

Ensayo controlado y aleatorizado del uso de Heberkinasa® en el derrame pleural paraneumónico en niños

Randomized Controlled Trial of the Use of Heberkinase® in Parapneumonic Pleural Effusion in Children

Yanet de los Ángeles Loret de Mola Bueno^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6870-8855>

Ivette Alicia Prince Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2269-8505>

Luis Mario Fernández Chiu¹ <https://orcid.org/0000-0003-3363-1266>

Jorge Luis Burgos Sosa¹ <https://orcid.org/0009-0008-4844-6024>

Rafael Rubio Ortega¹ <https://orcid.org/0000-0002-0784-2505>

Yudilien Quintana García¹ <https://orcid.org/0000-0002-8641-3900>

Lil Rangel Álvarez¹ <https://orcid.org/0009-0009-1362-0392>

Claudia Veloz Rodríguez¹ <https://orcid.org/0009-0006-6353-9881>

Enrique Loret de Mola Pino¹ <https://orcid.org/0000-0003-3657-8608>

Yonet Piovet Dorta¹ <https://orcid.org/0000-0002-9492-8910>

José Luis Rodríguez Reynoso² <https://orcid.org/0000-0003-3301-9392>

Verena Lucila Muzio González² <https://orcid.org/0000-0001-8595-9170>

Francisco Hernández-Bernal² <https://orcid.org/0000-0002-1857-4219>

¹Hospital Pediátrico Provincial “Dr. Eduardo Agramonte Piña”, Unidad de Terapia Intensiva. Camagüey, Cuba.

²Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), Dirección de Investigaciones Clínicas. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia.: loret.cmw@infomed.sld.cu



RESUMEN

Introducción: El derrame pleural paraneumónico resulta la complicación más frecuente de la neumonía bacteriana, de manejo complejo y muchas veces quirúrgico. No existen publicaciones en Cuba provenientes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados ni del uso de la estreptoquinasa recombinante (Heberkinasa[®]) en el derrame pleural.

Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad de la Heberkinasa[®] en el tratamiento del derrame pleural paraneumónico complicado complejo y el empiema en niños.

Métodos: Ensayo clínico fase III, abierto, aleatorizado (2:1), en grupos paralelos y controlado. Se concluyó la inclusión prevista de 48 niños (1-18 años de edad), que cumplieron los criterios de selección. Los progenitores otorgaron el consentimiento informado. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos: I- experimental: terapia estándar y administración intrapleural diaria de 200 000 UI de Heberkinasa[®] durante 3-5 días y II-control: tratamiento estándar. Las variables principales: necesidad de cirugía y la estadía hospitalaria. Se evaluaron los eventos adversos.

Resultados: Ningún paciente del grupo I-experimental requirió cirugía, a diferencia del grupo II-control en el que 37,5 % necesitó cirugía video-toracoscópica, con diferencia altamente significativa. Se redujo la estadía hospitalaria (en cuatro días), las complicaciones intratorácicas y las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria en el grupo que recibió Heberkinasa[®]. No se presentaron eventos adversos graves atribuibles al producto.

Conclusiones: La Heberkinasa[®] en el derrame pleural paraneumónico complicado complejo y empiema resultó eficaz y segura para la evacuación del foco séptico, con reducción de la necesidad de tratamiento quirúrgico, de la estadía hospitalaria y de las complicaciones, sin eventos adversos relacionados con su administración.

Palabras clave: derrame pleural paraneumónico, empiema, estreptoquinasa recombinante, ensayo clínico controlado y aleatorizado, fibrinólisis intrapleural, niños.

ABSTRACT

Introduction: Paraneumonic pleural effusion is the most frequent complication of bacterial pneumonia, with complex and often surgical management. There are no publications in Cuba from



randomized controlled clinical trials or the use of recombinant streptokinase (Heberkinase®) in pleural effusion.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of Heberkinase® in the treatment of complex complicated parapneumonic pleural effusion and empyema in children.

Methods: Phase III, open-label, randomized (2:1), parallel-group, controlled clinical trial. The planned inclusion of 48 children (1-18 years of age), who met the selection criteria, was completed. Parents gave informed consent. The patients were divided into two groups: I-experimental: standard therapy and daily intrapleural administration of 200,000 IU of Heberkinase® for 3-5 days; and II-control: standard treatment. The main variables: need for surgery and hospital stay. Adverse events were evaluated.

Results: No patient in group I-experimental required surgery, unlike group II-control in which 37.5% required video-assisted thoracoscopic surgery, with a highly significant difference. Hospital stay (to 4 days), intrathoracic complications and infections associated to healthcare in the group that received Heberkinase® was reduced. No serious adverse events attributable to the product occurred.

Conclusions: Heberkinase® in complex complicated parapneumonic pleural effusion and empyema was effective and safe for the draining of the septic focus, with reduction of the need for surgical treatment, hospital stay and complications, with no adverse events related to its administration.

Keywords: parapneumonic pleural effusion; empyema; recombinant streptokinase; randomized controlled clinical trial; intrapleural fibrinolysis; children.

Recibido: 11/04/2023

Aceptado. 23/06/2023

Introducción



El derrame pleural paraneumónico (DPP) se produce por una infección pulmonar, como la neumonía bacteriana (lo más frecuente), el absceso pulmonar y la bronquiectasia o de zonas adyacentes, como el espacio retroperitoneal, retrofaríngeo, vertebral o abdominal.^(1,2) Citados en el libro de *Light* y otros⁽³⁾ se encuentra que *Hipócrates* (460-377 a. C.) fue el primero en describir la pleuresía y su progresión al empiema si no se trataba. El manejo proactivo y el drenaje de pus con instrumentos progresaron en el siglo XVI, dirigido por *Ambrosie Paré*. Siglos más tarde, la infección pleural resultaba un problema mundial, con una significativa morbilidad y mortalidad en adultos y en niños.

El DPP se desarrolla entre el 2 y el 12 % de los niños con neumonía y hasta el 28 al 40 % de los que requieren hospitalización.^(4,5) *Light*⁽⁶⁾ en 1995 clasificó el DPP en siete clases; la presencia de derrame con tabiques en la ecografía de tórax definió el derrame pleural paraneumónico complicado complejo (DPPCC) y el pus en cavidad pleural definió el empiema.

