenaje y se trata al paciente como si tuviera un DPPC.

Todos los pacientes con derrame paraneumónico no complicado deben ser seguidos clínicamente y con radiografías de tórax o ecografías seriadas para evaluar la mejoría o el deterioro. Se desconoce la frecuencia óptima del seguimiento radiográfico, pero es conveniente que la primera imagen de seguimiento se obtenga en un plazo de 48 horas si no se realizó toracocentesis. Si se ha realizado una toracocentesis y se confirma un derrame paraneumónico no complicado, se pueden repetir las radiografías seriadas en la semana siguiente al diagnóstico y realizar un seguimiento cada una o dos semanas hasta la resolución, ya que la progresión a empiema mientras se administran los antibióticos adecuados es poco frecuente.

En caso de que el paciente no mejore, el derrame aumente de tamaño o aparezca fiebre, debe repetirse el diagnóstico por imagen con TC de tórax para evaluar el desarrollo de un DPPC que puede requerir la toma de muestras y el drenaje.(Ver Figura 2)

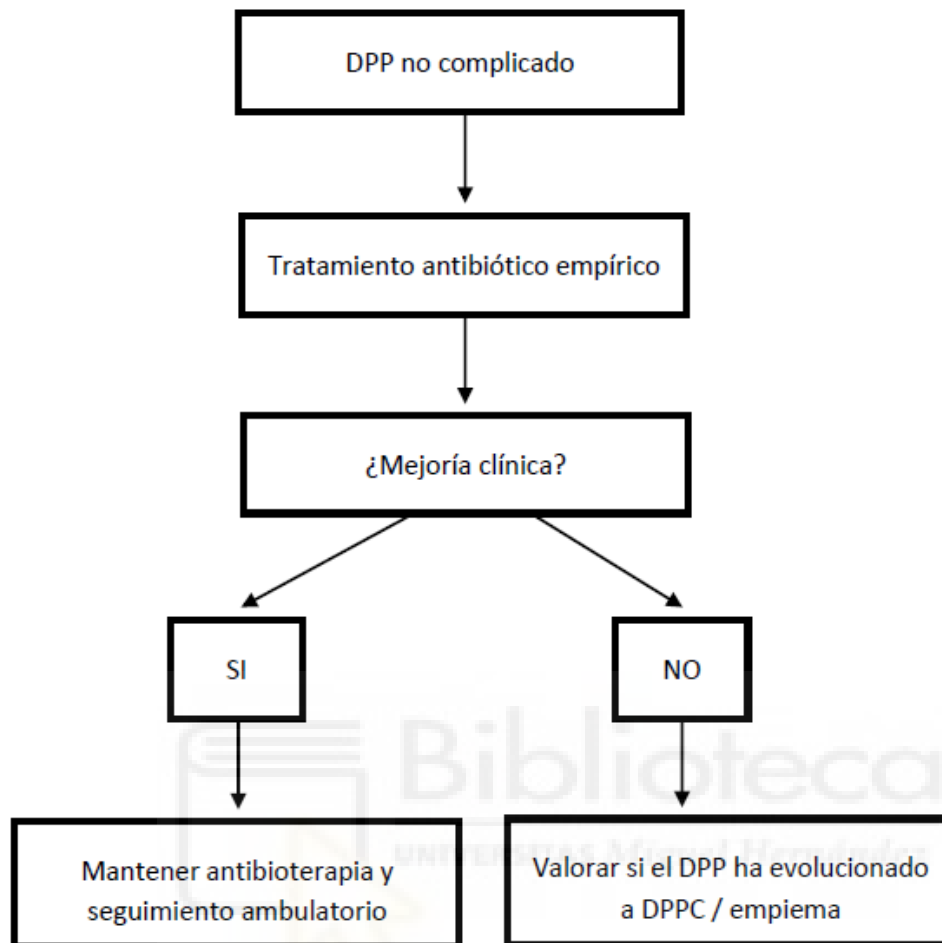
1.7.2.2 DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO COMPLICADO O EMPIEMA

Además de la terapia antibiótica adecuada, el drenaje está indicado en pacientes cuando existe clínica o evidencia de infección en el espacio pleural (Figura3), como en los empiemas (líquido pleural purulento), cuando la tinción de Gram o cultivo de líquido pleural son positivos, los derrame pleurales

localizados, los derrames de gran tamaño (es decir, que ocupan mas de la mitad del hemitórax), los derrames pleurales asociados a un engrosamiento pleural y sepsis de origen pleural.



Figura 2. Tratamiento derrame pleural paraneumónico no complicado



Este enfoque se basa en el razonamiento de que sin drenaje (es decir, control de la fuente), los pacientes tienen mayor morbimortalidad, precisando mayor necesidad de más de un procedimiento invasivo, mayor necesidad de tratamiento quirúrgico y una estancia hospitalaria más prolongada. Esto es especialmente importante en el caso del empiema, que conlleva el peor pronóstico y la mayor mortalidad.

Un pH del líquido pleural $< 7,2$ también es un indicador de infección en el espacio pleural. Sin embargo, otras enfermedades pleurales pueden tener un

pH del líquido pleural bajo (p. ej., derrames malignos, pleuresía reumatoide y lúpica, urinotórax y solución salina de un catéter venoso central mal colocado).

Por lo tanto, la decisión de drenar líquido del espacio pleural basándose únicamente en un pH bajo del líquido pleural debe tomarse después de completar el análisis del líquido pleural.

El procedimiento inicial de elección es una toracostomía con un solo tubo o catéter. Es importante destacar que esta recomendación se aplica a aquellos en los que persiste un derrame residual tras la toracocentesis diagnóstica. Sin embargo, cuando se localiza un derrame, es apropiado optar por drenar el locus más grande (normalmente guiado por ecografía o tomografía computarizada torácica); en tales situaciones, debe considerarse la rápida inserción de un segundo o tercer drenaje durante el seguimiento. La consulta quirúrgica torácica temprana es apropiada porque algunos de estos pacientes requerirán cirugía toracoscópica o abierta^(65-67,71).

a) Toracostomia

El drenaje torácico con tubo o toracostomía con catéter es la opción menos invasiva para drenar el líquido pleural infectado en pacientes con un DPPC o empiema. Es más adecuado para pacientes con derrames de flujo libre o uniloculados (es decir, derrame sin septos internos), pero también se utiliza con frecuencia para drenar derrames complejos (es decir, derrames con septos internos o lóculos).

- Guía por imagen. Cuando se drena líquido pleural infectado, los tubos de toracostomía suelen colocarse mediante guía por ecografía o TC. Sin embargo,

muchos expertos colocan tubos torácicos a ciegas junto a la cama, especialmente cuando el derrame es grande o de flujo libre.

- **Tamaño.** No hay consenso sobre el tamaño del tubo torácico o catéter para el drenaje y las guías varían en sus recomendaciones ^(64-67,72). Se prefieren los tubos de pequeño calibre (10 a 14 French [Fr]), ya que la eficacia es similar y produce menos dolor en comparación con los tubos de toracostomía de gran calibre ⁽⁷³⁾. Sin embargo, en la práctica, la elección puede depender de factores como las preferencias del médico y del paciente, la política institucional y la experiencia disponible. Se prefieren tubos de mayor calibre en pacientes con derrames que presentan múltiples lóculos, ya que penetran en los lóculos más fácilmente que los tubos más pequeños, también para el drenaje del líquido de empiema que es más viscoso. Los datos sugieren que los tubos de menor calibre (hasta 14 Fr) pueden ser más propensos a obstruirse con líquido de empiema viscoso, así como con sangre o restos fibrinosos, y un estudio informó de que la oclusión del drenaje se produce con más frecuencia en los pacientes con empiema (11 a 30%) ⁽⁷⁴⁾. Dada la propensión de los catéteres de pequeño calibre a obstruirse, el lavado periódico (por ejemplo, 30 ml de solución salina estéril cada seis horas a través de una válvula de tres vías) puede ayudar a mantener la permeabilidad del tubo ⁽⁷⁵⁾.

- **Succión.** La aplicación de succión es típica para asegurar la eliminación máxima y consistente de líquido pleural, ya que la salida de líquido pleural es el principal determinante que sugiere que cualquier tubo puede ser retirado.

- **Eficacia.** Aunque algunos pacientes con DPPC pueden mejorar sólo con antibióticos, la respuesta es variable y el drenaje no siempre tiene éxito. Todas

las características de un derrame y empiema complicados (loculaciones, gran tamaño, acidosis del líquido pleural) se asocian a un mayor riesgo de progresión y malos resultados, incluida la necesidad de más de un procedimiento, la eventual necesidad de cirugía y una hospitalización más prolongada^(8,76-78). Un metaanálisis de siete estudios observacionales informó de que el pH pleural <7,2 era el factor predictivo más útil de una evolución clínica complicada⁽⁷⁹⁾. Si no se mide el pH pleural, un valor de glucosa en líquido pleural <40 mg/dL (2,2 mmol/L) y/o un valor de lactato deshidrogenasa (LDH) en líquido pleural >1000 unidades internacionales/L, o loculaciones significativas también parecen predictivos de la necesidad de toracostomía con sonda. Así pues, la mayoría de los expertos coinciden en que el drenaje está indicado en esta población.

● Evaluación de la respuesta. Inmediatamente después del drenaje, los pacientes suelen someterse a una radiografía de tórax para una evaluación rudimentaria de la colocación del tubo o catéter y de la respuesta. A continuación, se realiza un seguimiento clínico de los pacientes (signos y síntomas, valores de laboratorio y volumen de drenaje) durante las siguientes 24 a 48 horas. La TC torácica suele realizarse dentro de ese plazo, ya que la TC proporciona detalles precisos sobre la posición del tubo torácico y el drenaje adecuado del derrame o empiema⁽⁸⁰⁾, ayudando así a informar al clínico sobre los siguientes pasos en la toma de decisiones.

- Si las imágenes muestran que el tubo torácico no está en una buena posición, puede manipularse o sustituirse (normalmente bajo control por imagen), tras lo cual debe controlarse el volumen de drenaje y repetirse la TC de tórax.

- Si el tubo de drenaje está en buena posición pero el drenaje es inadecuado y/o el pulmón no se ha reexpandido adecuadamente, entonces hay que explorar otras opciones.
- Si las imágenes revelan una marcada mejoría, debe considerarse la posibilidad de retirar el tubo de drenaje.
- Interrupción del drenaje. Los tubos torácicos pueden retirarse generalmente cuando el volumen de drenaje cae por debajo de 50 a 100 ml/día (durante dos o tres días, suponiendo que no haya obstrucción), las imágenes pleurales muestran una reducción razonable del tamaño del derrame y el paciente no presenta signos de infección clínica o éstos se están resolviendo. No es necesaria la resolución radiológica completa del engrosamiento pleural, ya que puede requerir meses. El paciente suele ser dado de alta con antibióticos y evaluado de forma ambulatoria con un seguimiento por imagen (normalmente TC torácica) en unas dos semanas. Una pequeña parte de los pacientes pueden ser dados de alta con un catéter temporal para eliminar el líquido residual, siempre que se garantice un seguimiento adecuado en la consulta externa. Los antibióticos deben suspenderse cuando se observe una mejoría clínica y radiológica y se garantice que el derrame no ha empeorado ni se ha reacumulado.
- Fracaso del tratamiento. La falta de mejoría tras la administración de antibióticos y el drenaje con tubo de toracostomía (p. ej., el derrame persiste o empeora, persiste la fiebre o aparece fiebre nueva, leucocitosis persistente o que empeora) puede indicar que la cobertura antibiótica y/o que el drenaje son inadecuados. Aunque algunos pacientes de esta categoría requieren intervención, muchos pacientes (entre el 50% y el 80%) pueden responder a

alternativas no quirúrgicas como el ajuste de antibióticos, procedimientos de drenaje adicionales y/o activador plasminógeno tisular (tPA) intrapleural con desoxirribonucleasa (DNasa). Este enfoque se basa en la elevada tasa de éxito del tratamiento con tPA/DNasa, que disminuye la probabilidad de intervención y acorta la duración de la hospitalización.

La mayoría de los expertos consideran que las loculaciones residuales considerables y la mala reexpansión pulmonar son pruebas de fracaso del tratamiento; otros se basan únicamente en la evaluación clínica. El primer enfoque es más agresivo y se centra en una resolución más rápida del DPPC, mientras que el segundo se basa en el razonamiento de que muchos DPP deberían resolverse con el tiempo sólo con antibióticos. El riesgo de no ser agresivo es la posibilidad de que quede un pulmón atrapado residual.

Evaluar la cobertura antibiótica adecuada y el drenaje

- Evaluación de la cobertura antibiótica. En pacientes con evidencia de infección en curso o empeoramiento, las opciones incluyen la realización de nuevos cultivos de líquido pleural directamente del espacio pleural (no del tubo o catéter) o del locus no drenado y el ajuste de la cobertura antibiótica asegurando una cobertura anaerobia adecuada o la cobertura de organismos resistentes. También debe tenerse en cuenta la presencia de pulmón necrótico subyacente como foco de infección.
- Evaluación de un drenaje adecuado. En los pacientes en los que se considere que el tratamiento ha fracasado debido a un drenaje inadecuado, debe realizarse un drenaje adicional del espacio pleural infectado.

- Elección entre las opciones de drenaje. La elección entre las opciones de drenaje suele ser específica del proveedor y las recomendaciones varían entre clínicos, instituciones y comités de directrices. Los factores que influyen en la decisión incluyen el número y el tamaño de los lóculos y el grado de engrosamiento pleural en la TC torácica, la especialidad del médico, la disponibilidad de conocimientos, los valores del paciente, el pronóstico del paciente a partir de las comorbilidades y si el paciente es candidato a determinados procedimientos quirúrgicos. Los tratamientos no quirúrgicos pueden ser la única opción en aquellos pacientes que no son candidatos quirúrgicos; esto está respaldado por un estudio retrospectivo que informó que las intervenciones no quirúrgicas ocurrieron con mayor frecuencia en aquellos con comorbilidades médicas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad vascular periférica, cáncer metastásico, diabetes con complicaciones, anemia, coagulopatía de enfermedad crónica, sepsis)⁽⁶³⁾.
- Los pacientes con empiema de una fístula broncopleural deben someterse preferentemente a procedimientos de reparación quirúrgica o endoscópica tras la administración de un tratamiento antibiótico adecuado.
- En pacientes que tienen pruebas claras de organización significativa o un fibrotórax establecido (p. ej., ausencia de líquido pleural, pleura excesivamente engrosada en la TC torácica con o sin calcificación), o pruebas de pulmón atrapado (el aire sustituye al líquido tras el drenaje), muchos expertos proceden directamente a cirugía torácica video-

asistida (VATS) para decorticación en lugar de intentar un ensayo de tPA/DNasa. En estos casos, la cirugía no es urgente y la evaluación preoperatoria con pruebas de función pulmonar puede realizarse de forma electiva.

b) Drenaje torácico y fibrinolíticos

Los enfoques no quirúrgicos implican la instilación intrapleural de fibrinolíticos (normalmente tPA) junto con DNasa y/o la colocación de tubos torácicos adicionales. La mayoría de los expertos intentan primero con tPA/DNasa, pero no existen datos que apoyen la elección de uno u otro. El uso creciente de fibrinolíticos se reflejó en un análisis retrospectivo de más de 4000 pacientes sometidos a una intervención por empiema, que informó de que más de la mitad de los pacientes se sometieron a terapias no quirúrgicas (incluidos antibióticos, tubos de toracostomía y fibrinolíticos); una cuarta parte de estos pacientes necesitaron VATS y una quinta parte cirugía abierta, lo que sugiere una tasa de respuesta del 55% a las terapias no quirúrgicas⁽⁶³⁾.

Activador tisular del plasminógeno intrapleural con DNasa: Es importante administrar ambos agentes en combinación en lugar de uno solo.

- **Indicaciones.** El tPA/DNasa intrapleural se administra con frecuencia a pacientes con DPPC o empiema en los que fracasa el tratamiento antibiótico y el drenaje inicial. También es una opción adecuada en pacientes que no son candidatos a la cirugía o no la desean.

Predecir la respuesta a esta estrategia es difícil. Un estudio sugirió que el engrosamiento pleural y la presencia de una neumonía

abscesificadonecrotizante pueden ayudar a predecir el fracaso⁽⁸¹⁾. En teoría, esta estrategia es probablemente la más adecuada para los pacientes con derrames multiloculados en los que se sospecha que los septos son precoces y susceptibles de ruptura. En cambio, es menos eficaz para los que presentan una organización importante. Aunque muchos expertos administran tPA/DNasa empíricamente y deciden si es necesaria la cirugía en función de la respuesta.

- **Dosificación.** La mayoría de las instituciones utilizan un régimen que es similar al descrito en el mayor ensayo aleatorizado que mostró una reducción en la necesidad de cirugía cuando el tPA se combinó con DNasa⁽⁸²⁾. Tanto el tPA (10 mg) como la DNasa (5 mg) se administran a través de la sonda pleural o el catéter dos veces al día durante tres días⁽⁸²⁾. En el ensayo, el tPA y la DNasa se administraron por separado y las sondas se cerraron durante una hora tras la administración de cada agente, aunque datos más recientes sugieren que la administración simultánea de ambos agentes puede ser igual de eficaz⁽⁸³⁾. Series retrospectivas describen que los regímenes con dosis más bajas de tPA pueden ser igual de eficaces (p. ej., 5 mg de tPA dos veces al día y 5 mg de DNasa dos veces al día, durante 3 días) y pueden considerarse en pacientes con mayor riesgo de hemorragia⁽⁸⁴⁾.
- **Seguimiento.** El seguimiento implica la evaluación de los hallazgos clínicos, el volumen de drenaje del tubo/catéter torácico y las imágenes radiográficas con TC torácica.

- Si el derrame mejora drásticamente o se resuelve y el drenaje es mínimo, debe considerarse la posibilidad de retirar el tubo de drenaje.
 - Si el paciente experimenta una respuesta mínima o nula, entonces suele estar indicada la VATS.
 - Si el paciente experimenta una respuesta parcial, la decisión sobre cómo proceder es individualizada, depende de la presencia de comorbilidades, las preferencias del paciente y el grado de respuesta clínica al tratamiento.
- **Efectos adversos.** Los efectos secundarios de la administración intrapleural de agentes fibrinolíticos incluyen dolor torácico, fiebre, reacciones alérgicas (más frecuentes con la estreptoquinasa) y hemorragia pleural^(38,85-88).

La hemorragia pleural es el efecto secundario más preocupante, ya que la pérdida de sangre puede ser significativa. Además, la presencia de sangre en el espacio pleural perpetúa la falta de aposición pleural visceral y parietal y aumenta el riesgo de atrapamiento pulmonar, por ello, con frecuencia es una indicación de evacuación por VATS. La incidencia oscila entre el 1% y 7%. El riesgo de hemorragia pleural es mayor en las personas que ya presentan riesgo de hemorragia (por ejemplo, insuficiencia renal, trombocitopenia, anticoagulación)⁽⁸⁷⁾.

Los fibrinolíticos son neutralizados rápidamente (normalmente en una hora) por los inhibidores del activador del plasminógeno que aumentan durante la infección pleural^(87,89,90). En consecuencia, rara vez causan hemorragias sistémicas, aunque se han descrito algunos casos^(91,92).

- **Eficacia.** La administración de agentes fibrinolíticos intrapleurales se basa en el razonamiento de que rompen las adherencias fibrinosas que forman parte del proceso de organización y son responsables de la formación de lóculos (septos). La DNasa, al descomponer el ADN (liberado de los tejidos y las bacterias), reduce la viscosidad del líquido pleural. En teoría, estos agentes, cuando se administran juntos, deberían mejorar la eficacia del drenaje pleural mediante tubos/catéteres de toracostomía. Los datos muestran que, cuando se administran juntos^(82,83,93,94), son más eficaces que cuando se administran fibrinolíticos solos⁽⁹⁵⁻¹⁰¹⁾. Estos agentes suelen disminuir la necesidad de cirugía (aproximadamente entre un 30% y un 80%), pero no se ha demostrado que beneficien a la mortalidad.
- **Fibrinolíticos más DNasa.** Un ensayo asignó aleatoriamente a 210 pacientes con empiema a uno de cuatro tratamientos intrapleurales: 10 mg de tPA intrapleural dos veces al día durante tres días, 5 mg de DNasa intrapleural dos veces al día durante tres días, una combinación de tPA y DNasa dos veces al día durante tres días, o placebo doble⁽⁸²⁾. El tratamiento combinado de tPA y DNasa produjo una mayor disminución de la opacidad pleural, una reducción del 83% en la tasa de derivación quirúrgica y una estancia hospitalaria más corta en comparación con el placebo. Ninguno de los agentes individuales obtuvo mejores resultados que el placebo. La tasa de efectos adversos no fue diferente en los distintos grupos de estudio. Sobre la base de este estudio, la mayoría de las instituciones utilizan este protocolo cuando administran tPA/DNasa a pacientes con DPPC o empiema.

Un metaanálisis Cochrane de 10 ensayos aleatorizados halló una reducción similar de la intervención quirúrgica con el uso de tPA-DNasa en comparación con placebo⁽¹⁰²⁾.

- **Fibrinolíticos solos.** Aunque los primeros estudios retrospectivos sugerían un beneficio^(95-97,99,100), los datos más recientes sugieren un beneficio desigual o nulo cuando se administran agentes fibrinolíticos solos^(38,101). Un ensayo aleatorizado, doble ciego, de 454 pacientes con DPPC o empiema no mostró beneficio de la estreptoquinasa en ninguna categoría, incluida la mortalidad, la derivación para cirugía, el resultado de las pruebas de imagen o la estancia hospitalaria⁽³⁸⁾. Un metanálisis posterior de siete ensayos que incluyeron 761 pacientes con DPPC o empiema informó de que, en comparación con el tratamiento conservador solo (toracostomía con tubo), los fibrinolíticos intrapleurales no produjeron un beneficio de mortalidad pero sí redujeron la necesidad de intervención⁽¹⁰³⁾. Sin embargo, no todos los estudios incluidos fueron ciegos.

Tubos de drenaje adicionales. En algunos pacientes en los que el drenaje es inadecuado con un único tubo o catéter torácico, en particular en los que presentan derrames complejos (es decir, multiloculados) y en los que fracasa el tratamiento fibrinolítico, es apropiado colocar tubos torácicos adicionales. La colocación de tubos de drenaje adicionales tiene más probabilidades de éxito si hay un número reducido de lóculos (p. ej., dos o tres, especialmente si son grandes) o si se sabe o sospecha que un lóculo concreto está infectado. Los abscesos pulmonares no deben drenarse, ya que suelen hacerlo por vía bronquial con antibióticos adecuados. Los radiólogos intervencionistas deben

tener cuidado de no colocar catéteres de drenaje a través del parénquima pulmonar.

c) Cirugía torácica videoasistida(VATS)

La VATS suele estar indicada en pacientes sintomáticos con DPPC o empiema que no se resuelve con antibióticos, toracostomía con tubo y un tratamiento con tPA/DNasa^(71,104,105).

Se prefiere la VATS a la toracotomía abierta, ya que los resultados son similares y la morbilidad y la estancia hospitalaria son menores⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾. Aunque algunos cirujanos prefieren proceder directamente con toracotomía abierta en algunos casos (por ejemplo, pacientes con adherencias importantes, mayor grosor pleural visceral o mayor tamaño de la cavidad del empiema), otros prefieren empezar con VATS y convertir intraoperatoriamente a toracotomía abierta⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾. Se han descrito tasas de conversión de hasta el 44% (por término medio, las tasas de conversión son de aproximadamente el 10%)^(106,107,109-112). La conversión a toracotomía fue más frecuente en pacientes con remisión tardía (>2 semanas) para VATS y en los que tenían bacterias gramnegativas causantes de empiema. En algunos casos de decorticación, se descubre un pulmón necrótico subyacente, lo que motiva la resección del parénquima.

