

NEUMONÍA COMPLICADA CON DERRAME PLEURAL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL DE NIÑOS “JM DE LOS RÍOS”.

Diana López (1), Marifranzy Salazar (2),
Irismar Del Moral (2), Lisbeth Aurenty. (1)

Recibido: 06-06-2016
Aceptado: 10-09-2016

RESUMEN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las infecciones bacterianas más comunes en la infancia y la causa más frecuentes de derrame pleural en niños. **OBJETIVOS:** describir las características epidemiológicas y microbiológicas de las neumonías complicadas con derrame pleural en pacientes ingresados en el Hospital de Niños JM de los Ríos (HNJMR). **MÉTODOS:** estudio descriptivo, transversal, retrospectivo. Población estudiada: pacientes de 1 mes hasta 18 años ingresados con diagnóstico de neumonía complicada con derrame pleural durante el periodo enero 2013 – diciembre 2015 en el HNJMR, Caracas-Venezuela. Datos recolectados a través de revisión de historias médicas y plasmadas en formato preestablecido. Análisis de datos a través de medidas de tendencia central. **RESULTADOS:** se reportaron 580 neumonías, 28 presentaron derrame pleural (4,8%). La mortalidad general por neumonía fue 4,5% (26/580). De los 28 casos, 82,1% (23/28) eran menores de 5 años. 53,6% (15/28) masculinos. 78,6% (22/28) eran previamente sanos. 89,3% (25/28) había recibido parcial o completamente las dosis contra Haemophilus influenzae tipo B (HiB) y 21,4% (6/28) contra Streptococcus pneumoniae. Se logró identificar etiología bacteriana en 60,7% (17/28): 8 *Streptococcus pneumoniae*, 4 *Staphylococcus aureus*, 1 Mycobacterium tuberculosis, 3 diplococos gram positivos (probable *Streptococcus pneumoniae*), uno fue reportado como bacterias visibles (sin caracterización al gram). Todos los *Staphylococcus aureus* fueron resistentes a meticilina. Evolución tórpida en 14,3%(4/28) de los casos. **CONCLUSIONES:** El derrame pleural continúa siendo una complicación importante de las neumonías en niños. *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo el agente más frecuente. Alta resistencia de *S. aureus* a meticilina.

Palabras clave: neumonía en pediatría, derrame pleural, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

SUMMARY

Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most common childhood bacterial infections and the most frequent cause of children pleural effusion. **OBJECTIVES:** To describe the epidemiological and microbiological features of complicated pneumonia with pleural effusion in patients admitted to Children's Hospital JM de los Rios (HNJMR). **METHODS:** Descriptive and transversal, retrospective study. The study population included patients aged 1 month to 18 years, who were admitted with the diagnosis of pneumonia complicated by pleural effusion during the period January 2013 – December 2015 in HNJMR, Caracas-Venezuela. Data was collected by medical records review. Statistical analysis was performed by central tendency measures, Chi square and Fisher test. **RESULTS:** 580 pneumonias were reported, 28 had pleural effusion (4,8%). Overall mortality from pneumonia was 4, 5% (26/580). 82,1% (23/28) were under 5 years. 53,6% (15/28) were male. 7,6% (22/28) were previously healthy. 89,3% (25/28) had received partial or complete doses against Haemophilus influenzae type B and 21,4% (6/28) against *Streptococcus pneumoniae*. It was possible to identify bacterial etiology in 60,7% (17/28): eight *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* 4 and 1 case of Mycobacterium tuberculosis, 3 gram positive diplococci (likely *Streptococcus pneumoniae*); one was reported as visible but without characterization bacteria to gram. All *Staphylococcus aureus* were methicillin-resistant. 14,3% (4/28) had torpid evolution. **CONCLUSIONS:** Pleural effusion remains an important complication of pneumonia in children. *Streptococcus pneumoniae* remains the most common agent. *S. aureus* was highly resistant to methicillin.

Keywords: pediatric pneumonia, pleural effusion, *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), es una de las infecciones bacterianas más comunes en la infancia (1,2). Es una de las causas más frecuentes de derrame pleural en los niños. Aproximadamente 40% de las neumonías que precisan hospitalización en niños presentan derrame pleural y 0,6 - 2% de las neumonías se complican con empiema (3,4). El empiema es una complicación grave caracterizada por pus y bacterias en el espacio pleural que puede progresar a necrosis, cavitación, o fístulas en la cavidad torácica (5,6).