El tratamiento tiene como fin esterilizar el espacio pleural y restaurar la función pulmonar normal. Hay varias opciones para el tratamiento: los antibióticos sistémicos, el drenaje torácico, la instilación de agentes fibrinolíticos, la cirugía video-toracoscópica (CVT) y la toracotomía con desbridamiento quirúrgico.^(2,7)

La instilación de agentes fibrinolíticos, a través de la sonda pleural, para licuar los septos, presenta demostrada eficacia para resolver el empiema en múltiples estudios en niños. Lisan los tabiques, acortan la estadía hospitalaria y disminuyen la necesidad de cirugía. Los utilizados son estreptoquinasa (SK), uroquinasa (Uk) o activador tisular del plasminógeno (t-PA).^(8,9,10)

La Heberkinasa[®] fue la primera molécula de SK obtenida por las técnicas de ácido desoxirribonucleico recombinante, en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana hace tres décadas. Se demostró que esta proteína podía utilizarse para el tratamiento de diferentes tipos de trombosis, con resultados clínicos satisfactorios, bajo grado de severidad de las reacciones adversas y tolerancia del medicamento.^(11,12,13) Se realizaron estudios con diferentes protocolos de tratamiento fibrinolítico en niños y adultos con DPPCC y empiema.^(14,15) En Cuba solo existen publicaciones aisladas.^(16,17) El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de la Heberkinasa[®] en el tratamiento del DPPCC y el empiema en niños.



Métodos

Se ejecutó un ensayo clínico confirmatorio fase III, abierto, aleatorizado, en grupos paralelos y controlado. Se completó la inclusión prevista de 48 niños que ingresaron en la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP) del Hospital Pediátrico Provincial de Camagüey “Dr. Eduardo Agramonte Piña”, desde septiembre de 2018 hasta diciembre de 2021, con el diagnóstico de neumonía complicada con DPPCC y empiema.

Se incluyeron los pacientes que cumplieran con los siguientes criterios:

- a) Pacientes de cualquier sexo, con edades comprendidas entre 1 y 18 años.
- b) Cumplimiento de los criterios diagnósticos de DPPCC y empiema, y alguno de estos criterios: derrame pleural complejo, con septos, tabiques o partículas en suspensión en la ecografía de tórax con criterios de colocación del drenaje; hallazgo de fibrina o pus en el procedimiento de colocación del drenaje de tórax; y aparición de tabiques, septos o fibrina en los 10 días siguientes a la colocación del drenaje.
- c) Voluntariedad de los padres o tutores del paciente mediante la firma del consentimiento informado.

Se excluyeron:

- a. Postoperatorio de cirugía mayor reciente (48 horas).
- b. Presencia de fístula broncopleural (FBP).
- c. Sangrado activo, discrasias sanguíneas, malformaciones arteriovenosas o aneurismáticas.
- d. Paciente con tumor intracraneal o con accidente cerebrovascular.
- e. Pacientes con endocarditis o con antecedentes de cardiopatías.
- f. Shock séptico inestable o resistente a catecolaminas, síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO).
- g. Tratamiento con Heberkinasa[®] en los últimos seis meses.



- h. Pacientes con alguna condición de riesgo de sangrado mayor (contraindicaciones establecidas para la Heberkinasa[®] por vía intravenosa).
- i. Enfermedad crónica descompensada.
- j. Antecedentes de alergia a la Heberkinasa[®] o a cualquier ingrediente de la formulación en estudio.
- k. Pacientes embarazadas o en período de lactancia al momento de la inclusión en el estudio.

El protocolo del estudio siguió la Declaración de Helsinki y las normas éticas establecidas en los códigos nacionales e internacionales y en las regulaciones vigentes en Cuba (Directrices de Buenas Prácticas Clínicas, CECMED 2000, Cuba; Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización-ICH E-6). Se aprobó por el Comité de Ética y Revisión del Hospital Pediátrico Provincial “Dr. Eduardo Agramonte Piña”, y por el Ministerio de Salud Pública. El Grupo Nacional y la Sociedad Cubana de Pediatría avalaron el estudio. Este ensayo se encuentra en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (registro primario de la OMS; <http://registroclinico.sld.cu/>; RPCEC00000292). Se notificó a la Autoridad Reguladora cubana, Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CECMED). En todos los casos se solicitó el consentimiento informado por escrito a los padres o tutores legales del paciente para participar en el estudio

Aleatorización

La aleatorización se centralizó en el CIGB. Se confeccionó una lista aleatoria en bloques de seis individuos (razón 2:1), a través de una herramienta informática desarrollada en la Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas. La investigadora responsable en el sitio clínico del estudio, después de verificados los criterios de selección y obtenido el consentimiento informado por parte de los padres/tutores legales del paciente, localizó al responsable clínico del proyecto en el CIGB, a través de una línea de telefonía celular disponible las 24 h quien; después de registrar las iniciales de los pacientes asignó el código de identificación correspondiente, así como el grupo de

tratamiento. En las visitas de monitoreo se verificó este proceso, así como el completamiento de la información primaria, el cumplimiento del tratamiento y de las Buenas Prácticas Clínicas.

Esquema de tratamiento

Todos los pacientes recibieron los cuidados y el tratamiento estándar establecido para el manejo de la neumonía con DPPCC y empiema, protocolizado en la UTIP y se distribuyeron de manera aleatoria (2:1) en dos grupos de estudio: I (experimental-Heberkinasa[®]): terapia fibrinolítica con Heberkinasa[®], una administración intrapleural diaria de 200 000 UI durante 3-5 días + antibioticoterapia intravenosa según protocolo de la unidad, punción pleural, colocación de drenaje de tórax bajo anestesia local y sedación, y CVT en los casos que lo requirieron; II (control-terapia estándar): recibió todo lo indicado para el grupo experimental, excepto la fibrinólisis.

En el grupo experimental se cumplimentó el algoritmo terapéutico propuesto para el manejo pediátrico del DPP.⁽¹⁸⁾ Previo a la administración de Heberkinasa[®], se aplicó hidrocortisona (10 mg/kg intravenoso, 30 min antes del procedimiento) y bupivacaína 0,5 % (1 mg/kg, completar hasta 20 mL con cloruro de sodio 0,9 % y administrar por vía intrapleural antes de la fibrinólisis). Para la reconstitución del liofilizado de Heberkinasa[®] se adicionó 7,5 mL de agua para inyección, dirigiéndose el líquido hacia las paredes del bulbo, con giros cuidadosos para evitar la formación de espuma y suave rotación para facilitar la disolución. Del liofilizado se extrajeron 2 mL (200 000 UI) con una jeringa de 50-60 mL (cargada con 48 ml de cloruro de sodio al 0,9 %). Previa administración de bupivacaína, se administró lentamente el contenido de la jeringa (50 mL) dentro de la cavidad pleural a través de la sonda pleural en 1 min ± 10 seg.

La sonda pleural permaneció pinzada durante cuatro horas, con cambios de posición del paciente cada 20-30 min. Posterior, se conectó el drenaje al sistema cerrado con aspiración controlada. Se retiró la pinza, se midió el gasto y las características del líquido pleural y se registraron en la historia clínica.

El ensayo duró el tiempo que cada paciente permaneció ingresado en el hospital. Las evaluaciones clínicas se realizaron diarias durante la estadía en la UTIP. Se realizó seguimiento hasta el egreso hospitalario por el equipo de investigación.



