

# Neumonía necrotizante en niños: 10 años de experiencia en un hospital pediátrico de referencia

Necrotizing pneumonia in children: 10 years of experience in a Pediatric Reference Hospital

Pneumonia necrosante em crianças: 10 anos de experiência em um Hospital Pediátrico de Referência

Karina Machado<sup>1</sup>, Federica Badía<sup>2</sup>, Elizabeth Assandri<sup>2</sup>, Claudia Gutiérrez<sup>3</sup>, Inés Motta<sup>4</sup>, Adriana Varela<sup>5</sup>, Mónica Pujadas<sup>1</sup>, Gabriela Algorta<sup>6</sup>, Catalina Pérez<sup>7</sup>

## Resumen

**Introducción:** *neumonía necrotizante (NN) es una complicación frecuente en niños hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad (NAC), caracterizada por importante morbilidad. En 2009, se elaboró una definición de caso, que permitió unificar criterios y racionalizar recursos en la asistencia de estos niños.*

**Objetivo:** *describir características clínicas y evolutivas de niños que desarrollaron NN en los últimos 10 años.*

**Metodología:** *estudio descriptivo de niños hospitalizados por NN entre 1/1/2009 y 31/12/2018.*

**Definición de caso:** *neumatoceles y uno o más de los siguientes criterios: mal estado general, fiebre persistente o recurrente, leucocitosis mayor a 30.000 o menor a 5.000/mm<sup>3</sup>, proteína C reactiva mayor a 120 mg/dl, láctico deshidrogenasa en líquido pleural mayor a 2.500 UI/L y/o fístula broncopleural (FBP). Se describieron características epidemiológicas, clínicas, etiológicas y evolutivas.*

**Resultados:** *se diagnosticó NN en 197 niños (7,92%*

*de las hospitalizaciones por NAC), con número anual de casos y tasas/10.000 egresos variables. La mediana de edad fue de 25 meses; 89,8% eran sanos. La fiebre previa al diagnóstico tuvo mediana de cinco días. Tenían neumonía multilobar 58%, insuficiencia respiratoria 62%, sepsis 19%, empiema 80% y fístula bronquio-pleural 51%. Persistieron con fiebre mediana por siete días. Requirieron cuidados intensivos 46% y asistencia ventilatoria mecánica 18%. Los reactantes de fase aguda al ingreso fueron elevados. Se identificó agente etiológico en 102 casos, S. pneumoniae en 92. Fallecieron dos niños.*

**Conclusiones:** *NN fue una complicación frecuente en niños hospitalizados por NAC. La presentación clínica y la evolución fueron graves. La identificación etiológica fue elevada, la mayoría correspondió a S. pneumoniae. La mortalidad fue baja.*

**Palabras clave:** Neumonía necrotizante  
Neumonía neumocócica  
Infecciones comunitarias adquiridas  
Niño

1. Prof. Agda. Clínica Pediátrica A. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Prof. Adj. Clínica Pediátrica A. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Asistente. Depto. Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. UDELAR.

4. Prof. Adj. Depto. Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. UDELAR.

5. Médico microbiólogo. Laboratorio Microbiología. CHPR. ASSE.

6. Prof. Ex Directora Depto. Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. UDELAR.

7. Prof. Directora Clínica Pediátrica A. Facultad de Medicina. UDELAR.

Clínica Pediátrica A. Facultad de Medicina. UDELAR. Laboratorio Microbiología. CHPR. ASSE.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflicto de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 3 julio 2020

Fecha aprobado: 2 setiembre 2020

doi: 10.31134/AP.91.5.4

## Summary

**Introduction:** necrotizing pneumonia (NP) is a complication of community-acquired pneumonia (CAP) in hospitalized children, with significantly high morbidity. A case definition was devised in 2009, which enabled physicians to unify criteria and rationalize resources for the assistance of children with NP.

**Objective:** describe clinical characteristics and evolution of children who developed NP.

**Methodology:** descriptive study, NP hospitalized children between 1/1/2009 and 12/31/2018. Case definition: pneumatoceles and one or more of the following criteria: malaise, persistent/recurrent fever, white blood cell count over 30,000 or less than 5.000/mm<sup>3</sup>, C-reactive protein over 120 mg/dL, lactic dehydrogenase in pleural fluid over 2,500UI/L and/or bronchopleural fistula (BPF). Clinical, epidemiological, etiological and evolutionary characteristics were described.

**Results:** NP was diagnosed in 197 children (7.92% of CAP hospitalizations), with variable annual cases and annual rate/10,000 discharges. Children had a median age of 25 months; 89.8% were previously healthy. They presented fever prior to diagnosis, median 5 days, multilobar pneumonia 58%, respiratory failure 62%, sepsis 19%, empyema 80% and BPF 51%, persistent fever median 7 days. 46% required intensive care and 18% required assisted mechanical ventilation. Acute phase reactants on admission were high. An etiological agent was identified in 102 cases, S.pneumoniae in 92. Two children died.

**Conclusions:** NP was a frequent complication in CAP hospitalized children. Clinical presentation and evolution were severe. The etiological identification was high, most of them corresponded to S. pneumoniae. Mortality was low.

