



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina  
Unidad de Posgrado

**Asociación entre uso de activador tisular de  
plasminogeno intrapleural y mejoría clínico  
radiológica en pacientes con infección pleural de un  
hospital nacional**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en  
Neumología

**AUTOR**

Robert Braulio ARANA NARVÁEZ

**ASESOR**

Alfredo Gilberto GUERREROS BENAVIDES

Lima - Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Arana R. Asociación entre uso de activador tisular de plasminogeno intrapleural y mejoría clínico radiológica en pacientes con infección pleural de un hospital nacional [Proyecto de investigación de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2024.

---

### Metadatos complementarios

<b>Datos de autor</b>	
Nombres y apellidos	Robert Braulio Arana Narváez
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	47860544
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-7801-1872">https://orcid.org/0000-0002-7801-1872</a>
<b>Datos de asesor</b>	
Nombres y apellidos	Alfredo Gilberto Guerreros Benavides
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	21431595
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-3240-2886">https://orcid.org/0000-0002-3240-2886</a>
<b>Datos del jurado</b>	
<b>Presidente del jurado</b>	
Nombres y apellidos	José Alberto Pineda Bonilla
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07596728
<b>Miembro del jurado 1</b>	
Nombres y apellidos	Félix Konrad Llanos Tejada
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10303788
<b>Datos de investigación</b>	

Línea de investigación	B.1.4.4 Enfermedades prevalentes
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Hospital Alberto Sabogal Sologuren País: Perú Departamento: Callao Provincia: Callao Distrito: Bellavista Urbanización: -- Manzana y lote: -- Calla: Jirón Colina 1081 Latitud: -12.065183 Longitud: -77.122246
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2022-2023
URL de disciplinas OCDE	Enfermedades infecciosas <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.08">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.08</a>



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

Universidad del Perú. Decana de América



**Facultad de Medicina**  
**Vicedecanato de Investigación y Posgrado**

**PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACION EN MEDICINA HUMANA**

**INFORME DE CALIFICACIÓN**

**MÉDICO: ARANA NARVÁEZ ROBERT BRAULIO**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

*“ASOCIACIÓN ENTRE USO DE ACTIVADOR TISULAR DE PLASMINOGENO  
INTRAPLEURAL Y MEJORÍA CLÍNICO RADIOLÓGICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN  
PLEURAL DE UN HOSPITAL NACIONAL”*

**AÑO DE INGRESO:** 2020

**ESPECIALIDAD:** NEUMOLOGIA

**SEDE:** HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN

*Lima 19 de enero de 2024*

*Doctor*

**JESÚS MARIO CARRIÓN CHAMBILLA**

*Coordinador del Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana*

*El comité de la especialidad de NEUMOLOGÍA*

*ha examinado el Proyecto de Investigación de la referencia, el cual ha sido:*

**SUSTENTADO Y APROBADO**

**OBSERVADO**

**OBSERVACIONES:**

**NOTA:**

**17**

**DR. JOSÉ PINEDA BONILLA**  
Médico      C.M.P. 15866  
Neumólogo      R.N.E. 6943

*C.c. UPG  
Comité de Especialidad  
Interesado*

**Dr. JOSÉ ALBERTO PINEDA BONILLA**  
COMITÉ DE LA ESPECIALIDAD DE  
NEUMOLOGIA



**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

Universidad del Perú. Decana de América

**FACULTAD DE MEDICINA**

Vicedecanato de Investigación y Posgrado



## **CERTIFICADO DE SIMILITUD**

Yo Alfredo Guerreros Benavides en mi condición de asesor según consta Dictamen N° 000168-2024-UPG-VDIP-FM/UNMSM de aprobación del proyecto de investigación, cuyo título es "ASOCIACIÓN ENTRE USO DE ACTIVADOR TISULAR DE PLASMINOGENO INTRAPLEURAL Y MEJORÍA CLÍNICO RADIOLÓGICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN PLEURAL DE UN HOSPITAL NACIONAL" presentado por el médico Robert Braulio Arana Narváez para optar el título de segunda especialidad Profesional en Neumología

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud del Proyecto de investigación. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 12% de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención título de la especialidad correspondiente.

Firma del Asesor

DNI:

Nombres y apellidos del asesor:

Alfredo GUERREROS BENAVIDES



Escriba el texto aquí

## **I CAPITULO I:**

### **DATOS GENERALES**

- 1.1 Título: “Asociación entre uso de activador tisular de plasminógeno intrapleural y mejoría clínico radiológica en pacientes con infección pleural de un Hospital Nacional”
- 1.2 Área de Investigación: Neumología
- 1.3 Autor responsable del proyecto: Dr. Robert Braulio Arana Narváez
- 1.4 Asesor: Dr. Alfredo Guerreros Benavidez
- 1.5 Institución: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud
- 1.6 Entidades o Personas con las que se coordinará el proyecto: Ninguna
- 1.7 Duración: 1 año
- 1.4 Clave del proyecto: Activador tisular de plasminógeno, infección pleural, mejoría clínica, mejoría radiológica, derrame paraneumónico, empiema

## **II CAPITULO II:**

### **PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO**

#### **2.1 Planteamiento del Problema**

##### **2.1.1 Descripción del Problema**

Aproximadamente el 10% de todos los ingresos hospitalarios en departamentos de medicina interna o neumología se deben a un derrame pleural. (Porcel & García-Gil, 2013) por tanto, tienen una elevada morbilidad y mortalidad, y su incidencia está aumentando en todos los países del mundo y en todos los grupos de edad (Ferreiro et al., 2015). La presentación más común es la presencia de un derrame pleural paraneumónico, el cual puede estar antecedida por una neumonía en la mayoría de los casos. Su evolución produce la formación de depósitos de fibrina con secuestro y loculación de líquido infectado, a esto se lo describe como derrame pleural paraneumónico complicado («Streptocinasa intrapleural para el empiema y los derrames paraneumónicos», 2005), si a lo descrito se le agrega la presencia de pus en el espacio pleural se le denomina empiema (Villena Garrido et al., 2014), ambas entidades representan una infección pleural. Esta afección es muy frecuente y suele ser consecuencia de una enfermedad pleural o pulmonar. Sin embargo, también puede estar causada por enfermedades extrapulmonares sistémicas o neoplásicas.

Las infecciones pleuríticas se asocian a una morbilidad y, con toda probabilidad, a una mayor mortalidad de al menos el 15%. («Estreptocinasa intrapleural para el empiema y los derrames paraneumónicos», 2005; Jiang et al., 2020), la cual se desarrolla en aproximadamente 65000 pacientes cada año en los Estados Unidos y Reino Unido (Maskell et al., 2005) y se estima que el empiema y los derrames paraneumónicos complicados le cuestan al sistema de salud de los Estados Unidos al menos 500 millones de dólares al año (Jiang et al., 2020).

La terapia tradicional implica el uso de antibióticos y la inserción de un tubo de drenaje torácico. Sin embargo, estos métodos no tienen éxito en alrededor de un tercio de los pacientes, que requieren entonces una intervención quirúrgica cuando la sepsis y la infección pleural no se controlan eficazmente. La terapia fibrinolítica para infecciones intrapleurales está disponible desde 1949, cuando se describió inicialmente por Tillet y Sherry, como terapia para facilitar un mejor drenaje (Tucker & Idell, 2013).

