

¿Por qué hay más empiemas pediátricos en España?

F. Martín-Torres, E. Bernaola Iturbe, F. Giménez Sánchez, M. Baca Cots, F. de Juan Martín, J. Díez Domingo, M. Garcés Sánchez, J.A. Gómez Campderá, J.J. Picazo y V. Pineda Solas

Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. Madrid. España.

Existe la percepción entre los pediatras españoles de que el número de casos de empiema pediátrico ha aumentado significativamente en los últimos años; sin embargo, la información objetiva disponible es limitada, y además es una patología de libre declaración para la que no existen sistemas específicos de vigilancia epidemiológica activa. En este trabajo se revisa la situación del empiema pediátrico en España, y se discute las principales hipótesis que se han planteado en la bibliografía internacional para explicar este incremento, así como las limitaciones de las fuentes disponibles. Se concluye que, aunque la información disponible es limitada: *a)* la incidencia de empiema pediátrico está aumentando en nuestro país, tanto globalmente como la específicamente ocasionada por neumococo; *b)* la causa de este incremento es desconocida, y hasta la fecha no existen datos que permitan vincularlo a la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente, y *c)* esta situación justifica la puesta en marcha de sistemas prospectivos de vigilancia y control del empiema y, una vez más, pone de relieve la importancia de implantar y desarrollar sistemas de vigilancia activa de la enfermedad neumocócica.

Palabras clave:

Empiema. Streptococcus pneumoniae. Derrame pleural paraneumónico. Pediatría. Vacunas neumocócicas.

WHY ARE PEDIATRIC EMPYEMAS ON THE INCREASE IN SPAIN?

There is a widespread perception among Spanish pediatricians that the incidence of empyema has significantly increased in the last few years, even though the objective information available is limited, and there is no specific

active epidemiological surveillance system for this condition. In the present article, we review the situation of empyema in Spain, and discuss the main hypotheses put forward in the international literature to explain this increase, as well as the limitations of the sources available. Despite the scarcity of information, we draw the following conclusions: 1) the incidence of pediatric empyema is increasing in Spain, both generally and when caused by pneumococcus in particular; 2) the reason for this increase remains unknown, and to date no firm link has been established between this phenomenon and the heptavalent conjugate pneumococcal vaccine; and 3) this situation justifies the establishment of prospective systems for the surveillance and control of empyema and, once again, highlights the importance of developing active surveillance systems for pneumococcal disease.

Key words:

Empyema. Streptococcus pneumoniae. Parapneumonic pleural effusion. Pneumococcal vaccines. Pediatrics.

INTRODUCCIÓN

Existe la percepción entre los pediatras de nuestro país de que el número de casos de empiema pediátrico ha aumentado significativamente en los últimos años; sin embargo, la información objetiva disponible es limitada ya que, además, es una patología de libre declaración para la que no existen sistemas de vigilancia epidemiológica activa específicos en España¹⁻⁶. Por otro lado, en la bibliografía internacional reciente se encuentran referencias que hacen alusión a un incremento de casos pediátricos de neumonías complicadas con derrame, o que evolucionan hasta el empiema, y en las que en la mayoría de

Conflicto de intereses: F. Martín-Torres es miembro del Western Europe Advisory Board on Pneumococcal disease, auspiciado por Wyeth Internacional.

Correspondencia: Dr. F. Martín-Torres.
UCI Pediatría.
Hospital Clínico Universitario de Santiago.
Avda. de Choupana, s/n. 15701 Santiago de Compostela. España.
Correo electrónico: federico.martinon.torres@sergas.es

Recibido en febrero de 2007.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2007.

los casos *Streptococcus pneumoniae* es el microorganismo detectado con más frecuencia⁷⁻¹⁵. En estos trabajos, aunque se especula con diferentes hipótesis, la realidad es que la causa de este incremento en la incidencia del empiema pediátrico todavía es desconocida.

La extrapolación directa de los datos procedentes de otros países o de trabajos con importantes diferencias conceptuales y metodológicas, junto con la escasez de datos prospectivos objetivos procedentes de nuestro entorno, ayudada en algunos casos de una interpretación sesgada de los mismos^{16,17}, han generado una importante confusión entre los pediatras. Por todo ello, consideramos de interés realizar una revisión de la situación actual del empiema pediátrico en España.