**Key words:** Necrotizing pneumonia  
Pneumococcal pneumonia  
Community-acquired infections  
Child

## Resumo

**Introdução:** a pneumonia necrosante (PN) é uma complicação da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em crianças hospitalizadas, com morbidade significativamente elevada. Em 2009, elaborou-se uma definição de caso, que possibilitou aos médicos unificar critérios e racionalizar recursos para o atendimento à criança com PN.

**Objetivo:** descrever as características clínicas e evolutivas de crianças que desenvolveram PN nos últimos 10 anos.

**Metodologia:** estudo descritivo de crianças internadas por PN entre 01/01/2009 e 31/12/2018. Definição de caso: pneumatoceles e um ou mais dos seguintes critérios: mau estado geral, febre persistente ou recorrente, leucocitose superior a 30.000 ou inferior a 5.000 / mm<sup>3</sup>, proteína C reativa superior a 120 mg / dl, desidrogenase láctica no líquido pleural superior 2.500 UI / L e / ou fístula broncopleural (BPF). Descreveram-se características epidemiológicas, clínicas, etiológicas e evolutivas.

**Resultados:** a PN foi diagnosticada em 197 crianças (7,92% das internações por PAC), com número de casos e taxas anuais variáveis/10.000 altas. A idade média foi de 25 meses; 89,8% eram saudáveis. A febre antes do diagnóstico teve uma mediana de 5 dias. Eles tinham 58% de pneumonia multilobar, 62% de insuficiência respiratória, 19% de sepse, 80% de empiema e 51% de FBP. Eles persistiram com febre mediana por 7 dias. 46% necessitaram de cuidados intensivos e 18% de assistência ventilatória mecânica. Os reagentes de fase aguda na admissão foram elevados. Em 102 casos foi identificado um agente etiológico, S. pneumoniae em 92. 2 crianças morreram.

**Conclusões:** NP é uma complicação frequente em crianças hospitalizadas por PAC. O quadro clínico e a evolução foram graves. A identificação etiológica foi alta, a maioria correspondeu a S. pneumoniae. A mortalidade foi baixa.

**Palavras chave:** Pneumonia necrosante  
Pneumonia pneumocócica  
Infecções comunitárias adquiridas  
Criança

## Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad prevalente en niños, con importante morbimortalidad, pese a las acciones implementadas para disminuir su incidencia<sup>(1,2)</sup>. *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente bacteriano, seguido de *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Mycobacterium tuberculosis*<sup>(3,4)</sup>.

En Uruguay, en 1994 se integró al certificado esquema de vacunación (CEV) la vacuna conjugada para *Haemophilus influenzae* tipo b (VCHib), tras lo cual hubo una importante reducción en la incidencia de casos por este agente<sup>(5)</sup>. En 2008 y 2010 se incorporaron las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) 7-valente (VNC-7) y 13-valente (VNC-13), que lograron una reducción de 52% en la incidencia de NAC neumocócica y 41% en la incidencia de empiema neumocócico<sup>(6)</sup>.

Los niños con NAC pueden presentar numerosas complicaciones, las más frecuentes son: derrame pleural paraneumónico, empiema pleural y neumonía necrotizante (NN)<sup>(7,8)</sup>. En los últimos años se ha documentado un incremento de estas complicaciones<sup>(8-10)</sup>.

NN se refiere al desarrollo de necrosis, licuefacción y cavitación del parénquima pulmonar durante una infección<sup>(7-11)</sup>. Está determinada por la presencia del patógeno y la respuesta inflamatoria del huésped, con oclusión trombotica de capilares alveolares, que determinan isquemia y necrosis, eliminación del parénquima necrosado por vía canalicular y sustitución por cavidades aireadas denominadas neumatoceles<sup>(7,8,12)</sup>. El proceso de necrosis que ocurre en la periferia del pulmón da lugar a la formación de fístula bronquio-pleural (FBP)<sup>(9,12,13)</sup>. La incidencia de esta complicación ha variado, con un incremento reportado en varios países, en los últimos años<sup>(8-11)</sup>.

Los afectados por NN, en general, son niños en los que se infiere inmunocompetencia<sup>(7,11,12)</sup>. La presentación clínica habitual se caracteriza por fiebre prolongada, tos, decaimiento y dificultad respiratoria. Es frecuente que al momento de la consulta presenten mal aspecto general, insuficiencia respiratoria y shock. En la evolución es común que persistan febriles durante varios días y asocien sepsis, FBP, empiema, entre otras complicaciones<sup>(7,14,15)</sup>.

Los neumatoceles se visualizan en la radiografía de tórax como imágenes radiolúcidas, redondeadas, de paredes finas, rodeadas por consolidación parenquimatosa, pudiendo ser únicas o múltiples<sup>(8,15)</sup>. La tomografía computada (TC) evidencia pérdida de la arquitectura normal del parénquima, con disminución de la captación de contraste, y lesiones cavitadas, de pared delgada, de contenido claro, o aéreo, que no captan contras-

te<sup>(7,12)</sup>. La ecografía de tórax puede mostrar zonas de necrosis como áreas hipoecoicas; con Doppler se puede evidenciar hipoperfusión del parénquima<sup>(7,12)</sup>.

