

Enfermedad neumocócica invasiva en niños con neumonía grave adquirida en la comunidad

Invasive pneumococcal disease in children with community-acquired severe pneumonia

Gladys Abreu Suárez,^I Gladys Fuentes Fernández,^I Ivet Maylin Domínguez Choy,^{II} Reina Portuondo Leyva,^I Miosotis Pérez Orta,^{III} Gilda Toraño Peraza^{IV}

^IServicio de Neumología. Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana. La Habana, Cuba.

^{II}Laboratorio de Microbiología. Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana. La Habana, Cuba.

^{III}Servicio Terapia Intensiva. Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana. La Habana, Cuba.

^{IV}Laboratorio de Estreptococos. Instituto Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: en niños con neumonía neumocócica, la realización de hemocultivos puede evidenciar este germen si existe bacteriemia, y conocer su susceptibilidad a los antibióticos y serotipo causal. Este conocimiento es importante para optimizar la terapéutica y con vistas a evaluar el impacto de una vacuna antineumocócica.

Objetivo: describir la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 5 años con neumonía grave.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, transversal, de 117 niños entre 2 meses y < de 5 años, que ingresaron en el Hospital Pediátrico Centro Habana con neumonía grave adquirida en la comunidad, desde agosto de 2014 hasta noviembre de 2015, a los cuales se realizaron 2 hemocultivos previo al inicio del tratamiento, y estudio de líquido pleural si existía derrame. Los neumococos aislados fueron caracterizados en el Laboratorio de Referencia del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Se agruparon según edad (< 1 año y ≥ 1 año) y aparición de derrame pleural. Se registraron los datos clínicos y radiológicos que permitieron el diagnóstico de neumonía grave.

Resultados: predominaron los > 1 año (99-84,6 %) y los varones (59 %). Se aislaron 9 *Streptococcus pneumoniae* (7,7 %), más frecuente en < 1 año (3/18= 16,7 %). En 33 niños con derrame pleural hubo 8 aislamientos (24,2 %), más frecuentes en < 1 año (7 casos con derrame y 3 aislamientos [42,9 %]). Se reportaron 3 serotipos 14, un 6A y un 19A, todos sensibles a penicilina, ceftriaxona y vancomicina; no pudieron caracterizarse 4 aislamientos. No hubo fallecidos.

Conclusiones: se confirma la presencia del *Streptococcus pneumoniae* en la neumonía grave del menor de 5 años, complicada con derrame pleural y la pertinencia del candidato vacunal cubano, según los serotipos aislados.

Palabras clave: neumonía adquirida en la comunidad; enfermedad neumocócica invasiva; derrame pleural parapneumónico; *Streptococcus pneumoniae*; vacunas antineumocócicas conjugadas.

ABSTRACT

Introduction: blood culturing in children with pneumococcal pneumonia children may show the germ if bacteremia exists and find out the susceptibility to antibiotics and the causative serotype. Such knowledge is fundamental to apply an optimal therapy with a view to evaluating the impact of a pneumococcal vaccine.

Objective: to describe the incidence of invasive pneumococcal disease in children younger than 5 years with severe pneumonia.

Methods: a cross-sectional and descriptive study was conducted in 117 children aged 2 months to younger than 5 years with community-acquired severe pneumonia, who had been admitted to "Centro Habana" pediatric hospital from August 2014 to November 2015, and two blood cultures were made before the start of treatment and the pleural fluid was studied in case of pleural effusion. Isolated pneumococci were then characterized at the reference laboratory of "Pedro Kouri" Institute of Tropical Medicine. They were grouped by age (< 1 year and ≥ 1 year) and onset of pleural effusion. Clinical and radiological data that allowed the diagnosis of severe pneumonia were then registered.

