

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

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)[◇]



D. Moreno-Pérez^{a,*}, A. Andrés Martín^b, A. Tagarro García^c, A. Escribano Montaner^d, J. Figuerola Mulet^e, J.J. García García^f, A. Moreno-Galdó^g, C. Rodrigo Gonzalo de Liria^h y J. Saavedra Lozanoⁱ

^a *Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, Grupo de Investigación IBIMA, Departamento de Pediatría y Farmacología, Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, Málaga, España*

^b *Sección de Neumología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología, Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, Sevilla, España*

^c *Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España*

^d *Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Universitat de València, Valencia, España*

^e *Unidad de Neumología y Alergia Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España*

^f *Servicio de Pediatría, Hospital San Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España*

^g *Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

^h *Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Clínica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

ⁱ *Unidad de Infectología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

Recibido el 13 de noviembre de 2014; aceptado el 1 de diciembre de 2014

Disponible en Internet el 22 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Niños;
Neumonía adquirida
en la comunidad;

Resumen Desde hace más de una década, los casos complicados de neumonía adquirida en la comunidad, fundamentalmente con empiema pleural o formas necrosantes, comenzaron a ser más frecuentes en niños, según la amplia documentación procedente de numerosos países. El abordaje terapéutico óptimo de estos casos, tanto desde el punto de vista médico

[◇] Los nombres de los miembros de la sociedad están mencionado en el anexo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dmp.malaga@gmail.com (D. Moreno-Pérez).

Empiema pleural;
Drenaje pleural;
Fibrinolíticos;
Videotoracoscopia;
Enfermedades de
base;
Inmunodeprimidos

KEYWORDS

Children;
Community acquired
pneumonia;
Pleural empyema;
Pleural drainage;
Fibrinolytic therapy;
Video-assisted
thoracoscopy;
Underlying
conditions;
Immunocompromised
patients

(antibióticos, fibrinolíticos) como técnico-quirúrgico, (drenaje pleural, videotoracoscopia) continúa siendo controvertido. En este documento, la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica revisan la evidencia científica y proponen unas pautas consensuadas de tratamiento de estos casos, fundamentalmente para el abordaje del derrame pleural paraneumónico en niños, así como la actuación en situaciones especiales, sobre todo en la cada vez más frecuente población pediátrica con enfermedades de base o inmunodepresión.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Community acquired pneumonia in children: Treatment of complicated cases and risk patients. Consensus statement by the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) and the Spanish Society of Paediatric Chest Diseases (SENP)

Abstract The incidence of community-acquired pneumonia complications has increased during the last decade. According to the records from several countries, empyema and necrotizing pneumonia became more frequent during the last few years. The optimal therapeutic approach for such conditions is still controversial. Both pharmacological management (antimicrobials and fibrinolysis), and surgical management (pleural drainage and video-assisted thoracoscopic surgery), are the subject of continuous assessment. In this paper, the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases and the Spanish Society of Paediatric Chest Diseases have reviewed the available evidence. Consensus treatment guidelines are proposed for complications of community-acquired pneumonia in children, focusing on parapneumonic pleural effusion. Recommendations are also provided for the increasing population of patients with underlying diseases and immunosuppression.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

A finales de los años 90, se apreció un aumento progresivo de los casos complicados de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), fundamentalmente con derrame pleural^{1,2}. Durante la siguiente década continuó su progresión, observándose una incidencia muy llamativa de casos de empiema pleural y formas necrosantes, principalmente de etiología neumocócica en niños mayores de 2 años³⁻⁵. Este cambio epidemiológico tuvo, probablemente, un origen multifactorial, incluido el desplazamiento de cepas neumocócicas en nasofaringe por el efecto de la vacuna antineumocócica 7-valente, aunque esta tendencia ya se apreció antes de su disponibilidad^{1,2}. Esta nueva situación se relacionó, sobre todo, con la emergencia de varios serotipos, neumocócicos, como 1, 3, 5 y 19A³. Sin embargo, este fenómeno parece haberse controlado parcialmente desde la introducción, en el año 2010, de nuevas vacunas antineumocócicas que cubren esos serotipos emergentes, sobre todo la vacuna de 13-serotipos^{6,7}.

A su vez, la etiología por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ha ido aumentando discretamente, incluyendo los resistentes a meticilina (SAMR) y las cepas productoras de ciertos factores de virulencia como la leucocidina Pantón-Valentine (PVL, de sus siglas en inglés), capaces de conferir mayor gravedad clínica, mientras que otras, como

Streptococcus pyogenes (*S. pyogenes*), continúan siendo poco frecuentes⁸.

Este documento de consenso está realizado por las sociedades españolas de Infectología Pediátrica (SEIP) y de Neumología Pediátrica (SENP), y en él se proponen unas pautas de tratamiento en los casos de NAC complicada, así como de actuación en situaciones especiales, completando los documentos previamente publicados en esta misma revista sobre diagnóstico⁸ y tratamiento de los casos no complicados y la prevención de la NAC⁹.

Los criterios de hospitalización de un niño con NAC pueden variar según la práctica asistencial de cada centro hospitalario. Este consenso ofrece unas recomendaciones consensuadas por los autores, apoyadas por guías internacionales^{10,11}, que pueden consultarse en la [tabla 1](#).

Si bien el tratamiento antibiótico de elección ofrece menos dudas, debería individualizarse en pacientes en ciertas situaciones. En casos complicados con derrame pleural, el abordaje terapéutico óptimo, tanto desde el punto de vista médico como técnico-quirúrgico, es más controvertido, por lo que será motivo de análisis.

Tratamiento de soporte

El niño hospitalizado por una NAC, además de la terapia antibiótica, precisa tratamiento de soporte, en parte ya

Tabla 1 Propuesta de criterios de ingreso en planta de hospitalización y en UCIP del niño con neumonía adquirida en la comunidad**Criterios de ingreso en planta de hospitalización***Criterios clínicos*

Aspecto séptico

Afectación del estado general

Taquipnea moderada-grave

Tiraje-uso de musculatura respiratoria accesoria (cualquier grado), supraesternal, intercostal, subcostal; quejido

Apneas

SatO₂ por debajo del 92% de forma mantenida con aire ambiente

Deshidratación y/o trastornos electrolíticos relevantes

Decaimiento-somnolencia

Incapacidad para la alimentación

Imposibilidad para la administración de antibioterapia oral (vómitos, familia incapaz de colaborar en el tratamiento...)