Las causas de NAC complicadas en pediatría generalmente tienen relación con la edad, porque ese es el mejor predictor disponible, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) y Haemophilus influenzae tipo B (HiB) han sido caracterizadas como dos bacterias predominantemente responsables de los casos de neumonía en niños (7-12). Se han reportado modificaciones en cuanto a serotipos de Streptococcus pneumoniae y descenso en los casos de neumonía y neumonía bacteriémica en la mayoría de las regiones donde se ha implementado la vacunación contra este microorganismo con las vacunas conjugadas disponibles (13,14). En Venezuela se incluyó dicha vacuna (Vacuna conjugada contra neumococo de 13 serotipos) en el programa ampliado de inmunizaciones desde junio de 2014 a la cohorte de niños menores de un año.

Otro agente implicado, especialmente en las neumonías asociadas a efusión, es *Staphylococcus aureus* cuya sensibilidad a los betalactámicos ha tenido interesantes variaciones en los últimos años (7,8). En muchos casos no se logra identi-

- (1) Infectólogo Pediatra. Adjunto Comisión de Infecciones Hospital de Niños “JM de los Ríos.
- (2) Residente de Infectología Pediátrica. Hospital de Niños “JM de los Ríos”.

Autor Corresponsal: Dra. Diana López Castañeda
Telf: 0414-2841419 / Correo: dianlopez29@gmail.com

car una etiología específica, lo que puede conducir a intervenciones inadecuadas, incluyendo un tratamiento excesivo con antibióticos (9). A su vez se ha descrito aumento de la incidencia global de las neumonías complicadas (2-4,10,15).

Actualmente desconocemos cual es la tendencia en nuestro país de esta situación, por lo que nos planteamos desarrollar un estudio que investigue las características de las neumonías complicadas con derrame pleural en el Hospital de Niños JM de los ríos (HNJMR) en Caracas, Venezuela para conocer el comportamiento epidemiológico y microbiológico de las mismas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo que incluyó todos los pacientes pediátricos con edades comprendidas desde 1 mes hasta los 18 años de edad, de ambos sexos, que ingresaron con el diagnóstico de neumonía complicada con derrame pleural durante el periodo enero 2013 - diciembre 2015 en el HNJMR, Caracas-Venezuela. La recolección de datos se llevó a cabo mediante la revisión de historias médicas. Se excluyeron todos aquellos pacientes en los que el derrame se debió a otras causas diferentes a neumonía, así como aquellos cuya infección no hubiese sido adquirida en la comunidad.

Los datos fueron tomados por observación directa y dirigida mediante la revisión de historias médicas y plasmados en un formato preestablecido que incluía: datos demográficos: edad, sexo, año de diagnóstico de la enfermedad, datos clínicos: presencia de exudado o trasudado, realización de drenaje, duración de la toracostomía, esquema de tratamiento y duración del mismo, realización de cirugía, etiología, sensibilidad de los microorganismos y en que tejidos fueron aislados, presencia de inmunizaciones para HiB y *S. pneumoniae*, número de dosis, factores de riesgo, evolución, otras complicaciones como infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS).

Para la discriminación de exudado o trasudado se utilizaron los criterios de Richard Light, descritos en el año de 1972 que incluyen: Exudado: Proteínas ≥ 3 g/dL, cociente proteínas pleurales/ proteínas séricas $> 0,5$, LDH > 200 UI/L, cociente LDH pleural/ sérica $\geq 0,6$, pH $< 7,3$, glucosa < 60 mg/dL, colesterol > 60 mg/dl, leucocitos $> 1.000/mm^3$, coloración de Gram y/o cultivo positivo. Trasudado: Proteínas < 3 g/dL, cociente proteínas pleurales/ proteínas séricas $\leq 0,5$, LDH < 200 UI/L, cociente ldh pleural/ sérica $< 0,6$, ph $\geq 7,3$, glucosa > 60 mg/dl, colesterol < 60 mg/dl, leucocitos $< 1.000/mm^3$ (16).

Procesamiento de datos: los datos obtenidos se almacenaron en una base informatizada y posteriormente se analizaron mediante el programa estadístico informático SPSS versión 18.0, utilizando medi-

das de tendencia central para la presentación de los resultados.

