

## Heberkinasa® intrapleural en un niño grave por neumonía complicada con empiema y neumotórax

Intrapleural Heberkinase® in a critically ill child due to pneumonia complicated by empyema and pneumothorax

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

Mei Ling Fuster Marsall<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0000-9998-254X>

Verena Lucila Muzio González<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8595-9170>

Francisco Hernández-Bernal<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1857-4219>

<sup>1</sup>Hospital Pediátrico Provincial Dr. Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba.

<sup>2</sup>Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [loret.cmw@infomed.sld.cu](mailto:loret.cmw@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** El derrame pleural paraneumónico, el empiema, el neumotórax y la fístula broncopleural son complicaciones de la neumonía. Para el tratamiento del empiema se recomienda el uso de fibrinolíticos intrapleurales, en ausencia de fístula broncopleural, por el riesgo de aparición de neumotórax a tensión.

**Objetivo:** Mostrar la evolución clínica y radiológica de un niño grave con neumonía complicada con empiema y neumotórax, tratado con Heberkinasa® intrapleural.

**Presentación de caso:** Se presenta un paciente de siete años de edad que ingresó en la unidad de terapia intensiva pediátrica por tener fiebre elevada, palidez cutáneo mucosa, dificultad respiratoria, polipnea, aleteo nasal, tiraje intercostal y subcostal, dolor torácico, murmullo vesicular abolido en la ½ inferior del campo pulmonar

izquierdo; manifestaciones que junto a lo observado en la radiografía y ecografía torácica permitieron hacer el diagnóstico de neumonía izquierda complicada con empiema. Posterior a la realización de la toracocentesis y colocación del drenaje pleural apareció neumotórax izquierdo que requirió colocación de una segunda sonda pleural alta para su evacuación. Al día siguiente se decidió aplicar Heberkinasa® por vía intrapleural para el tratamiento del empiema. No hubo necesidad de tratamiento quirúrgico, ni aparecieron eventos adversos con causalidad atribuible a la administración de la Heberkinasa® intrapleural.

**Conclusiones:** Se utilizó con éxito la Heberkinasa® intrapleural en un paciente grave con neumonía complicada con empiema y neumotórax iatrogénico, una vez resuelto y descartada la presencia de fistula broncopleural. La evolución clínica y radiológica fue favorable, sin complicaciones relacionadas con la técnica de la fibrinólisis intrapleural, ni con el agente trombolítico utilizado.

**Palabras clave:** derrame pleural paraneumónico; empiema; neumotórax; fibrinólisis intrapleural; Heberkinasa®.

## ABSTRACT

**Introduction:** Parapneumonic pleural effusion, empyema, pneumothorax and bronchopleural fistula are complications of pneumonia. It is recommended to use intrapleural fibrinolytics for treating empyema in the absence of bronchopleural fistula, due to the risk of tension pneumothorax.

**Objective:** To exhibit the clinical and radiological evolution of a seriously ill child with pneumonia complicated by empyema and pneumothorax, treated with intrapleural Heberkinasa®.

**Case report:** The case of a seven-year-old patient is reported. He was admitted to the pediatric intensive care unit due to high fever, mucous skin paleness, respiratory difficulty, polypnea, nasal flaring, intercostal and subcostal indrawing, chest pain, and abolished vesicular murmur. in the lower ½ of the left lung field; these manifestations, together with what was observed in the chest x-ray and ultrasound,

allowed the diagnosis of left-sided pneumonia complicated with empyema. After performing the thoracentesis and placing the pleural drain, a left pneumothorax appeared that required placement of a second-high chest tube for evacuation. The next day it was decided to apply Heberkinasa® intrapleurally for treating the empyema. There was no need for surgical treatment, nor did any adverse events appear with causality attributable to intrapleural Heberkinase® Administration.

**Conclusions:** Intrapleural Heberkinase® was successfully used in a seriously ill patient with pneumonia complicated by empyema and iatrogenic pneumothorax, once the presence of bronchopleural fistula had been resolved and ruled out. The clinical and radiological evolution was favorable, with no complications related to the intrapleural fibrinolysis technique or the thrombolytic agent used.

