

Tratamiento farmacológico con antifibrinolíticos del empiema secundario a derrame paraneumónico complicado

E. Valdés Diéguez, V. Modesto Alapont, C. Gutiérrez San Román, S. Vidal Micó, C. García-Sala Viguer

Hospital Universitario Infantil La Fe. Valencia.

RESUMEN

En los últimos años se ha observado en nuestro país un incremento en las complicaciones asociadas a neumonía bacteriana, tales como derrame y empiema. El tratamiento inicial de este tipo de complicación es la asociación de antibióticos que cubran el posible germen implicado así como la colocación de un tubo de drenaje pleural para acelerar la resolución del proceso. La formación de septos dentro de la cavidad pleural requiere terapia adicional (tratamiento antifibrinolítico, videotoroscopia), sin haberse demostrado cual de estas dos alternativas es mejor. Presentamos una revisión que abarca más de 15 años (1990-2006), del manejo del empiema en nuestro centro. La estrategia de manejo con instilación inicial de antifibrinolíticos intrapleurales, hace de nuestra serie la más larga de las revisadas en nuestro país en que se utiliza dicho tratamiento (30 pacientes de los 50 revisados (60%) fueron tratados con dicha técnica). El éxito inicial fue de 96% con esta modalidad, sin requerir cirugía de rescate. Se hace además un análisis descriptivo de varios parámetros clínicos, analíticos y radiológicos, destacando la estancia media hospitalaria y en unidad de cuidados intensivos. En el análisis comparativo se aprecia una disminución de la estancia en unidad de cuidados intensivos en aquellos pacientes a los que se administró antifibrinolíticos. Este resultado prueba la eficacia del tratamiento en ese aspecto, lo cual es bastante alentador.

PALABRAS CLAVE: Derrame paraneumónico complicado, Empiema; Antifibrinolíticos; Urokinasa

DRUG TREATMENT WITH ANTIFIBRINOLYTICS OF SECONDARY EMPYEMA SECONDARY TO COMPLICATED PARAPNEUMONIC EFFUSION

ABSTRACT

In recent years we have observed in our country an increase in complications associated with bacterial pneumonia, such as pleural effusion and empyema. The initial treatment is an association of antibiotics, covering the potential germ involved, and the placement of a pleural drainage tube, in order to accelerate the resolution process. Formation of septa within the pleural cavity requires additional therapy (antifibrinolytic

treatment, videothorascopy), but no one of these two alternatives is been demonstrated better than the other. We present a review that covers last 15 years (1990-2006), related to management of empyema. The management strategy with initial instillation of antifibrinolytic intrapleural makes our series the longest in our country using such treatment (30 of 50 patients reviewed (60%) were treated with this technique). Initial success was 96% with this modality, without rescuing surgery. There is also a descriptive analysis of several clinical, laboratory and radiological parameters. In comparative analysis, length of stay in intensive care unit decreases in those patients treated with antifibrinolytics. This result is a prove of the efficacy of this treatment, and quite encouraging.

KEY WORDS: Complicated parapneumonic effusion; Empyema; Antifibrinolytics; Urokinase

INTRODUCCIÓN

El empiema es la acumulación de líquido purulento en la cavidad pleural. Su incidencia está aumentando en la última década y en algunas series se estima 1 caso por cada 150 niños con neumonía. Clásicamente pasa por tres estadios: 1) fase exudativa, 2) fase fibrinopurulenta, 3) fase organizativa. Los microorganismos responsables más frecuentemente encontrados son *S. pneumoniae*, *S. aureus*, y *H. influenzae*. La presentación clínica del empiema es clásicamente un niño con historia de infección pulmonar que rápidamente progresa a distrés respiratorio, y asocia tos y fiebre. Las radiografías de tórax pueden demostrar infiltrados bilaterales y una opacificación de un hemitórax que es sugestivo de acumulación de líquido en el espacio pleural. En el primer estadio de empiema el fluido flota libremente y forma una lámina sobre la pared lateral torácica en una placa en decúbito. En el segundo estadio del empiema empiezan a aparecer loculaciones, y si no es tratado en esta fase, se organiza rápidamente, lo cual nos situaría en un estadio tres.

