



República de Cuba

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CAMAGUEY

Hospital Pediátrico Provincial Docente “Dr. Eduardo Agramonte Piña”

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE EN
EL DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO EN NIÑOS**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

DRA. YANET DE LOS ÁNGELES LORET DE MOLA BUENO

Camagüey

2022



República de Cuba

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CAMAGUEY

Hospital Pediátrico Provincial Docente “Dr. Eduardo Agramonte Piña”

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE EN
EL DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO EN NIÑOS**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dra., MSc. YANET DE LOS ÁNGELES LORET DE MOLA BUENO

Doctor en Medicina. Especialista de 1^{er} grado en Medicina General Integral. Especialista de 1^{er} y 2^{do} grado en Medicina Intensiva y Emergencias (Perfil pediátrico). Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesora Asistente.

Tutor: Dr.C. FRANCISCO HERNÁNDEZ BERNAL

Doctor en Medicina. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de 1^{er} y 2^{do} grado en Higiene y Epidemiología. Máster en Ensayos Clínicos y en Salud Ambiental. Profesor Titular. Investigador Titular.

Camagüey

2022

AGRADECIMIENTOS

Al Dr.C. Francisco Hernández Bernal, por su grandeza y su espíritu incansable en la búsqueda del conocimiento; por ser ejemplo de honestidad y sencillez; por hacer que el anhelado sueño de esta investigación se hiciera realidad. Mi infinito agradecimiento por su esmerada dedicación, por permitirme la oportunidad de trabajar y aprender a su lado y por confiar en mí.

A la Dra.C. Verena Lucila Muzio González, por su excelente profesionalidad y apoyo incondicional.

A mis padres y mi hermano Harold, por el amor eterno y fiel bajo cualquier circunstancia y por siempre creer en mí.

A mis amigos Sergio, Ivette y Nathy por el impulso, el cariño y por siempre estar ahí.

A mis profesores, pues sin sus enseñanzas no habría sido posible.

Al departamento de Grados Científicos de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey y los profesores que participaron en la revisión de este documento y en los ejercicios académicos para el desarrollo de mi formación doctoral, por sus valiosas y oportunas recomendaciones.

A los niños que participaron y sus familiares que aceptaron incluirlos en este estudio, por ser los más valientes protagonistas.

A mis compañeros de la Terapia Intensiva por tantas horas de desvelos juntos para salvar la vida de los niños, por ser parte de este trabajo y por su apoyo.

¡GRACIAS POR TANTO!

DEDICATORIA

A mi hija,

mi motor impulsor, el más bello tesoro que me dio la vida.

A mi madre,

por el amor y entrega a sus hijos,
a cualquier precio, al límite de quedarse sin nada.

A mi esposo,

por su apoyo ilimitado, sus valiosas ideas,
por engendrar persistencia, voluntad y pasión en mis sueños.

SÍNTESIS

La neumonía en la edad pediátrica constituye una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial; el derrame pleural paraneumónico resulta la complicación más frecuente, de manejo complejo, muchas veces quirúrgico. No existen reportes en Cuba, provenientes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, del uso de la estreptoquinasa recombinante en el derrame pleural. Con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la estreptoquinasa recombinante en el tratamiento del derrame pleural paraneumónico complicado complejo y empiema en niños, se diseñó un ensayo clínico fase III, abierto, aleatorizado (2:1), en grupos paralelos y controlado. Los progenitores otorgaron el consentimiento informado. El protocolo siguió la Declaración de Helsinki y se aprobó por el comité de ética institucional, así como por el CECMED. Se incluyeron 48 pacientes distribuidos en dos grupos: I) terapia estándar y administración intrapleural diaria de 200 000 UI de estreptoquinasa recombinante durante 3-5 días y II) tratamiento estándar. La terapia fibrinolítica redujo la estadía hospitalaria, las complicaciones y de manera significativa la necesidad de cirugía. No se observaron eventos adversos graves atribuibles al tratamiento experimental. Los resultados confirman la eficacia y seguridad del producto y posibilitarán la obtención del registro sanitario para una nueva indicación terapéutica.

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCION	1
Antecedentes.....	1
Justificación del estudio.....	3
Problema científico	6
Problema práctico.....	6
Hipótesis.....	6
Objetivos.....	6
Novedad científica	7
Aportes	8
Limitaciones del estudio	10
Estructura de la tesis	10
Nivel de presentación y difusión de los resultados	10
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO	11
Objetivos del capítulo	11
1.1. Generalidades morfológicas y funcionales de la pleura.....	11
1.2. Derrame pleural.....	12
1.3. Derrame pleural paraneumónico	14
1.3.1. Concepto y clasificación.....	14
1.3.2. Fisiopatología.....	15
1.3.3. Etiología	16
1.3.4. Diagnóstico clínico, por imágenes y estudio del líquido pleural	17
1.3.5. Complicaciones.....	20
1.3.6. Tratamiento	20
1.4. Fibrinolíticos	24
1.5. Estreptoquinasa recombinante	26
1.6. Fibrinolisis intrapleural	28
Conclusiones del capítulo.....	29

CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS	30
Objetivos del capítulo	30
2.1. Introducción	30
2.2. Consideraciones éticas.....	30
2.3. Criterios de selección	32
2.4. Producto de investigación.....	33
2.5. Diseño general y esquema de tratamiento	34
2.6. Criterios de salida	38
2.7. Descripción del método de aleatorización	38
2.8. Hipótesis / Tamaño muestral	39
2.9. Evaluaciones y criterios de respuesta	40
2.9.1. Variables para medir la respuesta	40
2.9.2. Variables para medir seguridad	41
2.9.3. Variables de control	42
2.9.4. Criterios de respuesta	42
2.10. Manejo de datos y análisis estadístico	43
2.11. Aseguramiento de la calidad	46
Conclusiones del capítulo.....	47
CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	48
Objetivos del capítulo	48
3.1. Disposición de los pacientes durante el estudio	48
3.2. Caracterización de los pacientes	51
3.3. Evaluación de las variables de respuesta.....	66
3.4. Evaluación de la seguridad.....	82
3.5. Algoritmo terapéutico para el manejo pediátrico del DPP. Su validación ...	88
3.6. Balance beneficio / riesgo.....	93
3.7. Estimación de impacto del tratamiento con estreptoquinasa recombinante	96
Conclusiones del capítulo.....	97
CONCLUSIONES	98
RECOMENDACIONES	99
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXOS	

LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS Y DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Análisis por intención de tratar: Estrategia para analizar los datos de un ensayo aleatorizado y controlado. Todos los participantes se incluyen en la rama a la que fueron asignados, hayan o no recibido o completado la intervención que se administró en esa rama. Este análisis evita el sesgo causado por la pérdida de participantes, que puede alterar la equivalencia inicial establecida por la aleatorización y que puede reflejar una falta de adherencia al protocolo. (Tomado del glosario de términos de la colaboración Cochrane; versión 4.2.5)

BPC: Buenas Prácticas Clínicas. Un estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles, precisos y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio. (Tomado de la regulación 21 – 08: requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos. CECMED)

CECMED: Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

CIGB: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

CRD: Cuaderno de recogida de datos.

CVT: Cirugía video-toracoscópica.

DENIS: DErrame pleural en NIñoS. Nombre corto que identifica el ensayo clínico realizado con la SKr intrapleural en niños con DPPCC y empiema. Construido con letras de palabras claves extraídas del título corto del protocolo de investigación.

DNasa: Desoxirribonucleasa recombinante humana.

DPP: Derrame pleural paraneumónico.

DPPC: Derrame pleural paraneumónico complicado.

DPPCC: Derrame pleural paraneumónico complicado complejo.

DE: Desviación estándar.

Evento Adverso: Es cualquier incidente médico desfavorable que ocurre en un sujeto que participa en un ensayo clínico ante la administración de un producto farmacéutico. Ese incidente no guarda necesariamente una relación causal con el tratamiento. Un evento adverso puede, por tanto, ser un signo no favorable o inesperado (incluido un hallazgo anormal de laboratorio, por ejemplo), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto medicinal. (Tomado de las Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas, CECMED, 2000)

FBP: Fístula broncopleural.

IAAS: Infección asociada a la asistencia sanitaria

LDH: Deshidrogenasa láctica.

Medicina Basada en la Evidencia: Se define como un proceso cuyo objetivo es el de obtener y aplicar la mejor evidencia científica en el ejercicio de la práctica médica cotidiana.

MIST: Ensayo multicéntrico de sepsis intrapleural, del inglés Multicenter Intrapleural Sepsis Trial.

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad.

NNT: Número necesario a tratar para prevenir un desenlace desfavorable.

Reacción adversa: Se refiere a un evento adverso que se considera relacionado de forma causal con el producto de la investigación; incluye sobredosis e interacciones con otros medicamentos. Toda respuesta nociva no deseada producida por un producto farmacéutico a cualquier dosis, debe ser considerada reacción adversa a drogas. Una definición bien aceptada de una reacción adversa a drogas es hallada en el Reporte Técnico de la Organización Mundial de la Salud

(Serie No. 850, 1995) que plantea: “una reacción adversa es una respuesta nociva y no intencionada frente a un producto farmacéutico que ocurre a dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico, terapia, o para la modificación de una función fisiológica. En ensayos clínicos, los daños causados por sobredosis, abuso o dependencia, e interacciones con otros productos, deben considerarse reacciones adversas”.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RI: Rango intercuartílico.

RRA: Reducción de riesgo absoluto de no respuesta.

RRR: Reducción de riesgo relativo de no respuesta.

SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica.

SK / SKr: Estreptoquinasa / Estreptoquinasa recombinante.

t-PA: Activador tisular del plasminógeno, del inglés tissue plasminogen activator.

Uk: Uroquinasa, del inglés urokinase.

UTIP: Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCION

Antecedentes

Las infecciones respiratorias agudas que afectan el tracto respiratorio inferior en la edad pediátrica constituyen una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial, donde la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es un motivo frecuente de consulta y hospitalización.¹

El derrame pleural paraneumónico (DPP) constituye la complicación más frecuente de la neumonía. Hipócrates (460-377 a. C.) fue el primero en describir la pleuresía y su progresión al empiema si no se trataba. El manejo proactivo y el drenaje de pus con instrumentos progresaron en el siglo XVI, dirigido por Ambrosie Paré (1510-1590 d. C.). Un mayor énfasis en el diagnóstico temprano de la infección pleural comenzó en el siglo XIX, ayudado por la invención del estetoscopio. Siglos más tarde, la infección pleural es un problema mundial, con una significativa morbimortalidad tanto en adultos como en niños.²

La neumonía es la principal causa infecciosa de muerte en los niños de todo el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS);³ ocasionó la muerte de más de 800 000 niños menores de cinco años en el año 2018, en su mayoría, en países en vías de desarrollo. Cinco países representan más de la mitad de todos los casos mortales de neumonía infantil: Nigeria (162 000), India (127 000), Pakistán (58 000), República Democrática del Congo (40 000) y Etiopía (32 000).⁴ En países desarrollados la neumonía no suele ocasionar mortandad, pero sí es causa de hospitalización prolongada.^{5,6}

Estudios realizados en Estados Unidos de América y en Finlandia informan una incidencia anual de NAC entre 34 y 40 casos por cada 1 000 niños menores de cinco años, más elevada que en cualquier otro grupo etario. Estas tasas son similares a las registradas en España, en un rango de 30 a 36 casos / 1 000 niños menores de cinco años de edad.⁶ En Latinoamérica y el Caribe cada año mueren alrededor de 80 000 niños menores de cinco años por infecciones respiratorias agudas; de ellas, el 85 % corresponde a neumonías y enfermedad tipo influenza.⁷ Más del 95 % de todos los episodios de neumonía clínica que sufren los niños pequeños ocurren en los países en desarrollo.⁸

Se define como neumonía, al proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar con ocupación del espacio aéreo y/o participación intersticial, reconocible por la radiología y evidenciado por manifestaciones clínicas dependientes del grupo de edad, del estado nutricional del paciente y de la etiología.^{6,9,10}

Si la infección bacteriana no se soluciona se puede presentar el DPP, definido como la colección de líquido que aparece en el espacio pleural en relación con una neumonía. Pasa por tres estadios: I - fase exudativa, II - fase fibrinopurulenta, III - fase organizada.¹¹⁻¹⁴

El DPP se desarrolla entre el 2 y el 12 % de los niños con neumonía y hasta el 28 al 40 % de los que requieren hospitalización,^{6,10,15} similar a lo reportado en Cuba.¹⁶⁻¹⁸ De estos, entre el 0,6 al 2 % evolucionan a empiema.^{6,18} Los pacientes adultos con neumonía, pueden evolucionar al empiema hasta en el 20 % de los

casos.¹⁹ Los empiemas del lactante y niño pequeño pueden ocasionar la muerte, lo que acontece entre el 5 % y el 10 % de los pacientes.¹¹ Estudios en Cuba reportan baja mortalidad, inferior al 1 %.^{5,16,17}

El derrame pleural paraneumónico complicado (DPPC) se define como DPP con aspecto macroscópico turbio, con presencia de bacterias en la tinción de Gram, aislamiento de bacterias al cultivarlo o detección de antígenos capsulares en este; se aceptan criterios bioquímicos: pH < 7,2; deshidrogenasa láctica (LDH) > 1 000 UI/L, glucosa < 3,3 mmol/L (60 mg/dl).²⁰⁻²³

Light²⁴ en 1995, clasificó el DPP en siete clases. Al cumplir con criterios citoquímicos y bacteriológicos de DPPC, la presencia de derrame con septos, tabiques o loculaciones en la ecografía de tórax define el derrame pleural paraneumónico complicado complejo (DPPCC) y la presencia de pus en cavidad pleural define el empiema.^{14,21-23}

La terapia tiene como fin esterilizar el espacio pleural y restaurar la función pulmonar normal. Hay varias opciones en el tratamiento: los antibióticos sistémicos, el drenaje torácico, la instilación de agentes fibrinolíticos, la cirugía video-toracoscópica (CVT) y la toracotomía con desbridamiento quirúrgico.^{14,20-22}

Justificación del estudio

La utilización de fibrinólisis intrapleural para el tratamiento de los derrames pleurales fue descrita por primera vez en 1949 por Tillett y Sherry;²⁵ en poco tiempo entró en desuso debido a sus reacciones adversas, hasta la década de los '80 donde, ante la evidencia del éxito de los fibrinolíticos como la estreptoquinasa

purificada en pacientes coronarios, renació el interés para el manejo del empiema.¹⁹

Varios estudios en pacientes adultos reportan beneficios en términos de reducción de la necesidad de cirugía²⁶⁻³⁰ y bajos índices de eventos adversos hemorrágicos con la fibrinólisis intrapleural.^{27,28}

La instilación de agentes fibrinolíticos a través de la sonda pleural para licuar las loculaciones y los septos en etapas tempranas ha demostrado eficacia para resolver el empiema en múltiples estudios en niños. Además de lisar los tractos fibrosos, hacen que la filtración y reabsorción del líquido pleural pueda restablecerse; por demás, acortan la estadía hospitalaria y disminuyen la necesidad de cirugía. Los utilizados son estreptoquinasa (SK), uroquinasa (Uk, del inglés urokinase) o activador tisular del plasminógeno (t-PA, del inglés tissue plasminogen activator).³¹⁻³⁵

No se ha precisado el fármaco ni la dosis óptima, la cual se ha establecido de forma empírica.^{14,21} Con ningún fibrinolítico se ha visto efecto sobre la coagulación sanguínea; tras la fibrinólisis intrapleural no existe activación sistémica.^{22,36} Se ha descrito que pueden producir anafilaxia,¹⁴ fiebre, sangrado transitorio, más frecuente después de varias dosis, cuando la cantidad de derrame es ya escasa. Puede aparecer dolor torácico con su administración, por lo que se recomienda administrarlos con un anestésico local.^{22,34} Es un tratamiento seguro, con escasos eventos adversos.³²

En el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana, Cuba, se obtuvo en el año 1990 la estreptoquinasa recombinante (SKr), mediante la clonación del gen que codifica para la expresión de la SK en el Estreptococo equisimilis en cepas de *Escherichia coli* como microorganismo hospedero.³⁷ La secuencia nucleotídica del gen aislado que codifica la SK y su expresión en *Escherichia coli* y *Pichia pastoris* fue patentada en Cuba por el CIGB en 1992.³⁸

La SKr es un agente fibrinolítico que interactúa con el plasminógeno y forma un complejo activo con actividad de proteasa, que es capaz de convertir otras moléculas de plasminógeno en plasmina, enzima que degrada al principal componente de los coágulos sanguíneos, la fibrina. La Heberkinasa® (SKr cubana) fue evaluada en varios ensayos clínicos realizados en pacientes con infarto agudo del miocardio, cuyos resultados de eficacia permitieron su Registro Sanitario en Cuba hace casi tres décadas.^{39,40}

Posterior se implementó un sistema nacional de farmacovigilancia basado en la notificación voluntaria⁴¹ y el producto se emplea de manera masiva en enfermedades de origen trombótico, como el infarto agudo del miocardio y otras entidades donde también ha evidenciado ser eficaz y seguro, como la trombosis venosa profunda, oclusiones arteriales por émbolos y la disfunción de prótesis valvulares cardíacas por trombos.⁴²⁻⁴⁴

En Cuba, a pesar de disponerse de un fibrinolítico de producción nacional y de constituir una recomendación en las guías de actuación del DPPCC y el empiema

en niños, no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que avalen la utilización de la SKr en esta enfermedad.

Problema científico: No se ha demostrado que la SKr administrada por la vía intrapleural sea eficaz y segura en el tratamiento de niños con DPPCC y empiema.

Problema práctico: No se dispone de resultados provenientes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que avalen el uso de la SKr en el tratamiento del DPPCC y el empiema en niños.

El **objetivo de la investigación** es el DPP en niños y el **campo de estudio** es la utilización de la SKr intrapleural en el tratamiento del DPPCC y el empiema en niños.

Hipótesis:

El empleo de la estreptoquinasa recombinante como opción terapéutica en niños con DPPCC y empiema es seguro, sin la aparición de eventos adversos graves con causalidad demostrada y eficaz, con reducción mayor al 20 % de la necesidad de tratamiento quirúrgico y de más de tres días de la estadía hospitalaria respecto al tratamiento estándar (grupo control).

Para verificar la hipótesis se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivos:

- 1) Evaluar la eficacia de la estreptoquinasa recombinante en el tratamiento del derrame pleural paraneumónico complicado complejo y el empiema en niños.
- 2) Evaluar la seguridad de la administración intrapleural de estreptoquinasa recombinante en niños.

Para dar cumplimiento a los objetivos anteriores se ejecutó un ensayo clínico fase III, aleatorizado y controlado (Estudio DENIS), donde se cumplimentaron las siguientes tareas:

Para el objetivo 1:

- ✓ Determinar la respuesta clínica de los pacientes tratados con SKr comparada con quienes recibieron la terapia estándar en términos de resolución del derrame pleural, tiempo de pleurotomía al término del tratamiento, estadía en terapia intensiva y hospitalaria, necesidad de tratamiento quirúrgico, así como el estado al egreso hospitalario.
- ✓ Evaluar la evolución de las principales manifestaciones clínicas y el comportamiento imagenológico del derrame pleural objeto de estudio.
- ✓ Evaluar nueva propuesta de algoritmo terapéutico para el manejo del DPP.

Para el objetivo 2:

- ✓ Describir los eventos adversos que puedan presentarse después de la administración intrapleural de estreptoquinasa recombinante.

Novedad científica:

Es el primer ensayo clínico controlado y aleatorizado que se realiza en Cuba, del empleo de la SKr en el tratamiento del DPPCC y el empiema en niños. La demostración de la eficacia y seguridad de la SKr en esta afección, garantizó contar con un medicamento de producción nacional para dar solución a un problema de salud grave y complejo que afecta a la población pediátrica. Su

acción fibrinolítica intrapleural permite la resolución del derrame pleural tabicado y el empiema, la reexpansión pulmonar, con la consiguiente reducción del número de niños que requieren procedimientos quirúrgicos como, la CVT o la toracotomía y evita la necesidad de anestesia general en pacientes con compromiso pulmonar ocasionado por la neumonía.

Se logra documentar, por vez primera, el uso de la SKr en población pediátrica, en el curso de un estudio que cumplió con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y la adherencia al protocolo (corroborado por el centro promotor en las visitas de monitoreo de la calidad), cuyos resultados avalan su generalización al seguir un nuevo algoritmo terapéutico.

Aportes:

En el ámbito social el impacto es inmediato, pues con la obtención del registro sanitario para una nueva indicación de la SKr, las unidades de terapia intensiva pediátrica del país contarán con un medicamento eficaz y seguro para lograr la mejoría clínica y la disminución de la mortalidad de los pacientes aquejados con un serio problema de salud. El balance costo – beneficio de la administración intrapleural de la SKr es muy favorable si se considera su eficacia, al reducir la necesidad de tratamiento quirúrgico, así como las complicaciones asociadas al DPPCC. Asimismo, disminuye la estadía hospitalaria y los riesgos asociados con la permanencia dentro del hospital, con impacto positivo sobre la calidad de vida y una rápida inserción de la familia a sus actividades cotidianas.

En el ámbito regulatorio brinda evidencia científica documentada y trazable, necesaria para completar el expediente de la Heberkinasa® y solicitar al Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) el registro sanitario del producto para una nueva indicación terapéutica.

En el área económica, contar con un medicamento de producción nacional que contribuya con la solución del DPPCC y empieza en los niños, permite al Sistema Nacional de Salud ahorrar recursos financieros por concepto de importación de otras alternativas terapéuticas, así como por gastos de atención médica, estadía hospitalaria y tratamiento quirúrgico.

Aporta una nueva indicación terapéutica de la Heberkinasa®, ampliándose la cartera comercial del CIGB, con los consiguientes dividendos económicos al país, al sustentar la validación del producto y su comercialización a nivel internacional y, al igual que otros productos biotecnológicos cubanos, es una demostración del potencial científico y humano que ha logrado la Ciencia cubana contemporánea.

En la formación de recursos humanos contribuyó a elevar sus competencias vinculadas a la investigación clínica como resultado de la capacitación directa (curso – taller) ejecutada por la autora, la cual permite desarrollar habilidades en los procederes diagnósticos y validación de un nuevo algoritmo terapéutico para el manejo del DPP sustentado en las BPC y los métodos de investigación.

Limitaciones del estudio:

Se trató de un estudio monocentro, con criterios restrictivos para la selección de los pacientes, común en todo ensayo clínico; entre ellos, la exclusión de lactantes y pacientes con enfermedades crónicas descompensadas, por cuestiones de seguridad en una población vulnerable, al tratarse de la primera exposición documentada de la Heberkinasa® en una urgencia médica pediátrica.

Estructura de la tesis:

La tesis está estructurada en introducción; tres capítulos: 1) Marco teórico, 2) Materiales y métodos, 3) Resultados y discusión; conclusiones; recomendaciones y referencias bibliográficas. Se muestran los anexos, que incluyen el modelo de consentimiento informado empleado en la investigación, así como la hoja informativa para padres o tutores legales.

Nivel de presentación y difusión de los resultados:

Los resultados presentados en este trabajo se han discutido en cuatro eventos nacionales e internacionales y forman parte de tres publicaciones científicas en la Revista Cubana de Pediatría, los cuales se han valorado por su originalidad e impacto científico. Asimismo, recibió el premio a la mejor presentación en el Congreso Mundial de Pediatría 2021 y resultó logro científico – técnico del CIGB.

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

Objetivos del capítulo

Este capítulo tiene el propósito de revisar los elementos teóricos fundamentales para el abordaje del DPP en niños, investigar sobre el desarrollo de los fibrinolíticos, principalmente el producido en Cuba, así como mostrar los elementos de racionalidad que justifican su empleo en el DPPCC y el empiema.

1.1. Generalidades morfológicas y funcionales de la pleura

La pleura es la serosa que en cada hemitórax recubre el pulmón, el mediastino, el diafragma y la porción correspondiente de la caja torácica. Está integrada por dos hojas, que son continuas en la región del hilio pulmonar: la pleura visceral, que recubre las superficies externa e interlobar de los pulmones y la pleura parietal, que recubre la superficie interna de la caja torácica, el mediastino y la superficie superior del diafragma. Entre la pleura visceral y parietal se sitúa un espacio virtual, el espacio pleural, separado por el mediastino de su homónimo heterolateral. Este espacio contiene unos 0,1-0,3 mL/kg (en el adulto de 5-15 mL) de líquido, que es indetectable por la clínica y la radiología.^{10-12,45}

La vascularización arterial de la pleura parietal procede de las arterias intercostales y mamaria interna; la de la visceral, sobre todo de las arterias bronquiales y en menor proporción, de la circulación pulmonar. El retorno venoso de los capilares de la pleura visceral drena en las venas pulmonares, mientras que

los de la parietal lo hacen en la vena cava. El drenaje venoso se efectúa en la circulación sistémica y asume un 90 % del líquido pleural; el restante 10 % lo absorben los vasos linfáticos. Los vasos linfáticos de la pleura parietal se consideran el principal mecanismo de eliminación de las partículas del espacio pleural, tienen un papel primordial en la absorción de líquido.^{11,23,45}

La pleura costal y la diafrágmatica poseen receptores del dolor. La pleura visceral carece de receptores del dolor; por lo tanto, el dolor pleural tiene su origen de modo exclusivo en la hoja parietal.^{11,46}

El contacto entre ambas hojas pleurales es íntimo y se efectúa mediante la película líquida interpuesta. Este líquido pleural fisiológico es claro y transparente; contiene una escasa cantidad de proteínas, alrededor de 1,5 g/dL, sobre todo albúmina (50–70 %); su pH es alcalino, respecto a la sangre, debido a un aumento de la concentración de bicarbonato; su contenido en células es escaso, predominan las mononucleadas, las mesoteliales, los linfocitos y los macrófagos, con niveles de glucosa iguales a los del plasma y LDH menor que el 50 % de la plasmática.^{11,46}

1.2. Derrame pleural

Consiste en la presencia manifiesta de líquido en el espacio pleural, es visible en la radiografía cuando alcanza un volumen de 10 mL en el lactante o 20 mL en el niño mayor. La cantidad de líquido pleural es el resultado de un equilibrio entre su formación y su reabsorción, funciones que resultan de la precisa relación entre las presiones hidrostáticas y oncóticas, intravasculares e intrapleurales. El líquido

pasa al espacio pleural y es reabsorbido en la pleura visceral, este sentido circulatorio se debe a la mayor presión hidrostática en la pleura parietal, cuyos capilares son tributarios de la circulación mayor. Por su parte, la capacidad del sistema linfático de la pleura parietal para drenar el líquido pleural supera 20 veces el volumen fisiológico filtrado. Solo cuando se supere la capacidad de reabsorción de estos eficientes mecanismos, asistiremos al desarrollo de un derrame pleural.^{11,46-48}

Mecanismos de producción del derrame pleural: a) aumento de la presión hidrostática a nivel de los capilares de la circulación pulmonar, b) descenso de la presión oncótica en los capilares, c) aumento de la permeabilidad capilar a nivel de la pleura, d) aumento de la presión negativa del espacio pleural (atelectasia pulmonar masiva), e) alteración del drenaje linfático y f) paso de líquido desde la cavidad peritoneal.⁴⁷⁻⁵⁰

Los derrames exudativos y trasudativos se diferencian cuando se mide la actividad de la LDH y la concentración de proteínas en el líquido pleural. Los derrames pleurales exudativos cumplen al menos uno de los siguientes criterios, mientras que los trasudativos no cumplen ninguno (Criterios de Light 1972):^{21,30,46,48}

1. Proteínas de líquido pleural / proteínas séricas > 0,5.
2. LDH del líquido pleural / LDH sérica > 0,6.
3. LDH del líquido pleural > $\frac{2}{3}$ del límite superior normal para el suero.