Falta de respuesta al tratamiento empírico oral, correctamente utilizado, tras 48 h del inicio

Criterios radiológicos

Afectación multifocal en NAC de características típicas

Absceso pulmonar

Neumatoceles

Afectación pleural significativa

Patrón intersticial grave

Imágenes radiológicas sospechosas de un microorganismo no habitual

Factores de riesgo a tener en cuenta

< 6-12 meses

Enfermedad de base, incluyendo:

malnutrición

inmunodeficiencia

fibrosis quística

bronquiectasias

displasia broncopulmonar asociada a prematuridad

cardiopatía

nefropatía

diabetes

Ambiente higiénico-social deficiente. Supervisión familiar inadecuada

Criterios de ingreso en cuidados intensivos pediátricos

Shock

Dificultad respiratoria grave o agotamiento respiratorio, a pesar de oxígeno suplementario

Apneas frecuentes

Hipoxemia (SatO₂ ≤ 90%) a pesar de oxigenoterapia con FiO₂ ≥ 0,5Hipercapnia progresiva (pCO₂ ≥ 65-70, capilar o venosa)

Afectación radiológica rápidamente progresiva

Neumotórax

Alteraciones metabólicas graves

Afectación del nivel de consciencia

FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno; pCO₂: presión de dióxido de carbono; SatO₂: saturación de oxígeno; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

expuestos en el consenso previo⁹ y que se completa a continuación.

Monitorización

Pulsioximetría, que podría ser continua. Se debe medir la pCO₂ si existe gravedad, pues la hipercapnia es un signo de fallo respiratorio inminente¹².

Soporte respiratorio

A) *Oxigenoterapia*: con cánulas nasales, mascarilla o carpa, si saturación de oxígeno (SatO₂) basal ≤ 92%, alcanzándose FiO₂ de hasta el 40% con las cánulas o hasta el 50% con mascarillas con efecto Venturi. Si esto es insuficiente, se deben emplear cánulas nasales de alto flujo, o mascarilla con reservorio y oxígeno al 100%, valorándose el ingreso en una unidad de cuidados intensivos en las horas siguientes

Tabla 2 Tratamiento antibiótico del niño hospitalizado con neumonía adquirida en la comunidad de características típicas (con etiología neumocócica sospechada o confirmada), según la existencia de derrame pleural paraneumónico

	Tratamiento antibiótico recomendado
Sin derrame pleural paraneumónico	Opciones igualmente válidas: - Ampicilina iv: 150-200 mg/kg/día, cada 6 h (máximo 12 g/día) - Penicilina G sódica iv: 250.000-300.000 UI/kg/día, cada 4 h (máximo 24 millones UI/día)
Con derrame pleural paraneumónico	Opciones igualmente válidas: - Ampicilina iv: 250-300 mg/kg/día, cada 6 h (máximo 12 g/día) - Penicilina G sódica iv: 300.000-400.000 UI/kg/día, cada 4 h (máximo 24 millones UI/día)

([tabla 1](#)), salvo en casos con limitación del esfuerzo terapéutico.

B) *Asistencia respiratoria*: excepcionalmente, es necesaria la conexión a ventilación mecánica del paciente con NAC. Existe cada vez más evidencia de los beneficios de la ventilación no invasiva¹³.

Abordaje de líquidos y electrolitos

Se deben asegurar las necesidades basales por vía oral, o intravenosa si es necesario. En pacientes con cardiopatía clínicamente significativa puede ser precisa la restricción hídrica (2/3) y emplear diuréticos.

Una tercera parte de los pacientes puede presentar hiponatremia (< 135 mEq/l)¹⁴, que parece relacionarse más con las formas lobares de NAC y con una mayor gravedad^{14,15}. La hiponatremia se atribuye habitualmente a una secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) aunque, en niños hipovolémicos, esta puede ser adecuada. Igualmente, se ha demostrado un aumento de péptido auricular natriurético en niños con NAC y SIADH. Para prevenir el desarrollo de hiponatremia en niños hospitalizados con NAC, se recomienda la administración de líquidos isotónicos.

Fisioterapia respiratoria

Existe escasa información. Se recomienda una postura semiincorporada para facilitar la expansión pulmonar¹⁰.

Nutrición

La malnutrición empeora el pronóstico. Los pacientes con mala tolerancia oral podrían precisar alimentación mediante sonda nasogástrica¹⁰.

Corticoides

En adultos parecen acortar el tiempo de enfermedad¹⁶. En niños, 2 pequeños ensayos clínicos, uno en pacientes con NAC grave y otro en NAC por *Mycoplasma*, los corticoides han demostrado acortar la enfermedad^{17,18}, incluso con megadosis en casos refractarios¹⁹. Actualmente se están desarrollando ensayos clínicos analizando su utilidad en la NAC y en el derrame pleural paraneumónico.

Tratamiento antibiótico

Tratamiento antibiótico en niños hospitalizados sin enfermedad de base

Neumonía adquirida en la comunidad típica de origen neumocócico sospechado o confirmado

La causa más frecuente en las formas típicas continúa siendo *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), que actualmente presenta un perfil de sensibilidad excelente frente a betalactámicos como penicilina, amoxicilina y ampicilina²⁰. Por ello, en niños mayores de 3 meses con NAC de características típicas que precisen hospitalización ([tabla 1](#)), con sospecha o confirmación de la etiología neumocócica, el antibiótico de elección es ampicilina o penicilina G sódica, por vía intravenosa, a dosis altas, dada su excelente tolerancia¹¹. Las 2 opciones son igualmente válidas, aunque la ampicilina presenta la ventaja de precisar menos dosis diarias, así como un ligero menor coste. En la [tabla 2](#) puede consultarse la posología de estos antibióticos.

Esta recomendación se basa fundamentalmente en opiniones de expertos recogidas en guías clínicas. No existen ensayos clínicos que comparen la eficacia de estos antibióticos con otros de más amplio espectro, aunque hay estudios retrospectivos que demuestran resultados superponibles²¹.

El paciente hospitalizado suele presentar buena evolución, pudiéndose pasar a amoxicilina oral tras 24-48 h de permanecer afebril. Se recomienda una duración total del tratamiento de 7-10 días.

Existe un empleo elevado e injustificado de cefalosporinas de tercera generación en niños ingresados con NAC. Así, en un estudio multicéntrico español, se observó que hasta el 34% recibió esta antibioterapia empírica inicialmente²².

Neumonía adquirida en la comunidad típica relacionada con otros patógenos

En la [tabla 3](#) se recogen diferentes situaciones en las que se recomiendan otras pautas antibióticas.