EMPIEMA PEDIÁTRICO

El derrame pleural paraneumónico y el empiema son complicaciones de la neumonía bacteriana. Si bien en el adulto se refiere que dicha complicación se presenta en el 5% de los pacientes con neumonía, la incidencia en niños se considera mucho menor, y se ha estimado que sólo entre el 0,6 y el 2% de las neumonías progresan a empiema, afectando a 3,3 de cada 100.000 niños¹⁸⁻²⁰. El empiema condiciona una importante morbilidad en el niño, pero raramente desemboca en su muerte a diferencia del adulto, en el que la mortalidad alcanza el 20%²¹. Los derrames pleurales asociados a neumonía bacteriana suelen definirse siguiendo el sistema de Light, en el cual la definición de empiema se restringe a la presencia de pus en el espacio pleural²². No obstante, y desde una perspectiva práctica, la decisión terapéutica en niños con derrame pleural no estará condicionada necesariamente por el análisis bioquímico habitual del líquido pleural^{18,23}.

Un aspecto esencial en el estudio del empiema bacteriano es que el agente causal es aislado en un porcentaje muy variable de casos, que oscila entre el 8 y el 76%; si bien, con la incorporación en la sistemática diagnóstica de nuevas técnicas de identificación antigénica y molecular, el porcentaje medio de identificaciones etiológicas es cada vez más alto, aunque muy variable entre los distintos centros precisamente por la disponibilidad o no de dichas técnicas^{18,24-30}. En el momento actual, desde el punto de vista microbiológico, *S. pneumoniae* es considerado el agente causal más común de empiema pediátrico en el mundo desarrollado, mientras que *Staphylococcus aureus* constituye el agente aislado con mayor frecuencia en el sur asiático y en algunas áreas específicas (Texas, Estados Unidos)^{18-20,31}.

SITUACIÓN EN ESPAÑA

En España existen pocos datos objetivos sobre la situación reciente del empiema pediátrico (tabla 1)¹⁻⁶. Un estudio realizado por Calbo et al¹ en un área de Barcelona entre los años 1999 y 2004, encontraba un aumento en la incidencia de empiema neumocócico de 1,7 a 8,5 ca-

sos/100.000 niños menores de 5 años, que estaban producidos mayoritariamente por el neumococo serotipo 1^{1,2}. Obando et al³ señalan un aumento en los casos pediátricos de derrame pleural paraneumónico de etiología neumocócica en su entorno (área poblacional de Sevilla), debidos fundamentalmente también al serotipo 1, y que afecta a niños con una edad media de 4,25 años. En la serie de Obando, sólo el 19% había recibido la vacuna antineumocócica; en la de Calbo et al, el porcentaje de vacunados fue el 30%^{1,3}. Los neumococos aislados fueron mayoritariamente sensibles a la penicilina, dato congruente con el referido en un estudio prospectivo hospitalario reciente realizado en España en pacientes adultos sobre neumonías adquiridas en la comunidad, que encontraba una incidencia relativamente alta del serotipo 1, pero que en todos los casos era sensible a la penicilina, la eritromicina y las cefalosporinas³².

Más sorprendentes son los datos aportados por Deiros Bronte et al⁴, que refieren un incremento en la incidencia de derrame pleural paraneumónico de 18,1 a 42,9 casos/100.000 niños desde el año 1993 hasta 2003. El agente causal fue un neumococo en un 13,8% de los casos (18 pacientes), pero el 72% de estos aislamientos se realizaron desde el año 2000, y en aquellos en que se obtuvo antibiograma, el neumococo fue sensible a la penicilina en el 91,7% de los casos. No obstante, los datos de este estudio deben interpretarse con cautela ya que es retrospectivo, unicéntrico, se refiere globalmente al derrame pleural paraneumónico, tiene un porcentaje de identificación etiológica del 32% y no se realizó tipificación sistemática de los aislamientos de neumococo⁴. En esta serie, los pacientes tenían una edad media de 4,7 años, y el 41% había recibido previamente antibiótico⁴. Además, 1 de cada 4 pacientes tenía patología respiratoria y/o cardíaca subyacente, lo que supone un factor predisponente conocido para el desarrollo de complicaciones en el contexto de una neumonía⁴.