**Keywords:** parapneumonic pleural effusion; empyema; pneumothorax; intrapleural fibrinolysis; Heberkinase®.

Recibido: 23/10/2023

Aprobado: 29/03/2024

## Introducción

La neumonía es la principal causa infecciosa de muerte en los niños de todo el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>(1)</sup> En el 2018 ocasionó la muerte de más de 800 000 niños menores de cinco años, en su mayoría, en países en vías de desarrollo, en los cuales ocurren más del 95 % de todos los episodios de neumonía clínica que sufren los niños a nivel mundial.<sup>(2)</sup>

En varias publicaciones se define la neumonía complicada como aquella que cursa con derrame pleural paraneumónico (DPP), empiema, neumotórax, fístula broncopleural, absceso pulmonar, neumonía necrotizante y pioneumotórax.<sup>(3,4,5)</sup> También se considera complicada la que evoluciona a la insuficiencia respiratoria o

cuando aparecen complicaciones extrapulmonares asociadas como la sepsis y el *shock séptico*.<sup>(6,7)</sup> Estudios<sup>(8,9,10)</sup> de neumonía en Cuba reportan que el DPP y el empiema fueron las complicaciones de mayor incidencia, seguidos de la neumonía necrotizante, el neumatocele, el neumotórax y la sepsis; esta última como principal complicación extrapulmonar.

El artículo de revisión de la Asociación Americana de Cirujanos Pediátricos<sup>(11)</sup> y la guía de la Sociedad Británica del Tórax<sup>(12)</sup> para el manejo del empiema pleural recomiendan el uso de fibrinolíticos intrapleurales en niños como la primera línea de tratamiento. Múltiples estudios pediátricos<sup>(13,14,15,16)</sup> demuestran bajos porcentajes de fallo terapéutico y disminución de la necesidad de intervención quirúrgica en los pacientes tratados con fibrinólisis intrapleural, con diferentes agentes (estreptoquinasa, uroquinasa, activador tisular del plasminógeno) y esquemas terapéuticos.

La Heberkinasa<sup>®</sup> fue la primera molécula de SK obtenida por las técnicas de ADN recombinante; es un agente fibrinolítico que interactúa con el plasminógeno y forma un complejo activo que es capaz de convertir otras moléculas de plasminógeno en plasmina, enzima que degrada la fibrina. Se obtuvo en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana, Cuba en el año 1990. Se demostró que esta proteína podía ser utilizada en la clínica para el tratamiento de diferentes tipos de trombosis, con resultados clínicos satisfactorios.<sup>(17,18,19)</sup>

El objetivo de este artículo fue mostrar la evolución clínica y radiológica de un niño grave con neumonía complicada con empiema y neumotórax, tratado con Heberkinasa<sup>®</sup> intrapleural.

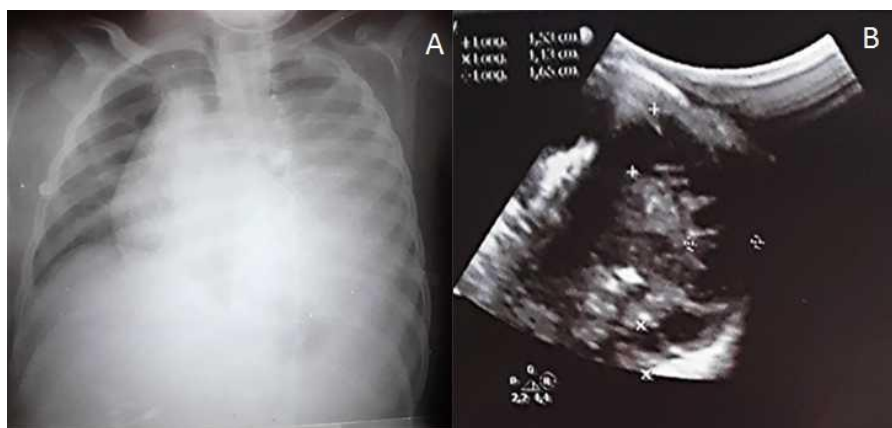
## Presentación de caso

Se presenta un paciente masculino de siete años de edad, con antecedentes de asma bronquial, que ingresó en la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP) por presentar fiebre de cuatro días de evolución, de 38 a 39 °C de tres a cuatro veces en

