

Instilación intrapleural de estreptoquinasa en el tratamiento del empiema paraneumónico complicado

A. Fernández Fernández, G. Giachetto Larraz, G. Giannini Fernández, M.^ªC. Garat Gómez, M.^ªA. Vero Acevedo, J. Pastorini Correa, C. Castillo Casati, M.^ªC. Pérez García, L. Servente Luquetti y A.M.^ª Ferrari Castilla

Unidad Médico-Quirúrgica de Asistencia de Niños con Empiema. Laboratorio de Bioestadística. Departamento de Biofísica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR). Montevideo. Uruguay.

Introducción

En el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell el empiema paraneumónico constituye un motivo de hospitalización frecuente. En enero de 2005 se implementó un protocolo de tratamiento del empiema complicado que incluía la instilación de estreptoquinasa intrapleural como alternativa del tratamiento quirúrgico.

Objetivos

Describir los resultados de la instilación de estreptoquinasa intrapleural en niños hospitalizados con empiema paraneumónico complicado y compararlos con los resultados de la toracotomía precoz.

Pacientes y métodos

Se incluyeron los niños con empiema paraneumónico complicado que ingresaron entre el 1 de enero de 2004 y el 1 de octubre de 2005. Se dividieron en dos cohortes: *Histórica*, niños hospitalizados entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2004, tratados con toracotomía convencional antes de los 8 días de colocado el drenaje de tórax; *Prospectiva*, niños hospitalizados entre el 1 de enero y el 1 de octubre de 2005, tratados con estreptoquinasa intrapleural antes de los 8 días de colocado el drenaje de tórax. Se comparó la evolución y complicaciones del tratamiento mediante las siguientes variables: duración del drenaje posprocedimiento, complicaciones, reingresos, duración de la estancia hospitalaria y muerte.

Resultados

Ambos grupos fueron comparables. La estancia hospitalaria no mostró diferencias significativas. La duración

del drenaje de tórax después de la instilación de estreptoquinasa intrapleural fue significativamente menor que después de la toracotomía ($p < 0,001$). En el grupo tratado con toracotomía una proporción mayor de pacientes requirió neumonectomía parcial atípica ($p = 0,051$). Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio falleció.

Conclusiones

La instilación de estreptoquinasa intrapleural es una alternativa válida para el tratamiento de niños con empiema paraneumónico complicado.

Palabras clave:

Empiema. Estreptoquinasa. Niños.

INTRAPLEURAL STREPTOKINASE IN THE TREATMENT OF COMPLICATED PARAPNEUMONIC EMPYEMA

Introduction

Parapneumonic empyema is a frequent cause of admission in the Pediatric Hospital of the Pereira Rossell Hospital Center. In January 2005, we implemented a treatment protocol that included intrapleural streptokinase (STK) for children with complicated parapneumonic empyema as an alternative to surgery.

Objectives

To describe the results of intrapleural STK in the treatment of hospitalized children with complicated parapneu-

Correspondencia: Dr. G. Giachetto Larraz.
Centro Hospitalario Pereira Rossell. Hospital Pediátrico.
Bvar. Artigas, 1550, piso 3. 11600 Montevideo. Uruguay.
Correo electrónico: ggiachet@adinet.com.uy

Recibido en junio de 2006.
Aceptado para su publicación en marzo de 2007.

monic empyema and to compare these results with those of early thoracotomy.

Patients and methods

Children with complicated parapneumonic empyema admitted between January 1st 2004 and October 1st 2005 were included. The children were divided into two groups: a historical group, composed of children hospitalized between January 1st and December 31st 2004, treated with conventional thoracotomy before day 8 of chest drain placement and a prospective group, composed of children hospitalized between January 1st and October 1st 2005, treated with intrapleural STK before day 8 of chest drain placement. The variables used to compare outcome and treatment complications were duration of chest tube drainage after the treatment procedure, complications, re-admission, length of hospital stay, and death.

Results

The results in both groups were similar. Length of hospital stay showed no significant differences. Duration of chest tube drainage after intrapleural STK was significantly shorter than after thoracotomy ($p < 0.001$). In the thoracotomy group a significantly higher proportion of patients required partial atypical pneumonectomy ($p = 0.051$). There were no deaths.

Conclusions

Intrapleural STK is a valid alternative for the treatment of children with complicated parapneumonic empyema.

Key words:

Empyema. Streptokinase. Children.