Obando et al⁵ han publicado recientemente un estudio retrospectivo bicéntrico andaluz sobre empiema pediátrico neumocócico, en el que realizan serotipificación mediante tipificación de secuencia multilocus. Estos autores refieren un incremento en la incidencia de 15 a 43 casos/100.000 niños menores de 14 años desde el año 1998 hasta 2005, y el neumococo fue el agente causal más frecuente. El aislamiento mediante cultivo sólo supuso el 16% de los casos, pero con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de neumolisina y la identificación mediante tipado secuencial multilocus incrementan la identificación hasta del 80%⁵. El serotipo 1 fue el microorganismo identificado con mayor frecuencia fuese positivo o negativo el cultivo⁵. Una limitación del trabajo es que no se especifica la estrategia de recogida de muestras y selección para la realización de técnicas moleculares de identificación, y que engloba a pacientes con derrame pleural paraneumónico y empiema.

TABLA 1. Resumen de los principales datos recientes sobre derrame pleural paraneumónico y empiema pediátricos en España

Autor	Tipo de estudio	Período de estudio	Entidad estudiada	Incidencia de partida	Incidencia actual (año)
Sanz et al ⁶	Retrospectivo	1997-2002	DPPC	ND	ND
Obando et al ^{3,5}	Retrospectivo	1998-2005	DPP	15/100.000 < 14 años	43/100.000 < 14 años
Deiros Bronte et al ⁴	Retrospectivo	1993-2003	DPP	18,1/100.000 < 15 años	42,9/100.000 < 15 años
Calbo et al ^{1,2}	Prospectivo	1999-2004	E	1,7/100.000 < 5 años	8,5/100.000 < 5 años
Martinon (NP)	Retrospectivo	1996-2005	DPPI + E	1,02/100.000 < 5 años	7,35/100.000 < 5 años

DPP: derrame pleural paraneumónico; DPPC: derrame pleural paraneumónico complicado; DPPI: derrame pleural paraneumónico instrumentalizado; E: empiema; Idx: identificaciones; ND: dato no disponible; NP: no publicado.

Otro estudio retrospectivo hospitalario realizado en Madrid por Sanz et al⁶ refiere que el derrame pleural paraneumónico se produjo en el 3,9% de los niños ingresados con el diagnóstico de neumonía entre el año 1997 y el año 2002; en el 45% de los casos estos niños habían recibido antibiótico previamente, y el microorganismo causal sólo se identificó en el 21% de los casos; se trataba de *S. pneumoniae*.

Pineda et al³³ analizaron prospectivamente la incidencia de neumonía neumocócica bacteriémica entre 1990 y 2002, y estimaron una incidencia en 5 casos/100.000 niños menores de 5 años, pero sin especificar el porcentaje de pacientes que desarrollaron empiema; en este trabajo, la edad media fue de 50 meses y el serotipo 1 fue el neumococo aislado con mayor frecuencia³³.

En Navarra y el País Vasco, en la distribución por edades de los serotipos responsables de neumonías bacteriémicas aislados entre 1997 y 2002, también se encontró que el serotipo 1 no vacunal era el responsable de las neumonías neumocócicas a partir del segundo año de vida, mientras que en los menores de 2 años lo era el serotipo 19A, pero no se especifica el número de pacientes con empiema ni su etiología³⁴.

En Galicia (datos personales no publicados), la incidencia de empiema paraneumónico de cualquier etiología en niños menores de 15 años estimada en función de la base de datos oficial de ingresos hospitalarios de la red sanitaria gallega (Conjunto Mínimo de Base de Datos de Hospitalización de Agudos) ha aumentado desde 1,02 casos/100.000 niños en el año 1996 hasta 7,35 casos/100.000 niños en el año 2005, con un descenso significativo en la edad media de los pacientes afectados desde los 7,25 (6,3) años en el año 1996 hasta los 3,7 (3) años en 2005. El número de casos en los que se ha identificado el neumococo como agente causal también ha aumentado significativamente en los últimos años, aunque no se puede obviar la incorporación reciente de nuevas técnicas diagnósticas. Durante el año 2006, en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, dos

tercios de los neumococos aislados en líquido pleural fueron serotipo 1.

SITUACIÓN INTERNACIONAL E HIPÓTESIS

El aumento en la incidencia de empiema pediátrico, identificado mediante el análisis retrospectivo de las bases de datos hospitalarias o bien en cohortes prospectivas, se ha referido en los últimos años en distintos países y continentes, tales como el Reino Unido^{7,8,11,15,35}, Francia³⁶, Alemania³⁷, Rusia³⁸, Taiwán³⁹⁻⁴² y Estados Unidos^{9,12,43}.