Las variables principales fueron: necesidad de tratamiento quirúrgico (CVT) por fracaso de la terapia estándar o experimental, y estadía hospitalaria. Como variables secundarias se consideraron: resolución del derrame pleural, tiempo para extraer el drenaje pleural, estadía en terapia intensiva, complicaciones y mortalidad.

Se registraron los eventos adversos durante la ejecución del ensayo (tipo, duración, intensidad, resultado y relación de causalidad). La intensidad de los eventos adversos se clasificó en tres niveles: a) leve, si no requirió tratamiento; b) moderado, si fue necesario un tratamiento específico; y c) grave, cuando se requirió hospitalización, esta se prolongó, si el evento ocasionó incapacidad, puso en riesgo la vida del paciente o contribuyó a su muerte.⁽¹⁹⁾ Se empleó un análisis cualitativo para clasificar la relación causal como definitiva, probable, posible o dudosa.⁽²⁰⁾

Se consideraron las siguientes variables de base: edad (años), sexo (masculino, femenino), color de la piel (blanco, negro, mestizo), talla (cm), peso (kg) y relación edad/peso (en percentiles).

La hipótesis del estudio fue la ausencia de eventos adversos graves con causalidad demostrada atribuible a la Heberkinasa[®], con reducción > 20 % de la necesidad de tratamiento quirúrgico y de más de tres días de la estadía hospitalaria con respecto al tratamiento estándar (grupo control). Se fijaron errores de tipo I y II, $\alpha = 0,05$ y $\beta = 0,2$, en un modelo de superioridad y aleatorización 2:1, y se estimó un tamaño de muestra de 42 sujetos (28 en el grupo experimental y 14 en el grupo control). Se supuso, además, un 14 % de pérdidas para cubrir los abandonos o interrupciones del tratamiento y la cantidad de individuos ascendió a 48 (32 en el grupo de Heberkinasa [SKr] y 16 en el control). Para el cálculo del tamaño muestral se usó el *software* PASS (<https://www.ncss.com>).

Se empleó una aleatorización desbalanceada por dos elementos de racionalidad: 1) exponer un mínimo de pacientes al tratamiento estándar exclusivo, pues aunque no está aprobado en Cuba el uso de la Heberkinasa[®] para el DPPCC y el empiema; la fibrinólisis intrapleural resulta una recomendación del consenso nacional para el tratamiento de la neumonía complicada con empiema y existen reportes en el mundo con resultados favorables para esta afección con otros fibrinolíticos; y 2) obtener más datos de seguridad en el tratamiento experimental con un número mayor de

pacientes expuestos. Este desbalance se consideró en el cálculo del tamaño muestral, así como en la metodología estadística.

Análisis estadístico

La información primaria se entró por duplicado en bases de datos creadas con el *software* OpenClinica (<https://www.openclinica.com>). Se utilizó el *software* R versión 3.6.2 para los análisis estadísticos. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas. Se realizaron pruebas t de Student para la diferencia entre las medias de los grupos de estudio. Se calcularon las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas. Se utilizó prueba exacta de Fisher o Chi-cuadrado, en dependencia de las distribuciones de frecuencia. Se estimaron las distribuciones de frecuencia para cada evento adverso registrado. El nivel de significancia elegido fue = 0,05. Todos los análisis se realizaron por “intención de tratar”.

Con el objetivo de computar un índice beneficio/riesgo, se calculó la razón entre las probabilidades medias de beneficio y de riesgo, que se correspondieron con el factor de Bayes (FB). Se calcularon, como índices de impacto, la reducción de riesgo absoluto (RRA) de necesidad de CVT, la reducción de riesgo relativo (RRR) y el número necesario a tratar (NNT) para evitar una CVT. Estos cálculos se hicieron con el *software* CATmaker versión 1.1 del Centro de Medicina Basada en la Evidencia (<https://www.cebm.net>).

Resultados

Se incluyeron 48 pacientes, de 85 evaluados por neumonía con DPPCC y empiema. Los 37 no incluidos presentaban causas previstas en el protocolo (< 1 año, SDMO, riesgo de sangrado, FBP, derrame pleural en fase organizada, DPPC simple, adolescente en lactancia materna y cetoacidosis diabética). Ningún paciente abandonó el ensayo, todos cumplieron el tratamiento de base previsto.

De los pacientes tratados con Heberkinasa[®], 31 (96,8 %) completaron el esquema terapéutico previsto (fig.).