Existe diferente evidencia sobre la administración intrapleural de fármacos fibrinolíticos como el uso de activador tisular de plasminógeno y alfa dornasa, los cuales reducen la duración de estancia hospitalaria, por lo tanto reduce los costos de la hospitalización y la necesidad de intervención quirúrgica torácica. (Rahman et al., 2011) así como también la mejoría clínica y radiológica del paciente con infección pleural. (Nikoomanesh et al., 2022)

### **2.1.2 Antecedentes del Problema**

En cuanto a la realidad nacional, se revisaron publicaciones en las revistas indexadas más importantes (ATS, ERS, ALAT, etc.) y repositorios universitarios de las universidades más importantes del país como de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y Universidad Peruana Calletano Heredia encontrándose las mencionadas publicaciones sobre el tema:

**Iberico B., Carlos, et al.** realizó un reporte de caso sobre la aplicación clínica del el **Alteplase y Alfa dornasa en un paciente con Efusión Pleural Maligna** en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Callao. 2017, donde se pudo

demostrar que el uso de fibrinolíticos en el espacio pleural es eficaz, seguro y mejora significativamente la clínica del paciente. (Iberico et al., 2016a)

**Alarcón E., Martín.** En su proyecto de investigación sobre Utilidad de Pleurolisis con Alteplasa en efusiones pleurales en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2022, publicada en el repositorio institucional de tesis y trabajos de Titulación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Mencionó que el uso de Alteplasa podría tener beneficio con Efusiones Pleurales tipo: Exudados, Malignas y Tuberculosas. Ayudando al paciente en resolver prontamente la patología pleural. Mostrando beneficio respecto a su uso. (Alarcón, 2022)

Así mismo se investigó en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Medline, etc. sobre antecedentes internacionales de las cuales mencionamos las más relevantes para este estudio:

**Najib M. Rahman, et al.** en su ensayo clínico doble ciego sobre el **Uso intrapleural de activador tisular de plasminógeno y DNasa en Infección Pleural (MIST2) - 2011**, en el que participaron 210 pacientes con infección pleural, se les asignó aleatoriamente a uno de cuatro tratamientos durante un periodo de 3 días: placebo doble, activador tisular del plasminógeno intrapleural (t-PA) y DNasa, t-PA y placebo, o DNasa y placebo. El ensayo MIST2 reveló que el cambio medio ( $\pm$ SD) en la opacidad pleural fue mayor en el grupo de t-PA-DNasa en comparación con el grupo de placebo ( $-29,5\pm 23,3\%$  frente a  $17,2\pm 19,6\%$ ; diferencia,  $-7,9\%$ ; intervalo de confianza [IC] del 95%,  $-13,4$  a  $-2,4$ ,  $P=0,005$ ). Además, hubo una reducción de la estancia hospitalaria en el grupo t-PA-DNasa en comparación con el grupo placebo (diferencia,  $-6,7$  días; IC del 95%,  $-12,0$  a  $-1,9$ ;  $P=0,006$ ). Estos resultados indican que el tratamiento intrapleural con t-PA-DNasa mejoró el drenaje de líquidos en pacientes con infección pleural. (Rahman et al., 2011)

**Surinder Janda, MD; and John Swiston, MD**, en su revisión sistemática y meta-análisis sobre **Terapia fibrinolítica intrapleural para tratamiento de efusiones paraneumónicas y empiemas en adultos – 2012**, se revisaron siete estudios controlados aleatorios que incluyeron 801 pacientes; se comparó la terapia fibrinolítica versus placebo. Este meta-análisis concluyó que la terapia fibrinolítica es

potencialmente beneficiosa en el tratamiento de derrames paraneumónicos y empiemas en adultos, (riesgo relativo [RR] 0,50; IC 95%, 0,28-0,87), además se necesitan ensayos controlados aleatorios adicionales con el poder estadístico adecuado para abordar definitivamente el efecto de los fibrinolíticos y la combinación de fibrinolíticos y desoxirribonucleasa en pacientes con derrames paraneumónicos y empiemas.(Janda & Swiston, 2012)

**G. Tommi, et al.** en su investigación donde comparó **La tasa de decorticación y la eficacia de la instilación intrapleural de alteplasa frente a placebo en pacientes con empiemas y derrames paraneumónicos complicados**, un ensayo aleatorizado doble ciego – 2012. Hubo 17 pacientes con empiema y 51 pacientes con derrame paraneumónico complicado. 58 de los 61 pacientes (26 cruzados) con empiema/derrame paraneumónico complicado, se resolvieron con el tratamiento con Alteplase en comparación con 4 de los 32 pacientes (uno cruzado) tratados con placebo (valor de  $p < 0,001$ ). Ninguno de los pacientes fue a cirugía, Se concluyó que la instilación intrapleural de Alteplase es significativamente más eficaz que el Placebo en pacientes con empiema y derrame paraneumónico complicado (95 % frente a 12 %). Este estudio demuestra que es seguro y eficaz con reacciones adversas mínimas.(Thommi et al., 2012)

**Emilio S Altmann, et al.** en su publicación sobre **Terapia fibrinolítica intrapleural versus placebo, o un agente fibrinolítico diferente, en el tratamiento de derrames paraneumónicos y empiema en adultos – 2019**, se examinaron los efectos de añadir terapia fibrinolítica intrapleural a la terapia convencional con catéter y antibióticos para los derrames paraneumónicos complicados y el empiema. Alrededor de diez trabajos evaluaron agentes fibrinolíticos frente a placebo; un estudio evaluó la estreptoquinasa versus uroquinasa (50 participantes); y otro estudio comparó alteplasa frente a uroquinasa (99 participantes). Se encontraron pruebas de una reducción de la intervención quirúrgica con fibrinólisis en los mismos estudios (OR 0,37; IC 95%: 0,21 a 0,68.)

Se concluyó que el tratamiento fibrinolítico intrapleural se asociaba a una reducción de la necesidad de intervención quirúrgica en pacientes con infección pleural complicada o empiema. (Altmann et al., 2019)

### 2.1.3 Fundamentos

#### 2.1.3.1 Marco Teórico

La infección pleural es un problema clínico muy común por lo que es importante su diagnóstico y tratamiento oportuno (Botana Rial et al., 2023), causa morbilidad grave y, a menudo, pone en peligro la vida. (Bedawi et al., 2018) La mortalidad es alta a los 30 días, la cual puede variar entre el 9% y 10.5%, esto puede ser mayor hasta en un 20,2% en pacientes mayores de 80 años. (Søgaard et al., 2014) Se estima que más de 80.000 pacientes son diagnosticados con infección pleural en los Estados Unidos cada año. (Sahn, 2007)

El derrame paraneumónico (DPPN) suele deberse a infección pulmonar como neumonías complicadas. De las neumonías estudiadas mediante prueba de ultrasonido el 54% se asocia con DPPN simple durante evolución y 40% de estas son DPPN complicados o empiemas (Bedawi et al., 2018; Cargill et al., 2019).