el día, acompañado de mal estado general, anorexia, vómitos y dolor en el tórax. Se recibió con palidez cutáneo mucosa, dificultad respiratoria, polipnea, aleteo nasal, tiraje intercostal y subcostal, murmullo vesicular abolido en la ½ inferior del campo pulmonar izquierdo. Frecuencia respiratoria: 49 respiraciones por minuto. Saturación de oxígeno (SO<sub>2</sub>) del 90 %; con oxigenoterapia de alto flujo (OAF) FiO<sub>2</sub>: 0,6 % Flujo: 20 L/min, la SO<sub>2</sub> ascendió al 96 %. Ruidos cardíacos taquicárdicos, no soplos. Frecuencia cardíaca: 149 latidos por minuto, trastornos de perfusión. Presión arterial: 80/50 mmHg.

Se realizó hemograma completo con un recuento de 9,8 leucocitos x 10<sup>9</sup>/L (neutrófilos 63 %, linfocitos 32 %, monocitos 2 %, eosinófilos 3 %). Hematocrito: 28,5 %, proteínas totales: 50 g/L, albúmina: 33 g/L, conteo de plaquetas de 270 x 10<sup>9</sup>/L, tiempo de coagulación: 9 min, tiempo de sangrado: 1 min, tiempo de protrombina: 17 s (control 15 s), tiempo parcial de tromboplastina activado: 37 s. Proteína C reactiva: 271 mg/L.

En la radiografía de tórax anteroposterior se observaban lesiones inflamatorias y derrame pleural izquierdo (fig. 1A). Se realizó ecografía torácica que confirmó la presencia de moderado derrame pleural y tabiques de fibrina (fig. 1B).

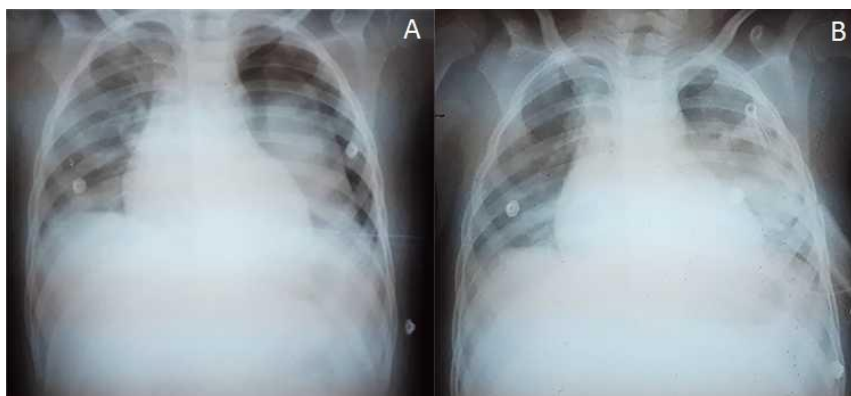


**Fig. 1-** A) Radiografía de tórax anteroposterior en la cual se observa radiopacidad extensa de hemitórax izquierdo en relación con lesiones inflamatorias y derrame pleural izquierdo con desviación del mediastino a la derecha. B) Ecografía torácica que muestra proceso de condensación inflamatoria del pulmón izquierdo y derrame pleural con tabiques de fibrina.

Se diagnosticó neumonía adquirida en la comunidad izquierda complicada con empiema y sepsis grave. Se inició tratamiento antimicrobiano con cefotaxima a 200 mg/kg/día y vancomicina 60 mg/kg/día por vía endovenosa. Se administró fluidoterapia endovenosa para lograr la estabilización hemodinámica.

Se realizó toracocentesis; se obtuvo líquido turbio, aspecto purulento, con test de Gram en el cual no se observaron gérmenes. Se colocó pleurotomía mínima baja izquierda a nivel de la línea axilar media conectada a aspiración continua con sistema de drenaje torácico cerrado; drenó 80 mL de líquido pleural purulento. Luego el paciente presentó incremento de la dificultad respiratoria; en la radiografía de tórax anteroposterior realizada al término de la toracocentesis y la colocación del drenaje pleural se encontró neumotórax izquierdo (fig. 2A).