En los exámenes de laboratorio son frecuentes leucopenia o leucocitosis elevada, trombocitopenia, proteína C reactiva (PCR) elevada y lacto-deshidrogenasa (LDH) en líquido pleural aumentada.

El patógeno principal es *S. pneumoniae*. Algunos autores citan como serotipos más frecuentes a: 1, 3, 6B, 14, 19F<sup>(16-17)</sup>. Otros agentes que pueden estar involucrados son: *S. aureus*, *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y bacilos gramnegativos.

En el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR), institución de referencia nacional para la asistencia pediátrica, desde el año 2009 se adoptó una definición operativa de NN basada en las utilizadas por otros autores<sup>(7,8,11,12,14,15,18)</sup>, y en la observación y vigilancia clínicas del equipo de salud que asiste a estos niños. Dicha definición es la utilizada en este trabajo. Este estudio intenta contribuir con el conocimiento de esta patología, de gran morbilidad, cuyo tratamiento puede ser complejo.

## Objetivo

Describir las características clínicas y evolutivas de niños hospitalizados por NAC en el HP-CHPR que desarrollaron NN como complicación, en los últimos 10 años.

## Metodología

Se realizó un estudio descriptivo incluyendo los niños menores de 15 años que egresaron del HP-CHPR por NAC entre 1/1/2009 y 31/12/2018 y desarrollaron NN como complicación. Se utilizó la definición de NN adoptada en la institución.

La nómina de casos se obtuvo al final de cada año evaluado a través de la revisión del sistema de registro informatizado de pacientes de la institución, identificando los niños con diagnóstico de NAC que cumplían con la definición de NN. Se revisaron sus historias clínicas, extrayendo datos que fueron ingresados en una base informatizada, en forma anónima.

Se describió para cada año evaluado: número de casos de NAC y NN, tasas de hospitalización por NAC y NN y porcentaje de niños hospitalizados por NAC que evolucionó a NN.

Se describieron algunas características epidemiológicas (sexo, edad, enfermedades previas, inmunizaciones recibidas). De la clínica inicial se consignó: días de fiebre, administración de antibióticos previo al ingreso, presencia de neumonía multilobar e insuficiencia respiratoria. Se consideró neumonía multilobar a la presencia

de dos o más focos de consolidación en la radiografía de tórax. Se definió insuficiencia respiratoria por la presencia de oximetría de pulso menor a 95%. De la paraclínica inicial se describió: cifra de leucocitos y PCR en sangre periférica y LDH en líquido pleural. De la evolución se consignó: presencia de empiema, FBP, neumotórax, pionesumotórax y pionesumatocele, necesidad de ingreso a centro de terapia intensiva (CTI), asistencia ventilatoria mecánica (AVM) y desarrollo de sepsis. Se describió tratamiento quirúrgico recibido: drenaje pleural y duración de éste, y resección pulmonar. Se describió duración de la fiebre luego del ingreso hospitalario, duración de la hospitalización y fallecimiento. Para el tratamiento médico-quirúrgico y la identificación de complicaciones se siguieron las recomendaciones de las Normas Nacionales de Atención Pediátrica<sup>(19)</sup>.

Se analizó la etiología según los resultados microbiológicos de los aislamientos en hemocultivo y cultivo de líquido pleural y la detección de antígenos solubles de *S. pneumoniae* y *H. influenza* tipo b en líquido pleural. En el año 2018 se sumó la aplicación de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos múltiples (reacción en cadena de la polimerasa, RT-PCR), en muestras de líquido pleural, para *S. pneumoniae* y *H. influenza* tipo b. La detección de antígenos solubles se realizó por aglutinación de látex. La RT-PCR se realizó en sistemas cerrados de biología molecular (FilmArray®-Biomerieux, paneles de meningococcalitis y bacteriemia)\*.

De los gérmenes recuperados por cultivo se realizó identificación y análisis de susceptibilidad antimicrobiana en sistema automatizado VITEK 2®-Biomerieux<sup>(20)</sup>. Para *H. influenza* se realizó detección de β-lactamasas por método de nitrocefín. De *S. pneumoniae* se determinó la concentración inhibitoria mínima por E-test para penicilina y cefotaxime<sup>(20)</sup>. Las cepas fueron enviadas al Laboratorio de Salud Pública para su tipificación.

De los niños que desarrollaron *S. pneumoniae* o *H. influenzae* tipo b, o ambas, se analizaron las dosis de vacunas recibidas. Se definió fallo vacunal para VNC, en presencia de serotipos vacunales, si la enfermedad comenzó luego de dos semanas tras la última dosis, en menores de 12 meses con dos dosis de vacuna y en mayores de 12 meses con tres dosis<sup>(21)</sup>. Se definió fallo vacunal para VCHib cuando la enfermedad se produjo luego de dos semanas, tras una única dosis de vacuna administrada en mayores de un año; o luego de una semana, tras la administración de dos o más dosis en niños de 12 meses o menos<sup>(22)</sup>.