El exudado se produce por un mecanismo de aumento de la permeabilidad capilar de origen inflamatorio; en la infancia es excepcional la causa neoplásica. Se

observa enfermedad pleural entre el 2 y el 4 % de la hospitalización pediátrica, en general, secundaria a otros procesos de vecindad, sobre todo neumonías.^{11,14}

1.3. Derrame pleural paraneumónico

1.3.1. Concepto y clasificación

El DPP se asocia a neumonía bacteriana, abscesos pulmonares o bronquiectasias. Se produce por una infección pulmonar (lo más frecuente) o de zonas adyacentes, como el espacio retroperitoneal, retrofaríngeo, vertebral o abdominal.^{12,14,48}

El DPP puede dividirse en tres fases:

- Exudativa: acúmulo de líquido claro en el espacio pleural, con escaso contenido de leucocitos.
- Fibrinopurulenta: existe depósito de fibrina en el espacio pleural que produce septos. Se acumulan leucocitos, el líquido es espeso, turbio; en ocasiones se convierte en pus.
- Organizada: el infiltrado de fibroblastos hace que la pleura, que es muy fina, se engrose y se vuelva rígida, lo que impide la reexpansión pulmonar, empeora la función pulmonar y se crea un espacio pleural persistente que se puede sobreinfectar. Este estadio puede evolucionar hacia la curación espontánea o hacia un empiema crónico.^{11,14,20,30}

Puede estar precedido de una fase de pleuritis seca: el proceso inflamatorio del parénquima pulmonar se extiende a la pleura adyacente y produce una reacción pleurítica local, sin derrame pleural.^{11,14}

1.3.2. Fisiopatología

Cuando se produce una infección pulmonar o de zonas adyacentes, se activa la respuesta inmune con inflamación pleural. La reacción inflamatoria desencadenada por bacterias aumenta la permeabilidad vascular y ocurre vasodilatación, con pérdida de proteínas y migración al espacio pleural de células inflamatorias. Este proceso está mediado por citocinas, liberadas por las células mesoteliales que revisten el espacio pleural, entre ellas interleucina ocho para reclutar neutrófilos, células mononucleares y linfocitos; se libera también factor de crecimiento plaquetario, factor de crecimiento transformante beta y factor de crecimiento para los fibroblastos. Tras la fagocitosis de los microrganismos se producen interleucina 12 y factor de necrosis tumoral alfa que perpetúan la respuesta inflamatoria.^{12,30,51}

La fase exudativa es estéril y con pocos leucocitos, que puede progresar a una fase fibrinopurulenta por el paso de bacterias por el endotelio dañado, con la activación de los componentes proinflamatorios y profibróticos, migración de neutrófilos, disminución de pH por la utilización anaeróbica de la glucosa por las bacterias, liberación de CO₂ y ácido láctico, aumento de los niveles de LDH por lisis de neutrófilos y activación de la cascada de la coagulación, que induce la actividad procoagulante y la disminución de la fibrinolisis (disminución de los niveles de activador del plasminógeno e incremento de los inhibidores del activador del plasminógeno), con depósito de fibrina que produce septos y loculaciones, lo cual aumenta el acúmulo de fluido. En las últimas etapas de esta fase es posible observar un líquido pleural purulento, debido a la presencia de

productos de degradación celular y restos bacterianos. Este proceso puede progresar a la última fase (organizativa), donde el daño de las células mesoteliales varía desde una transición cuboidal inicial a la total descamación, en la que se constituye una capa de fibrosis sobre ambas superficies pleurales debido al aumento de la infiltración fibroblástica.^{20,26,30,51}

Los cambios fisiopatológicos que tienen lugar en el espacio pleural hacen que, desde un punto de vista clínico, se hable de DPP simple o no complicado que se resolverá con tratamiento antibiótico, de DPPC que necesitará un drenaje de tórax o cirugía para su resolución.^{20,26}

1.3.3. Etiología

El germe más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae*. En países en vías de desarrollo y en Asia, se destaca el *Staphylococcus aureus* con predominio en los meses cálidos y húmedos, coincide con infecciones estafilocócicas de la piel. También ha adquirido importancia el *Streptococcus pyogenes*, se asocia a infiltrados en parche multilobares y puede concomitar con faringitis exudativa. La incidencia relativa de empiema por *Haemophilus influenzae* ha disminuido tras la introducción de la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* de tipo b. En los niños malnutridos deben sospecharse bacilos Gram negativos (*Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa*).^{12,14,20} El derrame puede asociarse a infección por *Mycoplasma pneumoniae*, en mayores de cinco años en los que el derrame pleural suele ser pequeño y es infrecuente el empiema.⁵²⁻⁵⁴

1.3.4. Diagnóstico clínico, por imágenes y estudio del líquido pleural

Las manifestaciones clínicas del DPP son similares a las que se presentan en un niño con neumonía bacteriana, dadas por fiebre elevada, tos, polipnea con tiraje marcado y guardan relación con la localización y volumen del líquido. Puede tener dolor pleurítico y si la neumonía afecta a los lóbulos inferiores, dolor abdominal.^{10,11,14}

El tiraje es signo de riesgo e indicación de atención hospitalaria. La fiebre sostenida y el dolor intenso a la inspiración profunda son característicos del compromiso pleural. Si no se compensa la hipoxia, el niño presentará cianosis y aleteo nasal que son signos de mal pronóstico.^{10,12,13}

Cuando el derrame es pequeño la semiología se puede caracterizar por los signos y síntomas del síndrome de condensación inflamatoria. En los lactantes los signos físicos son menos evidentes. Puede existir dolor y roce pleural en las etapas iniciales, pero suelen desaparecer a medida que se acumula el líquido; se percibe a la inspección menor movilidad del hemitórax afectado, abombamiento del hemitórax sobre todo en niños pequeños y escoliosis ipsilateral. A la palpación, se encuentra disminución o desaparición de las vibraciones vocales, ensanchamiento de los espacios intercostales, desplazamiento del latido cardíaco de la punta; matidez a la percusión; a la auscultación, disminución del murmullo vesicular en el área ocupada y el soplo pleural; la abolición completa de los ruidos respiratorios es característica de los grandes derrames en la edad escolar, pero es infrecuente en el lactante. El niño suele presentar mal estado general y se encuentra taquipneico.¹¹⁻¹⁴

Cuando el derrame es pequeño, en la radiografía de tórax anteroposterior se visualiza la obliteración del seno costofrénico; cuando es mayor, asciende por la parte lateral de tórax por lo que se produce el signo del menisco. Si se practica en decúbito supino puede aparecer de forma homogénea una mayor opacidad de ese hemitórax, también puede aparecer una línea pleural en la parte lateral del hemitórax. En derrames de cierta magnitud se puede encontrar en la radiografía de tórax frontal acostada, en la periferia del campo pulmonar, una zona marginal más radiotransparente; cuando existe, permite descartar engrosamiento pleural. Los derrames pleurales pequeños pueden detectarse en una radiografía en posición decúbito lateral sobre el lado afectado.^{11,14,20,22}

La ecografía torácica es un método muy útil en el estudio del DPP. Sus indicaciones son: estimar la localización y el tamaño del derrame, identificación del lugar apropiado para efectuar toracocentesis y colocación de la sonda pleural, identificación de tabicaciones pleurales, diferenciación entre derrame y engrosamiento pleural, puede ayudar al diagnóstico de tuberculosis si se visualizan pequeños nódulos difusos en la superficie pleural y al control evolutivo del derrame. El ultrasonido detecta líquido pleural septado con mayor sensibilidad que la tomografía computarizada.^{14,20,22,55}

La tomografía computarizada torácica es útil para distinguir entre lesiones parenquimatosas y pleurales. Está indicada ante la sospecha de abscesos pulmonares o masas en el mediastino. También se valorará su realización en los casos complicados, cuando no se logra la evacuación del líquido pleural o fracasa el tratamiento médico. En el caso de existir indicación de cirugía debe practicarse

una tomografía computarizada previa. Es poco sensible para visualizar septos en la cavidad pleural.^{20-22,30}

Para el estudio del líquido pleural se debe realizar toracocentesis en pacientes con DPP, con radiografía de tórax con derrame pleural mayor de 10 mm u opacidad pulmonar, sin límites pleurales precisos y con semiología de derrame.^{21,26,31} La toracocentesis diagnóstica está indicada con el fin de detectar el agente etiológico y distinguir los derrames complicados o no, ya que la clínica y la imagenología no siempre permiten esta diferenciación. Tras la toracocentesis, una radiografía de tórax permitirá evaluar la reducción del derrame, precisar la afección pulmonar subyacente y objetivar algunas de las complicaciones del procedimiento, como el neumotórax.^{22,31,56}

Para el estudio y diagnóstico diferencial de un DPP se aconsejan: pH, glucosa, LDH, proteínas, recuento y fórmula celular. En dependencia de la clínica: adenosindesaminasa, amilasa, colesterol y triglicéridos. Para el estudio microbiológico: tinciones de Gram y Ziehl, cultivos aerobios, anaerobios, Lowenstein y hongos.^{14,20,22,31}

Valores de los parámetros del líquido pleural en el DPPC y el empiema (Anexo 1).^{20,21,26} En pacientes acidóticos se considera que el pH es indicativo de empiema, si es 0,15 unidades inferior al sanguíneo.²² El pH puede ser diferente en distintas cámaras del derrame pleural loculado. Las bacterias ureolíticas, como el *Proteus* sp., pueden provocar la alcalinización del líquido pleural,^{30,57} al igual que la infección por *Mycoplasma pneumoniae*.⁵⁸

Existen otras técnicas alternativas para mejorar el diagnóstico etiológico como: cultivos directos enriquecidos para gérmenes aerobios y anaerobios, test de identificación de antígeno de *Streptococcus pneumoniae*, técnicas de reacción en cadena de la polimerasa específicas e inespecíficas y tinción para bacilos ácido alcohol resistente.^{11,14,20,55}

1.3.5. Complicaciones

En las infecciones estafilocócicas con frecuencia se producen la fístula broncopleural (FBP) y el pionemotórax. Otras posibles complicaciones locales son: pericarditis purulenta, abscesos pulmonares, peritonitis y osteomielitis costal. Pueden aparecer complicaciones sépticas como la meningitis y la artritis.¹⁴ Además de la sepsis, que puede progresar a la sepsis grave (sepsis combinada con disfunción orgánica), al shock séptico (sepsis grave más persistencia de hipoperfusión o hipotensión, a pesar de una reposición adecuada de la volemia o la necesidad de fármacos vasoactivos) y al síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO).^{59,60} También puede producirse insuficiencia respiratoria aguda.⁶¹

1.3.6. Tratamiento

Estos niños requieren medidas generales para su estabilización: monitorización clínica cardiorrespiratoria, signos vitales, SO₂ a través de pulsioximetría, balance hidromineral, oxigenoterapia (para mantener SO₂ > 93 % y disminuir el trabajo cardiopulmonar ocasionado por la hipoxemia), estabilización respiratoria y hemodinámica en caso de que lo requiera, canalización de acceso vascular periférico y/o profundo según necesite el paciente, nutrición por vía oral siempre

que sea posible, y si no a través de sonda nasogástrica, hidratación parenteral según necesidades, antipiréticos y analgésicos, monitorización de gases sanguíneos, equilibrio ácido base, ionograma; exámenes complementarios iniciales: hemograma con diferencial, eritrosedimentación, proteína C reactiva, valorar procalcitonina, proteínas totales y albúmina, estudio hematológico.

Identificación del agente patógeno: toma de cultivos.^{10,12-14}

La clasificación hecha por Light en el 1995 (Anexo 2), en función de la bioquímica, la microbiología del líquido pleural y la ecografía torácica constituye una de las mejores propuestas, tanto en la categorización del DPP como en el protocolo de tratamiento. Aunque este esquema se ha desarrollado para pacientes adultos, proporciona un marco razonable de actuación que es seguido por muchos pediatras.^{22,36,51}

Antibioticoterapia:

El tratamiento antibiótico inicial es empírico. La elección del antibiótico debe basarse en la posible etiología según la edad del paciente, la gravedad de los síntomas, las características de la imagen radiológica, el resultado de estudios de laboratorio clínico, comorbilidades y los datos de prevalencia y resistencia antimicrobiana según estudios locales. Es necesario también tener en cuenta el estado de inmunización del niño. Debe tratarse con antibióticos intravenosos; se administrarán a dosis adecuadas para que penetren en el espacio pleural. Cuando sea posible, el tipo de antibiótico debe indicarse por los resultados microbiológicos. No se conoce la duración adecuada del tratamiento antibiótico, se

recomienda la vía intravenosa hasta que el niño esté afebril durante 48 horas; algunos autores aconsejan cinco días o al menos, hasta que se retire el drenaje pleural, continuar con tratamiento oral entre una y tres semanas o durante más tiempo si persiste enfermedad residual.^{10,12-14}

Se cubrirán los gérmenes más frecuentes de neumonía adquirida en la comunidad, en especial el *Streptococcus pneumoniae*. La primera línea de tratamiento es ceftriaxona o cefotaxima. Cuando se trate una neumonía a focos múltiples, rápidamente progresiva, necrotizante, con empiema, neumotoceles o asociada a infección de piel y partes blandas, será añadida a las cefalosporinas de tercera generación, la vancomicina (40-60 mg/Kg/día) o la clindamicina (40 mg/kg/día), debido a la sospecha de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente a cualquier edad. El linezolid es otra opción terapéutica a tener en cuenta si existe evolución desfavorable aún con vancomicina y tratamiento quirúrgico adecuado, o se demuestra una cepa de estafilococo resistente a vancomicina. En los niños malnutridos se deben sospechar bacilos Gram negativos (*Klebsiella* y *Pseudomona aeruginosa*). El derrame pleural también puede asociarse a infección por *Mycoplasma*, aunque es infrecuente el empiema. En los pacientes que se sospeche probable neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* o *Clamidia pneumoniae*, se deben asociar macrólidos, por vía oral o parenteral.^{14,23,31,62}

Drenaje pleural:

Es importante colocar el tubo de drenaje pleural tan pronto como se establezca el diagnóstico de DPPC, ya que un derrame con líquido libre se puede transformar

en pocas horas en un derrame con tabicaciones. El tubo pleural se debe conectar a aspiración, dado que la presión negativa (entre -5 y -20 cm H₂O) facilita la reexpansión pulmonar y tiende a obliterar la cavidad del empiema.²² No existen estudios aleatorizados en cuanto al tamaño del drenaje, se usan catéteres que oscilan de 8-10 F a 12-14 F.^{21,22,30,55}

Indicaciones para colocar drenaje pleural en el DPP: derrame que ocupa la mitad del hemitórax o más, líquido pleural con pH < 7,20,^{20,26} líquido pleural con glucosa < 3,3 mmol/L, líquido pleural con LDH > 1 000 UI/L,^{21,26,30} gérmenes en la tinción de Gram o cultivo positivo del líquido pleural,^{21,22} derrame loculado^{20,21} y pus.^{20,22}

Tratamiento quirúrgico:

La CVT es el procedimiento quirúrgico de elección para romper las adherencias. Se ha convertido en el estándar de oro del manejo quirúrgico del derrame pleural complicado, en fase fibrinopurulenta u organizada, cuando el manejo con fibrinolisis haya fracasado.^{20,21,23,30}

El Consenso nacional cubano para el diagnóstico y tratamiento de la NAC en Pediatría sugiere considerar la CVT como primera opción de tratamiento quirúrgico en cualquiera de las fases del empiema pleural.¹³ En un estudio realizado por Castelló y colaboradores,⁶³ la CVT demostró ser eficaz en el tratamiento de niños con DPPC. Piriz Assa y otros,⁶⁴ concluyen que la CVT es un método con el que se logran excelentes resultados con disminución de la estadía hospitalaria y las complicaciones pulmonares y extrapulmonares.

Minitoracotomía: consiste en el desbridamiento y la evacuación del pus de igual manera que la CVT. Es una intervención abierta que deja una cicatriz pequeña, pero mayor que con la CVT.¹²

Toracotomía abierta con decorticación pleural: tiene como propósito el remover el tejido fibroso que restringe la movilidad y expansión pulmonar en la etapa organizada. Se utiliza cuando no se logran los objetivos del tratamiento con las opciones menos invasivas, o cuando existe fuga aérea persistente.^{10,13,21,22}

1.4. Fibrinolíticos

Un trombo o coágulo se forma cuando células de la sangre quedan encerradas en una matriz de fibrina. Posterior una enzima denominada plasmina, que es una proteasa sérica similar a la tripsina, puede actuar en la disolución de los coágulos. Este proceso se conoce como trombolisis o fibrinolisis.⁶⁵

La plasmina es la forma fibrinolíticamente activa que se produce a partir del zimógeno inactivo, denominado plasminógeno, el cual está presente en la sangre. La conversión del plasminógeno en plasmina es mediada por un corte proteolítico del enlace Arg⁵⁶¹-Val⁵⁶², el cual es producido por varios activadores del plasminógeno.⁶⁶ Los activadores del plasminógeno presentes en la sangre son el t-PA y el activador del plasminógeno tipo uroquinasa. La actividad fibrinolítica en la circulación es modulada por los inhibidores de los activadores del plasminógeno, entre ellos, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno y de la plasmina (α 1-antiplasmina, α 2-macroglobulina).⁶⁷ La plasmina actúa sobre la red de fibrina y la convierte en productos de degradación del fibrinógeno (Anexo 3).⁶⁷

En el tratamiento clínico aparecen las formas recombinantes de los activadores humanos del plasminógeno y también la SK, una proteína aislada de la bacteria estreptococo, que no se encuentra de forma natural en la circulación humana. La SK, a diferencia del t-PA y el activador del plasminógeno tipo uroquinasa que son proteasas, no presenta actividad enzimática propia.⁶⁵

Los fármacos “no fibrino-específicos” como la SK y la Uk convierten tanto al plasminógeno circulante como al unido al coágulo en plasmina y dan lugar no solo a la lisis de la fibrina en el coágulo, sino también a una importante fibrinogenólisis sistémica, hipofibrinogenemia y elevación de los productos de degradación del fibrinógeno. Los activadores fibrino-específicos dan lugar a la lisis de fibrina en la superficie del coágulo sin afectar de manera teórica el fibrinógeno circulante.⁶⁸

La SK natural como producto para uso clínico apareció en el mercado hace varios años, por sí misma carece de actividad proteolítica, se une al plasminógeno mediante los sitios de unión a la lisina, para lograr la estructura conformacional adecuada para la activación del plasminógeno en proporción 1:1, la que forma el complejo activador, que hidroliza el resto del plasminógeno circulante, transformándolo en plasmina.^{38,69} La SK se elimina de la circulación sanguínea de forma bifásica: la fase más rápida es la inactivación de la SK por los anticuerpos específicos (en cuatro minutos aproximados); en la segunda fase y una vez formado el complejo, la SK se elimina con una vida media de 30 minutos.³⁷

El efecto adverso más común, al igual que con otros agentes trombolíticos, es la hemorragia, que es el mismo que para el t-PA o la Uk, a pesar de la afinidad del t-

PA por la fibrina. No se han descrito reacciones inmunológicas, ni alérgicas graves, aunque sí se han observado algunos casos de hipersensibilidad leve como prurito o urticaria. El shock anafiláctico es muy raro.^{37,70} La plasmina estimula la conversión de kalikreinógeno en kalikreína, por lo que la infusión de SK produce la liberación de quininas. A esto se ha atribuido el efecto hipotensor.³⁷

De las proteínas identificadas como activadores del plasminógeno, se han derivado moléculas modificadas en su estructura del t-PA y de la SK que se encuentran en el mercado y que son utilizadas en la terapia trombolítica.³⁷ Los fármacos trombolíticos han sido clasificados también como de primera (Uk, SK), segunda (t-PA, complejo activador SK - plasminógeno) y tercera generación (Reteplase, Tenecteplase), según han sido incorporados al uso clínico en las enfermedades tromboembólicas.^{37,69}

Se han publicado muchos trabajos relacionados con la terapia trombolítica y su eficacia en el infarto agudo del miocardio,⁴⁴ el tromboembolismo pulmonar masivo,⁷¹⁻⁷³ el accidente cerebrovascular isquémico agudo^{74,75} y en el derrame pleural paraneumónico^{27,28,32}.

1.5. Estreptoquinasa recombinante

El producto está compuesto por una proteína con cadena de 415 aminoácidos, con pureza de 99 % y peso molecular de 47 kiloDalton que difiere de la SK natural en cinco aminoácidos. Fue la primera molécula de SK obtenida por las técnicas de ácido desoxirribonucleico recombinante. Se demostró que la proteína obtenida

podía ser utilizada en la clínica para el tratamiento de diferentes tipos de trombosis, con resultados clínicos satisfactorios.^{37,43,76}

Heberkinasa[®], fue la primera SKr que apareció en el mercado. Inicialmente evaluado en seres humanos por el estudio TERIMA,³⁹ que incluyó 224 pacientes con infarto agudo del miocardio y comparó una preparación natural con la recombinante, sin diferencias entre ambos en términos de beneficio clínico. TERIMA-2,⁴⁰ fue la extensión del uso de Heberkinasa[®] a 52 hospitales cubanos, donde participaron 2 923 pacientes. De esta forma se extendió el empleo del producto y se probó su potencialidad para disminuir la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con infarto agudo del miocardio.

La terapia trombolítica para las trombosis de las prótesis es una alternativa segura, aun cuando sea incompleta su efectividad, puede dar tiempo adicional para preparar al paciente para la cirugía y protegerlo de embolias distales durante la intervención quirúrgica. En la trombosis venosa profunda, la Heberkinasa[®] se utilizó en un grupo de pacientes y hubo una disolución del trombo en el 100 % de los casos. Este producto también se evaluó en un estudio piloto en cuatro pacientes con derrame pleural tabicado paraneumónico complicado y empiema, con resolución completa del cuadro y reexpansión del pulmón en tres de ellos. Los resultados sugieren que el tratamiento de estas afecciones con Heberkinasa[®] puede ser eficaz y seguro, aumentan el soporte científico del uso de este producto por el bajo grado de severidad de las reacciones adversas y por la tolerancia del medicamento.³⁷

1.6. Fibrinolisis intrapleural

Las guías actuales de tratamiento del DPP en niños y adultos de varios países^{21,22,26,77} recomiendan utilizar los fibrinolíticos de forma precoz cuando hay loculaciones en la cavidad pleural y ante un empiema. En el anexo 4 se muestran algunos ensayos clínicos controlados en adultos que demuestran la heterogeneidad en los resultados, pero se observa que el tratamiento con fibrinolíticos reduce las tasas de necesidad de cirugía, aunque no de la mortalidad,²⁶ lo cual coincide con una revisión sistemática Cochrane.⁷⁸ Es un tratamiento seguro, con escasos efectos secundarios, mejora la evolución radiológica y disminuye los días de drenaje y la estancia hospitalaria.³⁰

Se realizó un estudio del 2004 al 2014 en hospitales pediátricos de Estados Unidos de América, donde se incluyeron 5 569 niños menores de 18 años. Se demostró que la CVT para los pacientes con neumonía complicada con derrame pleural que requieren drenaje de cavidad pleural, se ha suplantado por el tubo de toracostomía con instilación de fibrinolíticos, con alta significación ($p < 0,001$).⁷⁹

En niños, se han propuesto dosis diaria de SK de 100 000 a 250 000 UI (o 10 000-20 000 UI/kg/día), mientras que las de UK utilizadas en los diferentes estudios oscilan entre 10 000 a 50 000 UI/12-24 horas y el t-PA, 4 mg/día (o 0,1mg/kg/día); la mayoría de los autores recomiendan realizar tratamientos de 3 a 6 días.^{14,21,22} Bonina y colaboradores³¹ proponen dosis de SK de 200 000 UI para niños de más de 10 Kg de peso y como dosis máxima, entre 3 a 5 días, lo que coincide con el Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica sobre la NAC.¹⁰

Se han realizado estudios con diferentes protocolos de tratamiento fibrinolítico en niños y adultos con DPPCC y empiema.⁸⁰⁻⁸² En Cuba solo se han realizado reportes aislados: un estudio de NAC complicada hace mención al empleo de la fibrinolisis intrapleural en cinco niños con DPP¹⁸ y una presentación de caso, en Camagüey, de una embarazada con empiema en la que se utilizó SKr intrapleural de manera eficaz y segura.⁸³

Conclusiones del capítulo

El curso fisopatológico del derrame pleural paraneumónico determina las características clínicas, de las imágenes y los resultados del estudio del líquido pleural, los que guardan una relación directa con la oportuna selección de las variantes terapéuticas.

Están documentados en la literatura internacional los beneficios de la utilización de los agentes fibrinolíticos disponibles en otros países para el tratamiento del DPPCC y el empiema.

La estreptoquinasa recombinante cubana ha demostrado eficacia y seguridad como agente fibrinolítico en el infarto agudo del miocardio y en enfermedades de origen trombótico; los cuales constituyen elementos de racionalidad que sustentan que la utilización de la SKr por la vía intrapleural podría resultar una alternativa eficaz y menos invasiva en el tratamiento del DPPCC y el empiema en niños.

CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS

CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS

Objetivos del capítulo

El presente capítulo tiene la finalidad de describir los materiales y métodos, así como las técnicas empleadas para el desarrollo de la investigación y de los objetivos previstos. Se hace énfasis en mostrar los aspectos éticos y los relacionados con el cumplimiento de las directrices de BPC.

2.1. Introducción

El diseño de protocolo de ensayo clínico usado por la autora, es considerado el pilar metodológico más importante sobre el que se sustenta la investigación clínica moderna, constituye un motor impulsor para la Medicina Basada en Evidencia y es uno de los primeros niveles de evidencia científica.^{84,85}

El ensayo clínico controlado constituye una fuente invaluable del conocimiento. Existen diversos conceptos para definir un ensayo clínico, es considerado como un experimento que se realiza en humanos de forma planificada para evaluar la eficacia, seguridad y la calidad de intervenciones sanitarias, médicas o quirúrgicas, es de naturaleza prospectiva, se caracteriza por ser aleatorio, por el uso de grupos controles y por la utilización de muestras de pacientes.^{84,85}

2.2. Consideraciones éticas

El protocolo del estudio siguió la Declaración de Helsinki (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, actualizada por la Asamblea Médica

Mundial, Fortaleza, Brasil, 2013) y las normas éticas establecidas en los códigos nacionales e internacionales y en las regulaciones vigentes en Cuba (Directrices de Buenas Prácticas Clínicas, CECMED 2000, Cuba; Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización – ICH E-6). El mismo se sometió a la consideración del Comité de Ética y Revisión / Comité de Ética en la Investigación Científica del Hospital Pediátrico Docente Provincial “Dr. Eduardo Agramonte Piña” de Camagüey, quien evaluó el cumplimiento de los aspectos científicos, metodológicos y éticos, así como por el CECMED quien autorizó su ejecución en el país.

Asimismo, el centro promotor del ensayo clínico (CIGB) organizó un taller de expertos, con la participación de especialistas, líderes de opinión y decisores de la Sociedad Cubana de Pediatría, del Grupo Nacional de Terapia Intensiva Pediátrica y del Programa de Atención Materno Infantil, entre otros, donde la autora de este trabajo presentó el protocolo en cuestión y obtuvo el aval de estos especialistas.

En todos los casos se solicitó el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores legales del paciente para participar en el estudio (Anexo 5). Este proceso incluyó una información por escrito, detallada, de las características del ensayo, los riesgos y beneficios a esperar, así como su derecho de aceptar o no, libre, sin consecuencias para la atención médica de su hijo y la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento. La información escrita se redactó en un lenguaje asequible a personas sin formación médica (Anexo 6).

El ensayo se inscribió, antes de su comienzo, en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, el cual es un registro primario de la OMS (disponible en <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000292-Sp>). Esta inscripción contribuye a la transparencia de la investigación clínica y es un requisito de las publicaciones médicas más rigurosas para divulgar los resultados de los estudios.

2.3. Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes de cualquier sexo, con edades comprendidas entre 1 y 18 años.
- b) Cumplimiento de los criterios diagnósticos de DPPCC y empiema, y de alguno de estos criterios:
 - Derrame pleural complejo, con septos, tabiques o partículas en suspensión en la ecografía de tórax con criterios de colocación del drenaje.
 - Hallazgo de fibrina o pus en el procedimiento de colocación del drenaje de tórax.
 - Aparición de tabiques, septos o fibrina en los 10 días siguientes a la colocación del drenaje.
- c) Voluntariedad de los padres y/o tutores del paciente, mediante la firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- a) Post-operatorio de cirugía mayor reciente (primeras 48 horas).
- b) Presencia de FBP.

- c) Sangrado activo, discrasias sanguíneas, malformaciones arteriovenosas o aneurismáticas.
- d) Paciente con tumor intracraneal o con accidente cerebrovascular.
- e) Pacientes con endocarditis o con antecedentes de cardiopatías.
- f) Shock séptico inestable o resistente a catecolaminas, SDMO.
- g) Tratamiento con SKr en los últimos seis meses.
- h) Pacientes con alguna condición de riesgo de sangrado mayor (contraindicaciones establecidas para la SK por vía intravenosa).
- i) Enfermedad crónica descompensada.
- j) Antecedentes de alergia a la SKr o de cualquier ingrediente de la formulación en estudio.
- k) Pacientes embarazadas o en período de lactancia al momento de la inclusión en el estudio.

2.4. Producto de investigación

En el estudio se empleó la SKr producida en el CIGB en *Escherichia coli*³⁸.

Componentes	Cantidad / 7,5 mL de agua
Estreptoquinasa recombinante	750 000 UI
Albúmina sérica humana	75 mg
Hidrógeno fosfato de sodio (Na_2HPO_4)	0,278 mg
Dihidrogenofosfato de sodio monohidratado ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	0,078 mg
Glutamato de sodio ($\text{C}_5\text{H}_8\text{NNaO}_4\text{H}_2\text{O}$)	4,1 mg

2.5. Diseño general y esquema de tratamiento

Se ejecutó un ensayo clínico confirmatorio fase III, abierto, aleatorizado, en grupos paralelos y controlado. Se incluyeron 48 niños que ingresaron en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) del Hospital Pediátrico Provincial de Camagüey “Dr. Eduardo Agramonte Piña” con el diagnóstico de neumonía complicada con DPPCC y empiema. Los mismos fueron distribuidos de manera aleatoria (2:1) en dos grupos de estudio:

- ✓ Grupo I (Experimental - SKr): terapia fibrinolítica con Heberkinasa®, una administración intrapleural diaria de 200 000 UI de SKr durante 3 – 5 días + antibioticoterapia intravenosa según protocolo de la unidad, punción pleural y colocación de drenaje de tórax bajo anestesia local y sedación, y CVT en los casos que lo requirieron.
- ✓ Grupo II (Control, Terapia estándar): antibioticoterapia intravenosa según protocolo de la unidad, punción pleural y colocación de drenaje de tórax bajo anestesia local y sedación, y CVT en los casos que lo requirieron.

Todos los pacientes recibieron los cuidados y el tratamiento estándar establecido para el manejo de la neumonía con DPPCC y empiema, protocolizado en la UTIP. En caso de necesidad de otra medicación concomitante, esta fue administrada a discreción del investigador a cargo del paciente y fue registrada en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD). La conducta ante cualquier evento adverso fue decisión del investigador responsable y estuvo en dependencia del tipo, magnitud y severidad de las manifestaciones clínicas en cada caso.

En el grupo que recibió tratamiento con SKr se cumplió el algoritmo terapéutico propuesto por la autora para el manejo pediátrico del DPP (Figura 1).