INTRODUCCIÓN

El empiema pleural es una complicación frecuente de la neumonía en los niños¹. Su origen es multifactorial; en su desarrollo influyen tanto características del huésped como del agente etiológico²⁻⁴. El retraso en el diagnóstico de neumonía aumenta 2,9 veces el riesgo de desarrollar empiema en niños menores de 5 años⁵. El reconocimiento precoz de los signos de neumonía podría reducir la frecuencia de esta complicación.

En Uruguay, desde la inclusión de la vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b en el esquema obligatorio de vacunación, *Streptococcus pneumoniae* es la causa más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad, y por lo tanto de empiema paraneumónico, en niños. *Staphylococcus aureus* es una causa poco frecuente^{6,7}.

En el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR), hospital público de referencia nacional, el empiema paraneumónico es una causa importante de hospitalización⁷.

En el año 1997 se creó una unidad médico-quirúrgica para la asistencia integral de todos los niños hospitaliza-

dos con esta patología, en la que se aplican pautas de diagnóstico y tratamiento⁸. Esto ha permitido un uso más racional de los recursos humanos y materiales. Entre el 1 de enero de 2000 y el 1 de octubre de 2005 se hospitalizaron en esta unidad 800 pacientes con empiema paraneumónico, observándose un aumento en el número de casos en los últimos 2 años.

La toracotomía no está exenta de riesgos y complicaciones. Además de los inherentes al acto quirúrgico-anestésico, una proporción importante de estos niños requiere cuidados intensivos en el postoperatorio inmediato, presentan mayor morbilidad y una estancia hospitalaria que continúa siendo prolongada.

En la evolución del empiema paraneumónico se distinguen 3 etapas: exudativa, fibrinopurulenta y organizada. En la etapa exudativa, el líquido es escaso, sin tabiques, pudiendo ser evacuado fácilmente mediante toracocentesis y drenaje de tórax. En la etapa organizada, una corteza fibrosa restringe la movilidad y expansión pulmonar por lo que es necesario realizar toracotomía para decorticación y en muchos casos neumonectomías parciales atípicas⁹⁻¹⁴. En la etapa fibrinopurulenta, el derrame es espeso y se forman tabiques o septos de fibrina (empiema loculado). En esta etapa el tratamiento es controvertido; existen dudas respecto a qué tipo de procedimiento de drenaje se debe realizar y en qué momento. El drenaje de tórax es generalmente insuficiente ya que se bloquea frecuentemente y, si no se produce rápidamente la resolución, es probable que la tabicación requiera toracotomía y decorticación. Algunos autores recomiendan realizar este procedimiento en forma precoz¹³⁻¹⁸. En cambio otros utilizan la instilación de fibrinolíticos intrapleurales y la videotoracoscopia como forma de prevenir la cirugía más agresiva y disminuir la morbimortalidad asociada con la toracotomía^{15,16,19-21}.

Desde la primera descripción de la instilación pleural de fibrinolíticos por Trillett y Sherry en 1949 hasta el momento actual, se han comunicado pocos estudios comparando la eficacia de esta técnica con la cirugía convencional y la videotoracoscopia con resultados controvertidos²². Los ensayos clínicos controlados en niños son escasos, con un número de pacientes inadecuado y poder estadístico insuficiente para demostrar un beneficio de este tratamiento y poder recomendarlo en indicaciones precisas²³. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico controlado, multicéntrico, que concluye que la administración de estreptoquinasa intrapleural comparada con placebo no mejora la mortalidad, la tasa de cirugía en los primeros 3 meses de evolución o la duración de la estancia hospitalaria en adultos con empiema²⁴. Sin embargo, y a pesar de la calidad de esta evidencia, los resultados de este estudio no son aplicables a nuestra población. Los adultos con empiema tienen etiologías diferentes a las de los

niños, presentan mayor comorbilidad y una tasa más elevada de mortalidad. Por otra parte, en este estudio la estreptoquinasa se utilizó como tratamiento coadyuvante de la antibioterapia y del drenaje de tórax, no como una alternativa terapéutica en el empiema complicado.

A comienzos del año 2005, se decidió poner en práctica en la unidad médico-quirúrgica un protocolo de instilación intrapleural de estreptoquinasa para el tratamiento de los niños con empiema paraneumónico complicado como alternativa del tratamiento quirúrgico.