\* Para búsqueda de antígenos capsulares y detección de ácidos nucleicos no hay metodología aprobada para uso en líquido pleural, se aplican las diseñadas para meningococcalitis a muestras de líquido pleural, en forma experimental.

El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS. Como estadísticos descriptivos se utilizaron mediana, media y rango para variables continuas y porcentaje para variables discretas. En la comparación de variables se utilizó prueba de chi cuadrado y test de Mann-Whitney, tomando como nivel de significación 5%.

La comunicación de este trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Ética y de las autoridades de la institución.

## Resultados

En el período estudiado egresaron 197 niños que cumplieron con la definición de caso de NN. En todos ellos la identificación inicial de los neumatoceles se realizó en la radiografía de tórax. En la tabla 1 se describen, para cada año evaluado: egresos totales, por NAC y NN, tasas de hospitalización por NAC y NN y porcentaje de niños hospitalizados por NAC que evolucionó a NN. En todo el período evaluado 7,9% de los niños hospitalizados por NAC desarrolló necrosis.

En la tabla 2 se muestran las características epidemiológicas, clínicas y los resultados del laboratorio al ingreso hospitalario. En la tabla 3 se describen evolución y complicaciones de los pacientes. En la tabla 4 se comparan las características de los casos con empiema asociado, con los que solamente presentaron NN.

Se realizó drenaje pleural a 156 de los 158 niños que desarrollaron empiema. Permanecieron un promedio de 14,6 días (mediana 13,0; rango 4-50) con drenaje. Fueron valorados con TC 31 niños (15,7%); en todos se confirmó necrosis. En 15 de ellos se realizó resección pulmonar.

Se identificó el agente causal en 102 casos (51,8%): *S. pneumoniae* en 92, *H. influenzae* en 10, *S. aureus* en 2, *S. pyogenes* en 1. En tres niños hubo coinfección de dos patógenos: *H. influenzae* y *S. pneumoniae* (n=2) y *H. influenzae* y *S. pyogenes* (n=1).

La etiología neumocócica fue confirmada por cultivo de sangre o líquido pleural, o ambos, en 46 niños, por detección de antígenos solubles en 34 y RT-PCR en 12. Todas las cepas aisladas por cultivos eran susceptibles a penicilina y cefalosporinas; de ellas se serotipificaron 45 (figura 1).

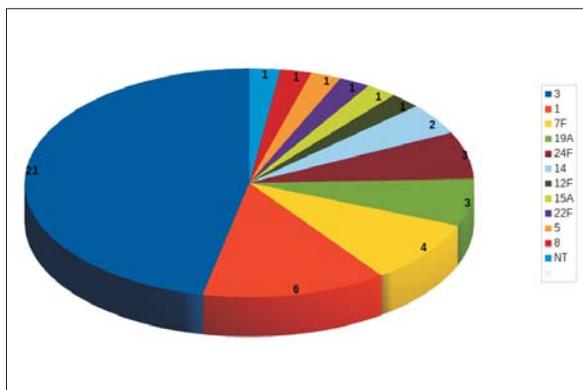
*H. influenzae* se diagnosticó por aislamiento en cultivo de sangre o líquido pleural, o ambos, en seis niños y por detección de antígenos solubles en cuatro. De las cepas aisladas en cultivos, tres eran serotipo b y tres no tipificables; uno de ellos era productor de beta-lactamasas. En los dos casos de neumonía estafilocócica se aislaron cepas de *S. aureus* meticilino resistente (SAMR).

Se diagnosticó falla vacunal en 18 niños: 15 de VCN y 3 de VCHib. Las fallas de VCN fueron para los serotipos: 3 (n=12), 1 (n=1), 14 (n=1) y 19A (n=1).

**Tabla 1.** NN en niños: 10 años de experiencia en un hospital pediátrico de referencia. Distribución anual de egresos totales por NAC y NN; tasas anuales de hospitalización por NAC y NN; porcentaje de niños con NAC que evolucionó a NN.

Año	Egresos hospitalarios (n)	Egresos por NAC (n)	Tasa de egresos por NAC* (IC 95%)	Egresos por NN (n)	Tasa de egresos por NN* (IC 95%)	% de niños con NAC que evolucionó a NN
2009	11.382	463	406,8 (370,5-443,1)	24	21,1 (12,7-29,5)	5,2
2010	10.885	331	304,1 (271,8-336,3)	28	25,7 (16,2-35,2)	8,5
2011	10.523	234	222,4 (194,2-250,5)	28	26,6 (16,8-36,5)	11,9
2012	10.835	210	193,8 (167,9-219,8)	9	8,3 (2,9-13,7)	4,2
2013	9.936	162	163,0 (138,1-187,9)	6	6,0 (1,2-10,9)	3,7
2014	9.943	173	174,0 (148,3-199,7)	16	16,1 (8,2-24,0)	9,2
2015	9.766	343	351,2 (314,7-387,7)	26	26,6 (16,4-36,8)	7,5
2016	10.861	210	193,4 (167,5-219,2)	16	14,7 (7,5-21,9)	7,6
2017	10.719	201	186 (161,8-213,2)	22	20,5 (12,0-29,1)	10,9
2018	9.729	161	165,5 (140,1-190,8)	22	22,6 (13,2-32,1)	13,7

\*(n/10.000 egresos); NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NN: neumonía necrotizante; IC: intervalo de confianza.