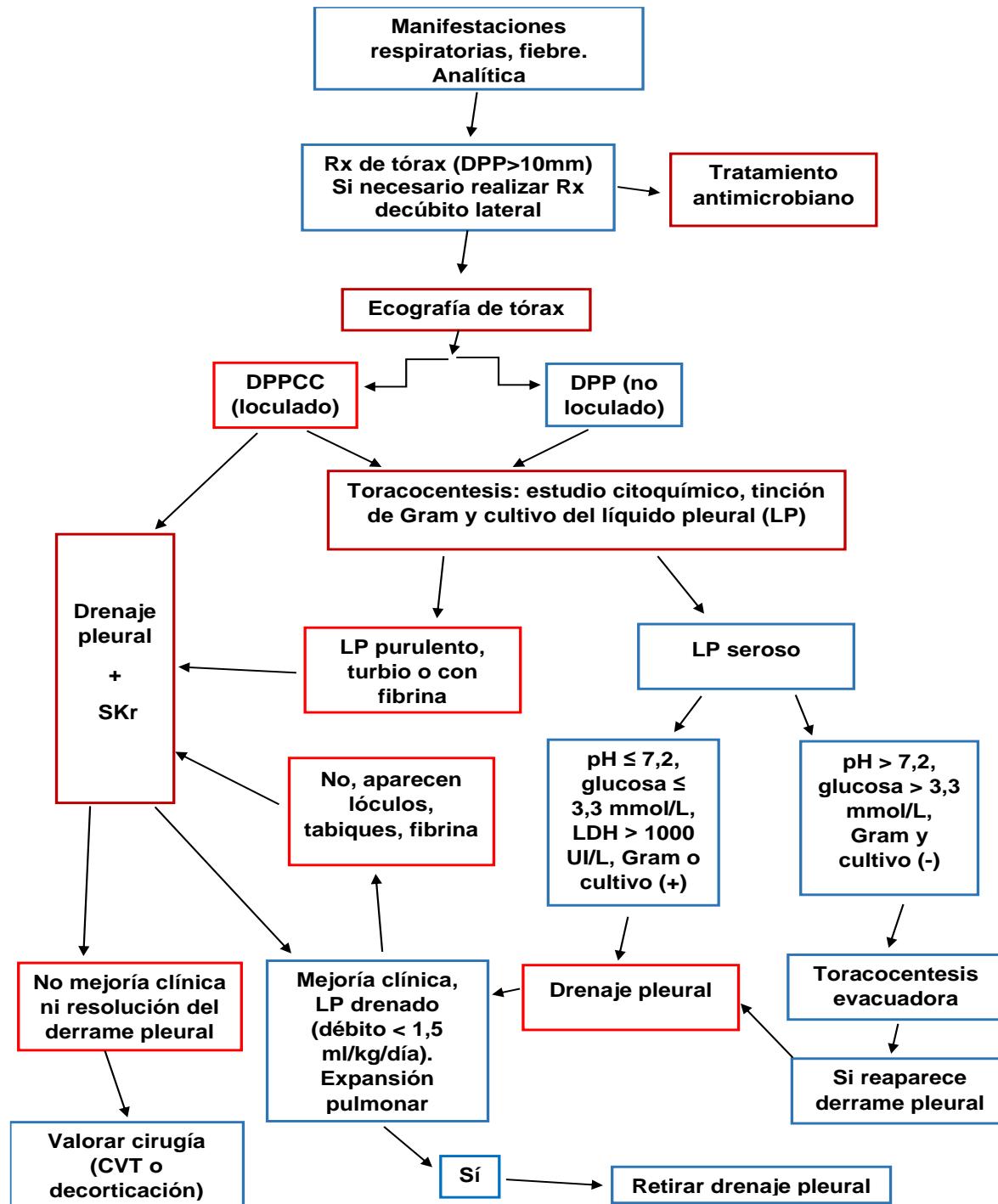


Figura 1. Algoritmo de tratamiento en el derrame pleural paraneumónico.

En estos pacientes asignados al grupo experimental, previo a la administración del fibrinolítico, se administró de manera profiláctica del dolor pleurítico o reacción alérgica:

- Hidrocortisona: 10 mg/kg/dosis, vía intravenosa, 30 minutos antes del procedimiento.
- Bupivacaína 0,25 o 0,5 %: 5 mL (2,5 o 5 mg/mL), 1 mg/Kg/dosis y completar hasta 20 mL con cloruro de sodio al 0,9 %; se administró por vía intrapleural antes de la administración de SKr.

La dosis diaria de SKr fue de 200 000 UI, por vía intrapleural, durante 3-5 días.

Para la reconstitución del liofilizado de Heberkinasa® (SKr) se adicionaron 7,5 mL de agua para inyección, se dirigió el líquido hacia las paredes del bulbo, con giros cuidadosos para evitar la formación de espuma y suave rotación para facilitar la disolución. Del producto reconstituido se extrajeron 2 mL (200 000 UI de SKr) y se diluyeron en 48 mL de cloruro de sodio 0,9 %, en una jeringa de 50 o 60 mL. Previa administración de bupivacaína, se instiló lento el contenido de la jeringa (50 mL) dentro de la cavidad pleural a través de la sonda en un minuto \pm 10 segundos.

La sonda pleural permaneció pinzada durante cuatro horas, con cambios posturales de los pacientes cada 20 a 30 minutos. Posterior, se conectó el drenaje de nuevo a un sistema cerrado con aspiración controlada. Se retiró la pinza, se midió el gasto y se observaron las características del líquido pleural, las cuales fueron registradas en la historia clínica.

En todos estos casos el tiempo mínimo recomendado entre la colocación del drenaje pleural y la administración de la primera dosis de SKr fue de 12 horas.

Previo al tratamiento, se realizaron las siguientes determinaciones hematológicas: hemograma completo, tiempo de coagulación, tiempo de sangrado, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activado y conteo de plaquetas.

Además, se realizó radiografía de tórax en la posición vertical anteroposterior y ecografía de tórax después de 12–24 horas de aplicada la tercera dosis de SKr y se evaluó la necesidad de administrar una o dos dosis adicionales de SKr. Se repitió la radiografía y la ecografía de tórax luego de 12-24 horas de administrada la cuarta y la quinta dosis de SKr en los pacientes que lo requirieron.

La UTIP se responsabilizó con toda la atención médica recibida por los pacientes en esa unidad. El ensayo clínico duró el tiempo que cada paciente permaneció ingresado en el hospital. Las evaluaciones clínicas se realizaron en el tiempo 0 (evaluación inicial; momento en que se incluyó el paciente en el ensayo) y diario (durante la estadía en la UTIP). Además, se realizó seguimiento hasta el egreso por parte del equipo de investigación.

Argumentos éticos impidieron la ejecución del estudio en un diseño a doble ciegas dada la población especial (niños) y la urgencia médica a tratar. Sin embargo, la asignación al azar central, la objetividad de las variables evaluadas y el monitoreo para controlar la calidad de la ejecución del estudio y el cumplimiento de BPC, minimizaron esta fuente de sesgo.

2.6. Criterios de salida

Los pacientes, una vez incluidos en el ensayo clínico e independiente de que interrumpieran el tratamiento o abandonaran el estudio, formaron parte de los análisis estadísticos planificados, los cuales se realizaron por “intención de tratar”.

2.7. Descripción del método de aleatorización

Se realizó una aleatorización centralizada en el CIGB. El procedimiento de aleatorización fue realizado por el Grupo de Suministros de la Dirección de Investigaciones Clínicas del CIGB. Se confeccionó una lista aleatoria en bloques de seis individuos (razón 2:1; es decir, por cada seis pacientes, cuatro fueron asignados al grupo experimental y dos al grupo control) a través de la herramienta informática “2N”, desarrollada en la Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas, donde cada número de inclusión tuvo asignado con antelación uno de los dos grupos de estudio.

La aleatorización desbalanceada resulta un proceder válido y con amplia utilización en múltiples investigaciones clínicas.⁸⁶⁻⁸⁸ En el estudio DENIS se empleó una aleatorización 2:1 por dos elementos de racionalidad: 1) exponer un mínimo de pacientes al tratamiento estándar exclusivo, pues aunque no está aprobado en Cuba el uso de la SKr para el DPPCC y el empiema, la fibrinólisis intrapleural es una recomendación del consenso nacional para el tratamiento de la NAC con empiema y existen reportes en el mundo con resultados favorables para esta afección con otros fibrinolíticos y 2) obtener más datos de seguridad en el tratamiento experimental con un número mayor de pacientes expuestos. Este

desbalance se consideró en el cálculo del tamaño muestral, así como en la metodología estadística.

El proceso de aleatorización de los pacientes a cada grupo de tratamiento se centralizó en el CIGB. Para ello, la autora de esta tesis, investigadora responsable en el sitio clínico participante en el estudio, después de verificados los criterios de selección y obtenido el consentimiento informado por parte de los padres / tutores legales del paciente, localizó al responsable clínico del proyecto en el CIGB a través de una línea de telefonía celular habilitada y disponible las 24 horas quien, después de registrar las iniciales de los pacientes asignó el código de identificación correspondiente (iniciales del hospital + número de inclusión consecutivo) así como el grupo de tratamiento (experimental o control). De esta forma se garantizó que ni el médico ni los padres del paciente conocieran el tratamiento asignado antes de la inclusión, lo cual redujo la posibilidad de sesgo.

2.8. Hipótesis / Tamaño muestral

La hipótesis del estudio fue la ausencia de eventos adversos graves con causalidad demostrada atribuible al producto objeto de investigación, con reducción > 20 % de la necesidad de tratamiento quirúrgico y de más de tres días de la estadía hospitalaria respecto al tratamiento estándar (grupo control). Se fijaron errores de tipo I y II, $\alpha=0,05$ y $\beta=0,2$, en un modelo de superioridad y aleatorización 2:1, y se estimó un tamaño de muestra de 42 sujetos (28 en el grupo experimental y 14 en el grupo control). Se supuso, además, un 14 % de pérdidas para cubrir los abandonos o interrupciones del tratamiento por cualesquiera de los criterios de exclusión y la cantidad de individuos ascendió a 48

(32 en el grupo de SKr y 16 en el control). Para el cálculo del tamaño muestral se usó el software PASS (www.ncss.com).

2.9. Evaluaciones y criterios de respuesta

2.9.1. Variables para medir la respuesta

Variables principales:

- Necesidad de tratamiento quirúrgico (CVT, toracotomía con decorticación), por fracaso de la terapia estándar o experimental (SKr).
- Estadía hospitalaria, dada por el tiempo (en días) desde el diagnóstico de DPPCC / empiema hasta el alta del hospital (los pacientes, al salir de terapia, se transfirieron a otra sala).

Variables secundarias:

- Resolución del derrame pleural comprobado por radiografía de tórax en la posición anteroposterior y ecografía de tórax.
- Estadía en UTIP, dada por el tiempo (en días) desde el diagnóstico de la afección objeto de estudio hasta el alta (traslado) de terapia intensiva.
- Tiempo de evolución (en días) de las complicaciones acompañantes al DPPCC y el empiema identificadas antes de la inclusión del paciente en el ensayo clínico.
- Tiempo de requerimiento de oxigenoterapia / soporte ventilatorio (en días).
- Tiempo (en días) para extraer el drenaje torácico desde su inserción, por resolución del derrame pleural comprobado por radiografía y ecografía de tórax.
- Tiempo de drenaje pleural post-fibrinolisis y post-CVT (en días).
- Mortalidad.

2.9.2. Variables para medir seguridad

Se registraron los eventos adversos durante la ejecución del ensayo (tipo, duración, intensidad, resultado y relación de causalidad). La intensidad de los eventos adversos se clasificó en tres niveles: (a) leve, si no requirió tratamiento, (b) moderado, si fue necesario un tratamiento específico, y (c) grave, cuando se requirió hospitalización, esta se prolongó, si el evento ocasionó incapacidad, puso en riesgo la vida del paciente o contribuyó a su muerte.⁸⁹ Se empleó un análisis cualitativo para clasificar la relación causal como definitiva, probable, posible o dudosa.⁹⁰ Se puso especial énfasis en las reacciones adversas conocidas para el uso intravenoso de la SKr, como fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, hipotensión arterial, hemorragias y alergias,³⁹⁻⁴¹ así como en las complicaciones descritas en el curso clínico del DPPCC y el empiema.

Para la vigilancia activa de eventos adversos se evaluó al paciente a través de: a) la anamnesis a progenitores y al propio paciente, cuando procedió; b) examen físico, como mínimo diario durante el ingreso en terapia intensiva, pero también en cualquier otro momento en que se presentó algún evento adverso; c) signos vitales (presión arterial, frecuencias cardiaca y respiratoria, así como temperatura axilar) cada dos horas según protocolo de la UTIP, con incremento en su frecuencia en las horas siguientes a la administración de cada dosis de SKr (en los pacientes que recibieron la fibrinolisis) o cuando se detectó cualquier alteración clínica relevante en los pacientes del estudio.

Asimismo, como parte de la seguridad y del seguimiento evolutivo de la afección objeto de estudio se realizaron determinaciones hematológicas (hemoglobina,

hematócrito, leucograma completo y conteo de plaquetas, coagulograma [tiempos de sangrado, coagulación, protrombina y parcial de tromboplastina activado]), de química sanguínea e ionograma. Las mismas se realizaron al inicio (antes de la inclusión del paciente en el estudio) y, posterior, según decisión facultativa.

2.9.3. Variables de control

Se consideraron las siguientes variables: edad (años), sexo (masculino, femenino), color de la piel (blanco, negro, mestizo), talla (cm), peso (kg), relación edad / peso (en percentil: <3, 3-<10, 10-<25, 25-<50, 50-<75, 75-90, >90-97, >97), antecedentes patológicos personales / factores de riesgo (sí, no, tipo), manifestaciones clínicas y complicaciones iniciales (antes de la inclusión del paciente en el estudio), requerimiento de oxigenoterapia / soporte ventilatorio (sí, no, tipo), tiempo entre el diagnóstico de NAC y el diagnóstico de DPPCC / empiema (días), tiempo entre el diagnóstico de DPPCC / empiema y la inclusión en el estudio (horas), tratamiento concomitante.

2.9.4. Criterios de respuesta

La respuesta clínica global se evaluó, diario, a partir de la inclusión del paciente en el estudio y permanencia en la UTIP, según los siguientes criterios:

- ❖ Respuesta favorable: evolución favorable de los síntomas y signos de infección pleural con resolución radiológica del derrame pleural (reexpansión pulmonar en radiografía de tórax en posición anteroposterior) sin necesidad de tratamiento quirúrgico ni interrupción definitiva del tratamiento objeto de estudio por eventos adversos graves con relación de causalidad demostrada.

- ❖ Respuesta no favorable: persistencia de los síntomas y signos de infección pleural y no resolución del derrame pleural evidenciado en radiografía de tórax anteroposterior, con presencia de loculaciones en ecografía de tórax después de la intervención, necesidad de tratamiento quirúrgico o interrupción definitiva del tratamiento objeto de estudio por aparición de eventos adversos graves con causalidad demostrada.
- Criterios de retirada del drenaje pleural: para el pinzamiento y retirada del drenaje pleural se consideró la mejoría clínica de la fiebre y la disnea con débito de líquido seroso menor de 1-1,5 ml/kg/día por la sonda pleural y la expansión pulmonar documentada por radiografía de tórax anteroposterior.^{21,22,31}
- Criterios de CVT: persistencia de síntomas y signos de infección pleural con colección pleural documentada en radiografía de tórax anteroposterior y presencia de loculaciones en ecografía de tórax,^{77,91,92} en ausencia de disfunción del sistema de aspiración cerrado y del drenaje pleural.

2.10. Manejo de datos y análisis estadístico

A los efectos de este estudio se generó un sistema de entrada de datos en OpenClinica (www.openclinica.com), el cual es una plataforma software libre para configuración de protocolos y diseño de CRD, que permite la captura, almacenamiento y gestión electrónica de datos. Su arquitectura modular, transparencia y su modelo de desarrollo colaborativo ofrecen flexibilidad a la vez que permiten desplegar soluciones de alto rendimiento y escalabilidad.

Después de la revisión y corrección de errores de los CRD se procedió a la entrada de la información, por duplicado, en bases de datos y de manera

independiente por dos operadores para el posterior proceso de comparación automática y corrección de las bases, necesarios para el análisis estadístico con la información certera del ensayo. Para la depuración de errores se corroboraron los datos discordantes con el registrado en el CRD original para no prestar a confusión. La comparación se repitió hasta que no se obtuvieron diferencias entre las bases de datos. Con este proceso se garantizó la limpieza de los datos incorporados en las bases que posterior se utilizaron en el análisis estadístico. Se dejó constancia de esta actividad, de forma que permita la trazabilidad de la misma ante inspecciones o auditorias nacionales o extranjeras.

Para el análisis estadístico se empleó el software R versión 3.6.2. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, desviación estándar, rango intercuartílico y valores mínimos y máximos) de las variables duración de las complicaciones iniciales, duración de la oxigenoterapia, estadía en UTIP, estadía hospitalaria global, tiempo total de drenaje pleural y tiempo después del tratamiento (SKr o CVT) por grupo de estudio. Se realizaron pruebas t de Student para la diferencia entre las medias de los grupos de estudio.

Se calcularon las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas. Se utilizó una prueba exacta de Fisher o una prueba Chi-cuadrado, en dependencia de las distribuciones de frecuencia, para analizar la asociación de las variables “necesidad de CVT” y “pacientes con complicaciones” con la variable “grupo de estudio”. Se estimaron las distribuciones de frecuencia para cada evento adverso reportado, así como su caracterización. El nivel de

significación elegido fue $\alpha = 0,05$. Todos los análisis se realizaron por intención de tratar.

Con el objetivo de computar un índice beneficio / riesgo, se calculó la razón entre las probabilidades medias de beneficio y de riesgo, que se corresponde con el factor de Bayes:

$$\text{Bayes Factor} = B(x) = \frac{\pi(\text{beneficio} | x) / p(\text{riesgo})}{\pi(\text{riesgo} | x) / p(\text{beneficio})}$$

el cual se interpreta de la siguiente forma:

Si $B(x) \geq 1$: entonces hay evidencias a favor del beneficio.

Si $1 > B(x) \geq 10^{-1/2}$: entonces hay evidencia mínima contra el beneficio.

Si $10^{-1/2} > B(x) \geq 10^{-1}$: entonces hay evidencia substancial contra el beneficio.

Si $10^{-1} > B(x) \geq 10^{-2}$: entonces hay fuerte evidencia contra el beneficio.

Si $10^{-2} > B(x)$: entonces hay decisiva evidencia contra el beneficio.

Para el análisis de la estimación de posible impacto del uso del producto en la práctica médica se consideró por una parte el grupo tratado con Heberkinasa (SKr 200 000 UI) y por la otra el grupo control (tratamiento estándar). Se calcularon, como índices de impacto la reducción de riesgo absoluto de necesidad de CVT (RRA), la reducción de riesgo relativo de tratamiento quirúrgico (RRR) y el número necesario a tratar (NNT) para evitar una CVT, donde:

$$\text{RRA} = p_1 - p_2 ; \quad \text{RRR} = (p_1 - p_2) / p_1 ; \quad \text{NNT} = 1 / (p_1 - p_2)$$

donde p_1 es la proporción de pacientes que requirió cirugía en el grupo control y p_2 la proporción de pacientes que necesitó cirugía en el grupo tratado con SKr.

Estos cálculos se hicieron con el software CATmaker versión 1.1 del Centro de Medicina Basada en la Evidencia (disponible en www.cebm.net).

2.11. Aseguramiento de la calidad

El promotor del estudio (CIGB) se encargó de realizar la visita de evaluación inicial al sitio clínico propuesto para la investigación, con la finalidad de verificar las posibilidades reales con el proyecto, así como las garantías del cumplimiento de las BPC. Se conoció sobre la calificación profesional del equipo de investigación, las condiciones de la UTIP, la Unidad de Cuidados Intermedios, los servicios de Cirugía y Hospitalización Pediátrica, Radiología, de la Farmacia y del Laboratorio Clínico, entre otros aspectos.

Se firmó un contrato de trabajo entre el CIGB y el sitio clínico, con lo cual se documentó la voluntad de las partes para la realización del estudio y se establecieron los derechos y obligaciones de cada uno con el objetivo de garantizar el cumplimiento de las actividades previstas. El promotor no estableció acuerdos ajenos con los investigadores que derivaran en compensaciones económicas adicionales u otro tipo de contraprestaciones, excepto los gastos de reuniones para la organización del ensayo, así como aquellas facilidades que en el futuro el promotor pudiera disponer para la divulgación de los resultados en eventos y publicaciones científicas.

Antes de activarse el ensayo clínico se realizó un taller de unificación de criterios y un taller de inicio del estudio, con la participación de todos los investigadores, donde se puntuaron y discutieron los principales aspectos contenidos en el

protocolo de investigación, las obligaciones de las partes, la necesidad de adherencia a los documentos aprobados y el cumplimiento de las BPC. Además, fueron capacitados en metodología de la investigación y BPC.

Durante el estudio, el responsable clínico por el CIGB realizó visitas de chequeo y de control de la calidad con una frecuencia trimestral. En todas las visitas se siguieron los procedimientos establecidos de comunicación previos y se coordinó con las partes involucradas: investigadora principal y dirección hospitalaria. Se pudo acceder a la información y documentación clínica sobre los pacientes incluidos en el ensayo, a efectos de verificar la exactitud y la fiabilidad de los datos primarios a través de la revisión del 100 % de los CRD vs. historias clínicas, cumplimiento de los tratamientos y condiciones de almacenamiento del producto de investigación, perfil de seguridad, así como los procedimientos de las BPC.

Conclusiones del capítulo

El ensayo clínico controlado y aleatorizado fue el diseño experimental aplicado en el presente estudio. Su ejecución permitió la obtención de las evidencias científicas necesarias en la evaluación de la SKr por la vía intrapleural y garantiza su reproducibilidad en otros contextos. Se presentó un algoritmo terapéutico novedoso que guía la aplicación de la SKr intrapleural en el grupo experimental.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Objetivos del capítulo

Caracterizar desde el punto de vista demográfico y clínico a los participantes.

Evaluar la eficacia del uso de la SKr intrapleural en el tratamiento del DPPCC y el empiema al seguir la propuesta de algoritmo terapéutico, así como la seguridad a través de la vigilancia de los eventos adversos. Mostrar el balance beneficio / riesgo del producto y el estimado del impacto médico a esperar con su generalización en la práctica.

3.1. Disposición de los pacientes durante el estudio

Fueron incluidos 48 pacientes, de 85 evaluados por neumonía con DPPCC y empiema, durante el período comprendido entre septiembre de 2018 y diciembre de 2021 en el Hospital Pediátrico Provincial Docente “Dr. Eduardo Agramonte Piña” de Camagüey.

La figura 2 representa el diagrama de flujo de los pacientes en el transcurso de la investigación. Los 37 pacientes no incluidos en el ensayo fueron por causas previstas en el protocolo tales como: edad < 1 año, SDMO, riesgo de sangrado, FBP; en menor frecuencia: derrame pleural con desviación de mediastino en fase organizada, DPPC simple, adolescente en lactancia materna y cetoacidosis diabética. Ningún paciente abandonó el ensayo y todos cumplieron el tratamiento de base previsto.

Del total de incluidos, 32 pacientes recibieron el tratamiento experimental con SKr y 16 la terapia estándar (grupo control), al seguir una aleatorización 2:1. De los pacientes tratados con SKr, 31 (96,8 %) completaron el esquema terapéutico previsto; solo uno resultó en interrupción después de la primera dosis de SKr por aparición de una FBP, aunque fue analizado “por intención de tratar”.

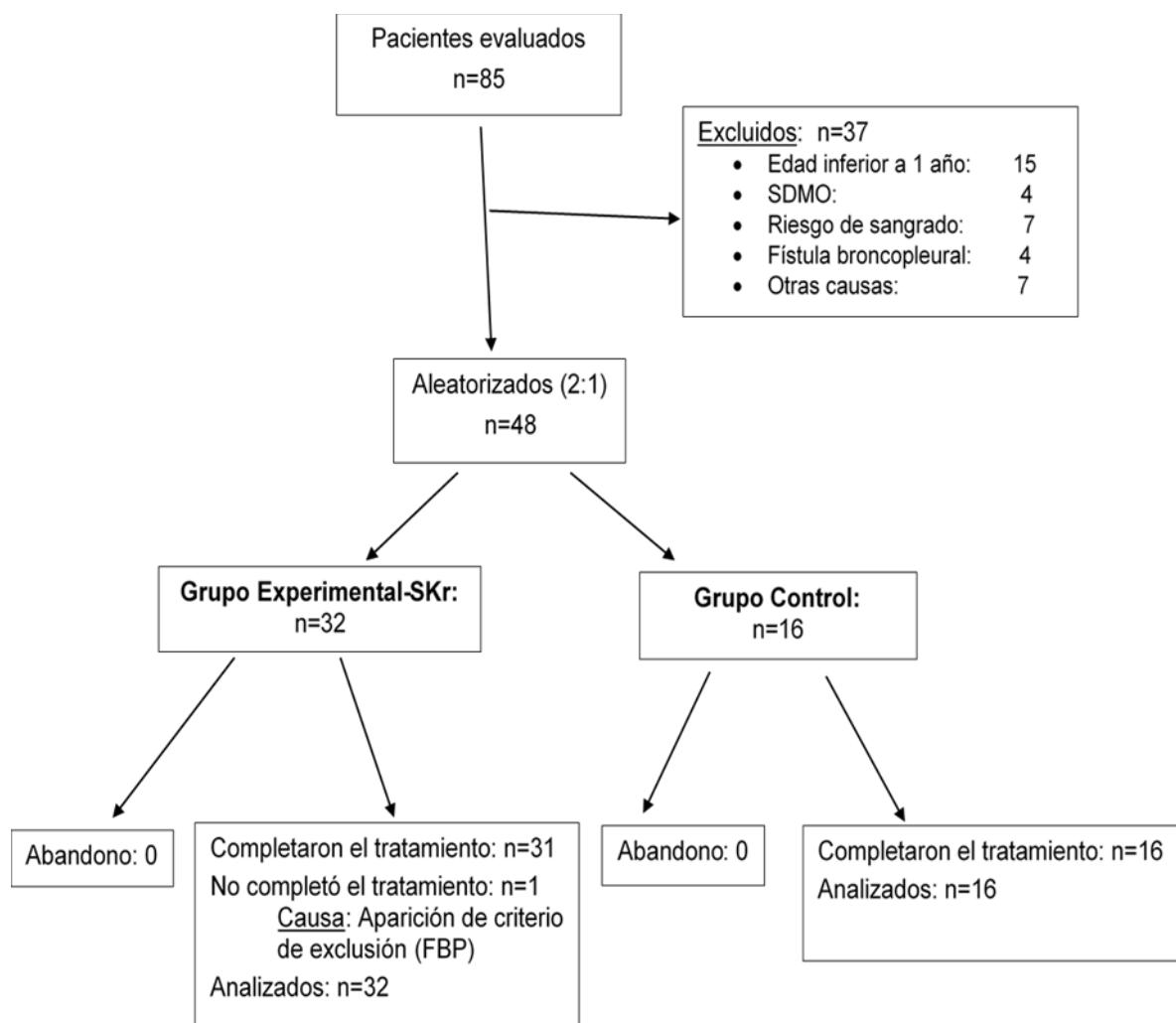


Figura 2. Diagrama de flujo del progreso de los pacientes en la investigación.

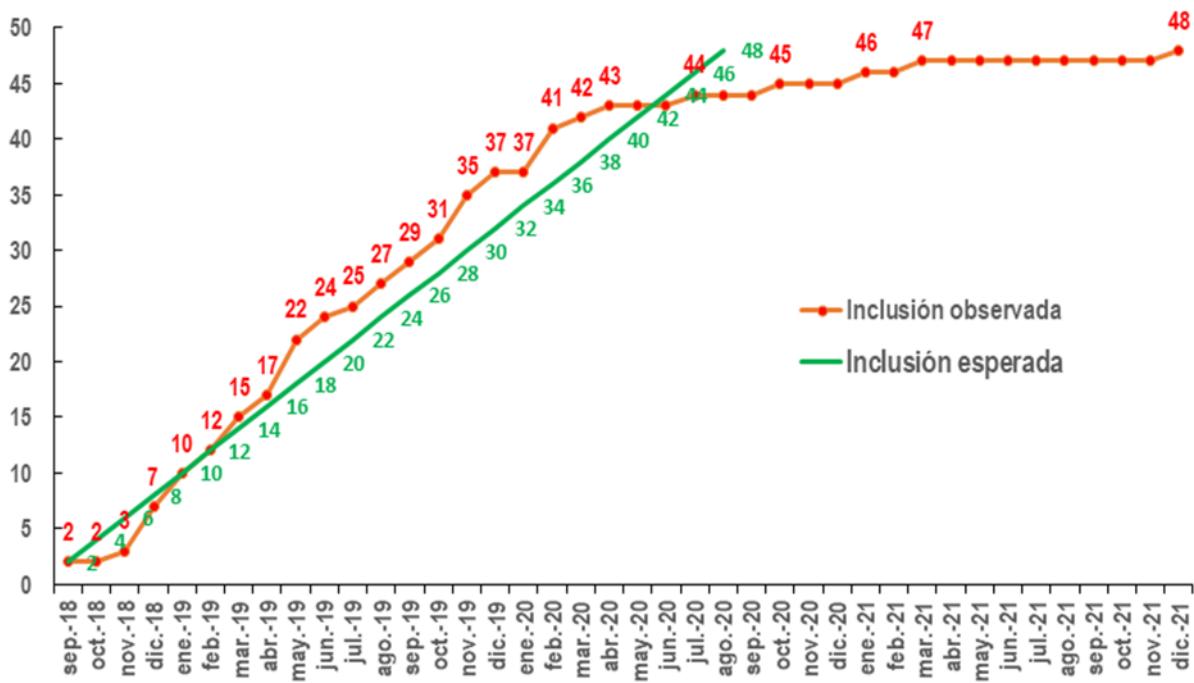


Figura 3. Comportamiento de la inclusión de pacientes en el estudio DENIS.

Se cumplió el cronograma de inclusión de pacientes previsto en aproximadamente tres años, como muestra la figura 3. La incidencia de la neumonía complicada con DPPCC y empiema en la UTIP permitió un ritmo de inclusión muy similar a lo esperado hasta abril del 2020 (caso EA-043), luego de lo cual el ritmo de inclusión disminuyó en el contexto de la emergencia sanitaria por la COVID-19 al cumplirse las medidas sanitarias establecidas en el país para reducir la transmisión de la infección por SARS-CoV-2, estas incluyeron el distanciamiento físico (recomendado por la OMS),⁹³ la cuarentena, el uso obligatorio de la mascarilla, el aislamiento de enfermos, el frecuente lavado de las manos, entre otras. Según la autora estas influyeron en la reducción de la transmisión de las infecciones respiratorias agudas y por tanto en la aparición de sus complicaciones.

3.2. Caracterización de los pacientes

Eficacia y seguridad de la estreptoquinasa recombinante en el derrame pleural paraneumónico en niños

Tabla 1. Distribución de pacientes según características demográficas.