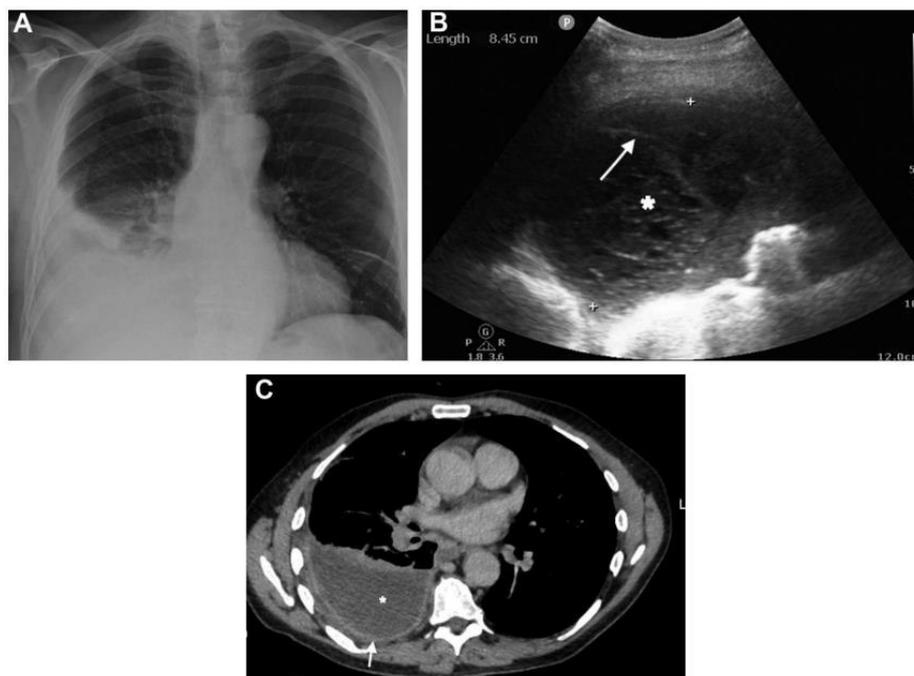
La “Infección pleural” es un término que se usa para abarcar el DPPN y el empiema, se refiere a la probable presencia de microorganismos en el espacio pleural. El DPPN “simple” se caracteriza por efusión pleural asociado a consolidación parenquimatosa. Comúnmente, el líquido pleural fluirá libremente en el ultrasonido, no se acompañará de realce pleural en la tomografía de tórax y en el estudio de líquido pleural mostrará un pH > 7,2 con cultivo microbiológico negativo. (Sundaralingam et al., 2021) A menudo es el resultado de una neumonía no tratada, aumento significativo de la permeabilidad pleural secundaria a la inflamación y pérdida de líquido en la pleura, 4esto se conoce como fase I (exudativa). (Rahman et al., 2014; Sahn, 2007).

El DPPN "complicado" se refiere a la necesidad de drenaje para lograr la resolución, frecuentemente se asocia con la presencia de microorganismos y fagocitos dentro del espacio pleural, además el desarrollo de fibrina dentro del líquido pleural. El estudio de líquido pleural puede encontrarse un pH inferior a 7,2, la LDH superior a 1000 y el cultivo puede ser positivo, mientras que el ultrasonido puede demostrar tabicación o loculación, esto se conoce como fase II (fibrinopurulenta), con reducción de la fibrinólisis dentro del espacio pleural y liberación de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ . (ALEMÁN et al., 2003)

El empiema se define por pus franca en el espacio pleural. Puede estar asociado con la fase II o la fase III (fase de organización). La fase de organización se asocia con la posible presencia de lóculos discretos en las imágenes y realce de la pleura visceral en la tomografía de tórax. Esto se corresponde con la formación de fibrosis pleural visceral y proliferación de fibroblastos dentro del espacio pleural. Es de destacar que el engrosamiento pleural en esta fase puede estar asociado con fracaso al drenaje pleural y una mayor probabilidad de que se requiera una intervención quirúrgica.(Reichert et al., 2018)

La radiografía simple de tórax, la ecografía y la TC con contraste, siguen siendo los métodos de elección para el estudio de la infección pleural. Las radiografías de tórax están fácilmente disponibles en los departamentos de emergencia y brindan información oportuna sobre la presencia y el volumen de líquido pleural, consolidación y, en ocasiones, la presencia de absceso pulmonar (ver Fig. 1A).(Marchetti et al., 2018) La existencia de un derrame pleural debe impulsar la evaluación con imágenes de ultrasonido, lo que facilita una evaluación más detallada con respecto a la etiología del derrame y el posible requerimiento de drenaje. (ver Fig. 1B). Los tabiques indican la presencia de fibrina dentro del derrame y las loculaciones representan colecciones discretas de líquido que no se comunican. (Svigals et al., 2017)

La tomografía computarizada (TC) tiene un papel en la infección pleural, la alta sensibilidad de la TC con contraste para patologías complicadas, como abscesos, posicionamiento aberrante del drenaje y fistula broncopleural, proporciona un papel claro antes de la terapia con enzimas intrapleurales, la cirugía o en pacientes con empeoramiento de los parámetros clínicos 48 horas después de la colocación del drenaje. (ver Fig. 1C)



**Figura-1. Modalidades de imágenes que demuestran empiema. Todas las imágenes (A–C) del mismo paciente con empiema comprobado. (A) Radiografía de tórax que muestra consolidación y derrame pleural en la zona inferior/media derecha. (B) Imagen de ultrasonido pleural que demuestra derrame ecogénico (estrella blanca) y tabicación (flecha blanca). (C) Imagen de TC que muestra empiema del lado derecho (estrella blanca) y realce pleural parietal con engrosamiento (flecha blanca). (Feller-Kopman & Maldonado, 2021)**

Los DPPN que requieren limpieza, la terapia apropiada es el drenaje efectivo a través de un catéter intercostal más el uso de antibióticos. Con frecuencia, el drenaje mediante catéter intercostal no es eficaz debido a la presencia de loculaciones, formadas predominantemente por material fibrinoso depositado en la fase fibrinopurulenta del empiema, que impiden el libre drenaje del líquido pleural infectado.(Porcel, 2018) Sin un drenaje intercostal eficaz con catéter, por lo general se ha requerido una intervención quirúrgica (VATS o abierta) para eliminar las loculaciones y resolver la infección.(Samancilar et al., 2018)

Los agentes fibrinolíticos que incluyen la estreptoquinasa, la uroquinasa, y el activador tisular de plasminógeno (rTPA) se han utilizado de manera segura y eficaz intrapleuralmente para el DPPN complicado y el empiema.(Kheir et al., 2020) Durante la etapa fibrinopurulenta-purulenta del empiema, existe un desequilibrio entre los activadores de fibrina y los inhibidores de fibrina, con niveles elevados de inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) como resultado de la presencia del TNF-alfa,

interleucina 8 y factor de crecimiento transformante beta, así como niveles más bajos de activador endógeno del plasminógeno tisular (TPA)(Chung et al., 2005). Esto da lugar a un estado profibrótico que provoca el depósito de loculaciones formadoras de fibrina dentro del espacio pleural infectado. Los agentes fibrinolíticos activan la plasmina y lisan los tabiques fibrinosos, lo que mejora el drenaje del líquido pleural y elimina la infección sin necesidad de intervención quirúrgica.(Piccolo et al., 2015)