Results: children younger than 1 year (99-84.6 %) and males (59 %) predominated. Nine *Streptococcus pneumoniae* (7.7 %) were isolated, being more frequent in younger than one-year old children (3 out of 18, 16.7 %). There were 8 isolates in 33 children with pleural effusion (24.2 %), being more frequent in younger than one year-old infants (7 cases of effusion and 3 isolates [42.9 %]). Three serotypes 14, one 6A and one 19A, all susceptible to penicillin, ceftriaxome and vancomycin were reported whereas four isolates could not be characterized. No child died.

Conclusions: the presence of *Streptococcus pneumoniae* in the severe pneumonia of younger than 5 years-old children, which is complicated with pleural effusion, and the appropriateness of the Cuban pneumococcal vaccinal candidate according to the isolated serotypes were confirmed.

Keywords: community-acquired pneumonia; invasive pneumococcal disease; parapneumococcal pleural effusion; *Streptococcus pneumoniae*; pneumococcal conjugate vaccines.

INTRODUCCIÓN

En países en desarrollo son frecuentes los episodios de neumonía en niños pequeños, y de 11 a 13 % progresan a enfermedad severa.^{1,2} En el 2013, la OMS estimó un aproximado de un millón de fallecidos por esta causa, que constituyen el 15 % de alrededor de 6,3 millones de niños que mueren antes de cumplir los 5 años de edad.¹

Streptococcus pneumoniae es el principal patógeno causante de neumonía, sobre todo, la adquirida en la comunidad (NAC).^{3,4} Se reconocen actualmente más de 90 serotipos, los cuales difieren en su habilidad para colonizar la nasofaringe y afectar diferentes órganos; varían también en su potencial invasivo, y la expresión de genes que le confieren resistencia antibiótica.⁵ Sin embargo, la identificación de este agente etiológico es muy difícil, ya que pocos niños desarrollan bacteriemia, y hay una alta prevalencia de colonización nasofaríngea de patógenos potenciales en los menores de 5 años, lo que limita el uso de muestras respiratorias.^{3,6,7} La realización de hemocultivos en niños con neumonía grave, probablemente neumocócica, permite evidenciar este germen si existe bacteriemia, y conocer su susceptibilidad a los antibióticos y serotipo. Este conocimiento no solo es importante para optimizar la terapéutica antibiótica en esos pacientes, sino también con vistas a evaluar el impacto de la introducción de una vacuna antineumocócica conjugada.⁸

Las vacunas antineumocócicas conjugadas se introdujeron a partir del año 2000, y han disminuido la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva por serotipos vacunales.^{3,4,9} Se reconoce internacionalmente que constituye la estrategia preventiva más costo efectiva.^{1,3}

Aunque la OMS recomienda introducir estas vacunas en los programas nacionales de inmunizaciones, muchos países en desarrollo, entre ellos Cuba, no han podido cumplir esta recomendación por problemas de índole económica.⁹ En los últimos 9 años, Cuba está trabajando en un candidato vacunal que contiene los 7 serotipos neumocócicos que se aíslan con más frecuencia en menores de 6 años en las Américas y otras regiones: 1, 5, 6B, 14, 18C, 19F y 23F.⁹

El Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana forma parte de la red de vigilancia centinela de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños hospitalizados. Los resultados que se presentan tienen el objetivo de describir la incidencia actual de ENI en menores de 5 años con NAC grave y, a largo plazo, contribuir a evaluar el impacto que tendrá la introducción de este candidato vacunal cubano.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, de julio de 2014 a noviembre de 2015 de todos los pacientes, desde los 2 meses de edad y antes de cumplir los 5 años, con neumonía, cuyos padres dieran su consentimiento informado y reunieran los criterios de inclusión:

- Neumonía no relacionada con ingreso hospitalario, en pacientes sin enfermedades crónicas ni inmunodeficiencias primarias (se incluyeron los asmáticos).¹⁰
- Criterio de neumonía grave: paciente con neumonía confirmada radiológicamente, lesiones condensantes, con presencia de fiebre, tos, polipnea, dificultad respiratoria. Puede asociarse desaturación de oxígeno, signos de sepsis y complicaciones.¹⁰