Variable		Grupo SKr N=32 (66,7%)	Grupo control N=16 (33,3%)	Total N=48 (100%)
Sexo	Masculino	20 (62,5 %)	10 (62,5 %)	30 (62,5 %)
	Femenino	12 (37,5 %)	6 (37,5 %)	18 (37,5 %)
Color de la piel	Blanca	18 (56,3 %)	12 (75,0 %)	30 (62,5 %)
	Negra	9 (28,1 %)	2 (12,5 %)	11 (22,9 %)
	Mestiza	5 (15,6 %)	2 (12,5 %)	7 (14,6 %)
Edad (años)	Media ± DE	3,4 ± 2,4	2,6 ± 1,7	3,0 ± 2,2
	Mediana (RI)	2,0 (3,5)	2,0 (2,3)	2,0 (3,6)
	(Mín; Máx)	(1; 9)	(1; 7)	(1; 9)
Peso (Kg)	Media ± DE	17,0 ± 7,8	16,7 ± 9,2	16,9 ± 8,2
	Mediana (RI)	14,0 (8,0)	13,5 (8,8)	14,0 (8,8)
	(Mín; Máx)	(9,5; 37)	(10; 43)	(9,5; 43)
Talla (cm)	Media ± DE	100,0 ± 21,8	94,5 ± 17,6	98,2 ± 20,5
	Mediana (RI)	91,0 (38,8)	86,0 (25,0)	86,5 (34,8)
	(Mín; Máx)	(72; 137)	(79; 143)	(72; 143)
Relación peso / edad (percentil)	3 - <10	2 (6,2 %)	0	2 (4,2 %)
	10 - <25	2 (6,2 %)	0	2 (4,2 %)
	25 - <50	5 (15,6 %)	4 (25 %)	9 (18,7 %)
	50 - <75	7 (21,9 %)	3 (18,8 %)	10 (20,8 %)
	75 - 90	4 (12,5 %)	4 (25,0 %)	8 (16,7 %)
	>90 - 97	11 (34,5 %)	4 (25,0 %)	15 (31,2 %)
	>97	1 (3,1 %)	1 (6,2 %)	2 (4,2 %)

DE: Desviación estándar; **RI:** Rango intercuartílico; **Mín:** Mínimo; **Máx:** Máximo.

La tabla 1 muestra que los grupos fueron homogéneos, según las características demográficas de los pacientes. Hubo predominio del sexo masculino y color de la

piel blanca en un 62,5 %. Las edades estuvieron comprendidas entre uno y nueve años; los menores de cuatro años fueron los más afectados (mediana de dos años). La mayoría (60,4 %) presentó una relación peso / edad correspondiente a sujetos eutróficos, seguido del sobrepeso con 31,2 % (90-97 percentil) y dos niños con más del 97 percentil para su edad (4,2 %), uno en cada grupo de estudio; dos pacientes, del grupo experimental (6,2 %), estuvieron entre el tres y el 10 percentil.

En publicaciones nacionales que abordan las neumonías complicadas, predominó el sexo masculino,^{5,17,18} con lo que coincide el presente estudio. El varón es más susceptible a las infecciones, porque en las hembras influye el cromosoma X con mayor apoyo inmunológico y protección en el primer periodo de la vida.⁹⁴ Por el contrario, un estudio en niños con empiema, realizado en la India, encontró que el 52,6 % eran féminas.⁹⁵

Con respecto a la edad, la OMS³ y la UNICEF⁴ en reportes de neumonía informaron que los menores de cinco años fueron los más afectados, al igual que en otras publicaciones,^{13,17,18} y en este ensayo; lo que corresponde con la inmadurez inmunológica en estas edades, el pobre desarrollo de los mecanismos de defensa del aparato respiratorio y las frecuentes infecciones virales.^{17,18}

La desnutrición es un factor de riesgo para la adquisición de neumonía grave y de mortalidad por neumonía.³ En la muestra estudiada ningún paciente estuvo por debajo del tercer percentil en la relación peso / edad. La mayoría de los incluidos en el presente trabajo correspondió a niños eutróficos, similar a otros estudios en Cuba.^{18,94}

Tabla 2. Distribución de pacientes por grupo de tratamiento según antecedentes patológicos personales.

Antecedente	Grupo SKr N=32 (66,7 %)		Grupo control N=16 (33,3 %)		Total N=48 (100 %)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Asma bronquial	3	9,4	2	12,5	5	10,4
Crisis de sibilancia	1	3,1	2	12,5	3	6,3
Infecciones respiratorias agudas a repetición	1	3,1	1	6,3	2	4,2
Obesidad	1	3,1	1	6,3	2	4,2
Desnutrición	1	3,1	0	0	1	2,1
Hernia diafragmática congénita operada	1	3,1	0	0	1	2,1
Hidronefrosis bilateral	1	3,1	0	0	1	2,1
Hernia hiatal	1	3,1	0	0	1	2,1
Varicela	1	3,1	0	0	1	2,1
Total	11	64,7	6	35,3	17	100

Trece pacientes (27,1 %) presentaron antecedentes patológicos personales: ocho en el grupo experimental (25 %) y cinco en el control (31,2 %). Como se observa en la tabla 2 los antecedentes patológicos personales de mayor frecuencia fueron las enfermedades respiratorias: el asma bronquial (10,4 %), las crisis transitorias de sibilancias (6,3 %) y las IRA a repetición (4,2 %).

La obesidad estuvo presente en el 4,2 % de los casos (dos pacientes; uno por cada grupo de estudio). En el grupo experimental se evaluó un niño con antecedente de desnutrición, operado de hernia diafragmática congénita en su etapa neonatal y otro paciente con antecedente de hidronefrosis bilateral y hernia hiatal.

Las enfermedades asociadas son factores a tener en cuenta en la aparición de enfermedades infecciosas en los niños. Varios autores plantean que las enfermedades respiratorias previas aumentan el riesgo de aparición de neumonía y sus complicaciones, así como, las afección cardiaca, renal, neurológica y las inmunodeficiencias.^{12,94,96}

En estudios realizados en Portugal⁹⁶ y España⁹⁷ de niños hospitalizados por DPP y empiema, el 23,4 % y el 23,9 % respectivamente, presentaban enfermedades asociadas. Un reporte cubano⁹⁸ sobre el comportamiento de las neumonías complicadas en niños en el hospital pediátrico de Pinar del Río encontró un predominio de enfermedades respiratorias alérgicas, como el asma bronquial, con lo que coincide esta investigación; además identificó un 44 % de niños desnutridos, a diferencia del presente ensayo donde este antecedente tuvo una baja incidencia, similar a otros estudios en Cuba.^{18,94}

Afirma la OMS que, a nivel mundial, se ha incrementado la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en todos los grupos etarios, con similar tendencia en el próximo decenio.⁹⁹ En el año 2020 se registraron en el mundo 39 000 000 de niños menores de cinco años con sobrepeso u obesidad.¹⁰⁰ En un estudio en Paraguay sobre el impacto de la obesidad en niños con NAC, el 16 % y el 19 % de chicos entre 2 a 5 y 5 a 15 años, respectivamente, presentaron obesidad.¹⁰¹ Una investigación nacional informó sobrepeso en el 8,5 % de los niños con neumonía.¹⁸

Tabla 3. Distribución de pacientes por grupo de tratamiento según factores de riesgo.

Factor de riesgo	Grupo SKr N=32 (66,7 %)		Grupo control N=16 (33,3 %)		Total N=48 (100 %)	
	No.	%	No.	%	No.	%
No lactancia materna	11	34,4	4	25,0	15	31,3
Tabaquismo (convivientes)	11	34,4	4	25,0	15	31,3
Contaminación ambiental en el hogar	2	6,3	1	6,3	3	6,3
Hacinamiento	0	0	2	12,5	2	4,2
Prematuridad y bajo peso al nacer	2	6,3	0	0	2	4,2
Con dos factores de riesgo	3	9,3	2	12,5	5	10,4
Con tres o más factores de riesgo	3	9,3	0	0	3	6,3

La tabla 3 muestra la distribución de pacientes, por grupo de estudio, según la presencia de factores de riesgo que predisponen la aparición de neumonía. Los mismos están presentes en el 58,3 % de los niños incluidos en el estudio (28 pacientes), con una distribución similar entre ambos grupos.

Los factores de riesgo de mayor frecuencia fueron: la ausencia de lactancia materna y el tabaquismo (31,3 % cada uno), seguidos de la contaminación ambiental en el hogar (6,3 %). Con menor frecuencia se informó el hacinamiento en dos niños del grupo control y la prematuridad / bajo peso al nacer en otros dos pacientes del grupo experimental. La coincidencia de dos, tres o más factores de riesgo estuvo presente en ocho pacientes (16,7 %), con ligero predominio en el grupo experimental tratado con SKr.

La neumonía puede prevenirse mediante la inmunización, una alimentación adecuada y mediante el control de factores ambientales.^{3,10} El sistema inmunitario del niño puede debilitarse por malnutrición, sobre todo en lactantes no alimentados con leche materna.³ El incumplimiento de la lactancia materna exclusiva hasta los seis meses de vida y la presencia de fumadores en el hogar tuvieron una incidencia notoria en esta investigación, al igual que en reportes realizados por la OMS^{3,102} y en Cuba.^{94,103}

El hábito de fumar pasivo y el humo que pudiera emitirse por el uso de combustibles en el domicilio, inciden en la disminución de la tasa de crecimiento de la función pulmonar durante la niñez y en la mayor frecuencia de infecciones en las vías aéreas.^{3,94} Los componentes del humo de cigarros lesionan el epitelio de las vías respiratorias, paralizan los cilios e inducen hipersecreción de mucus, con la consiguiente afectación del aclaramiento mucociliar; también producen disminución del surfactante y de la actividad del macrófago alveolar, la célula de defensa más importante a nivel del alveolo.¹⁰³

El bajo peso al nacer y la prematuridad son reconocidos por la OMS como los factores de riesgo de mayor importancia.¹⁰² Estos se presentaron en este trabajo con igual frecuencia a otros estudios nacionales de neumonía,^{94,103} así como del resto de la población infantil cubana, según el Anuario Estadístico de Salud del año 2020.¹⁰⁴

Tabla 4. Distribución de pacientes por grupo según manifestaciones clínicas iniciales.

Síntomas y signos clínicos	Grupo SKr N=32 (66,7 %)		Grupo control N=16 (33,3 %)		Total N=48 (100 %)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Disnea	32	100	16	100	48	100
Murmullo vesicular disminuido	32	100	16	100	48	100
Fiebre	31	96,9	16	100	47	97,9
Polipnea	31	96,9	15	93,8	46	95,8
Tiraje (subcostal, intercostal)	30	93,8	16	100	46	95,8
Tos	30	93,8	15	93,8	45	93,8
Taquicardia	30	93,8	15	93,8	45	93,8
Rinorrea	20	62,5	14	87,5	34	70,8
Astenia	22	68,8	12	75,0	34	70,8
Palidez cutáneo mucosa	19	59,4	10	62,5	29	60,4
Estertores crepitantes	21	65,6	8	50	29	60,4
Quejido	18	56,3	10	62,5	28	58,3
Aleteo nasal	20	62,5	6	37,5	26	54,2
Vómitos	10	31,3	6	37,5	16	33,3
Febrícula	9	28,1	6	37,5	15	31,3
Anorexia	9	28,1	5	31,3	14	29,2
Dolor torácico	4	12,5	5	31,3	9	18,8
Epigastralgia	5	15,6	3	18,8	8	16,7
Distensión abdominal	4	12,5	1	6,3	5	10,4
Retardo en la diuresis	2	6,3	2	12,5	4	8,3
Somnolencia	1	3,1	3	18,8	4	8,3
Trastornos de perfusión	4	12,5	0	0	4	8,3
Gradiente térmico	1	3,1	2	12,5	3	6,3
Hepatomegalia	3	9,4	0	0	3	6,3
Diarreas	2	6,3	1	6,3	3	6,3
Dolor abdominal	2	6,3	1	6,3	3	6,3
Dolor precordial	2	6,3	0	0	2	4,2
Tórax / hemitórax abombado	1	3,1	1	6,3	2	4,2

Síntomas y signos clínicos	Grupo SKr N=32 (66,7 %)		Grupo control N=16 (33,3 %)		Total N=48 (100 %)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Llene capilar lento	0	0	2	12,5	2	4,2
Edema palpebral	2	6,3	0	0	2	4,2
Estertores sibilantes	1	3,1	0	0	1	2,1
Estertores subcrepitantes	1	3,1	0	0	1	2,1
Irritabilidad	1	3,1	0	0	1	2,1
Dolor en hombro	1	3,1	0	0	1	2,1
Inestabilidad hemodinámica	1	3,1	0	0	1	2,1
Edema (dorso en manos y pies)	1	3,1	0	0	1	2,1
Frialdad distal	1	3,1	0	0	1	2,1
Hematoma (miembros inferiores, región lumbar)	1	3,1	0	0	1	2,1
Pulsos débiles	0	0	1	6,3	1	2,1
Oliguria	1	3,1	0	0	1	2,1
Secreción de herida quirúrgica	1	3,1	0	0	1	2,1
Dolor en herida quirúrgica	1	3,1	0	0	1	2,1
Edema facial	1	3,1	0	0	1	2,1

Como se observa en la tabla 4, la totalidad de los pacientes tuvo una variada sintomatología antes de la inclusión en el ensayo clínico, en correspondencia con la enfermedad objeto de estudio. Se informaron 43 síntomas y signos diferentes, en mayor frecuencia los asociados a la presencia de neumonía complicada con DPPCC y empiema. La disnea y la disminución del murmullo vesicular se presentaron en el 100 % de los pacientes; la fiebre, la polipnea, el tiraje subcostal e intercostal, la tos y la taquicardia en más del 90 %.

La presencia de signos de alarma, signos tardíos de hipoxia y manifestaciones sistémicas expresan la gravedad en la afectación del estado clínico de los niños. Se encontró tiraje en el 93,8 % de los pacientes asignados al grupo SKr y en el

100 % de los controles, la taquicardia en el 93,8 % de cada grupo, así como la palidez cutáneo mucosa y los signos tardíos de hipoxia (aleteo nasal, quejido) en más del 50 % de los pacientes de ambos grupos.

Las manifestaciones clínicas iniciales, presentes al momento de la inclusión de los pacientes en el presente estudio, tuvieron un comportamiento similar en los dos grupos de estudio, con un cuadro clínico florido en la mayoría de los pacientes. La elevada incidencia de disnea, fiebre, tos y murmullo vesicular disminuido se informaron en diversos estudios cubanos^{16,17,103} y de otros países,^{95,105} que también se identificaron en este ensayo.

La Sociedad Española de Pediatría y la de Cuidados Intensivos Pediátricos afirman que los síntomas más frecuentes en el empiema son: disnea, taquipnea, tos, dolor torácico y suele haber fiebre asociada, con murmullo vesicular disminuido o abolido.^{12,106} Lo anterior coincide con un estudio retrospectivo realizado en Turquía en 116 pacientes pediátricos con DPP.¹⁰⁷ En el presente trabajo el dolor torácico se reportó en menor frecuencia, lo que puede estar relacionado con el predominio de menores de cuatro años de edad, que muchas veces son incapaces de expresar este síntoma, como señalan Fuentes y colaboradores.¹⁰³

La Asociación Americana de Cirujanos Pediátricos definen la fiebre, la polipnea y el incremento de las necesidades de oxígeno como síntomas relevantes en el diagnóstico de los niños con empiema.¹⁰⁸ Por su parte, la Asociación Americana de Cirugía del Tórax, en el consenso de empiema, recomienda que ante la

presencia de síntomas y signos de neumonía o sepsis inexplicable se debe investigar la presencia de derrame pleural.¹⁰⁹

Tabla 5. Distribución de pacientes según complicaciones y requerimientos de oxígeno antes de la inclusión en el estudio.

Complicaciones	Grupo SKr N=32 (66,7 %)		Grupo control N=16 (33,3 %)		Total N=48 (100 %)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Pacientes con complicaciones	25	78,1	9	56,3	34	70,8
Total de complicaciones	31	75,6	10	24,4	41	100
Sepsis	16	50,0	7	43,8	23	47,9
Sepsis grave	6	18,8	1	6,3	7	14,6
Insuficiencia respiratoria aguda	3	9,4	0	0	3	6,3
Shock séptico	1	3,1	1	6,3	2	4,2
Neumotórax	1	3,1	1	6,3	2	4,2
Neumonía necrotizante	1	3,1	0	0	1	2,1
Neumatocele	1	3,1	0	0	1	2,1
Hidropericardio ligero	1	3,1	0	0	1	2,1
Hematoma en miembros inferiores y región lumbar	1	3,1	0	0	1	2,1
Oxigenoterapia	32	100	16	100	48	100
<u>Tipo:</u> Máscara o catéter nasal (convencional)	24	75,0	11	68,8	35	72,9
Oxigenación de alto flujo	7	21,9	5	31,2	12	25,0
Ventilación no invasiva	1	3,1*	0	0	1	2,1

* Siete días de CPAP nasal (presión positiva continua en vía aérea).

En la tabla 5 se evidencia que, del total de 48 niños estudiados, 34 (70,8 %) presentaban complicaciones al momento de la inclusión en el estudio (tiempo basal), con mayor frecuencia en el grupo experimental (25/32; 78,1 %) respecto al grupo control (9/16; 56,3 %); es decir, el grupo tratado con SKr estuvo en

desventaja desde el inicio de la investigación, por lo que constituyó un mayor reto para dar cumplimiento a una hipótesis de superioridad. Se identificaron nueve tipos de complicaciones en 41 reportes, la mayoría en el grupo experimental (75,6 %). Hubo predominio de la sepsis en sus diferentes estadios: sepsis (47,9 %), sepsis grave (14,6 %) y shock séptico (4,2 %).

Asimismo, a la inclusión se diagnosticó insuficiencia respiratoria aguda en tres pacientes (9,4 %) del grupo SKr, y neumotórax en dos pacientes (4,2 %), uno en cada grupo. El resto de las complicaciones al inicio del ensayo clínico (neumonía necrotizante, neumatocele, hidropericardio ligero y hematoma en miembro inferior y región lumbar) estuvieron presentes en el grupo SKr, con baja incidencia.

La totalidad de los pacientes requirió oxigenoterapia desde antes de la captación en la investigación, en su mayoría a través de máscara o catéter nasal (72,9 %).

La oxigenación de alto flujo fue necesaria en el 25 % de los niños y un caso requirió ventilación no invasiva, con presión positiva continua en vía aérea (CPAP nasal, del inglés Continuos Positive Airway Pressure) por insuficiencia respiratoria aguda, que en el proceso de aleatorización se asignó al grupo experimental (3,1 %). La oxigenoterapia tuvo una distribución similar entre ambos grupos de estudio.

En varias publicaciones se define la neumonía complicada como aquella que cursa con derrame pleural, empiema, neumotórax, FBP, absceso pulmonar, neumonía necrotizante y pionemotórax.^{18,22,34,110} También se considera complicada la que evoluciona a la insuficiencia respiratoria y cuando aparecen complicaciones extrapulmonares asociadas, como la sepsis y el shock séptico.¹⁸

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis de sepsis pediátrica mostró el incremento de las tasas de mortalidad al aumentar la gravedad de sus estadios, con mayor repercusión en países de bajos ingresos.¹¹¹ Hasta un 20 % de los empiemas se complican con neumonías necrotizantes.²² Se ha visto que en los últimos años ha aumentado la proporción de neumonías complicadas, con empiema y, en menor medida, las formas necrotizantes.¹¹⁰

Moral y colaboradores,⁹⁷ en España, realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó 318 niños con DPP y empiema, encontraron que el neumotórax estuvo presente en el 5,3 % de los pacientes con DPP mayor de 20 mm y en el 33,3 % de los que presentaron derrame pleural masivo.

Estudios de neumonía en Cuba^{18,98,103,112} reportan que el DPP y el empiema fueron las complicaciones de mayor incidencia, seguidos de la neumonía necrotizante, el neumatocele, el neumotórax y la sepsis, esta última como principal complicación extrapulmonar. La incidencia de absceso pulmonar fue baja en un estudio nacional.¹⁰³

En la presente investigación, las complicaciones sistémicas como la sepsis en sus diferentes estadios y la insuficiencia respiratoria aguda, fueron las más frecuentes desde la llegada de los niños a la UTIP; las que afectan el parénquima pulmonar (neumonía necrotizante y neumatocele) se presentaron en menor número. La FBP no formó parte de las complicaciones preinclusión por tratarse de un criterio de exclusión: cuatro pacientes, del total evaluado, se excluyeron por esta causa y no hubo reportes de abscesos pulmonares.

Una revisión Cochrane, acerca de la oxigenoterapia en niños con neumonía, que incluyó un estudio piloto de 58 pacientes, cuatro estudios con 479 participantes y 14 estudios observacionales, evaluó la efectividad de diferentes sistemas no invasivos de administración de oxígeno y los indicadores clínicos de hipoxemia en niños con infección de las vías respiratorias inferiores agudas, concluyó que la oxigenoterapia administrada de forma temprana en el curso de la neumonía, vía cánulas nasales a una velocidad de flujo de 1 a 2 L/min, no evita que los niños con neumonía grave desarrollen hipoxemia, pero se necesitarían estudios que evalúen la efectividad de la oxigenoterapia y los métodos de administración de oxígeno en niños con diferente riesgo inicial.¹¹³

Bianchini Barbosa y Blandón Montoya¹¹⁴ observaron que, de los niños estudiados con neumonía complicada con empiema, en el 83,3 % se incrementaron los requerimientos de oxígeno; por su parte, en el estudio de Thimmesch y colaboradores¹¹⁵ el oxígeno suplementario se necesitó en el 62,9 % de los niños con DPP. Contrariamente, en un estudio inglés de cohorte en niños con empiema en estadio II, se identificó que la necesidad de oxígeno fue de 7 % y 15 % en los grupos de estudio, CVT y fibrinolisis intrapleural, respectivamente.¹¹⁶ Moral y colaboradores⁹⁷ observaron que las necesidades de oxígeno estuvieron relacionadas con el tamaño del derrame pleural. Un reporte de neumonía grave en Cuba describió insuficiencia respiratoria aguda en el total de los niños que requirieron cuidados intensivos.¹⁷

En la revisión retrospectiva de Coelho y colaboradores,⁹⁶ un paciente requirió ventilación no invasiva, como ocurrió en un paciente del presente ensayo. El

consenso para el abordaje de la NAC complicada, realizado por la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y de Neumología Pediátrica plantea que, de manera excepcional, es necesaria la conexión a ventilación mecánica del paciente con NAC y que existe cada vez más evidencia de los beneficios de la ventilación no invasiva.¹¹⁷

En el presente trabajo la totalidad de los pacientes, desde su llegada a la UTIP, requirió oxigenoterapia en sus diferentes modalidades, para garantizar $\text{SO}_2 > 93\%$ o disminuir el trabajo cardiopulmonar ocasionado por la hipoxemia, como consecuencia de la gravedad de la neumonía propiamente dicha, la complicación objeto de estudio y otras intratorácicas o sistémicas asociadas.

Tabla 6. Intervalos de tiempo entre el diagnóstico de neumonía y el derrame pleural objeto de estudio, y su posterior inclusión en el ensayo clínico.

Variable		Grupo SKr N=32 (66,7 %)	Grupo control N=16 (33,3 %)	Total N=48 (100 %)
Días entre el diagnóstico de neumonía y del derrame pleural	Media ± DE Mediana (RI) (Mín; Máx)	2,5 ± 2,0 2,0 (3,0) (0; 8)	3,0 ± 2,5 3,0 (3,9) (0; 8)	2,6 ± 2,2 2,0 (3,0) (0; 8)
Tiempo entre el derrame pleural y la inclusión en el estudio (horas)	Media ± DE Mediana (RI) (Mín; Máx)	21,9 ± 12,0 22,0 (8,8) (6; 64)	21,3 ± 12,4 24,0 (15,8) (4; 48)	21,3 ± 12,4 23,5 (11,5) (4; 64)

DE: Desviación estándar; **RI:** Rango intercuartílico; **Mín:** Mínimo; **Máx:** Máximo.

En la tabla 6 se muestran los intervalos de tiempo entre el diagnóstico de neumonía y la aparición del DPP objeto de estudio, y entre este último y la inclusión de los pacientes en el ensayo clínico. La mediana (RI) del primer intervalo en los grupos SKr y control fue de 2,0 (3,0) y 3,0 (3,9) días,

respectivamente, con mínimos y máximos entre cero y ocho días en ambos grupos de estudio. Para el segundo intervalo evaluado la media global \pm DE fue de 21,3 \pm 12,4 horas, similar entre los grupos.

Los tiempos mínimos y máximos se comportaron de manera similar, el rango de cero a ocho días muestra que hubo niños que ingresaron en el hospital con la neumonía, sin la complicación objeto de investigación, y a pesar del tratamiento antimicrobiano empírico protocolizado, así como los cuidados y vigilancia en los servicios de hospitalización pediátricos destinados a la atención de las afecciones respiratorias, evolucionaron a esta complicación. Otros llegaron más tarde al hospital, con la neumonía asociada al DPPCC o el empiema.

En opinión de la autora, la mayor complejidad de la situación clínica de los pacientes al llegar a la atención hospitalaria pudiera estar en relación con la menor percepción de la familia o cuidadores ante los signos de alarma y de gravedad; con la mayor virulencia del germe causal o el estado inmunológico del paciente, lo que puede propiciar una evolución más rápida de la enfermedad hacia la aparición de complicaciones.

Se logró que el intervalo de tiempo entre el diagnóstico del derrame pleural y la inclusión fuera homogéneo en todos los pacientes, lo cual garantizó similar comportamiento de esta variable en ambos grupos de estudio. En un estudio controlado y aleatorizado,⁹² en adultos, que evaluó el tiempo antes de la aleatorización entre sus grupos de tratamiento, se encontró una mediana global de un día, en el presente ensayo el tiempo fue similar (mediana: 23,5 horas).

3.3. Evaluación de las variables de respuesta

Tabla 7. Distribución de pacientes por grupo de estudio, según dosis administradas de SKr, necesidad de cirugía y la duración de las complicaciones iniciales y de la oxigenoterapia.

Variable	Grupo SKr N=32 (66,7 %)	Grupo control N=16 (33,3 %)	Total N=48 (100 %)	p
Dosis requeridas de Heberkinasa (SKr 200 000 UI)				
Media ± DE	3,1 ± 0,6			
Mediana (RI)	3,0 (0,0)			
(Mín; Máx)	(1; 5)			
Necesidad de cirugía videotoracoscópica				
0		6 (37,5 %)	6 (12,5 %)	0,0028*
Duración de las complicaciones iniciales (días)				
Media ± DE	6,8 ± 3,8	7,3 ± 2,8	6,9 ± 3,5	
Mediana (RI)	7,0 (5,5)	7,0 (4,0)	7,0 (5,0)	0,6252**
(Mín; Máx)	(3; 18)	(4; 13)	(3; 18)	
Duración de la oxigenoterapia (días)				
Media ± DE	6,0 ± 2,6	7,2 ± 2,9	6,4 ± 2,7	
Mediana (RI)	6,0 (3,5)	7,0 (1,5)	7,0 (2,8)	0,1912**
(Mín; Máx)	(2; 11)	(1; 14)	(1; 14)	

DE: Desviación estándar; **RI:** Rango intercuartílico; **Mín:** Mínimo; **Máx:** Máximo.

* Prueba exacta de Fisher.

** Prueba t de Student para la diferencia de medias.

La mayoría de los pacientes incluidos en el grupo experimental requirió tres dosis de SKr 200 000 UI. Como se muestra en la tabla 7, la media de administración de SKr fue de $3,1 \pm 0,6$ dosis. Cuatro niños requirieron cuatro dosis (12,5 %) y en un paciente (3,1 %) fue necesario administrar cinco dosis de SKr. En el ensayo solo un paciente no completó el tratamiento con SKr; después de la primera dosis

apareció una FBP, sin embargo, esa dosis única fue suficiente para la evacuación del derrame pleural y la reexpansión pulmonar.

Ningún paciente del grupo experimental requirió tratamiento quirúrgico, mientras que en seis niños (37,5 %) del grupo que utilizó solo la terapia estándar, fue necesario realizar CVT, con una diferencia altamente significativa ($p=0,0028$) favorable al grupo experimental.

La duración de las complicaciones iniciales fue similar entre ambos grupos de estudio, con una mediana (RI) de 7,0 (5,0) días. La mediana (RI) de tiempo de requerimiento de oxigenoterapia, aunque no fue significativa entre los grupos, fue de un día menos en el grupo SKr respecto al control.

El artículo de revisión de la Asociación Americana de Cirujanos Pediátricos y la guía de la Sociedad Británica del Tórax para el manejo del empiema pleural, recomiendan el uso de fibrinolíticos intrapleurales en niños, como la primera línea de tratamiento.^{108,118} Varios esquemas de tratamiento se han propuesto: la Uf dos veces al día por tres días y de ser necesario administrar dosis adicionales y t-PA una dosis diaria por tres días.¹¹⁸ Otras guías más actuales sugieren una dosis diaria de t-PA de tres a seis días, Uf una dosis cada 12 o 24 horas hasta seis dosis y SK una dosis diaria hasta tres días, ante la presencia de líquido pleural espeso con loculaciones o empiema.^{21,119}

Baram y Yaldo,⁹⁵ en su estudio observacional prospectivo, calcularon una media de 2,1 dosis del fibrinolítico (rango 1-3) en los 95 niños tratados con t-PA

intrapleural. En otro estudio, que utilizó fibrinolisis intrapleural combinada con t-PA y DNase, la dosis mediana administrada fue de cuatro.⁹²

Múltiples estudios pediátricos¹²⁰⁻¹²⁵ demuestran bajos porcentajes de fallo terapéutico y disminución de la necesidad de cirugía en los pacientes tratados con fibrinolisis intrapleural, con diferentes agentes (t-PA, UK, SK) y esquemas terapéuticos.

Porcel JM¹²⁶ refiere que el Colegio Americano de Médicos del Tórax declaró que los fibrinolíticos intrapleurales, la CVT y la toracotomía con o sin decorticación eran enfoques aceptables para el manejo de pacientes adultos que presentaran pus, derrames en más de la mitad del hemitórax o loculados, cultivos de líquido pleural o tinción de Gram positivos, o un pH del líquido < 7,20. Sin embargo, esas recomendaciones no fueron muy apoyadas en ese momento, al contarse con solo tres ensayos controlados y aleatorizados en menos de 100 pacientes.

La Asociación Americana de Cirugía del Tórax¹⁰⁹ considera la CVT como primera línea de tratamiento en todos los pacientes con empiema agudo y al igual que la Sociedad Británica del Tórax desaconsejaron la administración de fibrinolíticos intrapleurales en adultos, apoyados en los resultados del ensayo MIST1 (del inglés Multicenter Intrapleural Sepsis Trial),¹²⁷ donde el uso de SK cada 12 horas durante tres días no resultó superior al placebo, en cuanto a necesidad de tratamiento quirúrgico.

Limsukon y colaboradores¹²⁸ en su revisión plantearon que en el estudio MIST1: a) la proporción de derrames pleurales loculados fue baja (70 %), b) solo se utilizó la

radiografía simple de tórax y no la ecografía o la tomografía computarizada para documentar la mejoría radiográfica, c) el tamaño medio del tubo torácico utilizado fue el más pequeño, solo 12 F, sin mencionarse si se utilizó guía ecográfica para su colocación y d) los criterios para la intervención quirúrgica fueron más bien subjetivos y se basaron en el juicio clínico de los médicos.