El pus contiene grandes cantidades de contenido de desoxirribonucleoproteína de la degradación de los leucocitos que contribuye significativamente a la viscosidad del pus. Las ADNasas en combinación con un agente fibrinolítico descomponen este material, disminuyendo así su viscosidad, mejorando el drenaje del líquido pleural y por ende la clínica del paciente con infección pleural. (Piccolo et al., 2015; Rahman et al., 2011)

Dado el tratamiento alternativo habitual de la intervención quirúrgica, y un grupo de pacientes que con frecuencia tienen una alta morbilidad por lo tanto no toleran bien la cirugía, existe un equilibrio clínico en el uso de la fibrinólisis intrapleural como modalidad de tratamiento en la infección pleural para mejorar los resultados y reducir los requisitos para la cirugía. (Kheir et al., 2020; Nikoomanesh et al., 2022)

#### **2.1.4 Formulación del Problema:**

¿Existe asociación entre uso de activador tisular de plasminógeno intrapleural y mejoría clínico radiológica en pacientes con infección pleural de un Hospital Nacional?

#### **2.2 Hipótesis**

- **H<sub>0</sub>**: No existe asociación entre uso de activador tisular de plasminógeno intrapleural y mejoría clínico radiológica en pacientes con infección pleural de un Hospital Nacional

- **H<sub>a</sub>**: Existe asociación entre uso de activador tisular de plasminógeno intrapleural y mejoría clínico radiológica en pacientes con infección pleural de un Hospital Nacional

## **2.3 Objetivos de la Investigación**

### **2.3.1 Objetivo General**

- Determinar si existe asociación entre uso de activador tisular de plasminógeno intrapleural y mejoría clínico radiológica en pacientes con infección pleural de un Hospital Nacional

### **2.3.2 Objetivos Específicos**

- Determinar si existe asociación entre uso de activador tisular de plasminógeno intrapleural y requerimiento de oxígeno en pacientes con infección pleural de un Hospital Nacional

- Valorar si existe asociación entre uso de activador tisular de plasminógeno intrapleural y drenaje de líquido pleural en pacientes con infección pleural de un Hospital Nacional

- Establecer si existe asociación entre uso de activador tisular de plasminógeno intrapleural y mejoría radiológica en pacientes con infección pleural de un Hospital Nacional

## **2.4 Evaluación del Problema**

La infección pleural es una entidad con elevada morbilidad para las personas que lo padecen y que de no tener un tratamiento óptimo este podría dejar múltiples secuelas a nivel pulmonar que puede afectar la calidad de vida de los pacientes. Este proyecto pretende establecer una conexión entre el uso de activador tisular del plasminógeno intrapleural y la mejora clínico-radiológica en pacientes con infección pleural. Por lo tanto, es crucial realizar este estudio para reunir datos que puedan garantizar una mejor evolución de la enfermedad, teniendo en cuenta otras opciones de medicación intrapleural que puedan beneficiar a la salud general de la población.

## **2.5 Justificación e Importancia del Problema**

### **2.5.1 Justificación Legal**

Este proyecto de investigación se llevará a cabo de acuerdo con las normas y directrices vigentes establecidas por el Ministerio de Salud (Minsa) y el Instituto Nacional de Salud (INS).

### **2.5.2 Justificación Teórico – Científico**

El tratamiento convencional de la infección es el uso de antibióticos y la colocación de un tubo de drenaje torácico, pero como demuestra la evidencia esto suele fracasar en un tercio de los pacientes. Actualmente existen recomendaciones que hacen que sea posible un mayor éxito en el tratamiento médico de estos pacientes. El uso de fibrinolíticos como el activador tisular de plasminógeno (Alteplase) ha demostrado tener un gran beneficio mejorando la sintomatología de los pacientes, por su efecto sobre la ruptura de los tabiques fibrinosos intrapleurales y la mejora del drenaje torácico, lo que conlleva a una disminución de los requerimientos de oxígeno y mejoría radiológica. Evitando así la necesidad de cirugías subsiguientes y reduciendo las estancias hospitalarias. Esto se traduce como mejor costo-efectividad del uso intrapleural del activador tisular de plasminógeno.

### **2.5.3 Justificación Práctica**

Esta investigación al ser un estudio de alta relevancia en mejorar la evolución de la infección pleural, evitando posteriores secuelas pulmonares en los pacientes; en la cual usando recursos disponibles en el hospital y siendo una intervención segura, no va a requerir costos adicionales por lo que resultará factible su realización.

### **2.5.4 Justificación Social**

En nuestro país existe escasa evidencia de pacientes con infección pleural que hayan sido manejados con fibrinolíticos, por lo tanto, nuestro estudio permitirá obtener resultados con este tipo de procedimiento, lo cual constituye un referente para futuros estudios en el área y la posibilidad que pueda estandarizarse su uso en los diferentes hospitales de nuestro país para lograr un mayor beneficio en nuestros pacientes y reducción de costos para el estado.

### III CAPITULO III

#### METODOLOGÍA

**3.1 Tipo de Estudio:** Observacional, Analítico

**3.2 Diseño de Investigación:** Se usará el diseño de Cohorte retrospectiva porque es uno de los diseños más adecuado para comparar 2 grupos.

Se revisarán las historias clínicas de los pacientes ingresados al servicio de Neumología de un Hospital Nacional desde 1 de Enero de 2023 hasta el 31 Diciembre 2023. Los pacientes serán identificados mediante códigos CIE-10, los cuales deben cumplir con los criterios de inclusión y exclusión para el estudio propuesto. De los pacientes seleccionados para el estudio se agruparán en 2 grupos. Se denominará Grupo A: A los que recibieron activador tisular de plasminógeno intrapleural y Grupo B: A los que no recibieron esta terapia. En ambos grupos se evaluará la mejoría clínico radiológica, según las definiciones operacionales propuestas para este estudio. (Ver Fig. 2)

