

Administración intrapleural de estreptoquinasa recombinante en tres niños graves con derrame pleural paraneumónico complicado

Intrapleural administration of recombinant streptokinase in three seriously ill children with complicated parapneumonic pleural effusion

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

Odila Quiros Viqueira¹ <https://orcid.org/0000-0001-5774-9141>

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 de correspondencia: loret.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El derrame pleural paraneumónico es la enfermedad pleural más frecuente de la infancia, el 40-60 % de los casos se presenta como complicación de neumonía adquirida en la comunidad. Ante la aparición de líquido pleural viscoso, con fibrina o tabiques, la fibrinólisis intrapleural aporta beneficios en la resolución de esta grave afección.

Objetivo: Describir la evolución clínica e imagenológica de tres niños graves con derrame pleural paraneumónico complicado complejo y empiema.

Presentación de casos: Pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Pediátrico Provincial “Dr. Eduardo Agramonte Piña” con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad complicada con derrame pleural paraneumónico complicado complejo, tratados con estreptoquinasa recombinante por vía intrapleural; la primera paciente presentó crecimiento de *Pseudomona* en el cultivo de líquido pleural, patógeno no habitual en las infecciones respiratorias

agudas procedentes de la comunidad. El segundo caso, se recibió complicada con shock séptico y el tercer paciente con ecografía torácica que mostró derrame pleural multitabicado, con grandes bolsones y gruesos tabiques. Los tres casos evolucionaron satisfactoriamente, sin necesidad de tratamiento quirúrgico, ni aparición de reacciones adversas atribuibles al fibrinolítico.

Conclusiones: La administración intrapleural de la estreptoquinasa recombinante en niños graves con derrame pleural paraneumónico complicado complejo y empiema, resulta un método eficaz y seguro en la evacuación del foco séptico pleural, lo que favorece el control de la infección, sin aparición de complicaciones. Los casos presentados tuvieron evolución satisfactoria y en ninguno se produjo evento adverso relacionado con la administración de la estreptoquinasa recombinante intrapleural.

Palabras clave: estreptoquinasa recombinante; derrame pleural paraneumónico; empiema; fibrinólisis intrapleural; niños.

ABSTRACT

Introduction: Parapneumonic pleural effusion is the most common pleural disease in childhood; 40-60 % of cases occur as a complication of community-acquired pneumonia. Given the onset of viscous pleural fluid, with fibrin or septums, intra-pleural fibrinolysis provides benefits to solve this serious condition.

Objective: Describe the clinical and imaging evolution of three seriously ill children with complex complicated parapneumonic pleural effusion and empyema.

Case presentation: Patients admitted to the Intensive Therapy Unit of "Dr. Eduardo Agramonte Piña" Provincial Pediatric Hospital with the diagnosis of pneumonia acquired in the community worsen with complex complicated parapneumonic pleural effusion, and treated in the intrapleural way with recombinant streptokinase. The first patient showed growth of *Pseudomona* in the culture of pleural fluid, a pathogen which is not common in acute respiratory infections from the community. The second case was complicated with septic shock; and the third patient had a chest ultrasound that showed multi-sited pleural effusion, with large bags and thick septums. All three cases evolved satisfactorily, without needing surgical treatment, or having adverse reactions attributable to fibrinolytic ones.

Conclusions: Intrapleural administration of recombinant streptokinase in seriously ill children with complex complicated parapneumonic pleural effusion and empyema is an effective and safe method in the evacuation of pleural septic focus, which favors infection control, without complications. The cases presented had satisfactory evolution and none of them occurred adversely related to the administration of intrapleural recombinant streptokinase.

Keywords: recombinant streptokinase; parapneumonic pleural effusion; empyema; intrapleural fibrinolysis; children.

Recibido: 15/05/2020

Aceptado: 04/03/2021

Introducción

El derrame pleural paraneumónico (DPP) es una de las manifestaciones más frecuentes de las enfermedades pleurales en niños, es una complicación de una neumonía bacteriana en 40-60 % de los casos.^(1,2) En los últimos años se ha observado en Cuba un aumento de la incidencia de las neumonías de origen bacteriano; paralelo a ello existe un incremento de las complicaciones asociadas, tales como el derrame pleural paraneumónico y el empiema.^(3,4)

Los agentes etiológicos más frecuentes de la neumonía son el *Streptococcus pneumoniae*: la causa más común de neumonía bacteriana en niños; aunque el *Staphylococcus aureus* es frecuente en los países en vías de desarrollo y en Asia. La incidencia relativa de empiema por *Haemophilus influenzae* ha disminuido tras la introducción de la vacuna contra *H. influenzae* de tipo b. El derrame pleural también puede asociarse a infección por *Mycoplasma* aunque es infrecuente el empiema. Ciertos adenovirus y virus de la influenza pueden producir derrame pero suelen ser pequeños.^(5,6,7,8)