En niños no vacunados frente a *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) tipo b y en niños menores de 6 meses se recomienda amoxicilina-clavulánico, salvo en menores de 3 meses, donde la pauta recomendada es ampicilina-cefotaxima.

En ciertas situaciones, sobre todo en casos graves, se deben tener en cuenta otras bacterias, como *S. aureus* y *S. pyogenes*, pudiendo precisar otras pautas de tratamiento

Tabla 3 Tratamiento antibiótico empírico en casos especiales de neumonía adquirida en la comunidad de características típicas, con o sin derrame pleural paraneumónico (emplear el límite alto de las dosis en caso de derrame pleural)

	Tratamiento antibiótico recomendado
Menores de 6 meses	– Menores de 3 meses: ampicilina iv (200 mg/kg/día, cada 6 h) + cefotaxima iv (200 mg/kg/día, cada 6 h) – De 3 a 6 meses: amoxicilina-ácido clavulánico iv (proporción 10:1): 150 mg/kg/día, cada 6 h
Niños no vacunados frente a <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Opciones: – Amoxicilina-ácido clavulánico iv (proporción 10:1): 150 mg/kg/día, cada 6 h (máximo 2 g cada 6 h) – Cefuroxima iv: 150 mg/kg/día, cada 6-8 h
Sospecha de <i>Streptococcus pyogenes</i> ^a	Penicilina G sódica iv (250.000 UI/kg/día, cada 4 h) + clindamicina iv (30-40 mg/kg/día, cada 6 h)
Sospecha de <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina ^b	Opciones: – Cloxacilina iv (150-200 mg/kg/día, cada 6 h) + cefotaxima iv (200 mg/kg/día, cada 4-6 h) – Amoxicilina-ácido clavulánico iv (proporción 10:1): 150 mg/kg/día, cada 6 h (máximo 2 g cada 6 h) – Cefuroxima iv: 150 mg/kg/día, cada 6-8 h
Absceso pulmonar y neumonía necrosante ^c	Cefotaxima iv (200 mg/kg/día, cada 6 h) + clindamicina iv (30-40 mg/kg/día, cada 6-8 h)
Sospecha de neumonía aspirativa	Amoxicilina-ácido clavulánico (proporción 10:1) iv: 150 mg/kg/día, cada 6 h (máximo 2 g cada 6 h)
Alérgicos a betalactámicos	Alergia, no anafilaxia: cefalosporinas, preferiblemente cefuroxima, oral o iv Anafilaxia: – NAC leve-moderada: levofloxacino o gluco péptidos ^d – NAC grave: gluco péptidos + levofloxacino o macrólidos

^a Situaciones que apoyan la posibilidad de *S. pyogenes*: varicela, antígeno neumocócico en líquido pleural negativo; exantema escarlatiniforme; frotis faríngeo positivo para esta bacteria; estado séptico, mal estado general.

^b Situaciones que apoyan la posibilidad de *S. aureus*: neumonía necrosante y/o neumatoceles; datos microbiológicos, como presentar antígeno neumocócico en líquido pleural negativo, cocos grampositivos sospechosos en líquido pleural, hemocultivo positivo a esta bacteria; infección estafilocócica o de piel o de partes blandas previa; niños menores de 2-3 años con mala evolución con antibioterapia adecuada; estado séptico, mal estado general.

^c Etiología: *S. aureus* (incluido SAMR), *S. pneumoniae*, otros (*S. pyogenes*, *Nocardia* en inmunodeprimidos, gramnegativos (*Haemophilus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*), anaerobios, hongos (*Candida*, *Aspergillus* en inmunodeprimidos).

^d Puede emplearse teicoplanina por vía intramuscular o intravenosa.

antibiótico (tabla 3). Para las formas necrosantes, que ocurren en el 0,8% de las NAC (6% de las NAC hospitalizadas), relacionadas en nuestro medio con *S. aureus* (habitualmente meticilin-sensibles, pero productoras de PVL), seguido de *S. pneumoniae*⁵, se recomienda tratamiento empírico con cefotaxima y clindamicina, al menos durante 14-21 días.

En niños con NAC asociada a infección gripal¹⁰, habitualmente producida por *S. pneumoniae* o, en menor medida, *S. aureus*, *S. pyogenes* y *H. influenzae*^{5,23}, se recomienda el empleo empírico de amoxicilina-clavulánico en vez de amoxicilina o ampicilina.

En una NAC con sospecha de origen bacteriano en un niño con varicela, se recomiendan antibióticos que cubran a *S. pyogenes* y *S. aureus*, como cefuroxima o, en casos más graves, la asociación de penicilina G o cefotaxima junto a clindamicina, fundamentalmente si existe neumonía necrosante y signos de shock tóxico²⁴.

Neumonía adquirida en la comunidad complicada con derrame pleural paraneumónico

Se recomienda emplear los mismos antibióticos (ampicilina o penicilina) que en las NAC sin derrame pleural (tabla 2), salvo excepciones que se recogen en la tabla 3^{10,11}, aunque

a dosis más elevadas para alcanzar concentraciones adecuadas en el espacio pleural²⁵.

Se recomienda pasar a vía oral cuando el paciente lleve 48 h afebril y prolongar la duración del tratamiento entre 2 y 4 semanas, dependiendo del agente causal, aunque en casos muy tópicos o graves, podría ser necesario mantenerlo más días.

Neumonía adquirida en la comunidad atípica

Estos casos, principalmente causados por infecciones virales, sobre todo en menores de 4-5 años, habitualmente no precisan ingreso hospitalario ni antibióticos. En mayores de 4-5 años, donde la etiología por *Mycoplasma pneumoniae* es más frecuente, y en mucha menor medida por *Chlamydia pneumoniae*, se recomienda el empleo de macrólidos por vía oral, y si no es posible, por vía intravenosa¹¹.

Los más empleados son claritromicina y azitromicina, a las mismas dosis por vía oral que por vía intravenosa, siendo azitromicina mejor tolerada¹¹ (véase la tabla 4). Eritromicina está en desuso por sus efectos adversos, incluida la flebotoxicidad con la administración intravenosa, y su complicada posología (cada 6 h, 10-14 días).