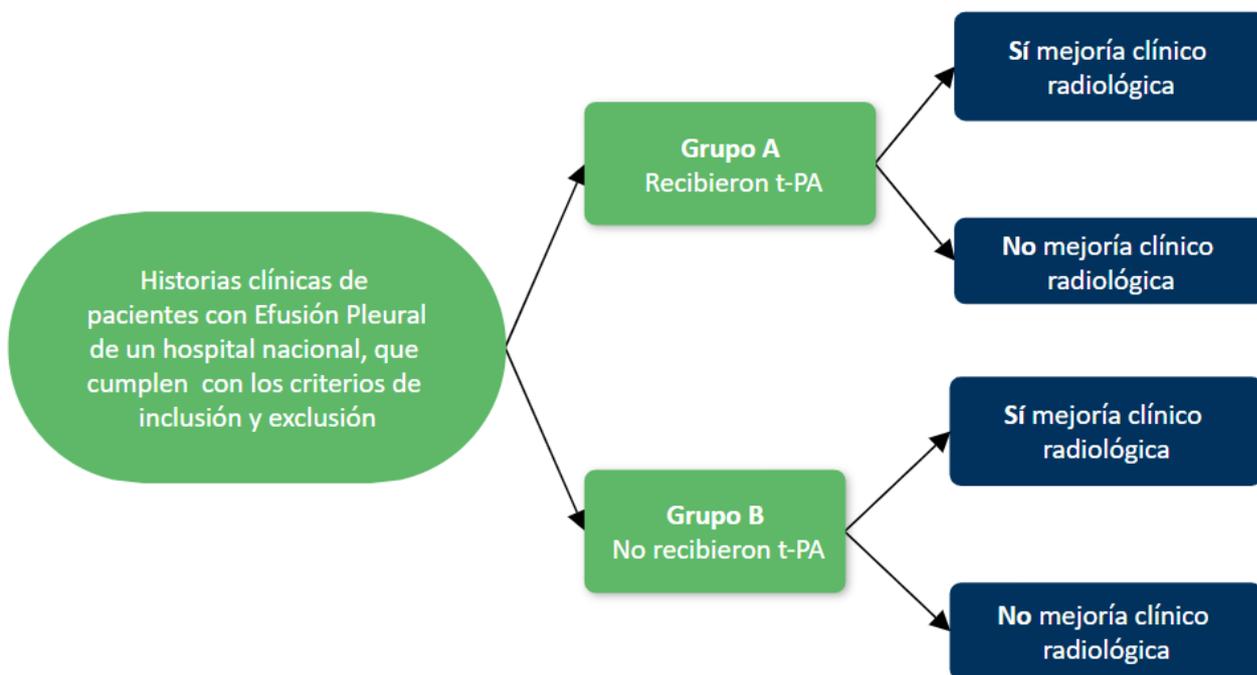


Figura N° 2: Diseño de la investigación

### 3.3 Universo de pacientes que acuden a la Institución:

- Pacientes con derrame pleural admitidos al servicio de Neumología de un Hospital Nacional durante el periodo de enero del 2023 a diciembre del 2023

### 3.4 Población a estudiar

Pacientes con infección pleural ingresados en el servicio de Neumología de un Hospital Nacional desde enero de 2023 hasta diciembre de 2023, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión establecidos para este estudio.

### 3.5 Muestra de Estudio o tamaño muestral: 54 Pacientes

$$n = \frac{Z^2 * (P * Q)}{d^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 * (0.90 * 0.10)}{(0.083)^2} = 50.18783468 = 54$$

n: tamaño de muestra (54 individuos)

Z: valor de la distribución normal estándar en tabla (al 0.975 de confiabilidad  $Z= 1.96$ )

P: Probabilidad de éxito (0.90)

Q: Probabilidad de Fracaso (0.10)

d: error de muestreo (error del investigador (0.083). Es un error de muestreo que tiene una escala entre (0.05 hasta 0.20), el investigador asume, y se sustenta, en, será el error más pequeño en cuanto los datos se obtengan de primera fuente.

### 3.6 Criterios de Inclusión y Exclusión

#### 3.6.1 Criterios de inclusión

- Historias clínicas de pacientes admitidos al servicio de Neumología de un Hospital Nacional con estudio de líquido pleural macroscópicamente purulento o no purulento, bioquímicamente con  $\text{pH} \leq 7.2$  o Glucosa  $< 40$  mg/dl, lactato deshidrogenasa (LDH)  $>$  de 1000 UI/L, evidencia radiológica de radioopacidad sugestiva de derrame pleural y presencia o no de cultivo positivo para bacterias.
- Historias clínicas de pacientes que hayan recibido activador tisular de plasminógeno intrapleural, que tengan registro diario de drenaje torácico, y de requerimiento de oxígeno suplementario (FiO<sub>2</sub>).

### **3.6.2 Criterios de Exclusión**

- Pacientes menores de 18 años
- Ausencia de consentimiento informado
- Embarazo o lactancia.
- Pacientes anticoagulados
- Trastornos de la coagulación: INR >1,5 Y TTPA >2 veces límite superior de la normalidad
- Historial médico de uso previo de agentes fibrinolíticos intrapleurales
- Sensibilidad conocida a activador tisular de plasminógeno
- Pacientes con Hb < 7mg/dl
- Pacientes hemodinamicamente inestables: Pa < 90/60 mmHg

### **3.7 Variable de Estudio**

**3.7.1 Independiente:** Uso del activador tisular de plasminógeno intrapleural

**3.7.2 Dependiente:** Mejoría clínico radiológica

**3.7.3 Intervinientes:** Edad, género, efectos adversos.

### 3.8 Operacionalización de Variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
<b>INDEPENDIENTE:</b>  Uso del activador tisular de plasminógeno intrapleural	Cualitativa	Nominal	Determinada por historia clínica	SI  NO
<b>DEPENDIENTE:</b>  Mejoría clínico radiológicas	1. Cualitativa 2. Cuantitativa 3. Cualitativa	1. Nominal 2. Nominal 3. Nominal	1.Requerimiento de oxígeno suplementario 2. Drenaje de líquido pleural 3. Mejoría en la radiografía de tórax	1. FiO2 2. ml/24hrs-48hrs-72hrs 3. Área del hemitórax
<b>INTERVINIENTES</b>  1. Edad 2. Género 3. Efectos adversos	1. Cuantitativa 2. Cualitativa 3. Cualitativa	1. De razón 2. Nominal 3. Nominal	Determinada por historia clínica	1. Número 2. Masculino / Femenino 3. Si / No

#### Definiciones operacionales

**1. Activador tisular de plasminógeno intrapleural:** La valoración del uso de Tpa a dosis de 5 a 10 mg cada 12hrs por 3 días, se corrobora en el registro de Historias clínicas de los pacientes propuesto para este estudio

#### 2. Mejoría clínico radiológica

- **Requerimiento de oxígeno suplementario:** La valoración del uso de oxígeno suplementario se corrobora en el registro de Historias clínicas de los pacientes propuesto para este estudio y se tomó en cuenta la cantidad de FiO2 necesaria al inicio y 7 días posteriores a la intervención

- **Drenaje de líquido pleural:** La valoración del drenaje de líquido pleural se evaluará mediante los registros del volumen acumulado de drenaje pleural en 24 h, 48hr y 72 hrs después de la primera dosis de terapia intrapleural (ml). Teniendo en cuenta que el flujo del volumen de líquido pleural en las primeras 72 hrs es el más alto y significativo.

- **Mejoría en la radiografía de tórax:** El área del hemitórax se medirá el día 1 y el día 7 de la intervención, usando el programa ImageJ.

Para determinar el porcentaje del hemitórax ocupado por la opacidad pleural en el día 1, dividiremos el área coloreada en la imagen B por el área coloreada en la imagen A y lo multiplicaremos por 100. Del mismo modo, para calcular el porcentaje en el día 7, dividiremos el área coloreada en la imagen C por el área coloreada en la imagen A y lo multiplicaremos por 100.