El ensayo MIST2¹²⁹ demostró que el t-PA cada 12 horas por tres días no fue superior al placebo en términos de necesidad de cirugía, pero su combinación con DNasa intrapleural en similar esquema terapéutico sí redujo la cirugía. Un meta-análisis²⁷ con 10 ensayos controlados y aleatorizados, incluidos MIST1 y MIST2, mostraron el beneficio de la fibrinolisis intrapleural en la reducción de la necesidad de tratamiento quirúrgico; al igual que en una revisión Cochrane⁷⁸ y un ensayo controlado y aleatorizado⁹² publicados más reciente.

Idell y colaboradores¹³⁰ señalan que la terapia fibrinolítica ha tenido resultados variables en adultos, pero, curiosamente, es efectiva en niños. Las razones de la disparidad no están claras; ellos consideran que podría relacionarse con la capacidad de los pacientes pediátricos y sanos para manejar mejor los episodios pleurales infecciosos en comparación con los adultos mayores con comorbilidades quienes, además, asisten tarde a consulta médica especializada, tal como se observó en el estudio MIST2, donde los pacientes con infección pleural grave, a menudo se presentaron semanas después del inicio de los síntomas, a diferencia de la rápida búsqueda de atención médica en el caso de los niños.

En el presente estudio, la utilización del esquema de tratamiento con

Heberkinasa® aplicado a los niños con DPPCC y empiema, facilitó el drenaje del foco séptico, sin necesidad de recurrir a procedimientos más invasivos como la CVT u otros tratamientos quirúrgicos y evitó el riesgo asociado por el requerimiento de la anestesia general en dichos procedimientos, en pacientes además con una grave y compleja afección.

A pesar de que en el grupo SKr se encontraba el mayor porcentaje de niños con complicaciones asociadas desde antes de la inclusión, el tiempo medio de evolución de estas fue discretamente menor con respecto al grupo de tratamiento estándar.

El tiempo de requerimiento de oxígeno fue de un día menos en el grupo experimental, aun cuando en este se encontraban los niños que iniciaron el estudio con mayor incidencia de complicaciones como la sepsis y la insuficiencia respiratoria aguda e incluso el único paciente ventilado del estudio. En las publicaciones revisadas no se encontraron ensayos controlados y aleatorizados que compararan esta variable entre los grupos de estudio.

Tabla 8. Frecuencia de pacientes con complicaciones post-inclusión y distribución de las mismas según su localización, por grupo de tratamiento.

Complicaciones	Grupo SKr N=32 (66,7 %)		Grupo control N=16 (33,3 %)		Total N=48 (100 %)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Pacientes con complicaciones*	15	46,9	12	75,0	27	56,3
<u>Intratorácicas:</u>	14	27,5	18	35,3	32	62,8
Neumatocele	6	18,8	4	25,0	10	20,8
Neumotórax	4	12,5	3	18,8	7	14,6
Enfisema subcutáneo	2	6,3	4	25,0	6	12,5
Fístula broncopleural	2	6,3	3	18,8	5	10,4
Enfisema mediastinal	0	0	1	6,3	1	2,1
Recurrencia del derrame pleural paraneumónico	0	0	1	6,3	1	2,1
Atelectasia	0	0	1	6,3	1	2,1
Bronquiectasia	0	0	1	6,3	1	2,1
<u>Extratorácicas:</u>	12	23,5	7	13,7	19	37,2
Infección asociada a cuidados sanitarios	8	25,0	5	31,3	13	27,1
Flebitis en miembros superiores	3	9,3	0	0	2	4,2
Inestabilidad hemodinámica postoperatoria	0	0	1	6,3	1	2,1
Sepsis	0	0	1	6,3	1	2,1
Trombosis venosa profunda	1	3,1	0	0	1	2,1
Total de complicaciones	26	51,0	25	49,0	51	100

Nota: El porcentaje de cada complicación se calculó en base al total de incluidos en cada grupo y los totales intra y extratorácicos se muestran respecto al total de complicaciones.

*Prueba Chi-cuadrado: $p = 0,48$

La tabla 8 muestra la frecuencia de pacientes con complicaciones después de la inclusión en el estudio y la distribución de las mismas según su localización, por grupo de estudio. Estas complicaciones constituyeron, además, eventos adversos

sin relación de causalidad atribuibles a la administración de SKr y fueron incluidos en los análisis correspondientes de seguridad. En 27 de 48 pacientes (56,3 %) aparecieron complicaciones durante el ensayo clínico, con mayor frecuencia en los niños del grupo control (12/16; 75 %) en comparación con el grupo tratado con SKr, donde las complicaciones se presentaron en 15/32 niños (46,9 %).

Al considerar la aleatorización 2:1 seguida en el estudio, era de esperar un mayor número de complicaciones en el grupo experimental; sin embargo, fue similar el número de reportes entre ambos grupos, lo que se traduce en que el número de complicaciones informadas se duplicó en el grupo control (terapia estándar) respecto al tratado con SKr.

Hubo predominio de complicaciones intratorácicas (62,8 %), se identificaron ocho tipos de complicaciones, todas con mayor incidencia en el grupo control; las más frecuentes fueron el neumatocele, el neumotórax, el enfisema subcutáneo y la FBP. Además, un paciente en el grupo control tuvo recurrencia del DPP, que requirió reingreso en la UTIP y drenaje pleural por segunda ocasión. Entre las complicaciones extratorácicas, la infección asociada a la asistencia sanitaria (IAAS) resultó ser la más frecuente (27,1 %), con mayor reporte en el grupo que recibió la terapia estándar.

La neumonía constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica globalmente.^{131,132} Se reporta un 15 % de muertes de niños menores de cinco años por neumonía en el mundo;³ produce $\frac{1}{3}$ de todas las muertes por infección en este grupo etario, principalmente en países poco

desarrollados.⁹ Una revisión sistemática de empiema de la base Cochrane en Australia, que incluyó ocho estudios controlados y aleatorizados con un total de 391 pacientes, no reportó fallecidos en cinco ensayos en niños.¹³³

En el Anuario Estadístico de Salud cubano, se informó que la influenza y la neumonía constituyeron la cuarta causa de muerte en los niños de 1-4 años de edad durante el año 2020, con una tasa de 0,2 por 10 000 habitantes en ese grupo etario.¹⁰⁴ Otros estudios en Cuba muestran que la mortalidad infantil por neumonía es comparable a la de países desarrollados.^{16,17} En la presente investigación no ocurrieron fallecimientos en los pacientes incluidos; sin embargo, entre los no incluidos (por no cumplimiento de los criterios de selección previstos en el protocolo), dos niños fallecieron por SDMO (2,3 % del total evaluado), uno de ellos menor de un año.

Estudios de empiema pleural en niños detectaron que el mayor número de complicaciones estuvo representado por FBP, neumotórax, pionevomotórax y enfisema subcutáneo.^{96,134} Un estudio retrospectivo en niños con empiema, que comparó dos grupos, según la presencia o no de neumonía necrotizante, encontró mayor porcentaje de pacientes con complicaciones (20 %) en el grupo de empiema con neumonía necrotizante, dadas por neumotórax y FBP.¹³⁵ En dos pacientes tratados con SKr en el presente trabajo apareció la FBP después de la inclusión, uno al día siguiente de la primera dosis SKr, lo que impidió completar el esquema de tratamiento y el otro correspondió al niño que se encontraba con ventilación no invasiva desde la etapa preinclusión, donde la fístula apareció después de la resolución del derrame pleural, acompañada de neumotórax,

enfisema subcutáneo y neumatocele, en relación con neumonía necrotizante. En la bibliografía consultada no se encontraron evidencias de una relación causal entre la administración de fibrinolíticos intrapleurales y la aparición de la FBP.

Múltiples trabajos no reportan complicaciones mayores (muerte, anafilaxia, hemorragia intrapleural o a distancia) relacionadas con los fibrinolíticos intrapleurales en niños,^{95-97,134} los resultados obtenidos en la presente investigación muestran similar comportamiento.

Un estudio en Sudáfrica, que evaluó a 52 niños con empiema tratados con t-PA reportó un caso de sangrado intrapleural con necesidad de transfusión de glóbulos.⁸⁰ También se informa hemorragia intrapleural con requerimiento de transfusión de glóbulos en el 3,8 % y 8,9 % de adultos tratados con t-PA y Dnasa intrapleural, respectivamente.^{129,136} Kheir y colaboradores⁹² identificaron un hemotórax sin inestabilidad hemodinámica (6,3 %) en el grupo de fibrinolisis intrapleural (t-PA / Dnasa) y en el grupo de toracoscopia precoz un evento hipóxico durante el procedimiento, además de un fallecido a los 21 días de la cirugía.

Los consensos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y de Neumología Pediátrica¹¹⁷ consideran que la tasa de complicaciones de la CVT en el DPP es baja (6-7 %) incluidas la fuga aérea, el neumotórax persistente, neumatocele o sangrado, lo que coincide con un artículo de revisión de la infección pleural en adultos.¹³⁷ Una investigación en Brasil,¹³⁸ que incluyó 30 niños con DPP tratados con CVT, informa ocho complicaciones (13,6 %), las más

frecuentes: la FBP (6,8 %), el atrapamiento pulmonar (3,4 %) y el neumotórax (1,7 %), semejante a un estudio cubano⁶³ donde la FBP resultó ser la complicación postoperatoria más frecuente (14,3 %); además dos pacientes presentaron broncoespasmo e hipoxemia intraoperatoria; en esta investigación posterior a la CVT, dos niños presentaron FBP y neumotórax, cuatro enfisema subcutáneo y uno presentó inestabilidad hemodinámica en el período postoperatorio inmediato.

La CVT es un procedimiento quirúrgico que requiere anestesia general, y en opinión de la autora, añade un riesgo no despreciable, al tratarse de niños con riesgo anestésico incrementado, reconocido en los pacientes con afección infecciosa, que según el Sistema de Clasificación del Estado Físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos¹³⁹ estarían asignados como ASA II o III. No deben olvidarse los riesgos de complicaciones que pueden derivarse de la ventilación mecánica durante la anestesia, como barotrauma, volutrauma, atelectrauma y biotrauma,^{140,141} o inconvenientes como la hipoventilación o la hiperventilación;¹⁴² en pacientes por demás, con lesión inflamatoria del parénquima pulmonar secundaria a la neumonía, en ocasiones necrotizante, agravada en muchos casos por complicaciones sistémicas asociadas, como la sepsis.

Las IAAS constituyen un importante problema de salud a nivel mundial, es el segundo evento adverso en frecuencia (25 %), precedido solo por los errores de medicación. Los factores de riesgo más importantes para adquirir IAAS son: la menor edad, la gravedad de la enfermedad y la presencia de dispositivos invasivos como catéteres, ventilación mecánica o sondas.¹⁴³ En las unidades de cuidados intensivos el riesgo de padecer infecciones nosocomiales se incrementa

de manera notable si las comparamos con otros servicios, según informa el estudio de prevalencia de la infección nosocomial en España del año 2018.¹⁴⁴

En el informe correspondiente al 2015 del estudio cubano “Disminución de la infección nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos”, se diagnosticó al menos una infección durante el ingreso en el 15 % de los pacientes de 23 unidades de este tipo, pertenecientes a nueve provincias.¹⁴⁵

Estudios de infección nosocomial en varias UTIP en Cuba encontraron que los más afectados fueron los niños menores de un año, seguido de los de uno a cuatro años.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Salcedo y colaboradores¹⁴⁶ reportaron que el diagnóstico principal al ingreso en estos pacientes fue la infección respiratoria y los síndromes sépticos (sepsis / sepsis grave).

Los pacientes en el presente reporte presentaban todos los factores de riesgo para la adquisición de IAAS: corta edad, gravedad clínica, infección respiratoria baja complicada, requerimiento de procedimientos invasivos como catéteres intravasculares, otros dispositivos como sondas (pleural, nasogástrica y vesical), catéteres intranasales para oxigenoterapia y tratamiento quirúrgico en varios casos del grupo control, todo lo cual los convierte en pacientes vulnerables a esta complicación, que en opinión de la autora debe llevar una mirada y actuación cada vez más perfiladas en aras de su prevención.

A pesar de que el mayor porcentaje de pacientes con complicaciones, antes de la inclusión en el estudio, estuvo en el grupo tratado con Heberkinasa®, la mayor frecuencia de niños con complicaciones post-inclusión, y de manera particular las

intratorácicas y de IAAS, apareció en el grupo control, lo que la autora considera puede estar relacionado con la necesidad de procedimientos más invasivos y riesgosos para dar solución al drenaje del foco séptico pleural, en más de la tercera parte del grupo de tratamiento estándar.

Tabla 9. Estadía en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) y hospitalaria general, por grupo de tratamiento.

Variable	Grupo SKr N=32 (66,7 %)	Grupo control N=16 (33,3 %)	Total N=48 (100 %)	p*
Estadía en UTIP (días)				
Media ± DE	8,0 ± 2,3	8,0 ± 2,9	8,0 ± 2,5	
Mediana (RI)	7,0 (3,5)	7,0 (2,8)	7,0 (2,8)	0,9701
(Mín; Máx)	(4; 13)	(5; 15)	(4; 15)	
Estadía hospitalaria global (días)				
Media ± DE	19,2 ± 6,4	23,3 ± 9,3	20,6 ± 7,6	
Mediana (RI)	17,0 (6,5)	18,5 (14,5)	17,5 (10,0)	0,1319
(Mín; Máx)	(12; 41)	(13; 40)	(12; 41)	

DE: Desviación estándar; **RI:** Rango intercuartílico; **Mín:** Mínimo; **Máx:** Máximo.

* Prueba t de Student para la diferencia de medias.

Para ambos grupos de estudio fue similar la estadía en la UTIP, con una media de $8,0 \pm 2,5$ días, como se observa en la tabla 9. Al analizar la estadía hospitalaria global no hubo diferencias significativas entre los grupos; sin embargo, la reducción de cuatro días de hospitalización observada en el grupo tratado con SKr respecto al control ($19,2 \pm 6,4$ vs. $23,3 \pm 9,3$ días) tiene relevancia clínica y da cumplimiento a la hipótesis del estudio, que planteaba una reducción de tres días en el grupo experimental vs. terapia estándar.

Estudios de vigilancia^{149,150} en niños con neumonía complicada con DPP y empiema, reportaron medianas de 17 y 18 días de estadía hospitalaria y una mediana de siete días de estadía en cuidados intensivos, resultados similares se encontraron en este estudio. Una revisión sistemática en adultos con infección pleural encontró una mediana de 19 días de estadía hospitalaria.¹⁵¹

Reportes nacionales en niños, muestran que el promedio de estadía hospitalaria de la neumonía complicada fue 21 días, y en cuidados intensivos 7,8 días.¹⁸ Asimismo, un estudio cuasiexperimental en Camagüey incluyó 28 niños con DPPC y mostró una estadía en cuidados intensivos / hospitalaria de 5,4 / 20,8 días contra 10,3 / 23,1 del grupo CVT y la cohorte histórica, respectivamente.⁶³

La Asociación Americana de Cirujanos Pediátricos¹⁰⁸ sugiere que la fibrinolisis intrapleural y la CVT precoz pueden reducir la estadía hospitalaria. Trabajos que comparan la fibrinolisis intrapleural con la CVT^{92,152} reportan reducción de la estadía hospitalaria con la CVT. Investigaciones en adultos con empiema, tratados con fibrinolisis intrapleural, reportan un tiempo de estadía hospitalaria entre 19,5 y 21,9 días con diferentes dosis de Uf⁹¹ y reducción de este al utilizar t-PA y Dnasa, comparado con placebo.¹²⁹

En el presente ensayo la estadía en la UTIP no mostró diferencia entre los grupos; la autora opina que la duración de los requerimientos de cuidados intensivos no solo dependen de la colección pleural propiamente dicha, sino que influyen otros factores como: a) la severidad y extensión de la inflamación del parénquima pulmonar por la neumonía y b) la presencia de otras complicaciones asociadas

que acompañan a estos pacientes, tanto intratorácicas como sistémicas, entre estas la sepsis con mayor frecuencia, que no solo dependen de la resolución del derrame pleural por la acción del fibrinolítico intrapleural para lograr su control.

La estadía hospitalaria es la variable más común reportada en estudios de empiema en niños.¹⁵³ Es conocido que los pacientes con estadías hospitalarias prolongadas aumentan el riesgo de IAAS, incrementan las necesidades de recursos hospitalarios, todo lo cual repercute en los costos de la atención médica; sin olvidar las molestias y riesgos ocasionados a los niños con la permanencia dentro del hospital y la repercusión en la vida laboral y social de sus familiares.

En el grupo experimental se redujo la estadía hospitalaria en cuatro días respecto al grupo control, lo cual es una medida de mayor rapidez en la mejoría de la salud del paciente, relacionado con la menor incidencia de complicaciones con el tratamiento fibrinolítico y el control de la infección pleural, al favorecerse la evacuación del foco séptico.

Los agentes fibrinolíticos lisán los tractos fibrosos, limpian los poros linfáticos, restablecen la capacidad de filtración y reabsorción a nivel pleural y restauran la dinámica normal de la circulación del líquido en esta cavidad,^{12,52,118,154} lo que además de favorecer la mejoría clínica contribuye al aclaramiento radiológico y la correspondiente reducción de la estancia hospitalaria,^{137,155} beneficios que ofrece el desbridamiento enzimático en el DPPCC y empiema, que van más allá del simple drenaje a través del tubo pleural y que la autora relaciona con el resultado favorable de esta variable en los niños que utilizaron la SKr intrapleural.

Tabla 10. Tiempo de drenaje pleural, global y post-fibrinolisis / post-CVT.

Variable	Grupo SKr N=32 (66,7 %)	Grupo control N=16 (33,3 %)	Total N=48 (100 %)	p (t de Student)
Tiempo total de drenaje pleural (días)				
Media ± DE	7,3 ± 2,2	7,7 ± 3,2	7,4 ± 2,5	
Mediana (RI)	6,5 (3,0)	6,5 (4,3)	6,5 (3,0)	0,6252
(Mín; Máx)	(4; 13)	(5; 15)	(4; 15)	
Drenaje pleural post-fibrinolisis (días)				
Media ± DE	3,3 ± 1,8			
Mediana (RI)	3,0 (2,0)			
(Mín; Máx)	(1; 10)			
Drenaje pleural post-CVT (días)				
Media ± DE	-	5,5 ± 2,7		
Mediana (RI)	-	4,5 (2,5)		
(Mín; Máx)	-	(4; 11)		

DE: Desviación estándar; **RI:** Rango intercuartílico; **Mín:** Mínimo; **Máx:** Máximo.

La tabla 10 muestra que la media global de la duración del drenaje pleural fue de $7,4 \pm 2,5$ días, con un resultado similar entre los grupos objeto de estudio. Una vez finalizada la terapia fibrinolítica con SKr, la media de duración del drenaje pleural fue de $3,3 \pm 1,8$ días, mientras que en aquellos pacientes del grupo control sujeto a CVT el drenaje pleural se retiró a los $5,5 \pm 2,7$ días.

Se han realizado varios reportes en cuanto al tiempo de drenaje pleural, con las diferentes modalidades de tratamiento. Estudios de fibrinolisis intrapleural en niños con empiema^{156,157} muestran una media de tiempo de duración del drenaje pleural de 6,9 días y medianas de siete a ocho días independientemente del tipo de fibrinolítico utilizado y del tamaño de la sonda pleural. Otros autores^{63,158,159}

encontraron reducción del tiempo de drenaje al comparar el uso primario de toracoscopia con drenaje torácico y toracotomía abierta con decorticación.

Reportes de empiema en adultos informan entre 4,5 y 11,9 días de drenaje pleural con distintos fibrinolíticos intrapleurales,^{91,160} un promedio de 10,8 días en el postoperatorio de la CVT,¹⁶¹ y una mediana de 14 días en los pacientes manejados solo con tubo pleural conectado a sistema cerrado.¹⁶² Un estudio retrospectivo determinó similares tiempos de drenaje entre los grupos de tratamiento con t-PA intrapleural y el de CVT (7,1/6,9).¹⁶³

Autores afirman que, clínicamente, la localización del drenaje pleural tiene más relevancia que el tamaño del tubo pleural,¹⁶⁴ pues una posición inapropiada de este puede causar fallo en el tratamiento del empiema. En opinión de la autora, la calidad en la colocación y los cuidados del drenaje pleural influyen de manera directa en los días de requerimiento del mismo, así como en el éxito de la fibrinolisis intrapleural y en la estadía en cuidados intensivos; asimismo, se debe garantizar la hermeticidad de las conexiones y funcionabilidad del sistema de aspiración cerrado con el nivel de agua necesario para obtener la presión negativa deseada de manera sostenida. Antes de colocar cada dosis del fibrinolítico, se debe corroborar la posición adecuada del drenaje pleural, que no exista obstrucción, acodadura o exteriorización y cerciorarse que las fenestraciones de la sonda estén dentro de la cavidad pleural, para evitar la salida del medicamento.

Las complicaciones intratorácicas por fuga aérea como la FBP y el neumotórax, prolongan la necesidad de drenaje pleural, aún lograda la resolución del derrame, lo que pudo influir en el mayor tiempo de necesidad de sonda pleural post-CVT.

3.4. Evaluación de la seguridad

Tabla 11. Frecuencia de pacientes por cada evento adverso, según el grupo de tratamiento.

Evento adverso	Grupo SKr N=32 (66,7 %)		Grupo control N=16 (33,3 %)		Total N=48 (100 %)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Pacientes con eventos adversos	25	78,1	15	93,8	40	83,3
Total de eventos adversos	82	48,2	88	51,8	170	100
Fiebre	8	9,8	9	10,2	17	10,0
IAAS	8	9,8	5	5,7	13	7,6
Dolor torácico	8	9,8	3	3,4	11	6,5
Neumatocele	6	7,3	4	4,5	10	5,9
Vómitos	8	9,8	2	2,3	10	5,9
Neumotórax	4	4,9	3	3,4	7	4,1
Tos (húmeda o seca)	2	2,4	5	5,7	7	4,1
Enfisema subcutáneo	2	2,4	4	4,5	6	3,5
Diarreas	3	3,7	3	3,4	6	3,5
Rash cutáneo	4	4,9	2	2,3	6	3,5
Palidez cutáneo-mucosa	2	2,4	4	4,5	6	3,5
Fístula broncopleural	2	2,4	3	3,4	5	2,9
Bacteriemia	2	2,4	2	2,3	4	2,4
Flebitis en miembros superiores	3	3,7	0	0	3	1,8
Epigastralgia	2	2,4	1	1,1	3	1,8
Lesiones eritemato-papulosas	0	0	3	3,4	3	1,8
Febrícula	1	1,2	2	2,3	3	1,8
Prurito	1	1,2	1	1,1	2	1,2
Disnea	0	0	2	2,3	2	1,2
Alcalosis metabólica	2	2,4	0	0	2	1,2
Aleteo nasal	0	0	2	2,3	2	1,2
Pujos al orinar	0	0	2	2,3	2	1,2
Rinorrea	0	0	2	2,3	2	1,2
Náuseas	1	1,2	1	1,1	2	1,2
Hipertensión arterial	0	0	2	2,3	2	1,2
Hipoalbuminemia	1	1,2	1	1,1	2	1,2
Dolor abdominal	2	2,4	0	0	2	1,2

Evento adverso	Grupo SKr N=32 (66,7 %)		Grupo control N=16 (33,3 %)		Total N=48 (100 %)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Soplo sistólico	2	2,4	0	0	2	1,2
Cianosis distal	0	0	2	2,3	2	1,2
Reacción a anfotericin B	1	1,2	0	0	1	0,6
Incremento de polipnea	0	0	1	1,1	1	0,6
Fibrosis pulmonar	0	0	1	1,1	1	0,6
Anorexia	0	0	1	1,1	1	0,6
Enfisema mediastinal	0	0	1	1,1	1	0,6
Inmunodeficiencia secundaria	0	0	1	1,1	1	0,6
Rubor facial	0	0	1	1,1	1	0,6
Orinas turbias	0	0	1	1,1	1	0,6
Sepsis	0	0	1	1,1	1	0,6
Cefalea	0	0	1	1,1	1	0,6
Inestabilidad hemodinámica post operatoria	0	0	1	1,1	1	0,6
Bronquiectasia	0	0	1	1,1	1	0,6
Atelectasia	0	0	1	1,1	1	0,6
Recurrencia del derrame pleural	0	0	1	1,1	1	0,6
Trombosis venosa profunda	1	1,2	0	0	1	0,6
Quejido	1	1,2	0	0	1	0,6
Tiraje subcostal	0	0	1	1,1	1	0,6
Oliguria	0	0	1	1,1	1	0,6
Espasmo arterial	1	1,2	0	0	1	0,6
Escalofríos	0	0	1	1,1	1	0,6
Hipopotasemia	1	1,2	0	0	1	0,6
Hepatitis reactiva	1	1,2	0	0	1	0,6
Astenia	1	1,2	0	0	1	0,6
Taquicardia	0	0	1	1,1	1	0,6
Obstrucción bronquial	0	0	1	1,1	1	0,6
Lesión en vaso intercostal	1	1,2	0	0	1	0,6

Nota: Los porcentajes de cada evento adverso están calculados en base al total reportado en cada grupo.

En la tabla 11 se observa la frecuencia de pacientes en los que se informaron eventos adversos, según el grupo de estudio. Hubo 170 reportes de eventos adversos de 55 tipos diferentes en 40 niños (83,3 %); fueron más afectados los del grupo control (15/16 pacientes; 93,8 %) respecto al experimental (25/32 niños; 78,1 %). En el grupo control se duplicó el registro de eventos adversos según el número de pacientes incluidos en ese grupo. Las eventualidades médicas más reportadas fueron la fiebre (10,0 %), la IAAS (7,6 %), el dolor torácico (6,5 %), el neumatocele (5,9 %) y los vómitos (5,9 %).

Tabla 12. Caracterización global de los eventos adversos.

Variable	Grupo SKr N=32 (66,7 %)		Grupo control N=16 (33,3 %)		Total N=48 (100 %)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Pacientes con eventos adversos	25	78,1	15	93,8	40	83,3
Intensidad del evento de mayor categoría / paciente*						
Leve	7	28,0	4	26,7	11	27,5
Moderado	17	68,0	9	60,0	26	65,0
Grave	1	4,0	2	13,3	3	7,5
Total de eventos adversos	82	48,2	88	51,8	170	100
Intensidad						
Leve	42	51,2	36	40,9	78	45,9
Moderado	39	47,6	47	53,4	86	50,6
Grave	1	1,2	5	5,7	6	3,5
Causalidad (atribuible al producto de investigación: SKr)						
No relacionado	81	98,8				
Dudoso	1	1,2				

* Cuando un mismo paciente presentó más de un evento adverso de diferente intensidad, se tabuló siguiendo una estructura jerárquica (categoría de mayor intensidad registrada).

La caracterización global de los eventos adversos se presenta en la tabla 12. En el 65 % de los pacientes se informaron eventos adversos de intensidad moderada, con una distribución similar entre ambos grupos de estudio, mientras que en el 27,5 % los eventos fueron leves. En tres pacientes se reportaron eventos adversos graves: dos en el grupo control (13,3 %) y uno en el experimental (4 %). Del total de eventos adversos, la mayoría fueron de intensidad leve (78/170; 45,9 %) o moderada (86/170; 50,6 %). En el grupo tratado con SKr predominaron los eventos adversos leves (42/82; 51,2 %) y en el grupo control hubo predominio de los eventos de intensidad moderada (47/88; 53,4 %).

Se reportaron seis eventos adversos graves en tres pacientes: 1/82 (1,2 %) en un paciente del grupo experimental y 5/88 (5,7 %) en dos pacientes que recibieron la terapia estándar. El evento grave en el grupo tratado con SKr consistió en una IAAS polimicrobiana, sin relación de causalidad atribuible al producto de investigación. Los cinco eventos graves reportados en el grupo control fueron: en un paciente con complicaciones postquirúrgicas -CVT- inmediatas, con incremento severo de la polipnea que requirió aumento de parámetros en la oxigenación de alto flujo, además de neumotórax y FBP de alto gasto, que posteriormente desarrolló una IAAS polimicrobiana; y otro paciente con inestabilidad hemodinámica en el período postquirúrgico inmediato de la CVT.

La inmensa mayoría de los eventos adversos informados en el grupo experimental (81/82; 98,8 %) no se relacionaron con la administración de SKr. Solo se reportó un evento adverso, dolor torácico, con dudosa relación de causalidad, en un niño de un año de edad después de tres horas de permanencia de la segunda dosis de

SKr en la cavidad pleural, con requerimiento de analgésicos para lograr el alivio.

Este evento adverso no se reportó con la reexposición al producto durante la tercera dosis.

Los eventos adversos fueron resueltos antes del alta hospitalaria, con la excepción de un niño (2,1 %) del grupo control el cual egresó con un neumotórax residual pequeño y una fibrosis pulmonar, con seguimiento por parte del servicio pediátrico de respiratorio en conjunto con la investigadora principal; ambas eventualidades médicas se resolvieron en los dos meses posteriores al alta hospitalaria.

La mayoría de los eventos pueden explicarse por la enfermedad de base, las complicaciones asociadas desde antes de la inclusión en el estudio, otros medicamentos de la terapia concomitante, los procedimientos invasivos (sonda pleural, accesos vasculares periféricos y profundos, necesidad de tratamiento quirúrgico) y la gravedad del estado clínico de los pacientes. El empleo de diferentes fibrinolíticos para el tratamiento del empiema, informados en varios estudios en niños,^{96,122,165} adultos^{92,166} y embarazadas,^{83,167,168} muestran su seguridad.

Barthwal y colaboradores¹⁶⁹ y Piccolo y colaboradores¹⁵⁵ reportan en adultos dolor torácico en el 3 % y 19,6 % de los pacientes, en general relacionado con la primera dosis del fibrinolítico.¹⁷⁰ Jiang y colaboradores¹³⁶ y Piccolo y colaboradores¹⁵⁵ encontraron que un 16,1 % y 1,8 % de los casos, respectivamente, presentaron sangrado pleural, sin que ocurrieran fallecimientos relacionados. Altmann y colaboradores⁷⁸ en los ensayos incluidos en su revisión

no encontraron claras evidencias de aumento de los eventos adversos graves (sangrado) con la terapia fibrinolítica; un único estudio incluido, que comparó t-PA versus U_k, mostró una mayor tasa de eventos adversos, sobre todo hemorragia, con el t-PA.