Características del Hospital: El HNJMR es un hospital pediátrico tipo IV que sirve como centro de referencia nacional por contar con una amplia gama de subespecialidades pediátricas. Cuenta con 183 camas y el promedio anual de egresos es de 5000 pacientes/año.

RESULTADOS

Durante los años de estudio se reportaron un total de 6339 ingresos por patología médica al Hospital JM de los Ríos de los cuales 580 fueron neumonías, y de estos 28 presentaron como complicación derrame pleural, representando el 4,8% de los casos.

Al calcular la prevalencia de neumonías por año se encontró que la variación fue 9,6% (202/2104), 10,7% (243/2271) y 6,9% (135/1956), y en el caso de la presencia de derrame pleural 3,5% (7/202), 5,3% (13/243) y 5,9% (8/135) para los años 2013, 2014 y 2015 respectivamente.

La mortalidad general por neumonía fue de 4,5% (26/580), y al analizar por año se encontró en 2013 1,4% (3/202), para 2014 a 5,8% (14/243), mientras que en el 2015 fue 6,7% (9/135).

De los 28 casos estudiados encontramos que 28,6% (8/28) eran menores de un año, y 82,1% (23/28) menores de 5 años. 53,6% (15/28) eran del sexo masculino. Solo 6 pacientes tenían alguna enfermedad de base, entre ellos 2 pacientes con cardiopatía congénita (ambos con foramen oval permeable), 1 paciente con distrofia muscular, 1 con obesidad mórbida, 1 con hipotiroidismo congénito y 1 con autismo. Por tanto 78,6% (22/28) de los pacientes no padecía enfermedad de base alguna.

El cumplimiento de vacunas previo al evento fue variable: 64,3 % de los pacientes (18/28) tenían un esquema adecuado para la edad contra *Haemophilus influenzae* tipo B, 25% (7/28) tenían al menos una o más dosis, pero incompletas para la edad, lo que significa que 89,3% (25/28) de los pacientes había recibido el esquema contra dicho patógeno en forma parcial o completa. En el caso de la vacuna contra *Streptococcus pneumoniae*, 7,1% (2/28) tenían un esquema adecuado para la edad; 14,3% (4/28) tenían al menos una o más dosis pero incompletas para la edad, es decir, solo 21,4% (6/28) de los pacientes recibió el esquema de inmunización contra dicho patógeno de manera parcial o completa.

Tabla 1. Variación anual de la vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo B y *Streptococcus pneumoniae*

	2013	2014	2015	Total
PCV 13 Esquema adecuado	14,3% (1/7)	0% (0/13)	12,5% (1/8)	7,1% (2/28)
PCV 13 alguna dosis	28,6% (2/7)	33,3% (1/13)	12,5% (1/8)	14,3% (4/28)
PCV 13 ninguna dosis	57,1% (4/7)	92,3% (12/13)	75% (6/8)	78,6% (22/28)
HiB Esquema adecuado	71,4% (5/7)	69,2% (9/13)	50% (4/8)	64,3% (18/28)
HiB alguna dosis	28,6% (2/7)	15,4% (2/13)	37,5% (3/8)	25% (7/28)
HiB ninguna dosis	0% (0/7)	15,4% (2/13)	12,5% (7/8)	10,7 (25/28)

Fuente: Hospital JM de los Ríos, Enero 2013-Diciembre 2015

En relación a la evaluación microbiológica encontramos que se logró identificar la etiología bacteriana en 60,7% (17/28) de los casos. En tres casos se identificaron diplococos gram positivos que luego no fueron viables al momento de realizar el cultivo, pero se presume que se trataban de *Streptococcus pneumoniae*; uno fue reportado como bacteria visible pero sin caracterización al gram. En los 13 restantes se identificaron 8 *Streptococcus pneumoniae*, 4 *Staphylococcus aureus* y 1 caso de *Mycobacterium tuberculosis*. (Tabla 2)

Tabla 2. Microorganismos aislados como causales de derrame pleural en los pacientes evaluados

Microorganismo	N	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	28,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	14,3
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	3,6
Diplococos gram positivos (probable <i>S. pneumoniae</i>)	3	10,7
Bacteria al fresco (sin identificación posterior)	1	3,6
No identificada	11	39,2
Total	28	100

Fuente: Hospital JM de los Ríos, Enero 2013-Diciembre 2015

La sensibilidad de los *Streptococcus pneumoniae* aislados se probó para penicilina (con disco de Oxacilina por método de difusión) en 5 casos, encontrando que 3 fueron resistentes y 2 sensibles. En ningún caso se realizó método de concentración. En el caso de *Staphylococcus aureus* todos los casos fueron resistentes a metilina (4/4). La sensibilidad para clindamicina se probó en 3 de los casos, encontrando 2 resistentes. Para Trimetropin Sulfametoxazol solo probaron 2 casos, siendo 1 sensible y 1 resistente.