Se tomará en cuenta el porcentaje de cambio. Representado en la diferencia de la comparación de las mediciones del día 1 y el día 7. Ejemplo de mejoría radiológica (Ver Fig. 3 y 4)

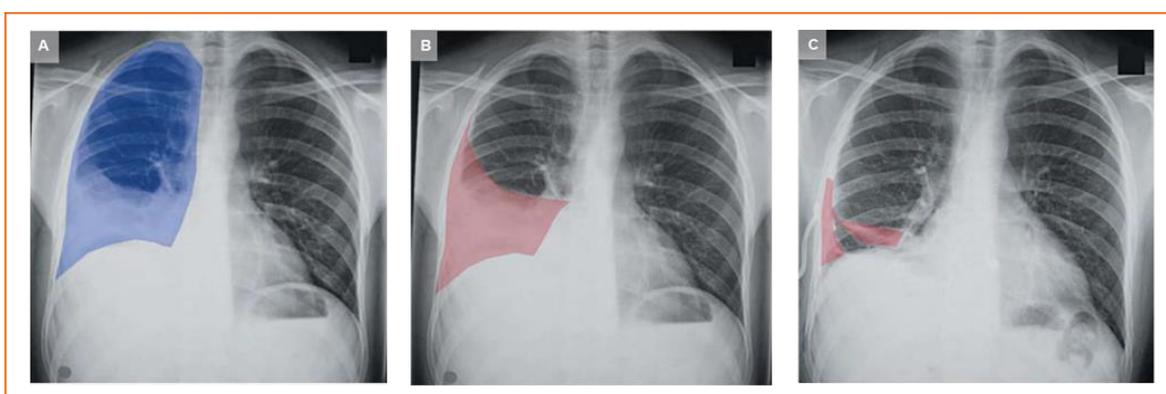
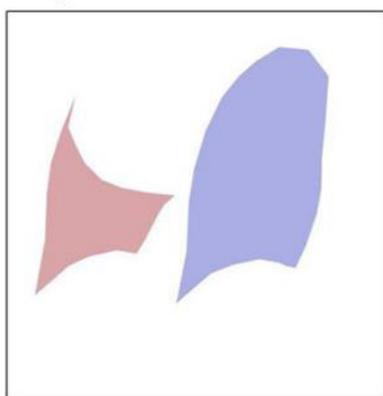
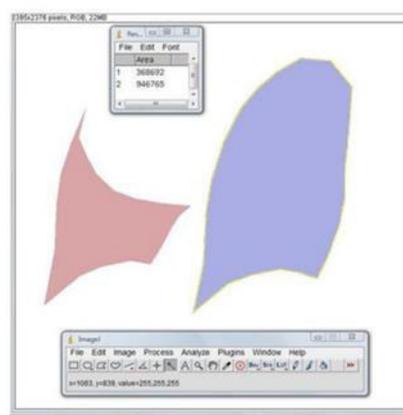


Figura 3

Figura 4



Áreas poliédricas  
separadas de la  
radiografía de tórax



Área calculada usando  
el Software ImageJ

**3. Edad:** Valor numérico de los pacientes en años cumplidos

**4. Género:** Masculino, Femenino

### **5. Eventos adversos:**

- **Hemorragia grave:** Se definirá, según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, como (1) una hemorragia mortal y/o (2) una hemorragia sintomática en un órgano crítico, como intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular intratorácica, pericárdica o intramuscular con síndrome compartimental, y/o (3) hemorragia que causa una disminución de la hemoglobina de 2 g/dl o más, que conduce a una transfusión de dos o más unidades de concentrado de hematíes (Schulman et al., 2005)

- **Sangrado pleural** se define como cambio en el drenaje del tubo torácico a una apariencia sanguinolenta acompañada de signos y síntomas de hemorragia (es decir, empeoramiento de los síntomas respiratorios, aparición de dolor torácico pleurítico, empeoramiento de la apariencia radiográfica y/o disminución de los valores de hemoglobina sérica). (Jiang et al., 2020)

### **3.9 Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Los datos se recopilarán a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes ingresados en el servicio de Neumología de un Hospital Nacional con derrame pleural desde enero de 2020 hasta diciembre de 2022. Posteriormente, esta información se registrará en un formulario de recogida de datos diseñado específicamente por el investigador para este fin.

### **3.10 Tratamiento y análisis de datos**

- **Procesamiento de datos:** Los datos se almacenarán en una plantilla de Excel y se procesarán utilizando el paquete estadístico de IBM, SPSS-23.0. La información se presentará en tablas consolidadas y gráficos bivariados, mostrando tanto los datos univariados como los bivariados.

Análisis de datos:

- **Estadística descriptiva:** Las variables continuas se representarán mediante la media y la desviación típica. Las variables categóricas se presentarán en frecuencias y porcentajes, y se crearán tablas de acuerdo con los objetivos del estudio.

### - Estadística inferencial:

Se utilizará la prueba Chi-cuadrado para la estadística analítica. La significación estadística se considerará a  $p < 0,05$ , con un intervalo de confianza del 95% y comprobación de hipótesis. El tratamiento de los datos se realizará mediante el programa estadístico SPSS-23.0.

## IV CAPÍTULO:

### ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

#### 4.1. Plan de Acciones

1. Se acudirá a la Unidad de Formación, Docencia e Investigación del Centro para obtener la autorización para la ejecución del proyecto.
2. Se contactará con la Oficina de Estadística para solicitar el número de historias clínicas con diagnóstico de Infección Pleural.
3. Una vez obtenido el número de historias clínicas con los diagnósticos del estudio, se accederá al Sistema de Historias Clínicas Electrónicas (EsSalud).
4. Dentro del sistema, se buscarán las historias clínicas desde el 1 de enero de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022.

#### 4.2. Asignación de Recursos

##### 4.2.1. Recursos Humanos

INTEGRANTES	TAREAS DE LOS INTEGRANTES	TIEMPO (HRS)
Investigador	(1), (2), (3), (4), (5)	240
Consultor o Asesor	(1)	48
Profesional Estadístico	(1)	20
Personal de informáticas	(4)	40

##### 4.2.2. Recursos Materiales

- Referencias Bibliográficas
- Historias clínicas
- Ficha de recolección de datos
- Materiales de escritorio
- Materiales para impresión y fotocopiadora

2024

**4.3. Presupuesto necesario:****- Insumos mínimos necesarios para la investigación**

Insumos	Unidad	Cantidad	(S/.)	Financiamiento
Hojas Bond A4	Millar	3	80.00	Autofinanciado
Lapiceros	Unidad	6	30.00	Autofinanciado
CD-room	Unidad	10	20.00	Autofinanciado
Tinta	Unidad	5	150.00	Autofinanciado
<b>Gasto subtotal</b>			<b>280.00</b>	

**- Servicios**

Servicios	Magnitud	Cantidad	(S/.)	Financiamiento
Consultor estadístico	Horas	3	500.00	Autofinanciado
Movilidad	Día	40	300.00	Autofinanciado
Internet	Horas	100	300.00	Autofinanciado
Empastar	Texto	3	100.00	Autofinanciado
Procesar datos	Horas	10	300.00	Autofinanciado
<b>Gastos totales S/. 1500.00</b>				