La toracocentesis puede darnos información valiosa concerniente al microorganismo causal, así como las características del líquido pleural. Un estadio avanzado de empiema puede ser sospechado si 1) hay líquido de características clara-

Correspondencia: Dra. Estíbaliz Valdés Diéguez. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Avenida de Campanar N°11. 46009 Valencia. E-mail: estibalizvaldes@hotmail.com

Presentado como caso clínico comunicación oral en el IV Congreso Ibérico de Cirugía Pediátrica 25-28 Junio de 2008 (Zaragoza)

Recibido: Junio 2008

Aceptado: Mayo 2009

Tabla I

Año de ingreso	Casos	VCN-7	Estancia hospitalaria media	Estancia UCIP media	UK	Cirugía
1990-1995	8	0	16 (7-31)	2.2 (0-14)	0	0
1996	0	0	0	0	0	0
1997	0	0	0	0	0	0
1998	0	0	0	0	0	0
1999	3	0	19.6 (16-24)	1.3 (0-2)	0	0
2000	2	0	20 (11-29)	7.5 (3-12)	2	0
2001	4	0	21.7 (15-27)	7.5 (3-16)	3	0
2002	4	0	23.7 (16-34)	9 (3-20)	2	0
2003	2	0	20.5 (20-21)	2.5 (1-4)	1	0
2004	6	2	15.5 (8-23)	3.8 (1-7)	3	0
2005	8	2	16.8 (10-27)	5.4 (3-8)	6	0
2006	13	7	17.5 (10-28)	5.8 (3-13)	13	0

Se analizan los resultados por años, destacando el número de casos, los casos vacunados con vacuna antineumocócica heptavalente, la estancia hospitalaria total, el período de permanencia en unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), y los casos que se trataron con fibrinolíticos (UK). Ningún caso precisó tratamiento quirúrgico abierto o VATS.

mente purulentas, o presenta 2) un pH < de 7, 3) LDH > 1000 U/mL, 4) glucosa < 40 mg/dL, o 5) bacterias en la tinción de Gram⁽¹⁾.

La terapia inicial es la administración intravenosa de altas dosis de antibióticos y/o en asociación. El drenaje del espacio pleural acelerará su resolución. Para el tratamiento de un derrame que ya presenta loculación a veces no es suficiente con un simple drenaje, y puede requerir otras modalidades de tratamiento como terapia antifibrinolítica o desbridamiento quirúrgico, con cirugía toracoscópica video-asistida, por ejemplo⁽¹⁻⁴⁾.

El tratamiento de elección del empiema en los niños es un tema de importante debate. Tiene la peculiaridad de que, a diferencia de los adultos, ambas opciones conducen, por lo general, a resultados óptimos. De tal manera, no existe consenso acerca de cual de las dos terapias es la mejor⁽³⁻⁴⁾.

Nuestro objetivo es presentar la casuística de nuestro centro que utiliza como primera opción terapia con antifibrinolíticos, haciendo un análisis descriptivo de los hallazgos.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un muestreo consecutivo retrospectivo de todos los pacientes (menores de 15 años) ingresados en nuestro hospital (estructura terciaria) y dados de alta con diagnóstico de neumonía (481.0-486.0) asociada a empiema (510.0-510.9), según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) desde el 1 de enero de 1995 hasta 30 de octubre de 2006. El total de los pacientes seleccionados fue de 55. Están incluidos todos aquellos a los que se practicó toracocentesis o se colocó drenaje pleural. Se excluyeron todos los pacientes con enfermedades graves intercurrentes tales como parálisis cerebral infantil (PCI), patología cardiológica grave e inmunode-

ficiencias severas, por considerar que dichos procesos exponen a un riesgo aumentado de contagio de neumonías mayor que en otros niños de su edad, así como neumonías de etiología no bacteriana. El total de los pacientes excluidos fue de 5, por lo que la muestra estudiada tiene 50 pacientes.