El objetivo del estudio es describir los resultados de la instilación de estreptoquinasa intrapleural en niños hospitalizados con empiema paraneumónico complicado y compararlos con los resultados de la toracotomía precoz.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron niños con empiema paraneumónico complicado, hospitalizados en la unidad médico-quirúrgica del HP-CHPR en el período 1 de enero de 2004 a 1 de octubre de 2005.

El diagnóstico de empiema se confirmó mediante toracocentesis al obtener pus u observar bacterias en el examen directo o por la presencia de dos o más de los siguientes criterios en el análisis citoquímico: pH < 7,10; LDH > 1.000 UI/l; glucosa < 0,40 mg/dl; leucocitos > 10.000/ μ l (90% polimorfonucleares)^{8,25}.

Todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento convencional: colocación de drenaje de tórax bajo anestesia general y antibioterapia intravenosa según protocolo de la unidad^{8,26}.

Se definió empiema complicado cuando una vez colocado el drenaje de tórax el paciente presentó fiebre (temperatura \geq 38 °C axilar) durante más de 48 h, mal estado general o disfunción del tubo de drenaje y la ecografía de tórax mostró la presencia de derrame complejo, tabicado.

Los pacientes se dividieron en dos cohortes:

– *Cohorte histórica*: los niños hospitalizados con empiema complicado entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2004 que recibieron tratamiento convencional con toracotomía antes de los 8 días de colocado el drenaje de tórax.

– *Cohorte prospectiva*: los niños hospitalizados entre el 1 de enero y el 1 de octubre de 2005 que recibieron tratamiento con estreptoquinasa intrapleural, antes de los 8 días de colocado el drenaje de tórax. Los pacientes recibieron durante 3 días una dosis diaria de 100.000 UI (< 1 año) o 200.000 UI (> 1 año) diluidas en 40 ml de solución salina isotónica, a través del tubo de drenaje de tórax, con clampeo posterior del mismo durante 4 h y cambios de posición. Se realizó control con ecografía de tórax a las 12 h de la última dosis y de persistir derrame tabicado se prolongó el tratamiento por 2 días más. Previo al

tratamiento con fibrinolíticos todos los pacientes fueron evaluados con coagulación sanguínea y hemograma. Los criterios de exclusión para la realización de estreptoquinasa fueron: postoperatorio inmediato (primeras 48 h), fístula broncopleural, sangrado activo, malformaciones arteriovenosas o aneurismáticas, tumores intracraneales conocidos, accidentes cerebrovasculares o endocarditis sospechada o diagnosticada.

Se compararon las siguientes características clínicas: edad, sexo, estado nutricional al ingreso, duración de la enfermedad previa al ingreso (definida por la presencia de fiebre y/o fatiga mantenidas), duración del drenaje de tórax previo al procedimiento, etiología y comorbilidad.

La evolución y complicaciones del tratamiento se valoraron a través de las siguientes variables: duración del drenaje posprocedimiento, complicaciones, reingresos, duración de la estancia hospitalaria y muerte.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del HP-CHPR. Se solicitó consentimiento informado y escrito a todos los pacientes que recibieron tratamiento con estreptoquinasa intrapleural.

Análisis estadístico

Se compararon ambos grupos (cohorte histórica-cohorte prospectiva) en cuanto a sexo, edad, estado nutricional al ingreso y días de enfermedad previo al ingreso. Se realizó comparación de medias con el test no paramétrico U de Mann-Whitney para las variables continuas (días de drenaje pretubo y posttubo, días de drenaje total, días de internación). Para comparar las variables discretas (complicaciones, reingresos y resección pulmonar) se utilizó el test de chi cuadrado de Pearson. Los datos se procesaron con SPSS versión 10.0.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 89 niños hospitalizados con empiema paraneumónico; 32 en la cohorte histórica (toracotomía) y 57 en la cohorte prospectiva (estreptoquinasa).

La mayoría fueron menores de 5 años, previamente sanos, con buen estado nutricional al ingreso. El agente causal se identificó en 71% de los pacientes; *S. pneumoniae* sensible a penicilina fue la etiología más frecuente. La media de la duración de la enfermedad previa al ingreso fue superior a 5 días. No se observaron diferencias significativas en las variables analizadas excepto para el estado nutricional que fue mejor en el grupo tratado con estreptoquinasa (tabla 1).