A los 117 pacientes incluidos se les completó un formulario de recolección de datos sociodemográficos y relativos a su enfermedad (uso previo de antibióticos, síntomas y signos presentes, complicaciones y lesión radiológica), se le tomaron 2 muestras de sangre para hemocultivo de 2 sitios diferentes, antes del inicio del tratamiento. En los casos que presentaron derrame pleural paraneumónico, en cualquier momento de su evolución, se tomó muestra de líquido pleural para estudio microbiológico. El tratamiento se indicó de acuerdo con lo recomendado por el Consenso Nacional para el Diagnóstico y Tratamiento de la NAC en Pediatría, 2013.¹⁰

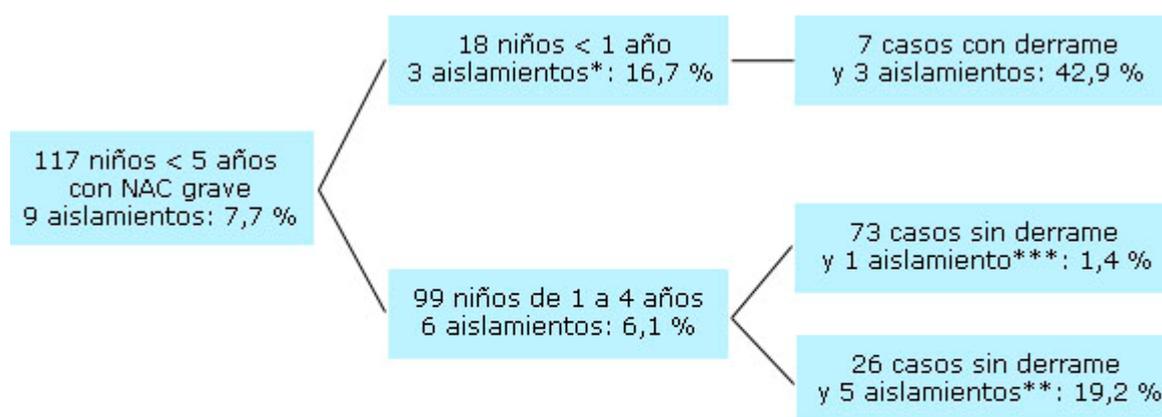
Las muestras de sangre se procesaron en el Laboratorio de Microbiología del propio hospital, se les realizó tinción de Gram y se incubaron durante 16-18 h a 36 °C y CO₂ 5 %, con subcultivos en agar sangre y chocolate (18, 48, 72 h y 7mo. día). Si el cultivo era positivo se realizaron pruebas de confirmación, así como pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (difusión en disco, método Kirby Bauer). Los aislamientos se conservaron y enviaron al Laboratorio de Referencia Nacional para confirmación y serotipificación.

El líquido pleural (1 mL), obtenido por punción, se centrifugó por 15 min a 10 000 rpm. El sedimento se cultivó en agar sangre y chocolate. En casos con cultivo positivo, se procedió de forma similar a los aislados mediante hemocultivo.

Se revisaron los datos almacenados en los formularios, y se confeccionó una base de datos en *Excel*. Fueron analizados a través de estadística descriptiva y se muestran en tablas y figuras.

RESULTADOS

En el diagrama se observa que predominaron los preescolares, sobre todo, los niños con un año de edad cumplido (66/99), pero los aislamientos fueron comparativamente más frecuentes en los menores de un año, la mayoría con más de 6 meses de edad (15/19) ([figura](#)).



- * 1 aislamiento en hemocultivo y 2 en líquido pleural.
- ** 3 aislamientos en hemocultivo y 2 en líquido pleural.
- *** 1 aislamiento en hemocultivo.