A través de las historias clínicas se recogieron datos epidemiológicos (edad, sexo), vacuna antineumocócica heptavalente conjugada, forma de inicio del cuadro y otros datos clínicos, valores analíticos, etiología microbiológica, hallazgos radiográficos, tiempo de estancia hospitalaria y en unidad de cuidados intensivos pediátricos, duración de la fiebre, tratamiento antibiótico instaurado, tiempo de colocación del drenaje, instilación de fibrinolíticos y dosis, evolución intrahospitalaria clínica y radiográfica, y seguimiento tras alta según clínica, y datos analíticos y de radiografía simple.

Para el análisis estadístico de los datos se ha utilizado el programa SPSS 12.0 para Windows. En la estadística descriptiva los resultados de las variables categóricas discretas se expresan en porcentajes. Las variables continuas con distribución normal se expresan utilizando la media y la desviación estándar (DE) –en el texto la DE se escribe entre paréntesis de la siguiente manera ($\pm x$)–. Las variables continuas con distribución distinta a la normal se expresan utilizando la mediana y el rango –en el texto entre corchetes [x, y]–. En el análisis estadístico se realiza la comparación de tiempos de supervivencia utilizando curvas de Kaplan-Meier. En todos los análisis estadísticos se asume la $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Los principales datos recogidos y analizados en el estudio quedan recogidos en la tabla I. Se desglosan los resulta-

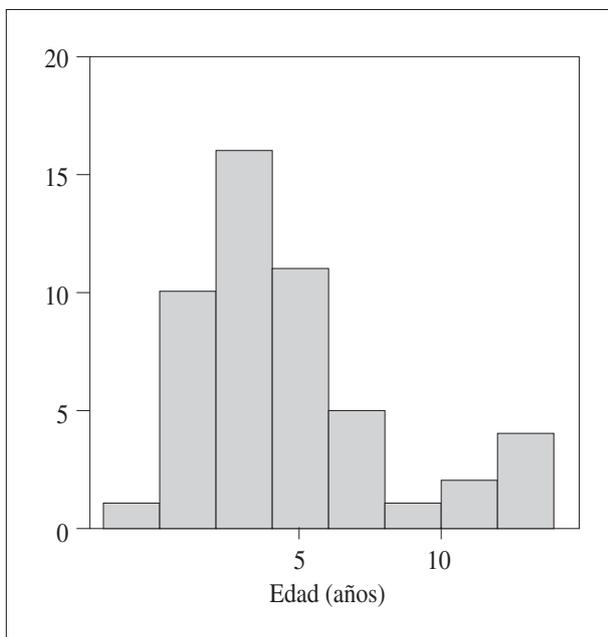


Figura 1. Distribución de los casos recogidos por edades. Media de edad al diagnóstico: 4,65 años (DE 3,43; IC 95% 3,67-5,62). Mediana 3,8 años (5 meses-14 años).

dos obtenidos por años, para realización de comparativa, destacando el número de casos, la estancia hospitalaria total, el período de permanencia en unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), y los casos que se trataron con fibrinolíticos (UK). Ningún caso precisó tratamiento quirúrgico abierto o video toracoscopia asistida (VATS).

Distribución por años

Al analizar el número de casos de neumonía que desarrollaron empiema en función del año de presentación, encontramos un aumento de la incidencia de los mismos los tres últimos años. A partir del año 1999 el número de casos por año variaba entre 2 y 4; a partir del 2004 se observa un ligero incremento (6 casos), en 2005 el número de casos duplica el habitual (8 casos) y en 2006 lo triplica (13 casos). Por ello, un dato muy importante a reseñar es que en estos últimos 3 años del estudio se recogen el 54% de los pacientes (27 casos).

Edad y sexo

La media de edad de los pacientes cuando se presentó el proceso diagnóstico fue de 4,65 años ($\pm 3,43$) (Intervalo de Confianza -IC- 95% 3,67-5,62). Mediana de 3,8 años (rango 5 meses-14 años). El 66% (33 casos) tienen una edad inferior a los 5 años.

No hubo diferencia por sexos, las proporciones fueron 54% mujeres (27 casos) y 46% varones (23 casos). Los resultados desglosados por edad y sexo se presentan en la figuras 1 y 2.