Los datos sugieren que la eficacia de la VATS para tratar a pacientes con DPPC y empiema es desigual⁽¹⁰⁹⁻¹¹³⁾. Mientras que varias series pequeñas sugieren que la toracoscopia es superior a la fibrinólisis intrapleural⁽¹¹⁵⁻¹¹⁹⁾, un metaanálisis de siete ensayos aleatorizados informó de que, en comparación

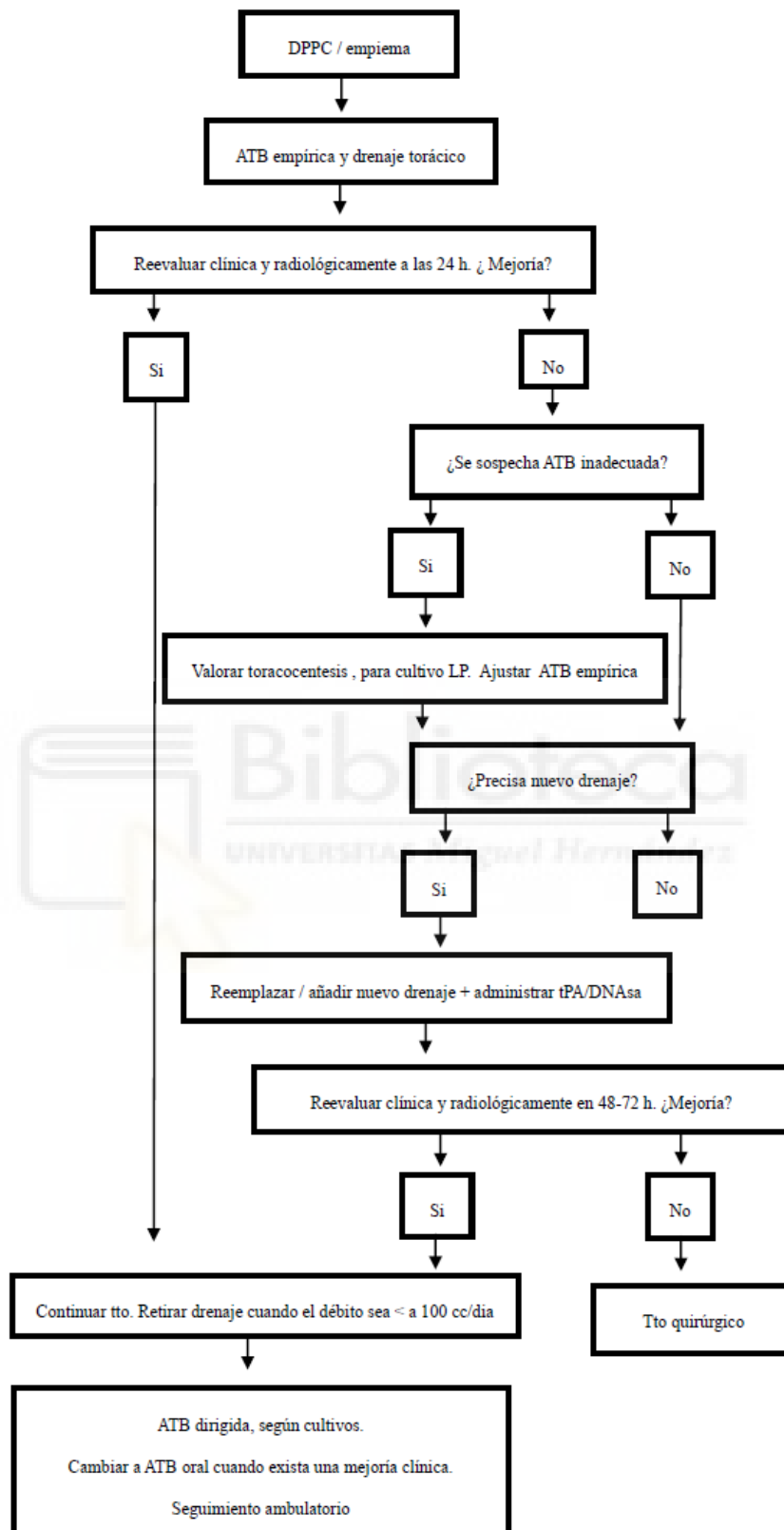
con la toracostomía con tubo (con o sin fibrinolíticos), la VATS no produjo un beneficio en cuanto a mortalidad, pero sí una reducción de la duración de la estancia hospitalaria⁽¹¹⁴⁾.

d) Casos refractarios

En los raros pacientes en los que fracasan los antibióticos, la toracostomía con tubo y el tratamiento fibrinolítico/mucolítico, que no son candidatos a la VATS, las opciones son limitadas pero pueden incluir persistir con los cuidados conservadores (antibióticos y múltiples drenajes) y, en algunos casos, realizar una toracostomía a cielo abierto.

Una toracostomía abierta implica una incisión vertical a través de la pared torácica con resección costal para permitir el drenaje abierto en el borde inferior de la cavidad del empiema. Este proceso dura aproximadamente entre 60 y 90 días. Aunque este procedimiento es menos invasivo que la decorticación, persisten los riesgos de la anestesia general y la morbilidad del drenaje prolongado con sonda pleural. Algunos expertos utilizan múltiples cambios de apósito diarios o un dispositivo de cierre asistido por vacío de la herida (VAC) en lugar de un tubo torácico para facilitar el drenaje del empiema, aunque un VAC de la herida puede empeorar una fístula broncopleural, si está presente, y debe evitarse en esas circunstancias.

Figura 3. Tratamiento del derrame pleural paraneumónicocomplicado



DPPC: derrame pleural paraneumónico complejo; ATB: antibioterapia; LP: líquido pleural; Tto: tratamiento

e) Poblaciones especiales

Empiema posquirúrgico

El empiema puede complicar la cirugía torácica resectiva (es decir, lobectomía o neumonectomía) y a menudo se produce en asociación con una fístula broncopleural. Estas infecciones antes relegaban al paciente a una vida de toracostomía abierta continuada; sin embargo, actualmente se dispone de otras opciones de cierre ^(66,67,120) Éstas incluyen combinaciones de esterilización del espacio pleural con irrigación antibiótica, pedículos musculares de relleno del espacio, toracoplastia con resección costal y cierre quirúrgico o endoscópico de una fístula broncopleural y/o incisiones de toracostomía abierta.

Derrame pleural neoplásico infectado con catéter permanente

Los pacientes con un catéter tunelizado permanente para el drenaje de un derrame pleural maligno pueden desarrollar una infección pleural que puede evolucionar a empiema. Estas infecciones suelen deberse a especies estafilocócicas y suelen resolverse con un tratamiento antibiótico dirigido prolongado sin retirar el catéter⁽¹²¹⁾.

1.8 COMPLICACIONES

Las complicaciones a largo plazo de la infección en el espacio pleural incluyen engrosamiento pleural residual en la TC de tórax y, cuando no se trata, fibrotórax y calcificación pleural. Por lo general, el engrosamiento de la pleura comienza a remitir una vez que la infección pleural se controla adecuadamente. Sin embargo, en raras ocasiones, puede progresar a fibrosis pleural a medida

que se resuelve el derrame; esto puede limitar la reexpansión del pulmón y da lugar a diversos grados de restricción pulmonar y pulmón inexpandible (es decir, pulmón atrapado)^(104,108,122). Es importante que no se considere ningún abordaje quirúrgico (p. ej., decorticación) a menos que la restricción pulmonar siga presente después de seis meses y limite la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida del paciente.

En raras ocasiones, puede producirse la formación de una fístula broncopleural y empiema necessitans (rotura del empiema a través de la pared torácica).

El linfoma pleural asociado a una infección pleural crónica de larga duración se ha descrito sobre todo en pacientes japoneses^(123,124).

1.9 PRONÓSTICO

La supervivencia a largo plazo de los pacientes con DPPC y empiema es buena, siempre que el tratamiento sea adecuado y rápido.

En los pacientes con neumonía, la presencia de un DPP se asocia a una mayor probabilidad de ingreso y da lugar a una estancia hospitalaria más prolongada y a un aumento de la mortalidad^(125,126).

La mortalidad es mayor en aquellos con empiema, con series retrospectivas que informan de una mortalidad de aproximadamente el 15% entre los pacientes con empiema que ingresan en el hospital^(24,26). En otra serie prospectiva de 85 pacientes, la mortalidad a los cuatro años fue del 14% y la mayoría de las muertes se produjeron en los primeros 400 días tras el drenaje,

pero muchas de ellas se debieron a afecciones comórbidas o complicaciones quirúrgicas más que al propio empiema⁽⁸⁾.

Una serie informó de que la mortalidad fue mayor entre los que precisaron cirugía abierta o decorticación y las tasas de reingreso a los 30 días fueron más altas en los que se trataron sólo con tubos de toracostomía torácica (21%) en comparación con los tratados con cirugía torácica videoasistida (VATS; 11%) y cirugía abierta (13%)⁽⁶³⁾. En cambio, otro análisis retrospectivo de más de 9000 pacientes con diagnóstico al alta de empiema informó de que, en un periodo de 20 años, los pacientes tratados con drenaje con tubo torácico con o sin fibrinolíticos tuvieron una mortalidad mayor que los tratados con decorticación VATS (17 frente a 11 por ciento); además, no hubo diferencias en las tasas de reingreso a los 90 días⁽¹²⁷⁾.

En un análisis de una base de datos de más de 21.000 hospitalizaciones por empiema, la edad avanzada y el número de comorbilidades se asociaron a mayores probabilidades de muerte⁽¹²⁶⁾.

Se han descrito puntuaciones predictivas como la puntuación RAPID⁽¹²⁸⁾ y algunos grupos de directrices las han sugerido para su consideración en pacientes con el fin de informar la toma de decisiones⁽⁷³⁾.





2 JUSTIFICACIÓN

2 JUSTIFICACIÓN

En la literatura científica médica existen pocos estudios que analicen cuáles son los factores de riesgo de los empiemas, probablemente debido a que se trata de series poco numerosas (condicionado por la baja incidencia de la enfermedad) en las que mayoritariamente se analizan tratamientos y métodos diagnósticos. Son necesarios estudios que validen los resultados de los trabajos previos y que planteen líneas de mejora. Actualmente los escenarios han cambiado, disponemos de mejores técnicas diagnósticas, nuevos tratamientos (corticoides en neumonías adquiridas en la comunidad severas, fibrinolíticos, toracoscopia) que pueden condicionar la evolución, pero se hace necesario disponer de modelos predictivos con la finalidad de mejorar la prevención del desarrollo de empiema / derrame pleural paraneumónico complicado, optimizar su tratamiento y reducir las complicaciones





3 HIPOTESIS Y OBJETIVOS

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Existen variables clínicas, sociodemográficas, analíticas y terapéuticas que influyen en el desarrollo de empiema y su pronóstico, en pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad, comparado con pacientes diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad sin empiema.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 Objetivo principal

Identificar los factores asociados con el derrame pleural paraneumónico complicado /empiema (DPPC/EP) en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

3.2.2 Objetivos secundarios

- ✓ Conocer el perfil de paciente ingresado por neumonía adquirida en la comunidad que desarrolla un empiema en un ámbito de ingreso hospitalario
- ✓ Construir funciones de riesgo predictoras de EP/DPPC en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad





4 MATERIAL Y MÉTODOS

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva que incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) entre el 1 de Enero de 2009 y el 31 de Diciembre de 2019.

Se buscaron en la base de datos de altas hospitalarias los diagnósticos codificados como NAC (Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión [CIE-10] J18.9), derrame pleural paraneumónico complicado (CIE-10 J90) y empiema (CIE-10 J86.9)). Se revisaron un total de 4372 historias clínicas consecutivas.

Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos y analíticos. Los estudios microbiológicos incluyeron determinaciones de antígenos de *Legionella* y neumococo en orina, tinción de Gram y cultivo de esputo en los pacientes de los que se pudo obtener esputo de buena calidad, y hemocultivos en la mayoría de los pacientes que presentaban fiebre al ingreso. Se realizaron cultivos de todos los líquidos pleurales. Durante el periodo epidémico, se realizaron PCR para la gripe y el virus respiratorio sincitial (VRS). Dado que el estudio es retrospectivo y abarca el periodo de 2009 a 2019, no se dispuso de PCR sindrómica de muestras respiratorias para todo el periodo, por lo que no se incluyeron. Se revisó el tratamiento antibiótico, estancia hospitalaria, necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y mortalidad

Los casos y los controles se definieron según el desarrollo (o no) de derrame pleural paraneumónico complicado (DPPC)/empiema durante el ingreso en pacientes hospitalizados por NAC.

La fecha de diagnóstico de DPPC/empiema se definió como la fecha de la toracocentesis. Para cada caso, se seleccionaron aleatoriamente dos controles y se emparejaron según el periodo de ingreso para evitar el sesgo de estacionalidad.

En todos los pacientes se realizó una radiografía de tórax en las 24 horas siguientes al ingreso. Si estaba indicado, se realizó una segunda radiografía, una TC o una ecografía torácica. Se realizó toracocentesis en todos los pacientes con derrame pleural a menos que el procedimiento se considerara inseguro, el derrame pleural fuera pequeño o el paciente tuviera insuficiencia cardíaca. Se analizó el líquido pleural para determinar el pH, las proteínas, la LDH, la glucosa, la tinción de Gram, el cultivo y la citología, además de otras determinaciones bioquímicas si se consideraron indicadas.

4.1.1 Periodo del estudio

Del 1 de Enero de 2009 al 31 de Diciembre de 2019

4.1.2 Población

Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes ingresados por NAC, DPPC y empiema en los servicios de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas y Neumología del Hospital General Universitario de

Eldadurante el período de estudio.

4.1.3 Selección de la muestra

4.1.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos aquellos pacientes mayores de 18 años diagnosticados de empiema y/o derrame pleural paraneumónico complicado (DPPC), que ingresaron en el hospital o bien, que durante el ingreso por NAC desarrollaron DPPC/empiema.

Además se incluyeron por cada DPPC/empiema dos pacientes que ingresaron en el hospital, por NAC sin DPPC/empiema, durante el mismo periodo estudio

No se excluyeron a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en tratamiento con corticosteroides inhalados ni a los pacientes con VIH con un recuento de CD4 superior a 350 células/mm³ y un buen control virológico (que no cumplieran los criterios del SIDA).

4.1.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con menos de 18 años de edad.

Pacientes ingresados por NAC y DPPC/empiema en los que no se realizó toracocentesis, o que tenían insuficiencia cardíaca (IC).

Aquellos pacientes con neumonía asociada a la asistencia sanitaria o neumonía vírica, neoplasia activa, patología pleural crónica, tuberculosis o infecciones por patógenos oportunistas.

Pacientes que recibían tratamiento con inmunosupresores, incluidos corticosteroides sistémicos durante más de 30 días, metotrexato, azatioprina o anti-TNF; que tenían antecedentes de trasplante de órgano sólido o hematológico; o que recibían cuidados paliativos.

4.1.4 Tamaño de la muestra

El muestreo fué consecutivo hacia atrás desde la fecha más reciente de aceptación del estudio hasta un periodo de 5 años. Justificación del estudio de los casos más recientes: se recogen las variables más recientes, fruto de la investigación clínica, y de la mejor cumplimentación de la historia clínica. Con ello se disminuye un posible sesgo de infraregistro

Para evitar las pérdidas, si algún caso se consideró no válido (falta de registro de las variables más relevantes) se sustituyó por otro de forma consecutiva

Finalmente se incluyeron 318 pacientes (106 casos y 212 controles), Con este tamaño muestral se pudo ajustar un modelo de regresión logística multivariable con un máximo de 10 variables, según la regla de 10 casos por cada variable del modelo⁽¹²⁹⁾

4.1.5 Recogida y fuentes de información

La información se tomó de los datos registrados en la historia clínica electrónica. Se recogieron en un cuaderno de recogida de datos (Anexo 1).

Los datos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y analíticos se encontraban reflejados en la historia clínica electrónica (OrionClinic®). El índice de comorbilidad de Charlson⁽¹³⁰⁾, la escala FINE⁽¹³¹⁾ y CURB65⁽¹³²⁾ se obtuvieron a pie de cama, en las primeras 24 horas del ingreso, y la escala RAPID^(128, 133) al diagnóstico de empiema

Tabla 6. Índice de comorbilidad de Charlson

Comorbilidad	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Afectación hepática benigna	1
Diabetes mellitus	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada-severa	2
Diabetes con afectación orgánica	2
Neoplasia	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada-severa	3
Metástasis	6
SIDA	6

Tabla 7. Escala CURB

Escala	Ítems	Puntuación
C	Confusión mental	1
U	Urea >19mg/dl	1
R	FR > 30 respiraciones /minuto	1
B	BP < 90/60 mmHg	1
65	Edad > 65 años	1
Interpretación		
0-1 puntos	Tratamiento ambulatorio	
2 puntos	Ingreso hospitalario	
3-5 puntos	Ingreso en UCI	

FR : frecuencia respiratoria; BP: blood pressure (presión arterial)

Tabla 8. Escala FINE

Características	Puntuación
Edad: Hombres	Número de años
Edad: Mujeres	Número de años – 10
Asilo o residencia	+10
Enfermedad neoplásica	+30
Enfermedad hepática	+20
Insuficiencia cardíaca congestiva	+10
Enfermedad cerebrovascular	+10
Enfermedad renal	+10
Estado mental alterado	+20
Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / min	+20
Presión arterial sistólica < 90 mmHg	+20
Temperatura < 35°C o > 40°C	+15
Frecuencia cardíaca > 125 pulsaciones por minuto	+10
pH arterial < 7.35	+30
BUN > 30 mg/dl	+20
Natremia < 130mmol/L	+20
Glucemia > 250 mg/dl	+10
Hematocrito < 30 %	+10
Presión arterial de oxígeno (PaO ₂) < 60 mmHg	+10
Derrame pleural	+10

Clase de riesgo FINE	Puntuación	Muerte a los 30 días. %
Clase I	Si < 50 años y sin neoplasia, ni IC, ECV, EH o ER	0.1
Clase II	< 70	0.6
Clase III	71-90	0.9-2.8
Clase IV	91-130	8.2-9.3
Clase V	>130	27-29.2

IC: insuficiencia cardíaca; ECV: enfermedad cerebrovascular, EH: enfermedad hepática, ER: enfermedad renal

Tabla 9. Escala RAPID

Parámetro	Puntuación
<u>Urea (mg/dL)</u>	
<14	0
14-23	1
>23	2
<u>Edad (años)</u>	
<50	0
50-70	1
>70	2
<u>Líquido pleural</u>	
Purulento	0
No purulento	1
<u>Lugar de infección</u>	
Infección comunitaria	0
Infección nosocomial	1
<u>Albumina (mg/dL)</u>	
>2.7	0
< 2.7	1

RIESGO	Puntuación Escala RAPID	Mortalidad a los 3 meses (%)
Riego bajo	0-2	1-3
Riesgo medio	3-4	4-30
Riesgo alto	5-7	31-51

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo se diseñó siguiendo las buenas prácticas clínicas, así como la Declaración de Helsinki Seúl 2008 y demás legislación vigente (ley 41/2002 sobre autonomía del paciente y ley 14/2007 de investigación biomédica). Se trata de un estudio de práctica clínica habitual, retrospectivo en el que sólo se analizarán datos analíticos y no se realizó ningún tipo de intervención diferente a la práctica clínica habitual por lo que no fue necesario el consentimiento informado

En todo momento se preservó la privacidad de los pacientes incluidos, asignando un número de identificación a cada uno de ellos (número de hospital/número de paciente), sin reflejar en ningún momento nombre o apellidos, historia clínica o número de identificación y se empleó una codificación encriptada. Las historias clínicas y cualquier información relativa a los pacientes no estuvieron en ningún caso disponible a terceros. La información resultante del estudio fue tratada de forma confidencial según la ley de protección de datos (ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal)

El estudio fue aprobado por el CEIC del Hospital General Universitario de Elda, el 06/05/2019. Número protocolo estudio clínico PI2019/17

Clasificación de la AEMPS: "Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al seguimiento prospectivo" (abreviado como EPA-OD)

4.3 DEFINICIONES

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD: Se define como la presencia de síntomas compatibles (tos, expectoración, dolor pleurítico, fiebre) junto con la evidencia de un infiltrado reciente en una prueba de imagen (radiografía de tórax/ultrasonido/TC) en una persona que o bien no estaba hospitalizada, o bien no había estado hospitalizada en los 10 días previos al inicio de los síntomas, o bien estaba hospitalizada pero presentó infección aguda en las 24-48 horas posteriores al ingreso.

DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO (DPP): Se refiere a la acumulación de líquido en el espacio pleural en el contexto de una neumonía adyacente, definido por criterios de Light⁽²⁾ (Ver Tabla 10), independientemente de que estuviera presente al ingreso o durante la estancia hospitalaria.

Un DPP simple o sin complicaciones es un derrame estéril que fluye libremente. Un derrame uniloculado es un derrame sin tabiques internos (de flujo libre ofijo)

Un DPPC es un derrame infectado por bacterias u otros microorganismos (p.ej, tinción de Gram positiva o evidencia bioquímica de inflamación marcada). Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que presentaron un derrame paraneumónico complicado a partir del estadio 2.

Un derrame complejo se refiere a un derrame con loculaciones internas.

Tabla 10. Criterios de Light.

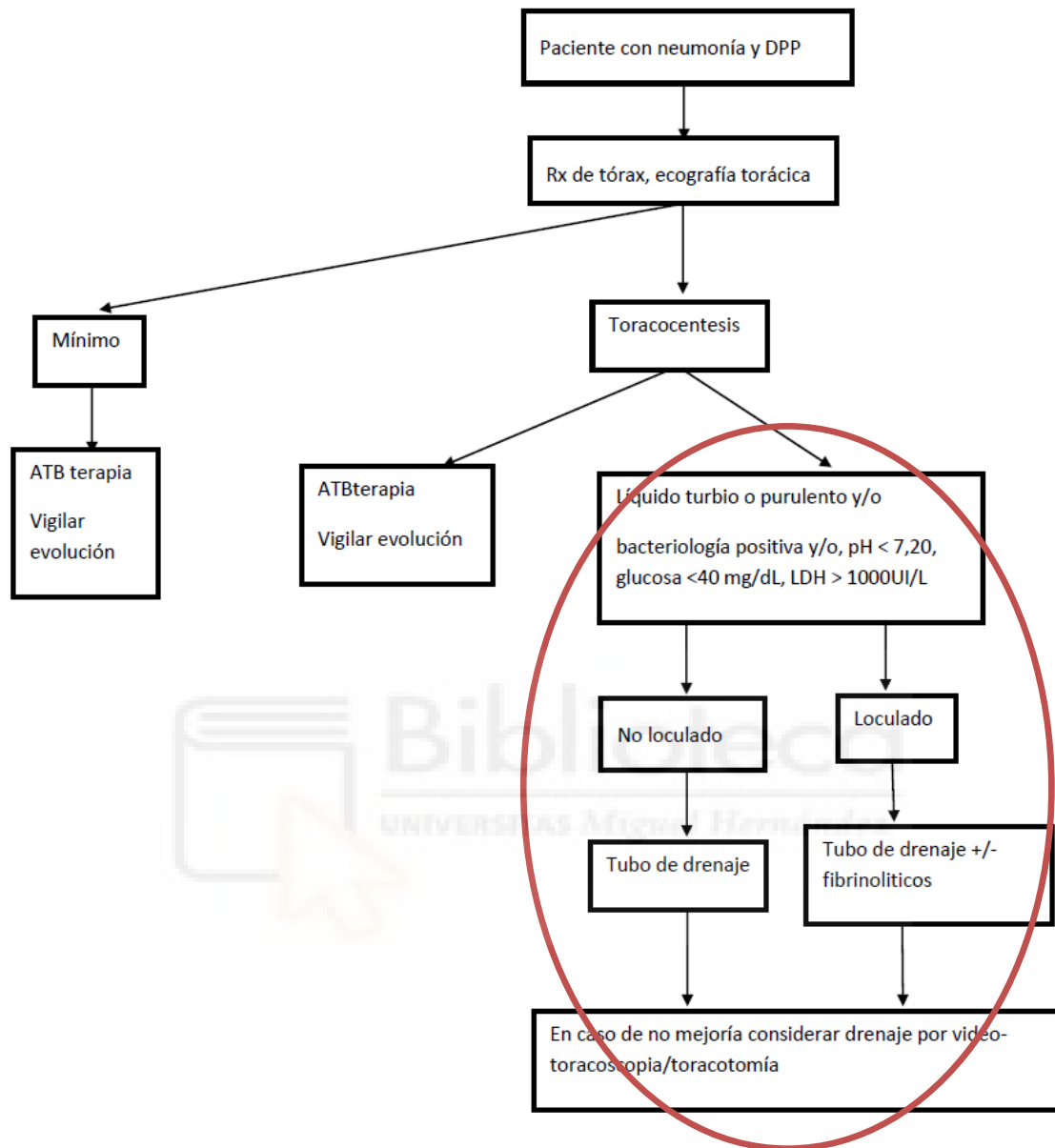
	TRASUDADO	EXUDADO
Relacion LDH pleural/sérico	< 0.6	>0.6
Relación proteínas pleural/sérico	<0.5	>0.5
LDH en líquido pleural	< a 2/3 del límite superior normal de LDH sérica	> a 2/3 del límite superior normal de LDH sérica

EMPIEMA: Se define una acumulación de pus en el espacio pleural, que puede desarrollarse cuando bacterias piógenas, hongos, parásitos o micobacterias invaden el espacio pleural, ya sea desde una neumonía adyacente o por inoculación directa (por ejemplo, desde un traumatismo penetrante) u otra fuente.

El empiema que se desarrolla a partir de una neumonía adyacente es una subclase de DPPC⁽²⁾.