Existen diferentes hipótesis que tratan de explicar este aumento en la incidencia del empiema neumocócico, de entre las que destacamos las siguientes:

Neumococo serotipo 1

Los serotipos 1 y 3 son los que con más frecuencia y consistencia se han relacionado con los casos de neumonía complicada referidos durante estos últimos años en Estados Unidos^{12,43}, España^{4,5}, Reino Unido^{14,44} y Rusia³⁸. En menor medida, el serotipo 5 se ha encontrado implicado también en áreas de España⁵ y Rusia³⁸.

El neumococo -y, en particular, el serotipo 1- es el agente causal que más suele identificarse en los niños con empiema, incluso cuando la identificación se realiza mediante técnicas moleculares en aquellos niños en los que los cultivos son negativos^{9,11,14,44}. Se desconoce el motivo por el que el serotipo 1 tiene esta alta capacidad invasiva y predilección por el espacio pleural¹¹. Es muy virulento, con incidencias que permanecen prácticamente constantes a lo largo de la infancia, a diferencia de otros serotipos, y con un mecanismo de actuación que es poco conocido, ya que raramente se detectan en estudios de colonización nasofaríngea. Se ha especulado que esta colonización nasofaríngea infrecuente o de baja densidad podría explicar la falta de madurez inmunológica relacionada con la edad frente a estos serotipos⁴⁵⁻⁴⁷. Alternativamente, que estos serotipos no necesiten una precolonización nasofaríngea ni una presencia en alta con-

Edad media (años)	Antibioticoterapia previa	Porcentaje de identificación etiológica	Agente causal más frecuente	Serotipificación	Sensibilidad a la penicilina
3,8	45 %	21 %	<i>S. pneumoniae</i>	ND	ND
4,25	ND	~80 %	<i>S. pneumoniae</i> (16% por cultivo)	55% de los identificados serotipo 1	ND
4,7	41 %	32 %	<i>S. pneumoniae</i> 13,8% (42% de las Idx)	ND	91,7 %
ND	ND	ND	<i>S. pneumoniae</i>	Serotipo 1 mayoritariamente	ND
3,7	ND	ND	<i>S. pneumoniae</i>	En el año 2006, 2/3 estreptococos aislados fueron serotipo 1	ND

centración los hace mucho más virulentos, y puede explicar la falta de inmunidad natural contra estos serotipos, lo que a su vez justificaría su persistencia constante con el paso de los años⁴⁵⁻⁴⁷. La selección por resistencia antibiótica, un fenómeno de tolerancia antibiótica o incluso la producción de algún factor aún no identificado importante para su supervivencia son algunas de las explicaciones alternativas que se esgrimen para explicar el comportamiento de este serotipo emergente^{11,43,48}.

El descenso progresivo en la edad de afectación de los pacientes referido por los ingleses^{11,35} o los americanos^{9,43,49} podría estar relacionado, al menos parcialmente, con una mayor virulencia del serotipo 1 circulante, el agente que se identifica con más frecuencia en estos estudios⁵⁰. Sin embargo, hasta la fecha no se han identificado clones de serotipo 1 con propiedades de virulencia distintas^{51,52}, y únicamente la reciente descripción de alteraciones moleculares en la neumolisina de un clon del serotipo 1 de prevalencia en aumento pone de relieve la posibilidad de una ventaja selectiva en la transmisión, pero no en la virulencia^{51,53}.

No obstante, si el serotipo 1 fuese la explicación en el aumento del empiema en todos los casos, no podría entenderse la explicación del descenso en la incidencia de empiema neumocócico referido en algunas áreas de Estados Unidos tras la introducción de la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente^{10,31}. Por otro lado, el serotipo 1 ya era el neumococo más prevalente a principios del siglo xx tanto en el norte de Europa como en Norteamérica^{50,53-57}, y en principio no hay razones por las que este patrón no pueda recurrir en el futuro o estar recurriendo en estos momentos, tal como se desprende de los trabajos de Fletcher y Byington¹²⁻¹⁴.

Otro aspecto importante es que el serotipo 1, al igual que sucede con el serotipo 5, es muy sensible a los antibióticos, lo cual justifica que no se detecten habitualmente en los cultivos, pero que con las nuevas técnicas de identificación etiológica se estén encontrando con mucha más frecuencia en pacientes con cultivos habituales negativos⁴⁵.

En todo caso, tales datos refuerzan la importancia de que estos serotipos estén incluidos en las nuevas generaciones de vacunas antineumocócicas.