La evolución de los pacientes fue tórpida en 14,3% (4/28), dada por desarrollo de fistulas broncopleurales en 3 de los casos y muerte en 1 paciente.

DISCUSIÓN

La NAC es la causa principal de la mortalidad infantil en el mundo. Se estima que es responsable de 1,2 millones de muertes anuales en niños menores de 5 años de edad, lo que representa el 18% de todas las muertes a esta edad, el 99% de ellas en países en desarrollo. También se ha descrito en los últimos 10-15 años el aumento de la incidencia de neumonías complicadas, bien sea como derrame pleural o como neumonía necrotizante (9,17,18).

La mortalidad global por neumonía en este estudio reveló que 1 de cada 20 pacientes fallece por dicha causa (5,2%), una tasa de mortalidad más baja que la descrita en Río de Janeiro (Brasil) en el año 2011 que se reportó en 5,8% y comparable con reportes de otros estudios recientes de países de bajos ingresos que reportaron tasas que van desde 5,8% a 8,2% (19-23). Numerosos factores dependientes del huésped y ambientales se han asociado con una mayor incidencia y mortalidad de la NAC en diversos estudios (12). En el presen-

te trabajo no fueron evaluados los factores de riesgos asociados a neumonías y a la mortalidad. Aunque los predictores de mortalidad han sido estudiados en países desarrollados, estos resultados no pueden ser extrapolados a los países en desarrollo debido a diferencias en los recursos, etiología y tratamientos disponibles. Muy pocos estudios han evaluado los factores predictores de mortalidad en niños con neumonía en los países en desarrollo; trabajos realizados en Nigeria e India han determinado que los factores más frecuentes asociados a mortalidad en lactantes con neumonía fueron: retraso en el traslado al hospital de referencia, vacunación incompleta, malnutrición grave, rechazo de la alimentación, hipoglucemia y malformaciones cardíacas congénitas entre otros (20-24).

Se ha descrito en diversos estudios el aumento de la incidencia global de las neumonías complicadas (2-4,10,15), sin poder concretar una sola causa subyacente. Este hecho se ha relacionado con el curso epidémico de los serotipos de neumococos más agresivos, uso indiscriminado de antibióticos como primera línea de tratamiento en atención primaria ante un niño con patología respiratoria inferior, lo que conlleva a la selección de resistencia antibiótica o a un fenómeno de tolerancia antibiótica (12,25). Por otra parte también se asocia que en los últimos 10 años han emergido y aumentado en forma gradual y consistente en todo el hemisferio occidental las NAC por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente adquirido en la comunidad (SAMR-AC) y las cepas productoras de ciertos factores de virulencia como la leucocidina Pantone-Valentine (PVL por sus siglas en inglés), capaces de conferir mayor gravedad clínica (11,26). En el presente estudio resultó muy relevante que todos los *Staphylococcus aureus* aislados fueron resistentes a metilina, y algunos de ellos también a la clindamicina. A pesar de haber sido pocos los aislamientos encontrados, y conociendo las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos, es sin duda un dato que debe llamar fuertemente nuestra atención, en especial al momento de decidir la terapia empírica inicial de un paciente que ingresa con efusión pleural.

A pesar de existir una tendencia a aumentar la incidencia de derrames pleurales, en la bibliografía consultada no se correlacionan los incrementos de la incidencia de neumonías en la edad pediátrica con el aumento observado en los derrames pleurales paraneumónicos (25,27).

Más de las tres cuartas partes de la población estudiada fueron menores de 5 años, lo que coincide con la literatura revisada que reporta como grupo etario más afectado a los lactantes y preescolares (6,9,11,12,18,26-30); se evidenció discreta predominancia en el sexo masculino, esto en concordancia con diferentes estudios donde el sexo predominante fue el masculino (27,30). Sin embargo en otros estudios reportan predominancia del sexo femenino o similitud de ambos sexos (25,29,31). La mayoría de los pacientes que presentaron derrames pleurales paraneumónicos en este estudio fueron niños previamente sanos, característica similar a la reportada por otros autores latinoamericanos (32,33).