Se considerará desarrollo precoz al empiema/DPPC el que se desarrolla en las primeras 72 horas del ingreso. Se considerará tardío cuando aparece después de las 72 horas del ingreso. Se considera la fecha de diagnóstico de empiema a la fecha de la toracocentesis diagnóstica.

Figura 4. Diagnóstico y manejo de DPP.



4.4 VARIABLES RECOGIDAS (ANEXO II)

4.4.1 Variable principal

La variable principal es el desarrollo de DPPC/empiema de forma cualitativa (empiema SI, empiema NO)

4.4.1 Variables demográficas

- Edad: medida en años
- Sexo: varón / mujer
- Comorbilidad según el índice de Charlson⁽¹³⁰⁾
- Comorbilidad
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
 - Insuficiencia cardíaca (IC)
 - Enfermedad hepática
 - Enfermedad renal crónica (ERC)
 - Enfermedad cerebrovascular
 - Enfermedad psiquiátrica
- Hábitos tóxicos
 - Tabaquismo: activo, nunca o ex tabaquismo
 - Alcoholismo: activo, nunca o ex alcoholismo
 - Drogas intravenosas: activo, nunca o ex usuario de drogas por vía parenteral (UDVP)
- Tratamiento antibiótico los tres últimos meses.
- Ingreso hospitalario previo, en los últimos tres meses

4.4.2 Escalas

- Escala FINE⁽¹³¹⁾: realizada al ingreso
- Escala CURB65⁽¹³²⁾: realizada al ingreso
- Escala Surviving Sepsis ⁽¹³⁴⁾
- Escala RAPID^(128, 133): realizada al diagnóstico de DPPC / empiema

4.4.3 Clínica de infección respiratoria al ingreso

- Tos
- Expectoración
- Disnea
- Dolor torácico

4.4.4 Constantes vitales al ingreso

- Tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD)(mmHg)
- Temperatura (°C)
- Frecuencia cardíaca (lpm)
- Frecuencia respiratoria (rpm)
- Saturación de oxígeno por pulsioximetría
- Nivel de conciencia: escala Glasgow⁽¹³⁵⁾

4.4.5 Datos analíticos al ingreso

- Hemoglobina (Hb) (g/dl)
- Leucocitos (cells/ μ L)
- Plaquetas (cells/ μ L)

- Glucosa (mg/dL)
- Urea (mg/dL)
- Creatinina (mg/dL)
- Sodio (mEq/L)
- Potasio (mEq/L)
- Aspartato aminotransferasa (GOT) (IU/L)
- Alanina aminotransferasa(GPT)(IU/L)
- Albumina (g/dL)
- Proteína C reactiva (PCR) (mg/L)
- Procalcitonina (PCT) (ng/mL)
- Gasometria arterial basal
 - pH
 - Presión parcial de oxígeno(PaO₂) (mmHg)
 - Presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) (mmHg)
 - Bicarbonato (HCO₃) (mmol/L)
 - Lactato (mg/dL)
- Estudio de líquido pleural: pH, glucosa, proteínas, células (polimorfonucleares, mononucleares), LDH.

4.4.6 Datos microbiológicos

- Antígenos de neumococo y legionella en orina
- Hemocultivos, si presentaba fiebre: Consideramos los hemocultivos positivos cuando crece cualquier patógeno, excepto si se considera contaminado

- Cultivo de esputo: Consideramos el cultivo de esputo positivo cuando crece cualquier patógeno, excepto si se considera contaminado
- Cultivo de líquido pleural
- PCR de virus influenza y virus respiratorio sincitial (en periodo epidémico)

4.4.7 Variables radiológicas

- Radiografía simple de tórax (Rx tórax): presencia o ausencia de líquido pleural, presencia de uno o varios infiltrados pulmonares.
- Tomografía computarizada de tórax (TC tórax): Valorar presencia o no de loculaciones en el derrame pleural, presencia o no de colecciones purulentas

4.4.8 Variables terapéuticas

- Tratamiento con corticoides al ingreso
- Antibioterapia empírica inicial, administrada en Urgencias
- Antibioterapia dirigida, según antibiograma

4.4.9 Variables pronósticas

- Complicaciones que aparecen durante el seguimiento
- Necesidad de drenaje torácico
- Necesidad de ingreso en UCI
- Necesidad de cirugía torácica
- Estancia hospitalaria: días de ingreso

- Mortalidad intrahospitalaria
- Mortalidad al mes del alta hospitalaria: recogida en Abucasis ® (historia clínica electrónica de Atención Primaria)

4.5 ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se realizó un proceso de imputación mediante el valor medio a las variables analíticas que presentaban menos de 1% de missing (TAS, TAD, frecuencia cardíaca, glucosa, urea, creatinina, potasio y GPT) y tabaco y alcohol por su mayor frecuencia. Se categorizaron las variables de analíticas en valores normales y alterados, creando una categoría de missing para los casos con más del 1% de missings.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables mediante el cálculo de frecuencias para las cualitativas, y valores mínimo, máximo, medio y desviación estándar para las cuantitativas. Se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se analizaron los factores asociados a la presencia de empiema mediante tablas de contingencia, aplicando el test de Chi-Cuadrado para las variables cualitativas, y comparación de valores medios para las cuantitativas, aplicando el test de t de Student.

Para estimar las magnitudes de las asociaciones con presencia empiemas se han ajustado modelos logísticos multivariantes. Se han estimado los Odds Ratios (OR), junto con sus intervalos de confianza al 95%. Se realizó un procedimiento de selección de variables stepwise basado en el criterio AIC

(AkaikeInformationCriterium). Se muestran indicadores de bondad de ajuste y capacidad discriminativa mediante el test de razón de verosimilitudes (LRT) y área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) con su intervalo de confianza al 95% (IC95%). Los análisis se han realizado mediante el programa SPSS v.28 y el programa R v.4.0.2.







5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

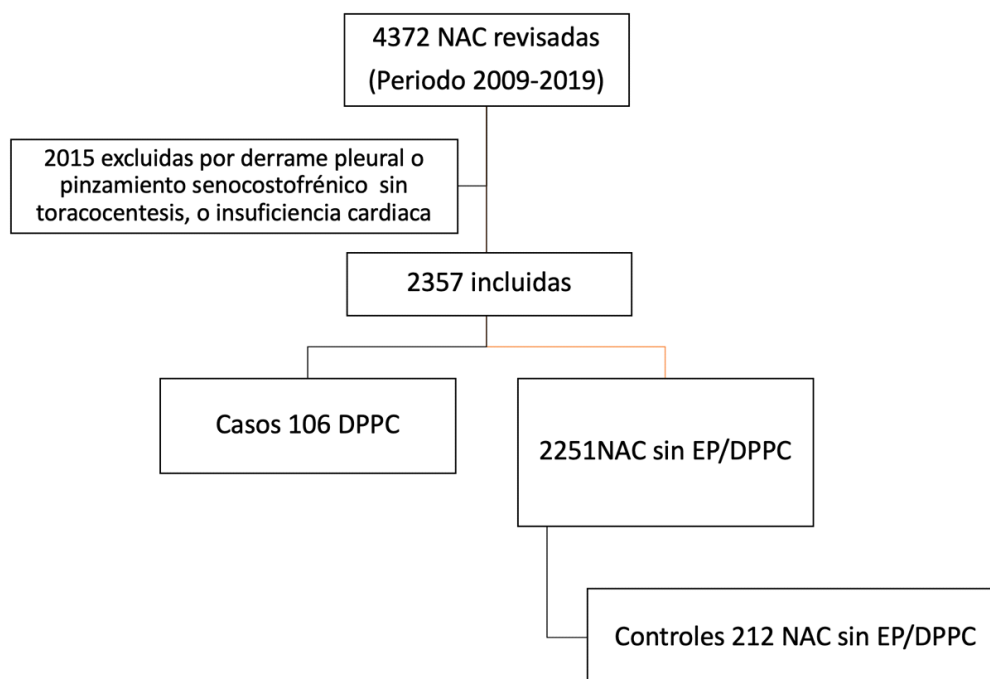
Durante el período de estudio se revisaron 4372 historias de pacientes ingresados por NAC durante el periodo de estudio, desde el 1 de Enero de 2009 hasta el 31 de Diciembre de 2019.

Se excluyeron 2015 pacientes, aquellos que fueron diagnosticados de insuficiencia cardíaca y aquellos que presentaban derrame pleural o pinzamiento del seno costofrénico, pero no se realizó toracocentesis (por motivos de seguridad del paciente, anciano frágil o por escaso volumen del derrame pleural).

Finalmente se analizaron 2357 historias de pacientes ingresados por NAC. De éstos, 106 (4,49%) pacientes desarrollaron empiema o derrame pleural paraneumónico complicado (DPPC) y se consideraron casos.

Entre los 2251 pacientes restantes, que ingresaron por neumonía adquirida en la comunidad y no desarrollaron empiema ni derrame pleural paraneumónico, se seleccionaron 212 controles dentro del mismo periodo en el que se incluyeron los casos. (Figura 5).

Figura 5. Diagrama de flujo con los pacientes incluidos y excluidos en el estudio



5.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

5.2.1 Características epidemiológicas

El 68,2 % del total de la población estudiada fueron hombres, sin diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin DPPC/empiema.

Entre los pacientes que desarrollaron DPPC/empiema hubo más personas con hábito enólico ($p:0,041$) e insuficiencia cardíaca ($p<0,001$). También presentaron más EPOC pero no hubo diferencias estadísticamente significativas. Igualmente, no hubo diferencia entre ambos grupos respecto al tratamiento previo con antibióticos, pero sí que se observó una diferencia estadísticamente significativa en aquellos que recibieron tratamiento con corticoides al ingreso ($p<0,001$). (Ver Figura 6).

Figura 6. Análisis bivariante. Antecedentes personales.

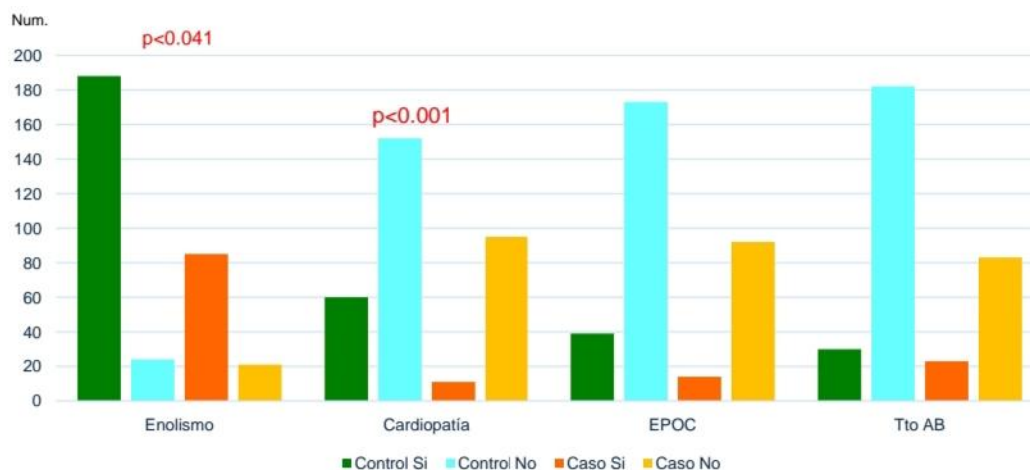


Tabla 11. Analisis bivariante entre antecedentes, comorbilidades, clínica, radiología, origen de la infección y tratamiento con corticoides al ingreso en los pacientes con NAC con y sin DPPC/empiema.

Variables		Total		EP/DPPC no		EP/DPPC si		p-valor
		N	%	N	%	N	%	
Sexo	Mujer	101	31. %	73	72.3%	28	27.%	0.148
	Hombre	217	68.2%	139	64.1%	78	35.%	
Habito enolico	Bebe-exbebedor	273	85.8%	188	68.9%	85	31.%	0.041
	Nunca	45	14.2%	24	53.3%	21	46.%	
Cardiopatia	No	247	77.7%	152	61.5%	95	38.%	<0.001
	Si	71	22.3%	60	84.5%	11	15.%	
EPOC	No	265	83.3%	173	65.3%	92	34.7%	0.242
	Si	53	16.7%	39	73.6%	14	26.4%	
Antecedentes	No	265	83.3%	182	68.7%	83	31.3%	0.089
Antibióticos	Si	53	16.7%	30	56.6%	23	43.4%	

Variables		Total		EP/DPPC no		EP/DPPC si		p-valor
		N	%	N	%	N	%	
Disnea	No	152	47.8%	101	66.4%	51	33.6%	0.937
	Si	166	52.2%	111	66.9%	55	33.1%	
Tos	No	96	30.2%	58	60.4%	38	39.6%	0.120
	Si	222	69.8%	154	69.4%	68	30.6%	
Expectoración	No	164	51.6%	103	62.8%	61	37.2%	0.132
	Si	154	48.4%	109	70.8%	45	29.2%	
Dolor pleurítico	No	192	60.4%	163	84.9%	29	15.1%	<0.001
	Si	126	39.6%	49	38.9%	77	61.1%	
Sepsis	No	269	84.6%	184	68.4%	85	31.6%	0.124
	Si	49	15.4%	28	57.1%	21	42.9%	
Derrame pleural	No	210	66.0%	210	100%	0	0.0%	<0.001
	Si	108	34.0%	2	1.9%	106	98.1%	
Afectación Radiológica	Unilobar	220	69.2%	169	76.8%	51	23.2%	<0.001
Radiológica	Bilobar	65	20.4%	27	41.5%	38	58.5%	
	Multilobar-bilateral	33	10.4%	16	48.5%	17	51.5%	
Loculación	No	48	15.1%	10	20.8%	38	79.2%	<0.001
	Si	68	21.4%	0	0.0%	68	100%	
	Missing	202	63.5%	202	100%	0	0.0%	
Corticoides	No	254	79.9%	156	61.4%	98	38.6%	<0,001
	Si	64	20.1%	56	87.5%	8	12.5%	

5.2.2 Características clínicas de infección respiratoria al ingreso

Respecto a la clínica que presentaban los pacientes a su llegada al Servicio de Urgencias, el grupo de pacientes que desarrollaron DPPC/empiema,

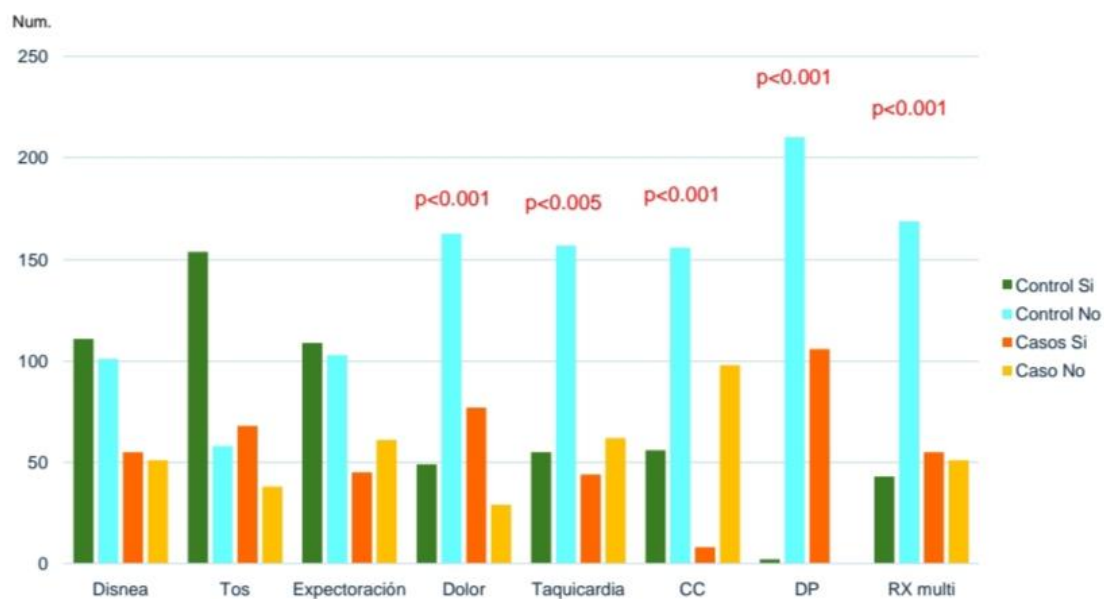
presentaron, de forma estadísticamente significativa, dolor pleurítico ($p < 0,001$) y taquicardia ($p: 0,005$). El resto de síntomas, fiebre, tos, disnea y expectoración fue similar en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la toma de las constantes vitales en el servicio de Urgencias, como la tensión arterial sistólica, diastólica, saturación de oxígeno por pulsioximetría, frecuencia respiratoria y nivel de conciencia (Escala de Glasgow). (Tabla 11 y Tabla 12.Figura 7)

5.2.3 Características radiológicas

Todos los pacientes con DPPC/empiema presentaron derrame pleural en las diferentes técnicas de imagen. Además en este grupo hubo más afectación radiológica ($p < 0,001$). (Tabla 11. Figura 7)



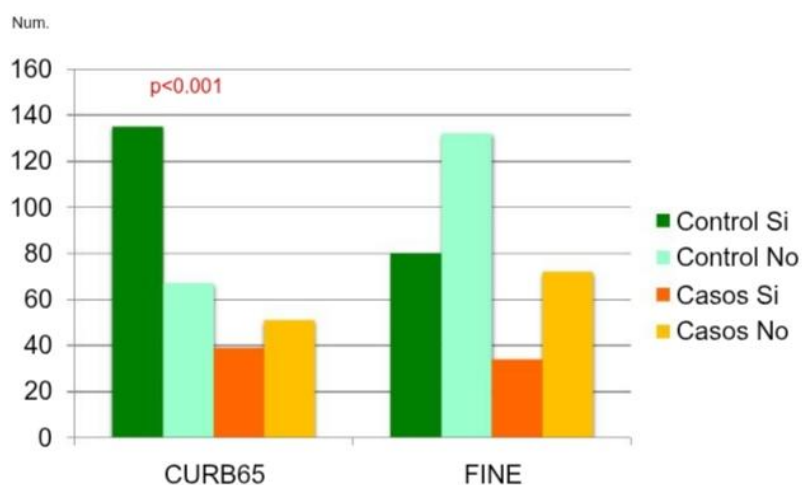
Figura 7. Análisis bivariante. Clínica, tratamiento y radiología



5.2.4 Escalas de gravedad

Se calcularon diferentes escalas de gravedad al ingreso. Tanto la FINE como la CURB65, tuvieron mayor puntuación en aquellos pacientes que desarrollaron EP o DPPC, aunque solo fue estadísticamente significativa la puntuación de la escala CURB65 ($p < 0,001$) (Tabla 12. Figura 8)

Figura 8. Análisis bivariante. Escalas pronósticas



5.2.5 Características analíticas al ingreso

Se analizaron múltiples parámetros analíticos, de todos ellos, hubo diferencias estadísticamente significativas en el recuento de leucocitos ($p < 0,001$) y recuento de plaquetas ($p < 0,001$) (Tabla 12. Figura 9).

Al analizar los resultados del lactato y la albumina también se observaron diferencias estadísticamente significativas, pero hubieron muchos 'missing', probablemente porque la albumina no se solicita en el servicio de Urgencias y tampoco se solicita de forma rutinaria durante su estancia en planta, igualmente no se solicitó gasometría arterial a todos los pacientes ingresados con neumonía adquirida en la comunidad con o sin EP o DPPC (Tabla 12)

Tabla 12. Análisis bivariante entre las escalas, parámetros de exploración física y parámetros biológicos.

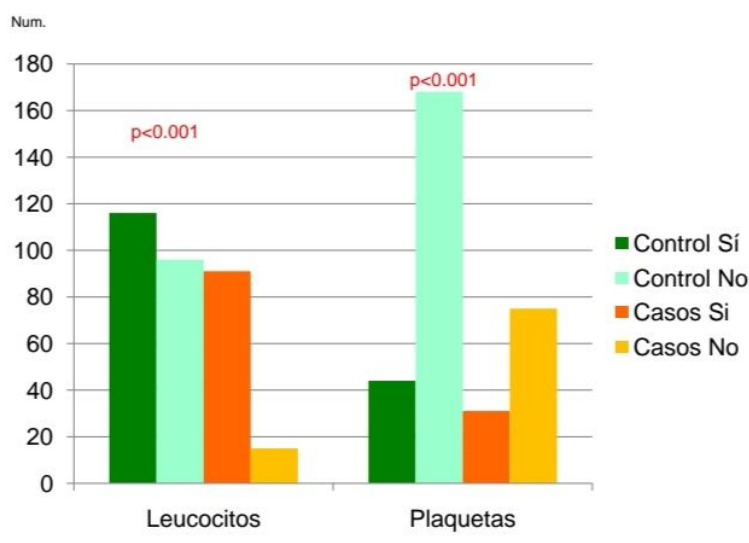
		Total		EP/DPPC no		EP/DPPC si		p-valor
		N	%	N	%	N	%	
CURB65	Normal	118	37.1%	67	56.8%	51	43.2%	<0.001
	Alterado	174	54.7%	135	77.6%	39	22.4%	
	Missing	26	8.2%	10	38.5%	16	61.5%	
FINE	Normal	204	64.2%	132	64.7%	72	35.3%	0.321
	Alterado	114	35.8%	80	70.2%	34	29.8%	
PAS	Normal	134	42.1%	82	61.2%	52	38.8%	0.167
	<120 mmHg	119	37.4%	82	68.9%	37	31.1%	
	>140 mmHg	65	20.4%	48	73.8%	17	26.2%	
PAD	Normal	224	70.4%	143	63.8%	81	36.2%	0.147
	<60 mmHg	39	12.3%	31	79.5%	8	20.5%	
	>80 mmHg	55	17.3%	38	69.1%	17	30.9%	
Temperatura	Normal	231	72.6%	146	63.2%	85	36.8%	0.069
	<36°C	22	6.9%	15	68.2%	7	31.8%	
	>38°C	65	20.4%	51	78.5%	14	21.5%	
Frec.cardíaca	Normal	219	68.9%	157	71.7%	62	28.3%	0.005
	Alterado	99	31.1%	55	55.6%	44	44.4%	
SatO2	Normal	159	50.0%	98	61.6%	61	38.4%	0.057
	Alterado	159	50.0%	114	71.7%	45	28.3%	
pH GA	Normal	131	41.2%	87	66.4%	44	33.6%	0.438
	Alterado	132	41.5%	92	69.7%	40	30.3%	
	Missing	55	17.3%	33	60.0%	22	40.0%	
pO2 GA	Normal	33	10.4%	20	60.6%	13	39.4%	0.305
	Alterado	219	68.6%	152	69.4%	67	30.6%	
	Missing	66	20.8%	40	60.6%	26	39.4%	

		Total		EP/DPPC no		EP/DPPC si		p-valor
		N	%	N	%	N	%	
pCO2 GA	Normal	149	46.9%	105	70.5%	44	29.5%	0.299
	Alterado	115	36.2%	75	65.2%	40	34.8%	
	Missing	54	17.0%	32	59.3%	22	40.7%	
Bicarbonato GA	Normal	103	32.4%	70	68.0%	33	32.0%	0.447
	Alterado	89	28.0%	60	67.4%	29	32.6%	
	bajo < 22 mmol/L							
	Alterado	69	21.7%	49	71.0%	20	29.0%	
	alto > 26 mmol/L							
Missing	57	17.9%	33	57.9%	24	42.1%		
Lactato	Normal	77	24.3%	47	61.0%	30	39.0%	0.008
	Alterado	45	14.2%	39	86.7%	6	13.3%	
	Missing	195	61.5%	125	64.1%	70	35.9%	
Glucosa	Normal	80	25.2%	49	61.3%	31	38.8%	0.235
	Alterado	238	74.8%	163	68.5%	75	31.5%	
Urea	Normal	189	59.4%	121	64.0%	68	36.0%	0.226
	Alterado	129	40.6%	91	70.5%	38	29.5%	
Creatinina	Normal	244	76.7%	158	64.8%	86	35.2%	0.189
	Alterado	74	23.3%	54	73.0%	20	27.0%	
Albumina	Normal	41	12.9%	34	82.9%	7	17.1%	<0.001
	Alterado	22	6.9%	3	13.6%	19	86.4%	
	Missing	254	80.1%	174	68.5%	80	31.5%	
Sodio	Normal	225	70.8%	153	68.0%	72	32.0%	0.433
	Alterado	93	29.2%	59	63.4%	34	36.6%	
Potasio	Normal	274	86.2%	188	68.6%	86	31.4%	0.066
	Alterado	44	13.8%	24	54.5%	20	45.5%	