Relación con otras infecciones

También se ha sugerido que este incremento podría estar relacionado o ser paralelo a una mayor actividad de otros agentes infecciosos como el virus de la gripe^{13,58-61}, el virus respiratorio sincitial¹³ o la varicela⁹, basándose en el carácter estacional que el aumento en el empiema pediátrico presenta, y a la relación temporal existente entre esas infecciones virales y el posterior aumento en las tasas de hospitalización. En particular, estudios *in vitro* señalan que la neuraminidasa del virus de la gripe es capaz de facilitar y potenciar la unión del neumococo al epitelio respiratorio^{59,60}, lo que podría explicar su relación patogénica; más aún, hay evidencias que parecen sugerir que la vacuna neumocócica podría ser más eficaz en la reducción de la morbilidad del virus de la gripe en seres humanos que la propia vacuna de la gripe⁶³. Sin embargo, el aumento en el empiema pediátrico no puede explicarse basándose exclusivamente en la incidencia gripal, ya que, de ser así, la incidencia también se reduciría al disminuir la actividad gripal, y esto último no se ha constatado¹³.

Susceptibilidad o resistencia a la penicilina

Los neumococos aislados en los niños con empiema son mayoritariamente sensibles a la penicilina. De hecho, no sólo no se ha demostrado un empeoramiento del pronóstico en los casos de empiema secundarios a neumococos resistentes a la penicilina, sino que ni siquiera hay diferencias en el tiempo de estancia hospitalaria, la duración de la fiebre o los días de hipoxia en comparación con los casos producidos por neumococos sensibles^{31,43}. Más aún, se ha observado incluso que los neumococos resistentes se aíslan con más frecuencia en pacientes con neumonía simple que en los que desarrollan empiema⁹.

Empiema y vacunación conjugada antineumocócica

Uno de los aspectos más controvertidos en el aumento del empiema pediátrico es su potencial relación con la vacuna conjugada heptavalente, a través del reemplazamiento de serotipos vacunales (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F) por nuevos serotipos más virulentos. Byington et al⁴⁹ ha sido el primero en poner de relieve esta asociación, señalando una coincidencia temporal entre el incremento del empiema y la introducción de la vacuna heptavalente. No existen pruebas definitivas de que el aumento en la incidencia de empiemas en la edad pediátrica pueda estar relacionada con la introducción de la vacuna antineumocócica, aunque tampoco se puede excluir que el cambio en la epidemiología neumocócica secundario al reemplazamiento de serotipos pueda tener influencia en el espectro clínico de la enfermedad neumocócica en general y en el empiema neumocócico en particular.

Es importante reseñar, sin embargo, que el aumento en el número de casos también se ha constatado en áreas donde la vacuna no se ha introducido^{39-42,64}. Por el contrario, hay estudios en la bibliografía que señalan un descenso de los casos de empiema neumocócico desde la introducción de la vacuna antineumocócica^{10,31}. Por otro lado, existen datos epidemiológicos que sugieren que los cambios que se están observando en los serotipos neumocócicos circulantes son muy anteriores a la disponibilidad de la vacuna conjugada⁵⁴⁻⁵⁷. Más aún, el descenso en la edad de los niños afectados por derrame pleural paraneumónico y empiema neumocócicos observado en los estudios publicados, y comentados en esta revisión, refuerza la importancia de la vacunación antineumocócica en edades tempranas de la vida.

En cualquier caso, asumir y divulgar precipitadamente la asociación entre empiema y vacunación antineumocócica^{16,17} puede confundir a la población y a los profesionales, e impedir la obtención de los beneficios plenamente contrastados tanto directos como indirectos de la vacunación sistemática de nuestros niños con la vacuna conjugada heptavalente^{64,65}.

Política antibiótica

Se ha considerado también que la reducción en el uso indiscriminado de antibióticos como primera línea de tratamiento en atención primaria ante un niño con patología respiratoria inferior sea una de las posibles causas del aumento en el empiema pediátrico, ya que si bien mayoritariamente son infecciones virales, en algunos casos podrían ser neumonías bacterianas incipientes, en las que con la actual política antibiótica más restrictiva se estaría perdiendo la oportunidad de hacer un tratamiento precoz^{23,66}.