La vacuna conjugada para HiB ha sido muy efectiva y ha disminuido de forma importante (>95 %) la incidencia de la enfermedad invasora por HiB entre los niños vacunados. Adicionalmente se ha ampliado el impacto vacunal a nivel poblacional por el efecto de inmunidad de grupo (rebaño), al disminuir la circulación del HiB en la población (34). Esto podría explicar por qué, a pesar de la baja cobertura vacunal para HiB evidenciada en los pacientes evaluados no se reportaron casos provocados por dicho microorganismo.

La vacuna antineumocócica fue incluida en el Programa Ampliado de Inmunizaciones en Venezuela en el mes de julio del año 2014, especialmente indicada para la cohorte de niños menores de un año de edad. Esto podría explicar por qué solo un quinto de los pacientes incluidos en el estudio había recibido parcial o completamente las dosis según la edad, y todavía no se hayan publicado estudios que reporten la cobertura vacunal y la reducción de la enfermedad después de la implementación de la vacunación antineumocócica conjugada 13V en el país. Estudios realizados en otros países de América Latina, han publicado buenos resultados después de la introducción de la vacuna PCV13 en sus calendarios de vacunación. Ejemplos de ello son Argentina, con una reducción del 41% en los casos de NAC en niños menores de 5 años de edad y Uruguay, donde la hospitalización por neumonía en el grupo de menores de 14 años se ha reducido en un 78% en general, y en un 92% en los casos de neumonías por neumococo (14,35).

Datos reportados en diversas áreas del mundo muestran que los patógenos bacterianos pueden ser aislados en 32-66 % de los niños con NAC. En muchos casos no se logra identificar una etiología específica (3,9). También se relaciona el hecho de que las dos bacterias más frecuentemente aisladas en el empiema pleural en niños son el *S. pneumoniae* y *S. aureus*, todo esto en clara concordancia con los resultados de este estudio, siendo todavía el *Streptococcus pneumoniae* el más importante.

En España en los últimos años, el porcentaje de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina (sensibilidad intermedia o resistencia total) ha aumentado entre un 22,9% a 60,0% (18). Resultados similares se obtuvieron en un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos de Norteamérica donde reportaron que de las 368 cepas aisladas de *S. pneumoniae*, 47 (12,8%) fueron intermedias y 37 (10,1%) eran resistentes a la penicilina (36). Esto a diferencia de un trabajo realizado en Uruguay donde se aisló *S. pneumoniae* en 9 de 14 pacientes y todos eran sensibles a penicilina (32). Así mismo, un estudio realizado en Chile mostró que de 15 pacientes se aisló *S. pneumoniae* en 10 y todos fueron susceptibles a penicilina (33). Los datos encontrados en la presente investigación no permiten llegar a grandes conclusiones al respecto, dado que fueron pocos los aislamientos y en todos los casos en los que se probó sensibilidad a penicilina se hizo por método de difusión, por lo cual no se puede saber si la sensibilidad es intermedia o resistente; de cualquier

manera tres quintas partes de los aislados fueron resistentes a penicilina por este método.

En el caso de *S. aureus*, todos los casos reportados fueron resistentes a meticilina (SARM). Aunque inicialmente fue reconocido como un importante patógeno nosocomial, el SARM es ahora endémico, afectando a individuos sanos (37,38). En los resultados obtenidos se evidencia de forma alarmante el aumento de SARM-AC y que las opciones como clindamicina y TMP/SMX no son cien por ciento útiles en estos casos, de allí la importancia del uso precoz de vancomicina o linezolid (39). En un trabajo sobre SARM-AC realizado en el país se evidenció que las cepas aisladas conservaban sensibilidad a TMP/SMX y clindamicina (40). Es importante resaltar que en la literatura revisada se asocia *S. aureus* productor de PLV con neumonías necrotizantes en niños previamente sanos y a una alta tasa de mortalidad (13,41-43).

Las neumonías en pediatría representan una causa frecuente de hospitalización, siendo el derrame pleural una importante complicación de las mismas, la cual debe ser tratada oportunamente con antibióticos adecuados de acuerdo a la epidemiología local y actualizada de los microorganismos más frecuentes en cada localidad o centro asistencial. En Venezuela existen pocas publicaciones que sirvan de guía en este respecto, por lo que los datos obtenidos en este trabajo aportan una información valiosa que puede servir de orientación para implementar la mejor terapéutica posible. Por otro lado, este trabajo podría constituir una motivación para la realización de estudios futuros que planteen una vigilancia activa de neumonías, tanto desde el punto de vista clínico como microbiológico, con la finalidad de obtener datos que permitan sugerir nuevas y más específicas recomendaciones.