		Total		EP/DPPC no		EP/DPPC si		p-valor
		N	%	N	%	N	%	
GOT	Normal	235	73.9%	160	68.1%	75	31.9%	0.472
	Alterado	60	18.9%	36	60.0%	24	40.0%	
	Missing	23	7.2%	16	69.6%	7	30.4%	
GPT	Normal	235	73.9%	158	67.2%	77	32.8%	0.718
	Alterado	83	26.1%	54	65.1%	29	34.9%	
Hemoglobina	Normal	210	66.0%	146	69.5%	64	30.5%	0.132
	Alterado	108	34.0%	66	61.1%	42	38.9%	
Leucocitos	Normal	111	34.9%	96	86.5%	15	13.5%	<0.001
	Alterado	207	65.1%	116	56.0%	91	44.0%	
Plaquetas	Normal	243	76.4%	168	69.1%	75	30.9%	<0.001
	Alterado	40	12.6%	31	77.5%	9	22.5%	
	bajo < 150000/μL							
	Alterado	35	11.0%	13	37.1%	22	62.9%	
PCR	Normal	10	3.1%	8	80.0%	2	20.0%	0.505
	Alterado	308	96.9%	204	66.2%	104	33.8%	
PCT	Normal	174	54.7%	118	67.8%	56	32.2%	0.182
	Alterado	55	17.3%	31	56.4%	24	43.6%	
	Missing	89	28.0%	63	70.8%	26	29.2%	

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, GA: gasometría arterial, pO₂: presión parcial de oxígeno, pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono, GOT: aspartato aminotransferasa, GPT: alanina aminotransferasa, PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina

Figura 9. Análisis bivalente. Resultados analíticos



5.2.6 Características microbiológicas

Los resultados de los estudios microbiológicos se muestran en la tabla 13

Tabla 13. Aislamientos microbiológicos en los casos y controles

Estudio microbiológico	Casos (N = 106)	Controles (N = 212)	P
Antígenos en orina n (%) realizado	72 (67.9%)	164 (77.3%)	
+ Total	10 (13.9%)	13 (7.9%)	
+ <i>Legionella</i>	0	1	0.67
+ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	10	12	0.10
Hemocultivos, n (%) realizado	66 (62.3%)	79 (37.3%)	
+ Total	5 (7.6%)	8 (10.1%)	0.59
+ <i>Staphylococcus coagulasa-negativos</i>	1		
+ <i>Streptococcus pneumonia</i>	3	1	
+ <i>Streptococcus mitis</i>		1	
+ <i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	

Estudio microbiológico	Casos (N = 106)	Controles (N = 212)	P
Hemocultivos, n (%) realizado	66 (62.3%)	79 (37.3%)	
+ <i>Staphylococcus epidermidis</i>		1	
+ <i>Staphylococcus hominis</i>		1	
+ <i>Bacteroides</i>		1	
+ <i>Corynebacterium</i>		1	
+ <i>Enterococcus faecium</i>		1	
Cultivo esputo, n (%) realizado	51 (48.1%)	75 (35.4%)	
+ Total	10 (19.6%)	20 (26.7%)	0.36
+ <i>S. pneumonia</i>	3	1	
+ <i>Haemophilus influenzae</i>	2	5	
+ <i>Enterococcus aerogens</i>	1		
+ <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1		
+ <i>Pseudomona aeruginosa</i>	1	2	
+ <i>Serratia marcescens</i>	1		
+ <i>Moraxella catarrhalis</i>	1		
+ <i>S. aureus</i>		4	
+ <i>Klebsiella pneumonia</i>		2	
+ <i>Escherichia coli</i>		1	
+ <i>Alcaligenes</i>		1	
+ <i>Corynebacterium</i>		1	
+ <i>Shewanella</i>		1	
+ <i>Enterobacter cloacae</i>		1	
+ <i>Citrobacter youngae</i>		1	

Estudio microbiológico	Casos (N = 106)	Controles (N = 212)	P
Cultivo líquido pleural, n (%) realizado	106 (100%)		
+ Total	33 (31.1%)		
+ <i>Streptococcus constellatus</i>	12		
+ <i>S. pneumonia</i>	6		
+ <i>Streptococcus viridians</i>	2		
+ <i>Streptococcus pyogenes</i>	2		
+ <i>Streptococcus anginosus</i>	1		
+ <i>Staphylococcusintermedius</i>	1		
+ <i>Staphylococcus aureus</i>	3		
+ <i>Staphylococcusepidermidis</i>	2		
+ <i>E. cloacae</i>	1		
+ <i>Gemella</i>	1		
+ <i>Peptoestreptococcus</i>	1		
+ <i>Fusobacteriumnucleatum</i>	1		

En 10 pacientes resultó + el antígeno de neumococo en orina. *Streptococcus pneumoniae* fue el patógeno más aislado en los hemocultivos (3) y cultivos de esputo (3) y *Streptococcus constellatus* (12)el más aislado en el líquido pleural seguido de *Streptococcus pneumoniae*(6)

5.2.7 Características de las variables cuantitativas

Los pacientes con NAC y EP o DPPC fueros más jóvenes, 67 años los pacientes con NAC no complicada frente a 59 años en el grupo de NAC con DPPC/empiema.

La puntuación de Índice de Charlson fue mayor en los pacientes con NAC no complicada, y, por tanto, tuvieron mayor comorbilidad.

Los pacientes del grupo de casos (NAC y EP/DPPC) presentaban más días de clínica que el grupo de controles (NAC no complicada) (Tabla14)

Tabla 14. Análisis bivariante de las variables cuantitativas (edad, Índice de Charlson y días de clínica)

	DPPC/EP	N	Media	DE	p-valor
EDAD	No	212	67.91	18.92	<0.001
	Si	106	59.41	17.43	
Índice de Charlson	No	212	3.62	2.33	0.003
	Si	106	2.76	2.64	
Días de clínica	No	212	5.50	7.56	<0.001
	Si	106	13.17	14.78	

5.3 MODELO LOGÍSTICO MULTIVARIABLE

En el análisis multivariante se incluyeron las 6 variables más significativas (días de clínica, índice de Charlson, dolor pleurítico al ingreso, afectación radiológica multilobar, leucocitosis, tratamiento con corticoides al ingreso) ajustando por edad y sexo (tabla 15). A excepción de la edad (p: 0,556) y el sexo (p:0,074) que actuaron como factores potencialmente confusores, todas obtuvieron significación estadística y sus Odds Ratios se asociaron a mayor probabilidad de desarrollo de DPPC/empiema. Las variables que obtuvieron la Odds Ratios más elevadas fueron el dolor pleurítico (OR:7,421), afectación

radiológica multilobar (OR:4,482) y la leucocitosis (OR:4,122). Los corticoides se mostraron como un factor protector (OR: 0,239) (tabla 15)

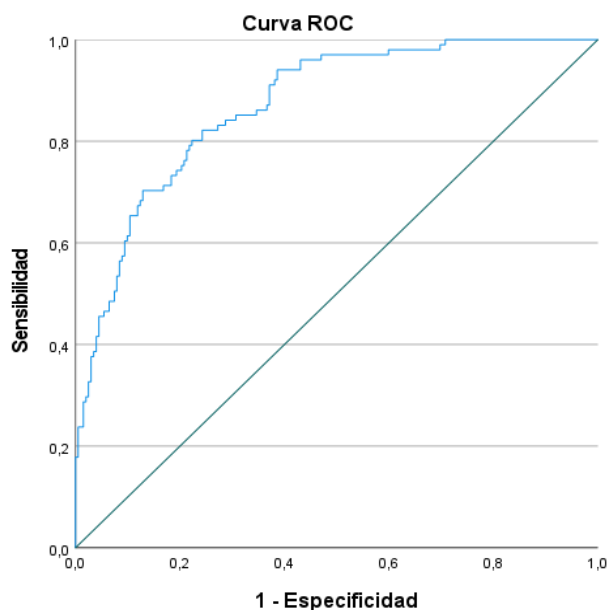
Tabla 15. Modelo logístico multivariable

		OR	IC 95%	p-valor
Intercept		-		
Sexo	Hombre	1.909	(0.940-3.878)	0.074
EDAD		0.992	(0.965-1.019)	0.556
Días de clínica		1.079	(1.036-1.124)	<0.001
Indice de Charlson		1.006	(0.822-1.233)	0.951
Dolor pleurítico	Si	7.421	(3.829-14.382)	<0.001
Afectación radiológica	Unilobar	1		
	Multilobar	4.482	(2.263-8.876)	<0.001
Leucocitos	Normal 3800-11500	1		
	Alterado	4.122	(1.940-8.758)	<0.001
Corticoides	No	1		
	Si	0.239	(0.093-0.614)	0.003

n= 318; n° empiemas = 106; LRT = 156.3 (p<0.001); área ROC=0,889 (IC95% 0,852-0,927)

Este modelo obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,889 (IC 95% 0.852-0.927, p < 0,001). Figura 10

Figura 10. Curva ROC del modelo multivariante



La capacidad discriminativa del modelo multivariante obtenido con las 6 variables que entraron, presenta una exactitud moderada/alta.

Tras la validación Bootstrapping con 200 simulaciones el área bajo la curva fue ROC=0,847 IC95% = (0,772-0,921)

La ecuación del modelo logístico multivariante queda como sigue:

Probabilidad de tener DPPC/empiema = $1/1+A$

con

$A = \exp[3.5256 - 0.6466*\text{SEXO} + 0.0082*\text{EDAD} - 0.0759*\text{DIAS_CLINICA} - 0.0064*\text{CHARLSON} - 2.0043*\text{DOLOR_P} - 1.5001*\text{MULTILOBAR} - 1.4164*\text{LEUCOCITOS} + 1.4297*\text{CORTICOIDES}]$

donde:

SEXO:	1 si es hombre, 0 si es mujer
EDAD:	edad en años
DIAS_CLINICA:	Días de clínica
CHARLSON:	Índice de Charlson
DOLOR_P:	Dolor pleurítico: 1 = si, 0 = no
MULTILOBAR:	Afectación radiológica: 1 = multilobar, 0 = unilobar
LEUCOCITOS:	Leucocitos en sangre: 0 = Normal 3800-11500, 1 = <3800 0>11500
CORTICOIDES:	Tratamiento con corticoides al ingreso: 1 = si, 0 = no

Para un nuevo paciente, se le medirían las variables del modelo, se sustituirían estos valores en la ecuación, y se obtendría la probabilidad de aparición de empiema durante el ingreso hospitalario.

Si se quiere clasificar a este nuevo paciente como que “tendrá DPPC/empiema” o “no tendrá DPPC/empiema” durante el ingreso hospitalario, se puede elegir un punto de corte de probabilidad, a partir del cual clasificaremos al paciente como que “tendrá DPPC/empiema” si su probabilidad ES MAYOR que este punto de corte elegido.

En las tablas 16 y 17 se presentan los diferentes puntos de corte de probabilidad de desarrollar DPPC/empiema que estima el modelo, con sus indicadores de validez al 95% (sensibilidad y especificidad, índice de Youden,

tasa de acierto, los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) con sus límites de confianza al 95% y los cocientes de probabilidad con sus límites de confianza al 95%.) para cada punto de corte.

Según el índice de Youden, el punto de corte que maximiza la sensibilidad y especificidad es 0.50. Otro punto de corte de interés puede ser 0.30 ya que presenta sensibilidad y especificidad cercana al 80%.Tabla 16.

Para que el modelo clasifique a un nuevo paciente como que tendrá DPPC/empiema durante el ingreso hospitalario, la probabilidad del modelo deberá ser igual o superior al punto de corte elegido.Tabla17

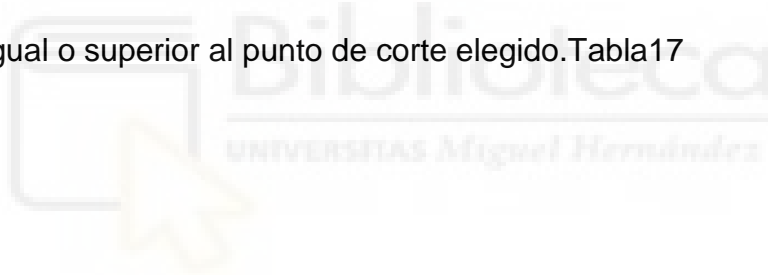


Tabla 16. Indicadores de sensibilidad, especificidad, con sus límites de confianza al 95%, índice de Youden y tasa de acierto según los diferentes puntos de corte.

Punto de corte	Sensibilidad% (IC95%)	Especificidad % (IC 95%)	Índice Youden	Acierto Total %
0.05	98.1 (95.5-100.7)	32.5 (26.2;38.8)	0,306	54.4
0.10	96.2 (92.6-99.8)	47.2 (40.5;53.9)	0,434	63.5
0.15	93.4 (88.7-98.1)	59.9 (53.3;66.5)	0,533	71.1
0.20	89.6 (83.8-95.4)	70.3 (64.1;76.5)	0,599	76.7
0.25	84.0 (77.0-91.0)	75.5 (69.7;81.3)	0,595	78.3
0.30	79.2 (71.5-86.9)	80.2 (74.8;85.6)	0,594	79.9
0.35	77.4 (69.4-85.4)	83.0 (77.9;88.1)	0,604	81.1
0.40	74.5 (66.2-82.8)	85.4 (80.6;90.2)	0,599	81.8
0.45	72.6 (64.1-81.1)	88.7 (84.4;93.0)	0,613	83.3
0.50	71.7 (63.1-80.3)	90.1 (86.1;94.1)	0,618	84.0
0.55	68.9 (60.1-77.7)	92.0 (88.3;95.7)	0,609	84.3
0.60	61.3 (52.0-70.6)	95.3 (92.5;98.1)	0,566	84.0
0.65	55.7 (46.2-65.2)	95.8 (93.1;98.5)	0,515	82.4
0.70	50.0 (40.5-59.5)	96.7 (94.3;99.1)	0,467	81.1
0.75	44.3 (34.8-53.8)	96.7 (94.3;99.1)	0,410	79.2
0.80	38.7 (29.4-48.0)	97.2 (95.0;99.4)	0,359	77.7
0.85	30.2 (21.5-38.9)	97.6 (95.5;99.7)	0,278	75.2
0.90	17.0 (9.8-24.2)	98.6 (97.0;100.2)	0,156	71.4
0.95	8.5 (3.2-13.8)	99.5 (98.6;100.4)	0,080	69.2

Tabla 17. Valores predictivos con sus límites de confianza al 95% y cocientes de probabilidad con sus límites de confianza al 95%.

Punto de corte	VPP	IC95%	VPN	IC 95%	LRP	IC 95%	LRN	IC 95%
0.05	42.1	(35.9;48.3)	97.2	(93.4;101.0)	1.4	(1.3;1.6)	0.1	(0.0;0.2)
0.10	47.7	(41.0;54.4)	96.2	(92.5;99.9)	1.8	(1.6;2.1)	0.1	(0.0;0.2)
0.15	53.8	(46.6;61.0)	94.8	(91.0;98.6)	2.3	(2.0;2.8)	0.1	(0.1;0.2)
0.20	60.1	(52.5;67.7)	93.1	(89.2;97.0)	3.0	(2.4;3.7)	0.1	(0.1;0.3)
0.25	63.1	(55.1;71.1)	90.4	(86.1;94.7)	3.4	(2.7;4.4)	0.2	(0.1;0.3)
0.30	66.7	(58.5;74.9)	88.5	(84.0;93.0)	4.0	(3.0;5.3)	0.3	(0.2;0.4)
0.35	69.5	(61.2;77.8)	88.0	(83.5;92.5)	4.5	(3.4;6.2)	0.3	(0.2;0.4)
0.40	71.8	(63.4;80.2)	87.0	(82.4;91.6)	5.1	(3.7;7.1)	0.3	(0.2;0.4)
0.45	76.2	(67.9;84.5)	86.6	(82.1;91.1)	6.4	(4.4;9.4)	0.3	(0.2;0.4)
0.50	78.4	(70.2;86.6)	86.4	(81.9;90.9)	7.2	(4.8;10.9)	0.3	(0.2;0.4)
0.55	81.1	(73.0;89.2)	85.5	(80.9;90.1)	8.6	(5.4;13.7)	0.3	(0.3;0.5)
0.60	86.7	(79.0;94.4)	83.1	(78.4;87.8)	13.0	(7.1;24.0)	0.4	(0.3;0.5)
0.65	86.8	(78.8;94.8)	81.2	(76.4;86.0)	13.3	(7.0;25.3)	0.5	(0.4;0.6)
0.70	88.3	(80.2;96.4)	79.5	(74.6;84.4)	15.2	(7.3;31.6)	0.5	(0.4;0.6)
0.75	87.0	(78.0;96.0)	77.7	(72.7;82.7)	13.4	(6.4;28.0)	0.6	(0.5;0.7)
0.80	87.2	(77.6;96.8)	76.0	(70.9;81.1)	13.8	(6.2;30.6)	0.6	(0.5;0.7)
0.85	86.5	(75.5;97.5)	73.7	(68.6;78.8)	12.6	(5.3;30.1)	0.7	(0.6;0.8)
0.90	85.7	(70.7;100.7)	70.4	(65.2;75.6)	12.1	(3.9;37.6)	0.8	(0.8;0.9)
0.95	90.0	(71.4;108.6)	68.5	(63.3;73.7)	17.0	(2.4;120.6)	0.9	(0.9;1.0)

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LRP: cociente de verosimilitud positivo; LRN: cociente de verosimilitud negativo





6 DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

Nuestro estudio identificó cinco variables asociadas a un mayor riesgo de desarrollar DPPC/empiema en pacientes hospitalizados con NAC: la duración del intervalo pretratamiento (es decir, los días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta la presentación en urgencias), el índice de Charlson, el dolor pleurítico, la afectación radiológica multilobar y un recuento leucocitario anormal. La administración de corticosteroides sistémicos al ingreso se asoció a una disminución del riesgo. La capacidad discriminativa del modelo multivariable obtenido presenta una precisión moderada/alta para el desarrollo de DPPC/empiema.

6.1 EPIDEMIOLOGÍA

De las 2357 neumonías incluidas en el estudio, 106 (4,5%) desarrollaron DPPC/empiema. Algunos estudios^(64,136,137) han descrito un aumento de la incidencia de DPPC/empiema en pacientes con NAC, posiblemente relacionado con la mejora de los métodos diagnósticos y de detección clínica y con la mayor longevidad de la población. Falguera⁽¹³⁷⁾ et al. analizaron 4715 NAC en dos hospitales durante un periodo de 13 años (febrero de 1996 a diciembre de 2008), encontrando 261 pacientes (5,5%) que desarrollaron DPPC/empiema. Chalmers⁽¹³⁸⁾ et al. comunicaron una tasa aún mayor, con 92 de 1269 (7,2%) pacientes incluidos que desarrollaron DPPC/empiema. El menor porcentaje observado en nuestra muestra puede deberse a mejoras

tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la NAC en la última década, ya que nuestro periodo de estudio es más reciente que el de los estudios de Falguera⁽¹³⁷⁾ y Chalmers⁽¹³⁸⁾. La administración de corticosteroides al ingreso también puede haber desempeñado un papel protector. Por otra parte, algunos de los pacientes excluidos podrían haber tenido DPPC, por lo que no podemos descartar cierta subestimación de la incidencia acumulada. No se sometieron a toracocentesis aquellos pacientes donde el derrame era mínimo, se resolvió con tratamiento antibiótico o el paciente tenía un diagnóstico claro de IC. Tampoco se realizó toracocentesis, en pacientes en los que su estado basal impedía la realización de un procedimiento de drenaje. El estudio de Falguera⁽¹³⁷⁾ se realizó en dos hospitales de referencia, lo que también puede explicar las mayores tasas observadas de DPPC/empiema en su cohorte.



La mayoría de nuestros pacientes eran hombres jóvenes, y los casos que desarrollaron DPPC/empiema eran más jóvenes y tenían menos comorbilidades que los controles, lo que concuerda con artículos previos^(26,137,138,). Este hallazgo puede atribuirse a una menor respuesta inflamatoria en las personas mayores. Sin embargo, otros estudios informan de una mayor incidencia en personas mayores de 65 años⁽¹³⁶⁾. Además, al igual que Falguera⁽¹³⁷⁾ y Chalmers⁽¹³⁸⁾, observamos una mayor proporción de varones que de mujeres que desarrollaron DPPC/empiema, aunque la razón de esta aparente diferencia no está clara⁽¹³⁹⁾. En general, la incidencia de infección de la cavidad torácica es el doble en los hombres que en las mujeres⁽¹²⁹⁾; sin embargo, la bibliografía revisada no contiene ninguna explicación fisiopatológica para ello.

Algunos estudios han observado una mayor prevalencia de diabetes, ingesta excesiva de alcohol a largo plazo, consumo de drogas inyectables y artritis reumatoide en pacientes con DPPC/empiema que en aquellos con NAC no complicada⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾; sin embargo, nuestros datos no corroboran estos resultados. A diferencia de otros autores ^(137,138, 140-142), nosotros no observamos una asociación significativa con la ingesta de alcohol, el uso de drogas por vía parenteral, la EPOC o la hiponatremia.

6.2 SITUACIÓN CLÍNICA AL INGRESO

El dolor pleurítico arrojó una OR elevada, lo cual es lógico ya que la inflamación pleural produce dolor y a veces es el primer signo de que el paciente puede estar desarrollando DPPC/empiema. En el estudio de Falguera⁽¹³⁷⁾, la presencia de dolor también fue significativa.

6.3 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La albúmina mostró una asociación significativa en nuestro estudio, pero se excluyó del modelo debido a la elevada tasa de omisiones. Las anomalías en los leucocitos, el aumento de la PCR y las plaquetas también pueden reflejar un mayor grado de inflamación que en la NAC no complicada. La afectación multilobar no se ha evaluado en otros estudios, pero es evidente que también puede estar relacionada con una mayor gravedad.

El número de cultivos positivo fue bajo en las diferentes muestras y los aislamientos heterogéneos. Algunas muestras podrían haber sido tomadas una vez iniciado el tratamiento antibiótico lo que justificaría su baja rentabilidad. *Streptococcus pneumoniae* fue el patógeno más aislado en los hemocultivos y cultivos de esputo y *Streptococcus constellatus* el más aislado en el líquido pleural. El haber podido disponer de datos de biología molecular probablemente hubiera incrementado el diagnóstico etiológico

Aunque durante el periodo epidémico se realizaron PCR para gripe y VRS, no se incluyeron neumonías víricas. El estudio es retrospectivo y abarca hasta 2019, periodo anterior a la pandemia de COVID-19, por lo que no se incluyeron pacientes con neumonía por COVID. Durante el periodo de la pandemia no se registró ningún DPPC/empiema en los dos hospitales incluidos en el estudio. Ningún paciente con neumonía por COVID desarrolló EP/DPPC.

Nuestro estudio confirma algunos de los resultados de estudios previos al destacar la importancia de parámetros clínicos como el dolor pleurítico y de laboratorio como la PCR, los leucocitos y las plaquetas ^(137,138).

6.4 PAPEL DE LOS CORTICOIDES

La novedad del estudio es el papel protector que parecen desempeñar los corticosteroides y la asociación con la afectación multilobar en la NAC.

El uso previo de glucocorticoides inhalados para la EPOC o el asma se ha asociado a una menor incidencia de DPPC ⁽¹⁴³⁾. Se desconoce el motivo de esta asociación inversa, aunque una posible explicación es una respuesta

inflamatoria anormal a los glucocorticoides inhalados. No observamos una asociación con los corticosteroides inhalados, pero los corticosteroides sistémicos al ingreso se asociaron con una menor presencia de DPPC/empiema en nuestra muestra, posiblemente debido a la disminución de la respuesta inflamatoria a nivel pleural. Estudios previos no han analizado esta cuestión^(137,138) y, de hecho, el uso de corticosteroides en la NAC es controvertido. La Infectious Diseases Society of America (IDSA)⁽¹⁴⁴⁾ los recomienda sólo en pacientes con shock séptico refractario a fármacos vasoactivos, mientras que las guías europeas proponen su uso en pacientes con shock en general⁽¹⁴⁵⁾. En un reciente ensayo clínico de fase III ⁽¹⁴⁶⁾ se evaluaron los efectos de la hidrocortisona frente a placebo en la mortalidad a 28 días en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos con NAC grave pero sin shock séptico. Los pacientes que recibieron hidrocortisona presentaban un menor riesgo de muerte a los 28 días que los que recibieron placebo; sin embargo, el desarrollo de derrame pleural no figuraba entre los resultados evaluados.

En un pequeño estudio piloto multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (STOPPE)⁽¹⁴⁷⁾, los pacientes con NAC y derrame pleural fueron aleatorizados (2:1) para recibir dexametasona intravenosa (4 mg dos veces al día durante 48 h) o placebo, con un seguimiento de 30 días. Los investigadores evaluaron una amplia gama de resultados clínicos, serológicos y de imagen, pero no hallaron ningún beneficio preliminar de los corticosteroides sistémicos en adultos con derrames paraneumónicos.