**Figura 1.** NN en niños: 10 años de experiencia en un hospital pediátrico de referencia. Serotipos de *S. pneumoniae* identificados (N=45). NT: no tipificable; ST: sin tipificar.

Los dos niños fallecidos pertenecían al sexo femenino, eran previamente sanos, menores de 5 años y tenían CEV vigente. Se aisló *S. pneumoniae* serotipo 3 en uno de ellos, confirmándose fallo vacunal. En el segundo paciente fallecido no se aisló germen.

## Discusión

Al principio del período evaluado se constató una disminución en los egresos hospitalarios por NAC, vinculado

a la introducción de VNC-7/13v. Reportes nacionales previos evidenciaron la efectividad de estas vacunas para controlar la enfermedad neumocócica y disminuir las hospitalizaciones por NAC neumocócica<sup>(6,23,24)</sup>. Luego de este descenso las tasas de egresos por NAC han sido variables. Es necesario mantener una vigilancia epidemiológica del comportamiento de esta patología.

Este estudio refleja que NN es una patología prevalente en la institución. Las cifras presentadas no representan la prevalencia de la enfermedad en la población general, ya que se circunscriben a un centro asistencial.

Las tasas anuales de egresos por NN han tenido un comportamiento variable en el período evaluado, sin una clara tendencia, con valores muy similares al inicio y al final del período. No se documentó el incremento en la prevalencia de esta complicación referido por otros autores<sup>(8,9,25-27)</sup>. En las dos últimas décadas, diferentes autores han reportado que 4% a 9% de los niños que requirieron hospitalización por NAC evolucionaron a NN<sup>(8,9,12,28)</sup>. En esta serie, en todos los años evaluados, los porcentajes de niños que presentaron esta complicación estuvieron en este rango.

La mayoría de los niños tenían más de 2 años y eran inmunocompetentes, lo cual coincide con lo publicado en trabajos tanto nacionales como internacionales<sup>(7,11,12,14,15)</sup>. La respuesta inflamatoria intensa de los huéspedes inmunocompetentes es la principal causa de injuria tisular, lo que puede explicar parcialmente la

**Tabla 2.** NN en niños: 10 años de experiencia en un hospital pediátrico de referencia. Características epidemiológicas, clínicas y resultados del laboratorio al ingreso.

Variable	Valor
<b>Características epidemiológicas</b>	
Sexo femenino: n (%)	95 (48,2)
Edad en meses: mediana; rango	25,0; (4-168)
Enfermedades crónicas previas: n (%)	20 (10,2)
Asma	9
Desnutrición	3
CEV vigente: n (%)	154 (78,2)
<b>Características clínicas</b>	
Días de fiebre antes del ingreso: mediana; rango	5,0 (0-18)
Antibióticos antes de la hospitalización: n (%)	30 (15,2)
Neumonía multilobar: n (%)	115 (58,4)
Insuficiencia respiratoria al momento del ingreso: n (%)	122 (61,9)
<b>Exámenes de laboratorio al ingreso</b>	
Leucocitos (cel/ml x 10 <sup>3</sup> ): mediana; rango	18,6 (1,5-65,7)
Proteína C reactiva (mg/ml): mediana; rango	265,0 (10-578)
LDH en líquido pleural (UI/l x 10 <sup>3</sup> ): mediana; rango	4,2 (0,2-41,2)

CEV: certificado esquema de vacunación; LDH: láctico-deshidrogenasa.

gravedad de la patología. El porcentaje de niños con inmunizaciones vigentes fue menor a las cifras nacionales de coberturas vacunales<sup>(6,23)</sup>. La eficacia en la prevención de NAC por VCN se logra con la totalidad de las dosis<sup>(29)</sup>. Mejorar estas cifras es tarea de todo el personal sanitario, lo que permitirá un mejor beneficio de esta estrategia en la prevención de enfermedades.

La duración de la fiebre que presentaron los pacientes, previo al ingreso, fue prolongada, lo que evidencia demora en la consulta y tardanza en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento. Esto puede permitir mayor replicación y mayor carga bacteriana<sup>(7,12)</sup>. A pesar de la amplia difusión de los programas de educación en salud que insisten en el diagnóstico precoz y la identificación de signos de peligro en niños con NAC<sup>(1,2)</sup>, se sigue asistiendo a casos con diagnóstico tardío.

La presencia de neumonía multilobar en niños que desarrollan necrosis ha sido documentada por otros au-

**Tabla 3.** NN en niños: 10 años de experiencia en un hospital pediátrico de referencia. Evolución y complicaciones (N=197).

Variable	Valor
Ingreso a CTI: n (%)	91 (46,2)
Asistencia ventilatoria mecánica: n (%)	35 (17,8)
Sepsis: n (%)	38 (19,3)
Empiema asociado: n (%)	158 (80,2)
FBP: n (%)	100 (50,8)
Neumotórax: n (%)	31 (15,7)
Pneumotórax: n (%)	9 (4,6)
Pneumatocele: n (%)	11 (5,6)
Resección pulmonar: n (%)	17 (8,6)
Días de fiebre persistente: mediana; rango	7,0 (0-25)
Días de hospitalización: mediana; rango	18 (4-44)
Fallecimientos: n (%)	2 (1,8)

CTI: centro de terapia intensiva; FBP: fistula bronco-pleural.

tores, sugiere la presencia de mayor carga bacteriana y mayor agresividad por parte del patógeno<sup>(7,12,15)</sup>.