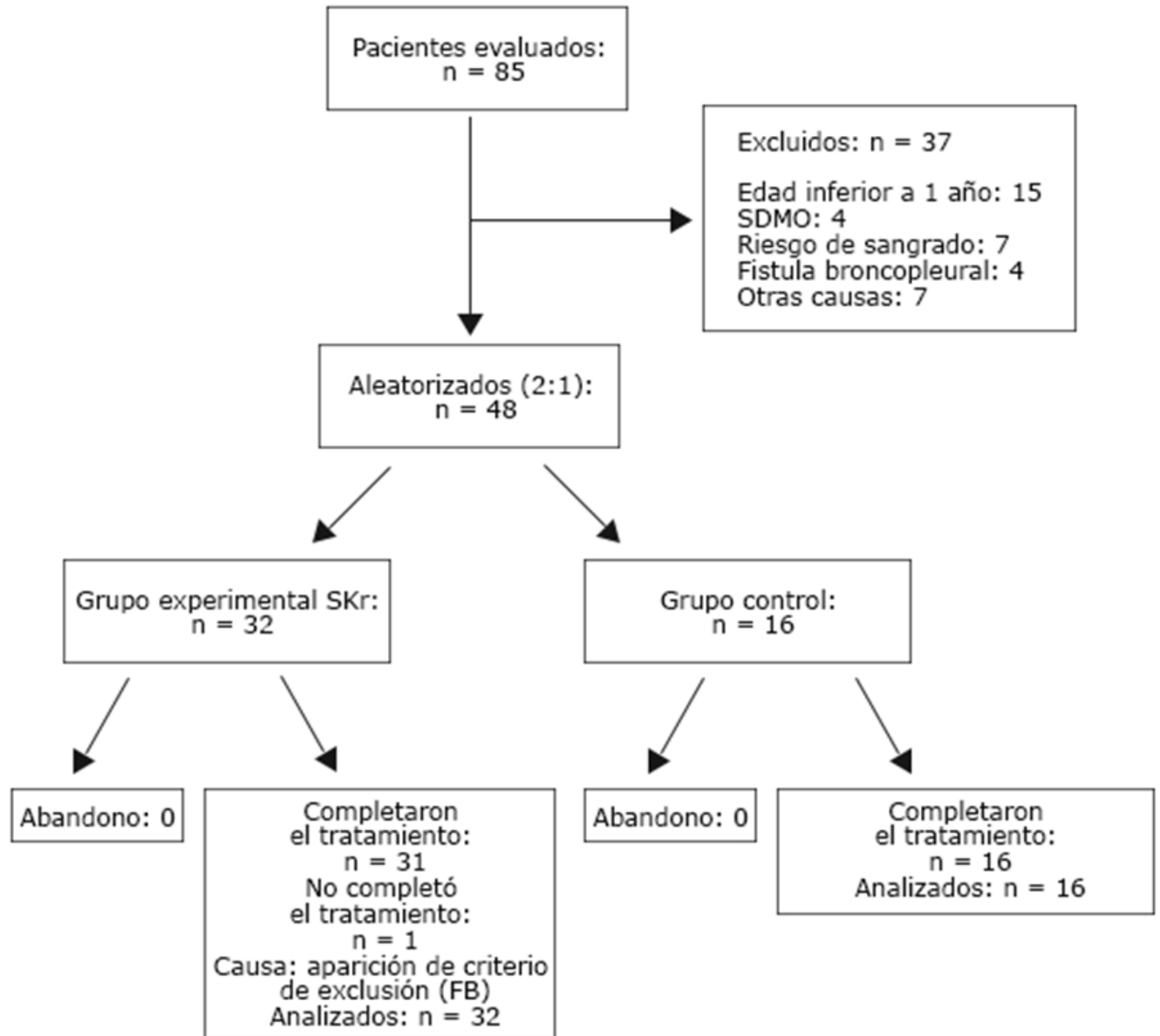


Fig. - Diagrama de flujo del progreso de los pacientes en la investigación.

Los grupos estudiados resultaron homogéneos con predominio del sexo masculino y color de la piel blanca en 62,5 %. Los menores de cuatro años constituyeron el grupo más afectado. La mayoría (60,4 %) presentó una relación peso/edad correspondiente a sujetos eutróficos, seguido del sobrepeso con 31,2 % y dos niños con más del 97 percentil para su edad (4,2 %). Dos pacientes se encontraban entre el tres y el 10 percentil (tabla 1).

Tabla 1 - Distribución de pacientes según características demográficas

Variables		Grupo experimental	Grupo control	Total
		N = 32	N = 16	N = 48
Sexo N (%)	Masculino	20 (62,5)	10 (62,5)	30 (62,5)
	Femenino	12 (37,5)	6 (37,5)	18 (37,5)
Color de la piel N (%)	Blanca	18 (56,3)	12 (75,0)	30 (62,5)
	Negra	9 (28,1)	2 (12,5)	11 (22,9)
	Mestiza	5 (15,6)	2 (12,5)	7 (14,6)
Edad (años)	Media \pm DE	3,4 \pm 2,4	2,6 \pm 1,7	3,0 \pm 2,2
	Mediana (RI)	2,0 (3,5)	2,0 (2,3)	2,0 (3,6)
	(Mín; Máx)	(1; 9)	(1; 7)	(1; 9)
Peso (kg)	Media \pm DE	17,0 \pm 7,8	16,7 \pm 9,2	16,9 \pm 8,2
	Mediana (RI)	14,0 (8,0)	13,5 (8,8)	14,0 (8,8)
	(Mín; Máx)	(9,5; 37)	(10; 43)	(9,5; 43)
Talla (cm)	Media \pm DE	100,0 \pm 21,8	94,5 \pm 17,6	98,2 \pm 20,5
	Mediana (RI)	91,0 (38,8)	86,0 (25,0)	86,5 (34,8)
	(Mín; Máx)	(72; 137)	(79; 143)	(72; 143)
Relación peso/ edad (percentil) N (%)	3 < 10	2 (6,2)	0	2 (4,2)
	10 < 25	2 (6,2)	0	2 (4,2)
	25 < 50	5 (15,6)	4 (25)	9 (18,7)
	50 < 75	7 (21,9)	3 (18,8)	10 (20,8)
	75-90	4 (12,5)	4 (25,0)	8 (16,7)
	> 90-97	11 (34,5)	4 (25,0)	15 (31,2)
	> 97	1 (3,1)	1 (6,2)	2 (4,2)

Leyenda: DE: desviación estándar; RI: rango intercuartílico; Mín: mínimo; Máx: máximo.

La mayoría de los pacientes del grupo experimental requirió tres dosis de Heberkinasa®; la media fue de 3,1 \pm 0,6 dosis. Cuatro niños requirieron cuatro dosis (12,5 %) y uno (3,1 %) cinco dosis; solo un paciente utilizó una dosis, por la aparición de una FBP.



Ningún paciente del grupo experimental requirió tratamiento quirúrgico, mientras que en seis niños (37,5 %) del grupo control, resultó necesario realizar CVT para evacuar el derrame pleural, con una diferencia altamente significativa favorable al grupo experimental (tabla 2).

En 27 de 48 pacientes (56,3 %) aparecieron complicaciones durante el estudio, con mayor frecuencia en el grupo control (12/16; 75 %) en comparación con el grupo tratado con Heberkinasa[®] (15/32; 46,9 %). Estas constituyeron eventos adversos sin relación de causalidad con la administración de Heberkinasa[®] y se incluyeron en los análisis de seguridad. Al considerar la aleatorización 2:1, era de esperar un mayor número de complicaciones en el grupo experimental; sin embargo, el número de reportes resultó similar entre ambos grupos, lo que traduce que el número de complicaciones se duplicó en el grupo control (terapia estándar) respecto al tratado con Heberkinasa[®] (tabla 2).

Se encontró predominio de complicaciones intratorácicas (62,8 %), todas con mayor incidencia en el grupo control; las más frecuentes: el neumatocele, el neumotórax, el enfisema subcutáneo y la FBP. Entre las complicaciones extratorácicas, la infección asociada a la asistencia sanitaria (IAAS) resultó la más frecuente (27,1 %), con mayor reporte en el grupo que recibió la terapia estándar (31,3 %) contra 25,0 % en el grupo experimental.

No ocurrieron fallecimientos en los pacientes incluidos en el estudio; sin embargo, entre los no incluidos, dos niños fallecieron por SDMO (2,3 % del total evaluado).

La estadía en la UTIP resultó similar en ambos grupos, con una media de 8,0 días.

La reducción de cuatro días de la estadía hospitalaria global observada en el grupo experimental respecto al control ($19,2 \pm 6,4$ vs. $23,3 \pm 9,3$ días) aunque no significativa, si tuvo relevancia clínica y cumplió con la hipótesis del estudio. La media de duración del drenaje pleural global fue de 7,4 días, con resultado similar entre los grupos de estudio.

Una vez finalizada la terapia fibrinolítica con Heberkinasa[®], la media de duración del drenaje pleural fue de 3,3 días, mientras que en aquellos pacientes del grupo control sujetos a CVT el drenaje pleural se retiró a los 5,5 días (tabla 2).