Fig. Vigilancia de enfermedad neumocócica invasiva en menores de 5 años con neumonía grave adquirida en la comunidad (NAC grave).

El serotipo más aislado fue el 14, en 3 de los casos; por diversos motivos fue imposible serotipar 4 aislamientos. Los 5 *Streptococcus pneumoniae* estudiados mostraron sensibilidad a los antibióticos recomendados para el tratamiento de la NAC (tabla).

Tabla. Caracterización de *S. pneumoniae* aislados en niños menores de 5 años con neumonía grave adquirida en la comunidad

Serotipo de <i>S. pneumoniae</i>	No. (N= 9)	Sensibilidad a penicilina, ceftriaxona, vancomicina y cloramfenicol
6A	1	X
14	3	X
19A	1	X
No serotipado	4	Desconocida

La complicación más frecuente fue el derrame paraneumónico, que se detectó en 33 menores de 5 años (28,2 %), fue más frecuente en los lactantes, con un aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* (42,9 %), 5 veces superior al registrado en el total de los casos (7,7 %). En los preescolares, aunque menos evidente, también fue más alto el aislamiento en niños con derrame (19,2 %).

En general predominó ligeramente el sexo masculino (59 % de los casos). Este sexo también fue el más afectado en los pacientes en los cuales se comprobó la enfermedad invasiva (5 de 9, que representó el 55,5 %).

Los síntomas más reportados fueron la fiebre (114= 97,4 %), la tos (94 %) y la dificultad respiratoria percibida por los padres (103= 88 %); menos frecuente, el dolor torácico o abdominal (24= 20,5 %) y el quejido (14= 12 %). Al examen físico fue más frecuente el tiraje bajo, generalizado (95= 81,2 %) y la polipnea (79= 67,5 %).

Se reportó uso de antibióticos en los días previos al ingreso en 46 niños (39,3 %), que fluctuó entre 1 a 14 días; en los 9 casos con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae*, este antecedente se describió de forma similar en 3 (33,3 %).

Las complicaciones reportadas, además del derrame, fueron: 3 casos con neumatoceles, en 2 de ellos hubo aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* (niño de 10 meses con serotipo 14, y niño de 6 meses con serotipo 19A, coincidiendo con derrame en este último). Se reportó, además, un caso de un año con neumotórax y aislamiento de serotipo 6A, y otro con pericarditis ligera, sin aislamiento. En 46 enfermos (39,3 %) la severidad del cuadro requirió ingreso en cuidados intensivos, pero no se reportaron fallecidos.

DISCUSIÓN

En este estudio de niños con neumonía grave, se evidencia que el grupo de 1 a 4 años, es el más afectado, como reportan también Rodríguez y otros,² en otro hospital pediátrico de la capital, y Rodríguez y otros,¹¹ en una terapia pediátrica de Santiago de Cuba. De forma similar, en Dallas, Texas, Michelow y otros,¹² en 184 niños con neumonía de probable etiología bacteriana y dificultad respiratoria (2 meses a 17 años), describen una media de edad de 33 meses. En Francia, François y otros,¹³

en 767 niños con NAC, entre 1 mes a 15 años, encuentran una media de 3,1 años. Los lactantes y niños pequeños son más susceptibles a la colonización por *S. pneumoniae*, y además, es insuficiente el papel de los mecanismos defensivos, inmaduros, para impedir la enfermedad invasiva.^{3,14}

En relación con el sexo, otros autores^{11,13,15} coinciden en una mayor frecuencia de varones, sin embargo, *Rodríguez* y otros² describen 53,3 % de niñas.