El derrame pleural paraneumónico complicado (DPPC) se define como colección de líquido que aparece en el espacio pleural en relación con una neumonía, macroscópicamente turbio, con presencia de bacterias en la tinción de Gram o aislamiento de bacterias al cultivarlo, se aceptan criterios bioquímicos: pH < 7,2; DHL > 1 000 UI/L, glucosa < 60 mg/dl.⁽⁹⁾

Light, en 1995, clasificó el DPP y el empiema en siete clases, en función de la bioquímica, la microbiología del líquido pleural y la ecografía torácica. De acuerdo con criterios citoquímicos y bacteriológicos de DPPC, la presencia de derrame con septos, tabiques o loculaciones en la ecografía de tórax, define el derrame pleural paraneumónico complicado complejo (DPPCC) y el empiema, presencia de pus en cavidad pleural.^(10,11)

El tratamiento principal de los derrames paraneumónicos es la antibióticoterapia sistémica, la colocación de sonda pleural está indicada en los derrames pleurales macroscópicamente purulentos por toracocentesis (empiema) o que cumplan los criterios citoquímicos y bacteriológicos de DPPC.^(5,6,9) El drenaje del derrame por tubos pleurales puede fallar debido al fluido viscoso y la presencia de múltiples tabiques del espacio pleural. En este caso las modalidades de tratamiento quirúrgico disponibles son cirugía toracoscópica asistida por video (VATS) y toracotomía con decorticación.^(9,12,13,14) En el mundo existe la opción terapéutica de la fibrinólisis intrapleural para la resolución del DPPCC y empiema.^(2,8,9,12,15)

Las guías actuales de tratamiento del DDP, recomiendan utilizar los fibrinolíticos de forma precoz cuando hay loculaciones en la cavidad pleural y ante un empiema.^(6,9,10,16,17) En Cuba contamos con la estreptoquinasa recombinante (SKr; Heberkinasa[®], CIGB, La Habana), fibrinolítico de producción nacional, existen publicaciones aisladas de casos con su utilización en el DPP^(4,18,19) y se ejecuta el ensayo clínico: “Utilización de estreptoquinasa recombinante en el derrame pleural paraneumónico complicado complejo en niños, en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Pediátrico Provincial de Camagüey”, con resultados parciales que muestran eficacia y seguridad de la Heberkinasa en dicha afección.⁽²⁰⁾

El objetivo de este artículo es describir la evolución clínica e imagenológica de tres niños graves con derrame pleural paraneumónico complicado complejo y empiema, tratados con SKr intrapleural.

Presentación de casos

Primer caso

Transicional femenina de un año de edad, que ingresa grave en la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP), por presentar cuadro respiratorio de 15 días de evolución dado por rinorrea blanquecina y tos húmeda; 48 horas antes del ingreso presentó febrícula de 37,7 °C acompañada de astenia y disnea. Sin antecedentes patológicos personales ni familiares de interés. En el examen físico se puso de manifiesto el ser una paciente con aspecto de estar gravemente enferma, somnolienta, con palidez cutáneo mucosa, polipnea marcada, frecuencia respiratoria: 64 respiraciones por minuto, tiraje subcostal. Murmullo vesicular disminuido en base derecha. No estertores. Saturación de oxígeno 97 % con oxigenoterapia convencional (por máscara) a 4 L/min. Ruidos cardiacos rítmicos. No soplos. Pulsos periféricos presentes. Frecuencia cardiaca: 145 latidos por minuto. Presión arterial: 90/60 mmHg. Resto del examen físico normal.

Se realizó hemograma completo con un recuento de 14,7 leucocitos x 10⁹/L (neutrófilos 44 %, linfocitos 56 %), hemoglobina de 87 g/L. Conteo de plaquetas de 350 x 10⁹/L, tiempo de coagulación: 5 minutos, tiempo de sangrado: 1½ minuto, tiempo de protrombina: 15 segundos (control 15 segundos), tiempo de trombolastina con Kaolín: 32 segundos.

En la radiografía anteroposterior de tórax se observó radiopacidad extensa de hemitórax derecho en relación con lesiones inflamatorias y derrame pleural derecho. Se realizó ecografía torácica que mostró proceso de condensación inflamatoria en lóbulo inferior derecho, moderado derrame pleural de 14 mm en receso posterolateral y base derecha con tabiques de fibrina y celularidad (Fig. 1). Se planteó el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) derecha complicada con DPPCC. Se inició tratamiento antimicrobiano empírico con ceftriaxone a 100 mg/kg/día y vancomicina 60 mg/kg/día por vía endovenosa, como indica el consenso nacional de neumonía de 2013. Se realizó toracocentesis, se obtuvo escasa cantidad de pus espeso en el

trócar, con test de Gram donde no se observaron gérmenes, se colocó pleurotomía mínima baja derecha a nivel de la línea axilar media conectada a aspiración continua con sistema de drenaje torácico cerrado. El primer día solo drenó 35 ml de pus espeso de color achocolatado oscuro. Se añadió clindamicina a 40 mg/kg/día por vía endovenosa.