Tabla 2 - Variables primarias y secundarias según grupo de tratamiento

Variables	Grupo experimental	Grupo control	Total	p
	N = 32	N = 16	N = 48	
Dosis requeridas de Heberkinasa (SKr 200 000 UI)				
Media± DE	3,1 ± 0,6	-	-	-
Mediana (RI)	3,0 (0,0)	-	-	-
(Mín; Máx)	(1; 5)	-	-	-
Necesidad de cirugía videotoracoscópica				
	0/32	6/16 (37,5 %)	6/48 (12,5 %)	0,0028*
Pacientes con complicaciones				
	15/32 (46,9)	12/16 (75,0)	27/48 (56,3)	0,48**
Total de complicaciones				
	26 (51,0 %)	25 (49,0 %)	51 (100 %)	-
Estadía en UTIP (días)				
Media± DE	8,0 ± 2,3	8,0 ± 2,9	8,0 ± 2,5	0,9701***
Estadía hospitalaria global (días)				
Media ± DE	19,2 ± 6,4	23,3 ± 9,3	20,6 ± 7,6	0,1319***
Drenaje pleural posfibrinólisis (días)				
Media± DE	3,3 ± 1,8	-	-	0,1102***
Drenaje pleural posCVT (días)				
Media± DE	-	5,5 ± 2,7	-	

Leyenda: DE: desviación estándar; RI: rango intercuartílico; Mín: mínimo; Máx: máximo; *Prueba exacta de Fisher; **prueba Chi-cuadrado; ***prueba t de Student para la diferencia de medias.

Se localizaron 170 reportes de eventos adversos de 55 tipos diferentes en 40 niños (83,3 %). Los más afectados fueron los del grupo control (15/16 pacientes; 93,8 %) con respecto al experimental (25/32 niños; 78,1 %). En el grupo control se duplicó el registro de eventos adversos según el número de pacientes incluidos comparado con el experimental (88/16 vs. 82/32). Del total de eventos adversos, la mayoría tuvieron intensidad leve (78/170; 45,9 %) o moderada (86/170; 50,6 %). Se reportaron seis eventos adversos graves en tres pacientes: 1/82 (1,2 %) en un paciente del grupo experimental, que consistió en una IAAS, sin relación de causalidad con la Heberkinasa® y 5/88 (5,7 %) en dos pacientes del grupo control. La mayoría de los eventos adversos informados en el grupo experimental (81/82; 98,8 %) no se relacionaron con la administración de Heberkinasa®; solo un dolor torácico en un niño, con la segunda dosis de Heberkinasa® en la

cavidad pleural, se consideró con dudosa relación de causalidad. Este no reapareció con la tercera dosis del medicamento en ese mismo paciente. Los eventos adversos se resolvieron antes del alta hospitalaria, con la excepción de un niño (2,1 %) del grupo control el cual egresó con un neumotórax residual pequeño y una fibrosis pulmonar; ambos se solucionaron en los dos meses posteriores al alta hospitalaria.

Como medida de balance beneficio/riesgo se estimaron los FB en cada grupo de tratamiento, se consideró:

1. Beneficio: cantidad de pacientes que no requirió CVT.
2. Riesgo: cantidad de pacientes con complicaciones posinclusión.

El FB fue mayor que uno en el grupo experimental lo cual indica evidencias a favor del beneficio; a diferencia del grupo control, donde el FB fue menor que uno, lo que traduce que, con el tratamiento estándar se incrementaron las complicaciones asociadas, así como la necesidad de tratamiento quirúrgico (tabla 3).

Tabla 3 - Balance beneficio-riesgo

Cantidad de eventos de riesgo y beneficio sobre el total de individuos por grupo de tratamiento			
Grupo	Eventos de riesgos	Eventos de beneficio	
Experimental	15/32	32/32	
Control	12/16	10/16	
Proporciones de eventos de riesgo y beneficio y cálculo del factor de Bayes por grupo de tratamiento			
Grupo	Proporción de riesgos (DE)	Proporción de beneficio (DE)	Factor de Bayes
Experimental	0,471 (0,084)	0,971 (0,029)	2,0625
Control	0,722 (0,103)	0,611 (0,112)	0,8462

La estimación del impacto del tratamiento en términos de la Medicina Basada en la Evidencia mostró resultados muy favorables. La RRR para la CVT fueron del 100 %, con un intervalo de confianza (IC) del 95 %, que no se estimó pues ningún paciente tratado con Heberkinasa[®] requirió tratamiento quirúrgico, lo que indicó que eliminaba de modo significativo el riesgo de la necesidad de este procedimiento invasivo. El valor de NNT para evitar una CVT resultó tan bajo como 3 con un IC del 95 %: 2-7, medida de elevado impacto (tabla 4).

 Tabla 4 - Estimación de impacto del uso de Heberkinasa[®]

Criterios de evaluación		Heberkinasa SKr: 200 000 UI		RRA	RRR	NNT
		Sí	No. (%)	(IC 95 %)	(IC 95 %)	(IC 95 %)
Necesidad de CVT	Sí	0	6 (37,5)	38,0 %	100 %	3
	No	32 (100 %)	10 (62,5)	(14,0-61,0 %)	(*)	2-7

Leyenda: CVT: cirugía video-toroscópica; SKr: dosis requerida de Heberquinasa; RRA: reducción del riesgo absoluto; RRR: reducción del riesgo relativo; NNT: número necesario a tratar; *IC 95 % no estimable.

Discusión

Se cumplió el cronograma de inclusión de pacientes previsto en el ensayo en aproximadamente tres años. En publicaciones nacionales que abordan las neumonías complicadas, predominó el sexo masculino,^(5,16) con lo que coincide el presente estudio. Con respecto a la edad, la OMS⁽²¹⁾ y la UNICEF⁽²²⁾ informaron que los menores de cinco años resultan los más afectados, al igual que en este ensayo. La desnutrición es un factor de riesgo para la adquisición de neumonía grave y de mortalidad por esta causa.⁽²¹⁾ La mayoría de los incluidos en el presente trabajo correspondió a niños eutróficos, similar a otros estudios en Cuba.^(16,23)

La Asociación Americana de Cirugía del Tórax⁽²⁴⁾ considera la CVT como primera línea de tratamiento en los pacientes con empiema agudo y al igual que la Sociedad Británica del Tórax⁽²⁵⁾ desaconsejaron la administración de fibrinolíticos intrapleurales en adultos, apoyados en los

resultados del ensayo MIST1,⁽²⁶⁾ en el que el uso de SK no resultó superior al placebo, en cuanto a necesidad de tratamiento quirúrgico. El ensayo MIST2⁽²⁷⁾ demostró que el t-PA con Dornasa intrapleural, redujo la cirugía.

Varios estudios pediátricos^(28,29,30,31) demostraron disminución de la necesidad de cirugía en los pacientes tratados con fibrinólisis intrapleural, con diferentes agentes y esquemas terapéuticos; al igual que en una revisión Cochrane⁽³²⁾ y un ensayo controlado y aleatorizado⁽³³⁾ en adultos, publicados en años recientes. En el presente estudio los pacientes que utilizaron Heberkinasa[®] intrapleural resolvieron el DPPCC y el empiema sin necesidad de tratamiento quirúrgico.