Aunque no se esperó que el uso intrapleural de la SKr conllevara a las reacciones adversas conocidas para la SK administrada por la vía endovenosa, se vigiló con extremo cuidado la aparición de las mismas. No se produjeron eventos hemorrágicos en relación con la terapia fibrinolítica, lo que demostró que el uso intrapleural de la Heberkinasa® no afectó la función de la coagulación sanguínea en los pacientes estudiados. La menor frecuencia de pacientes afectados por los eventos adversos y de menos del 50 % de estos en el grupo de tratamiento experimental, así como la ausencia de relación de causalidad con el producto de estudio, indicaron que la fibrinolisis intrapleural con SKr fue segura y bien tolerada.

La hipótesis de este ensayo (estudio fase III) se cumplió: a) no se identificaron eventos adversos graves con causalidad demostrada atribuible a la terapia fibrinolítica; b) en cuanto a la necesidad de cirugía por resolución del DPPCC y el empiema hubo una reducción superior al 20 % con el tratamiento de SKr, con ventaja significativa sobre el grupo control, muy por encima de la diferencia esperada en el diseño de superioridad planteado; y c) en el grupo experimental se redujo en más de tres días la estadía hospitalaria respecto al tratamiento estándar. Los resultados fueron consistentes y se corresponden con el mecanismo de acción de este agente fibrinolítico, en el problema de salud objeto de investigación.

3.5. Algoritmo terapéutico para el manejo pediátrico del DPP. Su validación

En este trabajo se evaluó la propuesta de algoritmo de tratamiento para el manejo del DPP en niños realizada por la autora, el cual presenta dos aspectos novedosos que lo diferencian de los existentes: 1) la utilización del esquema de tratamiento con SKr, fibrinolítico producido en Cuba, por la vía intrapleural; 2) la combinación de las acciones terapéuticas resultante de la selección del momento de aplicación de cada una, basada en el conocimiento de las características fisiológicas del líquido pleural, la fisiopatología y los elementos diagnósticos (estudio del líquido pleural, radiografía y ecografía torácica) de esta afección, en aras de lograr la resolución más rápida del derrame con procedimientos menos invasivos y reducción de las complicaciones. La propuesta de la autora permite conducir el manejo de los niños con DPP en la práctica médica. Existieron cuatro puntos claves en esta propuesta, que en ocasiones difieren de lo planteado por otros autores:

- 1)** Ante la confirmación clínica y radiológica del diagnóstico de DPP, con la presencia de más de 10 mm de derrame en la radiografía de tórax, se realizó ecografía para determinar si el derrame estaba tabicado, además de toracocentesis diagnóstica, con guía ecográfica.
- 2)** Indicación de drenaje pleural ante las siguientes condiciones: a) líquido pleural seroso con estudio citoquímico y microbiológico normal, si reaparece el derrame después de toracocentesis evacuadora; b) líquido seroso con estudio citoquímico anormal ($\text{pH} \leq 7,2$; glucosa $\leq 3,3 \text{ mmol/L}$; $\text{LDH} > 1\,000 \text{ UI/L}$) o Gram o cultivo positivo.

Se han publicado varias guías de tratamiento para esta afección; algunas en pacientes pediátricos definen niveles de pH más bajos (menos de 7,0) para colocar drenaje pleural^{10,12,36} y con pH del líquido pleural entre 7,0 y 7,2 sugieren toracocentesis seriadas.^{10,36} En opinión de la autora, sobre las bases del conocimiento de las características fisiológicas del líquido pleural, los hallazgos de resultados microbiológicos de Gram o cultivo positivo, o resultados de estudios citoquímicos de disminución del pH ≤ 7,2 y la glucosa ≤ 3,3 mmol/L ocasionado por la liberación de CO₂ y ácido láctico durante la utilización anaeróbica de la glucosa por las bacterias y aumento de la LDH > 1 000 UI/L por la lisis de neutrófilos, traducen presencia de gérmenes en la cavidad pleural, DPPC (fase fibrinopurulenta), y por tanto, requerirá de la colocación de drenaje pleural para la evacuación de la colección infecciosa y prevenir mayor afectación.

Cabrera Reyes y colaboradores⁷⁷ proponen colocar el drenaje ante derrame pleural mayor de un cm en línea axilar en la radiografía de tórax vista Pancoast, con demostración ecográfica de líquido no tabicado. La autora considera que, en el derrame pleural mayor de un cm en la radiografía de tórax, si el líquido pleural es seroso con estudio citoquímico y microbiológico normal (fase exudativa), sería prudente no colocar drenaje y evaluar la respuesta al tratamiento antimicrobiano de la neumonía en conjunto con la toracocentesis evacuadora inicial, que constituye un procedimiento mínimamente invasivo.

3) Indicación de drenaje pleural y administración intrapleural de SKr si: a) presencia de tabiques o loculaciones demostradas por ecografía de tórax; b) líquido pleural de aspecto turbio, con fibrina o purulento; c) derrame con líquido de

aspecto seroso con estudio citoquímico o microbiológico anormal, que no resuelve con el drenaje pleural solo.

En varias fuentes bibliográficas se recomienda, ante líquido pleural purulento, con bandas libres y tabiques pequeños, no colocar fibrinolíticos de modo precoz, sino en ausencia de mejoría con el drenaje pleural solo^{10,22,51} o cuando existe tabicación con loculaciones complejas.^{10,22} La autora considera que la demostración ecográfica de líquido pleural septado, independientemente del tamaño de los tabiques, partículas ecogénicas en suspensión (DPPCC) o la presencia de pus (empiema) identificado al colocar la sonda pleural, evidencian la activación de la cascada de coagulación y la disminución de la fibrinolisis, con el consiguiente depósito de fibrina dentro de la cavidad y la obstrucción de los poros linfáticos, por lo que la oportuna instilación de SKr intrapleural permitirá recuperar equilibrio de la fibrinolisis en la cavidad, lisar los tractos fibrosos y restablecer la filtración y reabsorción del líquido pleural, lo cual conllevará a la reducción de la necesidad de procedimientos más invasivos y riesgosos para evacuar el derrame, menor número de complicaciones, menor estancia hospitalaria y más pronta recuperación de los niños.

En pacientes adultos y en niños, otros autores han propuesto, con valores de pH del líquido pleural menor de 7,2 (DPPC)^{21,26,30} o derrame mayor de la mitad del hemitórax, desviación del mediastino, disnea o fiebre de más de cinco días,⁹⁶ a pesar de no existir tabiques, lóculos (DPPCC) o pus (empiema), iniciar fibrinolisis intrapleural. En el 2020, autores cubanos⁷⁷ publicaron una guía práctica clínica para el DPP y el empiema, donde también sugieren fibrinolisis intrapleural no solo

ante la presencia de tabiques, líquido pleural turbio, con esfacelos, sino también ante informe de estudio citoquímico de líquido pleural con pH < 7, glucosa < 2,2 mmol/L, LDH > 1 000 UI/L. La autora opina que, en ausencia de fibrina, tabiques o líquido pleural espeso (capacidad de reabsorción y filtración de la pleura conservada), la colocación a tiempo del drenaje pleural, según los criterios citoquímicos o microbiológicos de DPPC, puede permitir el drenaje total del derrame a través de la sonda sin necesidad de otra intervención, que de no ocurrir o aparecer pus, tabiques o fibrina en el líquido pleural se debe iniciar la instilación de la SKr intrapleural.

4) Indicación de CVT o toracotomía si: a) fracaso terapéutico con el uso de la SKr intrapleural; b) contraindicación para uso de la SKr.

Guías de tratamiento, en otros países^{31,109} y en Cuba,^{13,64} proponen la CVT como primera opción ante líquido pleural turbio o purulento. En esta investigación, la utilización de la SKr intrapleural garantizó adecuada evacuación del líquido pleural tabicado y purulento con menor invasión, menor número de eventos adversos comparado con el grupo de tratamiento estándar y ningún evento adverso grave atribuido al medicamento objeto de estudio; por lo que la autora considera que la CVT se debe realizar en caso de fallo o contraindicación del tratamiento fibrinolítico intrapleural.

En todos los pacientes tratados con SKr intrapleural, se logró la resolución del DPPCC y el empiema, con eliminación del foco séptico, reexpansión pulmonar y restablecimiento de su función, sin necesidad de tratamientos quirúrgicos, ni

exposición a los riesgos de complicaciones intra y postoperatorias en pacientes graves, con riesgo anestésico elevado por la afectación del parénquima pulmonar secundario a la neumonía y otras complicaciones asociadas. Por el contrario, más de la tercera parte de los niños del grupo control requirió cirugía (CVT), por la persistencia del derrame pleural multitabicado de moderada a gran cuantía y del proceso infeccioso, aún con la terapia estándar. Asimismo, del total de niños no incluidos en el estudio DENIS por no cumplir con los criterios de selección, pero que sí recibieron la terapia estándar establecida para la afección, seis pacientes requirieron CVT, incluidos dos lactantes.

El cumplimiento estricto de los criterios de selección, la ausencia de pérdidas y abandono de pacientes antes y después de la aleatorización, el análisis “por intención de tratar” de los sujetos incluidos en el estudio; así como la aleatorización centralizada y la distribución homogénea de las características de base de los pacientes en los grupos de tratamiento garantizaron la validez interna.

Lo cual unido a: a) el cumplimiento de la hipótesis de superioridad planteada; b) la demostración a través de las variables de respuesta (no necesidad de tratamiento quirúrgico, disminución de la estadía hospitalaria, disminución de la complicaciones posterior a la inclusión, disminución del tiempo de requerimiento de la oxigenoterapia, ausencia de mortalidad) de la eficacia de la SKr intrapleural en el tratamiento de los niños con DPPCC y empiema, al aplicar el algoritmo terapéutico propuesto y c) la evidencia de la seguridad de la intervención dada por el menor número de eventos adversos en el grupo (I- experimental) que utilizó el algoritmo de tratamiento evaluado en comparación con los pacientes (grupo II-

control) que utilizaron la terapia estándar, así como la ausencia de relación de causalidad de estos eventos con la SKr intrapleural; son elementos que validan el algoritmo aplicado, al constituir el ensayo clínico controlado y aleatorizado el primer nivel de evidencia en las investigaciones científicas y el patrón de oro para establecer relaciones de causalidad. La validez externa de la intervención se realizará con su generalización en la práctica médica.

3.6. Balance beneficio / riesgo

Como medida de balance beneficio / riesgo se estimaron los factores de Bayes en cada grupo de tratamiento y se consideró:

Beneficio: cantidad de pacientes que no requirió CVT.

Riesgo: cantidad de pacientes con complicaciones post-inclusión atribuibles a la enfermedad de base.

Tabla 13. Balance beneficio – riesgo:

A. Cantidad de eventos de riesgo y beneficio sobre el total de individuos por grupo de tratamiento.

Grupo	Eventos de riesgos	Eventos de beneficio
Experimental	15 / 32	32 / 32
Control	12 / 16	10 / 16

B. Proporciones de eventos de riesgo y beneficio y cálculo del factor de Bayes por grupo de tratamiento.

Grupo	Proporción de riesgos (DE)	Proporción de beneficio (DE)	Factor de Bayes
Experimental	0,471 (0,084)	0,971 (0,029)	2,0625
Control	0,722 (0,103)	0,611 (0,112)	0,8462

DE: Desviación estándar

Como se puede observar (Tabla 13 A y B; Figura 4), bajo las situaciones evaluadas, el factor de Bayes es superior a uno en el grupo experimental (tratado con SKr 200 000 UI) lo cual indica evidencias a favor del beneficio; a diferencia del grupo control, donde el factor de Bayes es menor que uno, lo cual se traduce en que, con el tratamiento estándar previsto para estos casos se incrementan las complicaciones asociadas a esta, así como la necesidad de tratamiento quirúrgico.

A continuación, se muestran las funciones de densidad a posteriori correspondiente a las proporciones de riesgo y beneficio.

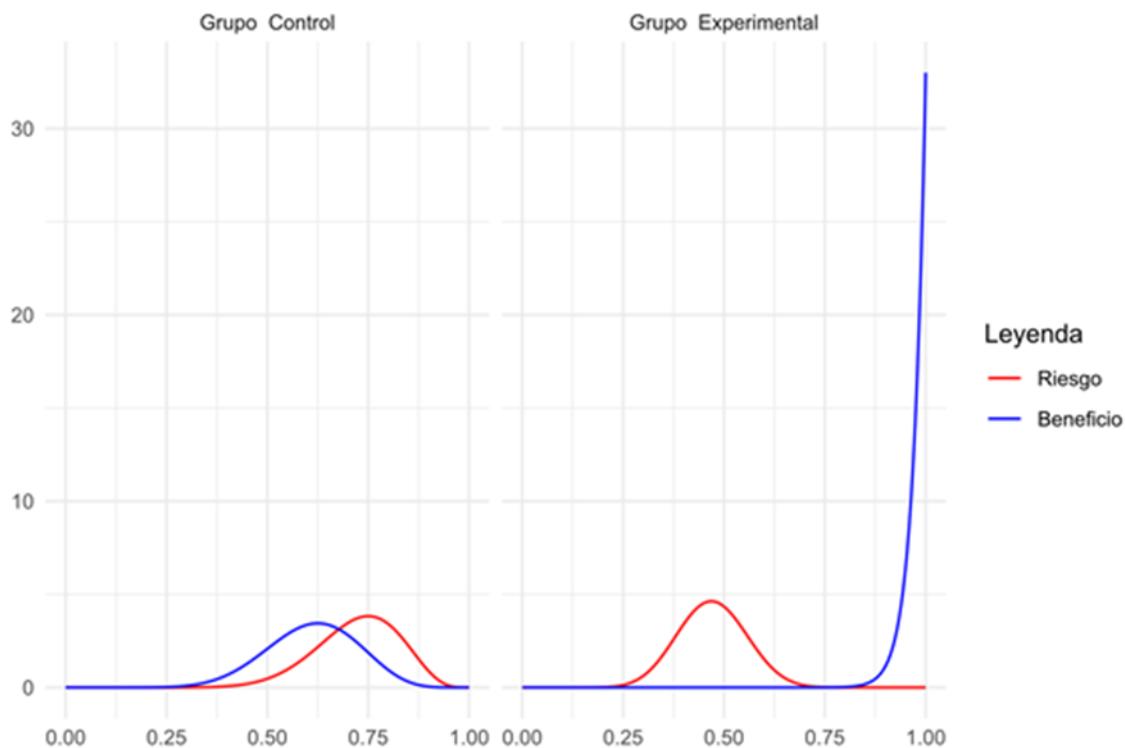


Figura 4. Funciones de densidad a posteriori correspondiente a las proporciones de riesgo y beneficio de cada grupo de estudio.

Esta intervención da un balance beneficio / riesgo muy favorable al éxito, si se considera que el mismo es eficaz en la resolución del derrame pleural en poco tiempo, se evita que los pacientes requieran tratamiento quirúrgico, así como reducción de las complicaciones asociadas a la enfermedad. El corto esquema terapéutico, suficiente para lograr una respuesta satisfactoria, y la fácil manipulación y administración del producto al seguir el algoritmo propuesto facilitan la generalización del resultado.

A pesar de estar disponible este fibrinolítico en el país hace cerca de tres décadas, no se había logrado documentar, hasta ahora, su empleo para fibrinolisis

intrapleural en edades pediátricas, a través de ensayos clínicos controlados y demostrar su eficacia y seguridad con rigor y credibilidad científica.

3.7. Estimación de impacto del tratamiento con estreptoquinasa recombinante

Tabla 14. Estimación de impacto del uso de Heberkinasa - SKr 200 000 UI (índice según Medicina Basada en la Evidencia).

Criterios de evaluación	Heberkinasa SKr 200 000 UI		RRA (IC 95 %)	RRR (IC 95 %)	NNT
	Si	No			
Necesidad de CVT	Si	0	6 (37,5 %)	38,0 %	100 %
	No	32 (100 %)	10 (62,5 %)	(14,0 – 61,0 %)	(*)
					2 – 7

* IC del 95% no estimable.

RRA: Reducción de riesgo absoluto de CVT; **RRR:** Reducción de riesgo relativo de CVT; **NNT:** Número de pacientes que es necesario tratar para evitar una CVT; **CVT:** Cirugía videotoracoscópica.

En la tabla 14 se muestran las estimaciones de reducción de riesgo absoluta (RRA), reducción de riesgo relativa (RRR) y número necesario a tratar (NNT) para evitar un desenlace desfavorable. Se consideró la necesidad de CVT; para esto, el grupo experimental (que recibió administración intrapleural diaria de 200 000 UI de SKr hasta un máximo de cinco días, además del tratamiento estándar establecido para la enfermedad objeto de estudio) se comparó con el grupo control (que solo recibió terapia estándar). En el análisis la reducción relativa de desenlace desfavorable fue del 100 % y el valor de NNT fue de 3.

La estimación del impacto del tratamiento en términos de la Medicina Basada en la Evidencia mostró resultados muy favorables. Las reducciones relativas de riesgo

de desenlace desfavorable, para cirugía videotoracoscópica fueron del 100 %, con un IC 95 % que no se estima pues ningún paciente tratado con SKr requirió tratamiento quirúrgico, lo que indica que elimina de modo significativo el riesgo de la necesidad de este procedimiento invasivo. Los valores de NNT fueron tan bajos como 3, medida de elevado impacto. Desde luego estas estimaciones fueron hechas a partir de los datos del ensayo clínico. Se requiere su confirmación en la práctica médica.

Conclusiones del capítulo

Los pacientes más afectados por la neumonía complicada con DPPCC y empiema fueron los menores de cuatro años. El esquema terapéutico utilizado con Heberkinasa® intrapleural permitió la resolución del derrame pleural con menor frecuencia de complicaciones, disminución del tiempo de requerimiento de oxigenoterapia y de la estadía hospitalaria comparado con el grupo que utilizó la terapia estándar. El algoritmo de tratamiento propuesto para el manejo del DPP aplicado a los pacientes que recibieron tratamiento con SKr garantizó la reexpansión pulmonar sin necesidad de tratamiento quirúrgico y la exposición al riesgo de anestesia general en niños con una grave y compleja afección. La SKr fue segura y bien tolerada, sin aparición de eventos adversos con relación causal con su administración. El beneficio fue superior al tratamiento establecido en la práctica médica cubana. Los resultados permitirán al promotor (CIGB) la obtención en Cuba del registro sanitario para una nueva indicación terapéutica del producto.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1) La administración intrapleural de estreptoquinasa recombinante en el tratamiento del derrame pleural paraneumónico complicado complejo y el empiema en niños aplicada según el algoritmo terapéutico propuesto, resultó eficaz para la evacuación del foco séptico, con reducción de la estadía hospitalaria, las complicaciones intratorácicas, así como las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, con disminución del riesgo de mortalidad.
- 2) El tratamiento con estreptoquinasa recombinante constituye una propuesta menos invasiva para un número considerable de pacientes en cuanto evita o reduce la necesidad de tratamiento quirúrgico y los requerimientos de anestesia general.
- 3) La administración intrapleural de estreptoquinasa recombinante es segura y bien tolerada, sin eventos adversos relacionados con su administración, lo que garantiza su futuro uso en la práctica médica habitual.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- ✓ Evaluar la eficacia de la estreptoquinasa recombinante en el tratamiento pediátrico del derrame pleural paraneumónico complicado complejo y el empiema, con el algoritmo terapéutico propuesto, en ensayos multicéntricos que involucren un mayor número de pacientes, incluidos los lactantes, como parte del proceso de generalización de los resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wunderink RG, Feldman C. Community-acquired pneumonia: A global perspective. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 Ago [citado 2 Nov 2020];41(4):453–4. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32629485/>
2. Light RW, Lee YCG, editores. *Textbook of Pleural Diseases* [Internet]. 3rd Edition. New York: CRC Press; 2016 [citado el 20 Sept 2022]. Disponible en:
https://books.google.com.cu/books/about/Textbook_of_Pleural_Diseases.html?id=qm2mCwAAQBAJ&redir_esc=y
3. Organización Mundial de la Salud. Neumonía [Internet]. Ginebra: OMS; c2021 [citado 10 Dic 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
4. UNICEF [Internet]. New York: UNICEF Executive Board; 2019 [citado 23 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.unicef.org/es/comunicados-prensa/nino-muere-neumon%C3%ADA-39-segundos-advierten-organizaciones>
5. Abreu Suárez G, Pérez Brunet AP, Fuentes Fernández G, Portuondo Leyva R, Pérez Orta M. Hospitalizaciones por neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2017 Feb 15 [citado 2 Nov 2019];89 Supl 1:[aprox. 5 p.]. Disponible en:
<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/117/109>
6. Andrés Martín A, Moreno-Pérez D, Alfayate Miguélez S, Couceiro Gianzo JA, Gaarcía García ML, Korta Murua J, et al. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2012 Mar [citado 2 Nov 2019];76(3):162.e1-18. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-etologia-diagnostico-neumonia-adquirida-comunidad-articulo-S1695403311004875>
7. Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration, Kyu HH, Pinho C, Wagner

- JA, Brown JC, Bertozzi-Villa A, et al. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013: Findings from the Global Burden of disease 2013 study. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2016 Mar [citado 2 Nov 2019];170(3):267–87. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2481809>
8. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bulletin of the World Health Organization* [Internet]. 2020 [citado 23 Abr 2020];82:[about 4 p.]. Disponible en: <https://www.who.int/bulletin/volumes/82/12/rudan1204abstract/es/>
9. Mattheu SK, Thomas JS. Neumonía adquirida en la comunidad. En: Kliegman R, St Geme J, Blum N, Shah S, Tasker RC, editores. *Nelson Tratado de Pediatría*. 21a ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 2266-74.
10. Comité Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, Comité de Infecciones Respiratorias. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) sobre Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC). *Rev. Bol. Ped.* [Internet]. 2010 [citado 23 Abr 2020];49(3):155-209 Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v49n3/a04.pdf>
11. Brines SJ. Enfermedades de la pleura. En: Cruz HM, Jiménez GF, editores. *Nuevo Tratado de Pediatría*. 10a ed. Barcelona: Océano/Ergón; 2015. p. 1497.
12. Serrano A, De Lama F. Derrame pleural en el niño. En: Casado Flores J, Serrano González A. *Curso online de urgencias y tratamiento del niño grave*. Salud Digital Formación 2017:407-15. Disponible en: <https://www.bing.com/search?q=curso+urgencias+pediatricas&FORM=QSRE3>
13. Grupo Nacional de Infectología, Comisión Nacional de Infecciones Respiratorias Agudas. Consenso Nacional para el Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en Pediatría [Internet]. La Habana: Sociedad Cubana de Pediatría; 2013 [citado 23 Abr 2020].

Disponible en: <https://files.sld.cu/pediatricoch/files/2020/04/CONSENSO-NAC.pdf>

14. Winnie GB, Vemana AP, Haider SK, Lossef SV. Pleuritis, Derrame pleural y Empiema. En: Kliegman R, Geme J, Blum N, Shah S, Tasker RC, editores. Nelson. Tratado de Pediatría. 21a ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 2274-8.
15. Janahi IA, Fakhoury K. Epidemiology, clinical presentation, and evaluation of parapneumonic effusion and empyema in children [Internet]. UptoDATE Information Clinicians Trust; 2019 [citado 13 Feb 2022]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-presentation-and-evaluation-of-parapneumonic-effusion-and-empyema-in-children>
16. Abreu Suárez G, Fuentes Fernández G, Domínguez Choy IM, Portuondo Leyva R, Pérez Orta M, Toraño Peraza G. Enfermedad neumocócica invasiva en niños con neumonía grave adquirida en la comunidad. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2017 Feb 14 [citado 2019 Nov 2];89 Supl 1:[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/118/95>
17. Rodríguez Ochoa Y, Hodelin Taquechel A. Caracterización de pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2018 Jul 17 [citado 2 Nov 2019];90(3): [aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/455/209>
18. Sánchez Infante C, Ramos Carpente LT, Reyes López MC, Barreiro Paredes B, Cantillo Gámez H, Martínez Silva I. Evolución clínica, aislamiento microbiológico y costo antimicrobiano de la neumonía complicada adquirida en la comunidad. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2017 Feb 15 [citado 2 Nov 2019];89 Supl 1: [aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/294/97>
19. Salgado Yépez E. Derrame pleural paraneumónico en terapia intensiva: Empiema. Manejo actual. Rev Arg de Ter Int [Internet]. 2010 Sep 10 [citado 27 May 2020];18(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/44>

20. Recuero Díaz JL. Valoración del derrame pleural. *Med respiratoria* [Internet] 2017 Abr [citado 21 Dic 2020];10(1):47-64. Disponible en: <http://neumologiaysalud.es/wp-content/uploads/2020/11/Vol10-n1.pdf>
21. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Evidencias y recomendaciones. CENETEC, ISMM 2016. Publicado en CENETEC.Gob.mx. [citado 14 May 2020]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-243-09/RR.pdf>
22. Andrés Martín A, Asencio de la Cruz O, Pérez Pérez G. Complicaciones de la neumonía adquirida en la comunidad: derrame pleural, neumonía necrotizante, absceso pulmonar, pionemotórax. *Protoc Diagn Ter Pediatr* [Internet] 2017 [citado 21 Dic 2020];1:127-46. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/09_complicaciones_neumonia_adquirida_0.pdf
23. García Montesinos R, Vera Sánchez MC, Cabrera César E, Piñel Jiménez L. Manejo del paciente con derrame pleural. En: Soto Campos JG, editor. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología, 3ra ed. Sevilla: Neumosur, 2016 [citado 21 Dic 2020]. p. 301-11. Disponible en: https://www.neumosur.net/files/publicaciones/ebook/26-DERRAME_PLEURAL-Neumologia-3_ed.pdf
24. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest* [Internet]. 1995 Aug [citado 18 Jun 2022];108(2):299-301. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.108.2.299>
25. Tillett WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest.* 1949 [citado 20 Jun 2022];28(1):173-190. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI102046>
26. Ferreiro L, San José ME, Valdés L. Manejo del derrame pleural paraneumónico en adultos. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2015 Mar 16 [citado 27 May 2020];51(12):637–46. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/index.php?p=revista&tipo=pdf->

[simple&pii=S0300289615000769](#)

27. Nie W, Liu Y, Ye J, Shi L, Shao F, Ying K, et al. Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating pleural empyema and parapneumonic effusion: a meta-analysis of randomized control trials: Intrapleural instillation of fibrinolytics. *Clin Respir J* [Internet]. 2014 Ene 16 [citado 27 May 2020];8(3):281–91. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24428897/>
28. Sundaralingam A, Banka R, Rahman NM. Management of pleural infection. *Pulm Ther* [Internet]. 2021 [citado 2 Nov 2021];7(1):59–74. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s41030-020-00140-7>
29. Ferreiro L, Porcel JM, Bielsa S, Toubes ME, Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. Management of pleural infections. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2018 May 20 [citado 27 May 2020];12(6):521–35. Disponible en:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17476348.2018.1475234?journalCode=ierx20>
30. Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2014 [citado 27 May 2020];50(6):235–49. Disponible en:
<https://www.archbronconeumol.org/es-normativa-sobre-el-diagnostico-tratamiento-articulo-S0300289614000672>
31. Bonina A, Bellía MG, Cancellara A, González NE, Gutiérrez R, Mendoza JM, et al. Neumonía con derrame pleural. *Rev Pediátr Elizalde* [Internet]. 2018 [citado 27 May 2020];9(1):36-41. Disponible en:
https://apelizalde.org/revistas/2018-1-ARTICULOS/RE_2018_1_PP_3.pdf
32. 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* [Internet]. 2014 [citado 27 May 2020];50(10):823–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01931.x>

33. Covas EA, Fernández de Sevilla E, Hernández BS, Prat OJ, Tarrado CX. Derrame Pleural Paraneumónico y Empiema. En: Luaces Cubel E. editor. Urgencias en Pediatría. 6ta ed. Barcelona, España: Ergon; 2022. p. 138-43.
34. Scotta MC, Marostica PJ, Stein RT. Neumonía en niños. En: Wilmott RW, Deterding RR, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar H, Bush A, editores. Kendig Enfermedades respiratorias en niños. 9na ed. Barcelona, España: Elsevier; 2019. p. 1597-644.
35. Nandan D, Agarwal S, Bidhuri N, Shrivastava K, Nanda P, Lata S. Role of intrapleural urokinase in empyema thoracis. Indian J Pediatr [Internet]. 2019 Dec [citado 27 May 2020];86(12):1099–104. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31628638/>
36. Asencio de la Cruz O, Moreno Galdó A, Bosque García M. Derrame pleural paraneumónico. Guía diagnóstico-terapéutica. [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría. 2008 [citado 5 Abr 2022]. Disponible en:
https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/2_5.pdf
37. Hernández Marrero LF, Marrero Miragaya MA. Esteptoquinasa: a propósito de un agente trombolítico patentado en Cuba. Biotecnol Apl [Internet]. 2005 May [citado 27 May 2020];22:182-90 Disponible en:
<https://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2005/22/3/BA002203RV182-190.pdf>
38. Estrada García MP, Pérez Felipe A, Rubiera Chaple R, Serrano Doce R, Hernández Marrero L, Rodríguez Collazo P, Castro Ramírez A, Muñoz Muñoz E, Bravo Martínez W, Campos Somavilla M, Pedraza Fernández A, de la Fuente García J, Herrera Martínez L, inventors; Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba, assignee. Method for the isolation of a gene which codes for streptokinase, nucleotide sequence obtained recombinant DNA and transformed microorganisms. Patente Europea EP0489201B1. 1995 Nov 15. Disponible en:
<https://patents.google.com/patent/EP0489201B1/en>
39. TERIMA Group Investigators. Multicenter, randomized, comparative study of