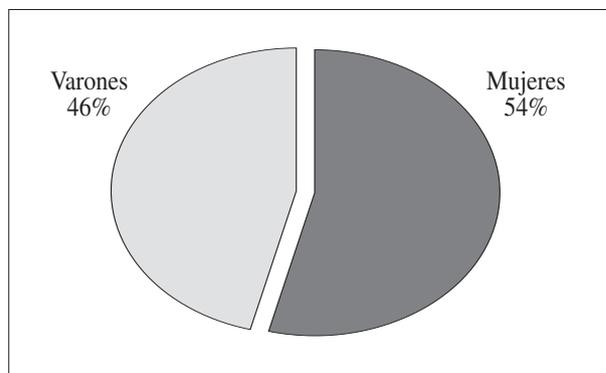


Figura 2. No hubo diferencias significativas en la distribución por sexo. De los casos analizados 46% (23 casos) eran varones y 54% (27 casos) mujeres.

Vacuna antineumocócica

De los 50 casos referidos, sólo en 11 de ellos (22%) se especificaba al ingreso que además de las vacunas correspondientes al calendario vacunal, habían recibido vacuna antineumocócica hepatavalente. Estos 11 niños vacunados desarrollaron empiema en los tres últimos años, representando el 40% de los pacientes que desarrollaron empiema en esas fechas. De ellos 10 habían nacido entre los años 2001 y 2006.

Datos al ingreso

La mediana de los días de pródomos fue de 5,42 [0, 30], siendo la fiebre el síntoma predominante en la mayoría de los casos, seguido por la dificultad respiratoria como segunda manifestación en frecuencia. Seis pacientes presentaron pródomos de horas de evolución, siendo la dificultad respiratoria el síntoma de inicio.

La media de días totales de duración de fiebre fue de 14,74 ($\pm 12,70$).

Previo al ingreso 30 de los 50 pacientes (60%) habían recibido antibióticos, siendo la duración del mismo bastante variable, puesto que la mayoría de ellos había recibido antibiótico entre tres y cinco días y unos pocos habían sido remitidos de otro centro hospitalario con diagnóstico de empiema que no mejora.

Con respecto a los parámetros analíticos 42 pacientes presentaron leucocitosis superior a 10.000 en el momento de ingreso, con una media de 19.000 leucocitos (± 7.700). La media del valor de proteína C reactiva (PCR) fue de 199,2 mg/dL ($\pm 105,76$). El 64% de los pacientes (32 casos) presentaba una PCR >150.

En 43 casos (86%) la radiografía de tórax al ingreso fue compatible con neumonía complicada con derrame parapneumónico, los restantes (7 casos, 14%) lo desarrollaron durante el ingreso. En 30 pacientes (60%) se practicó estudio ecográfico del derrame al inicio, de los cuales 9 (18%) precisaron controles ecográficos adicionales por evolución tórpida.

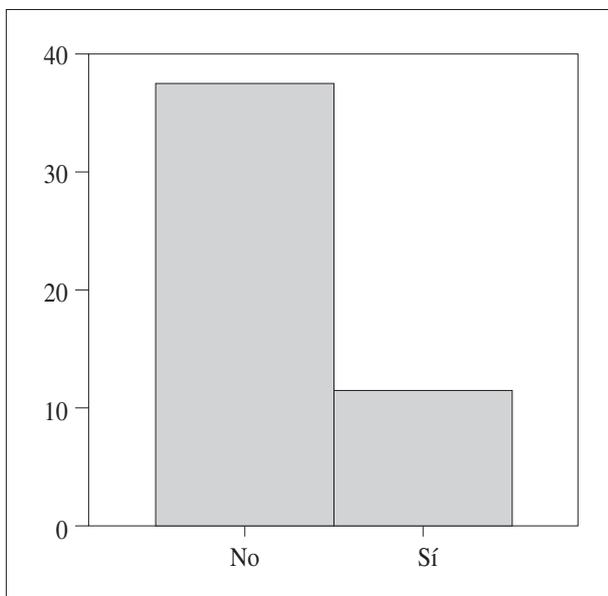


Figura 3. Vacunados con vacuna antineumocócica hepatavalente. Sólo 11 de los casos (22%) habían sido inmunizados con la vacuna.