El requerimiento de anestesia general de la CVT, añade un riesgo no despreciable, al tratarse de niños con riesgo anestésico incrementado (ASA II o III). Sin olvidar las complicaciones que pueden derivarse de la ventilación mecánica durante la anestesia, como barotrauma, volutrauma, atelectrauma y biotrauma,^(34,35) o inconvenientes como la hipoventilación o la hiperventilación⁽³⁶⁾ en pacientes con lesión inflamatoria del parénquima pulmonar secundaria a la neumonía, en ocasiones necrotizante y en muchos casos agravada por complicaciones sistémicas asociadas, como la sepsis.

Estudios de empiema pleural en niños detectaron que el mayor número de complicaciones estuvo representado por FBP, neumotórax, y enfisema subcutáneo.^(37,38) Un estudio en Sudáfrica, que evaluó a 52 niños con empiema tratados con t-PA documentaron un caso de sangrado intrapleural.⁽³⁹⁾ Múltiples trabajos no informaron complicaciones mayores (muerte, anafilaxia, hemorragia intrapleural o a distancia) relacionadas con los fibrinolíticos intrapleurales en niños,^(38,40,41) similar a la presente investigación.

Las IAAS constituyen un importante problema de salud a nivel mundial, los factores de riesgo más importantes los constituyen: la menor edad, la gravedad de la enfermedad y los procedimientos invasivos.⁽⁴²⁾ Estudios de infección nosocomial en varias UTIP en Cuba encontraron que los más afectados resultaron los niños menores de un año, seguido de los de uno a cuatro años.^(43,44) Salcedo y otros⁽⁴³⁾ documentaron que el diagnóstico principal al ingreso fue la infección respiratoria y la sepsis.

La neumonía constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica globalmente.^(45,46) Se registra un 15 % de muertes de niños menores de cinco años por neumonía en el mundo,⁽²¹⁾ principalmente en países poco desarrollados.⁽⁴⁷⁾ Estudios en Cuba muestran que la mortalidad por neumonía es comparable con la de países desarrollados,^(5,48) al igual que en este trabajo.

En el grupo experimental se redujo la estadía hospitalaria en cuatro días respecto al grupo control. Los agentes fibrinolíticos lisan los tractos fibrosos, restablecen la capacidad de filtración y la reabsorción del líquido a nivel pleural,^(25,49) lo que favorece la mejoría clínica y el aclaramiento radiológico,^(50,51) ventajas del desbridamiento enzimático, que van más allá del drenaje a través del tubo pleural, y se relaciona con el resultado favorable de esta variable en los niños que utilizaron Heberkinasa[®] intrapleural.

Las complicaciones por fuga aérea como la FBP y el neumotórax, prolongan la necesidad de drenaje pleural, aún lograda la resolución del derrame, lo que puede influir en el mayor tiempo de necesidad de sonda pleural posCVT.

No se produjeron eventos hemorrágicos en relación con la terapia fibrinolítica, lo que demostró que el uso intrapleural de la Heberkinasa[®] no afectó la función de la coagulación sanguínea en los pacientes estudiados. La menor frecuencia de pacientes afectados por los eventos adversos y de menos del 50 % de estos en el grupo experimental, así como la ausencia de relación de causalidad con el producto de estudio, indican que la fibrinólisis intrapleural con Heberkinasa[®] resultó segura y bien tolerada.

A pesar de estar disponible este fibrinolítico en Cubas hace cerca de tres décadas, no se había logrado documentar, hasta ahora, su empleo para fibrinólisis intrapleural en edades pediátricas, a través de ensayos clínicos controlados y demostrar su eficacia y seguridad con rigor y credibilidad científica.

Como todo ensayo clínico presenta limitaciones, dadas por los criterios restrictivos para la selección de los pacientes como los lactantes y pacientes con enfermedades crónicas descompensadas, por cuestiones de seguridad en una población vulnerable puesto que se trata de la primera exposición documentada de la Heberkinasa[®] en una urgencia médica pediátrica

Se concluye que la administración intrapleural de Heberkinasa[®] en el DPPCC y el empiema en niños aplicada según el algoritmo terapéutico propuesto, resultó eficaz para la evacuación del foco séptico, con reducción de la estadía hospitalaria, las complicaciones intratorácicas, así como las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, con reducción significativa de la necesidad de tratamiento quirúrgico; y segura, sin eventos adversos relacionados con su administración, lo que garantiza su futuro uso en la práctica médica habitual.

Se recomienda evaluar la eficacia de la Heberkinasa[®] en el tratamiento pediátrico del DPPCC y el empiema, con el algoritmo terapéutico propuesto, en ensayos multicéntricos que involucren un mayor número de pacientes, incluidos los lactantes, como parte del proceso de generalización de los resultados.

Referencias bibliográficas

1. Serrano A, De Lama F. Derrame pleural en el niño. En: Casado Flores J, Serrano González A, Directores. Curso interactivo para médicos. Urgencias y tratamiento del niño grave. Madrid: Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma de Madrid; 2017 [acceso 20/09/2022]. Disponible en: <https://docplayer.es/10825954-Urgencias-y-tratamiento-del-nino-grave.html>
2. Winnie GB, Vemana AP, Haider SK, Lossef SV. Pleuritis. Derrame pleural y Empiema. En: Kliegman R, Geme J, Blum N, Shah S, Tasker RC, editores. Nelson. Tratado de Pediatría. 21 ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 2274-8.
3. Light RW, Lee YCG, editores. Textbook of Pleural Diseases. 3rd ed. New York: CRC Press; 2016 [acceso 20/09/2022]. Disponible en: https://books.google.com.cu/books/about/Textbook_of_Pleural_Diseases.html?id=gm2mCwAAQBAJ&redir_esc=y
4. Janahi IA, Fakhoury K. Epidemiology, clinical presentation, and evaluation of parapneumonic effusion and empyema in children. Uptodate Information Clinicians Trust. 2019 [acceso 13/2/2022]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical->



[presentation-and-evaluation-of-parapneumonic-effusion-and-empyema-in-children](#)