En la tabla 2 se comparan la evolución y complicaciones de los niños con empiema paraneumónico complicado tratados con toracotomía precoz y con estreptoquinasa intrapleural. Si bien la estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos, la duración del drenaje de tórax

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes (n = 89)

	Cohorte histórica (n = 32)	Cohorte prospectiva (n = 57)
Edad en meses, media (rango)	35,7 (3-120)	51,0 (5-156)
Sexo masculino, n (%)	14 (43,8)	31 (54,0)
Estado nutricional al ingreso, n (%)		
Bien nutrido	26 (81,0)	56 (98,0)
Desnutrido	6 (19,0)	1 (2,0)
Agente etiológico, n (%)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	22 (69,0)	36 (63,0)
<i>Staphylococcus aureus</i> *	2 (6,0)	2 (3,5)
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	1 (3,0)	0
Desconocido	7 (22,0)	19 (33,5)
Días de enfermedad previos al ingreso, media (rango)	6,26 (1-17)	5,72 (1-15)
Días de drenaje previos al procedimiento, media (rango)	3,4 (0-7)	3,8 (1-7)

*Meticilino resistente adquirido en comunidad.

TABLA 2. Evolución y complicaciones del tratamiento (n = 89)

	Cohorte histórica (n = 32)	Cohorte prospectiva (n = 57)	p
Días de drenaje posprocedimiento, media (rango)	9,5 (3-21)	3,5 (1-18)	< 0,001
Complicaciones, n (%)			
Fistula broncopleurales relacionadas al procedimiento	7 (22,0)	11 (19,3)	NS
Resección pulmonar, n (%)	3 (9,3)*	1 (1,7)**	0,051
Días de hospitalización, media (rango)	19,3 (7-55)	15,3 (7-58)	NS

*Infección de pared.

**Reacción alérgica leve.

***Un paciente recibió una sola dosis de estreptoquinasa por desarrollar una fistula broncopleurales.

NS: no significativo.

después de la instilación de estreptoquinasa intrapleural fue significativamente menor que tras la toracotomía ($p < 0,001$). En el grupo tratado con toracotomía una proporción significativamente mayor de pacientes requirió neumonectomía parcial atípica ($p = 0,051$).

En el grupo tratado con estreptoquinasa 4 pacientes requirieron toracotomía con neumonectomía parcial; uno de ellos fue una niña de 7 años con empiema neumocócico, que tras la primera dosis de estreptoquinasa intrapleural presentó una fistula broncopleurales que obligó a suspender dicho tratamiento.

Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio falleció.

No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de complicaciones ni en el número de reingresos entre ambos grupos.

Uno de los pacientes tratado con estreptoquinasa intrapleural presentó erupción cutánea leve como reacción adversa a la bupivacaína, que no contraindicó el tratamiento.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman que la instilación intrapleural de estreptoquinasa es una alternativa válida para el tratamiento de niños con empiema paraneumónico complicado (empiema localado).

El estudio realizado no corresponde a un ensayo clínico. Los primeros 10 pacientes en los que se realizó instilación intrapleural de estreptoquinasa de acuerdo al protocolo descrito, evolucionaron favorablemente sin requerir toracotomía. Se decidió entonces continuar la experiencia y comparar los resultados obtenidos con una cohorte histórica que había recibido tratamiento convencional. Los resultados que se muestran en este trabajo corresponden a los primeros 9 meses de la puesta en práctica de la técnica. No se calculó el tamaño de la muestra; todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión fueron captados.

A pesar de las limitaciones relacionadas con la falta de aleatorización, los pacientes incluidos en ambas cohortes fueron similares en edad, sexo, etiología de la neumonía, días de enfermedad previo al ingreso y días de drenaje pleural previo al procedimiento, condiciones que pueden influir en la evolución de la enfermedad.

La instilación intrapleural de estreptoquinasa disminuyó la necesidad de toracotomía y los días de permanencia de drenaje de tórax después del procedimiento. El principal beneficio observado fue evitar la toracotomía y por lo tanto los riesgos inherentes al procedimiento anestésico quirúrgico.

Otros autores han comunicado beneficios similares con la instilación intrapleural de fibrinolíticos en el tratamiento del empiema y los derrames paraneumónicos complicados en niños. Sin embargo, la mayoría de las comunicaciones previas corresponden a descripciones de series de casos, utilizan urocinasa y alteplasa y no comparan la administración de fibrinolíticos con otras intervenciones²⁷⁻³⁰.