Estancia hospitalaria

La mediana de estancia hospitalaria total fue de 18 días [7, 34]. La media de estancia hospitalaria es de 18,26 días ($\pm 0,51$). No se aprecia un incremento o disminución en la comparativa por años.

Estancia UCIP

Los casos de pacientes que requirieron ingreso en unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) fueron 44 (88%). La mediana de estancia en UCIP fue de 4 días [0, 20].

Necesidad de antifibrinolíticos

Cuando no se observó mejoría del derrame y/o en la ecografía aparecieron signos sugestivos de organización de la coacción (tabicación, septos...) se indicó tratamiento antifibrinolítico con urokinasa (UK), según el protocolo de UCIP vigente en el momento de ingreso. Una vez drenado, las características macroscópicas del líquido eran en todos los casos compatibles con empiema.

Treinta de los cincuenta pacientes (60%) recibieron UK. Se inició el tratamiento con UK a partir del año 2000, y en el año 2006 todos los niños ingresados con diagnóstico de empiema recibieron dicho tratamiento.

Necesidad de cirugía

En esta serie recogida en los años 1990 a 2006 no hubo ningún caso que requiriese cirugía. En nuestra serie la cirugía sólo se considera en caso de fallo del tratamiento con UK. Puesto que todos los casos se resolvieron con UK, la cirugía no está presente en ninguno de ellos. Sólo en un caso tras no mejoría con la primera tanda de UK, se precisó una segunda tanda que solventó definitivamente el problema. En otro

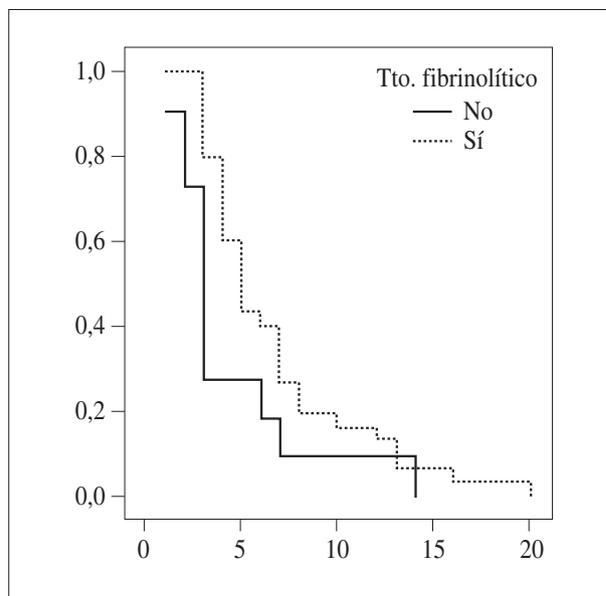


Figura 4. Comparativa de Kaplan-Meier para los días de estancia en UCIP para pacientes con y sin tratamiento con UK. Se observa una diferencia de dos días en las medianas del tiempo de estancia, con una diferencia estadísticamente significativa (nivel de significación según log rank 0,048).

caso en que inicialmente el derrame fue izquierdo, se trató con antifibrinolíticos y mientras, se desarrolló derrame complicado contralateral que fue tratado de similar manera. Todo ello supone un éxito inicial del 96% (29 de 30 pacientes).

Comparativa de estancia en UCIP

Se hizo una comparativa de supervivencia según método de Kaplan-Meier comparando la estancia en UCIP en pacientes que habían recibido tratamiento con UK y aquellos que no. Se halló una diferencia de dos días en las medianas del tiempo de estancia, con una diferencia estadísticamente significativa (nivel de significación según log rank 0,048).

Comparativa de duración de fiebre tras administración de tratamiento antifibrinolítico

Se realizó otra comparativa de supervivencia según el método anterior para la duración de la fiebre en función de si había recibido tratamiento con UK o no. No se observaron diferencias significativas en la duración de la fiebre en los pacientes con y sin tratamiento con antifibrinolíticos.