Se decidió iniciar fibrinólisis intrapleural con SKr. El procedimiento se realizó con una frecuencia diaria, durante tres días, con débito de 260, 310 y 140 ml, respectivamente, de líquido seropurulento, hemático con fibrina y esfacelos. Después de la 3ra. dosis de SKr presentó evolución clínica, radiológica y ecográfica favorable, afebril, no necesidad de oxigenoterapia, no drenaje de líquido a través de sonda pleural y reexpansión pulmonar en la radiografía de tórax (Fig. 1). Se retiró sonda pleural al 7mo. día y se trasladó a la unidad de cuidados intermedios (UCIM). No requirió tratamiento quirúrgico, no aparecieron complicaciones intratorácicas, ni extratorácicas. No presentó ninguna reacción adversa en relación con causalidad atribuible a la administración de SKr.

El resultado del cultivo del líquido pleural tomado a su llegada, por toracocentesis, mostró al 5to. día, crecimiento de *Pseudomona*, patógeno no habitual en el DPP en paciente previamente sano, con sensibilidad intermedia al ceftriaxone. En el hemocultivo no hubo crecimiento.

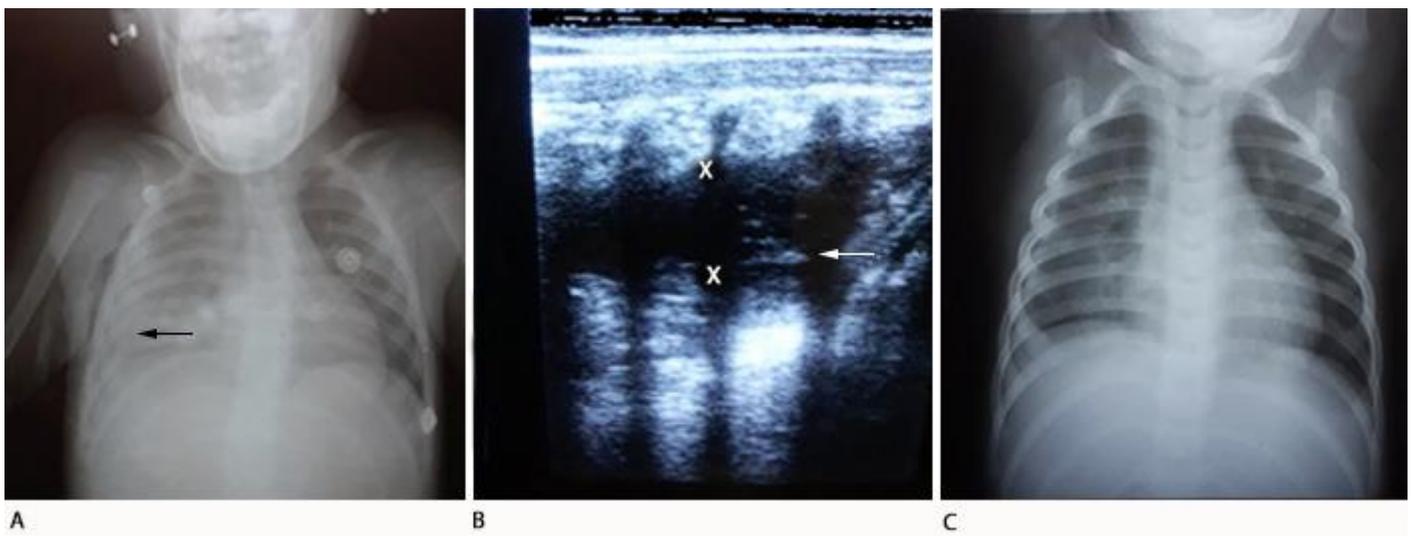


Fig. 1 - A. Radiografía de tórax anteroposterior donde se observa radiopacidad extensa de hemitórax derecho con derrame pleural moderado. **B.** Ecografía torácica que muestra derrame pleural de moderada cuantía con tabiques de fibrina. **C.** Estudio radiográfico de tórax al término del tratamiento con SKr intrapleural, con reexpansión pulmonar, línea de decolamiento pleural en relación con engrosamiento pleural.