5. Rodríguez Ochoa Y, Hodelin Taquechel A. Caracterización de pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad. Rev Cubana Pediatr. 2018 [acceso 02/11/2019];90(3). Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/455/209>
6. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. Chest. 1995;108(2):299-301. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.108.2.299>
7. Andrés Martín A, Asencio de la Cruz O, Pérez Pérez G. Complicaciones de la neumonía adquirida en la comunidad: derrame pleural, neumonía necrotizante, absceso pulmonar, pneumotórax. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2017 [acceso 21/12/2020];1:127-46. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/09_complicaciones_neumonia_adquirida_0.pdf
8. Bonina A, Bellía MG, Cancellara A, González NE, Gutiérrez R, Mendoza JM, *et al.* Neumonía con derrame pleural. Rev Pediatr Elizalde. 2018 [acceso 27/5/2020];9(1):36-41. Disponible en: https://apelizalde.org/revistas/2018-1-ARTICULOS/RE_2018_1_PP_3.pdf
9. Scotta MC, Marostica PJ, Stein RT. Neumonía en niños. En: Wilmott RW, Deterding RR, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar H, Bush A, editores. Kendig: Enfermedades respiratorias en niños. 9na ed. Barcelona, España: Elsevier; 2019. p. 1597-644.
10. Nandan D, Agarwal S, Bidhuri N, Shrivastava K, Nanda P, Lata S. Role of intrapleural urokinase in empyema thoracis. Indian J Pediatr. 2019 [acceso 27/05/2020];86(12):1099-104. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31628638/>
11. Hernández Marrero LF, Marrero Miragaya MA. Estreptoquinasa: a propósito de un agente trombolítico patentado en Cuba. BiotecnolApl. 2005 May [acceso 27/5/2020];22:182-90. Disponible en: <https://elfoscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2005/22/3/BA002203RV182-190.pdf>
12. Gutiérrez-Zárraga J, Méndez-Gutiérrez E, Rodríguez-Wong U. Estreptoquinasa. Usos y aplicaciones médicas. Rev Hosp Juárez Mex. 2014 [acceso 27/5/2020];81(3):161-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=55236>



-
13. Pérez Rivera T, García Milian AJ. Uso de la estreptoquinasa en el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio. Hospital Enrique Cabrera. 2018. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc. 2020 [acceso 27/5/2020];26(4). Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1024>
14. Alemán C, Porcel JM, Alegre J, Ruiz E, Bielsa S, Andreu J, *et al.* Intrapleural fibrinolysis with urokinase versus alteplase in complicated parapneumonic pleural effusions and empyemas: A prospective randomized study. Lung. 2015 [acceso 03/02/2021];193(6):993-1000. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00408-015-9807-6>
15. Mathew JL. Intrapleural Fibrinolytic Therapy in Empyema Thoracis: Where are we now and where do we go from here? Indian J Pediatr. 2019 [acceso 03/02/2021];86(12):1081-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31713216/>
16. Sánchez Infante C, Ramos Carpenté LT, Reyes López MC, Barreiro Paredes B, Cantillo Gámez H, Martínez Silva I. Evolución clínica, aislamiento microbiológico y costo antimicrobiano de la neumonía complicada adquirida en la comunidad. Rev Cubana Pediatr. 2017 [acceso 02/02/2019];89 (Supl 1). Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/294/97>
17. García Rodríguez ME, Martínez Pérez Y, Morales Rivero RA, Ramírez Reyes E, Benavides Márquez A, Chávez Chacón M. Uso de estreptoquinasa recombinante intrapleural en una embarazada con empiema pleural. AMC. 2018 [acceso 04/11/2019];22(5):767-80. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v22n5/1025-0255-amc-22-05-767.pdf>
18. Loret de Mola Bueno YA, Muzio González VL, Hernández-Bernal F. Eficacia y seguridad de la estreptoquinasa recombinante en niños con derrame pleural paraneumónico. Rev cubana Pediatr. 2020 [acceso 14/07/2020];92(3). Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1092>
19. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. 2017 [acceso 05/05/2022]. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_refere nce_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)
-



20. Naranjo CA, Shear NH, Busto U. Adverse drug reactions. In: Kalant H and Roschlau WHE. Principles of medical pharmacology. 6th ed. New York: Oxford University Press; 1998:791-800.
21. Organización Mundial de la Salud. Neumonía. Ginebra: OMS; c2021 [acceso 10/12/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
22. UNICEF. New York: UNICEF Executive Board; 2019 [acceso 23/4/2020]. Disponible en: <https://www.unicef.org/es/comunicados-prensa/nino-muere-neumon%C3%ADa-39-segundos-advierten-organizaciones>
23. Batista Caluff L, González Fernández N, Donatién Rojas NC, Cobas Limonta N, Jústiz Hernández S, Herrera López J. Enfermedad neumocócica en menores de 5 años en el Hospital Infantil Norte de Santiago de Cuba “Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira”. Rev Cubana Pediatr. 2017 [acceso 02/11/2019];89(supl. 1). Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/296>
24. 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 [acceso 03/02/2021];153(6):e129-46. Disponible en: [https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(17\)30152-6/pdf](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(17)30152-6/pdf)
25. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D, *et al.* BTS guidelines for the management of pleural infection in children. Thorax. 2005 [acceso 03/02/2022];60(Suppl 1):i1-21. Disponible en: https://thorax.bmj.com/content/60/suppl_1/i1.long
26. Maskell NA, Davies WH, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, *et al.* Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. N Engl J Med. 2005 [acceso 03/02/2021];352(9):865-74. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa042473?articleTools=true>
27. 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 [acceso 03/02/2021];365(6):518-26. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1012740?articleTools=true>
28. Shankar G, Sahadev R, Santhanakrishnan R. Pediatric empyema thorac is management: should



- the consensus be different for the developing countries? *J Pediatr Surg.* 2020 [acceso 03/02/2021];55(3):513-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27709281/>
29. Marhuenda C, Barceló C, Fuentes I, Guillén G, Cano I, López M, *et al.* Urokinase versus VATS for treatment of empyema: a randomized multicenter clinical trial. *Pediatrics.* 2014 [acceso 03/02/2021];134(5):e1301-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022346812005477>
30. Long AM, Smith-Williams J, Mayell S, Couriel J, Jones MO, Losty PD. Less may be best – Pediatric parapneumonic effusion and empyema management: Lessons from a UK center. *J Pediatr Surg.* 2016 [acceso 03/02/2021];51(4):588-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26382287>
31. Mathew JL, Soni V, Singh M, Mittal P, Singhi S, Gautam V, *et al.* Intrapleural streptokinase is effective and safe for children with multi-loculated empyema regardless of the time from disease onset. *Acta Paediatr.* 2018 [acceso 03/02/2022];107(12):2165-71. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.14408>
32. 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 [acceso 03/02/2022];2019(10):CD002312. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002312.pub4/epdf/full>
33. Kheir F, Thakore S, Mehta H, Jantz M, Parikh M, Chee A, *et al.* Intrapleural fibrinolytic therapy versus early medical thoracoscopy for treatment of pleural infection. Randomized controlled clinical trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2020 [acceso 03/02/2022];17(8):958-64. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1513/AnnalsATS.202001-076OC>
34. Sarnaik AP, Bauefeld CP, Sarnaik AA. Ventilación mecánica. En: Kliegman RM, StGeme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editores. *Nelson. Tratado de Pediatría.* 21 ed. T.1. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 592-601.
35. Patel BK. Generalidades sobre la ventilación mecánica. Rahway (NJ): Merck y Co Inc; 2020 [acceso 30/3/2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-cl/professional/cuidados->