- recombinant vs. natural streptokinases in acute myocardial infarct (TERIMA). Thromb Haemost 1999 Dec;82(6):1605-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10613642/>
40. TERIMA Group of Investigators. TERIMA-2: national extension of thrombolytic treatment with recombinant streptokinase in acute myocardial infarct in Cuba. Thromb Haemost 2000 Dec;84(6):949-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11330244/>
41. Betancourt BY, Marrero-Miragaya MA, Jiménez-López G, Valenzuela-Silva C, García-Iglesias E, Hernández-Bernal F, et al. Pharmacovigilance program to monitor adverse reactions of recombinant streptokinase in acute myocardial infarction. BMC Clin Pharmacol [Internet]. 2005 Nov 2 [citado 27 May 2020];5(1):5. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/1472-6904-5-5>
42. Cáceres-Lóriga FM, Pérez-López H, Morlans-Hernández K, Facundo-Sánchez H, Santos-Gracia J, Valiente-Mustelier J, et al. Thrombolysis as first choice therapy in prosthetic heart valve thrombosis. A study of 68 patients. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2006 [cited 2022 Jun 18];21(2):185–90. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/287234206_Thrombolytic_treatment_in_prosthetic_heart_valve_thrombosis_Experience_in_the_Institute_of_Cardiology_of_Cuba
43. Gutiérrez-Zárraga J, Méndez-Gutiérrez E, Rodríguez-Wong U. Estreptoquinasa. Usos y aplicaciones médicas. Rev Hosp Jua Mex [Internet]. 2014 [citado 27 May 2020];81(3):161-65. Disponible en: <https://www.medicgraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=55236>
44. Pérez Rivera T, García Milian AJ. Uso de la estreptoquinasa en el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio. Hospital Enrique Cabrera. 2018. Rev Cuba Cardiol Cir Cardiovasc [Internet]. 2020 [citado 27 May 2020];26(4):[10 p.] Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1024>

45. Hansen JT. Netter's Clinical Anatomy. 4a ed. Philadelphia: Elsevier; c2019. Chapter Thorax. Pleura and lungs; p. 101-11.
46. González ME, Vallejo Hernández R, López Llerena A, Rubio Puerta P, Ortega Polar E, Panadero Carlavilla FJ. Derrame pleural [Internet]. 2017 [citado 2020 May 27]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2017/3/10/113718.pdf>
47. Noya CM, Moya GN. Derrame pleural. En: Roca Goderich, editor. Temas de Medicina Interna. T.1. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017. p. 268-71.
48. Light RW. Trastornos de pleura, mediastino, diafragma y pared torácica. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Isselbacher KJ, editores. Harrison Principios de Medicina Interna. 16th ed, McGraw Hill; 2006. p. 8536.
49. Jany B, Welte T. Pleural effusion in adults-etiology, diagnosis, and treatment. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2019 May 24 [cited 2020 May 27];116(21):377-86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6647819/>
50. Beaudoin S, Gonzalez AV. Evaluation of the patient with pleural effusion. CMAJ [Internet]. 2018 Mar 12 [citado 27 May 2020];190(10):E291-5. Disponible en: <https://www.cmaj.ca/content/190/10/E291>
51. Abad Santamaría N, Melchor Íñiguez R, Izquierdo Patrón M, Jara Chinarro B, Jareño Esteban J, de Miguel Díez J, et al. Derrame pleural paraneumónico y empiema pleural. Rev Patol Respir [Internet]. 2008 Jul [citado 27 May 2020];11(3):116-24. Disponible en: https://www.revistadepatologiasrespiratoria.org/descargas/pr_11-3_116-124.pdf
52. Saavedra Bentjerodt M, Aldunate Riedemann M. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural paraneumónico. Rev Ped Elec [Internet]. 2017 [citado 27 May 2020];14(1):38-44. Disponible en: http://www.revistapediatria.cl/volumenes/2017/vol14num1/pdf/DIAGNOSTIC_TRAATAMIENTO_DERRAME_PLEURAL_PARANEUMONICO.pdf

53. Su M, Wang Q, Li D, Wang L-L, Wang C-Y, Wang J-L, et al. Prevalence and clinical characteristics of hospitalized children with community-acquired *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia during 2017/2018, Chengde, China. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021 [citado 20 Abr 2022];100(5):e23786. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000023786>
54. Aguilera-Alonso D, López Ruiz R, Centeno Rubiano J, Morell García M, Valero García I, Ocete Mochón MD, et al. Características clínicas y epidemiológicas de las neumonías adquiridas en la comunidad por *Mycoplasma pneumoniae* en una población española, 2010-2015. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2019 [citado 20 Abr 2022];91(1):21–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403318305472>
55. Porcel JM, García-Gil D. Urgencias en enfermedades de la pleural. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2013 Jul [citado 10 May 2020];213(5):242–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2012.11.006>
56. Pérez Figuera A, Barrios Barreto D, Mirambeaux R. Protocolo diagnóstico y terapéutico del derrame pleural. *Medicine - Programa de formación médica continuada*. [Internet] 2019 Oct [citado 10 Abr 2020];12(88):5193-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541219302616>
57. Quesada Guillén RR, Pozo Abreu S. Derrames pleurales trasudado y exudado: clasificación. *Rev Cuba Reumatol* [Internet]. 2018 Sep [citado 13 May 2020];20(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962018000300008
58. Kuan-Lin L, Chieh-Ming L, Te-Liang Y, Ting-Yu Y, Luan-Yin C, Jong-Min C, et al. Severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia requiring intensive care in children, 2010-2019. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2021 [citado 13 Mar 2022];120:281–91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32948415/>
59. Turner DA, Cheifetz IM. Shock. En: Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editores. *Nelson. Tratado de Pediatría*. 21a

- ed. T.1. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 572-83.
60. Thomas NJ, Tamburro RE, Rajasekaran S, Fitzgerald JC, Weiss SL, Hall MW. Sepsis bacteriana. En: Morrison WE, Nelson MK, Shaffner DH, editores. Rogers Manual de cuidados intensivos pediátricos. 5a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. p. 430-8.
61. Sarnaik AP, Clark JA, Heidemann SM. Dificultad e insuficiencia respiratoria. En: Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editores. Nelson. Tratado de Pediatría. 21a ed. T.1. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 583-91.
62. Bradley JS, Nelson JD. 2022 Nelson's pediatric antimicrobial therapy [Internet]. 28a ed. Itasca: American Academics of Pediatrics; c2022 [citado 28 Mar 2022] Disponible en:
<https://drive.google.com/file/d/12oHUC3TCA9ye9lk0E839E4ksAGr2dnsG/view>
63. Castelló González M, Hernández Moore E, Arbolay Roldán C, Loret de Mola Pino E, Rodríguez Ávalos Y. Eficacia de la cirugía videotoracoscópica en el tratamiento del derrame pleural paraneumónico complicado en niños. Arch méd Camagüey [Internet]. 2018 Mar 30 [citado 3 Feb 2020];22(2):152–62. Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/5420>
64. Piriz-Assa AR, Trinchet-Soler R, Tapia AM, Laforte FA. Tratamiento del derrame pleural paraneumónico complicado en niños. Rev Cuba Med Intensiva Emerg [Internet]. 2016 Mar 14 [citado 8 Jun 2020];15(2):42–52. Disponible en:
<https://www.medicgraphic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2016/cie162f.pdf>
65. Castellino FJ. Recent advances in the chemistry of the fibrinolytic system. Chem Rev [Internet]. 1981 Oct 1 [citado 3 Mar 2020];81(5):431–46. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr00045a001>
66. Castellino FJ. Biochemistry of human plasminogen. Semin Thromb Hemost [Internet]. 1984 [citado 3 Mar 2020];10(1):18–23. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-1004404>

67. Francis CW, Marder VJ. Fibrinolytic therapy for venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 1991 Nov [citado 3 Mar 2020];34(3):193–204. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1947124/>
68. Collen D, Bounameaux H, De Cock F, Lijnen HR, Verstraete M. Analysis of coagulation and fibrinolysis during intravenous infusion of recombinant human tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* [Internet]. 1986 Mar [citado 10 Feb 2020];73:511-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2419009/>
69. Shen M, Wang Y, Hu F, Lv L, Chen K. Thrombolytic agents: Nanocarriers in targeted release. *Molecules* [Internet]. 2021 Nov 10 [citado 3 Feb 2022];26(22):6776. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/22/6776>
70. Baig MU, Bodle J. Thrombolytic Therapy. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2021 Jun 17 [citado 10 Feb 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557411/>
71. Ceresetto JM. Fibrinolíticos en tromboembolismo de pulmón: Nuevas alternativas para una indicación controvertida. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2018 May 14 [citado 3 Feb 2021];78(4):265–71. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol78-18/n4/265-271-Med6818-Ceresetto.pdf>
72. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Jan 21 [citado 12 Feb 2022];41(4):543–603. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504429/>
73. Seropian IM, Rojas Matas CA, Damonte JI, Chiabrando JG, Bluro IM, Berrocal DH. Estudio unicéntrico del tratamiento con trombolíticos dirigidos por catéter en el tromboembolismo pulmonar agudo. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2021 Jun [citado 12 Feb 2022];81(3):382–8. Disponible en:

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802021000300382

74. Rosales JS, Rodriguez Lucci F, Ameriso SF. Uso y resultados de la fibrinolisis intravenosa en una unidad cerebrovascular. Medicina (B Aires) [Internet]. 2021 [citado 10 Feb 2022];81(1):6–10. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802021000100006&lng=es&nrm=iso
75. Wang J, Fang X, Wang D, Xiao Y. Effect of intravenous thrombolysis with alteplase on clinical efficacy, inflammatory factors, and neurological function in patients with acute cerebral infarction. Braz J Med Biol Res [Internet]. 2021 Mar 15 [citado 23 Jul 2021];54(5):e10000[8 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/bjmbr/a/796tsMfmyD5dTxLbyxpzmny/?lang=en>
76. Limón-Jiménez E, Pineda Flores SA, Rodríguez-Wong U. Aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de la estreptoquinasa. Rev Hosp Jua Mex 2014 Jun [citado 3 Feb 2021];81(3):188-92. Disponible en: <https://www.medicgraphic.com/pdfs/juarez/ju-2014/ju143i.pdf>
77. Cabrera Reyes J, González-Chávez AS, Santana Santana JA, Abad Cerulia C, Caraballoso García VJ, Rodríguez Núñez BR. Guía de práctica clínica en derrame pleural paraneumónico y empiema pleural. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2020 May 3 [citado 3 Feb 2021];92(3). Disponible en: <https://www.medicgraphic.com/pdfs/revcubped/cup-2020/cup203r.pdf>
78. Altmann ES, Crossingham I, Wilson S, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus placebo, or a different fibrinolytic agent, in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 Oct 30 [citado 3 Feb 2021];2019(10):CD002312[55 p.]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002312.pub4/epdf/full>
79. Dorman RM, Vali K, Rothstein DH. Trends in treatment of infectious parapneumonic effusions in U.S. children's hospitals, 2004-2014. J Pediatr

- Surg [Internet]. 2016 Jun [citado 3 Feb 2021];51(6):885–90. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022346816001354?via%3Dhub>
80. Zampoli M, Kappos A, Verwey C, Mamathuba R, Zar HJ. Impact of fibrinolysis on the outcome of empyema in South African children. S Afr Med J [Internet]. 2015 Sep 21 [citado 3 Feb 2021];28(7). Disponible en: <http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/9364>
 81. Alemán C, Porcel JM, Alegre J, Ruiz E, Bielsa S, Andreu J, et al. Intrapleural fibrinolysis with urokinase versus alteplase in complicated parapneumonic pleural effusions and empyemas: A prospective randomized study. Lung [Internet]. 2015 Sep 30 [citado 3 Feb 2021];193(6):993–1000. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00408-015-9807-6>
 82. Mathew JL. Intrapleural Fibrinolytic Therapy in Empyema Thoracis: Where are we now and where do we go from here? Indian J Pediatr [Internet]. 2019 Nov 11 [citado 3 Feb 2021];86(12):1081–2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31713216/>
 83. García Rodríguez ME, Martínez Pérez Y, Morales Rivero RA, Ramírez Reyes E, Benavides Márquez A, Chávez Chacón M. Uso de estreptoquinasa recombinante intrapleural en una embarazada con empiema pleural. Arch méd Camagüey [Internet]. 2018 [citado 4 Nov 2019];22(5):767-80. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v22n5/1025-0255-amc-22-05-767.pdf>
 84. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ [Internet]. 2010 [citado 3 Feb 2022];340:c869. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c869>
 85. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB. Fundamentals of clinical trials. 5a ed. Cham, Suiza: Springer International Publishing; 2015.
 86. Dibao-Dina C, Caille A, Sautenet B, Chazelle E, Giraudeau B. Rationale for unequal randomization in clinical trials is rarely reported: a systematic review.

- J Clin Epidemiol [Internet]. 2014 [citado 3 May 2022];67(10):1070–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25201357/>
87. Dibao-Dina C, Caille A, Giraudeau B. Heterogeneous perception of the ethical legitimacy of unbalanced randomization by institutional review board members: a clinical vignette-based survey. Trials [Internet]. 2018 [citado 3 May 2022];19(1):440. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30107812/>
88. Sverdlov O, Ryeznik Y. Implementing unequal randomization in clinical trials with heterogeneous treatment costs. Stat Med [Internet]. 2019 [cited 2022 May 3];38(16):2905–27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31049999>
89. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0, November 27, 2017 [citado 5 May 2022]. Disponible en: <http://ctep.cancer.gov>
90. Naranjo CA, Shear NH, Busto U. Adverse drug reactions. In: Kalant H and Roschlau WHE. Principles of medical pharmacology. 6th ed. New York: Oxford University Press; 1998:791-800.
91. Lee S, Lee H, Lee DH, Kang BH, Roh MS, Son C, et al. Fibrinolysis with lower dose urokinase in patients with complicated parapneumonic effusion. Tuberc Respir Dis (Seoul) [Internet]. 2021 Dic 17 [citado 3 Feb 2022];84(2):134–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8010421/>
92. Kheir F, Thakore S, Mehta H, Jantz M, Parikh M, Chee A, et al. Intrapleural fibrinolytic therapy versus early medical thoracoscopy for treatment of pleural infection. Randomized controlled clinical trial. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2020 Aug [citado 3 Feb 2021];17(8):958–64. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1513/AnnalsATS.202001-076OC>
93. Martínez Torres E. Los desafíos del nuevo coronavirus. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2020 citado 6 Nov 2021];92(Supl. especial):e1130. Disponible en:

<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1130/541>

94. Batista Caluff L, González Fernández N, Donatién Rojas NC, Cobas Limonta N, Jústiz Hernández S, Herrera López J. Enfermedad neumocócica en menores de 5 años en el Hospital Infantil Norte de Santiago de Cuba "Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira". *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2017 Feb 15 [citado 2 Nov 2019];89(supl. 1):[aprox. 23 p.]. Disponible en:
<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/296>
95. Baram A, Yaldo F. Pediatric thoracic empyema-outcomes of intrapleural thrombolytics: Ten years of experience. *Glob Pediatr Health* [Internet]. 2020 Jun 8 [citado 3 Feb 2021];7:2333794X20928200 [7 p.]. Disponible en:
<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2333794X20928200>
96. Coelho A, Coelho M, Pereira J, Lavrador V, Morais L, Carvalho F. Fibrinolitics in the Treatment of Complicated Pleural Effusions. *Acta Med Port* [Internet]. 2016 Nov 2 [citado 3 Feb 2021];29(11):711–5. Disponible en:
<https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/7178>
97. Moral L, Toral T, Clavijo A, Caballero M, Canals F, Forniés MJ, et al. Population-based cohort of children with parapneumonic effusion and empyema managed with low rates of pleural drainage. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 Jul 21 [citado 3 Feb 2021];9:621943 [7 p.]. Disponible en:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.621943/full>
98. Cáceres Roque O, Hernández García S, Cutiño Mirabal L, González Lobo E, Díaz Acosta JC. Comportamiento de las neumonías complicadas en niños en hospital pediátrico provincial pinareño. *Rev Cienc Médicas Pinar Río* [Internet]. 2018 Oct 29 [citado 26 Oct 2020];22(6):1046–54. Disponible en:
<http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3732>
99. World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO; 2021 [citado 28 Feb 2022]. Disponible en:
<https://cdn.who.int/media/docs/default-source/obesity/who-discussion-paper-on-obesity---final190821-es.pdf>

100. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Ginebra: WHO; 2021 [cited 28 Feb 2022]. Disponible en:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
101. Gónzalez N, Amarilla S, Zárate C, Lovera D, Apodaca S, Arbo A. Impact of obesity in children with acquired pneumonia from the community. Rev Inst Med Trop [Internet]. 2018 [citado 3 Feb 2021];13(2):10-21. Disponible en:
<http://scielo.iics.una.py/pdf/imt/v13n2/1996-3696-imt-13-02-10.pdf>
102. Organización Mundial de la Salud. Reducción de la mortalidad en la niñez [Internet]. Ginebra: WHO; 2020 [citado 28 Feb 2022]. Disponible en:
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>
103. Fuentes Fernández G, Cedeño Osorio O, Abreu Suárez G. Neumonía adquirida en la comunidad por pacientes entre 1 mes y 18 años de edad. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2021 Abr 2 [citado 2 Jul 2021];93(2): e1268 [15 p.]. Disponible en:
<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1268/774>
104. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario Estadístico de Salud 2020 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020 [citado 26 May 2022].60-2 p. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
105. Mohamed NA, Zaghloul KS, Mohamed GA. Management of Childhood Empyema as a Complication of Community Acquired Pneumonia. Med J Cairo Univ [Internet]. 2018 Dic [citado 3 Feb 2021];86(7):3551-7. Disponible en:
https://mjcu.journals.ekb.eg/article_60596_8fff6e612b0ca3861f16d8abf4850de7.pdf
106. Gimeno DA, Valverde MR. Patología pleural: derrame, neumotórax y neumomediastin. Derrame pleural. Pediatr Integral [Internet]. 2021 Ene [citado 3 Feb 2021];25(1):20-36. Disponible en:
<https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-01/patologia-pleural->

[derrame-neumotorax-y-neumomediastino/](#)

107. Gayretli-Aydın ZG, Tanır G, Bayhan GI, Aydın-Teke T, Öz FN, Metin-Akcan Ö, et al. Evaluation of complicated and uncomplicated parapneumonic effusion in children. *Turk J Pediatr* [Internet]. 2016 Nov [citado 3 Feb 2021];58(6):623–31. Disponible en:
https://www.turkishjournalpediatrics.org/uploads/pdf_TJP_1657.pdf
108. Islam S, Calkins CM, Goldin AB, Chen C, Downard CD, Huang EY, et al. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2012 Jul 25 [citado 3 Feb 2021];47(11):2101–10. Disponible en:
<https://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/renacip/empiema.pdf>
109. Shen KR, Bribiesco A, Crabtree T, Denlinger C, Eby J, Eiken P, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2017 Jun [citado 3 Feb 2021];153(6):e129–46. Disponible en:
[https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(17\)30152-6/pdf](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(17)30152-6/pdf)
110. De la Mata S, Rodríguez C, Saavedra J, Rincón E, Aguilera D, García CM, et al. Protocolo de Neumonía complicada en Pediatría v.1.1. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid 2020 [citado 20 May 22]. Disponible en: <https://www.aeped.es/documentos/protocolos-neumologia>
111. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, Argent A, Biban P, Carroll ED, et al. Criteria for pediatric sepsis - A systematic review and meta-analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Med* [Internet]. 2022 Ene [citado 10 Feb 2022];50(1):21–36. Disponible en:
https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2022/01000/Criteria_for_Pediatric_Sepsis_A_Systematic_Review.2.aspx
112. Piedra Garcés M, Alonso González E, Machado Betarte C, Despaigne Cabrera E, Álvarez Fernández AI. Comportamiento de las neumonías graves en el Hospital Pediátrico Borrás-Marfán 2015-2019. *Rev Haban Cienc Méd* [Internet]. 2021 Jun 9 [citado 4 Mar 2022];20(3):e3539[aprox. 34 pantallas].

Disponible en:

<http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3539/2884>

113. Rojas-Reyes MX, Granados Rugeles C, Charry-Anzola LP. Oxygen therapy for lower respiratory tract infections in children between 3 months and 15 years of age. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014 Dic 14 [citado 27 Ene 2022];(12):CD005975 [63 p.]. Disponible en:
https://www.cochrane.org/es/CD005975/ARI_oxigenoterapia-como-parte-del-tratamiento-para-las-infecciones-respiratorias-en-los-ninos
114. Bianchini Barbosa V, Blandón Montoya LC. Caracterización epidemiológica, clínica y paraclínica de niños con derrame paraneumónico y empiema pleural en Bogotá en 2018 [Trabajo de grado]. Bogotá, Colombia: Universidad del Rosario; 2019 [citado 22 may 2022]. 88 p. Disponible en:
<https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/19985>
115. Thimmesch M, Mulder A, Lebrun F, Piérart F, Genin C, Loeckx I, et al. Management of parapneumonic pleural effusion in children: Is there a role for corticosteroids when conventional nonsurgical management fails? A single-center 15-years' experience. Pediatr Pulmonol [Internet]. 2022 [cited 3 Feb 2022];57(1):245–52. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34559458/>
116. Livingston MH, Colozza S, Vogt KN, Merritt N, Bütter A. Making the transition from video-assisted thoracoscopic surgery to chest tube with fibrinolytics for empyema in children: Any change in outcomes? Can J Surg [Internet]. 2016 Jun [citado 17 Feb 2022];59(3):167–71. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4982861/>
117. 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 de los casos complicados y en situaciones especiales. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). An Pediatr (Barc) [Internet]. 2015 Sep [citado 28 Ene

- 2022];83(3):217.e1-11. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-neumonia-adquirida-comunidad-tratamiento-casos-articulo-S1695403314005530>
118. 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* [Internet]. 2005 [citado 3 Feb 2022];60 (suppl 1):i1-21. Disponible en: https://thorax.bmjjournals.org/content/60/suppl_1/i1.long
119. Government of Western Australia, Child and Adolescent Health Service. Pleural empyema, 2021 [citado 24 Mar 2022]. Disponible en: <https://rph.health.wa.gov.au/Hospitals/PCH/Home/For-health-professionals/Clinical-Practice-Guidelines/Pleural-empyema>
120. James CA, Braswell LE, Pezeshkmehr AH, Roberson PK, Parks JA, Moore MB. Stratifying fibrinolytic dosing in pediatric parapneumonic effusion based on ultrasound grade correlation. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2017 [citado 3 Feb 2021];47(1):89–95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27709281/>
121. Shankar G, Sahadev R, Santhanakrishnan R. Pediatric empyema thoracis management: should the consensus be different for the developing countries? *J Pediatr Surg* [Internet]. 2020 Mar [citado 3 Feb 2021];55(3):513–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27709281/>
122. Yigit AK, Yilmaz Y, Erdeve O, Gokce IK, Oguz SS, Uras N, et al. Intrapleural streptokinase for the treatment of complicated parapneumonic effusion and empyema in 2 newborns. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2012 Oct [citado 3 Feb 2021];47(10):e41-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084230/>
123. 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* [Internet]. 2014 Nov [citado 3 Feb 2021];134(5):e1301-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022346812005477>

124. Long AM, Smith-Williams J, Mayell S, Couriel J, Jones MO, Losty PD. 'Less may be best' - Pediatric parapneumonic effusion and empyema management: Lessons from a UK center. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2016 Abr [citado 3 Feb 2021];51(4):588–91. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26382287>
125. Mathew JL, Soni V, Singh M, Mittal P, Singhi S, Gautam V, et al. Intrapleural streptokinase is effective and safe for children with multi-loculated empyema regardless of the time from disease onset. *Acta Paediatr* [Internet]. 2018 Dic [citado 3 Feb 2022];107(12):2165–71. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.14408>
126. Porcel JM. Dual intracavitory therapy for pleural infections: leaving reluctance behind. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 May 21 [citado 3 Feb 2022];54:1901001 [3 p.]. Disponible en:
<https://erj.ersjournals.com/content/erj/54/2/1901001.full.pdf>
127. Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. U.K. controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 mar 3 [citado 3 Feb 2021];352(9):865–74. Disponible en:
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa042473?articleTools=true>
128. Limsukon A, Soo Hoo GW, Peterson M. Parapneumonic pleural effusions and empyema thoracis treatment & management [Internet]. New York: Medscape, 2018 Nov [citado 3 Nov 2021];21. Disponible en:
<https://emedicine.medscape.com/article/298485-treatment>
129. Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R, Arnold A, Mackinlay C, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 2011 Aug 11 [citado 3 Feb 2021];365(6):518–26. Disponible en:
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1012740?articleTools=true>
130. Idell S, Florova G, Shetty S, Tucker T, Idell R, Koenig K, et al. Precision-guided, personalized intrapleural fibrinolytic therapy for empyema and complicated parapneumonic pleural effusions: The case for the fibrinolytic

potential. *Clin Pulm Med* [Internet]. 2017 Jul [citado 3 Feb 2021];24(4):163–9. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654485/>

131. Allin E, Nama N, Irvine MA, Pawliuk C, Wright M, Carwana M. Conservative and surgical modalities in the management of paediatric parapneumonic effusion and empyema: a protocol for a living systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2021 Mar 24 [citado 3 Feb 2021];11(3):e045010 [23 p.]. Disponible en:
<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/11/3/e045010.draft-revisions.pdf>
132. Godfrey MS, Bramley KT, Detterbeck F. Medical and surgical management of empyema. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 [citado 3 Feb 2021];40(3):361–74. Disponible en:
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0039-1694699.pdf>
133. Redden MD, Chin TY, van Driel ML. Surgical versus non-surgical management for pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Mar 17 [citado 3 Feb 2021];(3):CD010651. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464687/pdf/CD010651.pdf>
134. Agarwal N, Taneja S, Saxena R, Verma A. Clinical profile, complications, morbidity and outcome of empyema thoracis in children in a tertiary care centre. *Int J Contemp Pediatr* [Internet]. 2018 May [citado 2 Feb 2022];5(3):967-72. Disponible en:
<https://www.ijpediatrics.com/index.php/ijcp/article/view/1452/1161>
135. Stelle KA, Mornand A, Bajwa N, Vidal I, Anooshiravani M, Kanavaki A, et al. Should empyema with or without necrotizing pneumonia in children be managed differently? *Health* [Internet]. 2017 Jan 25 [citado 20 Feb 2021];9(2):209–22. Disponible en:
https://www.scirp.org/pdf/Health_2017012514182430.pdf
136. Jiang C, Xie M, Cervellione K, Thurm C. Clinical efficacy and bleeding

outcomes of tissue plasminogen activator and dornase alfa in pleural space infection with once daily concurrent administration: a retrospective cohort study. *BMC Res Notes* [Internet]. 2020 Ago 3 [citado 20 Feb 2021];13(1):368 [6 p.]. Disponible en:

<https://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-020-05210-2>

137. Roy B, Shak HJ, Lee YCG. Pleural fluid investigations for pleural infections. *J Lab Precis Med* [Internet]. 2021 Oct 30 [citado 10 Feb 2022]; 6:24 [3 p.].

Disponible en:

<https://jlpmed.amegroups.com/article/view/6458/pdf>

138. Pereira Romualdo R, Gonçalves Alvim C, Ribeiro de Andrade C, da Cunha Ibiapina C. Parapneumonic pleural effusion: early versus late thoracoscopy. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2017 Feb 16 [citado 3 Feb 2021];43(5):344–50.

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5790662/pdf/1806-3756-jbpneu-2016000000261.pdf>

139. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System [Internet]. 2020 Dec [citado 24 Mar 2022]. Disponible en:

<https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>

140. Sarnaik AP, Bauefeld CP, Sarnaik AA. Ventilación mecánica. En: Kliegman RM, StGeme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editores. Nelson. Tratado de Pediatría. 21a ed. T.1. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 592-601.