DISCUSIÓN

En los últimos 10 años se ha apreciado un aumento de la incidencia de las neumonías de probable origen bacteriano. Paralelo a ello se ha observado un incremento de las complicaciones asociadas, derrame paraneumónico y empiema^(5-8,10).

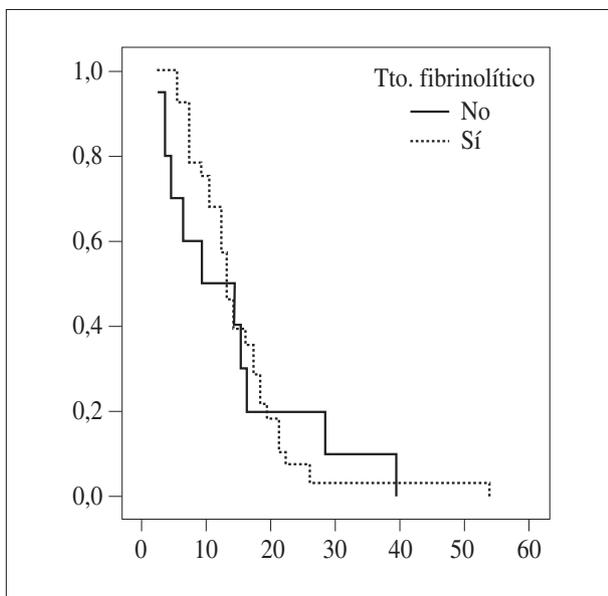


Figura 5. Comparativa de Kaplan-Meier para la duración de fiebre en pacientes con y sin tratamiento con UK. No se observa diferencia estadísticamente significativa entre las curvas (nivel de significación según log rank 0,722).

Se han publicado varios trabajos en nuestro país, la mayoría de ellos series retrospectivas y sólo uno prospectivo, intentando dar una respuesta real y objetiva para la causa de dicho cambio a partir de la evidencia disponible, sin embargo, la información sigue siendo limitada^(6,10). Además, estas series presentan datos contradictorios respecto al aumento de casos complicados con empiema, siendo muy difícil concluir si el aumento aparente de los mismos se debe a un reflejo del incremento de los casos de neumonía o si la proporción de dichos casos complicados también ha aumentado. Se han apuntado varias causas para este cambio: aumento de casos que precisan tratamiento hospitalario, manteniéndose la incidencia de neumonías similar a otros años, reflejo del aumento de la población infantil en la zona estudiada... sin llegarse a una conclusión definitiva⁽⁵⁻⁷⁾. En nuestra serie retrospectiva de 50 casos, se ha observado un aumento de derrame paraneumónico complicado fundamentalmente en los últimos 3 años (2004-2006), representando el 54% de los casos. La incidencia real de neumonía es muy difícil de estimar en nuestra comunidad, puesto que no existe un sistema de vigilancia epidemiológica activa, y de registro oficial de infección neumocócica, y muchos de los casos de neumonía reciben tratamiento y seguimiento clínico ambulatorio. Lo que sí se puede estimar es el incremento de los casos de neumonía que requieren ingreso para tratamiento de la propia enfermedad y sus complicaciones. En este aspecto los resultados observados en nuestra serie coinciden con los de otros estudios.

El agente etiológico más frecuente causante del empiema, *Streptococcus pneumoniae*, ha experimentado una serie de cambios: resistencias, variabilidad, cambios de virulencia,

inmunización desigual con la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VCN-7) de la población susceptible, y el cambio de serotipos^(5,6). Todo ello añade nuevos interrogantes al problema y hace más difícil dilucidar la causa del incremento de empiemas.

La VCN-7 está comercializada en nuestro país desde el año 2001. Esta vacuna, recomendada por el fabricante para niños menores de 2 años, inmuniza frente a los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, que suponen el 84% de los serotipos de neumococo que infectan a los niños de esta edad. La cobertura vacunal ha ido aumentando progresivamente, de manera irregular según el territorio, sin que existan datos exactos sobre su valor real, aunque se estima inferior al 40%⁽⁷⁾.