Tabla 4 Neumonía adquirida en la comunidad de características atípicas, con etiología confirmada o con alta sospecha de *Mycoplasma* o *Chlamydothyla*. Macrólidos más empleados (mismas dosis por vía oral que por vía intravenosa)

Nombre	Posología	Duración
Azitromicina	10 mg/kg cada 24 h (dosis máxima: 500 mg/día) ^a	3 días
Claritromicina	15 mg/kg/día, cada 12 h (dosis máxima: 1 g/día)	7 días

^a En EE. UU. se utiliza la misma dosis total, pero distribuida a lo largo de 5 días (primer día: 10 mg/kg, con un máximo de 500 mg; entre los días 2 y 5: 5 mg/kg cada 24 h, máximo 250 mg/día), porque es la posología aprobada por la FDA, pero no tiene ninguna ventaja sobre la pauta de 3 días aprobada por la Agencia Europea del medicamento (EMA).

La gripe puede ser tratada con antivirales, no existiendo cepas resistentes a oseltamivir en España. Existen dudas razonables sobre su efectividad en pacientes hospitalizados sin factores de riesgo²⁶, por lo que debe reservarse para pacientes hipoxémicos o graves, sobre todo en aquellos con enfermedad de base relevante.

Neumonía adquirida en la comunidad grave que precisa ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

El espectro etiológico es más amplio: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, entre otros. Este consenso recomienda cefotaxima, a la que podría asociarse un antibiótico con actividad antiestafilocócica como cloxacilina u otros (tabla 5). Debido a la asociación de *S. aureus*, incluyendo SAMR, y gripe, el empleo de clindamicina (o vancomicina, dependiendo de los datos locales de sensibilidad) junto a una cefalosporina (cefuroxima o cefotaxima) sería apropiada.

En adultos, la asociación de un macrólido mejora la supervivencia²⁷, pero no hay datos similares en niños. En un estudio en niños mayores de 5 años, hospitalizados por NAC de gravedad variable, se objetivó menor estancia hospitalaria²⁸.

Tratamiento antibiótico en pacientes con enfermedades de base

Aunque las neumonías que habitualmente presenten estos pacientes son de origen comunitario, estas pueden presentar características especiales: gran variedad de microorganismos potencialmente implicados, coinfecciones frecuentes, amplia diversidad de hallazgos clínicos y gravedad potencial incrementada. Esta situación condiciona más pruebas diagnósticas y tratamientos más agresivos.

Los posibles agentes etiológicos dependen de la enfermedad de base (tabla 6) y de las características de los hallazgos radiográficos. En general, hay que pensar en patógenos habituales, como virus respiratorios y *S. pneumoniae*, pero también en *H. influenzae* no tipificable¹².

En pacientes no gravemente inmunodeprimidos, la mayoría del panel considera adecuado iniciar empíricamente amoxicilina-clavulánico, cefuroxima o cefotaxima, con la posibilidad de añadir un inhibidor de la neuraminidasa (oseltamivir), si se detecta virus de la gripe. En pacientes con mayor grado de inmunodepresión, se debería valorar añadir un macrólido si existen infiltrados pulmonares difusos, e incluso cotrimoxazol, si se sospecha *Pneumocystis*.

Fracaso terapéutico

Se acepta como tal el desarrollo de insuficiencia respiratoria o la persistencia de taquipnea a las 72 h del inicio del cuadro, así como la persistencia de fiebre o afectación del estado general, 48-72 h tras el ingreso¹⁰. Sin embargo, en este último caso, si el paciente mejora y descienden los reactantes de fase aguda, fundamentalmente la proteína C reactiva, probablemente no se trata de un fracaso del tratamiento antibiótico.

Cuando se considere que sí existe un fracaso terapéutico, a las 48-72 h de su inicio, es necesario realizar una evaluación clínica, radiológica y analítica, y revisar las causas más frecuentes (tabla 7)^{10,29}.

Drenaje pleural

Alrededor del 20-40% de niños hospitalizados con NAC presentarán derrame pleural y hasta un 0,6% progresará hacia empiema³⁰.

Aproximadamente, la mitad de casos con derrame pleural paraneumónico se resuelven con tratamiento antibiótico sin precisar medidas invasivas³⁰. La situación clínica (sobre todo la dificultad respiratoria) y el tamaño del derrame son determinantes en la toma de decisiones. En la figura 1, se expone el algoritmo de actuación recomendado ante el derrame pleural paraneumónico.

Siempre que exista un derrame pleural moderado-grande, o dudas de la existencia o tamaño de un derrame pequeño en la radiografía, se debe realizar una ecografía torácica. Se deben especificar la cuantía y las características ecográficas del derrame, así como el punto o puntos óptimos para posible punción, buscando el área de mayor espesor con mejor accesibilidad técnica, que suele estar entre el 5.º y el 7.º espacios intercostal a nivel de línea axilar media-posterior. No se debe realizar punción si el derrame es subpulmonar. La punción de derrames menores de 10 mm no se realiza de forma rutinaria¹¹.

La toracocentesis se realizará en una sala equipada adecuadamente (anestesia, UCIP o quirófano), aunque puede haber otras áreas igualmente equipadas en Urgencias o plantas de hospitalización. Se recomienda que la colocación de un tubo de drenaje pleural se realice en una unidad de cuidados intensivos o en quirófano.

Se debe colocar un tubo pleural si el derrame presenta una o más características de empiema pleural o si ocasiona dificultad respiratoria moderada-grave. Un derrame complicado, con septos, precisa no solo drenaje pleural con un tubo, sino también administración de fibrinolíticos y, si la

Tabla 5 Tratamiento antibiótico recomendado en el niño con neumonía adquirida en la comunidad/derrame pleural grave que precisa ingreso en la UCIP

NAC típica	– Cefotaxima (200-300 mg/kg/día, cada 6 h) + uno de los siguientes ^a – Cloxacilina iv (150-200 mg/kg/día, cada 6 h) o – Clindamicina iv (30-40 mg/kg/día, cada 6-8 h) ^b , o – Vancomicina iv (60 mg/kg/día, cada 6 h) ^c +/- Macrólido iv (eritromicina 40 mg/kg/día cada 6 h, o claritromicina 15 mg/kg/día, cada 12 h; o azitromicina 10 mg/kg/día, cada 24 h)
NAC intersticial	– Cefotaxima (200 mg/kg/día) + macrólido iv (eritromicina, claritromicina o azitromicina) +/- – Cotrimoxazol iv (20 mg de trimetoprima/kg/día, cada 6 h) ^d

h: horas; iv: vía intravenosa; SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

^a Este grupo no ha llegado a un consenso unánime con respecto a la recomendación de añadir un antiestafilocócico de forma habitual en estos casos. Linezolid, actualmente no aprobado en niños, se sitúa en un último escalón.