Las manifestaciones clínicas reportadas son similares a las que señalan otros autores,^{2,8,11} coincidiendo en afirmar que no son específicas de un germen determinado, de forma similar a los hallazgos radiológicos, que no son patognomónicos de ninguna etiología, ya sea viral, bacteriana, por *mycoplasmas* u otros gérmenes.^{3,8} Por otro lado, *Michelow* y otros¹² describen que los hallazgos clínicos más fuertemente asociados con neumonía bacteriana en su casuística, son la fiebre $\geq 38,4$ °C en las 72 h posteriores al ingreso y la presencia de empiema, lo cual coincide con nuestros resultados, donde fueron mayores los aislamientos en niños con derrame pleural.

El aislamiento de *S. pneumoniae* en sangre solo es posible en casos de enfermedad invasiva, y puede estar influida negativamente por la antibioticoterapia previa.^{3,8}

Michelow y otros¹² reportan que la bacteria más frecuentemente aislada es el neumococo, que la encuentran en 14 % de los 154 pacientes que estudian, aunque solo en el 85 % de sus casos la muestra se tomó previo al tratamiento.

Si se considera además la toma de muestras para pneumolisina, una importante proteína del neumococo, mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) o estudios serológicos, la evidencia de enfermedad neumocócica puede ser superior.¹² En 47 niños ingleses con empiema, *Eastham* y otros¹⁶ reportan 32 muestras negativas al cultivo, que fueron positivas por PCR, sin embargo, *Michelow* y otros¹² solo encuentran 5 casos adicionales mediante PCR, con pobre concordancia con estudios serológicos.

En un metaanálisis realizado desde enero de 1970 a diciembre de 2013, *Iroh* y otros¹⁷ encontraron una prevalencia de hemocultivos positivos en NAC de 5,14 %, pero que llega a 9,89 % en los casos severos, lo cual fue estadísticamente significativo. El microorganismo más aislado fue *Streptococcus pneumoniae* (76,7 %), seguido por *Haemophilus influenzae* (3,1 %) y *Staphylococcus aureus* (2,1 %). En cuatro de los estudios revisados (China, Israel, Estados Unidos y Kuwait), se documenta alto uso de antimicrobianos previo al ingreso, con tasas de 14, 27, 36 y 50 %, respectivamente.

En Santiago de Cuba, *Rodríguez* y otros¹¹ reportan 4 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* en hemocultivo, para 5,7 %.

En los casos estudiados el derrame pleural se presentó en el 28 %, similar a lo que reportan *Delgado* y otros¹⁸ en otra unidad de cuidados intensivos pediátricos de la ciudad de La Habana (25 %), pero muy inferior al 40 % que describen *Rodríguez* y otros.²

Jain y otros,¹⁹ en 2 358 niños norteamericanos vacunados contra el neumococo, periodo 2010-2012, que presentaban NAC comprobada radiológicamente, encontraron 79 aislamientos de *S. pneumoniae*, para 3,4 %. Toda la literatura referida a la era posvacunal plantea disminución de la incidencia de infecciones por serotipos vacunales, y en general, por este germen.^{3,4,9}

Revisando el periodo 1995 a 2003, *François* y otros¹³ reportan incremento de la incidencia de complicaciones supurativas, como empiemas o abscesos pulmonares, de 2,8 a 23,1 % en 2003, lo que también reportan otros autores en diferentes series.^{18,20,21}

Fletcher y otros,²⁰ en un metaanálisis de niños pequeños con NAC, describen como serotipos predominantes: 1, 19A, 3, 14 y 7F. En Taiwan, *Ping-Sheng* y otros¹⁵ reportan como los serotipos más frecuentemente aislados en ENI: 14, 19F, 3, 6B y 23F.

En La Habana, *Vila* y otros,¹⁴ en 245 muestras de líquido pleural, reportan una positividad de 18,8 % con predominio de *S. pneumoniae*. Todos esos aislamientos fueron sensibles a la penicilina; los serotipos involucrados fueron: 14, 9V, 6B, 3, 19 y 19F.

En Europa, *Renko* y otros,²² en 29 niños con ENI, describen que 12 presentaron neumonía y 3 meningitis. Los tres serotipos más comunes fueron 6B, 14 y 19A.