Barbato A et al³¹ mediante un diseño similar al utilizado en nuestro trabajo observaron que la instilación intrapleural de urocinasa en niños con empiema paraneumónico no aumentó el riesgo de neumotórax y disminuyó la estancia hospitalaria. Es posible que al aumentar el período de observación y el número de pacientes tratados con estreptoquinasa en la unidad médico-quirúrgica del HP-CHPR, se puedan demostrar beneficios similares sobre la incidencia de complicaciones y la duración de la estancia hospitalaria.

Se destaca como ventajas adicionales del procedimiento su sencillez, que permite su realización por personal no especializado previamente entrenado, en la sala ge-

neral, no requiere cuidados especiales y no interfiere con la actividad del niño ni con su alimentación.

En esta experiencia no se observaron reacciones adversas graves; el procedimiento fue bien tolerado por todos los pacientes, sin aumento de la morbilidad. Éste constituye un hallazgo importante ya que se ha referido menor incidencia de reacciones adversas con urocinasa y con el activador del plasminógeno alteplasa. En los diferentes trabajos publicados no se han detectado diferencias en la eficacia y seguridad de estos fármacos para esta nueva indicación³². Las principales reacciones adversas comunicadas son molestias, dolor leve y tos durante la instilación. La utilización de estreptoquinasa más purificada ha disminuido la incidencia de reacciones alérgicas.

En el mes de junio se diseñó un dispositivo (G.G.F.) que facilita la administración del fármaco evitando el clampeo del drenaje durante el tiempo de su permanencia en la cavidad pleural.

Como complemento de este estudio se estimaron los costes del procedimiento implementado y se compararon con los de la toracotomía. El tratamiento con estreptoquinasa intrapleural tiene un coste de 100 dólares americanos por paciente mientras que el coste de un paciente tratado con toracotomía es de 1.000 dólares americanos.

Los beneficios demostrados en esta primera etapa seguirán siendo evaluados con un protocolo de seguimiento, incluyendo la evolución a largo plazo. Wells et al³² utilizando urocinasa y alteplasa observaron la resolución completa o casi completa de la consolidación parenquimatosa y de la opacidad pleural un mes después del alta en la mayoría de los niños que pudieron ser seguidos radiológicamente.

Son necesarios futuros estudios para definir con mayor precisión las indicaciones, momento de administración y dosis. En la próxima etapa se intentará definir criterios que permitan un diagnóstico más precoz de empiema complicado con el objetivo de realizar instilación de estreptoquinasa en forma más temprana^{33,34}. El aspecto ecogénico de los derrames paraneumónicos constituye un auxiliar diagnóstico de importancia. La presencia de tabicaciones múltiples y complejas orienta al diagnóstico de empiema complicado y podría utilizarse como criterio para indicar estreptoquinasa intrapleural³⁵.