Segundo caso

Paciente femenina de tres años de edad, con antecedentes de hidronefrosis bilateral, que ingresó grave en UTIP e historia de tos seca de seis días de evolución; en las últimas 72 horas con fiebre de hasta 39,2 °C, vómitos precedidos de tos y dolor abdominal. Se recibió con palidez cutáneo mucosa, somnolienta, decaída, con polipnea marcada, quejido intermitente, murmullo vesicular disminuido en los $\frac{2}{3}$ inferiores del campo pulmonar derecho con estertores crepitantes. Frecuencia respiratoria: 53 respiraciones por minuto. Saturación de oxígeno de 80 %; con oxígeno suplementario por máscara a 3 L/min ascendió a 94 %. Ruidos cardiacos taquicárdicos, no soplos. Frecuencia cardiaca: 144 latidos por minuto, trastornos de perfusión. Presión arterial: 100/60 mmHg.

Se realizó hemograma completo con un recuento de 16,8 leucocitos $\times 10^9/L$ (neutrófilos 80 %, linfocitos 20 %) con granulaciones tóxicas. Hematocrito: 32,7 %, proteínas totales: 46 g/L, albúmina: 23 g/L, creatinina: 58 g/L, conteo de plaquetas de $200 \times 10^9/L$, tiempo de coagulación 8 minutos, tiempo de sangrado: 1 minuto, tiempo de protrombina: 18 segundos (control 14 segundos), tiempo de tromboplastina con Kaolín: 38 segundos.

En la radiografía de tórax anteroposterior se observaba radiopacidad extensa de hemitórax derecho en relación con lesiones inflamatorias y derrame pleural derecho (Fig. 2). Se realizó ecografía torácica que muestra proceso de condensación inflamatoria que ocupa casi la totalidad del pulmón derecho con moderado derrame pleural de 16 mm y tabiques de fibrina. Se planteó el diagnóstico de NAC derecha extensa complicada con DPPCC y shock séptico. Se inició tratamiento antimicrobiano con fosfocina a 350 mg/kg/día y vancomicina 60 mg/kg/día por vía endovenosa (alergia a penicilinas y cefalosporinas). Se inició fluidoterapia y apoyo inotrópico para la estabilización hemodinámica. Se realizó punción pleural, se obtuvo líquido turbio, en el estudio citoquímico: cámara cubierta por leucocitos, proteínas: más de 2,5 g/L, glucosa: 0,3 mmol/L, LDH: 385 U/L, con test de Gram sin presencia de gérmenes. Se colocó pleurotomía mínima baja derecha a nivel de la línea axilar media conectada a aspiración continua con sistema de drenaje torácico cerrado; drenó 90 mL de líquido pleural turbio y de aspecto purulento.

Se inició fibrinólisis intrapleural con SKr una vez estabilizada la hemodinamia. El procedimiento se realizó diariamente durante tres días, con débito de 150, 210 y 150 ml de líquido seropurulento con fibrina (Fig. 2). Al 4to. día la ecográfica de tórax no muestra líquido en cavidad pleural y al 5to. día se visualizó 11 mm de derrame pleural con celularidad y reaparición de tabiques, por lo que se decidió administrar una 4ta. dosis de SKr; posteriormente drenó 70 ml de líquido serohemático, diario, durante dos días. Evolucionó favorablemente, desapareció la fiebre, se retiró oxigenoterapia e inotrópicos, no drenaje de líquido a través de sonda pleural y reexpansión pulmonar en radiografía de tórax (Fig. 2). Se retiró sonda pleural al 10mo. día y se trasladó a la UCIM. No necesidad de tratamiento quirúrgico, ni complicaciones posteriores. No reacciones adversas a la SKr.

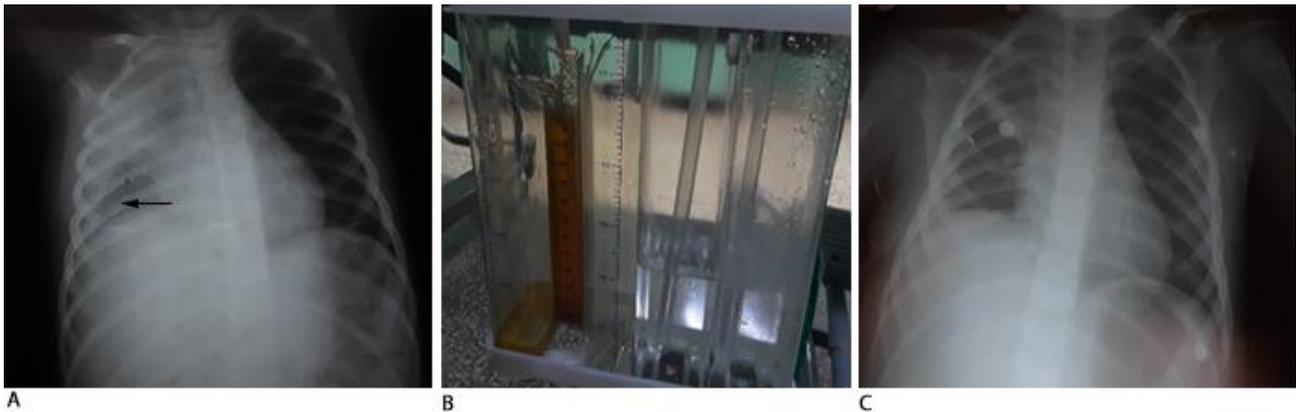


Fig. 2 - A. Radiografía de tórax anteroposterior donde se observa radiopacidad extensa de hemitórax derecho con derrame pleural moderado. **B.** Líquido pleural turbio con esfacelos, drenado después de primera dosis de SKr. **C.** Radiografía de tórax al término del tratamiento con SKr intrapleural.