Limitaciones de las fuentes disponibles

La enfermedad neumocócica o el empiema no son enfermedades de declaración obligatoria en nuestro entorno ni tampoco son entidades incluidas en los sistemas de vi-

gilancia epidemiológica activa. Por este motivo es difícil conocer la incidencia real de cualquiera de estas patologías, y en muchos casos sólo es posible la estimación retrospectiva de incidencias en función de los registros o las bases de datos hospitalarias al margen de sus limitaciones inherentes. Aun así, la estimación de la incidencia del empiema en función de las bases de datos de ingresos hospitalarios puede ser bastante fidedigna ya que es una enfermedad relativamente infrecuente y grave que condiciona siempre el ingreso hospitalario^{7,14,35}. No obstante, el cálculo de la incidencia por esta metodología puede verse influenciado por los criterios de búsqueda aplicados y las variaciones en las definiciones, prácticas de codificación y algoritmos diagnosticoterapéuticos vigentes a lo largo de los años.

Consideramos importante reseñar las diferencias que existen en el diseño de los trabajos publicados y, en particular, en las definiciones aplicadas para la selección de casos. A menudo se intercambian y extrapolan con facilidad los datos de trabajos referidos exclusivamente a casos de empiema con otros referidos a casos de derrame paraneumónico o neumonía complicada, que en ningún caso son aplicables como sinónimos, ni intercambiables desde el punto de vista epidemiológico o pronóstico del paciente.

Por otro lado, el aumento en la incidencia de empiema neumocócico no puede interpretarse como una consecuencia exclusiva del cambio en la epidemiología subyacente ya que, además, puede reflejar cambios sobre todo en los procedimientos sistemáticos de diagnóstico. La mayor proporción de casos neumocócicos puede deberse también a una búsqueda más exhaustiva, con la incorporación progresiva de nuevas técnicas diagnósticas específicas en nuestros hospitales tales como la detección de antígeno de neumococo, y otras técnicas de PCR e identificación moleculares²⁵⁻³⁰.