En nuestro estudio, una alta proporción de pacientes fueron tratados con corticoides desde el ingreso, bien por broncoespasmo o porque este tratamiento está incluido en la vía clínica de nuestro hospital para la NAC, concretamente en pacientes con FINE > IV o CURB-65 > 3 a dosis de 0,5 mg/kg de metilprednisolona cada 12 horas. Este tratamiento precoz puede haber promovido un efecto antiinflamatorio temprano y protegido contra el desarrollo de derrame pleural. En el estudio STOPPE^(147, 148), se administraron corticosteroides a pacientes que ya habían tenido un derrame pleural, y luego se evaluó su efecto sobre distintos parámetros clínicos. Por tanto, nuestros resultados plantean posibilidades interesantes, aunque sería necesario un estudio prospectivo multicéntrico para verificar el efecto protector.

6.5 MODELO MULTIVARIANTE

La capacidad discriminativa de nuestro modelo multivariable presenta un AUC moderada/alta. La utilidad de este modelo, junto con el cálculo de la probabilidad de desarrollar DPPC/empiema mediante la ecuación logística y los cálculos de diferentes medidas de precisión para cada posible punto de corte, es de gran relevancia para la práctica clínica. Según la interpretación de estos parámetros, un punto de corte de 0,50 maximiza la sensibilidad y especificidad del modelo predictivo para DPPC/empiema.

En la práctica, si un paciente ingresa con NAC, se medirían las variables del modelo obtenido y se introducirían en la ecuación, clasificándose entonces al paciente como de alto o bajo riesgo de desarrollar DPPC/empiema. El clínico

podría contrastar cada punto de corte con toda la gama de medidas de exactitud predictiva.

Aunque la toracocentesis sigue siendo necesaria en la sospecha de DPPC/empiema, tanto para el diagnóstico correcto como para la decisión de drenaje, el modelo aquí presentado puede ayudar a seleccionar a los pacientes con alto riesgo de DPPC/empiema, que deberían ser objeto de un seguimiento más estrecho. Este grupo de pacientes podría beneficiarse de un tratamiento inicial con corticosteroides.

6.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Se llevó a cabo en sólo dos hospitales, por lo que sus resultados deben corroborarse en otros contextos. Sin embargo, pueden ser útiles en hospitales similares al nuestro. Al tratarse de un estudio retrospectivo, la recogida de datos se limitó a los disponibles en las historias clínicas, pudiendo faltar algunos de ellos. No obstante, todas las variables incluidas en el modelo multivariable estaban presentes antes de la aparición del DPPC/empiema. Además, sólo se incluyeron los pacientes con NAC ingresados en el hospital debido a la imposibilidad de recoger todos los datos en los tratados de forma ambulatoria. Esta decisión podría dar lugar a una subestimación de la incidencia. También se excluyeron los pacientes con derrames pleurales pero sin toracocentesis, lo que podría conllevar un sesgo de selección. El riesgo de sesgo de selección en los controles se minimizó mediante el emparejamiento para el mismo periodo de ingreso en el que se

incluyeron los casos.

Nuestro estudio no pretendía identificar la etiología microbiológica de la NAC. Su carácter retrospectivo hizo que no se dispusiera de estudios microbiológicos de todos los pacientes. Sin embargo, se realizó cultivo de líquido pleural en todos los casos, y el número de cultivos positivos en las diferentes muestras fue bajo. En el caso de DPPC/empiema, la negatividad puede estar condicionada por el tratamiento antibiótico previo. Dado que el objetivo era determinar los factores predictivos al ingreso, el momento de los cultivos (obtenidos cuando la DPPC/empiema ya se había desarrollado) supone una limitación. A pesar de ello, inicialmente se introdujeron en el análisis estadístico las variables procedentes de estudios microbiológicos, sin encontrar resultados significativos.

Son necesarios estudios con un diseño prospectivo para confirmar los resultados de los modelos predictivos.





7 CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

Respecto al objetivo principal:

Los factores que se asociaron con el desarrollo de DPPC/empiema fueron duración prolongada de los días de clínica antes de la consulta, un índice de Charlson elevado, dolor pleurítico al ingreso, afectación radiológica multilobar, y leucocitosis. La administración de corticoides se mostró como un factor protector.

Respecto a los objetivos secundarios.

En nuestro estudio, el perfil del paciente ingresado por NAC que desarrolla DPPC/empiema es una persona menor de 60 años, con dolor pleurítico, mayor puntuación en las escalas pronósticas de la NAC, afectación radiológica multilobar, recuento elevado de leucocitos y plaquetas, y PCR elevada.

Se ha obtenido un modelo multivariable, que muestra una capacidad discriminativa moderada/alta. Este modelo puede ser relevante para la práctica clínica a la hora de explicar el desarrollo de DPPC/empiema en pacientes ingresados por NAC.





8 BIBLIOGRAFÍA

6 BIBLIOGRAFIA

1. Álvarez-Rocha I, Alós J.I., Blanquer J., Álvarez Lerma F., Garau J., Guerrero A., et al. Guías para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto que precisa ingreso en el hospital. *Med Intensiva*. 2005;29(1):21-62.
2. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(1):75-80.
3. McCauley L, Dean N. Pneumonia and empyema: causal, casual or unknown. *J Thorac Dis*. 2015;7(6):992-8
4. Jorge Salguer A., Gonzalo Cardemil H., Juan Carlos Molina F., Hanns Lembach J., Jaime Fernandez R. Empiema Pleural: Etiología, tratamiento y complicaciones. *Rev Chilena de Cirugía*. 2009; 61(3):223-8.
5. Yang W., Zhang B., Zhang Z.M. Infectious pleural effusion status and treatment progress. *J Thorac Dis*. 2017;9(11):4690-4699.
6. Abad Santamaría, N, Melchor Iñiguez, R, Izquierdo Patrón, M; Jara Chinarro, B; Jareño Esteban, JJ; de Miguel Díez, J., et al. Derrame pleural paraneumónico y empiema pleural. *Rev Patol Respir*. 2008;11(3): 116-124.
7. Ferreiroa L, San Jose M, Valdes L. Manejo del derrame pleural paraneumónico en adultos. *Arch Bronconeumol*. 2015: 51(12):637-646
8. Davies CW, Kearney SE, Gleeson FV, Davies RJ. Predictors of outcome and long-term survival in patients with pleural infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(5 Pt 1):1682-7

9. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia: pathophysiology and host factors with focus on possible new approaches to management of lower respiratory tract infections. *InfectDis Clin North Am* 2004;18(4):743-59
10. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. Host innate defenses in the lung: the role of cytokines. *CurrOpinInfectDis* 2003; 16:193.-8
11. Mason CM, Nelson S. Pulmonary host defenses and factors predisposing to lung infection. *Clin ChestMed* 2005;26(1):11-7
12. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *AnnuRev Physiol.* 2016; 78:481-504
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
14. Almirall J, Bolívar I, Balanzó X, González CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *EurRespir J.* 1999 Feb;13(2):349-55
15. Curcio D, Cané A, Isturiz R. Redefining risk categories for pneumococcal disease in adults: critical analysis of the evidence. *Int J Infect Dis.* 2015;37:30-5.
16. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, Souverein PC, Schobben AF, Egberts AC. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(4):661-6

17. Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012 Jul 11;345:e4260.
18. Barnes RA. Pneumonia and ACE inhibitors--and cough. *BMJ* 2012; 345:e4566.
19. Light RW. A new classification of paraneumonic effusions and empiema. *Chest*. 1995 Aug;108(2):299-301.
20. Marks DJ, Fisk MD, Koo CY, Pavlou M, Peck L, Lee SF, et al. Thoracic empyema: a 12-year study from a UK tertiary cardiothoracic referral centre. *PLoSOne*. 2012;7(1):e30074.
21. Hassan M, Cargill T, Harriss E, Asciak R, Mercer RM, Bedawi EO, et al. The microbiology of pleural infection in adults: a systematic review. *Eur Respir J*. 2019 Oct 1;54(3):1900542.
22. Lisboa T, Waterer GW, Lee YC. Pleural infection: changing bacteriology and its implications. *Respirology*. 2011;16(4):598-603.
23. Heffner JE. Diagnosis and management of thoracic empyemas. *Curr OpinPulm Med*. 1996 May;2(3):198-205.
24. Maskell NA, Batt S, Hedley EL, Davies CW, Gillespie SH, Davies RJ. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J RespirCrit Care Med*. 2006 Oct 1;174(7):817-23
25. Sokouti M, Sadeghi R, Pashazadeh S, Abadi SEH, Sokouti M, Ghojzadeh M, et al. Treating empyema thoracis using video-assisted

- thoracoscopic surgery and open decortication procedures: a systematic review and meta-analysis by meta-mums tool. Arch Med Sci. 2019 Jul;15(4):912-935.
26. Ahmed RA, Marrie TJ, Huang JQ. Thoracic empyema in patients with community-acquired pneumonia. Am J Med 2006 Oct;119(10):877-83.
27. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of empyema. A retrospective review in twomilitaryhospitals. Chest. 1993 May;103(5):1502-7.
28. Bartlett JG, Gorbach SL, Thadepalli H, Finegold SM. Bacteriologyofempyema. Lancet. 1974 Mar 2;1(7853):338-40
29. Chen KY, Hsueh PR, Liaw YS, Yang P.C., Luh K.T. A 10-year experience with bacteriology of acute thoracic empyema: emphasis on Klebsiella pneumoniae in patients with diabetes mellitus. Chest2000 Jun;117(6):1685-9.
30. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. J Infect Dis. 2008 Oct 1;198(7):962-70.
31. Hulnick DH, Naidich DP, McCauley DI. Pleural tuberculosis evaluated by computed tomography. Radiology1983 Dec;149(3):759-65
32. Park S, Jo KW, Lee SD, Kim WS, Shim TS. Clinical characteristics and treatment outcomes of pleural effusions in patients with nontuberculous mycobacterial disease. Respir Med 2017 Dec;133:36-41.
33. Ko SC, Chen KY, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Fungal empyema thoracis: an emerging clinical entity. Chest2000 Jun;117(6):1672-8.

34. Chen M, Wang X, Yu X, Dai C, Chen D, Yu C, et al. Pleural effusion as the initial clinical presentation in disseminated cryptococcosis and fungaemia: an unusual manifestation and a literature review. *BMC InfectDis* 2015 Sep 22;15:385.
35. Lyche KD, Jensen WA. Pleuropulmonary amebiasis. *Semin RespirInfect*1997 Jun;12(2):106-12.
36. Lal C, Huggins JT, Sahn SA. Parasitic diseases of the pleura. *Am J MedSci*. 2013 May;345(5):385-9
37. Arnold DT, Hamilton FW, Morris TT, Suri T, Morley A, Frost V, et al. Epidemiology of pleural empyema in English hospitals and the impact of influenza. *Eur Respir J* 2021 Jun 17;57(6):2003546.
38. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005 Mar 3;352(9):865-74.
39. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. *Clin Infect Dis* 1993 Jun;16 Suppl4:S248-55..
40. Bartlett JG, Finegold SM. Anaerobic infections of the lung and pleural space. *Am RevRespir Dis* 1974 Jul;110(1):56-77.
41. Meyer CN, Rosenlund S, Nielsen J, Friis-Møller A. Bacteriological aetiology and antimicrobial treatment of pleural empyema. *Scand J InfectDis*2011 Mar;43(3):165-9.
42. Heffner JE, Klein JS, Hampson C. Diagnostic utility and clinical application of imaging for pleural space infections. *Chest*2010 Feb;137(2):467-79.

43. Svigals PZ, Chopra A, Ravenel JG, Nietert PJ, Huggins JT. The accuracy of pleural ultrasonography in diagnosing complicated parapneumonic pleural effusions. *Thorax*. 2017 Jan;72(1):94-95.
44. Davis SD, Henschke CI, Yankelevitz DF, Cahill PT, Yi Y et al. MR imaging of pleural effusions. *J Comput Assist Tomogr* 1990 Mar-Apr;14(2):192-8.
45. Collins JD, Burwell D, Furmanski S, Lober P, Steckel RJ. Minimal detectable pleural effusions. A roentgen pathology model. *Radiology*. 1972 Oct;105(1):51-3.
46. Brixey AG, Luo Y, Skouras V, Awdankiewicz A, Light RW. The efficacy of chest radiographs in detecting parapneumonic effusions. *Respirology* 2011 Aug;16(6):1000-4..
47. Chen KY, Liaw YS, Wang HC, Luh KT, Yang PC. Sonographic septation: a useful prognostic indicator of acute thoracic empyema. *J Ultrasound Med* 2000 Dec;19(12):837-43..
48. Aquino SL, Webb WR, Gushiken BJ. Pleural exudates and transudates: diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiology*. 1994 Sep;192(3):803-8.
49. Waite RJ, Carbonneau RJ, Balikian JP, Umali CB, Pezzella AT, Nash G. Parietal pleural changes in empyema: appearances at CT. *Radiology*. 1990 Apr;175(1):145-50.
50. Kearney SE, Davies CW, Davies RJ, Gleeson FV. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol*. 2000 Jul;55(7):542-7..

51. Sahn SA, Light RW. The sun should never set on a parapneumonic effusion. *Chest*. 1989 May;95(5):945-7.
52. Moffett BK, Panchabhai TS, Anaya E, Nakamatsu R, Arnold FW, Peyrani P, et al. Computed tomography measurements of parapneumonic effusion indicative of thoracentesis. *Eur Respir J*. 2011 Dec;38(6):1406-11.
53. Skouras V, Awdankiewicz A, Light RW. What size parapneumonic effusions should be sampled? *Thorax*. Jan;65(1):91.
54. Everts RJ, Heneghan JP, Adholla PO, Reller LB. Validity of cultures of fluid collected through drainage catheters versus those obtained by direct aspiration. *J Clin Microbiol*. 2001 Jan;39(1):66-8.
55. Menzies SM, Rahman NM, Wrightson JM, Davies HE, Shorten R, Gillespie SH, et al. Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection. *Thorax*. 2011 Aug;66(8):658-62.
56. Ferrer A, Osset J, Alegre J, Suriñach JM, Crespo E, Fernandez de Sevilla T, et al. Prospective clinical and microbiological study of pleural effusions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999 Apr;18(4):237-41..
57. Le Monnier A, Carbonnelle E, Zahar JR, Le Bourgeois M, Abachin E, Quesne G, et al. Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. *Clin Infect Dis*. 2006 Apr 15;42(8):1135-40.
58. Lee SH, Lee EJ, Min KH, Hur GY, Lee SY, Kim JH, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker in differentiating parapneumonic effusion from

- tuberculous pleurisy or malignant effusion. Clin Biochem. 2013 Oct;46(15):1484-8.
59. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2020 Jan 16;70(3):538-542.
60. Sahn SA. State of the art. The pleura. Am Rev Respir Dis. 1988 Jul; 138(1):184-234.
61. Mavroudis C, Ganzel BL, Cox SK, Polk HC Jr. Experimental aerobic-anaerobic thoracic empyema in the guinea pig. Ann Thorac Surg. 1987 Mar;43(3):298-302..
62. White HD, Henry C, Stock EM, Arroliga AC, Ghamande S. Predicting Long-Term Outcomes in Pleural Infections. RAPID Score for Risk Stratification. Ann Am Thorac Soc. 2015 Sep;12(9):1310-6.
63. Semenkovich TR, Olsen MA, Puri V, Meyers BF, Kozower BD. Current State of Empyema Management. Ann Thorac Surg. 2018 Jun;105(6):1589-1596.
64. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions : an evidence-based guideline. Chest 2000 Oct;118(4):1158-71.
65. Shen KR, Bribriescio A, Crabtree T, Denlinger C., Eby J., Eiken P., et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017 Jun;153(6):e129-e146.

66. Scarci M, Abah U, Solli P, Page A., Waller D., Van Schil P. et al. EACTS expert consensus statement for surgical management of pleural empyema. *Eur J Cardiothorac* 2015 Nov;48(5):642-53.
67. Davies HE, Davies RJ, Davies CW, BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010 Aug;65 Suppl2:ii41-53.
68. Bedawi EO, Ricciardi S, Hassan M, Gooseman M.R., Asciak R., Castro-Añón O. et al. ERS/ESTS statement on the management of pleural infection in adults. *Eur Respir J.* 2023 Feb 2;61(2):2201062.
69. Vaudaux P, Waldvogel FA, Gentamicin inactivation in purulent exudates: role of cell lysis. *J Infect Dis* 1980 Oct;142(4):586-93.
70. Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR, Dosa D., Lodise T.P., LaPlante K.L. Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2018 Jan;46(1):12-20.
71. Wozniak CJ, Paull DE, Moezzi JE, Scott RP, Anstadt MP, York VV, et al. Choice of first intervention is related to outcomes in the management of empyema. *Ann Thorac Surg* 2009 May;87(5):1525-30.
72. Mei F, Rota M, Bonifazi M, Zuccatosta L., Porcarelli FM, Sediari M. et al. Efficacy of Small versus Large-Bore Chest Drain in Pleural Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration.* 2023;102(3):247-256.

73. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, Bibby AC, Blyth KG, Corcoran JP, et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. *Thorax*. 2023 Jul;78(Suppl 3):s1-s42.
74. Matin TN, Gleeson FV. Interventional radiology of pleural diseases. *Respirology*. 2011; 16:419-29
75. 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 May;58 Suppl 2(Suppl 2):ii18-28.
76. Berger HA, Morganroth ML. Immediate drainage is not required for all patients with complicated parapneumonic effusions. *Chest* 1990 Mar;97(3):731-5.
77. Himelman RB, Callen PW. The prognostic value of loculations in parapneumonic pleural effusions. *Chest*.1986 Dec;90(6):852-6.
78. Huang HC, Chang HY, Chen CW, Lee CH, Hsiue TR. Predicting factors for outcome of tube thoracostomy in complicated parapneumonic effusion for empyema. *Chest*. 1999 Mar;115(3):751-6.
79. 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 Jun;151(6):1700-8.
80. Lim KE, Tai SC, Chan CY, Hsu YY, Hsu WC, Lin BC, et al. Diagnosis of malpositioned chest tubes after emergency tube thoracostomy: is computed tomography more accurate than chest radiograph? *Clin Imaging*. 2005 Nov-Dec;29(6):401-5.

81. Khemasuwan D, Sorensen J, Griffin DC. Predictive Variables for Failure in Administration of Intrapleural Tissue Plasminogen Activator/Deoxyribonuclease in Patients With Complicated Parapneumonic Effusions/Empyema. *Chest* .2018 Sep;154(3):550-6.
82. Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R., Arnold A., Mackinlay C. et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med* 2011 Aug 11;365(6):518-26.
83. Majid A, Kheir F, Folch A, Fernandez-Bussy S., Chatterji S., Maskey A. et al. Concurrent Intrapleural Instillation of Tissue Plasminogen Activator and DNase for Pleural Infection. A Single-Center Experience. *Ann Am Thorac Soc* 2016 Sep;13(9):1512-8.
84. Popowicz N, Bintcliffe O, De Fonseca D, Blyth KG, Smith NA, Piccolo F, et al. Dose De-escalation of Intrapleural Tissue Plasminogen Activator Therapy for Pleural Infection. The Alteplase Dose Assessment for Pleural Infection Therapy Project. *Ann Am Thorac Soc* 2017 Jun;14(6):929-936.
85. Thommi G, Shehan JC, Robison KL, Christensen M, Backemeyer LA, McLeay MT. A double blind randomized cross over trial comparing rate of decortication and efficacy of intrapleural instillation of alteplase vs placebo in patients with empyemas and complicated parapneumonic effusions. *RespirMed* 2012 May;106(5):716-23.
86. Ozcelik C, Inci I, Nizam O, Onat S. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated postpneumonic pediatric empyemas. *Ann ThoracSurg* 2003 Dec;76(6):1849-53

87. Gervais DA, Levis DA, Hahn PF, Uppot RN, Arellano RS, Mueller PR. Adjunctive intrapleural tissue plasminogen activator administered via chest tubes placed with imaging guidance: effectiveness and risk for hemorrhage. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):956-63.
88. Anevlavis S, Archontogeorgis K, Tzouvelekis A, Kouliatsis G., Pozova S., Bougioukas I. et al. Intrapleural r-tPA in association with low-molecular heparin may cause massive hemothorax resulting in hypovolemia. *Respiration*. 2011;81(6):513-6.
89. Skeete DA, Rutherford EJ, Schlidt SA, Abrams JE, Parker LA, Rich PB. Intrapleural tissue plasminogen activator for complicated pleural effusions. *J Trauma* 2004 Dec;57(6):1178-83.
90. Davies CW, Lok S, Davies RJ. The systemic fibrinolytic activity of intrapleural streptokinase. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:328-30
91. Shah RM, Krochmal R, Pickering EM, Burrows W, Sachdeva A. Diffuse Alveolar Hemorrhage as a Complication of Intrapleural Fibrinolytic Therapy. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2017 Oct;24(4):e54-e56.
92. Srivastava P, Godden DJ, Kerr KM, Legge JS. Fatal haemorrhage from aortic dissection following instillation of intrapleural streptokinase. *Scott Med J*. 2000 Jun;45(3):86-7.
93. Piccolo F, Pitman N, Bhatnagar R, Popowicz N, Smith NA, Brockway B. et al. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease for pleural infection. An effective and safe alternative to surgery. *Ann Am Thorac Soc* 2014 Nov;11(9):1419-25.

94. Piccolo F, Popowicz N, Wong D, Lee YC. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease therapy for pleural infection. *J Thorac Dis* 2015 Jun;7(6):999-1008.
95. Jerjes-Sánchez C, Ramirez-Rivera A, Elizalde JJ, Delgado R., CicerR.,Ibarra-Perez C. et al. Intrapleural fibrinolysis with streptokinase as an adjunctive treatment in hemothorax and empyema: a multicenter trial. *Chest* 1996 Jun;109(6):1514-9.
96. Temes RT, Follis F, Kessler RM, Pett Jr SB, Wernly JA. Intrapleural fibrinolytics in management of empyema thoracis. *Chest* 1996 Jul;110(1):102-6.
97. Davies RJ, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997 May;52(5):416-21.
98. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, Chalkiadakis G, Drositis J, Siafakas N. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Jan;159(1):37-42.
99. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, Van der Wal BW, Bollinger CT. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Jul 1;170(1):49-53.
100. Thomson AH, Hull J, Kumar MR, Balfour Lynn IM. Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema. *Thorax* 2002 Apr;57(4):343-7.

101. Thommi G, Nair CK, Aronow WS, Shehan C, Meyers P, McLeay M. Efficacy and safety of intrapleural instillation of alteplase in the management of complicated pleural effusion or empyema. *Am J Ther* 2007 Jul-Aug;14(4):341-5.
102. Altmann ES, Crossingham I, Wilson S, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus placebo, or a different fibrinolytic agent, in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 Oct 30;2019(10):CD002312.
103. Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD002312.
104. Potaris K, Mihos P, Gakidis I, Chatziantoniou C. Video-thoroscopic and open surgical management of thoracic empyema. *SurgInfect (Larchmt)* 2007 Oct;8(5):511-7.
105. Cassina PC, Hauser M, Hillejan L, Greschuchna D., Stamatis G. Video-assisted thoracoscopy in the treatment of pleural empyema: stage-based management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 Feb;117(2):234-8.
106. Chambers A, Routledge T, Dunning J, Scarci M. Is video-assisted thoracoscopic surgical decortication superior to open surgery in the management of adults with primary empyema? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010 Aug;11(2):171-7.

107. Tong BC, Hanna J, Toloza EM, Onaitis MW, D'Amico TA, Harpole DH et al. Outcomes of video-assisted thoracoscopic decortication. *Ann Thorac Surg* 2010 Jan;89(1):220-5.
108. Chan DT, Sihoe AD, Chan S, Tsang DS, Fang B, Lee TW et al. Surgical treatment for empyema thoracis: is video-assisted thoracic surgery "better" than thoracotomy? *Ann Thorac Surg* 2007 Jul;84(1):225-31.
109. Lardinois D, Gock M, Pezzetta E, Buchli C, Rousson V, Furrer M et al. Delayed referral and gram-negative organisms increase the conversion thoracotomy rate in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery for empyema. *Ann Thorac Surg* 2005 Jun;79(6):1851-6.
110. Lawrence DR, Ohri SK, Moxon RE, Tounsend ER, Fountain SW. Thoracoscopic debridement of empyema thoracis. *Ann Thorac Surg* 1997 Nov;64(5):1448-50.
111. Striffeler H, Gugger M, Im Hof V, Cerny A, Furrer M, Ris HB. Video-assisted thoracoscopic surgery for fibrinopurulent pleural empyema in 67 patients. *Ann Thorac Surg* 1998 Feb;65(2):319-23.
112. Wurnig PN, Wittmer V, Pridun NS, Hollaus PH. Video-assisted thoracic surgery for pleural empyema. *Ann Thorac Surg* 2006 Jan;81(1):309-13.
113. Ravaglia C, Gurioli C, Tomassetti S, Casoni GL, Romagnoli M, Gurioli C, et al. Is medical thoracoscopy efficient in the management of multiloculated and organized thoracic empyema?. *Respiration* 2012;84(3):219-24.