Es evidente la alta variabilidad de los serotipos aislados en las diferentes áreas geográficas,²⁰ y entre niños vacunados y no vacunados,⁴ aunque el serotipo 14 aparece siempre, y fue el más frecuente en nuestra casuística.

En países que tienen incluidas las vacunas conjugadas en sus esquemas, se describe la emergencia de serotipos 1, 3 y 19A, con una alta propensión a causar empiema, que también pueden incluir clones que confieren resistencia antibiótica.⁷

Con relación al candidato heptavalente vacunal cubano, podemos observar que, de los serotipos aislados en este estudio, solo el 14 está incluido en la vacuna, sin embargo, en los estudios de inmunogenicidad realizados en ensayos clínicos, se demostró protección cruzada del 6A (con el 6B incluido en la vacuna), y del 19A (con el 19F también incluido), de forma similar a la vacuna Synflorix-10 (Laboratorio GSK, que contiene 10 serotipos: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), que se utilizó en el grupo control.⁹

En Cuba, según el informe de la OMS, el porcentaje de neumococos resistentes a la penicilina es de 28,6 %, sin embargo, no encontramos aislamientos resistentes a penicilina, de forma similar al estudio de *Vila* y otros,¹⁴ lo que está acorde con las recomendaciones terapéuticas del *Consenso cubano de 2013 para el uso de la penicilina en las NAC*.¹⁰

Aunque se señala que la neumonía es la principal causa de muerte en menores de 5 años, en países en desarrollo (sobre todo en África y sudeste asiático),^{6,10} no tuvimos fallecidos en los 117 niños con neumonía grave.

En países en desarrollo *Berti* y otros⁴ plantean una tasa de mortalidad por neumonía de 1,3 a 2,6 %. En Taiwan (1997-2004), *Ping-Sheng* y otros¹⁵ describen una tasa cruda de fatalidad de 0,43 % en niños con neumonía lobar y 2,74 % en casos de empiema.

En un estudio de 2 358 menores de 18 años con neumonías (2010-2012), *de Martino* y otros⁷ reportan que 497 requirieron terapia intensiva y fallecieron 3 (<1 %).

La mortalidad en niños sanos en Estados Unidos, con NAC que se complica con derrame, puede llegar al 3 %.²

Rodríguez y otros,¹¹ en 70 pacientes menores de 18 años egresados de una terapia intensiva pediátrica, reportan 3 fallecidos menores de un año, que constituyen el 17,6 % de ese grupo de edad y el 4,3 % del total de los pacientes.

Se puede concluir que la vigilancia centinela de la ENI es sumamente importante en esta etapa previa a la introducción del candidato vacunal cubano, ya que permitirá evaluar el impacto protector de esta vacuna y su capacidad de cubrir los serotipos más frecuentes en nuestro medio. La mayor incidencia de ENI demostrada en niños con derrame pleural debe alertarnos en el estudio rápido de estos casos, tanto de muestras de sangre como de líquido pleural, para poder aislar y caracterizar este organismo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oliwa JN, Marais BJ. Vaccines to prevent pneumonia in children-a developing country perspective. *Paediatric Respiratory Reviews* [serie en Internet]. 2015 ago [citado 25 de Diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054215000755>
2. Rodríguez JM, Valerio AM, Vega D, Pacheco L, Castillo R, García JB, et al. Caracterización de la neumonía grave adquirida en la comunidad. *Rev Cubana Pediatr* [serie en Internet]. 2016 mar [citado 25 de Marzo de 2016];88(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312016000100007&lng=es&nrm=iso&tling=es
3. Ash SY, Sheffield JVL. *Pneumococcus*. *Med Clin N Am*. 2013;97:647-66.
4. Berti E, Galli L, Martino M, Chiappini E. International guidelines on tackling community-acquired pneumonia show major discrepancies between developed and developing countries. *Acta Pædiatrica*. 2013;102(sup 465):4-16.
5. Spencer DA, Thomas MF. Necrotizing pneumonia in children. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2014;15:240-5.
6. Zar HJ, Madhi SA, Aston SJ, Gordon SB. Pneumonia in low and middle income countries: progress and challenges. *Thorax*. 2013;68:1052-6.
7. de Martino M, Chiappini E. Pneumonia in children: more shadows than lights. *Pædiatrica*. 2013;102(sup 465):1-3.
8. Chiappini E, Venturini E, Galli L, Novelli V, Martino M. Diagnostic features of community-acquired pneumonia in children: what's new? *Acta Pædiatrica*. 2013;102(sup 465):17-24.