REFERENCIAS

1. Shah S, Hall M, Newland J, Brogan T, Farris R, Williams D et al. Comparative Effectiveness of Pleural Drainage Procedures for the Treatment of Complicated Pneumonia in Childhood. *J Hosp Med* 2011;6(5):256-263
2. Méndez A, García M, Baquero F Del Castillo M. Neumonía adquirida en la comunidad. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/neumonia.pdf> Fecha de consulta: 11/8/2015
3. De la Cruz O, Moreno A Bosque M. Derrame pleural paraneumónico. Guía diagnóstico-terapéutica. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría. 2009. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/2_5.pdf. Fecha de consulta: 11/8/2015
4. Fletcher M, Schmitt H, 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):879-910
5. Sahn S. Diagnosis and Management of Parapneumonic Effusions and Empyema. *CID*. 2007;(45):1480-1486
6. Rosenstengel A, Lee G. Pleural infection-current diagnosis and management. *J Thorac Dis*. 2012; (2):186-193
7. Iroh P. Approach to Common Bacterial Infections: Community-Acquired Pneumonia. *Pediatr Clin N Am*.

- 2013;(60):437-453
8. Levine O, O'Brien K, Knoll M, Murdoch Dm, Feikin D, De Luca A. The Pneumonia Etiology Research for Child Health Project: A 21st Century Childhood Pneumonia Etiology Study. *CID*. 2012;54:93-101
 9. Walliham R, Ramilo O. Community-acquired pneumonia in children: Current challenges and future directions. *J Infect*. 2014;69:S87-S90
 10. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66:ii1-ii23 doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200598. Disponible en: http://thorax.bmj.com/content/66/Suppl_2/ii1.long. Fecha de consulta 3/3/2015
 11. Moreno D, Andrés A, Tagarro A, Escribano A, Figuerola J, García J et al. Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento de los casos complicados y en situaciones especiales. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). *An Pediatr (Barc)*. 2015;(3):217.e1-217.e18. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/linkresolver/neumonía-adquirida-comunidad-tratamiento-los/S1695403314005530/>. Fecha de consulta: 3/3/2015
 12. Andrés A, Moreno D, Alfayate S, Couceiro J, García M, Korta J et al. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc)*. 2012;(3):162.e1-162.e18. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/neumonias_anales_2012.pdf. Fecha de consulta: 5/3/2015
 13. Fernández J, Goecke C, Von Borries C, Tapia N and Santolaya M. Incidencia de egresos por neumonía en niños menores de 24 meses antes y después de la implementación de la vacuna conjugada antineumocócica 10-valente en el Programa Nacional de Inmunizaciones de Chile. *Rev Chil Pediatr*. 2015;86(3):168-172
 14. Tregnaghi M, Saéz-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Pósleman A et al. Efficacy of Pneumococcal Nontypable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) in Young Latin American Children: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. On behalf of the COMPAS Group. *Plos Med*. 2014;11(6):1-18
 15. Byington C, Spencer L, Johnson T, Pavia A, Allen D, Mason E et al. An Epidemiological Investigation of a Sustained High Rate of Pediatric Parapneumonic Empyema: Risk Factors and Microbiological Associations. *CID*. 2002;(34):434-340
 16. Light R, Mcgregor I, Luchsinger P and Ball W. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates of exudates. *Ann inter med*. 1972;(4):507-513
 17. Nair H, Simoes EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JS et al. For the Severe Acute Lower Respiratory Infections Working Group. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013; (381):1380-1390
 18. Moreno D, Andrés A, Tagarro A, Escribano A, Figuerola J, García J et al. Community acquired pneumonia in children: Outpatient treatment and prevention. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83(6):439.e1-439.e7
 19. Ferreira S, Sant'Anna C, Marcha M, Santos M and Ledo A. Lethality by pneumonia and factors associated to death. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):92-97
 20. Ramachandran P, Nedunchelian K, Vengatesan A and Saradha Suresh. Risk Factors for Mortality in Community -Acquired Pneumonia Among Children Aged 1-59 Months Admitted in a Referral Hospital. *Indian Pediatr*. 2012;49:889-895