114. Redden MD, Chin TY, van Driel ML. Surgical versus non-surgical management for pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Mar 17;3(3):CD010651.
115. Wait MA, Sharma S, Hohn J, Dal Nogare A. A randomized trial of empyema therapy. *Chest* 1997 Jun;111(6):1548-51.
116. Petrakis IE, Kogerakis NE, Drositis IE, Lasithiotakis KG, Bouros D, Chalkiadakis GE. Video-assisted thoracoscopic surgery for thoracic empyema: primarily, or after fibrinolytic therapy failure? *Am J Surg* 2004 Apr;187(4):471-4.
117. Gates RL, Caniano DA, Hayes JR, Arca MJ. Does VATS provide optimal treatment of empyema in children? A systematic review. *J Pediatr Surg* 2004 Mar;39(3):381-6.
118. Coote N, Kay E. Surgical versus non-surgical management of pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19;(4):CD001956.
119. Wilshire CL, Jackson AS, Meggyesy AM, Buehler KE., Chang S., Horslen LC., et al. Comparing Initial Surgery versus Fibrinolytics for Pleural Space Infections: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc* 2022 Nov;19(11):1827-1833.
120. Clagett OT, Geraci JE. A procedure for the management of post pneumonectomy empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963 Feb;45:141-5.
121. Fysh ET, Tremblay A, Feller-Kopman D, Mishra EK., Slade M., Garske L. et al. Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related

- pleural infections: an international multicenter study. *Chest*. 2013 Nov;144(5):1597-1602.
122. Mandal AK, Thadepalli H, Mandal AK, Chettipally U. Outcome of primary empyema thoracis: therapeutic and microbiologic aspects. *AnnThoracSurg* 1998 Nov;66(5):1782-6.
123. Iuchi K, Aozasa K, Yamamoto S, Mori T., Tajima K., Minato K. et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the pleural cavity developing from long-standing pyothorax. Summary of clinical and pathological findings in thirty-seven cases. *Jpn J Clin Oncol* 1989 Sep;19(3):249-57.
124. Narimatsu H, Ota Y, Kami M, Takeuchi K., Suzuki R., Matsuo K. et al. Clinicopathological features of pyothorax-associated lymphoma; a retrospective survey involving 98 patients. *Ann Oncol* 2007 Jan;18(1):122-128.
125. Dean NC, Griffith PP, Sorensen JS, McCauley L., Jobes BE., Gary Lee YC. Pleural Effusions at First ED Encounter Predict Worse Clinical Outcomes in Patients With Pneumonia. *Chest* 2016 Jun;149(6):1509-15.
126. Mitchell MA, Deschner E, Dhaliwal I, Amjadi K., Chee A. Association of Patient Demographics and Comorbidities with Clinical Outcomes in Adults Hospitalized for Empyema. *Ann Am ThoracSoc* 2021 May;18(5):904-906.
127. Nayak R, Brogly SB, Lajkosz K, Lougheed MD, Petsikas D. Outcomes of Operative and Non operative Treatment of Thoracic Empyema: A Population-Based Study. *Ann ThoracSurg* 2019 Nov;108(5):1456-1463.

128. Rahman NM, Kahan BC, Miller RF, Gleeson FV, Nunn AJ, Maskell NA. A clinical score (RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection. *Chest* 2014 Apr;145(4):848-855.
129. Frank E. Harrell, Jr. *Regression Modeling Strategies*. Springer 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-19425-7
130. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
131. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A predictive rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997 Jan 23;336(4):243-50.
132. Lim W, Van der Eerden M, Laing R., Boersma WG., Karalu N., Town GI. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003 May;58(5):377-82.
133. Corcoran JP, Psallidas I, Gerry S, Piccolo F, Koegelenberg CF, Saba T et al. Prospective validation of the RAPID clinical risk prediction score in adult patients with pleural infection: the PILOT study. *Eur Respir J* 2020 Nov 26;56(5):2000130.
134. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013 Feb;41(2):580-637.

135. G Teasdale, B Jennett. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974 Jul 13;2(7872):81-4.
136. Burgos J, Lujan M, Falcó V, Sánchez A, Puig M, Borrego A, et al. The spectrum of pneumococcal empyema in adults in the early 21st century. *Clin Infect Dis*. 2011 Aug 1;53(3):254-61.
137. Falguera M, Carratalá J, Bielsa S, García-Vidal C, Ruiz-González A, Chica I et al Predictive factors, microbiology and outcome of patient with parapneumonic effusion. *Eur Respir J*. 2011 Nov;38(5):1173-9.
138. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Scally C, Fawzi A, Hill AT. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009 Jul;64(7):592-7.
139. Alfageme I, Muñoz F, Peña N, Umbría S. Empyema of the thorax in adults. Etiology, microbiologic findings, and management. *Chest*. 1993 Mar;103(3):839-43.
140. Falguera M, Pifarre R, Martín A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest*. 2018 Jan 15;13:317-324.
141. Lu HY, Liao KM. Risk of empyema in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:317-324.
142. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, Muñoz-Almagro C, Marco F, Gabarrús A, et al Pulmonary complications of pneumococcal community-acquired pneumonia: incidence, predictors, and outcomes. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Nov;18(11):1134-42.

143. Sellares J, López-Giraldo A, Lucena C, Cilloniz C, Amaro R, Polverino E. et al. Influence of previous use of inhaled corticoids on the development of pleural effusion in community-acquired pneumonia. *Am J RespirCritCare Med*. 2013 Jun 1;187(11):1241-8.
144. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J RespirCrit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.
145. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2023 Jun;49(6):615-632.
146. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, Kamel T, Ricard JD, Badie J, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2023 May 25;388(21):1931-1941.
147. Fitzgerald DB, Waterer GW, Budgeon C, Shrestha R, Fysh ET, Muruganandan S et al. Steroid Therapy and Outcome of Parapneumonic Pleural Effusions (STOPPE) A Pilot Randomized Clinical Trial *Am J RespirCrit Care Med*. 2022 May 1;205(9):1093-1101.
148. Skouras, V.; Chatzivasiloglou, F.; Iliopoulou, M.; Rimpa, T. Medical treatment of pleural infection: Antibiotic duration and corticosteroid usefulness. *Breathe* 2023 Dec;19(4):230134.









9 PROYECCION CIENTÍFICA

9 PROYECCIÓN CIENTÍFICA

9.1 PUBLICACIONES

Article

Factors Associated with Complicated Parapneumonic Pleural Effusion/Empyema in Patients with Community-Acquired Pneumonia: The EMPIR Study

Rosa María Bravo Jover ^{1,2,*}, Vicente F. Gil-Guillen ^{2,3,4}, Carlos Pérez Barba ^{1,2}, Jose Antonio Quesada ^{2,4},
María García López ⁵, Isabel García Soriano ^{1,2} and María de los Reyes Pascual Pérez ^{1,2,*}

¹ Internal Medicine Service, Elda General University Hospital, 03600 Elda, Spain; cperezb@coma.es (C.P.B.); isabel.garcia.sortano13@gmail.com (I.G.S.)

² Clinical Medicine Department, University Miguel Hernández de Elche, 03550 Alicante, Spain; vte.gil@gmail.com (V.F.G.-G.); jquesada@umh.es (J.A.Q.)

³ Research Unit, Elda General University Hospital, 03600 Elda, Spain

⁴ Network for Research on Chronicity, Primary Care and Health Promotion (RICAPPS), 03550 San Juan de Alicante, Spain

⁵ Internal Medicine Service, Orihuela Hospital, 03300 Orihuela, Spain; rbravojover@gmail.com

* Correspondence: rbravojover@yahoo.es (R.M.B.J.); mr.pascual@umh.es (M.d.l.R.P.P.)

Abstract: **Objectives:** To identify factors associated with complicated parapneumonic pleural effusion/empyema (CPPE/empyema) in inpatients with community-acquired pneumonia (CAP) and to build a mathematical model for CPPE/empyema. **Methods:** This is an observational case-control study nested within a retrospective cohort, based on clinical practice, and including adults hospitalized with CAP from 2009 to 2019. Cases and controls were defined according to diagnosis of CPPE/empyema during admission. For each case, two controls were randomly selected and matched for the period of admission to avoid seasonality bias. Explanatory variables included demographic, analytical, clinical, and radiological data; treatment with corticosteroids on admission; prognostic and CAP severity scales; comorbidity; and the interval between symptoms onset and admission. **Results:** Of 4372 pneumonias reviewed, 2015 were excluded due to pleural effusion, blunting of the costophrenic angle without thoracentesis, or heart failure. Of the remaining 2357 patients, 106 developed CPPE/empyema (cases), and 212 were selected as controls. Factors associated with CPPE/empyema were pleuritic pain (odds ratio [OR] 7.42, 95% confidence interval [CI] 3.83–14.38), multilobar radiological involvement (OR 4.48, 95% CI 2.26–8.88), and leukocytosis (OR 4.12, 95% CI 1.94–8.76). Corticosteroids showed a protective effect (OR 0.24, 95% CI 0.09–0.61). Age (OR 0.99, 95% CI 0.97–1.02; $p = 0.56$) and sex (OR 1.91, 95% CI 0.94–3.88; $p = 0.074$) were adjustment variables. The area under the receiver operating characteristic curve was 0.847 (95% CI 0.772–0.921). **Conclusions:** Pleuritic pain, multilobar radiological involvement, and leukocytosis are associated with CPPE/empyema in inpatients with CAP. Treatment with corticosteroids upon admission seems to be a protective factor. The discriminative capacity of the resulting multivariable model presents moderate/high accuracy.

Keywords: empyema; complicated parapneumonic pleural effusion; community-acquired pneumonia



Academic Editor: Daniel Scott-Algara

Received: 28 January 2025

Revised: 22 February 2025

Accepted: 1 March 2025

Published: 5 March 2025

Citation: Bravo Jover, R.M.; Gil-Guillen, V.F.; Pérez Barba, C.; Quesada, J.A.; García López, M.; García Soriano, I.; Pascual Pérez, M.d.l.R. Factors Associated with Complicated Parapneumonic Pleural Effusion/Empyema in Patients with Community-Acquired Pneumonia: The EMPIR Study. *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 1739. <https://doi.org/10.3390/jcm14051739>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) continues to be a significant medical problem and is one of the most prevalent pathologies in hospitalized patients. About 40% of inpa-

tients with pneumonia will develop parapneumonic pleural effusion (PPE) [1,2]. Thoracic empyema, characterized by the presence of purulent fluid in the pleural space, remains an important clinical problem with considerable morbidity and mortality. Complicated PPE (CPPE) appears in the context of CAP with bacterial or other microbial infections, and it requires a thoracostomy tube for resolution. Characteristic findings include an exudative effusion with a high white blood cell count, pH < 7.20, glucose < 2.2 mmol/L (<40 mg/dL), and lactate dehydrogenase (LDH) > 1000 IU/L [3]. When frank pus is found in the pleural space, the clinical entity is known as empyema [3–5] (Table 1). The characteristics of pleural fluid may vary in different fluid pockets/loculations.

Table 1. Staging of pleural effusion.

Stage 1: Simple or uncomplicated parapneumonic effusion	The fluid is free flowing and has exudative features with a protein content greater than 0.5 of the serum value and/or a lactate dehydrogenase (LDH) level greater than 0.6 that in serum (but usually <1000 international units [IU]/L). The leukocyte count is variable but neutrophils usually predominate. The fluid will have a normal pH and glucose level and there will be no evidence of infection by microorganisms.
Stage 2: Complicated parapneumonic Effusion and empyema	It is a fibrinopurulent stage, where bacterial invasion stimulates an inflammatory response resulting in fibrin deposition and loculations within the pleural space. The fluid characteristics are exudative with an elevated leukocyte count, pH < 7.20, glucose < 2.2 mmol/L (<40 mg/dL), and LDH > 1000 IU/L. If there is no pus, it is referred to as complicated parapneumonic effusion, but if there is frank pus, it is referred to as empyema.
Stage 3: Chronic organization	In the most advanced stage, the pleural fluid becomes organized, resulting in the appearance of a fibrous layer that envelops the lung, hindering complete lung expansion, impairing lung function, and increasing the possibility of further infection.

Although the overall incidence of CPPE/empyema decreased significantly with the advent of effective antibiotic treatments, epidemiological studies suggest that this trend is slowly reversing [6,7]. Despite major advances in the field of antibiotics and new surgical techniques, the disease continues to be associated with high mortality rates, prolonged hospital stays and significant healthcare costs. Therapeutic options consist of empiric, broad-spectrum antibiotics, fibrinolytics, and a technique to drain the cavity [8,9]. The mortality rate of PPEs requiring pleural drainage ranges from 7% to 10%, and that of empyema ranges from 14% to 20% [2].

Few studies have analyzed the risk factors for developing CPPE, probably because the existing reports (conditioned by the low incidence of the disease) are generally small series. Thus, additional research is necessary to validate the results of previous studies and to propose lines of work that advance current knowledge. Although nowadays we have better diagnostic techniques and new treatments that can improve outcomes, predictive models are still necessary to prevent CPPE/empyema, optimize its treatment, and reduce complications. This study aims to identify factors associated with the development of CPPE/empyema in hospitalized patients with CAP, to assess the effect of corticosteroids in CAP patients, and to build a predictive model of CPPE/empyema in patients with pneumonia.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Population

This is an observational case–control study nested within a retrospective cohort, based on clinical practice, and including all patients over 18 years of age who were hospitalized with a diagnosis of CAP from January 2009 to December 2019. CAP was defined as the presence of compatible symptoms (cough, expectoration, pleuritic pain, fever) together

with evidence of a recent infiltrate on imaging test (chest X-ray, ultrasound, computed tomography [CT]) in a person who was not hospitalized, had not been hospitalized in the 10 days prior to the onset of symptoms, or was hospitalized but presented acute infection in the 24–48 h following admission. The hospital discharge database was searched for diagnoses coded as CAP (International Classification of Diseases, 10th revision [ICD-10] J18.9), PPE (ICD-10 J90) and empyema (ICD-10 J86.9), and 4372 consecutive medical records were reviewed. Patients presenting CAP and PPE or blunting of the costophrenic angle who did not undergo thoracentesis, or who had heart failure (HF), were excluded. Patients were also excluded if they had pediatric pneumonia or CPPE/empyema, healthcare-associated, or viral pneumonia; active neoplasia; chronic pleural pathology, tuberculosis, or opportunistic pathogen infections; were being treated with immunosuppressants, including systemic corticosteroids for more than 30 days, methotrexate, azathioprine, or anti-TNF; had a history of solid organ transplant or empyema; or were in palliative care. Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) under treatment with inhaled corticosteroids and HIV patients with a CD4 count of over 350 cells/mm³ and good virological control (not meeting criteria for AIDS) were not excluded.

Microbiological studies included antigen determinations for *Legionella* and pneumococcus in urine, Gram stain and sputum culture in patients from whom sputum of good quality could be obtained, and blood cultures in most patients presenting with fever on admission. All pleural fluids were cultured. During the epidemic period, PCR for influenza and respiratory syncytial virus (RSV) was performed. Since the study is retrospective and covers the period from 2009 to 2019, syndromic PCR results of respiratory samples were not available for the entire period and were therefore not included.

Cases and controls were defined according to the development (or not) of CPPE/empyema during admission in patients hospitalized for CAP. The date of diagnosis of CPPE/empyema was defined as the date of the thoracentesis. For each case, two controls were randomly selected and matched for the period of admission to avoid seasonality bias.

A chest X-ray was performed in all patients within 24 h of admission. If indicated, the patient underwent a second X-ray, CT scan, or thoracic ultrasound. Thoracentesis was performed in all patients with pleural effusion unless the procedure was considered unsafe, the effusion was small, or the patient had HF. The pleural fluid was analyzed to determine pH, proteins, LDH, glucose, Gram stain, culture, and cytology.

2.2. Variables

Baseline explanatory variables were demographic characteristics (age and sex); comorbidities (heart disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), liver disease, kidney disease, cerebrovascular disease, and psychiatric disease); toxic habits (smoking, alcohol intake, and parenteral drug use); and antibiotic treatment in the previous three months.

Clinical-analytical variables comprised symptoms on presentation to the emergency department (ED), including cough, expectoration, dyspnea, chest pain, and sepsis criteria (as the inclusion of patients began in 2009, the 2012 Surviving Sepsis Campaign criteria were applied [10]). Data from the physical examination in the ED were also collected: systolic and diastolic blood pressure (BP), temperature, heart rate, and O₂ saturation. Variables from complementary examinations included serum hemoglobin, leukocytes, platelets, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), blood glucose, urea, creatinine, albumin, sodium, potassium, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and arterial blood gases (ABG), including pH, partial pressure of oxygen (PaO₂), partial pressure of carbon dioxide (PCO₂), bicarbonate (HCO₃), and lactate. Values were considered abnormal if they were above the reference values, except in the case of albumin and hemoglobin, which were considered abnormal if they were below, and sodium, potassium, leukocyte,

and platelet counts, which were considered abnormal both above and below the reference values.

Microbiological variables consisted of Legionella and pneumococcus antigens in urine, sputum culture and Gram stain, blood cultures, pleural fluid culture, and PCR for influenza and RSV (in epidemic periods).

Radiological variables were presence of pleural effusion, unilobar or multilobar pulmonary consolidation, and loculation of pleural effusion on chest X-ray and/or CT.

Other variables included the Charlson index, treatment with systemic corticosteroids on admission (either due to application of the hospital's clinical pathway or at the discretion of the attending clinician), CURB-65 [11], and FINE/PSI [12] scales, the American Thoracic Society (ATS) CAP severity scale [13], and the pre-treatment interval (days between symptoms onset and presentation to the ED).

2.3. Ethics

The ethics and clinical trials committee of Elda General University Hospital approved the study (no. PI2019/17), which was performed under conditions of real-world clinical practice.

2.4. Sample Size

A multivariable model was necessary to identify factors associated with the development of CPPE/empyema. With the obtained sample size of 318 patients (106 cases and 212 controls), a multivariable logistic regression model could be fitted with a maximum of 10 variables, according to the rule of 10 cases for each variable in the model [14].

2.5. Statistical Analysis

Imputation was performed using the mean value for analytical variables with less than 1% missingness (systolic and diastolic BP, heart rate, glucose, urea, creatinine, potassium, and ALT) and for alcohol intake, due to its greater frequency. The analytical variables were categorized as normal or abnormal, with a third category created for variables with more than 1% missingness.

A descriptive analysis of all variables was performed by calculating frequencies for categorical variables, and range, mean, and standard deviation for quantitative ones. The normality of the quantitative variables was verified using the Kolmogorov-Smirnov test.

Factors associated with the presence of CPPE/empyema were analyzed using contingency tables, applying the chi-squared test for categorical variables and the student's *t*-test for quantitative variables. To estimate the magnitude of the associations, multivariable logistic regression models were fitted. Results were expressed as odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CIs). A stepwise variable selection procedure was undertaken according to the Akaike information criterion. Indicators of goodness-of-fit and discriminative capacity are shown using the results of the likelihood ratio test (LRT) and the area under the receiver operating characteristic curve (AUC), with their 95% CIs. An internal bootstrap validation was performed using 200 simulations, obtaining the honest AUC with its 95% CI. All analyses were performed with SPSS (v.28) and R (v.4.0.2) software.

3. Results

Of the 4372 patients admitted with CAP from 2009 to 2019, 2015 were excluded because no thoracentesis was performed, as it was considered unsafe, the effusion was small, or because the effusion was considered secondary to HF (Figure 1). Of the 2357 remaining patients with CAP, 106 developed CPPE/empyema and were considered cases, and 212 controls with CAP but without CPPE/empyema were selected and matched with cases for the admission period (Figure 1).

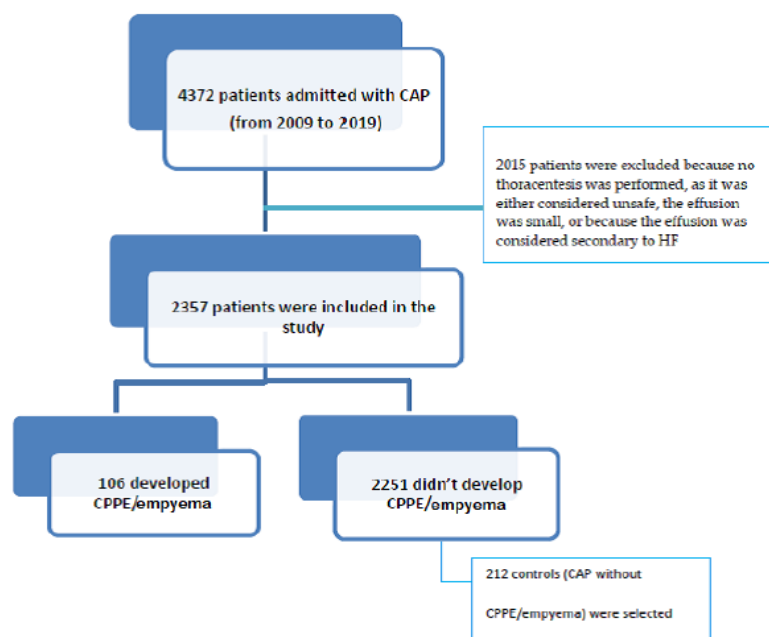


Figure 1. Patient flow chart.

Tables 2 and 3 compare cases and controls according to different explanatory variables. The sample was predominantly made up of men (68.2%), with no significant differences between patients with and without CPPE/empyema. In the crude analysis, variables associated with CPPE/empyema were alcohol intake (drinker/ex-drinker) ($p = 0.041$), heart disease ($p < 0.001$), pleuritic pain ($p < 0.001$), radiological involvement ($p < 0.001$), treatment with corticosteroids on admission ($p < 0.001$), CURB-65 score ($p < 0.001$), heart rate ($p = 0.005$), leukocyte count ($p < 0.001$), and platelet count ($p < 0.001$). Results of the microbiological analyses are shown in Table 4.

Patients with CPPE/empyema were younger ($p < 0.001$) and had less comorbidity ($p = 0.003$) and a longer pre-treatment interval ($p < 0.001$) than controls without CPPE/empyema (Table 5).

Six variables (pre-treatment interval, Charlson index, pleuritic pain, radiological involvement, leukocytes, and treatment with corticosteroids) were included in the multivariable model, as these showed the most significance in the crude model and had no missing values.

Those that were independently associated with CPPE/empyema were pleuritic pain (OR7.42), multilobar radiological involvement (OR4.48), and leukocytosis (OR4.12). Corticosteroids showed a protective effect (OR 0.24). Age ($p = 0.56$) and sex ($p = 0.074$) acted as adjustment variables (Table 6).

This model obtained an AUC of 0.889 (95% CI 0.852–0.927, $p < 0.001$). After bootstrapping validation with 200 simulations, the AUC was 0.847 (95% CI 0.772–0.921). The discriminative capacity of the multivariable model with the six included variables presents moderate/high accuracy.

Table 2. Bivariable analysis of the association between CPPE/empyema and demographics, comorbidities, clinical and radiological variables, infectious origin, and corticosteroids treatment on admission.

Variables		Total N = 318		Controls (No CPPE/Empyema) N = 212		Cases (CPPE/Empyema) N = 106		p Value
		N	%	n	%	n	%	
Sex	Female	101	(31.8)	73	(72.3)	28	(27.7)	0.15
	Male	217	(68.2)	139	(64.1)	78	(35.9)	
Alcohol intake	Drinker/ ex-drinker	273	(85.8)	188	(68.9)	85	(31.1)	0.041
	Never	45	(14.2)	24	(53.3)	21	(46.7)	
Heart disease	No	247	(77.7)	152	(61.5)	95	(38.5)	<0.001
	Yes	71	(22.3)	60	(84.5)	11	(15.5)	
COPD	No	265	(83.3)	173	(65.3)	92	(34.7)	0.24
	Yes	53	(16.7)	39	(73.6)	14	(26.4)	
Antibiotics in previous 3 months	No	265	(83.3)	182	(68.7)	83	(31.3)	0.089
	Yes	53	(16.7)	30	(56.6)	23	(43.4)	
Dyspnea	No	152	(47.8)	101	(66.4)	51	(33.6)	0.94
	Yes	166	(52.2)	111	(66.9)	55	(33.1)	
Cough	No	96	(30.2)	58	(60.4)	38	(39.6)	0.12
	Yes	222	(69.8)	154	(69.4)	68	(30.6)	
Expectoration	No	164	(51.6)	103	(62.8)	61	(37.2)	0.13
	Yes	154	(48.4)	109	(70.8)	45	(29.2)	
Pleuritic pain	No	192	(60.4)	163	(84.9)	29	(15.1)	<0.001
	Yes	126	(39.6)	49	(38.9)	77	(61.1)	
Sepsis	No	269	(84.6)	184	(68.4)	85	(31.6)	0.12
	Si	49	(15.4)	28	(57.1)	21	(42.9)	
Pleural effusion	No	210	(66.0)	210	(100)	0	(0.0)	<0.001
	Yes	108	(34.0)	2	(1.9)	106	(98.1)	
Radiological involvement	Unilobar	220	(69.2)	169	(76.8)	51	(23.2)	<0.001
	Multilobar	98	(30.8)	43	(43.9)	55	(56.1)	
Corticosteroids	No	254	(79.9)	156	(61.4)	98	(38.6)	<0.001
	Yes	64	(20.1)	56	(87.5)	8	(12.5)	

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CPPE: complicated parapneumonic pleural effusion.