Agradecimientos

A la Prof. Agda. Dra. Stella Gutiérrez por su apoyo y contribución durante la preparación del proyecto inicial de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Chan PWK, Crawford O, Wallis C, Dinwiddie R. Treatment of pleural empyema. *J Pediatr Child Health*. 2000;36:375-7.
- Byington CL, Spencer LY, Johnson TA. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: Risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis*. 2002;34:434-40.
- Tan TQ, Mason EO, Wald ER. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics*. 2002;116:1-6.
- Benguigui Y, Bossio JC, Fernández HR. Protocolo 3. Prevalencia de neumonía con derrame pleural entre los niños hospitalizados. En: Benguigui Y, Bossio JC, Fernández HR, editores. Investigaciones de la evaluación del impacto de la estrategia AIEPI. OPS/OMS, Washington 2001. Serie HCT/AIEPI-27E.
- Gutiérrez S, Stewart J, De Olivera N, Gándaro P, García C, Pírez MC, et al. Factores de riesgo de empiema pleural en niños uruguayos menores de 5 años. *Rev Chil Pediatr*. 2004;75: 536-42.
- Pírez MC, Martínez O, Ferrari AM, Nairac A, Montano A, Rubio I, et al. Standard case management of pneumonia in hospitalized children in Uruguay, 1997 to 1998. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:283-9.
- Pírez MC, Berrondo C, Giacometti M, De Miguel M, Pascale I, Algorta G, et al. Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en niños hospitalizados. *Arch Pediatr Urug*. 2003;74: 6-14.
- Ferrari AM, Nairac A, Peluffo L, Bello O. Neumonía bacteriana en: Atención Pediátrica. Pautas de diagnóstico, tratamiento y prevención. 5ª ed. Montevideo: Editorial Oficina del Libro; 2005. p. 109-16.
- Light RW, Girard WN, Jenkinson SJ, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med*. 1980;69:507-11.
- Sahn SA. Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:813-7.
- Strange C, Sahn S. The clinician's perspectives on parapneumonic effusions and empyema. *Chest*. 1993;103:259-61.
- Lizaso I, León A, Costa M. Drenaje pleural como único tratamiento quirúrgico en neumonías complicadas. *Rev Ciruj Infantil*. 1994;4:77-80.
- Le Mense G, Strange C, Sahn SA. Empyema thoracis: Therapeutic management and outcome. *Chest*. 1995;107:1532-7.
- Wait M, Sharma S, Hohn J, Dal Nogare A. A randomized trial of empyema therapy. *Chest*. 1997;111:1548-51.
- Pothula V, Krellenstein DJ. Early aggressive surgical management of parapneumonic empyemas. *Chest*. 1994;105:832-6.
- Jerges C, Ramírez A, Elizalde J. Intrapleural fibrinolysis with Streptokinase as and adjunctive treatment in hemothorax and empyema. A multicenter trial. *Chest*. 1996;109:1515-9.
- Kooi Chin N, Lim T. Controlled trial on intrapleural Streptokinase in the treatment of pleural empyema and complicated parapneumonic effusion. *Chest*. 1997;111:275-9.
- Grewal H, Jackson R, Wagner C, Smith S. Early video-assisted thoracic surgery in the management of empyema. *Pediatrics*. 1999;103.
- Simpson G, Roomes D, Heron M. Effects of streptokinase and deoxyribonuclease on viscosity of human surgical and empyema pus. *Chest*. 2000;117:1728-33.
- Henke CA, Leatherman JW. Intra-pleurally administered streptokinase in the treatment of acute loculated nonpurulent parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:680-4.
- Merry CM, Bufo AJ, Shan RS, Schropp KP, Lobe TE. Early definitive intervention by thoracoscopy in pediatric empyema. *J Pediatr Surg*. 1999;34:178-81.
- Lim TK. Management of pleural empyema. *Chest*. 1999;116: 845-6.
- Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of parapneumo-

- nic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD 002312.
24. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, et al. First multicenter intrapleural sepsis trial (Misti) Group U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med.* 2005;352:865-74.
 25. Light FN, Nguyton T, Mullgan ME, Sasse SA. The in vitro efficacy of varidase versus streptokinase or urokinase for liquefying thick purulent exudative material from loculated empyema. *Lung.* 2000;178:13-8.
 26. Giachetto G, Pérez MC, Nanni L, Martínez A, Montano A, Algorta G, et al. Ampicillin and Penicillin concentration in serum and pleural fluid of hospitalized children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:625-9.
 27. Tapia L, Picazo B, Bonillo A, Romero J, Díaz R, Romero J. Utilización de urocinasa intrapleural en niños. *An Esp Pediatr.* 2000;52:281-4.
 28. Cochran JB, Tecklenburg FW, Turner RB. Intrapleural instillation of fibrinolytic agents for treatment of pleural empyema. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4:39-43.
 29. Mencía S, Escudero N, Téllez C, Moralo S, Bastida E, Torres P. Utilidad de la urocinasa intrapleural en el tratamiento del derrame pleural paraneumónico. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:427-32.
 30. Barnes NP, Hull J, Thomson AH. Medical management of parapneumonic pleural disease. *Pediatr Pulmonol.* 2005;9:127-34.
 31. Barbato A, Panizzolo C, Monciotti C, Marcucci F, Stefanutti G, Gamba PG. Use of urokinase in childhood pleural empyema. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:50-5.
 32. Wells RG, Havens PL. Intrapleural fibrinolysis for parapneumonic effusion and empyema in children. *Radiology.* 2003;228:370-8.
 33. Ramnath RR, Heller RM, Ben-Ami T, Miller MA, Campbell P, Neblett W, et al. Implications of early sonographic evaluation of parapneumonic effusions in children with pneumonia. *Pediatrics.* 1998;101:68-71.
 34. Grewal H, Jackson RJ, Waggner CW, Smith SD. Early video-assisted thoracic surgery in the management of empyema. *Pediatrics.* 1999;103:e63.
 34. Asensio de la Cruz O, Blanco González J, Moreno Galdó A, Pérez Frías J, Salcedo Posadas A, Sanz borrel L, et al. Tratamiento de los derrames pleurales paraneumónicos. *An Esp Pediatr.* 2001;54:272-82.