Tercer caso

Paciente femenina de dos años de edad, que ingresó en la unidad de cuidados intermedios, con historia de cuadro respiratorio de nueve días de evolución, dado por rinorrea, tos húmeda, fiebre y anorexia, con el diagnóstico de NAC derecha. A las 48 horas evolucionó desfavorablemente, con incremento de la disnea, por lo cual se trasladó a la UTIP. Se recibió con frecuencia respiratoria de 52 respiraciones por minuto, murmullo vesicular disminuido en todo el hemitórax derecho. Ruidos cardíacos taquicárdicos, no soplos. Frecuencia cardíaca: 150 latidos por minuto, pulsos periféricos presentes, gradiente térmico distal.

El hemograma arrojó: hematocrito: 31,5 %, leucograma con un recuento de 13 leucocitos $\times 10^9/L$ (neutrófilos 84 %, linfocitos 26 %, monocitos 2 %, células linfomonocitarias 8 %) con granulaciones tóxicas. Proteínas totales: 60 g/L albúmina: 29 g/L, conteo de plaquetas de $250 \times 10^9/L$, tiempo de coagulación 8 minutos, tiempo de sangrado $1 \frac{1}{2}$ minuto, tiempo de protrombina: 18 segundos (control 15 segundos), tiempo de trombolastina con Kaolín: 40 segundos.

Radiografía de tórax anteroposterior con radiopacidad extensa que abarcaba todo el campo pulmonar derecho. La ecografía torácica mostró derrame pleural derecho de moderada cuantía, multitabicado con grandes bolsones, uno posterior de 71 x 34 mm y otro anterior de 32 x 25 mm; se visualizaron múltiples elementos de fibrina y gruesos tabiques (Fig. 3). Se diagnosticó NAC derecha extensa complicada con DPPCC y sepsis. Recibió terapia antimicrobiana con cefotaxima 200 mg/kg/día y vancomicina 60 mg/kg/día por vía endovenosa. Se realizó punción pleural y se obtuvo líquido turbio; en el estudio citoquímico, leucocitos: $1900 \times 10^9/L$, proteínas: 1,7 g/L, glucosa: 0,6 mmol/L, LDH: 1991 U/L, con test de Gram sin presencia de gérmenes. Se colocó pleurotomía mínima baja derecha a nivel de la línea axilar media conectada a aspiración continua

con sistema de drenaje torácico cerrado; drenó solamente 20 mL de líquido pleural turbio con esfacelos.

Se realizó fibrinólisis intrapleural con SKr diariamente, durante tres días, con débito de 150, 130 y 230 ml de líquido purulento con esfacelos y fibrina. Después de la 3ra. dosis de SKr presentó evolución clínica, radiológica y ecográfica favorable, control del proceso infeccioso, se retiró oxigenoterapia, no drenaje de líquido a través de sonda pleural, reexpansión pulmonar (Fig. 3). Se retiró sonda pleural al 6to. día y se trasladó a la UCIM. No necesidad de tratamiento quirúrgico, no complicaciones, no eventos adversos.



Fig. 3 - A. Radiografía de tórax anteroposterior donde se observa radiopacidad total de hemitórax derecho. **B.** Ecografía torácica que muestra derrame pleural con gruesos tabiques de fibrina. **C.** Radiografía de tórax al término del tratamiento con SKr intrapleural.

Tratamiento con SKr intrapleural (Heberkinasa[®], CIGB, La Habana, Cuba)

Una vez otorgado y firmado por los padres el consentimiento informado, se instilaron 200 000 UI de SKr en 2 ml, diluidos en 48 ml de solución salina al 0,9 %. Previo a la fibrinólisis se administró, hidrocortisona (10 mg/kg intravenoso, 30 minutos antes del procedimiento) y bupivacaína 0,5 % por vía intrapleural (1 mg/Kg), completando hasta 20 ml con cloruro de sodio al 0,9 %. Se mantuvo la sonda pleural pinzada durante cuatro horas y se realizaron cambios posturales cada 30 minutos. Al término, se conectó al sistema de drenaje torácico cerrado con aspiración continua y se cuantificó el débito. El tratamiento es diario, entre 3-5 días.