En Estados Unidos, donde la VCN-7 está incluida en el calendario vacunal desde 2001, se ha observado una disminución clara en la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), fundamentalmente a expensas de la bacteriemia oculta, con menor descenso en la incidencia de neumonía neumocócica, y con un aumento progresivo y constante del empiema^(13,14).

En nuestra serie observada se apreció que sólo el 22% de los pacientes habían sido vacunados con VCN-7, pero sin embargo, representan el 40% de los pacientes con complicación paraneumónica en los últimos 3 años del período observado. En otros estudios se ha llegado a una conclusión similar. Surge la pregunta de si dicha relación es causal y se baraja la hipótesis de que algunos serotipos no vacunales más virulentos y asociados con afectación pleural podrían ser reemplazantes de algunos serotipos vacunales. Sin embargo, existen otros factores a tener en cuenta para explicar este cambio: hacinamiento, cambios en la escolarización, coinfección viral...⁽¹²⁾.

Con respecto al tratamiento antibiótico, se ha demostrado en otros estudios que existe un aumento de la resistencia a penicilinas hasta un 40-44%. Cuando la resistencia a penicilinas es de tipo intermedio, los neumococos pueden ser sensibles a otros antibióticos como cefotaxima y ceftriaxona. Todas las cepas suelen ser sensibles a vancomicina. Actualmente esta resistencia se ha estabilizado e incluso está disminuyendo, debido al uso más racional de estos antibióticos^(15,16). En todos los casos que requirieron ingreso en UCIP (88%) los antibióticos utilizados fueron una combinación de cefalosporina de amplio espectro y vancomicina o teicoplanina.

Con 30 casos de empiema tratado con UK, es la serie más larga hasta ahora realizada en nuestro país. No se han descrito complicaciones en cuanto a la utilización de UK, tales como hemorragias, alergias o retardo en la curación. Aunque se ha observado una variabilidad en la dosis administrada y el intervalo diario, desde 2005 se introdujo la pauta fija de administración de 40.000 unidades internacionales (UI) de UK en 40 mL de suero salino fisiológico cada 12 horas durante 3 días.

Según los resultados la estancia hospitalaria total no aumenta, y en la comparativa por años parece que la estancia media en UCIP se estabiliza en torno a 4-5 días. En caso de fallo de tratamiento con antifibrinolíticos, la segunda opción era la cirugía. No se utilizó esta modalidad de tratamiento en ninguno de los casos recogidos. Sólo en un caso tras no mejo-

ría con la primera tanda de UK, se precisó una segunda tanda que solventó definitivamente el problema. En otro caso en que inicialmente el derrame fue izquierdo, se trató con antifibrinolíticos y mientras, se desarrolló derrame complicado contralateral que fue tratado de similar manera. El éxito inicial del tratamiento fue del 96%, y la terapia de rescate se pudo realizar con una segunda tanda de antifibrinolíticos.

Analizando los resultados no se ha observado un aumento en la estancia hospitalaria total en los pacientes tratados con tratamiento antifibrinolítico frente a los que no lo recibieron. Por el contrario, sí es muy importante la disminución en la estancia en unidad de cuidados intensivos, con una reducción de dos días para aquellos pacientes que recibieron UK frente a los que no la recibieron. Cabe la posibilidad de que durante los 15 años de estudio la evolución natural del empiema haya cambiado, siendo en los últimos años de evolución más rápida y agresiva. Los derrames paraneumónicos de los años iniciales, con una probable menor tendencia a la complicación y una evolución más lenta en caso de producirse, se resolvían adecuadamente con tratamiento antibiótico unido a tubo de drenaje pleural. Los derrames paraneumónicos de los últimos años, con una probable mayor tendencia evolucionar a empiema, siendo este de evolución más tórpida, con mayor formación de septos, parece que precisan además de la utilización medidas adicionales de tratamiento para su manejo. La no disminución en la estancia hospitalaria desde esta óptica no se contempla como un fracaso, sino como una mejora: a mayor agresividad del empiema la utilización de antifibrinolíticos permite que la estancia hospitalaria no se incremente. Desde la misma perspectiva se puede contemplar los datos analizados acerca de la duración de la fiebre. Con la utilización de antifibrinolíticos la duración total de fiebre no se incrementa. La finalización de la fiebre se toma como signo de resolución de la infección, si no total, al menos en su mayor parte. Suponiendo que en los últimos años el empiema tenga una evolución natural más tórpida, es destacable que con la utilización de antifibrinolíticos la duración total de la fiebre no se haya visto aumentada. Sin embargo, esto sólo es una teoría y debe ser corroborada con posteriores estudios.