INSUMOS:	S/. 280.00
SERVICIOS:	S/. 1500.00
<b>TOTAL</b>	<b>S/. 1780.00</b>



## V      **CAPÍTULO V:**

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. ALARCÓN, M. (2022). “Utilidad de Pleurolisis con Alteplase en Efusiones Pleurales en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren (Proyecto de Investigación). Universidad Nacional Mayor de San Marcos, <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/>
2. Alemán, C., Alegre, J., Monasterio, J., Segura, R. M., Armadans, L., Anglés, A., Varela, E., Ruiz, E., & De Sevilla, T. F. (2003). Association between inflammatory mediators and the fibrinolysis system in infectious pleural effusions. *Clinical Science*, *105*(5), 601-607. <https://doi.org/10.1042/CS20030115>
3. Altmann, E. S., Crossingham, I., Wilson, S., & Davies, H. R. (2019). Intra-pleural fibrinolytic therapy versus placebo, or a different fibrinolytic agent, in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2019*(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002312.pub4>
4. Bedawi, E. O., Hassan, M., & Rahman, N. M. (2018). Recent developments in the management of pleural infection: A comprehensive review. *The Clinical Respiratory Journal*, *12*(8), 2309-2320. <https://doi.org/10.1111/crj.12941>
5. Botana Rial, M., Pérez Pallarés, J., Cases Viedma, E., López González, F. J., Porcel, J. M., Rodríguez, M., Romero Romero, B., Valdés Cuadrado, L., Villena Garrido, V., & Cordovilla Pérez, R. (2023). Diagnosis and Treatment of Pleural Effusion. Recommendations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Update 2022. *Archivos de Bronconeumología*, *59*(1), 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.09.017>

6. Cargill, T. N., Hassan, M., Corcoran, J. P., Harriss, E., Asciak, R., Mercer, R. M., McCracken, D. J., Bedawi, E. O., & Rahman, N. M. (2019). A systematic review of comorbidities and outcomes of adult patients with pleural infection. *European Respiratory Journal*, *54*(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.00541-2019>
7. Chung, C. L., Chen, C. H., Sheu, J. R., Chen, Y. C., & Chang, S. C. (2005). Proinflammatory cytokines, transforming growth factor- $\beta$ 1, and fibrinolytic enzymes in loculated and free-flowing pleural exudates. *Diseases of the chest*, *128*(2), 690-697. <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.690>
8. Demaerschalk, B. M., Kleindorfer, D. O., Adeoye, O. M., Demchuk, A. M., Fugate, J. E., Grotta, J. C., Khalessi, A. A., Levy, E. I., Palesch, Y. Y., Prabhakaran, S., Saposnik, G., Saver, J. L., & Smith, E. E. (2016). Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, *47*(2), 581-641. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000086>
9. Estreptocinasa intrapleural para el empiema y los derrames paraneumónicos. (2005). *Medicina Intensiva*, *29*(2), 116-119. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(05\)74214-5](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(05)74214-5)
10. Feller-Kopman, D., & Maldonado, F. (2021). Pleural Disease. *Clinics in Chest Medicine*, *42*(4), i. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(21\)01208-9](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(21)01208-9)
11. Ferreiro, L., San José, M. E., & Valdés, L. (2015). Manejo del derrame pleural paraneumónico en adultos. *Archivos de Bronconeumología*, *51*(12), 637-646. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.01.009>
12. Foley, S. P. F., & Parrish, J. S. (2023). Pleural Space Infections. *Life*, *13*(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/life13020376>
13. Iberico, C. A., Romero, F., Cuenca, E., Lavado, H. B., Herrera, L. N., Montenegro, Y., & Hinojosa, F. (2016a). Lung Trapped by Malignant Pleural Effusion: A

- Proposed Treatment. En *B38. PLEURAL DISEASE: CASE REPORTS* (1-307, pp. A3353-A3353). American Thoracic Society. [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1\\_MeetingAbstracts.A3353](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A3353)
14. Janda, S., & Swiston, J. (2012). Intrapleural fibrinolytic therapy for treatment of adult parapneumonic effusions and empyemas: A systematic review and meta-analysis. *Chest*, *142*(2), 401-411. <https://doi.org/10.1378/chest.11-3071>
  15. Jiang, C., Xie, M., Cervellione, K., & Thurm, C. (2020). Clinical efficacy and bleeding outcomes of tissue plasminogen activator and dornase alfa in pleural space infection with once daily concurrent administration: A retrospective cohort study. *BMC Research Notes*, *13*(1), 368. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05210-2>
  16. Kheir, F., Thakore, S., Mehta, H., Jantz, M., Parikh, M., Chee, A., Kaphle, U., Sisnega, C., Fernandez-Bussy, S., & Majid, A. (2020). Intrapleural Fibrinolytic Therapy versus Early Medical Thoracoscopy for Treatment of Pleural Infection. Randomized Controlled Clinical Trial. *Annals of the American Thoracic Society*, *17*(8), 958-964. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202001-076OC>
  16. Marchetti, G., Arondi, S., Baglivo, F., Lonni, S., Quadri, F., Valsecchi, A., Venturoli, N., & Ceruti, P. (2018). New insights in the use of pleural ultrasonography for diagnosis and treatment of pleural disease. *The Clinical Respiratory Journal*, *12*(6), 1993-2005. <https://doi.org/10.1111/crj.12907>
  17. Maskell, N. A., Davies, C. W. H., Nunn, A. J., Hedley, E. L., Gleeson, F. V., Miller, R., Gabe, R., Rees, G. L., Peto, T. E. A., Woodhead, M. A., Lane, D. J., Darbyshire, J. H., & Davies, R. J. O. (2005). U.K. Controlled Trial of Intrapleural Streptokinase for Pleural Infection. *New England Journal of Medicine*, *352*(9), 865-874. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042473>

18. Nikoomanesh, K., Phan, A. T., Sond, V., & Hasan, M. (2022). Intrapleural Tissue Plasminogen Activator and Dornase Alfa Administration for a Multiloculated Recurrent Malignant Pleural Effusion: A Case Report. *Cureus*, *14*(4), e24373. <https://doi.org/10.7759/cureus.24373>
19. Piccolo, F., Popowicz, N., Wong, D., & Lee, Y. C. G. (2015). Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease therapy for pleural infection. *Journal of Thoracic Disease*, *7*(6). <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.30>
20. Porcel, J. M. (2018). Minimally invasive treatment of complicated parapneumonic effusions and empyemas in adults. *The Clinical Respiratory Journal*, *12*(4), 1361-1366. <https://doi.org/10.1111/crj.12730>
21. Porcel, J. M., & García-Gil, D. (2013). Urgencias en enfermedades de la pleura. *Revista Clínica Española*, *213*(5), 242-250. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2012.11.006>
22. Rahman, N. M., Kahan, B. C., Miller, R. F., Gleeson, F. V., Nunn, A. J., & Maskell, N. A. (2014). A Clinical Score (RAPID) to Identify Those at Risk for Poor Outcome at Presentation in Patients With Pleural Infection. *CHEST*, *145*(4), 848-855. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1558>
23. Rahman, N. M., Maskell, N. A., West, A., Teoh, R., Arnold, A., Mackinlay, C., Peckham, D., Davies, C. W. H., Ali, N., Kinnear, W., Bentley, A., Kahan, B. C., Wrightson, J. M., Davies, H. E., Hooper, C. E., Lee, Y. C. G., Hedley, E. L., Crosthwaite, N., Choo, L., ... Davies, R. J. O. (2011). Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *The New England Journal of Medicine*, *365*(6), 518-526. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012740>