^b Si necrosante o shock tóxico.

^c Si > 10% de SAMR en la comunidad, infección de piel y partes blandas u osteoarticular.

^d En caso de NAC intersticial grave con sospecha de inmunodepresión.

evolución no es favorable, la realización de una videotora-coscopia (VATS, de sus siglas en inglés).

Se emplean catéteres de tamaño variable. La Asociación Americana de Cirujanos Pediátricos recomienda utilizar catéteres de 12 F³¹. En un reciente estudio multicéntrico español se utilizaron drenajes de 12-14 F³², aunque, en otros estudios, se usan de 8-10 F³³. Catéteres más finos (8-14 F) son tan efectivos como los de mayor tamaño, producen menos dolor y reducen los días de hospitalización³⁴. No se recomienda usar trocares, sino los actuales tubos blandos, de pequeño tamaño, mediante técnica de Seldinger. Está indicado un control radiográfico para comprobar la posición del tubo y descartar neumotórax. El tubo se conecta a un sistema de vaciado con flujo unidireccional, que debe mantenerse siempre por debajo de la altura del tórax del paciente. La indicación de colocar aspiración no está clara, pero parece que mejora la extracción de líquido. Si se realiza, tiene que hacerse con un sello de agua, a una presión de 5-10 cm de agua.

Se aconseja cerrar el drenaje durante una hora cuando alcanza una cantidad de 10 ml/kg. En niños mayores o adolescentes, se recomienda no drenar más de 1,5 l de una vez, o hacerlo lentamente a unos 500 ml/h.

Se suele retirar el tubo de drenaje cuando el débito de líquido es mínimo (< 40-60 ml/24 h)^{32,33}. Algunos autores preconizan mantener el tubo hasta que el débito de líquido seroso sea menor de 1 ml/kg/día durante las 12 h previas. Puede ayudar a tomar esta decisión la ausencia de una cantidad significativa de líquido en la ecografía¹¹. Para retirar el drenaje no es necesario pinzar el tubo previamente.

Fibrinolíticos

Se propone emplear fibrinolíticos como primera opción en el derrame pleural con septos, ya sean flotantes o formando loculaciones o tabiques (fig. 1)^{31,32}. Su empleo ha

demostrado ser coste-efectivo respecto a la colocación de tubos de drenaje sin fibrinolíticos³⁵. En ausencia de septos en la ecografía, pero con escasa salida de líquido para lo esperado, sobre todo cuando este es espeso, y una vez descartadas otras causas, puede barajarse la posibilidad de hacer una prueba terapéutica con fibrinolíticos.

En cuanto al tipo de fibrinolítico, este consenso recomienda uroquinasa, con más experiencia en niños.

En los ensayos clínicos que comparan la uroquinasa intrapleural con la VATS en niños^{32,33}, no se observaron diferencias entre ambas medidas. En un reciente ensayo clínico multicéntrico realizado en España, se comparó la utilidad de la uroquinasa con la VATS en 103 niños con derrame pleural tabicado³². Los resultados mostraron que la administración de uroquinasa es tan efectiva como la VATS en el tratamiento del empiema pleural tabicado, no habiendo diferencias, tras su instauración, en la duración de la estancia hospitalaria³².

Estos resultados apoyan la recomendación actual de la Asociación Americana de Cirugía Pediátrica de utilizar la fibrinólisis como tratamiento inicial en estos pacientes dado su menor coste y mayor simplicidad, al no requerir una intervención quirúrgica^{31-33,36}.

Las dosis de uroquinasa empleadas por diferentes autores oscila entre 10.000 y 100.000 UI³⁷. La posología recomendada por este consenso es la siguiente³²:

- Niños < 1 año: 10.000 unidades en 10 ml de solución salina al 0,9%.
- Niños ≥ 1 año: 40.000 unidades en 40 ml de solución salina al 0,9%.

Se administra a través del tubo intrapleural (manteniéndolo pinzado posteriormente durante 4 h), 2 veces al día, durante 3 días^{32,33}. Se pueden utilizar dosis adicionales si, tras esas 6 administraciones, la respuesta es incompleta³⁷.

Tabla 6 Microorganismos más comúnmente asociados a neumonía en niños con algunas enfermedades de base graves^a

Enfermedad de base	Principales agentes etiológicos	Tratamientos más empleados
Inmunodeficiencia humoral	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> Menos frecuentes: <i>Salmonella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>S. aureus</i> Enterovirus	Amoxicilina-clavulánico, cefotaxima
Inmunodeficiencia combinada ^b	– Bacterias encapsuladas, <i>Listeria</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Legionella</i> , <i>Nocardia</i> – VVZ, rubeola, VHS, CMV, adenovirus, VRS, influenza, parainfluenza, MTPH – MAC, <i>M. fortuitum</i> , BCG, otras micobacterias oportunistas. Reactivación de <i>M. tuberculosis</i> – <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>C. albicans</i> , <i>Cryptococcus</i>	Cefotaxima, cefepima, cotrimoxazol, aciclovir, antifúngicos (fluconazol, voriconazol, anfotericina B liposomal)
Alteraciones fagocitarias/neutropenia	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , <i>B. cepacia</i> <i>S. marcescens</i> , enterobacterias como <i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i> ^c . <i>Nocardia</i> . BCG, micobacterias no tuberculosas ^d <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> .	Amoxicilina-clavulánico, cefotaxima. Cloxacilina, clindamicina, vancomicina. Cotrimoxazol. Piperacilina-tazobactam, cefepima o meropenem. Antifúngicos (voriconazol, anfotericina B liposomal)
Infección VIH	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> . Micobacterias. <i>Pneumocystis</i> . CMV, VHS	Amoxicilina-ácido clavulánico, cefotaxima. Cotrimoxazol. Aciclovir.
TPH	Múltiples. Depende del momento del trasplante, existencia de EICH, tratamiento IS y profilaxis antimicrobiana. Siempre bacterias encapsuladas	Igual que inmunodeficiencia combinada
TOS	Múltiples. Depende del momento del trasplante, tratamiento IS y profilaxis antimicrobiana. Siempre bacterias encapsuladas	Igual que inmunodeficiencia combinada
Complemento	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Cefotaxima
Drepanocitosis/asplenia	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Salmonella</i> , y otros encapsulados	Cefotaxima
Síndrome nefrótico ^e	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , enterobacterias. Virus respiratorios	Amoxicilina-clavulánico, cefuroxima o cefotaxima
Enfermedad reumática o antiinflamatoria ^e	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> y otras bacterias encapsuladas	Amoxicilina-clavulánico, cefuroxima o cefotaxima. Levofloxacino
Fibrosis quística ^f	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Stenotrophomonas</i> . <i>H. influenzae</i> . <i>Aspergillus</i> (aspergilosis broncopulmonar alérgica)	Amoxicilina-ácido clavulánico ^g Ceftazidima, piperacilina-tazobactam, meropenem, más un aminoglucósido, o bien ciprofloxacino. Cloxacilina
Cardiopatía	Patógenos comunes. Virus respiratorios	Amoxicilina-clavulánico, cefuroxima o cefotaxima