Lo más destacado de este análisis es la disminución en 2 días de la estancia en unidad de cuidados intensivos, ello supone un control más rápido de la enfermedad, con la consiguiente disminución en la morbimortalidad del proceso, así como una considerable disminución en los gastos derivados del ingreso hospitalario.

CONCLUSIONES

En esta serie ha sido posible el tratamiento exitoso de estos enfermos sin recurrir a técnicas quirúrgicas, aunque habría que comparar la estancia hospitalaria y el consumo de antibióticos si se hubiera utilizado VATS. Se ha apreciado un aumento progresivo de esta patología en los últimos años, también en nuestro grupo, con mayor incidencia en los últimos 3 años del estudio, aparentemente coincidente con la introducción de la vacu-

nación antineumocócica heptavalente. No se han descrito complicaciones derivadas de la utilización de UK en los pacientes revisados. El tratamiento con UK no incrementa la estancia hospitalaria total, y disminuye la estancia en unidad de cuidados intensivos. Sería necesario un estudio prospectivo para comparar la eficacia del tratamiento del empiema con UK frente a la VATS, y la implantación de un sistema de vigilancia epidemiológica activo y un registro de infección neumocócica. Esto último permitiría conocer más datos acerca de la evolución natural de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Puligandla PS, Laberge JM. Respiratory infection: pneumonia, lung abscess, and empyema. *Semin Pediatr Surg* 2008; 17(1): 42-52.
2. Avansino JR, Goldman B, Sawin RS, et al. Primary operative versus non operative therapy for pediatric empyema: a meta-analysis. *Pediatrics* 2005; 115: 1652-1659.
3. Sonnapa S, Jaffe A. Treatment approaches for empyema in children. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 164-170.
4. Sonnapa S, Cohen G, Owens CM, et al. Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 221-227.
5. Martín-Torres F, Bernaola Iturbe E, Giménez Sánchez F, et al. ¿Por qué hay más empiemas pediátricos en España? *An Pediatr (Barc.)* 2008; 68(2): 158-164.
6. García-Algar O, Martínez-Roig A. ¿Aumenta el empiema paraneumónico? *An Pediatr (Barc.)* 2008; 68(2): 89-91.
7. Bueno Campaña M, Agúndez Reigosa B, Jimeno Ruiz S, et al. ¿Está aumentando la incidencia de derrames pleurales paraneumónicos? *An Pediatr (Barc.)* 2008; 68(2): 92-98.
8. Del Castillo Martín F, Lodoso Torrecilla B, Baquero Artigao F, et al. Incremento de la incidencia de neumonía bacteriana entre 2001 y 2004. *An Pediatr (Barc.)* 2008; 68(2): 99-102.
9. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. *Thorax* 2005; 60 Suppl 1: i1-21.
10. Sanz N, Aguado P, de Agustín JC, et al. Derrame pleural paraneumónico. *Cir Pediatr* 2005; 18: 77-82.
11. Jaffe A, Balfour-Lynn IM. Management of empyema in children. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 148-156.
12. Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, et al. The clinical course and management of thoracic empyema. *QJM* 1996; 89: 285-289.
13. Ochoa Sangrador C, Castro Rodríguez JA. Los empiemas paraneumónicos neumocócicos han aumentado tras la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente. *Evid Pediatr* 2006; 2: 31.
14. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004; 113: 1735-1740.
15. Liñares J, Pallarés R, Alonso T et Al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *S. Pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis*, 1992; 15: 99-105.
16. Baquero F, García Rodríguez JA, García de Iomas J, Aguilar L. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance of 1113 *S. Pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: Results of a 1 year (1996-1997) Multicenter surveillance Study. *Antimicrobial Agents Chemoter*, 1999; 43: 357-359.