críticos

36. Ventilación Mecánica en Niños. HOMI Anestesia Pediátrica Blog. 2020 [acceso 30/03/2022]. Disponible en: <https://homianestesiapediatrica.wordpress.com/2020/03/03/ventilacion-mecanica-en-ninos>
37. Coelho A, Coelho M, Pereira J, Lavrador V, Morais L, Carvalho F. Fibrinolytics in the Treatment of Complicated Pleural Effusions. Acta Med Port. 2016 [acceso 03/02/2021];29(11):711-5. Disponible en: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/7178>
38. Agarwal N, Taneja S, Saxena R, Verma A. Clinical profile, complications, morbidity and outcome of empyema thoracis in children in a tertiary care centre. Int J Contemp Pediatr. 2018 [acceso 02/02/2022];5(3):967-72. Disponible en: <https://www.ijpediatrics.com/index.php/ijcp/article/view/1452/1161>
39. Zampoli M, Kappos A, Verwey C, Mamathuba R, Zar HJ. Impact of fibrinolytics on the outcome of empyema in South African children. S Afr Med J. 2015 [acceso 03/02/2021];28(7). Disponible en: <http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/9364>
40. Baram A, Yaldo F. Pediatric thoracic empyema-outcomes of intrapleural thrombolytics: Ten years of experience. Glob Pediatr Health. 2020 [acceso 03/02/2021];7:2333794X20928200. DOI: <https://doi.org/10.1177/2333794X20928200>
41. Moral L, Toral T, Clavijo A, Caballero M, Canals F, Forniés MJ, *et al.* Population-based cohort of children with parapneumonic effusion and empyema managed with low rates of pleural drainage. Front Pediatr. 2021 [acceso 03/02/2021];9:621943. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.621943/full>
42. Lozano Díaz D, Ramos Sánchez N. Prevención de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en la unidad de cuidados intensivos pediátrica. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2021 [acceso 03/02/2021];1:355-76. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/27_prevencion_infecciones_ucip.pdf
43. Salcedo Reyes C, Companioni Romero NL, Villarreal Pérez PR, Reyes Navarro E, Gayardo Barrio Y. Infección nosocomial en una unidad de cuidados intensivos pediátrica. Rev Cubana Med
-



- Inten Emerg. 2016 [acceso 03/02/2022];15(3):85-93. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2016/cie163j.pdf>
44. Agüero Milanés AM, Infante Rondón KZ, Delgado Llorca FE. Infecciones nosocomiales por bacterias gram negativas y estadía prolongada en cuidados intensivos pediátricos. Rev Habanera Cienc Méd. 2021 [acceso 04/02/2022];20(3):3608. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3608>
45. Allin E, Nama N, Irvine MA, Pawliuk C, Wright M, Carwana M. Conservative and surgical modalities in the management of paediatric parapneumonic effusion and empyema: a protocol for a living systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2021 [acceso 03/02/2021];11(3):e045010. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/11/3/e045010.draft-revisions.pdf>
46. Godfrey MS, Bramley KT, Detterbeck F. Medical and surgical management of empyema. Semin Respir Crit Care Med. 2019 [acceso 03/02/2021];40(3):361-74. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0039-1694699.pdf>
47. Matheu SK, Thomas JS. Neumonía adquirida en la comunidad. En: Kliegman R, St Geme J, Blum N, Shah S, Tasker RC, editores. Nelson. Tratado de Pediatría. 21a ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 2266-74.
48. Abreu Suárez G, Fuentes Fernández G, Domínguez Choy IM, Portuondo Leyva R, Pérez Orta M, Toraño Peraza G. Enfermedad neumocócica invasiva en niños con neumonía grave adquirida en la comunidad. Rev. Cubana Pediatr. 2017 [acceso 02/11/2019];89 (Supl 1). Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/118/95>
49. Taranto ME, Muiño Aguilar E, Gutierrez Manzione V, Di Rado R, Ghiglione P. Uso de fibrinolíticos en el espacio pleural en pacientes críticos como alternativa al tratamiento quirúrgico. Rev Tórax. 2018 [acceso 03/02/2021];32:21-4. Disponible en: http://www.stnba.org.ar/images/revista/revista_32/revista32.pdf
50. Roy B, Shak HJ, Lee CG. Pleural fluid investigations for pleural infections. J Lab Precis Med. 2021 [acceso 10/02/2022];6:24. Disponible en: <https://jlp.amegroups.com/article/view/6458/pdf>



51. Piccolo F, Popowicz N, Wong D, Lee YCG. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease therapy for pleural infection. J Thorac Dis. 2015 [acceso 03/02/2021];7(6):999-1008. Disponible en: <https://jtd.amegroups.com/article/view/4350/4849>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Yanet de los Ángeles Loret de Mola Bueno y Francisco Hernández-Bernal.

Curación de datos: Yanet de los Ángeles Loret de Mola Bueno, Francisco Hernández-Bernal, Ivette Alicia Prince Martínez y Jorge Luis Burgos Sosa.

Análisis formal: Yanet de los Ángeles Loret de Mola Bueno, Francisco Hernández-Bernal, Ivette Alicia Prince Martínez y Luis Mario Fernández Chiu.

Adquisición de fondos: José Luis Rodríguez Reinoso.

Investigación: Yanet de los Ángeles Loret de Mola Bueno, Francisco Hernández-Bernal, Luis Mario Fernández Chiu, Jorge Luis Burgos Sosa, Rafael Rubio Ortega, Yudilien Quintana García, Lil Rangel Álvarez, Claudia Veloz Rodríguez, Enrique Loret de Mola Pino y Yonet Piovét Dorta.

Metodología: Yanet de los Ángeles Loret de Mola Bueno, Francisco Hernández-Bernal y Verena Lucila Muzio González.

Administración del proyecto: Yanet de los Ángeles Loret de Mola Bueno y Francisco Hernández-Bernal.

Recursos: Yanet de los Ángeles Loret de Mola Bueno, Francisco Hernández-Bernal y José Luis Rodríguez Reinoso.

Software: José Luis Rodríguez Reinoso.

Supervisión: Yanet de los Ángeles Loret de Mola Bueno, Francisco Hernández-Bernal y Verena Lucila Muzio González.



Validación: Yanet de los Ángeles Loret de Mola Bueno, Francisco Hernández-Bernal y Verena Lucila Muzio González.

Visualización: Yanet de los Ángeles Loret de Mola Bueno.

Redacción-borrador original: Yanet de los Ángeles Loret de Mola Bueno y Francisco Hernández-Bernal.

Redacción-revisión y edición: Yanet de los Ángeles Loret de Mola Bueno, Francisco Hernández-Bernal y Verena Lucila Muzio González.