BCG: bacilo Calmette-Guérin; CMV: citomegalovirus; IS: inmunosupresor; MAC: *Mycobacterium avium-complex*; MTPH: metapneumovirus humano; TBC: tuberculosis; TOS: trasplante de órgano sólido; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; VHS: virus herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VRS: virus respiratorio sincitial; VVZ: virus varicela zóster.

^a Se debe pensar siempre en microorganismos que producen NAC en niños sanos, especialmente virus respiratorios y *S. pneumoniae*, y, en menor medida, *H. influenzae*. El grado de inmunodepresión, los antecedentes inmediatos (hospitalización reciente, quimioprofilaxis, vacunas previas) y la situación clínica del paciente, de forma conjunta, deben guiar al clínico en cuanto a la agresividad del abordaje del paciente (necesidad de ingreso, pruebas diagnósticas y microbiológicas invasivas, asociación de antibióticos, empleo de antivirales y antifúngicos).

^b Una depresión de la inmunidad celular podría dar lugar a una hiperinfección por *Strongyloides stercoralis* (descartar ante eosinofilia grave; importante saber el país de origen del paciente).

^c Importante las infecciones endémicas del país de origen; se ha visto que en adultos con neoplasias hematológicas la incidencia de TBC es muy elevada en personas inmigrantes.

^d Especialmente importante en la deficiencia de receptor de IF- γ e IL-12, donde *Salmonella* y *Listeria* también podrían estar implicadas.

^e Dependerá, en gran medida, del tratamiento inmunosupresor al que estén sometidos, pudiendo presentar infecciones por patógenos oportunistas. Por ejemplo, la administración de anti-TNF y corticoides a dosis inmunosupresoras se ha asociado a reactivación de tuberculosis y a infecciones por *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Listeria*, *Pneumocystis*, VHS, VVZ y CMV, entre otros.

^f Es importante conocer la historia de colonización respiratoria previa. Se recomienda asociación de 2 antibióticos, a dosis más altas de las habituales. Si colonizado por *S. aureus*, siempre cubrir este patógeno. Siempre extraer esputo previo.

^g Paciente no grave, sin colonización previa por *Pseudomonas* o *S. aureus*.

Tabla 7 Causas más frecuentes de fracaso terapéutico en la neumonía adquirida en la comunidad

1. Derrame pleural, neumonía necrosante o absceso pulmonar
2. Microorganismo no susceptible, fundamentalmente viral. Puede valorarse iniciar un macrólido si existe sospecha de *Mycoplasma*. En otras ocasiones, es la primera manifestación de tuberculosis
3. Incumplimiento terapéutico o dosis insuficiente
4. Problema de base conocido del paciente, como inmunodepresión, desnutrición, asma, fibrosis quística
5. Diagnóstico alternativo, como aspiración de cuerpo extraño, malformación pulmonar o hernia diafragmática

La administración de fibrinolíticos a través del tubo intratorácico puede causar molestias, por lo que deben aplicarse junto a una analgesia adecuada. Igualmente, podría provocar un ligero sangrado y, en raras ocasiones, reacciones de hipersensibilidad inmediata.

La terapia fibrinolítica debe suspenderse si no es efectiva, lo que puede ocurrir en derrames muy organizados, y no debe plantearse en pacientes con fístula broncopleural o cuando se aprecie burbujeo en los tubos de drenaje pleural, lo que sugeriría una fuga de aire. En este caso, el