Este grupo de niños presentó gran morbilidad, con un porcentaje importante que presentó insuficiencia respiratoria o sepsis, o ambas; el requerimiento de ingreso a CTI y AVM fue elevado. Un comportamiento similar ha sido documentado en otras series de pacientes<sup>(7,12,14-17,26,30,31)</sup>.

Los exámenes de laboratorio iniciales demostraron valores elevados en los reactantes de fase aguda. Estos parámetros pueden contribuir a predecir una infección severa en etapas tempranas. Se consideran factores de riesgo independientes de NAC complicada y son aceptados como predictores de evolución a la necrosis<sup>(7,9,11,14,15)</sup>. La PCR es un reactante que al unirse al polisacárido C del neumococo acelera su tasa de eliminación; niveles elevados en niños con NAC complicada pueden significar mayor carga bacteriana<sup>(8,25)</sup>. Los leucocitos polimorfonucleares median el proceso de muerte celular; valores elevados pueden indicar mayor carga bacteriana<sup>(7)</sup>. La LDH es secretada por células que sufrieron necrosis, indicando injuria pulmonar determinada por necrosis<sup>(32)</sup>.

Un porcentaje muy importante de pacientes asoció empiema. Esta complicación es frecuente en niños con

**Tabla 4.** NN en niños: 10 años de experiencia en un hospital pediátrico de referencia. Comparación de variables entre niños con empiema asociado y niños sin esta asociación.

	Con empiema asociado (n=158)	Sin empiema asociado (n=39)	Valor de p
Edad en meses: mediana	26,0	22,0	NS**
Días de fiebre previa: mediana	5,0	5,0	NS**
Neumonía multilobar: n (%)	93 (58,9)	22 (56,4)	NS*
IR: n (%)	105 (66,5)	17 (43,6)	0,01*
Sepsis: n (%)	36 (22,8)	2 (5,2)	0,01*
AVM: n (%)	34 (21,5)	1 (2,6)	0,004*
Ingreso a CTI: n (%)	80 (50,6)	11 (28,2)	0,01*
Leucocitosis en sangre (cel/mm <sup>3</sup> ): mediana	18.300,0	18.800,0	NS**
PCR en sangre (mg/dl): mediana	270,5	256,0	NS**
Serotipo 3: n (%)	21 (13,3)	0	0,007*
Resección pulmonar: n (%)	17 (10,8)	0	0,02*
Días de fiebre persistente: mediana	7,0	6,0	NS**
Días internación: mediana	10,0	14,0	0,00**
Fallecimiento: n (%)	2 (1,3)	0	NS*

\* Chi cuadrado; \*\*test de Mann-Whitney; NS: no significativo. IR: insuficiencia respiratoria; AVM: asistencia ventilatoria mecánica; CTI: centro de terapia intensiva; PCR: proteína C reactiva.

NN<sup>(7,8,11,15,25,33)</sup>. Ambos procesos presentan mecanismos patogénicos y fisiopatológicos similares. También fueron frecuentes otras complicaciones como pionesotórax y neumotórax. La mitad de los pacientes desarrolló FBP, que traduce la presencia de necrosis en la periferia del pulmón<sup>(7,13,14,18)</sup>.

En todos los casos los neumatoceles se visualizaron en la radiografía de tórax. En una proporción pequeña de pacientes se solicitó TC, estudio con mejor sensibilidad para el diagnóstico de NN<sup>(8,12)</sup>. En la institución se reserva la realización de esta técnica diagnóstica para los casos en los que se prevé la necesidad de resección quirúrgica. Esta práctica ha sido reforzada durante los años de observación y vigilancia de estos pacientes.

Los pacientes de esta serie presentaron períodos muy extensos de fiebre luego del inicio del tratamiento antibiótico. Estos cursos febriles prolongados revelan la exposición del organismo a un proceso inflamatorio intenso y demorado, que está en la patogenia de la complicación. La respuesta inflamatoria del huésped, desencadenada por componentes bacterianos, es la principal causa de injuria tisular, fenómeno que persiste, pese al inicio del tratamiento antimicrobiano<sup>(8,12,17,25)</sup>.

El porcentaje de niños que requirió resección pulmonar fue pequeño, si se tiene en cuenta la gravedad de la enfermedad y se compara con otras series<sup>(33)</sup>. La mortalidad de estos niños no fue alta, pero superior a la observada en niños con NAC no complicada<sup>(8,9,18,25,33)</sup>.

El porcentaje de niños con confirmación etiológica fue muy superior a los casos de NAC no complicada<sup>(8,9)</sup>. Esto puede deberse a los altos índices de recuperación de gérmenes de líquido pleural, vinculado al gran número de niños que asoció empiema, y a la incorporación de diferentes técnicas diagnósticas. La proporción de casos con bacteriemia fue similar a otras series internacionales de enfermedad neumocócica invasiva<sup>(2-4)</sup>.