Table 3. Bivariable analysis of the association between CPPE/empyema and scales, physical examination parameters, and biological variables.

Variables		Total N = 318		Controls (No CPPE/Empyema) N = 212		Cases (CPPE/Empyema) N = 106		p Value
		n	(%col)	N	(%row)	n	(%row)	
CURB65	<2	118	(37.1)	67	(56.8)	51	(43.2)	<0.001
	≥2	174	(54.7)	135	(77.6)	39	(22.4)	
	Missing	26	8.2%	10	(38.5)	16	(61.5)	
FINE	<90	204	(64.2)	132	(64.7)	72	(35.3)	0.32
	≥90	114	(35.8)	80	(70.2)	34	(29.8)	
Systolic BP (mmHg)	Normal	134	(42.1)	82	(61.2)	52	(38.8)	0.17
	<120	119	(37.4)	82	(68.9)	37	(31.1)	
	>140	65	(20.4)	48	(73.8)	17	(26.2)	

Table 3. Cont.

Variables		Total N = 318		Controls (No CPPE/Empyema) N = 212		Cases (CPPE/Empyema) N = 106		p Value
		n	(%col)	N	(%row)	n	(%row)	
Diastolic BP (mmHg)	Normal	224	(70.4)	143	(63.8)	81	(36.2)	0.15
	<60	39	(12.3)	31	(79.5)	8	(20.5)	
	>80	55	(17.3)	38	(69.1)	17	(30.9)	
Temperature (°C)	Normal	231	(72.6)	146	(63.2)	85	(36.8)	0.069
	<36	22	(6.9)	15	(68.2)	7	(31.8)	
	>38	65	(20.4)	51	(78.5)	14	(21.5)	
Heart rate (bpm)	Normal	219	(68.9)	157	(71.7)	62	(28.3)	0.005
	Abnormal	99	(31.1)	55	(55.6)	44	(44.4)	
O ₂ sat (%)	Normal	159	(50.0)	98	(61.6)	61	(38.4)	0.057
	Abnormal	159	(50.0)	114	(71.7)	45	(28.3)	
pH (ABG)	Normal	131	(41.2)	87	(66.4)	44	(33.6)	0.44
	Abnormal	132	(41.5)	92	(69.7)	40	(30.3)	
	Missing	55	(17.3)	33	(60.0)	22	(40.0)	
PaO ₂ (ABG) (mmHg)	Normal	33	(10.4)	20	(60.6)	13	(39.4)	0.31
	Abnormal	219	(68.6)	152	(69.4)	67	(30.6)	
	Missing	66	(20.8)	40	(60.6)	26	(39.4)	
PCO ₂ (ABG) (mmHg)	Normal	149	(46.9)	105	(70.5)	44	(29.5)	0.30
	Abnormal	115	(36.2)	75	(65.2)	40	(34.8)	
	Missing	54	(17.0)	32	(59.3)	22	(40.7)	
Bicarbonate (ABG) (mmol/L)	Normal	103	(32.4)	70	(68.0)	33	(32.0)	0.45
	Abnormal low (<22 mmol/L)	89	(28.0)	60	(67.4)	29	(32.6)	
	Abnormal high (>26 mmol/L)	69	(21.7)	49	(71.0)	20	(29.0)	
	Missing	57	(17.9)	33	(57.9)	24	(42.1)	
Lactate (mg/dL)	Normal	77	(24.3)	47	(61.0)	30	(39.0)	0.008
	Abnormal	45	(14.2)	39	(86.7)	6	(13.3)	
	Missing	195	(61.5)	125	(64.1)	70	(35.9)	
Glucose (mg/dL)	Normal	80	(25.2)	49	(61.3)	31	(38.8)	0.24
	Abnormal	238	(74.8)	163	(68.5)	75	(31.5)	
Urea (mg/dL)	Normal	189	(59.4)	121	(64.0)	68	(36.0)	0.23
	Abnormal	129	(40.6)	91	(70.5)	38	(29.5)	
Creatinine (mg/dL)	Normal	244	(76.7)	158	(64.8)	86	(35.2)	0.19
	Abnormal	74	(23.3)	54	(73.0)	20	(27.0)	
Albumin (g/dL)	Normal	41	(12.9)	34	(82.9)	7	(17.1)	<0.001
	Abnormal	22	(6.9)	3	(13.6)	19	(86.4)	
	Missing	254	(80.1)	174	(68.5)	80	(31.5)	
Sodium (mEq/L)	Normal	225	(70.8)	153	(68.0)	72	(32.0)	0.43
	Abnormal	93	(29.2)	59	(63.4)	34	(36.6)	
Potassium (mEq/L)	Normal	274	(86.2)	188	(68.6)	86	(31.4)	0.066
	Abnormal	44	(13.8)	24	(54.5)	20	(45.5)	
AST (IU/L)	Normal	235	(73.9)	160	(68.1)	75	(31.9)	0.47
	Abnormal	60	(18.9)	36	(60.0)	24	(40.0)	
	Missing	23	(7.2)	16	(69.6)	7	(30.4)	
ALT (IU/L)	Normal	235	(73.9)	158	(67.2)	77	(32.8)	0.72
	Abnormal	83	(26.1)	54	(65.1)	29	(34.9)	
Hemoglobin (g/dL)	Normal	210	(66.0)	146	(69.5)	64	(30.5)	0.13
	Abnormal	108	(34.0)	66	(61.1)	42	(38.9)	
Leukocytes (cells/μL)	Normal	111	(34.9)	96	(86.5)	15	(13.5)	<0.001
	Abnormal	207	(65.1)	116	(56.0)	91	(44.0)	

Table 3. Cont.

Variables		Total N = 318		Controls (No CPPE/Empyema) N = 212		Cases (CPPE/Empyema) N = 106		p Value
		n	(%col)	N	(%row)	n	(%row)	
Platelets (cells/ μ L)	Normal	243	(76.4)	168	(69.1)	75	(30.9)	<0.001
	Abnormal low (<150,000)	40	(12.6)	31	(77.5)	9	(22.5)	
	Abnormal high (>450,000)	35	(11.0)	13	(37.1)	22	(62.9)	
CRP (mg/L)	Normal	10	(3.1)	8	(80.0)	2	(20.0)	0.51
	Abnormal	308	(96.9)	204	(66.2)	104	(33.8)	
PCT (ng/mL)	Normal	174	(54.7)	118	(67.8)	56	(32.2)	0.18
	Abnormal	55	(17.3)	31	(56.4)	24	(43.6)	
	Missing	89	(28.0)	63	(70.8)	26	(29.2)	

ABG: Arterial blood gases, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, BP: blood pressure, bpm: beats per minute, CPPE: complicated parapneumonic pleural effusion, CRP: C-reactive protein, PaO₂: partial pressure of oxygen, PCO₂: partial pressure of carbon dioxide, PCT: procalcitonin.

Table 4. Microbiological characteristics of cases and controls.

Microbiological Study	Cases (N = 106)	Controls (N = 212)	p
Antigens in urine, n (%) performed	72 (67.9%)	164 (77.3%)	
Total	10 (13.9%)	13 (7.9%)	
Legionella	0	1	0.67
Pneumococcus	10	12	0.10
Blood tests, n (%) performed	66 (62.3%)	79 (37.3%)	
Total	5 (7.6%)	8 (10.1%)	0.59
Coagulase-negative staphylococci	1		
Streptococcus pneumoniae	3	1	
Streptococcus mitis		1	
Staphylococcus aureus	1	1	
Staphylococcus epidermidis		1	
Staphylococcus hominis		1	
Bacteroides		1	
Corynebacterium		1	
Enterococcus faecium		1	
Sputum cultures, n (%) performed	51 (48.1%)	75 (35.4%)	
Total	10 (19.6%)	20 (26.7%)	0.36
S. pneumoniae	3	1	
Haemophilus influenzae	2	5	
Enterococcus aerogenes	1		
Stenotrophomonas maltophilia	1		
Pseudomonas aeruginosa	1	2	
Serratia marcescens	1		
Moraxella catarrhalis	1		
S. aureus		4	
Klebsiella pneumoniae		2	
Escherichia coli		1	
Alcaligenes		1	
Corynebacterium		1	
Shewanella		1	
Enterobacter cloacae		1	
Citrobacter youngae		1	
Pleural fluid culture, n (%) performed	106 (100%)	-	
Total	33 (31.1%)		
Streptococcus constellatus	12		
S. pneumoniae	6		
Streptococcus viridans	2		
Streptococcus pyogenes	2		
Streptococcus anginosus	1		
Staphylococcus intermedius	1		
Staphylococcus aureus	3		
Staphylococcus epidermidis	2		
E. cloacae	1		
Gemella	1		
Peptostreptococcus	1		
Fusobacterium nucleatum	1		

Table 5. Bivariable analysis of quantitative variables.

Quantitative Variables	Controls (No CPPE/Empyema) N = 212		Cases (CPPE/Empyema) N = 106		p Value
	Mean	SD	Mean	SD	
Age in years	67.91	18.92	59.41	17.43	<0.001
Charlson index	3.62	2.33	2.76	2.64	0.003
Pre-treatment interval	5.50	7.56	13.17	14.78	<0.001

CPPE: complicated parapneumonic pleural effusion, SD: standard deviation.

Table 6. Variables associated with the development of CPPE/empyema according to the multivariable logistic regression model.

	OR	95% CI	p Value
Male sex	1.91	(0.94–3.88)	0.074
Age	0.99	(0.97–1.02)	0.56
Pre-treatment interval	1.08	(1.04–1.12)	<0.001
Charlson index	1.01	(0.82–1.23)	0.95
Pleuritic pain	7.42	(3.83–14.38)	<0.001
Radiological involvement	Unilobar	1	
	Multilobar	4.48	(2.26–8.88)
Leukocytes	Normal 3800–11,500	1	
	Abnormal	4.12	(1.94–8.76)
Corticosteroid treatment	No	1	
	Yes	0.24	(0.09–0.61)

N = 318; CPPE/empyema = 106; LRT = 156.3 ($p < 0.001$); area under the ROC curve = 0.889 (95% CI 0.852–0.927).

The equation of the multivariable logistic model is as follows:

$$\text{Probability of having CPPE/empyema} = 1 / (1 + A)$$

where $A = \exp[3.5256 - 0.6466 \times \text{sex} + 0.0082 \times \text{age} - 0.0759 \times \text{pre-treatment interval} - 0.0064 \times \text{Charlson index} - 2.0043 \times \text{pleuritic pain} - 1.5001 \times \text{multilobar radiological involvement} - 1.4164 \times \text{leukocytes} + 1.4297 \times \text{corticosteroids}]$.

The items in the equation are sex (1 = male, 0 = female), age (years), pre-treatment interval (days from symptoms onset to presentation to the ED), Charlson index (Charlson index score), pleuritic pain (1 = present, 0 = absent), radiological involvement (1 = multilobar, 0 = unilobar), leukocytes (blood leukocytes: 0 = normal [3800–11,500], 1 = abnormal [<3800 or $>11,500$]), and corticosteroids (treatment with corticosteroids on admission: 1 = yes, 0 = no).

A probability cutoff point can be chosen to classify a new patient admitted for CAP as “will have CPPE/empyema” or “will not have CPPE/empyema” during hospital admission. Tables 7 and 8 present the different cutoff points to estimate the probability in the model, along with their 95% validity indicators (sensitivity and specificity, Youden index, accuracy rate, positive and negative predictive values, and the probability ratios) for each cutoff.

According to the Youden index, the cutoff point that maximizes sensitivity and specificity is 0.50. Another cutoff of interest may be 0.30, which yields a sensitivity and specificity of nearly 80%. For the model to classify a new patient as having empyema during hospital admission, the model’s probability must be equal to or greater than the chosen cutoff.

Table 7. Measures of diagnostic accuracy at different cutoffs of the predictive model for complicated parapneumonic pleural effusion/empyema.

Cutoff	Sensitivity		Specificity		Youden Index	Total Accuracy %
	%	(95% CI)	%	(95% CI)		
0.05	98.1	(95.5–100.7)	32.5	(26.2–38.8)	0.306	54.4
0.10	96.2	(92.6–99.8)	47.2	(40.5–53.9)	0.434	63.5
0.15	93.4	(88.7–98.1)	59.9	(53.3–66.5)	0.533	71.1
0.20	89.6	(83.8–95.4)	70.3	(64.1–76.5)	0.599	76.7
0.25	84.0	(77.0–91.0)	75.5	(69.7–81.3)	0.595	78.3
0.30	79.2	(71.5–86.9)	80.2	(74.8–85.6)	0.594	79.9
0.35	77.4	(69.4–85.4)	83.0	(77.9–88.1)	0.604	81.1
0.40	74.5	(66.2–82.8)	85.4	(80.6–90.2)	0.599	81.8
0.45	72.6	(64.1–81.1)	88.7	(84.4–93.0)	0.613	83.3
0.50	71.7	(63.1–80.3)	90.1	(86.1–94.1)	0.618	84.0
0.55	68.9	(60.1–77.7)	92.0	(88.3–95.7)	0.609	84.3
0.60	61.3	(52.0–70.6)	95.3	(92.5–98.1)	0.566	84.0
0.65	55.7	(46.2–65.2)	95.8	(93.1–98.5)	0.515	82.4
0.70	50.0	(40.5–59.5)	96.7	(94.3–99.1)	0.467	81.1
0.75	44.3	(34.8–53.8)	96.7	(94.3–99.1)	0.410	79.2
0.80	38.7	(29.4–48.0)	97.2	(95.0–99.4)	0.359	77.7
0.85	30.2	(21.5–38.9)	97.6	(95.5–99.7)	0.278	75.2
0.90	17.0	(9.8–24.2)	98.6	(97.0–100.2)	0.156	71.4
0.95	8.5	(3.2–13.8)	99.5	(98.6–100.4)	0.080	69.2

Table 8. Predictive values and likelihood ratios of the predictive model for complicated parapneumonic pleural effusion/empyema.

Cutoff	PPV	(95% CI)	NPV	(95% CI)	LR+	(95% CI)	LR–	(95% CI)
0.05	42.1	(35.9–48.3)	97.2	(93.4–101.0)	1.4	(1.3–1.6)	0.1	(0.0–0.2)
0.10	47.7	(41.0–54.4)	96.2	(92.5–99.9)	1.8	(1.6–2.1)	0.1	(0.0–0.2)
0.15	53.8	(46.6–61.0)	94.8	(91.0–98.6)	2.3	(2.0–2.8)	0.1	(0.1–0.2)
0.20	60.1	(52.5–67.7)	93.1	(89.2–97.0)	3.0	(2.4–3.7)	0.1	(0.1–0.3)
0.25	63.1	(55.1–71.1)	90.4	(86.1–94.7)	3.4	(2.7–4.4)	0.2	(0.1–0.3)
0.30	66.7	(58.5–74.9)	88.5	(84.0–93.0)	4.0	(3.0–5.3)	0.3	(0.2–0.4)
0.35	69.5	(61.2–77.8)	88.0	(83.5–92.5)	4.5	(3.4–6.2)	0.3	(0.2–0.4)
0.40	71.8	(63.4–80.2)	87.0	(82.4–91.6)	5.1	(3.7–7.1)	0.3	(0.2–0.4)
0.45	76.2	(67.9–84.5)	86.6	(82.1–91.1)	6.4	(4.4–9.4)	0.3	(0.2–0.4)
0.50	78.4	(70.2–86.6)	86.4	(81.9–90.9)	7.2	(4.8–10.9)	0.3	(0.2–0.4)
0.55	81.1	(73.0–89.2)	85.5	(80.9–90.1)	8.6	(5.4–13.7)	0.3	(0.3–0.5)
0.60	86.7	(79.0–94.4)	83.1	(78.4–87.8)	13.0	(7.1–24.0)	0.4	(0.3–0.5)
0.65	86.8	(78.8–94.8)	81.2	(76.4–86.0)	13.3	(7.0–25.3)	0.5	(0.4–0.6)
0.70	88.3	(80.2–96.4)	79.5	(74.6–84.4)	15.2	(7.3–31.6)	0.5	(0.4–0.6)
0.75	87.0	(78.0–96.0)	77.7	(72.7–82.7)	13.4	(6.4–28.0)	0.6	(0.5–0.7)
0.80	87.2	(77.6–96.8)	76.0	(70.9–81.1)	13.8	(6.2–30.6)	0.6	(0.5–0.7)
0.85	86.5	(75.5–97.5)	73.7	(68.6–78.8)	12.6	(5.3–30.1)	0.7	(0.6–0.8)
0.90	85.7	(70.7–100.7)	70.4	(65.2–75.6)	12.1	(3.9–37.6)	0.8	(0.8–0.9)
0.95	90.0	(71.4–108.6)	68.5	(63.3–73.7)	17.0	(2.4–120.6)	0.9	(0.9–1.0)

PPV: Positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR–: negative likelihood ratio.

4. Discussion

Our study identified five variables associated with an increased risk of developing CPPE/empyema in hospitalized patients with CAP: the length of the pre-treatment interval (that is, the days from symptoms onset to presentation to the ED), the Charlson index, pleuritic pain, multilobar radiological involvement, and an abnormal leukocyte count. The administration of systemic corticosteroids on admission was associated with a decreased risk. The discriminative capacity of the obtained multivariable model presents moderate/high accuracy for the development of CPPE/empyema.

Of the 2357 pneumonias included in the study, 106 (4.5%) developed CPPE/empyema. Some studies [7,8,15] have reported an increase in the incidence of CPPE/empyema in patients with CAP, possibly related to improvements in diagnostic methods and clinical detection and to the greater longevity of the population. Falguera et al. [15] analyzed 4715 CAPs in two hospitals over a 13-year period (February 1996 to December 2008), finding 261 patients (5.5%) who developed CPPE/empyema. Chalmers et al. [16] reported an even higher rate, with 92 out of 1269 (7.2%) included patients developing CPPE/empyema. The lower percentage observed in our sample may be due to improvements in both the diagnosis and treatment of CAP in the last decade, as our study period is more recent than those of the studies by the Falguera [15] and Chalmers [16]. The administration of corticosteroids upon admission may have also played a protective role. On the other hand, some of the excluded patients might have had complicated effusions, so we cannot rule out some underestimation of the cumulative incidence. That said, in the patients who did not undergo thoracentesis, the effusion was minimal, it was resolved with antibiotic treatment, or the patient had a clear HF diagnosis. In some patients, their baseline condition precluded the performance of a drainage procedure. The study by Falguera [15] took place in two reference hospitals, which may also explain the higher observed rates of CPPE/empyema in their cohort.

Most of our patients were younger men, and the cases that developed CPPE/empyema were younger and had fewer comorbidities than the controls, which is consistent with previous reports [15–17]. This finding may be attributable to a lower inflammatory response in older people. However, other studies report a higher incidence in people over 65 years of age [7]. Furthermore, like Falguera [15] and Chalmers [16], we observed a higher proportion of men compared to women who developed CPPE/empyema, although the reason for this apparent difference is not clear [18]. In general, the incidence of chest cavity infection is twice as high in men as in women [14]; however, the literature reviewed does not contain any pathophysiological explanation for this.

Some studies have observed a higher prevalence of diabetes, long-term excessive alcohol intake, injection drug use, and rheumatoid arthritis in patients with CPPE/empyema than in those with uncomplicated CAP [19–21]; however, our data do not corroborate these results.

Pleuritic pain yielded a high OR, which is logical since pleural inflammation produces pain and is sometimes the first sign that the patient may be developing CPPE/empyema. In Falguera's study [15], the presence of pain was also significant. Unlike other authors [15,16,19–21], we did not observe a significant association with alcohol intake, parenteral drug use, COPD, or hyponatremia. A retrospective study identified several risk factors for the development of pleural effusion in elderly patients with CAP, including low serum albumin and low blood sodium levels [22]. Albumin showed a significant association in our study, but it was excluded from the model due to the high rate of missingness. Abnormalities in leukocytes, increased CRP, and platelets may also reflect a greater degree of inflammation than in uncomplicated CAP. Multilobar involvement has not been assessed in other studies, but it is evident that it may also be related to greater severity.

Although PCR for influenza and RSV were performed during the epidemic period, no viral pneumonias were included. The study is retrospective and covers up to 2019, a period predating the COVID-19 pandemic, so no patients with COVID pneumonia were included. During the period of the COVID pandemic, no CPPE/empyema was recorded in the hospitals included in the study. No patient with COVID pneumonia developed CPPE/empyema.

Our study confirms some of the results of previous studies in highlighting the importance of clinical parameters like pleuritic pain and laboratory parameters such as CRP,

leukocytes, and platelets [15,16]. The novelty of the study is the protective role that corticosteroids seem to play and the association with multilobar involvement in CAP.

Prior use of inhaled glucocorticoids for COPD or asthma has been associated with a lower incidence of CPPE [23]. The reason for this inverse association is unknown, although an abnormal inflammatory response to inhaled glucocorticoids is one possible explanation. We did not observe an association with inhaled corticosteroids, but systemic corticosteroids on admission were associated with a lower presence of CPPE/empyema in our sample, possibly because of the decreased inflammatory response at the pleural level. Previous studies have not analyzed this question [15,16], and in fact, the use of corticosteroids in CAP is controversial. The Infectious Diseases Society of America [24] recommend them only in patients with septic shock refractory to vasoactive drugs, while European guidelines propose their use in patients with shock in general [25]. A recent phase III clinical trial [26] assessed the effects of hydrocortisone versus placebo on 28-day mortality in patients admitted to the intensive care unit with severe CAP but without septic shock. Patients receiving hydrocortisone had a lower risk of death by day 28 than those receiving placebo; however, the development of pleural effusion was not among the outcomes evaluated.

In a small, multicenter, double-blind, randomized placebo-controlled pilot study (STOPPE) [27], patients with CAP and pleural effusion were randomized (2:1) to receive either intravenous dexamethasone (4 mg twice daily for 48 h) or placebo, with 30-day follow-up. Investigators assessed a wide range of clinical, serological, and imaging outcomes, but they did not find any preliminary benefit for systemic corticosteroids in adults with parapneumonic effusions.

In our study, a high proportion of patients were treated with corticosteroids from admission, either due to bronchospasm or because this treatment is included in our hospital's clinical pathway for CAP, specifically in patients with FINE > IV or CURB-65 > 3 at a dose of 0.5 mg/kg of methylprednisolone every 12 h. This early treatment may have promoted an early anti-inflammatory effect and protected against the development of pleural effusion. In the STOPPE study [27,28], corticosteroids were administered to patients who had already had a pleural effusion, and their effect on different clinical parameters was then assessed. Our results therefore raise interesting possibilities, although a prospective multicenter study would be necessary to verify the protective effect.

The discriminative capacity of our multivariable model presents a moderate/high AUC. The usefulness of this model, together with the calculation of the probability of developing CPPE/empyema through the logistic equation and the calculations of different accuracy measures for each possible cutoff, is of great relevance for clinical practice. According to the interpretation of these parameters, a cutoff of 0.50 maximizes the sensitivity and specificity of the predictive model for CPPE/empyema.

In practice, if a patient is admitted with CAP, the variables of the obtained model would be measured and entered into the equation, and the patient would then be classified as being at high or low risk for developing CPPE/empyema. The clinician could contrast each cutoff point with the full range of measures of predictive accuracy.

Although thoracentesis is still necessary in suspected CPPE/empyema, both for the correct diagnosis and for the drainage decision, the model presented here can help select patients at high risk of CPPE/empyema, who should be monitored more closely. This group of patients could benefit from initial treatment with corticosteroids.

Our study has some limitations. It took place in just two hospitals, so the results need to be corroborated in other contexts. However, they may be useful in hospitals similar to ours. As the study was retrospective, data collection was limited to that available in the medical records, some of which may have been missing. Nevertheless, all the variables included in the multivariable model were present before the onset of CPPE/empyema. In addition, we included only patients with CAP who were admitted to the hospital due to the impossibility of collecting all the data in those treated on an outpatient basis. This decision could result in an underestimation of the incidence. Patients with effusions but without thoracentesis were also excluded, which may entail a selection bias. The risk of selection bias in controls was minimized by matching for the same admission period in which the cases were included.