En conclusión, aunque la información disponible es limitada, la incidencia de empiema pediátrico está aumentando en nuestro país, tanto globalmente como la específicamente ocasionada por neumococo. Se desconoce la causa de este incremento, y hasta la fecha no existen datos que permitan vincularlo a la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente. El serotipo 1 neumocócico, no incluido en la cobertura de la vacuna antineumocócica disponible en España, parece ser el agente responsable fundamental de este aumento. Esta situación justifica la puesta en marcha de sistemas prospectivos de vigilancia y control del empiema, y pone una vez más de relieve la importancia de implantar y desarrollar sistemas de vigilancia activa de la enfermedad neumocócica, tal como ya se realiza en otros países de nuestro entorno¹⁵, así como el interés de que las nuevas vacunas antineumocócicas en desarrollo incluyan los serotipos identificados como responsables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calbo E, Díaz A, Cañadell E, Fabrega J, Uriz S, Xercavins M, et al. Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: early impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:867-72.
2. Calbo E, Garau J. Invasive pneumococcal disease in children: changing serotypes and clinical expression of disease. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1821-2.
3. Obando Santaella I, Sánchez Tatay D, Mateos Wichmann I, Torronteras Santiago R, León Leal JA. Incremento en la incidencia de los derrames pleurales paraneumónicos. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:176-7.
4. 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.
5. Obando I, Arroyo LA, Sanchez-Tatay D, Moreno D, Hausdorff WP, Brueggemann AB. Molecular typing of pneumococci causing parapneumonic empyema in Spanish children using multilocus sequence typing directly on pleural fluid samples. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:962-3.
6. Sanz N, Aguado P, de Agustín JC, Matute JM, Molina E, Ollero JC, et al. Derrame pleural paraneumónico. *Cir Pediatr.* 2005;18:77-82.
7. Rees JH, Spencer DA, Parikh D, Weller P. Increase in incidence of childhood empyema in West Midlands, UK. *Lancet.* 1997;349:402.
8. Playfor SD, Smyth AR, Stewart RJ. Increase in incidence of childhood empyema. *Thorax.* 1997;52:932.
9. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis.* 2002;34:434-40.
10. Buckingham SC, King MD, Miller ML. Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:499-504.
11. Eastham KM, Freeman R, Kearns AM, Eltringham G, Clark J, Leeming J, et al. Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the North East of England. *Thorax.* 2004;59:522-5.
12. 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.
13. Byington CL, Ampofo K, Pavia AT, Korgenski K, Daly J. Pneumococcal empyema: Impact of immunization. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:854.
14. Fletcher M, Leeming J, Cartwright K, Finn A. Childhood empyema: limited potential impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:559-60.
15. Spencer DA, Iqbal SM, Hasan A, Hamilton L. Empyema thoracis is still increasing in UK children. *BMJ.* 2006;332:1333.
16. Comisión de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Implicación de la vacunación con la vacuna conjugada heptavalente. Abril 2006 [consulta en junio de 2007]. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/neumo.pdf>
17. Ochoa Sangrador C, Castro Rodríguez JA. Los empiemas paraneumónicos neumocócicos han aumentado tras la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente. *Evid Pediatr.* 2006;2:31.
18. Jaffe A, Balfour-Lynn IM. Management of empyema in children. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40:148-56.
19. Hardie W, Bokulic R, García VF, Reising SF, Christie CD. Pneumococcal pleural empyemas in children. *Clin Infect Dis.* 1996;22:1057-63.
20. Asensio de la Cruz O, Blanco González J, Moreno Galdó A, Pérez Frías J, Salcedo Posadas A, Sanz Borrell L; Grupo de Trabajo de Técnicas Especiales en Neumología Pediátrica de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Tratamiento del derrame pleural parapneumónico. *An Esp Pediatr.* 2001;54:272-82.
21. Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, Watson D, Swinburn CR. The clinical course and management of thoracic empyema. *QJM.* 1996;89:285-9.
22. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. En: Light RW, editor. *Pleural diseases*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995, p. 129-53.
23. 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:i1-21.
24. Genne D, Siegrist HH, Lienhard R. Enhancing the etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in adults using the urinary antigen assay (Binax NOW). *Int J Infect Dis.* 2006;10:124-8.
25. Andreo F, Domínguez J, Ruiz-Manzano J, Prat C, Blanco S, Lores L, et al. Usefulness of pneumococcal antigen detection in pleural fluid samples by immunochromatographic assay for diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:682-4.
26. Le Monnier A, Carbone E, Zahar JR, Le Bourgeois M, Abachin E, Quesne G, et al. Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1135-40.
27. Charkaluk ML, Kalach N, Mvogo H, Dehecq E, Magentie H, Raymond J, et al. Assessment of a rapid urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal infection in children. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;55:89-94.
28. Tzeng DH, Lee YL, Lin YH, Tsai CA, Shi ZY. Diagnostic value of the Binax NOW assay for identifying a pneumococcal etiology in patients with respiratory tract infection. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006;39:39-44.
29. Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Ruiz-Manzano J, Prat C, Latorre I, et al. Rapid detection of pneumococcal antigen in serum samples for diagnosing pneumococcal pneumonia. *J Infect.* 2006;53:21-4.
30. Jacobs JA, Stobberingh EE, Cornelissen EI, Drent M. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in bronchoalveolar lavage fluid samples by a rapid immunochromatographic membrane assay. *J Clin Microbiol.* 2005;43:4037-40.
31. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, Ochoa L, Smith EO, Kaplan SL, et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics.* 2004;113:1735-40.
32. Vallés X, Marcos A, Pinart M, Piner R, Marco F, Mensa JM, et al. Hospitalized community-acquired pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*: Has resistance to antibiotics decreased? *Chest.* 2006;130:800-6.
33. Pineda Solas V, Pérez Benito A, Domingo Puiggrós M, Larramona Carrera H, Segura Porta F, Fontanals Aymerich D. Neumonía neumocócica bacteriémica. *An Esp Pediatr.* 2002;57:408-13.
34. Bernaola Iturbe E, Aristegui Fernández J, Herránz Aguirre M, García Calvo C, Fernández Pérez C. Estudio de la enfermedad