9. Dotres CP, Puga R, Ricardo Y, Broño CR, Paredes B, Echemendía V, et al. Safety and preliminary immunogenicity of Cuban pneumococcal conjugate vaccine candidate in healthy children: A randomized phase I clinical trial. *Vaccine*. 2014;32:5266-70.
10. Grupo Nacional de Pediatría. Grupo Nacional de Infectología. Comisión Nacional de Infecciones Respiratorias Agudas. Sociedad Cubana de Pediatría. Consenso nacional para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en Pediatría. Multimedia 2013.
11. Rodríguez Y, Mengana E, Fariñas A, García Y. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con neumonía grave. Hospital Infantil Norte de Santiago de Cuba, 2012-2013. *Panorama Cuba y Salud*. 2015;10(3):25-31.
12. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatrics*. 2004;113(4):701-7.
13. François P, Desrumaux A, Cans C, Pin I, Pavese P, Labarère J. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Pædiatrica*. 2010;99:861-6.
14. Vila Y, Valdés-Dapena MM, Medell M, Monzote A, Díaz L, Toraño G. Diagnóstico microbiológico de los líquidos pleurales procesados en el Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez", 2009-2013. *Panorama Cuba y Salud*. 2015;10(2):10-6.
15. Ping-Sheng W, Li-Min H, I-Shou C, Chun-Yi L, Pei-Lan S, Fang-Yu T, et al. The epidemiology of hospitalized children with pneumococcal/lobar pneumonia and empyema from 1997 to 2004 in Taiwan. *Eur J Pediatr*. 2010;169:861-6.
16. Eastham KM, Freeman R, Kearns AM, Eltringham G, Clark J, Leeming J, et al. Clinical features, etiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax*. 2004;59:522-5.
17. Iroh PY, Bernstein E, Ma X, Ferrieri P. Blood culture in evaluation of pediatric community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Hospital Pediatrics*. 2015;5(6):324-36.
18. Delgado AL, Dorta AJ, López I. Derrame pleural paraneumónico en la infancia: utilidad del estudio microscópico del líquido y del ultrasonido. *Revista de Ciencias Médicas La Habana*. 2011;17(2):217-25.
19. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AB, Reed C, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med*. 2015;372:835-45.
20. Fletcher M, Schmitt HJ, Syrochkina M, Sylvester G. Pneumococcal empyema and complicated pneumonias: global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014;33(6):879-910.
21. Honkinen M, Lahti E, Svedström E, Jartti T, Virkki R, Peltola V, et al. Long-Term Recovery after Parapneumonic Empyema in Children. *Pediatric Pulmonology*. 2014;49:1020-7.

22. Renko M, Kukkola H-A, Kauma H, Tapiainen T, Kaijalainen T, Uhari M. Comparación de severidad y resultados de las infecciones neumocócicas invasivas en niños y adultos. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:785-8.

Recibido: 14 de Abril de 2016.

Aprobado: 3 de Mayo de 2016.

Gladys Abreu Suárez. Hospital Pediátrico Centro Habana. Calle Benjumeda y Morales, municipio Cerro. La Habana, Cuba. Correo electrónico: josegv@infomed.sld.cu