In addition, our study did not aim to identify the microbiological etiology of CAP. Its retrospective nature meant that microbiological studies were not available for all patients. However, pleural fluid culture was performed in all cases, and the number of positive cultures in the different samples was low. In the case of CPPE/empyema, the negativity may be conditioned by previous antibiotic treatment. As the aim was to determine the predictive factors on admission, the timing of the cultures—obtained when the CPPD/empyema had already developed—represents a limitation. Despite this, variables from microbiological studies were initially introduced into the statistical analysis, without finding any significant results.

Studies with a prospective design are necessary to confirm the results from predictive models.

5. Conclusions

In our study, the profile of the patient admitted for CAP who develops CPPE/empyema is a person under 60 years of age, with pleuritic pain, CAP severity criteria, multilobar radiological involvement, a high leukocyte and platelet count, and elevated CRP. The administration of corticosteroids is associated with a lower presence of CPPE/empyema. The multivariable model obtained, which shows a moderate/high discriminative capacity, may be relevant for clinical practice when it comes to explaining the development of CPPE/empyema in patients admitted for CAP.

Author Contributions: Conceptualization, R.M.B.J. and M.d.I.R.P.P.; methodology, V.F.G.-G.; software, V.F.G.-G.; validation, M.d.I.R.P.P., R.M.B.J., C.P.B. and V.F.G.-G.; formal analysis, J.A.Q.; investigation, R.M.B.J., I.G.S. and M.G.L.; resources, R.M.B.J.; data curation, R.M.B.J.; writing—original draft preparation, R.M.B.J.; writing—review and editing, M.d.I.R.P.P.; visualization, R.M.B.J.; supervision, M.d.I.R.P.P.; project administration, R.M.B.J. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The ethics and clinical trials committee of Elda General University Hospital approved the study on 6 May 2019 (no. PI2019/17), which was performed under conditions of real-world clinical practice.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived because this is a retrospective study based on clinical practice.

Data Availability Statement: The original contributions presented in this study are included in the article. Further inquiries can be directed to the corresponding authors.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Abbreviations

CAP	community-acquired pneumonia
PPE	parapneumonic pleural effusion
CPPE	complicated parapneumonic pleural effusion
E	empyema
LDH	lactate dehydrogenase
CT	computed tomography
ICD	International Classification of Diseases
HF	heart failure
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
HIV	human immunodeficiency virus
AIDS	acquired immune deficiency syndrome
RSV	respiratory syncytial virus
ED	emergency department
BP	blood pressure
CRP	C-reactive protein
PCT	procalcitonin
AST	aspartate aminotransferase
ALT	alanine aminotransferase
ABG	arterial blood gases
PaO ₂	partial pressure of oxygen
PCO ₂	partial pressure of carbon dioxide
HCO ₃	bicarbonate
ATS	American Thoracic Society
OR	odds ratios
CI	confidence intervals
LRT	likelihood ratio test
AUC	area under the curve
SD	standard deviation
PPV	positive predictive value
NPV	negative predictive value
LR+	positive likelihood ratio
LR−	negative likelihood ratio

References

- Light, R.W. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2006**, *3*, 75–80. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- McCauley, L.; Dean, N. Pneumonia and empyema: Causal, casual or unknown. *J. Thorac. Dis.* **2015**, *7*, 992–999. [[PubMed](#)]
- Light, R.W. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest* **1995**, *108*, 299–301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Light, R.W. Pleural Effusion. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *346*, 1971–1977. [[CrossRef](#)]
- Yang, W.; Zhang, B.; Zhang, Z.M. Infectious pleural effusion status and treatment progress. *J. Thorac. Dis.* **2017**, *9*, 4690–4699. [[CrossRef](#)]
- Arnold, D.T.; Hamilton, F.W.; Morris, T.T.; Suri, T.; Morley, A.; Frost, V.; Vipond, I.B.; Medford, A.R.; Payne, R.A.; Muir, P.; et al. Epidemiology of pleural empyema in English hospitals and the impact of influenza. *Eur. Respir. J.* **2021**, *57*, 2003546. [[CrossRef](#)]
- Burgos, J.; Lujan, M.; Falcó, V.; Sánchez, A.; Puig, M.; Borrego, A.; Fontanals, D.; Planes, A.M.; Pahissa, A.; Rello, J. The spectrum of pneumococcal empyema in adults in the early 21st century. *Clin. Infect. Dis.* **2011**, *53*, 254–261. [[CrossRef](#)]
- Colice, G.L.; Curtis, A.; Deslauries, J.; Heffner, J.; Light, R.; Littenberg, B.; Sahn, S.; Weinstein, R.A.; Yusef, R.D. Medical and Surgical treatment of Parapneumonic effusions: An evidence-based guideline. *Chest* **2000**, *118*, 1158–1171. [[CrossRef](#)]
- Shen, K.R.; Bribriero, A.; Crabtree, T.; Denlinger, C.; Eby, J.; Eiken, P.; Jones, D.R.; Keshavjee, S.; Maldonado, F.; Paul, S.; et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* **2017**, *153*, e129–e146. [[CrossRef](#)]
- Dellinger, R.P.; Levy, M.M.; Rhodes, A.; Annane, D.; Gerlach, H.; Opal, S.M.; Sevransky, J.E.; Sprung, C.L.; Douglas, I.S.; Jaeschke, R.; et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* **2013**, *39*, 165–228. [[CrossRef](#)]

11. Lim, W.S.; van der Eerden, M.M.; Laing, R.; Boersma, W.G.; Karalus, N.; Town, G.I.; Lewis, S.A.; Macfarlane, J.T. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. *Thorax* **2003**, *58*, 377–382. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Fine, M.J.; Auble, T.E.; Yealy, D.M.; Hanusa, B.H.; Weissfeld, L.A.; Singer, D.E.; Coley, C.M.; Marrie, T.J.; Kapoor, W.N. A predictive rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* **1997**, *336*, 243–250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Mandell, L.A.; Wunderink, R.G.; Anzueto, A.; Bartlett, J.G.; Campbell, G.D.; Nathan, C.; Dean, N.C. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin. Infect. Dis.* **2007**, *44*, S27–S72. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Harrell, F.E., Jr. *Regression Modeling Strategies*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2015. [[CrossRef](#)]
15. Falguera, M.; Carratalá, J.; Bielsa, S.; García-Vidal, C.; Ruiz-González, A.; Chica, I.; Gudiol, F.; Porcel, J. Predictive factors, microbiology and outcome of patients with parapneumonic effusion. *Eur. Respir. J.* **2011**, *38*, 1173–1179. [[CrossRef](#)]
16. Chalmers, J.D.; Singanayagam, A.; Murray, M.P.; Scally, C.; Fawzi, A.; Hill, A.T. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax* **2009**, *64*, 592–597. [[CrossRef](#)]
17. Ahmed, R.A.; Marrie, T.J.; Huang, J.Q. Thoracic empyema in patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* **2006**, *119*, 877–883. [[CrossRef](#)]
18. Alfageme, I.; Muñoz, F.; Peña, N.; Umbria, S. Empyema of the thorax in adults. Etiology, microbiologic findings, and management. *Chest* **1993**, *103*, 839–843. [[CrossRef](#)]
19. Falguera, M.; Pifarre, R.; Martín, A.; Sheikh, A.; Moreno, A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest* **2005**, *128*, 3233–3239. [[CrossRef](#)]
20. Lu, H.Y.; Liao, K.M. Risk of empyema in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon Dis.* **2018**, *13*, 317–324. [[CrossRef](#)]
21. Cilloniz, C.; Ewig, S.; Polverino, E.; Muñoz-Almagro, C.; Marco, F.; Gabarrús, A.; Menéndez, R.; Mensa, J.; Torres, A. Pulmonary complications of pneumococcal community-acquired pneumonia: Incidence, predictors, and outcomes. *Clin. Microbiol. Infect.* **2012**, *18*, 1134–1142. [[CrossRef](#)]
22. Zhong, M.; Ni, R.; Zhang, H.; Sun, Y. Analysis of clinical characteristics and risk factors of community-acquired pneumonia complicated by parapneumonic pleural effusion in elderly patients. *BMC Pulm. Med.* **2023**, *23*, 355. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Sellares, J.; López-Giraldo, A.; Lucena, C.; Cilloniz, C.; Amaro, R.; Polverino, E.; Ferrer, M.; Menéndez, R.; Mensa, J.; Torres, A. Influence of previous use of inhaled corticoids on the development of pleural effusion in community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2013**, *187*, 1241–1248. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Metlay, J.P.; Waterer, G.W.; Long, A.C.; Anzueto, A.; Brozek, J.; Crothers, K.; Cooley, L.A.; Dean, N.C.; Fine, M.J.; Flanders, S.A.; et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2019**, *200*, e45–e67. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Martin-Loeches, I.; Torres, A.; Nagavci, B.; Aliberti, S.; Antonelli, M.; Bassetti, M.; Bos, L.D.; Chalmers, J.D.; Derde, L.; de Waele, J.; et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* **2023**, *49*, 615–632. [[CrossRef](#)]
26. Dequin, P.F.; Meziani, F.; Quenot, J.P.; Kamel, T.; Ricard, J.D.; Badie, J.; Reigner, J.; Heming, N.; Plantefève, G.; Souweine, B.; et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* **2023**, *388*, 1931–1941. [[CrossRef](#)]
27. Fitzgerald, D.B.; Waterer, G.W.; Budgeon, C.; Shrestha, R.; Fysh, E.T.; Muruganandan, S.; Stanley, C.; Saghiaie, T.; Badie, A.; Sidhu, C.; et al. Steroid Therapy and Outcome of Parapneumonic Pleural Effusions (STOPPE) A Pilot Randomized Clinical Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2022**, *205*, 1093–1101. [[CrossRef](#)]
28. Skouras, V.; Chatzivasiloglou, F.; Iliopoulou, M.; Rimpa, T. Medical treatment of pleural infection: Antibiotic duration and corticosteroid usefulness. *Breathe* **2023**, *19*, 230134. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.





10 ANEXOS

ANEXO I. FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

Código del paciente:	Servicio de ingreso:
Sexo:	Edad (Fecha de nacimiento):
Fecha de ingreso:	Fecha de alta:
Diagnóstico:	

ANTECEDENTES PERSONALES

Tabaquismo:	Hábito enólico:
UDVP:	Otras drogas:
Factores de riesgo de aspiración:	Boca séptica:
HTA:	DM:
Cardiopatía:	IC:
EPOC:	Hepatopatía:
Nefropatía:	ACVA:
Enfermedad psiquiátrica:	Índice de Charlson:
Vacuna de neumococo:	Vacuna de la gripe:
Antecedente de neumonía los últimos 3 meses:	Antibiótico previos los últimos 3 meses:

CLÍNICA

Días de clínica:	Disnea:
Tos:	Expectoración:
Dolor pleurítico:	

EXPLORACION FÍSICA

Confusión:	Glasgow:
Frecuencia respiratoria:	Frecuencia cardíaca:
TAS:	TAD:
Temperatura:	Saturación O2:

ESCALAS DE SEVERIDAD

FINE:	CURB65:
RAPID:	SEPSIS:

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Laboratorio

Hemoglobina:	Plaquetas:
Leucocitos.	Glucosa:
Urea:	Creatinina:
Albúmina:	Proteínas totales:
Sodio:	Potasio:
GOT:	GPT:
LDH:	PCR:
PCT:	HbA1c:
Bicarbonato:	Lactato:
pH:	pO2:
pCO2:	INR:
pH líquido pleural:	Glucosa líquido pleural:
LDH líquido pleural:	Proteínas líquido pleural:
Leucocitos líquido pleural:	Neutrófilos líquido pleural:
ADA líquido pleural:	
Empiema/DPPC:	Fecha diagnostico empiema:
Empiema/DPPC precoz:	Empiema/DPPC tardío:

Microbiología

Ag Legionella:	Ag neumococo:
Hemocultivos:	Microorganismo HC:
Gram esputo:	PCR virus respiratorios:
Cultivo esputo:	Microorganismo esputo
VIH:	VHB:
VHC:	Cultivo líquido pleural:

Técnicas imagen:

Derrame pleural:	Afectación radiológica:
Loculacion:	

TRAMIENTO

Tratamiento antibiótico:	Inicio precoz antibioterapia:
Cambio tratamiento antibiótico:	Corticoides:
Duración tratamiento antibiótico:	Drenaje torácico:
Drenaje torácico precoz:	Drenaje torácico tardío:
Uso fibrinolíticos:	Toracoscopia:
Tratamiento quirúrgico:	

EVOLUCION

Duración del ingreso:	Ingreso en UCI:
Reingreso por neumonía:	Reingreso por otra causa:
Mortalidad intrahospitalaria:	Mortalidad extrahospitalaria:

ANEXO II. VARIABLES RECOGIDAS

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN	FORMATO
1. Sexo	Sexo del paciente.	Numérico (1: hombre, 2: mujer)
2. Edad (Fecha de nacimiento)	Edad. Fecha de nacimiento del paciente.	Numérico (años). Fecha (dd/mm/aa)
3. Servicio de ingreso	Servicio donde ingresa el paciente.	Catagórica (1: Medicina Interna, 2: UEI, 3: Neumología, 4: Otros)
4. Fecha de ingreso	Fecha de ingreso hospitalario del paciente.	Fecha (dd/mm/aa)
5. Fecha de alta	Fecha de alta del paciente	Fecha (dd/mm/aa)
6. Diagnóstico	Empiema o neumonía	Catagórica (Empiema: 1, Neumonía: 2)
7. Factores de riesgo de aspiración	Riesgo de broncoaspiración	Catagórica (1: SI, 2: NO)
8. Boca séptica	Boca séptica del paciente	Catagórica (1: SI, 2: NO)
9. Tabaquismo	Fumador de cualquier cantidad de tabaco.	Catagórica (1: SI, 2: NO)
10. Hábito enólico	Mayor o igual a 4 UBE (Unidad de Bebida Estándar)	Catagórica (1: SI, 2: NO)
11. Otras drogas	Cualquier otro tóxico.	Catagórica (1: SI, 2: NO)
12. UDPV	Usuario de drogas por vía parenteral	Catagórica (1: SI, 2: NO)
13. HTA	TAS > 140 y/o TAD 90 mmHg o tratamiento para HTA.	Catagórica (1: SI, 2: NO)
14. DM	Historia de DM, tratamiento con antidiabético/insulina o HbA1c >6,5%	Catagórica (1: SI, 2: NO)
15. Cardiopatía	Cualquier tipo de cardiopatía.	Catagórica (1: SI, 2: NO)
16. IC	Estar diagnosticado de insuficiencia cardiaca.	Catagórica (1: SI, 2: NO)
17. EPOC	Estar diagnosticado de EPOC.	Catagórica (1: SI, 2: NO)
18. Hepatopatía	Estar diagnosticado de hepatopatía.	Catagórica (1: SI, 2: NO)
19. Nefropatía	Estar diagnosticado de ERC (FG	Catagórica (1: SI, 2: NO)

	<60 ml/min).	
20. ACVA	Antecedentes de ictus isquémico o hemorrágico.	Categórica (1: SI, 2: NO)
21. Enfermedad psiquiátrica	Antecedentes de patología mayor (esquizofrenia, TOC)	Categórica (1: SI, 2: NO)
22. Índice de Charlson	Puntuación del índice de Charlson	Númerica
23. Vacuna de neumococo	Vacunación del neumococo en los últimos 5	Categórica (1: SI, 2: NO)
24. Vacuna de la gripe	Vacunación de la gripe en el año en curso	Categórica (1: SI, 2: NO)
25. Antecedente de neumonía	Antecedente de neumonía los últimos 3 meses:	Categórica (1: SI, 2: NO)
26. Antecedente de antibióticos	Toma de antibióticos los últimos 3 meses:	Categórica (1: SI, 2: NO)
27. Días de clínica	Días de duración de los síntomas antes del ingreso hospitalario	Numérica
28. Disnea	Presencia de disnea al ingreso	Categórica (1: SI, 2: NO)
29. Tos	Presencia de tos al ingreso	Categórica (1: SI, 2: NO)
30. Expectorción	Presencia de expectorción al ingreso	Categórica (1: SI, 2: NO)
31. Dolor pleurítico	Presencia de dolor pleurítico al ingreso o durante la estancia	Categórica (1: SI, 2: NO)
32. Confusión	Nivel de estado mental en urgencias	Categórica (1: SI, 2: NO)
33. Glasgow	Puntuación de la escala de Glasgow	Númerica
34. Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones por minuto (rpm) en urgencias	Numérica
35. TAS	Cifra de TAS en mmHg en urgencias	Numérica
36. TAD	Cifra de TAD en mmHg en urgencias	Numérica
37. Temperatura	Cifra de temperatura en grados centígrados.	Numérica
38. Frecuencia cardíaca	Número de latidos por minuto (lpm) en urgencias	Numérica
39. Saturación de O2	Saturación de O2 en urgencias	Numérica

40. Ph	Cifra de pH en la gasometría arterial.	Numérica
41. pO2	Cifra de presión de oxígeno en mmHg en la gasometría arterial.	Numérica
42. pCO2	Cifra de presión de dióxido de carbono en mmHg en la gasometría arterial.	Numérica
43. Bicarbonato	Cifra de bicarbonato en mEq/L en la gasometría arterial.	Numérica
44. Lactato	Cifra de lactato en mmol/L en la gasometría arterial.	Numérica
45. Glucosa	Cifra sérica de glucosa en mg/dL.	Numérica
46. Urea	Cifra sérica de urea en mg/dL.	Numérica
47. Creatinina	Cifra sérica de creatinina en mg/dL.	Numérica
48. Albumina	Cifra sérica de Albúmina en g/dL	Numérica
49. Proteínas totales	Cifra sérica de proteínas totales en g/dl	Numérica
50. Sodio	Cifra sérica de sodio en mEq/L.	Numérica
51. Potasio	Cifra sérica de potasio en mEq/L.	Numérica
52. GOT	Cifra sérica de GOT en UI/L.	Numérica
53. GPT	Cifra sérica de GPT en UI/L.	Numérica
54. LDH	Cifra sérica de LDH en UI/L	Numérica
55. Leucocitos	Cifra de leucocitos en unidades /microlitro	Numérica
56. Plaquetas	Cifras de plaquetas.	Numérica
57. Hemoglobina	Cifra de hemoglobina en g/dl	Numérica
58. PCR	Cifra sérica de la proteína C reactiva en mg/L.	Numérica
59. PCT	Cifra sérica de la procalcitonina en ng/mL.	Numérica
60. INR	Cifra de INR.	Numérica
61. HbA1c	Porcentaje de hemoglobina glicosilada.	Numérica

62. CURB65	Puntuación en la escala de CURB 65	Numérica
63. FINE	Puntuación en la escala de FINE (I a V)	Numérica
64. RAPID	Puntuación escala RAPID	Numérica
65. SEPSIS	Criterios de sepsis	Categoría (1: SI, 2: NO)
66. Antigenuria de Legionella	Detección de antígeno de <i>Legionella pneumophila</i> serotipo 1 en orina.	Categoría (1: SI, 2: NO)
67. Antigenuria de neumococo	Detección de antígeno de neumococo en orina.	Categoría (1: SI, 2: NO)
68. Hemocultivos	Aislamiento de uno o varios microorganismos en hemocultivos.	Categoría (1: SI, 2: NO)
69. Microorganismo HC	Género y especie del microorganismo aislado en hemocultivos.	Categoría (patógeno concreto)
70. Gram esputo	Visualización de microorganismos en la tinción Gram del esputo.	Categoría (1: muestra inadecuada, 2: ausencia de microorganismos, 3: gramnegativos, 4: grampositivos, 5: flora mixta)
71. Cultivo de esputo	Aislamiento de uno o varios microorganismos en cultivo de esputo.	Categoría (1: SI, 2: NO)
72. Microorganismo de esputo	Género y especie del microorganismo aislado en cultivo de esputo.	Categoría (patógeno concreto)
73. PCR virus respiratorios	Detección de material genético de virus por la técnica de PCR.	Categoría (1: no realizada, 2: negativa, 3: gripe A, 4: gripe B, 5: VRS, 6: infección mixta)
74. VIH	Detección de anticuerpos frente a VIH por serología.	Categoría (1: no realizada, 2: positivo, 3: negativo)
75. VHB	Detección de anticuerpos frente a VHB por serología.	Categoría (1: no realizada, 2: no inmunizado, 3: inmunización por vacunación, 4: infección pasada, 5: infección activa)

76. VHC	Detección de anticuerpos frente a VHC por serología.	Categórica (1: no realizada, 2: positivo, 3: negativo)
77. Derrame pleural	Presencia de derrame pleural objetivado por radiografía de tórax.	Categórica (1: SI, 2: NO)
78. pH de líquido pleural	pH de líquido pleural	Categórica (1: < 7,2, 2:>7,2)
79. glucosa en líquido pleural	glucosa en líquido pleural en mg/dl	Categórica (1: < 60 mg/dl 2:>60 mg/dl)
80. LDH en líquido pleural	LDH en líquido pleural en UI/l	Númerica
81. Proteínas en líquido pleural	Proteínas en líquido pleural en mg/dl	Categórica (1: > 3 mg/dl 2:< 3 mg/dl)
82. Leucocitos en líquido pleural	Leucocitos en líquido pleural (células/mm ³)	Numérica
83. Neutrófilos en líquido pleural	Neutrófilos en líquido pleural (% de leucocitos)	Numérico
84. ADA en líquido pleural	Adenosindeaminasa el líquido pleural en U/l	Numérico Categórica (1: > 18 U/l, 2:< 18 U/l)
85. Empiema/DPPC	Presencia de 1 ó más de las siguientes condiciones en LP: pH < 7,20; glucosa < 40 mg/dl; LDH > 1000 U/L; Gram o cultivo positivo; pus en la visualización macroscópica.	Categórica (1: SI, 2: NO)
86. Empiema/DPC precoz	Desarrollo de empiema/DPC < 72 horas desde el ingreso	Categórica (1: SI, 2: NO)
87. Empiema/DPT	Desarrollo de empiema/DPT > 72 horas desde el ingreso	Categórica (1: SI, 2: NO)
88. Cultivo	Género y especie del microorganismo aislado en el líquido pleural	Categórica (patógeno concreto)
89. Afectación radiológica	Distribución del infiltrado neumónico en la radiografía de tórax.	Categórica (1: unilobar, 2: bilobar, 3: multilobar o bilateral)
90. Loculación	Presencia de derrame loculado por ecografía o TAC	Categórica (1: SI, 2: NO)
91. Tratamiento antibiótico	Régimen de antibioterapia recibida durante el ingreso hospitalario.	Categórica (1: betalactámicos más macrólido, 2: quinolona, 3:

		betalactámico más quinolona, 4: otra combinación)
92. Inicio precoz antibioterapia	Inicio precoz de la antibioterapia, definida por su inicio <4h desde el diagnóstico.	Categoría (1: SI, 2: NO)
93. Cambio antibiótico	Cambios en el tratamiento antibiótico inicial.	Categoría (1: SI, 2: NO)
94. Corticoides	Tratamiento al ingreso con corticoides sistémicos	Categoría (1: SI, 2: NO)
95. Duración del tratamiento antibiótico	Duración del tratamiento antibiótico en días	Categoría (1: > 7 días, 2: < 7 días)
96. Drenaje torácico	Colocación de drenaje torácico en el hospital	Categoría (1: SI, 2: NO)
97. Drenaje torácico precoz	Colocación de tubo de drenaje < 12 horas desde el diagnóstico de empiema	Categoría (1: SI, 2: NO)
98. Drenaje torácico tardío	Colocación de tubo de drenaje > 12 horas desde el diagnóstico	Categoría (1: SI, 2: NO)
99. Uso de fibrinolíticos	Utilización de uroquinasa/estreptoquinasa intrapleurales	Categoría (1: SI, 2: NO)
100. Toracoscopia	Necesidad de toracoscopia	Categoría (1: SI, 2: NO)
101. Tratamiento quirúrgico	Necesidad de drenaje quirúrgico	Categoría (1: SI, 2: NO)
102. Ingreso en UCI	Necesidad de ingreso en UCI por criterios de gravedad de la NAC o inestabilidad.	Categoría (1: SI, 2: NO)
103. Duración del ingreso	Duración del ingreso hospitalario	Numérica
104. Reingreso por neumonía	Reingreso hospitalario <30 días atribuible a neumonía	Categoría (1: SI, 2: NO)
105. Reingreso por otra causa	Reingreso por otra causa, independiente de la neumonía.	Categoría (1: SI, 2: NO)
106. Mortalidad intrahospitalaria	<i>Exitus letalis</i> durante el ingreso hospitalario.	Categoría (1: SI, 2: NO)
107. Mortalidad extrahospitalaria	<i>Exitus letalis</i> >1 mes tras el alta hospitalaria.	Categoría (1: NO, 2: SI por NAC, 3: SI por otra causa)