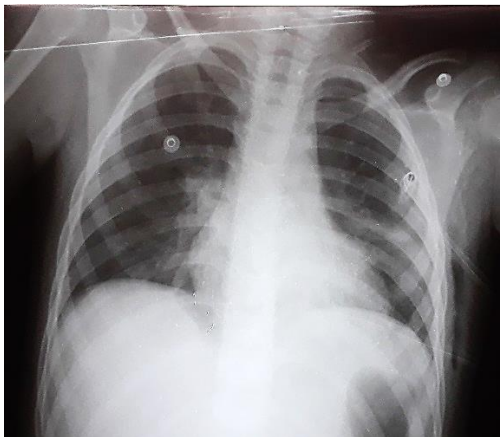
Se valoró el caso con Cirugía y se colocó sonda pleural alta izquierda en segundo espacio intercostal línea media clavicular, con burbujeo amplio en el sistema de drenaje torácico cerrado que cesó posteriormente. Al término del procedimiento se realizó radiografía de tórax anteroposterior y se observó resolución del neumotórax (fig. 2B).



**Fig. 2 -** A) Radiografía de tórax anteroposterior se observa hipertransparencia en el hemitórax izquierdo (neumotórax), pulmón izquierdo colapsado, sonda pleural baja bien colocada. B) Radiografía de tórax anteroposterior, en la cual se observa ausencia de neumotórax; mantiene radiopacidad extensa del hemitórax izquierdo, ambas sondas pleurales (alta y baja) bien colocadas.

Al día siguiente no reapareció neumotórax ni burbujeo en el sistema de aspiración, por lo que se descartó fístula broncopleural y se decidió iniciar fibrinólisis intrapleural con Heberkinasa®. Se instilaron 200 000 UI (2 mL) del producto, diluidos en 48 mL de solución salina al 0,9 %. Previo a la fibrinólisis se administró hidrocortisona (10 mg/kg intravenoso, 30 min antes del procedimiento) y bupivacaína al 0,5 % por vía intrapleural (1 mg/Kg), completando hasta 20 mL con cloruro de sodio al 0,9 %. Se mantuvieron las sondas pleurales pinzadas durante cuatro horas. Se realizaron cambios posturales cada 30 min. Al término, se conectaron las sondas pleurales al sistema de drenaje torácico cerrado con aspiración continua.

El procedimiento se realizó con una frecuencia diaria durante tres días, con débito de 200, 100 y 75 mL, respectivamente de líquido de aspecto purulento los dos primeros días, el tercer día de aspecto más claro. Después de la tercera dosis de Heberkinasa® con evolución clínica, radiológica y ecográfica favorable y con control del proceso infeccioso, se retiró la OAF, sin drenaje de líquido a través de las sondas pleurales; reexpansión pulmonar observada en radiografía de tórax (fig. 3).



**Fig 3** - Radiografía de tórax anteroposterior al término del tratamiento con Heberkinasa® intrapleural que muestra reexpansión pulmonar izquierda, resolución del derrame pleural, sondas pleurales bien colocadas.

Se retiraron las sondas pleurales (alta y baja) al séptimo día. Se trasladó el paciente a la unidad de cuidados intermedios. No hubo necesidad de tratamiento quirúrgico, no aparecieron complicaciones ni eventos adversos con causalidad atribuible a la administración de la Heberkinasa® intrapleural. El resultado del cultivo del líquido pleural y el hemocultivo tomados a la llegada del paciente a la UTIP no mostraron crecimiento de gérmenes. El paciente se egresó del hospital a los 16 días de estadía.

## Discusión

Hasta un 20 % de los empiemas se complican con neumonías necrotizantes.<sup>(3)</sup> *Moral* y otros,<sup>(20)</sup> en España, realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó a 318 niños con DPP y empiema; encontraron que el neumotórax estuvo presente en el 5,3 % de los pacientes con DPP mayor de 20 mm y en el 33,3 % de los que presentaron derrame pleural masivo.