El patógeno más prevalente fue *S. pneumoaniae*, como ha sido documentado en otras series de pacientes<sup>(7-9,12,14,26,33)</sup>. Todas las cepas fueron susceptibles a los antibióticos recomendados como de primera línea para el tratamiento de NAC. Esta observación es muy importante, ya que afirma la vigencia de las recomendaciones nacionales<sup>(19)</sup>.

La mayoría de los serotipos de *S. pneumoniae* aislados están incluidos en las VCN. No se documentó incremento de serotipos no vacunales. El serotipo 3 fue

el predominante. Varios autores han documentado mayor morbilidad asociada a este serotipo<sup>(27)</sup>. Se cree que la necrosis generada por estas cepas se debe a la rápida replicación y acumulación de polisacárido capsular, que induce una importante carga antigénica y reducción de la respuesta humoral<sup>(25,26,29)</sup>. Los casos por serotipo 19A no fueron frecuentes, como ha ocurrido en otras series<sup>(16,27)</sup>. La mayoría de las fallas vacunales estuvieron asociadas al serotipo 3. Es conocido que la inmunogenicidad y el nivel de protección de VCN varían entre los serotipos, siendo menor para el 3<sup>(21,33)</sup>.

La comparación de variables entre niños que desarrollaron empiema y los que presentaron solamente NN permite algunas conclusiones importantes. La edad y la presentación inicial fueron similares para todos. Los niños que desarrollaron empiema presentaron mayor morbilidad, por lo que puede sospecharse que la gravedad observada en la presente cohorte pueda no estar determinada solamente por la necrosis, sino vinculada al desarrollo de ambas complicaciones, o solamente al empiema<sup>(11,16,18,25)</sup>. El valor de los reactantes de fase aguda fue similar entre ambos grupos, por lo que su incremento inicial no permitiría diferenciar entre ambas complicaciones. El serotipo 3 de *S. pneumoniae* se asocia a la concomitancia de ambas complicaciones.

Estos datos son una contribución para comprender la presentación y evolución clínica de esta enfermedad. Se deberá mantener la vigilancia activa en las hospitalizaciones por NAC y sus complicaciones, así como los posibles cambios en los serotipos causantes de la patología.

## Conclusiones

- La NN fue una complicación poco frecuente, pero prevalente, de NAC en el HP-CHPR en el período analizado.
- La mayoría tenía más de 2 años, sin comorbilidades.
- Se presentó desde el ingreso hospitalario con elementos de gravedad.
- Una proporción importante de pacientes asoció empiema. La concomitancia de ambas complicaciones otorga mayor gravedad.
- La mayoría de los casos fue causado por *S. pneumoniae*, con una proporción importante causada por serotipo 3.

## Referencias bibliográficas

1. Rudan I, Boschi C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. Bull World Health Organ 2008; 86(5):408-16.
2. Andrés A, Moreno D, Alfayate S, Couceiro J, García M, Korta K, et al. Etiología y diagnóstico de la neumonía adqui-

- rida en la comunidad y sus formas complicadas. An Pediatr (Barc) 2012; 76(3):162.e1-18.
3. Ferrari AM, Pérez C, Martínez A, Algorta G, Chamorro F, Guala MJ, et al. Etiología de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en niños hospitalizados. Uruguay 1998-2004. Rev Chil Intect 2007; 24(1):40-7.
4. Montano A, Algorta G, Pérez C, Pascale A, Farcilli R, Ferrari AM. Enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b. Impacto de la vacunación en los niños que ingresan al Centro Hospitalario Pereira Rossell. Rev Méd Urug 2001; 17(3):166-70.
5. Pérez C, Algorta G, Cedrés A, Sobrero H, Varela A, Giachetto G, et al. Impact of universal pneumococcal vaccination on hospitalizations for pneumonia and meningitis in children in Montevideo, Uruguay. Pediatr Infect Dis J 2011; 30(8):669-74.
6. Lozano J. Complicaciones respiratorias asociadas a neumonía bacteriana. Neumol Pediatr 2007; 2(2):70-5.
7. Andrés A, Asensio O, Pérez G. Complicaciones de la neumonía adquirida en la comunidad: derrame pleural, neumonía necrotizante, absceso pulmonar y pnoneumotórax. Protoc Diagn Ter Pediatr 2017; 1:127-46.
8. Erlichman I, Breuer O, Shoseyov D, Cohen M, Koplewitz B, Averbuch D, et al. Complicated community acquired pneumonia in childhood: Different types, clinical course, and outcome. Pediatr Pulmonol 2017; 52(2):247-54.
9. Haji T, Byrne A, Kovesi T. Trends in Pediatric Complicated Pneumonia in an Ontario Local Health Integration Network. Children (Basel) 2018; 5(3):36.
10. Nicolaou E, Bartlett A. Necrotizing Pneumonia. Pediatr Ann 2017; 46(2):e65-8.
11. Masters I, Isles A, Grimwood K. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children? Pneumonia (Nathan) 2017; 9:11.
12. McKee A, Ives A, Balfour I. Increased incidence of bronchopulmonary fistulas complicating pediatric pneumonia. Pediatr Pulmonol 2011; 46(7):717-21.
13. Machado K, Kouyoumdjian G, Algorta G, Pérez C. Neumonía necrotizante en niños hospitalizados en el Hospital Pediátrico - Centro Hospitalario Pereira Rossell en el año 2010. Arch Pediatr Urug 2013; 84(2):101-10.
14. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Sarimehmet H, Gurpinar A, Ercan I. Necrotizing pneumonia in children. Acta Paediatr 2004; 93(9):1172-7.
15. Fletcher M, Schmitt H, Syrochkina M, Sylvester G. Pneumococcal empyema and complicated pneumonias: global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33(6):879-910.
16. Hsieh Y, Hsueh P, Lu C, Lee P, Lee C, Huang L. Clinical manifestations and molecular epidemiology of necrotizing pneumonia and empyema caused by *Streptococcus pneumoniae* in children in Taiwan. Clin Infect Dis 2004; 38(6):830-5.
17. Sawicki G, Lu F, Valim C, Cleveland R, Colin A. Necrotizing pneumonia is an increasingly detected complication of pneumonia in children. Eur Respir J 2008; 31(6):1285-91.
18. Giachetto G, Pérez W, Pérez C, Prego J. Atención Pediátrica: normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención. 8 ed. Montevideo: Oficina del Libro-FEFMUR, 2014.