Discusión

El derrame pleural paraneumónico se define como una colección de líquido que aparece en el espacio pleural en relación con una neumonía (lo más frecuente), abscesos pulmonares o

bronquiectasias. Clásicamente pasa por tres estadios: fase exudativa, fase fibrinopurulenta y fase organizativa. La mayoría de dichos derrames están en el estadio I o exudativo y se resuelven con tratamiento antibiótico con o sin drenaje simple. Sin embargo, cuando la infección progresa, se deposita material fibrino-purulento formando tabiques (estadio II o fibrino-purulento) y puede aparecer una capa gruesa de fibrina sobre la pleura tanto visceral como parietal que dificulta la expansión del pulmón (estadio III u organizado).^(5,6,8,21)

La utilización de fibrinólisis intrapleural para el tratamiento de los derrames pleurales fue descrita por primera vez por *Trillett y Sherry* en 1949.⁽²²⁾ El tratamiento fibrinolítico con estreptoquinasa, intenta contrarrestar la tendencia a la tabicación de todo derrame paraneumónico complicado al realizar un desbridamiento enzimático de los septos de fibrina y facilitar el drenaje por el tubo de toracostomía, con el propósito de evitar procedimientos más invasivos y potencialmente peligrosos para el paciente. Dicho tratamiento combate dos de los principales motivos del fracaso del drenaje pleural: el aumento de la viscosidad del líquido y su tabicación. En la fisiopatología del empiema se implica el aumento de la actividad procoagulante y la inhibición de la fibrinólisis (aumento de los inhibidores de los activadores del plasminógeno), de este modo, el uso de agentes fibrinolíticos intrapleurales a través del tubo de toracostomía contribuye a equilibrar la homeostasis fibrinolítica. La posibilidad de mejorar el drenaje torácico mediante la administración local de agentes fibrinolíticos a través de los tubos de toracostomía como alternativa a la cirugía tiene el atractivo de ser una técnica menos cruenta, más rápida, sencilla y económica.^(6,9,23,24,25)

Luego del implemento de esta técnica se aprecia en el mundo una disminución de las cirugías de 30-40 % a 10-7 %, con una resolución más rápida de la enfermedad, que se demuestra por una disminución en la duración del drenaje de tórax y de la estadía en la UTIP y hospitalaria global, con la consiguiente reducción de los costos asistenciales directos. Se destacan como ventajas adicionales del procedimiento su sencillez, que permite su realización en sala general por un equipo previamente entrenado, no requiere cuidados especiales y no interfiere con la actividad del niño ni con su alimentación, tampoco se ha informado eventos adversos graves con la administración intrapleural de fibrinolíticos.^(6,26,27,28) Con ningún fibrinolítico se ha visto ningún efecto sobre la coagulación sanguínea, tras la fibrinólisis intrapleural no existe activación sistémica.^(10,11) Pueden producir anafilaxia,^(8,29) fiebre, sangrado transitorio y dolor torácico con su administración, por lo que se recomienda administrarlos con un anestésico local.^(6,10,29)

En los tres pacientes presentados, se realizó evaluación hematológica previa a la administración de la SKr intrapleural, se utilizó bupivacaína intrapleural, previo a la fibrinólisis intrapleural. Ninguno presentó evento adverso relacionado con la administración de la SKr intrapleural.

En el mundo existen protocolos de instilación intrapleural de fibrinolíticos para el tratamiento de los niños con empiema paraneumónico complicado como alternativa al tratamiento quirúrgico, con varios protocolos de tratamiento con estreptoquinasa y otros fibrinolíticos como la uroquinasa y activador tisular del plasminógeno.^(9,24,25,26)

En el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana, Cuba, se obtuvo en el año 1990 la SKr, agente fibrinolítico, evaluada en varios ensayos clínicos en pacientes con infarto agudo del miocardio, cuyos resultados de eficacia permitieron su Registro Sanitario en Cuba hace más de dos décadas.^(30,31) En el país se han realizado publicaciones aisladas de casos con derrame pleural paraneumónico complicado tratados con fibrinólisis intrapleural en niños⁽⁴⁾ y un caso de una embarazada donde se utilizó SKr intrapleural de manera eficaz y segura.⁽¹⁸⁾

Los casos presentados en este trabajo tienen la particularidad de formar parte del ensayo clínico: “Utilización de estreptoquinasa recombinante en el derrame pleural paraneumónico complicado complejo en niños. Estudio DENIS”, que se ejecuta en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Pediátrico Provincial de Camagüey “Dr. Eduardo Agramonte Piña”, publicado en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (registro primario de la OMS; <http://registroclinico.sld.cu/>; RPCEC00000292).