El *neumotórax* consiste en un acúmulo de aire entre la pleura parietal y la visceral; puede ser espontáneo o traumático.<sup>(21,22)</sup> El neumotórax traumático puede producirse por traumatismo torácico penetrante o por lesión iatrogénica durante un procedimiento diagnóstico o terapéutico o secundario al barotrauma asociado a ventilación mecánica. El neumotórax espontáneo es aquel que se produce sin evidencia de traumatismo previo; ocurre exclusivamente por rotura de la pleura visceral y puede aparecer en pacientes con alguna afección pulmonar como asma, fibrosis quística, neumonía necrotizante, bullas pulmonares o neumopatías intersticiales.<sup>(21)</sup>

Es importante colocar el tubo de drenaje pleural tan pronto como se establezca el diagnóstico de DPP complicado, ya que un derrame con líquido libre se puede transformar en pocas horas en un derrame con tabicaciones. El tubo pleural se debe conectar a aspiración, dado que la presión negativa facilita la reexpansión pulmonar y tiende a obliterar la cavidad del empiema.<sup>(3)</sup>



En el paciente presentado apareció el neumotórax izquierdo después de colocar la sonda pleural para evacuar el empiema. Requirió la inserción de una segunda sonda pleural en el segundo espacio intercostal izquierdo para evacuar el neumotórax; se considera que la presencia de derrame pleural tabicado pudo interferir en la salida del aire a través de la sonda pleural baja.

Los fibrinolíticos intrapleurales están contraindicados en pacientes con fístula broncopleural o cuando exista burbujeo del sello de agua, por el riesgo de neumotórax a tensión cuando se pinza la sonda pleural.<sup>(23,24)</sup> En este paciente, luego de evacuar el neumotórax, cesó el burbujeo en el sistema de aspiración cerrado. No reapareció burbujeo ni neumotórax en las 24 h siguientes, por lo que se descartó la presencia de fístula broncopleural por neumonía necrotizante o lesión de la pleura visceral secundaria al procedimiento de colocación de la sonda pleural baja; lo cual permitió la aplicación de la Heberkinasa® intrapleural.

Los pacientes con neumonía complicada con empiema requieren medidas generales para su estabilización: monitorización clínica cardiorrespiratoria, signos vitales y  $SO_2$  a través de pulsioximetría, balance hidromineral, oxigenoterapia para mantener  $SO_2 > 93\%$  y disminuir el trabajo cardiopulmonar ocasionado por la hipoxemia, estabilización respiratoria y hemodinámica en el caso que lo requiera, canalización de acceso vascular periférico o profundo según necesite el paciente, nutrición por vía oral siempre que sea posible, si no a través de sonda nasogástrica; hidratación parenteral según necesidades, antipiréticos y analgésicos. La elección del antibiótico debe basarse en el posible germen causal según la edad del paciente, la gravedad de los síntomas, las características de la imagen radiológica, el resultado de estudios de laboratorio clínico, comorbilidades y los datos de prevalencia y resistencia antimicrobiana según estudios locales. Es necesario tener en cuenta el estado de inmunización del niño. Debe tratarse con antibióticos intravenosos; se administrarán a dosis adecuadas para que penetren en el espacio pleural. Cuando sea posible, el tipo de antibiótico debe indicarse por los resultados microbiológicos.<sup>(25,26)</sup>

El paciente se recibió en la UTIP con hipotensión arterial y signos de hipoperfusión en relación con sepsis, requirió oxigenoterapia y administración de fluidos para su estabilización antes del inicio de la fibrinólisis intrapleural. La elección de los antimicrobianos se realizó basado en la edad y gravedad del paciente; con el objetivo de ofrecer cobertura para el *Streptococcus pneumoniae* y el *Staphylococcus aureus* incluido el resistente a meticilina, gérmenes más frecuentes de neumonía complicada adquirida en la comunidad a esta edad.

La estadía hospitalaria es la variable más común reportada en estudios de empiema en niños.<sup>(27)</sup> Estudios de vigilancia<sup>(28,29)</sup> en niños con neumonía complicada con DPP y empiema reportaron medianas de 17 y 18 días de estadía hospitalaria y una mediana de siete días de estadía en cuidados intensivos. Un reporte cubano<sup>(6)</sup> con niños mostró que el promedio de estadía hospitalaria de la neumonía complicada fue 21 días y en cuidados intensivos 7,8 días.