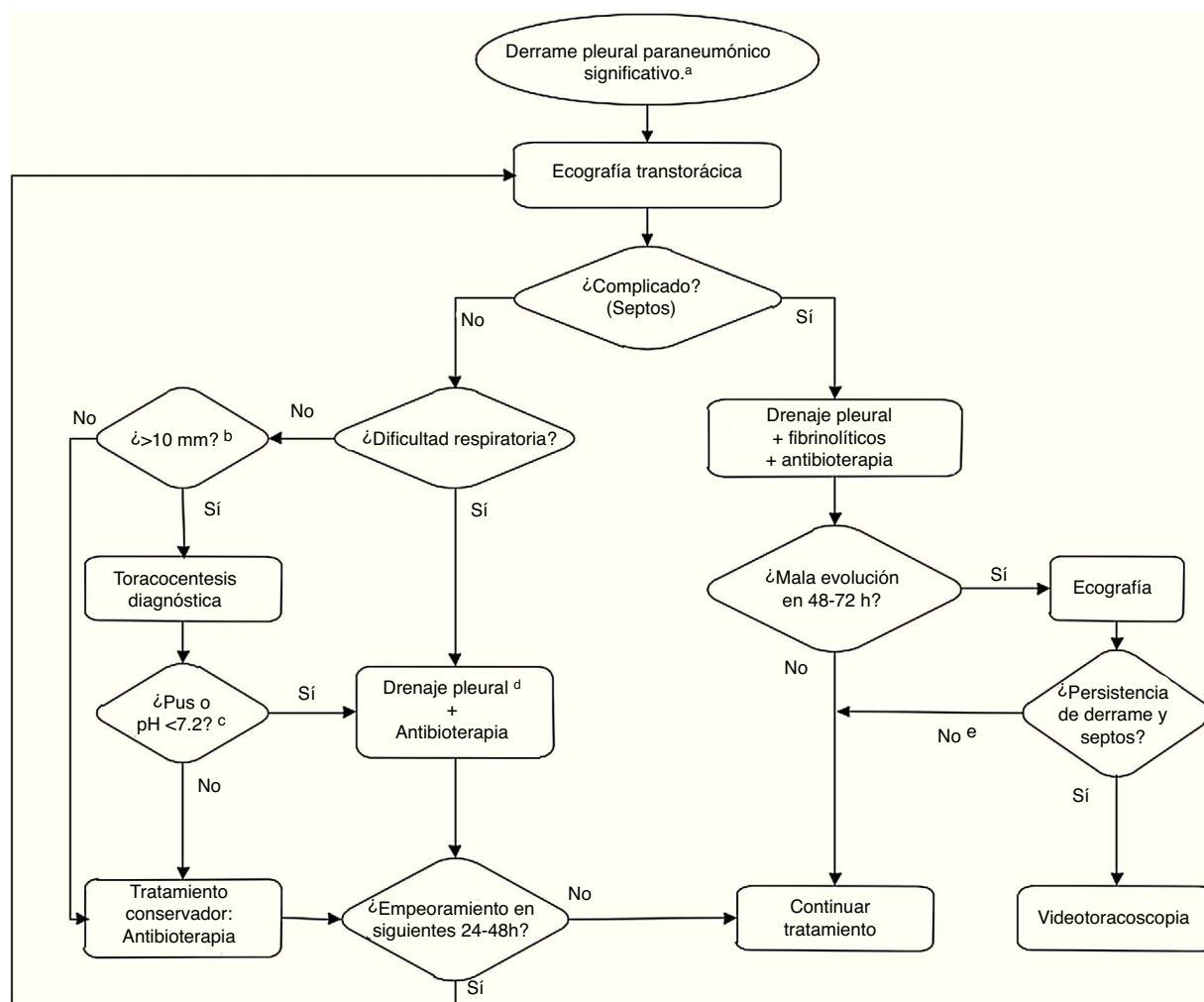


Figura 1 Algoritmo de actuación ante un derrame pleural paraneumónico significativo. a) El derrame pleural no significativo (pinzamiento, volumen mínimo) se abordará como neumonía no complicada. b) En casos seleccionados, se podría realizar toracocentesis diagnóstica con un volumen menor. c) Estos hallazgos, de disponibilidad rápida, son indicación de drenaje pleural inmediato, en el mismo acto asistencial. Otros hallazgos en el líquido pleural, cuyos resultados se pueden demorar en el tiempo, como: visualización de bacterias con la tinción de Gram, cultivo positivo, LDH > 1.000 UI/ml, glucosa < 40-60 mg/dl, podrían servir para la indicación de drenaje pleural *a posteriori*. Estos datos bioquímicos, junto al recuento leucocitario, están en desuso para la toma de decisiones. En líquido pleural, la positividad de la PCR a alguna bacteria o el antígeno neumocócico (BinaxNow) positivo no se tomarán como criterios aislados para la decisión de colocar un tubo pleural. d) En ausencia de empiema, en determinadas circunstancias y pacientes, y si no hay disponibilidad a corto plazo de personal con formación en la colocación y mantenimiento de un drenaje pleural, se podría considerar la toracocentesis evacuadora. e) Considerar otras causas de mala evolución: neumonía necrosante, absceso pulmonar.

pinzamiento del tubo podría provocar un neumotórax a tensión. Los tubos de drenaje se deberían abrir de inmediato si el niño presenta signos de deterioro clínico, como aumento de la dificultad para respirar o dolor torácico.

Videotoracosopia

La VATS permite determinar el estadio del derrame, romper los tabiques, drenar el material fibrinopurulento, reducir la carga bacteriana en los estadios iniciales y colocar el tubo de drenaje en la posición correcta. Además, permite visualizar el aspecto del pulmón subyacente, su capacidad de expansión y la localización de fístulas broncopleurales.

Actualmente, existen 2 indicaciones aceptadas para la VATS:

- Persistencia de derrame moderado-masivo con compromiso respiratorio a pesar del tratamiento con drenaje y fibrinolíticos durante 2-3 días¹¹, lo que suele ocurrir en el 15% de casos^{33,36}.
- Complicaciones como fístulas broncopleurales³³.

También puede ser una opción alternativa como tratamiento inicial del derrame significativo muy fibrinopurulento y organizado, en el que se desarrolla una capa gruesa o fibrosa, o en caso de no tener disponibilidad para la realización de fibrinólisis^{31,38}. Su priorización debe individualizarse, teniendo en cuenta la duración y las características del derrame, así como la disponibilidad y la experiencia quirúrgica del centro en la realización de VATS. En niños no suele ser necesaria la decorticación.

La eficacia de la VATS en el tratamiento del empiema es bastante alta. En relación con el drenaje simple sin fibrinolíticos, la VATS disminuye considerablemente la duración de los síntomas (la fiebre suele resolverse en 24-72 h), la estancia hospitalaria, que se reduce a 6-7 días, y el coste^{31,39}. En cambio, su eficacia parece similar a la del tratamiento con drenaje y fibrinolíticos^{32,33,36,40}. El coste de la VATS se estima superior al de la fibrinólisis^{33,35,36}, aunque algunos autores opinan que la VATS realizada precozmente podría ser más eficaz y ahorrar costes³⁸.

La tasa de complicaciones es baja (6-7%), incluyendo la fuga aérea o el neumotórax persistente, neumatocele o sangrado³⁸.

Conflicto de intereses

Conflicto de intereses de los autores con relación al documento (en los últimos 5 años):

- DMP ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD, como investigador en un ensayo clínico de Novartis y como consultor en *Advisory Board* de Astra-Zeneca y Pfizer.
- AAM no presenta conflicto de intereses.
- ATG ha colaborado en actividades de investigación subvencionadas por Pfizer.
- AEM ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Novartis, como investigador en un estudio

multicéntrico auspiciado por GlaxoSmithKline y como consultor en un *Advisory Board* de Gilead.

- JFM ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Gilead y Abbvie.
- JGG ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Pfizer y Sanofi Pasteur MSD.
- AMG ha participado como consultor en *Advisory Board* de Abbvie y Gilead, ha recibido ayudas de investigación institucional de Abbvie y ayudas para asistencia a congresos de Abbvie, Actelion, Ferrer, GlaxoSmithKline y Novartis.
- CRGL ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD, como investigador en ensayos clínicos de GlaxoSmithKline y como consultor en *Advisory Board* de Astra-Zeneca, Novartis, GlaxoSmithKline y Pfizer.
- JSL ha colaborado como investigador en ensayos clínicos de GlaxoSmithKline y Roche.

Annexo

Moreno-Pérez D [Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias. Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)], Andrés Martín A [Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP)], Tagarro García A, Escribano Montaner A [Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP)], Figuerola Mulet J [Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP)], García García JJ [Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias. Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)], Moreno-Galdó A [Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP)], Rodrigo Gonzalo de Liria C [Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias. Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)], Saavedra Lozano J [Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias. Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)].