19. **Baron E.** Specimen collection, transport and processing: bacteriology. In: Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K. Manual of clinical microbiology. 11 ed. Washington, DC: ASM Press, 2015:270-315.
20. **Harboe Z, Valentiner P, Ingels H, Rasmussen J, Andersen P, Bjerre C, et al.** Pediatric invasive pneumococcal disease caused by vaccine serotypes following the introduction of conjugate vaccination in Denmark. *PLoS One* 2013; 8(1):e51460.
21. **Morant A, Díez J, Rosales A, Moreno R, López P, Herro A, et al.** Vacunación frente *Haemophilus influenzae* tipo b en comunidad valenciana: efectividad vacunal y fallo vacunal. *An Esp Pediatr* 1998; 48(4):352-4.
22. **Pírez C, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A, Cedres A, et al.** Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in a pediatric referral hospital in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(7):753-9.
23. **García G, López M, Pérez G, Hernández S, Cardinal P, Félix V, et al.** Effect of pneumococcal conjugate vaccination in Uruguay, a middle-income country. *PLoS One* 2014; 9(11):e112337.
24. **Tan T, Mason E, Wald E, Barson W, Schutze G, Bradley J, et al.** Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 2002; 110(1 Pt 1):1-6.
25. **Krenke K, Sanocki M, Urbankowska E, Kraj G, Krawiec M, Urbankowski T, et al.** Necrotizing Pneumonia and Its Complications in Children. *Adv Exp Med Biol* 2015; 857:9-17.
26. **Hsieh Y, Chi H, Chang K, Lai S, Mu J, Wong K, et al.** Increase in fitness of *Streptococcus pneumoniae* is associated with the severity of necrotizing pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(5):499-505.
27. **Lemaître C, Angoulvant F, Gabor F, Makhoul J, Bonaccorsi S, Naudin J, et al.** Necrotizing pneumonia in children: report of 41 cases between 2006 and 2011 in a French tertiary care center. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(10):1146-9.
28. **Harboe Z, Dalby T, Weinberger D, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC, Suppli CH, Konradsen HB, Valentiner P.** Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* 2014; 59(8):1066-73.
29. **Hsieh Y, Hsiao C, Tsao P, Wang J, Hsueh P, Chiang B, et al.** Necrotizing pneumococcal pneumonia in children: the role of pulmonary gangrene. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(7):623-9.
30. **Ulloa R.** Pneumococcal necrotizing pneumonia and pleural fluid lactate dehydrogenase level. *Clin Infect Dis* 2008; 47(5):729-30.
31. **Spencer D, Thomas M.** Necrotising pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15(3):240-5.
32. **Lai J, Yang W, Ming Y.** Surgical Management of Complicated Necrotizing Pneumonia in Children. *Pediatr Neonatol* 2017; 58(4):321-7.
33. **Bender J, Ampofo K, Korgenski K, Daly J, Pavia A, Mason E, et al.** Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter? *Clin Infect Dis* 2008; 46(9):1346-52.

**Correspondencia:** Dra. Karina Machado.  
Correo electrónico: kmachado30@gmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa.

Karina Machado ORCID 0000-0003-0283-7851, Federica Badía ORCID 0000-0003-1434-6048,

Elizabeth Assandri ORCID 0000-0001-5071-9062, Claudia Gutiérrez ORCID 0000-0002-5055-8163,

Inés Motta ORCID 0000-0003-0886-9352, Adriana Varela ORCID 0000-0001-8505-1154, Mónica Pujadas ORCID 0000-0002-6396-5163,

Gabriela Algorta ORCID 0000-0001-6800-1892, Catalina Pírez ORCID 0000-0002-6165-0678