Este paciente con una neumonía adquirida en la comunidad de pulmón izquierdo extensa complicada con empiema y neumotórax requirió siete días de estadía en la UTIP y a los 16 días de estadía hospitalaria se egresó, con evolución favorable. La Asociación Americana de Cirujanos Pediátricos<sup>(12)</sup> sugiere que la fibrinólisis intrapleural puede reducir la estadía hospitalaria.

Varios reportes<sup>(13,30,31)</sup> afirman que los fibrinolíticos intrapleurales lisan los tractos fibrosos, limpian los poros linfáticos, restablecen la capacidad de filtración y reabsorción a nivel pleural y restauran la dinámica normal de la circulación del líquido en esta cavidad, lo que además de favorecer la mejoría clínica, contribuye al aclaramiento radiológico y la correspondiente reducción de la estancia hospitalaria,<sup>(32,33)</sup> beneficios del desbridamiento enzimático que se relaciona con el resultado favorable de esta variable en el presente caso.

Se concluye que se utilizó con éxito la Heberkinasa® intrapleural en un paciente grave con neumonía complicada con empiema y neumotórax iatrogénico, una vez resuelto y descartada la presencia de fistula broncopleural. La evolución clínica y radiológica

fue favorable, sin complicaciones relacionadas con la técnica de la fibrinólisis intrapleural, ni con el agente trombolítico utilizado.

## Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Neumonía. Ginebra: OMS; 2021 [acceso 10/12/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
2. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. Bulletin of the World Health Organization. 2020 [acceso 23/04/2020];82. Disponible en: <https://www.who.int/bulletin/volumes/82/12/rudan1204abstract/es/>
3. 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, pnoneumotórax. 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](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/09_complicaciones_neumonia_adquirida_0.pdf)
4. 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.
5. De la Mata S, Rodríguez C, Saavedra J, Rincón E, Aguilera D, García CM, et al. Protocolo de Neumonía complicada en Pediatría v.1.1. Madrid: Hospital General Universitario Gregorio Marañón; 2020 [acceso 20/05/2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/documentos/protocolos-neumologia>
6. Sánchez Infante C, Ramos Carpena 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 02/11/2019];89(Supl 1). Disponible en:

<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/294/97>

7. Turner DA, Cheifetz IM. Shock. En: Kliegman RM, StGeme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, *et al* (editores). Nelson. Tratado de Pediatría. 21a ed. T.1. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 572-83.

8. Cáceres Roque O, Hernández García S, Cutiño Mirabal L, González Lobo E, Díaz Acosta JC. Comportamiento de las neumonías complicadas en niños en hospital pediátrico provincial pinareño. Rev Cienc Médicas Pinar del Río. 2018 [acceso 26/10/2020];22(6):1046–54. Disponible en:

<http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3732>

9. Fuentes Fernández G, Cedeño Osorio O, Abreu Suárez G. Neumonía adquirida en la comunidad por pacientes entre 1 mes y 18 años de edad. Rev Cubana Pediatr. 2021 [acceso 02/07/2021];93(2):e1268. Disponible en:

<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1268/774>

10. Piedra Garcés M, Alonso González E, Machado Betarte C, Despaigne Cabrera E, Álvarez Fernández AI. Comportamiento de las neumonías graves en el Hospital Pediátrico Borrás-Marfán 2015-2019. Rev Haban Cienc Méd. 2021 [acceso 04/03/2022];20(3):e3539. Disponible en:

<http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3539/2884>

11. Islam S, Calkins CM, Goldin AB, Chen C, Downard CD, Huang EY, *et al*. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee. J Pediatr Surg. 2012 [acceso 03/02/2021];47(11):2101–10. Disponible en:

<https://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/renacip/empiema.pdf>

12. 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):1-21. Disponible en:

[https://thorax.bmj.com/content/60/suppl\\_1/i1.long](https://thorax.bmj.com/content/60/suppl_1/i1.long)

13. Shankar G, Sahadev R, Santhanakrishnan R. Pediatric empyema thoracis 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/>

14. 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>

15. 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>

16. 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>

17. Hernández Marrero LF, Marrero Miragaya MA. Estreptoquinasa: a propósito de un agente trombolítico patentado en Cuba. *Biotecnol Apl*. 2005 [acceso 27/05/2020];22:182-90. Disponible en: <https://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2005/22/3/BA002203RV182-190.pdf>