- neumocócica invasiva entre 0-5 años en el País Vasco y Navarra. *An Esp Pediatr.* 2002;57:301-9.
35. Gupta R, Crowley S. Increasing paediatric empyema admissions. *Thorax.* 2006;61:179-80.
 36. Guyon G, Allal H, Lalande M, Rôdière M. Pleural empyema in children: Montpellier's experience. *Arch Pediatr.* 2005;12 Suppl 1:S54-7.
 37. Weigl JA, Puppe W, Belke O, Neuss J, Bagci F, Schmitt HJ. Population-based incidence of severe pneumonia in children in Kiel, Germany. *Klin Padiatr.* 2005;217:211-9.
 38. Katosova LK. The features of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* carriage and the comparative characteristics of strains isolated from healthy children and from patients with acute and chronic respiratory infections. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1994;Suppl 1:55-60.
 39. Hsieh YC, Hsueh PR, Lu CY, Lee PI, Lee CY, Huang LM. Clinical manifestations and molecular epidemiology of necrotizing pneumonia and empyema caused by *Streptococcus pneumoniae* in children in Taiwan. *Clin Infect Dis.* 2004;38:830-5.
 40. Lee CY, Chiu CH, Huang YC, Chung PW, Su LH, Wu TL, et al. Invasive pneumococcal infections: a clinical and microbiological analysis of 53 patients in Taiwan. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:614-8.
 41. Ma JS, Chen PY, Chi CS, Lin JF, Lau YJ. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections of children in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2000;33:169-75.
 42. Shen YH, Hwang KP, Niu CK. Complicated parapneumonic effusion and empyema in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006;39:483-8.
 43. Tan TQ, Mason EO, Jr, Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):1-6.
 44. Eltringham G, Kearns A, Freeman R, Clark J, Spencer D, Eastham K, et al. Culture-negative childhood empyema is usually due to penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* capsular serotype 1. *J Clin Microbiol.* 2003;41:521-2.
 45. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:83-93.
 46. Lipsitch M, Whitney CG, Zell E, Kajjalainen T, Dagan R, Malley R. Are anticapsular antibodies the primary mechanism of protection against invasive pneumococcal disease? *PLoS Med.* 2005;2:e15.
 47. Malley R, Srivastava A, Lipsitch M, Thompson CM, Watkins C, Tzianabos A, et al. Antibody-independent, interleukin-17A-mediated, cross-serotype immunity to pneumococci in mice immunized intranasally with the cell wall polysaccharide. *Infect Immun.* 2006;74:2187-95.
 48. Tuomanen E, Durack DT, Tomasz A. Antibiotic tolerance among clinical isolates of bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986;30:521-7.
 49. Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, Barlow S, Daly J, Korngenski K, et al. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: emergence of nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis.* 2005;41:21-9.
 50. Henriques Normark B, Kalin M, Ortvist A, Akerlund T, Liljequist BO, Hedlund J, et al. Dynamics of penicillin-susceptible clones in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis.* 2001;184:861-9.
 51. Hausdorff WP. The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease. *Vaccine.* 2007;25:2406-12.
 52. Brueggemann AB, Spratt BG. Geographic distribution and clonal diversity of *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 isolates. *J Clin Microbiol.* 2003;41:4966-70.
 53. Kirkham LA, Jefferies JM, Kerr AR, Jing Y, Clarke SC, Smith A, et al. Identification of invasive serotype 1 pneumococcal isolates that express nonhemolytic pneumolysin. *J Clin Microbiol.* 2006;44:151-9.
 54. Babl FE, Pelton SI, Theodore S, Klein JO. Constancy of distribution of serogroups of invasive pneumococcal isolates among children: experience during 4 decades. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1155-61.
 55. Finland M, Barnes MW. Changes in occurrence of capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae* at Boston City Hospital during selected years between 1935 and 1974. *J Clin Microbiol.* 1977;5:154-66.
 56. Mørch E. On the frequency of pneumococcus types in Denmark 1939-1947. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1949;26:83-92.
 57. Lund E. Types of pneumococci found in blood, spinal fluid and pleural exudate during a period of 15 years (1954-1969). *Acta Pathol Microbiol Scand [B] Microbiol Immunol.* 1970;78:333-6.
 58. Jhaveri R. Pneumococcal empyema: impact of immunization. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:854.
 59. Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23 Suppl 1:S87-97.
 60. Peltola VT, Murti KG, McCullers JA. Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. *J Infect Dis.* 2005;192:249-57.
 61. Shafinoori S, Ginocchio CC, Greenberg AJ, Yeoman E, Cheddie M, Rubin LG. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza-like illnesses on invasive pneumococcal infections in children and adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:10-6.
 62. Blay A, Bessler H, Lahad A, Waitman DA, Djaldetti M. Does pneumococcal vaccine reduce influenza morbidity in humans? *Vaccine.* 2007;25:1071-7.
 63. Wexler ID, Knoll S, Picard E, Villa Y, Shoseyov D, Engelhard D, et al. Clinical characteristics and outcome of complicated pneumococcal pneumonia in a pediatric population. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:726-34.
 64. Isaacman DJ, Fletcher MA, Fritzell B, Ciuryla V, Schranz J. Indirect effects associated with widespread vaccination of infants with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7; Prevnar). *Vaccine.* 2007;25:2420-7.
 65. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:893-7.
 66. Balfour-Lynn IM. Some consensus but little evidence: guidelines on management of pleural infection in children. *Thorax.* 2005;60:94-6.