La selección del antibiótico se realiza teniendo en cuenta el origen comunitario del derrame pleural; el uso de antibiótico empírico va encaminado a cubrir el *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, gérmenes más frecuentes, incluyendo cobertura para anaerobios y se modifica según resultados de cultivos. Ante sospecha de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente o *Streptococcus pneumoniae* resistente a cefalosporinas en pacientes con neumonía grave complicada, debe añadirse vancomicina.^(4,5,6,9,32) El primer caso expuesto presentó crecimiento de *Pseudomona* en el cultivo del líquido pleural, que es un germen infrecuente en las infecciones procedentes de la comunidad; al recibir el resultado del cultivo con antibiograma la paciente presentaba una evolución clínica favorable, con control del proceso infeccioso, por lo cual se mantuvo igual conducta antimicrobiana. Los cultivos de líquido pleural y hemocultivos de los otros dos casos presentados resultaron sin crecimiento.

Se concluye que la administración intrapleural de la SKr en pacientes pediátricos graves con DPPCC y empiema, resulta un método eficaz y seguro en la evacuación del foco séptico pleural, lo que favorece el control de la infección, sin aparición de complicaciones. No se produjo ningún evento adverso relacionado con la administración de la estreptoquinasa recombinante intrapleural.

Referencias bibliográficas

1. Fletcher MA, Schmitt HJ, Syrochkina M, Sylvester G. Pneumococcal empyema and complicated pneumonias: Global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(6):879-910.

2. Taranto M, Muiño AE, Gutiérrez MV, Di Rado R, Ghiglione P. Uso de fibrinolíticos en el espacio pleural en pacientes críticos como alternativa al tratamiento quirúrgico. Reporte de dos casos. Rev tórax. 2018;32:21-2.
3. Abreu SG, Fuentes FG, Domínguez ChI, Portuondo LM, Pérez OM, Toraño PG. 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>
4. Sánchez IC, Ramos CL, Reyes LM, Barreiro PB, Cantillo GH, Martínez SI. 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>
5. Ministerio de Salud Pública. Consenso Nacional para el Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en Pediatría. Grupo Nacional de Pediatría. Grupo Nacional de Infectología. Comisión Nacional de Infecciones Respiratorias Agudas. La Habana: Sociedad Cubana de Pediatría; 2013 [acceso 11/11/2018]. Disponible en: <https://files.sld.cu/pediatricoch/files/2020/04/CONSENSO-NAC.pdf>
6. Comité de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Consenso SLIPE sobre Neumonía Adquirida en la Comunidad. Rev Enfermedades Infecciosas Pediatr. 2010;24(94):1-23.
7. Rodríguez OY, Hodelin TA. 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>
8. Glenna B, Lossef SV. Pleuritis, derrame pleural y empiema. En: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme III JW, Behrman RE, editores. Nelson Tratado de Pediatría. 20ma ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p.2231.
9. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Evidencias y recomendaciones. Actualización. CENETEC. 2016 [acceso 19/01/2019]. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
10. Andrés MA, Asencio CO, Pérez PG. Complicaciones de la neumonía adquirida en la comunidad: derrame pleural, neumonía necrotizante, absceso pulmonar, pnoneumotórax. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2017 [acceso 30/12/2019];1:127-46. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/09_complicaciones_neumonia_adquirida_0.pdf
11. Asencio CO, Moreno GA, Bosque GM. Derrame pleural paraneumónico. Guía diagnóstico-terapéutica. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [acceso 13/01/2020]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/2_5.pdf
12. Nie W, Liu Y, Ye J. Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating pleural empyema and parapneumonic effusion: a meta-analysis. Clin Respir J. 2014;8(3):281-91.
13. Knebel R, Fraga JC, Amantea SL, Santis IP. Videothoracoscopic surgery before and after chest tube drainage for children with complicated parapneumonic effusion. J Pediatr (Rio J). 2018