18. Gutiérrez-Zárraga J, Méndez-Gutiérrez E, Rodríguez-Wong U. Estreptoquinasa. Usos y aplicaciones médicas. *Rev Hosp Jua Mex*. 2014 [acceso 27/05/2020];81(3):161-65. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=55236>

19. Limón-Jiménez E, Pineda Flores SA, Rodríguez-Wong U. Aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de la estreptoquinasa. *Rev Hosp Jua Mex* 2014 Jun [acceso 03/02/2021];81(3):188-92. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2014/ju143i.pdf>

20. 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>
21. Gimeno DA, Valverde MR. Patología pleural: derrame, neumotórax y neumomediastin. Derrame pleural. *Pediatr Integral*. 2021 [acceso 03/02/2021];25(1):20-36. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-01/patologia-pleural-derrame-neumotorax-y-neumomediastino/>
22. Light RW, Lee YCG, editores. *Textbook of Pleural Diseases*. 3rd Edition. New York: CRC Press; 2016 [acceso 20/09/2022]. Disponible en: [https://books.google.com/cu/books/about/Textbook\\_of\\_Pleural\\_Diseases.html?id=g2mCwAAQBAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.com/cu/books/about/Textbook_of_Pleural_Diseases.html?id=g2mCwAAQBAJ&redir_esc=y)
23. Cabrera Reyes J, González-Chávez AS, Santana Santana JA, Abad Cerulia C, Carabaloso García VJ, Rodríguez Núñez BR. Guía de práctica clínica en derrame pleural paraneumónico y empiema pleural. *Rev Cubana Pediatr*. 2020 [acceso 03/02/2021];92(3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubped/cup-2020/cup203r.pdf>
24. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Evidencias y recomendaciones. CENETEC, ISMM 2016. Lugar: CENETEC.Gob.mx. [acceso 14/05/2020]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-243-09/RR.pdf>
25. Grupo Nacional de Infectología, Comisión Nacional de Infecciones Respiratorias Agudas. Consenso Nacional para el Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en Pediatría. La Habana: Sociedad Cubana de Pediatría; 2013 [acceso 23/04/2020]. Disponible en: <https://files.sld.cu/pediatricoch/files/2020/04/CONSENSO-NAC.pdf>
26. 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. 21a ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 2274-8.

27. Livingston MH, Mahant S, Ratjen F, Connolly BL, Thorpe K, Mamdani M, *et al.* Intrapleural Dornase and Tissue Plasminogen Activator in pediatric empyema (DTPA): a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 [acceso 02/02/2021];18(1):293. Disponible en:

<https://trialsjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13063-017-2026-0.pdf>

28. Segerer FJ, Seeger K, Maier A, Hagemann C, Schoen C, van der Linden M, *et al.* Therapy of 645 children with parapneumonic effusion and empyema—A German nation wide surveillance study: Therapy of Pediatric Pleural Empyema in Germany. *Pediatr Pulmonol*. 2017 [acceso 20/02/2021];52(4):540–7. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.23562>

29. Liese JG, Schoen C, van der Linden M, Lehmann L, Goettler D, Keller S, *et al.* Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions / empyema in Germany, 2010-2017: a nation wide surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2019 [acceso 20/02/2021];25(7):857–64. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395932/>

30. 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](http://www.stnba.org.ar/images/revista/revista_32/revista32.pdf)

31. Saavedra Bentjerodt M, Aldunate Riedemann M. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural paraneumónico. *Rev Ped Elec*. 2017 [acceso 27/05/2020];14(1):38-44. Disponible en:

[http://www.revistapediatria.cl/volumenes/2017/vol14num1/pdf/DIAGNOSTICO\\_TRATAMIENTO\\_DERRAME\\_PLEURAL\\_PARANEUMONICO.pdf](http://www.revistapediatria.cl/volumenes/2017/vol14num1/pdf/DIAGNOSTICO_TRATAMIENTO_DERRAME_PLEURAL_PARANEUMONICO.pdf)

32. Roy B, Shak HJ, Lee YCG. Pleural fluid investigations for pleural infections. *J Lab Precis Med*. 2021 [acceso 10/02/2022];6:24. Disponible en:

<https://jlp.m.amegroups.org/article/view/6014/html>

33. 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.