24. Reichert, M., Pösentrup, B., Hecker, A., Padberg, W., & Bodner, J. (2018). Lung decortication in phase III pleural empyema by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS)—Results of a learning curve study. *Journal of Thoracic Disease*, *10*(7), 4311-4320. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.06.72>
25. Sahn, S. A. (2007). Diagnosis and Management of Parapneumonic Effusions and Empyema. *Clinical Infectious Diseases*, *45*(11), 1480-1486. <https://doi.org/10.1086/522996>
26. Samancilar, O., Akçam, T. İ., Kaya, S. O., Ozturk, O., Akcay, O., & Ceylan, K. C. (2018). The Efficacy of VATS and Intrapleural Fibrinolytic Therapy in Parapneumonic Empyema Treatment. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery: Official Journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*, *24*(1), 19-24. <https://doi.org/10.5761/atcs.oa.17-00153>
27. Schulman, S., Kearon, C., & Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. (2005). Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, *3*(4), 692-694. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>
28. Søgaard, M., Nielsen, R. B., Nørgaard, M., Kornum, J. B., Schönheyder, H. C., & Thomsen, R. W. (2014). Incidence, length of stay, and prognosis of hospitalized patients with pleural empyema: A 15-year Danish nationwide cohort study. *Chest*, *145*(1), 189-192. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1912>
29. Sundaralingam, A., Banka, R., & Rahman, N. M. (2021). Management of Pleural Infection. *Pulmonary Therapy*, *7*(1), 59-74. <https://doi.org/10.1007/s41030-020-00140-7>

30. Svigals, P. Z., Chopra, A., Ravenel, J. G., Nietert, P. J., & Huggins, J. T. (2017). The accuracy of pleural ultrasonography in diagnosing complicated parapneumonic pleural effusions. *Thorax*, *72*(1), 94-95. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208904>
31. Thommi, G., Shehan, J. C., Robison, K. L., Christensen, M., Backemeyer, L. A., & McLeay, M. T. (2012). 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. *Respiratory Medicine*, *106*(5), 716-723. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.02.005>
32. Tucker, T., & Idell, S. (2013). Plasminogen–Plasmin System in the Pathogenesis and Treatment of Lung and Pleural Injury. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, *39*(4), 373-381. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1334486>
33. Villena Garrido, V., Cases Viedma, E., Fernández Villar, A., de Pablo Gafas, A., Pérez Rodríguez, E., Porcel Pérez, J. M., Rodríguez Panadero, F., Ruiz Martínez, C., Salvatierra Velázquez, Á., & Valdés Cuadrado, L. (2014). Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Archivos de Bronconeumología*, *50*(6), 235-249. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.01.016>

## VI CAPÍTULO VI: ANEXOS

### 6.1 Definición de Términos

- **Activador Tisular de Plasminógeno:** El activador tisular del plasminógeno es una serina proteasa (enzimas que escinden los enlaces peptídicos en las proteínas). Siendo uno de los componentes fundamentales de la disolución de los coágulos de sangre. Su mecanismo de acción es catalizar la conversión de plasminógeno en plasmina, la enzima principal involucrada en la disolución de coágulos sanguíneos. Ejemplos de estos medicamentos incluyen alteplase, reteplasa y tenecteplasa. (Demaerschalk et al., 2016)
  
- **Mejoría clínico radiológica:** La mejoría clínica es la valoración del médico que suele hacer referencia a que los síntomas y signos son inexistentes o leves usando o no exámenes auxiliares. Mejoría radiológica suele hacer referencia a disminución de alguna lesión evidenciada en una radiografía de tórax (Piccolo et al., 2015)
  
- **Infección pleural:** La infección pleural se define el ingreso y replicación de un agente patógeno en el espacio pleural, además es importante tener en cuenta que solo las tinciones de Gram y los cultivos positivos son específicos para la infección pleural y que otras enfermedades no infecciosas pueden dar como resultado un perfil bioquímico del líquido pleural similar; por lo tanto, también es importante considerar el contexto clínico (Foley & Parrish, 2023)

**MATRIZ DE CONSISTENCIA**

**TÍTULO: “ASOCIACIÓN ENTRE USO DE ACTIVADOR TISULAR DE PLASMINOGENO INTRAPLEURAL Y MEJORÍA CLÍNICO RADIOLÓGICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN PLEURAL DE UN HOSPITAL NACIONAL”**

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGIA
<p align="center"><b>Principal</b></p> <p>¿Existe asociación entre uso de activador tisular de plasminógeno intrapleural y mejoría clínico radiológica en pacientes con infección pleural de un Hospital Nacional?</p>	<p align="center"><b>General</b></p> <p>Determinar si existe asociación entre uso de activador tisular de plasminógeno intrapleural y mejoría clínico radiológica en pacientes con infección pleural de un Hospital Nacional</p>	<p align="center"><b>General</b></p> <p>Existe asociación entre uso de activador tisular de plasminógeno intrapleural y mejoría clínico radiológica en pacientes con infección pleural de un Hospital Nacional</p>	<p align="center">Uso de activador tisular de plasminógeno intrapleural</p> <p align="center">Mejoría clínico radiológica</p>	<p align="center">Tipo de Estudio Observacional, Analítico</p> <p align="center">Diseño de Investigación: Cohorte retrospectiva</p>
<b>ESPECIFICOS</b>				
<p align="center"><b>PE1</b></p> <p>¿El uso de activador tisular de plasminógeno intrapleural genera mejoría clínica en pacientes con infección pleural de un Hospital Nacional?</p>	<p align="center"><b>OE1</b></p> <p>- Determinar si existe asociación entre uso de activador tisular de plasminógeno intrapleural y requerimiento de oxígeno en pacientes con infección pleural de un Hospital Nacional</p>	<p align="center"><b>HE1</b></p> <p>El uso de activador tisular de plasminógeno intrapleural mejora clínicamente al paciente con infección pleural de un Hospital Nacional</p>	<p align="center">Edad</p> <p align="center">Género</p> <p align="center">Efectos Adversos</p>	

**INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS**

**“ASOCIACIÓN ENTRE USO DE ACTIVADOR TISULAR DE PLASMINOGENO INTRAPLEURAL Y MEJORÍA CLÍNICO RADIOLÓGICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN PLEURAL DE UN HOSPITAL NACIONAL”**

**DATOS REQUERIDOS:**

<b>Edad (años)</b>			
<b>Comorbilidades</b>			
<b>Género</b>	Masculino <input type="checkbox"/>	Femenino <input type="checkbox"/>	
<b>Uso de activador tisular de plasminógeno</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
<b>FiO2 (%)</b>	1° día:	7° día:	
<b>Drenaje de líquido pleural (ml)</b>	24hrs:	48hrs:	72hrs:
<b>Radiografía de tórax (m2)</b>	Área del hemitórax 1° día:	Área del hemitórax 7° día:	
<b>Eventos adversos</b>			