- [acceso 18/10/2020];94(2):140-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755716301632?via%3Dihub>
14. Castelló GM, Hernández ME, Arbolay RC, Loret de Mola PE, Rodríguez AY. Eficacia de la cirugía video toracoscópica en el tratamiento del derrame pleural paraneumónico complicado en niños. AMC. 2018 [acceso 03/03/2020];22(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552018000200005
15. Brines SJ. Enfermedades de la pleura. En: Cruz HM, Jiménez GF, editores. Nuevo Tratado de Pediatría. 10ma. edición. Barcelona: Oceano/Ergon; 2015 [acceso 11/04/2020]:1497. Disponible en: <https://booksmedicos.org/nuevo-tratado-de-pediatria-m-cruz/>
16. García MR, Vera SM, Cabrera CE, Piñel JL. Manejo del paciente con derrame pleural. Neumosur. 2016 [acceso 22/10/2020]: p. 301-311. Disponible en: https://www.neumosur.net/files/publicaciones/ebook/26-DERRAME_PLEURAL-Neumologia-3_ed.pdf
17. Ferreira L, San José M, Valdés L. Manejo del derrame pleural paraneumónico en adultos. Arch Bronconeumol. 2015 [acceso 10/11/2018];51(12):611-66. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-manejo-del-derrame-pleural-para...>
18. García RM, Martínez PY, Morales RR, Ramírez RE, Benavides MA, Chávez ChM. Uso de estreptoquinasa recombinante intrapleural en una embarazada con empiema pleural. AMC. 2018 [acceso 03/11/2019];22(5):767-80. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v22n5/1025-0255-amc-22-05-767.pdf>
19. Hernández L, Marrero, MA. Estreptoquinasa: a propósito de un agente trombolítico. Biotecnología Aplicada 2005 [acceso 09/05/2020];22:182-190. Disponible en: <https://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2005/22/3/BA002203RV182-190.pdf>
20. Loret de Mola BY, Muzio GV, 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>
21. Recuero Díaz JL. Valoración del derrame pleural. Med Respirat 2017 [acceso 17/12/2019];10(1):47-64. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=45608>
22. León MD, García BS. Fibrinólisis Intrapleural: Indicaciones y Procedimientos. Neumosur. 2006;18(2): 103-8.
23. Faber DL, Best LA, Orlovsky M, Lapidot M, Nir RR, Kremer R. Streptokinase fibrinolysis protocol: The advantages of a non-operative treatment for stage II pediatric empyema patients. Isr Med Assoc J. 2012;14(3):157-61.
24. Bousquet JR, Bousquet JA, Granado A, Salazar A, Rodríguez B, Caballero R. Eficacia y Seguridad de la Estreptoquinasa Intrapleural en Derrame Pleural Complicado y Empiema Pleural. Estudio Multicéntrico. Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de León. 2007;38(Suppl 1):1-7.
25. 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 13/05/2020];28(7): Disponible en: <http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/9364>.

26. Giachetto G, Arana M, Andruskevicius M, Garat MC, Catalina M, Giannini G, *et al.* Eficacia y seguridad de la instilación precoz de estreptoquinasa intrapleural en el tratamiento del empiema paraneumónico complicado en niños. *Rev Méd Urug.* 2009 [acceso 28/03/2017];25(3). Disponible en: www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688
27. Van-Loo A, Selvadurai H, Cooper P, van-Asperen P, Fitzgerald DA. Intrapleural urokinase versus surgical management of childhood empyema. *J Paediatr Child Health.* 2014;50(10):823-6.
28. Villena GV, Cases VE, Fernández VA, De Pablo GA, Pérez RE, Porcel PJ, *et al.* Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(6):235-49. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-normativa-sobre-el-diagnostico-tratamiento-articulo-S0300289614000672>
29. Serrano A, De Lama F. Derrame pleural en el niño. En: Casado Flores J, Serrano González A, organizadores. Curso on -line de Urgencias y tratamiento del niño grave. Salud Dig Formación. Madrid: Curso on-line; 2017. p. 407- 15.
30. TERIMA Group. Multicenter, randomised, comparative study of recombinant vs. natural streptokinases in acute myocardial infarct. *Thromb Haemost.* 1999;82(6):1605-9.
31. TERIMA Group of Investigator, TERIMA-2. National extension of thrombolytic treatment with recombinant streptokinase in acute myocardial infarct in Cuba. *Thromb Haemost.* 2000;84(6):949-54.
32. Bradley JS, Nelson JD. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy.* 25th edition. EE. UU.: American Academy of Pediatrics; 2019 [acceso 18/10/2020]. Disponible en: https://bibop.ocg.msf.org/docs/10/L010PEDX12E-P_Nelsons-Pediatric-Antimicrobial-Therapy_2019.pdf

Conflictos de intereses

Verena L. Muzio González y Francisco Hernández-Bernal son investigadores del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba, donde se produce SKr. Los autores restantes no tienen conflicto de intereses. Ninguno de los autores ha recibido honorarios o pagos por presentaciones orales o de otra índole.

Contribución de los autores

Yanet de los Ángeles Loret de Mola Bueno: investigadora clínico principal; participó en la conceptualización, diseño del estudio, participó en la búsqueda y selección bibliográfica, atención a los pacientes, en la redacción del documento; participó en la interpretación de los resultados y escritura del artículo.

Odila Quiros Viqueira: asesoría en la atención de los pacientes, interpretación de los resultados y revisión científica del artículo.

Verena Lucila Muzio González: participó en el diseño del artículo, en la búsqueda bibliográfica y en el proceso de revisión y aprobación de la versión definitiva.

Francisco Hernández-Bernal: participó en el diseño y elaboración del artículo, en la búsqueda y selección bibliográfica, en la redacción del documento y en la revisión crítica de la versión definitiva.