Bibliografía

1. Deiros Bronte L, Baquero Artigao F, García-Miguel MJ, Hernández González N, Peña García P, del Castillo Martín F. Derrame pleural paraneumónico: revisión de 11 años. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:40-5.
2. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:250-4.
3. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, Tarrago D, Sanchez-Tatay D, Moreno-Pérez D, et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1390-7.
4. Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, Griffin MR. Increasing incidence of empyema complicating childhood community acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010;50:805-13.
5. Lemaître C, Angoulvant F, Gabor F, Makhoul J, Bonacorsi S, Naudin J, et al. Necrotizing pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1146-9.
6. Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Pain C, Lustig R, Haber M, Klugman KP. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: A time series analysis. *Lancet Resp Med*. 2014;2:387-94.
7. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Hernández-Sampelayo T, et al.; HERACLES study group. By clinical presentation incidence of invasive pneumococcal disease after withdrawal of PCV13 from the pediatric universal vaccination calendar in Madrid. 9th ISPPD 2014, India [abstract 0088].

8. Andrés Martín A, Moreno-Pérez D, Alfayate Miguélez S, Couceiro Gianzo JA, García García ML, Murua JK, et al. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76, e1-162e18.
9. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Tagarro García A, Escribano Montaner A, Figuerola Mulet J, García García JJ, et al. Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento ambulatorio y prevención. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) y Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). *An Pediatr (Barc)*. 2015. En prensa.
10. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al., British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: Update 2011. *Thorax*. 2011;66 Suppl 2:1-23.
11. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al., Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53:617-30.
12. Mani CS, Murray DL. Acute pneumonia and its complications. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editores. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 2012. p. 235-45.
13. Keenan W. Possible continuous positive airway pressure treatment of children with pneumonia. *J Pediatr*. 2013;162:892-3.
14. Wrotek A, Jackowska T. Hyponatremia in children hospitalized due to pneumonia. *Adv Exp Med Biol*. 2013;788:103-8.
15. Glatstein M, Rozen R, Scolnik D, Rimón A, Grisaru-Soen G, Freedman S, et al. Radiologic predictors of hyponatremia in children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28:764-6.
16. Chen Y, Li K, Pu H, Wu T. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16(3):CD007720. Doi: 10.1002/14651858.CD007720.pub2.
17. Nagy B, Gaspar I, Papp A, Bene Z, Nagy B Jr, Voko Z, et al. Efficacy of methylprednisolone in children with severe community acquired pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:168-75.
18. Luo Z, Luo J, Liu E, Xu X, Liu Y, Zeng F, et al. Effects of prednisolone on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:377-80.
19. Yuo SY, Jwa HJ, Yang EA, Kil HR, Lee JH. Effects of methyl-prednisolone pulse therapy on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6:22-6.
20. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2953-9.
21. Queen MA, Myers AL, Hall M, Shah SS, Williams DJ, Auger KA, et al. Comparative effectiveness of empiric antibiotics for community-acquired pneumonia. *Pediatrics*. 2014;133:e23-9.
22. Borrás Novell C, Hernández Bou S, García García JJ. Prescripción antibiótica en los pacientes hospitalizados desde Urgencias. Estudio multicéntrico. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:15-20.
23. Van den Bergh MR, Biesbroek G, Rossen JW, de Steenhuisen Piters WA, Bosch AA, van Gils EJ, et al. Associations between pathogens in the upper respiratory tract of young children: Interplay between viruses and bacteria. *PLoS One*. 2012;7:e47711.
24. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Joel Ang SJ, Curtis N, Andrews R. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group streptococcal infections. *Clin Infect Dis*. 2014;59:358-65.
25. Giachetto G, Pérez MC, Nanni L. Ampicillin and penicillin concentration in serum and pleural fluid of hospitalized children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:625-9.
26. Bueno M, Calvo C, Méndez-Echevarría A, de José MI, Santos M, Carrasco J, et al. Oseltamivir treatment for influenza in hospitalized children without underlying diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1066-9.
27. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42:420-32.
28. Leyenaar JK, Shieh MS, Lagu T, Pekow PS, Lindenauer PK. Comparative effectiveness of ceftriaxone in combination with a macrolide compared with ceftriaxone alone for pediatric patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:387-92.
29. Grant GB, Campbell H, Dowell SF, Graham SM, Klugman KP, Mulholland EK, et al. World Health Organization Department of Child and Adolescent Health and Development. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:185-96.
30. Goldin AB, Parimi C, LaRivière C, Garrison MM, Larison C, Sawin RS. Outcomes associated with type of intervention and timing in complex pediatric empyema. *Am J Surg*. 2012;203:665-73.
31. Islam S, Calkins CM, Goldin AB, Chen C, Downard CD, Huang EY, et al., APSA Outcomes and Clinical Trials Committee, 2011-2012. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee. *J Pediatr Surg*. 2012;47:2101-10.
32. Marhuenda C, Barceló C, Fuentes I, Guillén G, Cano I, López M, et al. Urokinase versus VATS for treatment of empyema: A randomized multicenter clinical trial. *Pediatrics*. 2014;134:e1301-1307.
33. Sonnappa S, Cohen G, Owens CM, van Doorn C, Cairns J, Stanojevic S, et al. Comparison of urokinase and videoassisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:221-7.
34. Light RW. Pleural controversy: Optimal chest tube size for drainage. *Respirology*. 2011;16:244-8.
35. Cohen E, Weinstein M, Fisman DN. Cost-effectiveness of competing strategies for the treatment of pediatric empyema. *Pediatrics*. 2008;121:e1250-7.
36. St Peter SD, Tsao K, Harrison C, Jackson MA, Spilde TL, Keckler SJ, et al. Thoracoscopic decortication versus tube thoracostomy with fibrinolysis for empyema in children: A prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg*. 2009;44:106-11.
37. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D, et al. BTS Guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax*. 2005;60 Suppl 1:1-21.
38. Bishay M, Short M, Shah K, Nagraj S, Arul S, Parikh D, et al. Efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery in managing childhood empyema: A large single-centre study. *J Pediatr Surg*. 2009;44:337-42.
39. Shah SS, Ten Have TR, Metlay JP. Costs of treating children with complicated pneumonia: A comparison of primary video-assisted thoracoscopic surgery and chest tube placement. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:71-7.
40. Van Loo A, van Loo E, Selvadurai H, Cooper P, Van Asperen P, Fitzgerald DA. Intrapleural urokinase versus surgical management of childhood empyema. *J Paediatr Child Health*. 2014;50:823-6.