 21. Ayieko P, Okiro EA, Edwards T, Nyamai, English M. Variations in mortality in children admitted with pneumonia to Kenyan hospitals. *PLoS One*. 2012;(11): e47622.2
 22. Zhang Q, Guo Z, Bai Z and Macdonald N. A 4-year prospective study to determine risk factors for severe community acquired pneumonia in children in southern China. *Pediatr Pulmonol*. 2012; 48: 390-397
 23. Thonnings S, and Ostergaard C. Treatment of *Haemophilus bacteremia* with benzylpenicillin is associated with increased (30-day) mortality. *BMC Infect Dis*.2012;12 p.153
 24. Bokade C, Madhura A and Thakre S. Predictors of mortality in children due to severe and very severe pneumonia. *Niger Med J*. 2015;56(4):287-291
 25. Martínón F, Dosil S, Pérez M, Pardo F, Alvez F, Martínón J. Incremento en la incidencia de empiema neumocócico pediátrico en Galicia. *Pneuma*. 2009;5(3): 115-120
 26. Comité de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) sobre Neumonía adquirida en la comunidad (NAC). *Rev Soc Bol Ped*. 2010;49(3):155-209
 27. Bueno M, Agúndez B, Jimeno S, Echávarri F, Martínez M. ¿Está aumentando la incidencia de derrames pleurales paraneumónicos?. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(2):92-98
 28. Rodríguez J, Calero A, Vega D, Pacheco L. Neumonía complicada adquirida en la comunidad: Resolución de los hallazgos clínicos y radiológicos en niños. *Rev Hab Med* 2015;14(4):438-446
 29. Bénet T, Sylla M, Vanhems P, Sánchez-Picot V, Diallo S, Messaoudi M et al. Etiology and Factors Associated with Pneumonia in Children under 5 Years of Age in Mali: A Prospective Case-Control Study. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145447
 30. Langley J, Kellner J, Solomon N, Robinson J, Le Saux N, McDonald J et al. Empyema associated with community-acquired pneumonia: A Pediatric Investigator's Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infectious Diseases*. 2008. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/129>. Fecha de consulta: 11/8/2015
 31. Marhuenda C, Barceló C, Molino J, Guillén G, Moreno A and Martínez X. Tratamiento del empiema paraneumónico tabicado: ¿videotoroscopia o fibrinolíticos?. *An Pediatr (Barc)*. 2011;(5):307-313
 32. Machado K, Kouyoumdjian G, Algorta G and Pérez C. Neumonía necrotizante en niños hospitalizados en el Hospital Pediátrico-Centro Hospitalario Pereira Rossell en el año 2010. *Arch Pediatr Urug*. 2013;(2):101-110
 33. Lozano J. Complicaciones respiratorias asociadas a neumonía bacteriana. *Rev Neumol Pediatr*. 2007;2 (2):70-75
 34. Comité Asesor de Vacunas. *Haemophilus influenzae* tipo B. Manual de vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría. 2015;27:1-10. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-27>. Fecha de consulta: 11/8/2015
 35. Pérez M, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A, Cedres A et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in a pediatric referral hospital in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:753-933
 36. Tan T, Mason E, Wald E, Barson W, Schutze G, Bradley J et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics*. 2002;110:1-6
 37. Reyes J, Rincón S, Díaz L, Panesso D, Contreras G, Zuurita J

- et al. Dissemination of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), USA300 Sequence Type 8 Lineage in Latin-America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(12):1861–1867
38. Zetola N, Francis J, Nuermberger E, Bishai W. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:275–286
 39. Liu C, Bayer A, Cosgrove S, Daum R, Fridkin S, Gorwitz R et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2011; 1;52(3):285-292
 40. Gil F, Velazco E. Situación actual de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina en los hospitales y en la comunidad. *Rev Fac Farm*. 2010;52(1):18-26
 41. Spencer D, Thomas M. Necrotizing pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev*. 2014;(15)240–245
 42. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet J, Lina G, Bes M et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002;359:753–759
 43. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Lina G, Bes M, Vandenesch F et al. Factors Predicting Mortality in Necrotizing Community-Acquired Pneumonia Caused by *Staphylococcus aureus* Containing Panton-Valentine Leukocidin. *Clin Infect Dis* 2007;45:315–321.