141. Patel BK. Generalidades sobre la ventilación mecánica [Internet]. Rahway (NJ): Merck & Co Inc; 2020 [citado 30 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-cl/professional/cuidados-críticos>

142. Ventilación Mecánica en Niños. HOMI Anestesia Pediátrica Blog [Internet]. 2020 [citado 30 Mar 2022]. Disponible en:

<https://homianestesiapediatrica.wordpress.com/2020/03/03/ventilacion-mecanica-en-ninos>

143. Lozano Díaz D, Ramos Sánchez N. Prevención de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en la unidad de cuidados intensivos pediátrica. *Protoc Diagn Ter Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 2021 Feb 3];1:355-76. Disponible en:
https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/27_prevencion_infeccion_es_ucip.pdf
144. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud pública e Higiene. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. Estudio EPINE-EPPS nº 29: 2018. Versión 1.0 [Internet]. Madrid: EPINE; 2019 Abr 11 [citado 15 Mar 2022]. Disponible en:
<https://www.epine.es/docs/public/reports/esp/2018%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a%C3%B1a.pdf>
145. Abdo-Cuza A, Castellanos-Gutiérrez R. Incidence of healthcare-associated infections in intensive care units in Cuba: year 2015 and trends report for the first five years. *Invest Medicoquir* [Internet]. 2017 [citado 5 Feb 2022];9(1):67-95. Disponible en:
<https://www.medicographic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=74184>
146. Salcedo Reyes C, Companioni Romero NL, Villarreal Pérez PR, Reyes Navarro E, Gayardo Barrio Y. Infección nosocomial en una unidad de cuidados intensivos pediátrica. *Rev cuba med intensiva emerg* [Internet]. 2016 May 24 [citado 3 Feb 2022];15(3):85–93. Disponible en:
<https://www.medicographic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2016/cie163j.pdf>
147. Duany Badell L, Losa Pérez D, Ávila Ramírez M, Barletta del Castillo J, Hernández Malpica S, Gómez Morejón A. Caracterización de la infección nosocomial en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Cienfuegos 2005-2009. Medisur* [Internet]. 2014 Jun [citado 4 Feb 2022];12(3):462–9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-897X2014000300002
148. Agüero Milanés AM, Infante Rondón KZ, Delgado Llorca FE. Infecciones nosocomiales por bacterias gram negativas y estadía prolongada en

- cuidados intensivos pediátricos. Rev Habanera Cienc Médicas [Internet]. 2021 Jun 16 [citado 4 Feb 2022];20(3):3608 [8 p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3608>
149. Segerer FJ, Seeger K, Maier A, Hagemann C, Schoen C, van der Linden M, et al. Therapy of 645 children with parapneumonic effusion and empyema—A German nationwide surveillance study: Therapy of Pediatric Pleural Empyema in Germany. Pediatr Pulmonol [Internet]. 2017 Abr [citado 20 Feb 2021];52(4):540–7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.23562>
150. Liese JG, Schoen C, van der Linden M, Lehmann L, Goettler D, Keller S, et al. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions / empyema in Germany, 2010-2017: a nationwide surveillance study. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2019 [citado 20 Feb 2021];25(7):857–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395932/>
151. Cargill TN, Hassan M, Corcoran JP, Harriss E, Asciak R, Mercer RM, et al. A systematic review of comorbidities and outcomes of adult patients with pleural infection. Eur Respir J [Internet]. 2019 Oct 1 [citado 2 Feb 2022];54(3):1900541 [37 p.]. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2019/07/24/13993003.00541-2019>
152. Pacilli M, Nataraja RM. Management of paediatric empyema by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) versus chest drain with fibrinolysis: Systematic review and meta-analysis. Paediatr Respir Rev [Internet]. 2019 Apr [citado 20 Feb 2022];30:42–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526054218300824>
153. Livingston MH, Mahant S, Ratjen F, Connolly BL, Thorpe K, Mamdani M, et al. Intrapleural Dornase and Tissue Plasminogen Activator in pediatric empyema (DTPA): a study protocol for a randomized controlled trial. Trials [Internet]. 2017 Jun 24 [citado 2 Feb 2021];18(1) :293[11 p.]. Disponible en: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13063-017-2026->

0.pdf

154. Taranto ME, Muiño Aguilar E, Gutierrez Manzione V, Di Rado R, Ghiglione P. Uso de fibrinolíticos en el espacio pleural en pacientes críticos como alternativa al tratamiento quirúrgico. Rev Tórax [Internet]. 2018 [citado 3 Feb 2021];32:21-4. Disponible en:
http://www.stnba.org.ar/images/revista/revista_32/revista32.pdf
155. Piccolo F, Popowicz N, Wong D, Lee YCG. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease therapy for pleural infection. J Thorac Dis [Internet]. 2015 Jun [citado 3 Feb 2021];7(6):999–1008. Disponible en:
<https://jtd.amegroups.com/article/view/4350/4849>
156. Livingston MH, Mahant S, Connolly B, MacLusky I, Laberge S, Giglia L, et al. Effectiveness of intrapleural tissue plasminogen activator and dornase Alfa vs tissue plasminogen activator alone in children with pleural empyema: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. JAMA Pediatr [Internet]. 2020 Apr 1 [citado 2 Feb 2021];174(4):332–40. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2760412>
157. Turan Ciftci T, Akinci D, Unal E, Tanır G, Artas H, Akhan O. Percutaneous management of complicated parapneumonic effusion and empyema after surgical tube thoracostomy failure in children: a retrospective study. Diagn Interv Radiol [Internet]. 2021 [citado 2 Feb 2021];27(3):401–7. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.5152/dir.2021.20331>
158. Barglik R, Grabowski A, Korlacki W, Pasierbek M, Modrzyk A. Pleural empyema in children - benefits of primary thoracoscopic treatment. Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne [Internet]. 2021 Nov 26 [citado 2 Feb 2021];16(1):264–72. Disponible en:
<https://www.termedia.pl/Pleural-empyema-in-children-benefits-of-primary-thoracoscopic-treatment,42,41378,0,1.html>
159. Jindal R, Nar AS, Mishra A, Singh RP, Aggarwal A, Bansal N. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy in the management of empyema: A comparative study. J Minim Access Surg [Internet]. 2021 Sep 27

- [cited 3 Feb 2021];17(4):470–8. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33047681/>
160. Heimes J, Copeland H, Lulla A, Duldulao M, Bahjri K, Zaheer S, et al. The use of thrombolytics in the management of complex pleural fluid collections. *J Thorac Dis* [Internet]. 2017 May [cited 3 Feb 2021];9(5):1310–6. Disponible en:
<https://jtd.amegroups.com/article/view/13564/html>
161. Matsudaira H, Arakawa S, Noda Y, Ohtani A, Kato D, Shibasaki T, et al. Optimal timing of video-assisted thoracic surgery for acute pyothorax: a retrospective study. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2021 May 15 [cited 3 Feb 2021];69(11):1476–81. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33993392/>
162. Shekhar H, Sharma N, Singh SK, Garg PK, Bhatt S, Saha R, et al. Clinico-radiological profile of the patients with empyema thoracis: A prospective analytical study. *Indian J Tuberc* [Internet]. 2021 Mar 11 [citado 2 Jul 2022];68(4):491–6. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0019570721000494>
163. Kermenli T, Azar C. Can intrapleural alteplase treatment be an alternative to videothoracoscopic deloculation and decortication in pleural empyema? *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* [Internet]. 2021 Sep [citado 10 Feb 2022];16(3):580–6. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34691309/>
164. Higuchi M, Suzuki H. Current status and prospect of medical and surgical management for thoracic empyema. *Curr Chall Thorac Surg* [Internet]. 2020 Nov [citado 2 Feb 2022];2. Disponible en:
<https://ccts.amegroups.com/article/view/37523/html>
165. Feola GP, Hogan MJ, Baskin KM, Cahill AM, Connolly BL, Crowley JJ, et al. Quality improvement standards for the treatment of pediatric empyema. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2018 Sep [citado 3 Feb 2021];29(10):1415–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197257/>

166. Beckert L, Brockway B, Simpson G, Southcott AM, Lee YCG, Rahman N, et al. Phase 1 trial of intrapleural LTI-01; single chain urokinase in complicated parapneumonic effusions or empyema. *JCI Insight* [Internet]. 2019 May 16 [citado 2 Feb 2021]; 4(10):e127470 [16 p.]. Disponible en: <https://insight.jci.org/articles/view/127470>
167. Nasralla A, Laing B, Turner SR. The use of fibrinolytic therapy for parapneumonic effusion in pregnancy: a case report and a review. *J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2021 Ago 21 [citado 9 Feb 2022];16(1):236 [4 p.]. Disponible en: <https://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13019-021-01619-3.pdf>
168. Amariei DE, Tran B-C, Yao R, Britt EM, Holden VK, Sachdeva A, et al. Intrapleural alteplase and dornase in a pregnant woman with complicated parapneumonic effusion. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2019 Abr 9 [citado 9 Feb 2022];108(5):e293–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30978314/>
169. Barthwal MS, Marwah V, Chopra M, Garg Y, Tyagi R, Kishore K, et al. A Five-Year Study of Intrapleural Fibrinolytic Therapy in Loculated Pleural Collections. *Indian J Chest Dis Allied Sci* [Internet]. 2016 Ene [citado 9 Feb 2022];58(1):17-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368566>
170. Piccolo F, Pitman N, Bhatnagar R, Popowicz N, Smith NA, Brockway B, et al. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease for pleural infection. An effective and safe alternative to surgery. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2014 Nov [citado 9 Feb 2022];11(9):1419–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25296241/>

ANEXOS

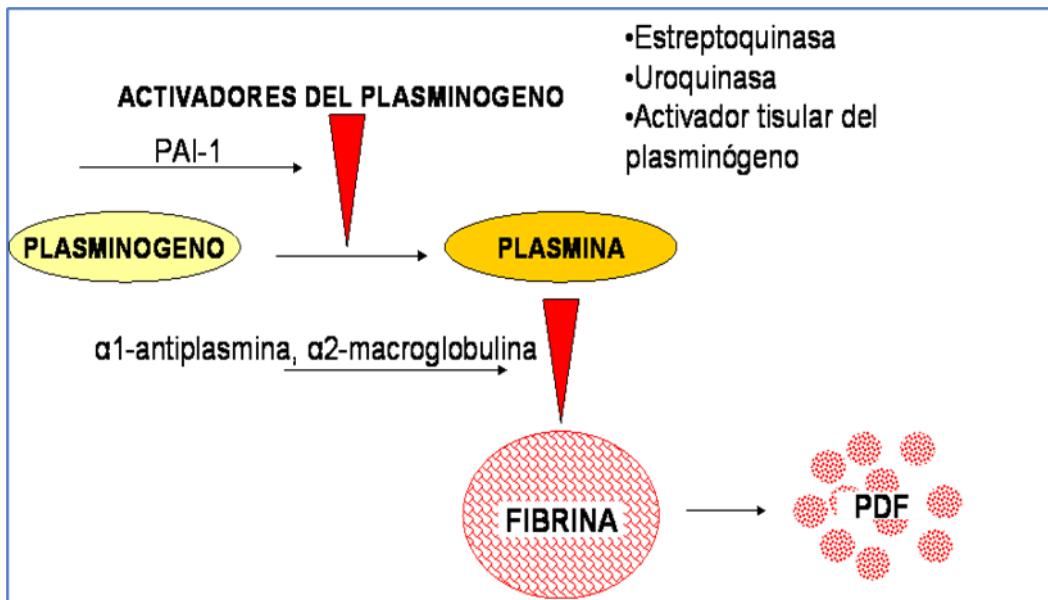
ANEXO 1. Valores de los parámetros del líquido pleural en el DPPC y Empiema.^{20,21,26}

Parámetros del líquido pleural	Valores en el DPPC y Empiema
pH	< 7,2
Glucosa	< 3,3 mmol/L (60 mg/dL)
LDH	> 1000 UI/L
Proteínas	> 3 g/dL
Recuento celular	Elevado con predominio de PMN
Cultivo de LP	Puede ser positivo
Citología del LP	Negativa
ADA	Puede estar elevada

PMN: polimorfonucleares; **LP:** líquido pleural.

ANEXO 2. Clasificación, características y pauta de actuación según Light.²⁴

Clasificación	Características	Actuación
Clase 1. Derrame paraneumónico no significativo	Pequeño, < 10 mm en radiografía en decúbito lateral	No toracocentesis
Clase 2. Derrame paraneumónico no complicado	> 10 mm; glucosa > 40 mg/dL, pH > 7,2, LDH < 1 000 UI/L; Gram y cultivos negativos	Antibióticos
Clase 3. Derrame complicado leve o limítrofe	7,0 < pH < 7,2 y/o LDH > 1 000 UI/L y glucosa > 40 mg/dL; Gram y cultivos negativos	Antibióticos + toracocentesis seriadas.
Clase 4. Derrame complicado simple	pH < 7,0; LDH > 1 000 UI/L; glucosa < 40 mg/dL y/o Gram o cultivo positivos. Sin tabicaciones, ni pus	Antibióticos + drenaje pleural
Clase 5. Derrame complicado complejo	pH < 7,0; LDH > 1 000 UI/L, glucosa < 40 mg/dL y/o Gram o cultivos positivos. Tabicaciones.	Antibióticos + drenaje pleural + fibrinolíticos (raramente requiere CVT o toracotomía).
Clase 6. Empiema no complicado	Pus libre o loculación única.	Antibióticos + drenaje pleural ± fibrinolíticos ± CVT.
Clase 7. Empiema complicado	Pus con loculaciones múltiples.	Antibióticos + drenaje pleural + fibrinolíticos Suele requerir CVT o toracotomía con decorticación.



ANEXO 3. Cascada de reacciones involucradas en la disolución de los coágulos de fibrina.

Fuente: Esquema tomado del libro Francis CW, Marder VJ. Fibrinolytic therapy for venous thrombosis. Prog Cardiovasc Dis 1991; 34(3):193-204. ⁶⁷

ANEXO 4. Tratamiento fibrinolítico intrapleural. Características de los ensayos controlados con placebo (adultos).²⁶

Primer autor año y país	Pacientes incluidos	Tipo de DPP	Tratamiento	Mortalidad (%)		Tasa de cirugía (%)	
				Tto	Pbo	Tto	Pbo
Maskell 2005 Reino Unido	454	DPPC y E	Estreptoquinasa 250 000 UI; 1 dosis /12h/ 3 días	15,5 NS	14	15,5 NS	14,5
Rahman 2011 Reino Unido	210	DPPC y E	t-PA y DNasa 10 mg + 5 mg; 1 dosis /12h / 3días	8	4	4	16 p=0,03
Davies 1997 Reino Unido	24	DPPC y E	Estreptoquinasa 250 0 000 UI; 1 dosis /24h/ 3días	0	NS	0	0 No ap.
Bouros 1999 Grecia	31	DPPC y E	Uroquinasa 100 000 UI; 1 dosis /24h/ 3 días	0	NS	13	38 p<0,05
Tuncozgur 2001, Turquía	49	E estadio II	Uroquinasa 100 000 UI; 1 dosis /24h/ 3 días	0	NS	29	60 p<0,001
Diagon 2005 Sudáfrica	53	DPPC y E	Estreptoquinasa 250 000 UI; 1 dosis /24h/ 7 días	4,5	NS	14	45,5 p<0,02
Misthos 2005 Grecia	127	E	Estreptoquinasa 250 000 UI; 1 dosis /24h/ 3 días	1,7	p<0,001	4,2	12,3 p<0,05

N: tamaño muestral; **NS:** no significativo; **Tto:** tratamiento; **No ap.:** No aportado.

ANEXO 5. CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Título del ensayo clínico: "Estepteoquinasa recombinante en el tratamiento del derrame pleural paraneumónico complicado complejo en pediatría". Estudio DENIS.

IMPORTANTE

Antes de que apruebe la participación del paciente en esta investigación es importante que haya leído y comprendido toda la información que se le entregó acerca del estudio. Si tuviera alguna pregunta acerca del estudio o de sus derechos, no dude en formularla antes de tomar su decisión.

Yo, _____,
(Nombre y apellidos del familiar, escrito de su puño y letra)

madre, padre, tutor del paciente: _____

- He leído el escrito "Hoja de información para los padres o tutores" que se me ha entregado.
- He formulado todas las preguntas que he creído conveniente sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas o dudas.
- He recibido suficiente información sobre el ensayo clínico y la he comprendido.
- He hablado con _____
(Nombre y apellidos del médico, escrito del puño y letra del familiar)
- Comprendo que la participación del paciente en el estudio es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirar al paciente del estudio:
 - Cuando quiera
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que esto repercuta de ninguna manera en los cuidados médicos del paciente
- Presto de manera libre mi conformidad a que el paciente participe en el estudio y recibiré una copia de este documento.

Y para que así conste, firmo este consentimiento junto con el médico que me brindó las explicaciones.

_____	_____ / _____ / 20 _____	_____ : _____	<input type="checkbox"/> AM <input type="checkbox"/> PM
Firma del Padre o Tutor	Fecha (día/mes/año)	Hora	
_____	_____ / _____ / 20 _____	_____ : _____	<input type="checkbox"/> AM <input type="checkbox"/> PM
Firma, Inv. responsable	Fecha (día/mes/año)	Hora	
_____	_____ / _____ / 20 _____	_____ : _____	<input type="checkbox"/> AM <input type="checkbox"/> PM
Firma del testigo (si procede)	Fecha (día/mes/año)	Hora	

Si durante el estudio desea discutir la participación del menor, o si tuviera alguna pregunta acerca de la investigación, de sus derechos, podrá contactar a la Dra. Yanet Loret de Mola Bueno, personal en el Hospital, por el teléfono: 32291680 o por e-mail: loret.cmw@infomed.sld.cu

ANEXO 6. HOJA DE INFORMACIÓN PARA PADRES O TUTORES

El presente documento tiene como objetivo darle los elementos para que autorice la participación de su hijo en un estudio de investigación médica titulado: "Estreptoquinasa recombinante en el tratamiento del derrame pleural paraneumónico complicado complejo en pediatría". Estudio DENIS.

Promotor:

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB).

Ave. 31 e/ 158 y 190, Cubanacán, Playa, La Habana, C.P. 11600, Cuba.

☎ 07-2716022; Fax (53-7)-271 6070 / 273 6008; Web: <http://www.cigb.edu.cu>

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba, es una institución de desarrollo dinámico que le ha permitido alcanzar un alto nivel en la investigación, desarrollo, producción y comercialización de productos biológicos obtenidos a través de los métodos de la biotecnología moderna. Tiene un papel integrador en la esfera de la Biotecnología Cubana, con alta capacidad científico técnica.

Su desempeño se proyecta en las investigaciones generando conocimientos para el desarrollo de nuevos productos, servicios y la actividad comercial, basados en un sistema de calidad que garantiza la satisfacción de sus clientes.

¿Qué es un ensayo clínico?

Es una investigación en seres humanos, realizado con medicamentos y/o especialidades medicinales, que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos y/o identificar las reacciones adversas del producto de investigación. Estos son necesarios para encontrar nuevas respuestas terapéuticas a las distintas enfermedades, y sus resultados determinan la autorización y posterior comercialización del fármaco.

¿Qué objetivos persigue este estudio?

Se trata del documentar, por vez primera en el país, el empleo de la estreptoquinasa recombinante (nombre comercial: Heberkinasa®) en este problema de salud. Este producto está registrado en Cuba hace más de 20 años, para el tratamiento del infarto agudo del miocardio y otras enfermedades. Las propiedades del medicamento (fibrinolíticas, es decir, destruye los tabiques de fibrina que se producen en un derrame pleural complicado) justifican su empleo en el problema de salud grave que presenta su hijo; de hecho, se emplea hace muchos años en el tratamiento de estos casos y aparece recomendado su uso en el país "Consenso Nacional para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en Pediatría" del año 2013, además de ser también sugerido su uso en otras guías internacionales. A pesar de su empleo en el país para esta enfermedad, en niños, hasta el presente no se ha documentado por ningún médico, de ahí que se persigue, con este estudio, obtener información válida de su eficacia y seguridad, a través de un protocolo de investigación que sigue de modo riguroso las normativas y regulaciones nacionales e internacionales, que ofrecerá rigor y credibilidad científica y permitirá incluir esta indicación terapéutica en el registro sanitario del producto en cuestión.

Por tanto, los principales objetivos de este ensayo clínico son:

- ⌚ Determinar la respuesta clínica de los pacientes tratados con estreptoquinasa recombinante (SKr) en términos de **a)** resolución (eliminación) del derrame pleural, **b)** reducción del tiempo que el paciente necesita del drenaje pleural al término del tratamiento con estreptoquinasa recombinante, **c)** estadía en terapia intensiva, **d)** necesidad de tratamiento quirúrgico.
- ⌚ Evaluar la evolución de los principales síntomas, signos y comportamiento radiológico y ecográfico que acompañan a la complicación objeto de estudio.
- ⌚ Describir la evolución del derrame pleural en pacientes con ventilación mecánica que recibieron tratamiento con estreptoquinasa recombinante.
- ⌚ Identificar los eventos adversos que puedan presentarse después de la administración intrapleural de estreptoquinasa recombinante.

¿Qué es la estreptoquinasa recombinante? Posibles riesgos y/o efectos secundarios que pueden esperarse de la participación en esta investigación.

La SKr es un agente fibrinolítico, producido por ingeniería genética hace casi tres décadas en el CIGB de La Habana que, una vez administrado y después de varias reacciones, convierte unas moléculas en plasmina, que es una enzima capaz de destruir los tabiques de fibrina que se forman en un derrame pleural complicado (como el que presenta su hijo).

El producto fue evaluado en varios ensayos clínicos realizados en pacientes con infarto agudo del miocardio, cuyos resultados de eficacia permitieron su Registro Sanitario en Cuba hace dos décadas. En estos estudios se empleó una dosis siete veces superior a la propuesta en la presente investigación, y una vía de administración también diferente (intravenosa, a diferencia de este estudio donde el producto se administrará directo en la pleura del paciente a través del drenaje que necesita por su enfermedad). Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (cuando se ha usado por la vía intravenosa, a dosis muy superiores, para el tratamiento del infarto cardiaco) fueron: arritmias, hipotensión, escalofríos, temblores, vómitos, náuseas y fiebre. Las hemorragias, principal preocupación de estos tratamientos por vía intravenosa, se han presentado en el 3,2% de los casos, en su mayoría de intensidad leve.

Considerando la vía de administración del producto en esta investigación (intrapleural) y la dosis (200 000 UI de SKr, durante 3 – 5 días), no se esperan eventos adversos graves atribuibles al producto; no obstante, se hará una búsqueda activa de cualquier evento adverso durante el periodo de hospitalización del paciente. En caso de ocurrir una reacción adversa moderada o grave, se suspenderá de inmediato la aplicación del producto en estudio y se realizará por el especialista las indicaciones terapéuticas necesarias de acuerdo a las formas de presentación de las reacciones adversas.

¿Qué tipo de personas y cuántas participarán en esta investigación?

En este estudio participarán todos los pacientes que se ingresen en la Sala de Terapia Intensiva del Hospital Pediátrico Provincial “Dr. Eduardo Agramonte Piña”, con diagnóstico de derrame pleural paraneumónico complicado complejo (caracterizado por líquido pleural turbio, purulento o seropurulento, bacterias en la tinción de Gram, aislamiento de bacterias al cultivarlo, o detección de antígenos capsulares en el mismo. Además, se aceptan criterios citológicos y bioquímicos, con ecografía de tórax

con tabiques o partículas en suspensión o presencia de fibrina al colocarse la sonda pleural).

Todos los pacientes que participen en esta investigación **deberán cumplir los criterios siguientes:**

1. Edad entre 1 y 18 años, ambas inclusive.
2. Cumplimiento de los criterios diagnósticos (antes descritos) y de alguno de estos criterios clínicos:
 - ✓ Derrame pleural complejo, con septos, tabiques o partículas en suspensión en la ecografía de tórax que persista después de 12 horas de colocado el drenaje pleural.
 - ✓ Hallazgo de fibrina en el proceder de colocación del drenaje de tórax.
 - ✓ Aparición de tabiques, septos o fibrina en los 10 días siguientes a la colocación del drenaje.
3. Voluntariedad de los padres o tutores legales del paciente, mediante la firma del consentimiento informado.

NO podrá formar parte de este estudio si cumple, al menos, uno de los criterios siguientes:

1. Post-operatorio de cirugía mayor reciente (primeras 48 horas).
2. Presencia de fistula broncopleural.
3. Sangrado activo o discrasias sanguíneas o malformaciones arteriovenosas o aneurismáticas.
4. Paciente con tumor intracraneal o con accidente cerebrovascular.
5. Pacientes con endocarditis o con antecedentes de cardiopatías.
6. Shock séptico inestable o resistente a catecolaminas, fallo múltiple de órganos.
7. Pacientes que hayan recibido tratamiento con estreptoquinasa en los últimos seis meses.
8. Pacientes con alguna condición de riesgo de sangrado mayor (contraindicaciones establecidas para la SKr por vía intravenosa).
9. Enfermedad crónica descompensada: diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, entre otras.
10. Antecedentes de alergia a la estreptoquinasa o de cualquier ingrediente de la formulación en estudio.
11. Embarazo o lactancia en el momento de inclusión (referido por la paciente o el familiar).

¿Qué tratamiento recibirán los pacientes incluidos en el estudio y en qué consiste?

Una vez que usted apruebe la participación de su hijo en el ensayo será asignado a uno de dos grupos de estudios: Experimental o Control. **Todos** los pacientes recibirán, de base, los cuidados y el tratamiento convencional establecidos para el manejo de la neumonía con derrame pleural paraneumónico complicado complejo siguiendo el tratamiento protocolizado en la terapia intensiva del hospital.

Además de recibir el tratamiento establecido para estos casos, los pacientes que sean asignados al grupo experimental recibirán una dosis diaria de SKr (200 000 UI), por vía intrapleural, durante 3 – 5 días.

El médico no decidirá a cuál grupo de estudio será asignado cada paciente. Solo el azar lo determinará, según el número de inclusión consecutivo que el reciba el paciente, que se corresponderá con una lista concebida previo por el patrocinador del estudio (CIGB). Para conocer el grupo de tratamiento, el médico contactará al responsable del estudio en el CIGB (por vías coordinadas previo) y este último, después de conocer las iniciales del paciente, informará al médico el grupo de tratamiento que según la lista consecutiva le toca al paciente.

¿Qué exámenes o evaluaciones se realizarán, y con qué frecuencia?

Está previsto que los pacientes, una vez que sean incluidos en el ensayo clínico, serán evaluados diario te durante todo el tiempo que permanezcan en la terapia intensiva y posterior se conocerá el momento en que el paciente sea dado de alta del hospital (considerando que una vez que salga de la terapia intensiva es trasladado a una Sala del Hospital).

No habrá ninguna evaluación particular para este estudio. Solo se realizarán aquellas evaluaciones previstas en el manejo habitual de estos pacientes, acorde a la enfermedad que presentan y cómo evolucionen.

Las evaluaciones, de manera general, consistirán en lo siguiente:

- Examen físico e interrogatorio (si procede), para conocer cómo está evolucionando el paciente.
- Ecografía de tórax y radiografía de tórax para comprobar la desaparición del derrame pleural y poder retirar el drenaje pleural.
- Análisis de sangre (hemoglobina, hematocrito, leucograma completo, conteo de plaquetas, coagulograma, ionograma, entre otros): al inicio del estudio y posterior según evolución del paciente y decisión del médico. Estas pruebas de sangre son importantes para conocer cómo está evolucionando el paciente.
- Tratamiento quirúrgico (videotoracoscopia asistida – VATS, toracotomía con decorticación) en aquellos pacientes que no evolucionen favorable con el tratamiento establecido para estos casos, o que no respondan al tratamiento experimental con SKr.

¿Qué puede causar la interrupción del tratamiento?

- ⇒ Aparición de algún evento adverso grave.
- ⇒ Aparición de algún criterio que le excluya del estudio (considerando los criterios mencionados con anterioridad, que no se conocían en el momento de incluirse en el ensayo clínico).
- ⇒ Que Usted, por decisión propia, decida que el paciente abandone el estudio.

Participación voluntaria / retirada

La participación del paciente en esta investigación es completamente voluntaria. Puede negarse a que el menor participe en este estudio o, si decidiera participar, puede retirarse de él en el momento en que lo deseé. Esta decisión no resultará en la pérdida de beneficios o del tratamiento médico al que tiene derecho el paciente.

Además, el médico o el promotor del estudio podrían retirar al paciente del estudio, sin necesidad de consentimiento, por cualquier razón que consideren apropiada, tales como, entre otras, un efecto adverso que pudiera colocarle en riesgo de complicaciones adicionales. Es importante que Ud., otorgue su Consentimiento de manera escrita, firmando el documento que el médico le mostrará.

Confidencialidad

La identidad del paciente, sus registros hospitalarios y la información obtenida en este ensayo tienen carácter confidencial, salvo si fueran requeridos por la ley y no se revelarán sin su consentimiento expreso por escrito, a persona alguna, excepto al personal pertinente del centro patrocinador del estudio (CIGB), el Comité de Ética y Revisión del Hospital y la autoridad reguladora nacional de medicamentos. Los mismos analizarán aspectos importantes de esta investigación (cumplimiento de lo previsto en el protocolo y en las regulaciones / normativas nacionales e internacionales). Durante toda la investigación se trabajará con las iniciales del paciente y con un código que le identificará (iniciales del hospital y un número), el cual será asignado en el momento en que dé su aprobación, por escrito, para participar en el estudio.

Al otorgar su Consentimiento informado para participar en el estudio (escrito), usted está autorizando al médico del paciente a facilitar sus registros clínicos relacionados con la investigación. La historia clínica estará identificada de manera tal que sea posible entender que corresponde a un paciente incluido en el ensayo clínico, facilitando una atención diferenciada al resto de las historias clínicas, en cuanto a almacenamiento, disponibilidad y tiempo de archivo.

Para el registro de la información, el análisis estadístico y una eventual publicación de las conclusiones obtenidas, parte de los datos del paciente serán incluidos en un fichero informatizado. En todo momento se respetará la intimidad del paciente y no se revelará su identidad a nadie.

¿Este protocolo de investigación fue aprobado?

El protocolo de investigación fue aprobado del Comité de Ética y Revisión del Hospital Pediátrico Provincial “Dr. Eduardo Agramonte Piña” (*también llamado Comité de Ética de la Investigación Científica*), quién lo consideró desde el punto de vista científico, metodológico y ético.

¿Cuál será la responsabilidad del paciente / familiar en el estudio?

- ☞ Es esencial ser franco acerca de la historia médica del paciente y de cualquier otro síntoma o reacción que pueda experimentar durante el estudio. Si no fuera así, podría lesionarse el paciente por su participación en el estudio.
- ☞ El paciente no debe estar participando en otra investigación mientras se encuentre participando en este estudio; de hacerlo correrá el riesgo de presentar otros efectos secundarios o desfavorables.

¿Cuáles son los derechos del paciente / familiar al decidir participar en esta investigación?

- ❖ Tiene derecho a que se le expliquen todas las inquietudes relacionadas con la investigación, las manifestaciones de la enfermedad, el tratamiento en investigación y alternativas fuera del estudio, potenciales riesgos y beneficios

relacionados con la participación en el estudio y cualquier otro aspecto que considere necesario conocer. El médico desea que comprenda lo que podrá suponer la participación del menor en el estudio, por lo que, por favor, efectúe todas las preguntas que desee.

- ❖ La aprobación de participación en el estudio es voluntaria y no representa ningún compromiso con el médico, ni con el hospital. Tiene absoluta libertad para aceptar o no la participación de su hijo en el estudio, o retirarse cuando estime pertinente con garantías de recibir la atención médica adecuada que necesite el paciente, aún en caso de no dar la aprobación.
- ❖ Puede confrontar esta información con sus familiares antes de firmar el Consentimiento. Al tratarse de una emergencia médica, es importante una oportuna decisión. Mientras Ud. no firme el consentimiento, el paciente estará recibiendo los cuidados médicos correspondientes a la gravedad de la enfermedad, pero no será incluido en el ensayo.
- ❖ Puede conservar un ejemplar de este modelo para consultarla cuando lo desee, a lo largo del estudio. Además, debe recibir información actualizada sobre la enfermedad y los resultados del tratamiento, o cualquier enmienda realizada a este documento que pueda ser relevante para la decisión de continuar participando en el estudio.
- ❖ Obtener una copia del modelo de Consentimiento informado (firmado por Ud. y el médico, así como por un testigo, si procede).

La firma del modelo de consentimiento por el familiar del paciente no libera a los investigadores, instituciones o promotores de sus obligaciones por negligencia.

Beneficios

Tanto el paciente como la sociedad pueden obtener un beneficio de esta investigación clínica. Estos beneficios comprenden la posibilidad de que el paciente logre una rápida recuperación de la enfermedad que compromete su vida. De igual forma, este estudio puede servir para aprobar de manera oficial el tratamiento con SKr para esta enfermedad, incluyendo su indicación en el registro sanitario del producto, en beneficio de otros pacientes con procesos parecidos.

Costes adicionales

No habrá costes adicionales para usted por la participación en esta investigación. El tratamiento será completamente gratuito y será asumido por el Hospital y el centro patrocinador (CIGB).

¿A qué personas puede dirigirse y cómo las localiza?

En el Hospital: Usted podrá contactar al médico responsable de la investigación, cuyos datos para su localización aparecen en el modelo de Consentimiento informado que Ud. firmó y se le entregó copia.

En cualquier momento Ud. podrá formular las preguntas que desee acerca del estudio. El médico le facilitará un número telefónico u otra vía de contacto para cualquier aclaración.