

Trombosis cardíaca asociada con micosis sistémica en el recién nacido. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Cardiac thrombosis associated with systemic mycosis in the newborn. Case report and review of the literature

Henry Sergio Carrillo-Arteaga,¹ Andrea Lizbeth Corona-Cordero²

Resumen

ANTECEDENTES: La trombosis intracardiaca, asociada con micosis sistémica, es poco frecuente en el recién nacido, aunque con elevada morbilidad y mortalidad. Puede ser secundaria a la instalación de un catéter central que se contamina por hongos. El trombo intracardiaco debe tratarse con fibrinolíticos, como el activador del plasminógeno tisular recombinante (rTPA). Este fármaco es sumamente efectivo para disolver el trombo y su efectividad debe vigilarse por ecocardiografía.

CASO CLÍNICO: Paciente prematuro de 30 semanas de gestación, con dificultad respiratoria después del nacimiento que requirió oxígeno suplementario. A los 14 días de vida se le instaló un catéter central por venodisección y 21 días después tuvo signos de respuesta inflamatoria sistémica acompañados de sangrado pulmonar y digestivo. Recibió múltiples esquemas de antimicrobianos y a los 35 días de vida se identificó *Candida parapsilosis* en el hemocultivo central y periférico, que respondió adecuadamente al tratamiento con voriconazol durante 28 días. A los 53 días de vida tuvo hipotensión persistente, taquiarritmias y el ecocardiograma reportó la existencia de un trombo gigante en la aurícula derecha que protruía al ventrículo derecho, a través de la válvula tricúspide. Se trató con el activador del plasminógeno tisular recombinante durante 12 horas, con lo que se consiguió reducir del tamaño del trombo intracardiaco hasta prácticamente desaparecer antes de su egreso.

CONCLUSIONES: La trombosis intracardiaca por hongos requiere el inicio temprano con antifúngico y el tratamiento adecuado del trombo con fibrinolíticos, como el rTPA, para evitar complicaciones potencialmente mortales en el recién nacido prematuro.

PALABRAS CLAVE: Trombosis intracardiaca; recién nacido; catéter central; trombo intracardiaco; fibrinolíticos; activador del plasminógeno tisular recombinante (rTPA)

Abstract

BACKGROUND: Intracardiac thrombosis associated with systemic mycosis is a rare condition in the newborn, although with high morbidity and mortality. It can be secondary to procedures such as the installation of a central catheter that is contaminated by fungi. The intracardiac thrombus should be treated with fibrinolytics as the tissue recombinant plasminogen activator (rTPA). This drug is highly effective in dissolving the thrombus and its effectiveness should be monitored by echocardiography.

CLINICAL CASE: Premature of 30 weeks gestation, with respiratory distress after birth, so it required supplemental oxygen. At 14 days of life, it was decided to install a central catheter by venodissection and 21 days later it shows signs of systemic inflammatory response accompanied by pulmonary and digestive bleeding. Receive multiple antimicrobial schemes and at 35 days of age, *Candida Parapsilosis* is identified in central and peripheral blood cultures that adequately responds to treatment with voriconazole for 28 days. At 53 days of age presented persistent hypotension and tachyarrhythmias and the echocardiogram reports giant thrombus in the right atrium that protrudes to

¹ Pediatra-neonatólogo, Maestro en Salud Pública y Administración de Hospitales, profesor adjunto de Neonatología, UNAM, adscrito al servicio de Neonatología.

² Residente de Neonatología. Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez. Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Recibido: 27 de noviembre de 2019

Aceptado: 24 de marzo de 2020

Correspondencia

Sergio Carrillo Arteaga
sergiocarrilloarteaga@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Arteaga HS, Corona-Cordero AL. Trombosis cardíaca asociada con micosis sistémica en el recién nacido. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Acta Pediatr Mex 2020; 41(3):128-134.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM-41No3pp128-1342047>

the right ventricle through the tricuspid valve. Receive rTPA management for a period of 12 hours, which results in reduction of the size of the intracardiac thrombus until practically disappearing before discharge

CONCLUSIONS: Intracardiac fungal thrombosis requires the early installation of antifungal treatment and proper management of the thrombus through the use of fibrinolytics such as rTPA, in order to avoid life-threatening complications in the premature newborn.

KEYWORDS: Intracardiac thrombosis; Newborn; Central Catheter; Intracardiac thrombus; Fibrinolytics; Tissue Recombinant Plasminogen Activator rTPA

ANTECEDENTES

La trombosis en el recién nacido es rara; su incidencia es de 5 casos por cada 100,000 nacidos vivos y, aunque la localización cardiaca es menos frecuente, provoca mayor morbilidad y mortalidad.¹ Los factores de riesgo asociados con esta afección incluyen: factores hereditarios y condiciones clínicas que implican el uso de catéteres intravasculares, soluciones hipertónicas; o bien, sepsis, choque e infección invasiva por gérmenes, como *Candida* spp.¹

Los trombos cardiacos pueden afectar la función ventricular o valvular y actuar como nidos potenciales de infección que ponen en riesgo la vida del paciente si embolizan a los pulmones o a la circulación sistémica. El tratamiento actual consiste en trombolisis y anticoagulación, porque la trombectomía tiene elevada mortalidad, sobre todo en los recién nacidos prematuros.¹

El agente trombolítico más indicado en recién nacidos es al activador del plasminógeno tisular recombinante (rTPA) que cataliza la conversión del plasminógeno a plasmina, con lisis del coágulo.² La ventaja de este fármaco en neonatos es su vida media corta, baja antigenicidad y mayor afinidad por la fibrina, aunque no está exento de riesgos, como el sangrado.² Cuando existe una causa infecciosa precipitante debe recurrirse al tratamiento antimicrobiano correspondiente, dirigido al germen específico; es útil la administración de anfotericina B liposomal, caspofungina o voriconazol en caso de infección sistémica por especies de *Candida*.³

Enseguida se describen las observaciones clínicas del caso de un recién nacido prétermo con infección sistémica por *Candida parapsilosis* asociada con un trombo intracardiaco, tratado exitosamente con rTPA.

CASO CLÍNICO

Recién nacido femenino, hija de primigesta de 31 años, aparentemente sana, originaria y residente de la Ciudad de México, sin antecedente de toxicomanías, consumo de drogas o enfermedades de transmisión sexual; con control prenatal adecuado. Tuvo infección de vías urinarias y cervicovaginitis en el tercer trimestre del embarazo, recibió tratamiento médico, sin esquema de maduración pulmonar.

Ingresó al Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez con diagnóstico de eclampsia y prematuridad de 30 semanas. Se le indicó cesárea de urgencia, con anestesia general. El nacimiento fue único, vivo, con líquido amniótico citrino, esfuerzo respiratorio débil e hipotonía; se intubó y se le administró surfactante natural. Peso: 1000 g, talla: 36 cm, perímetro cefálico: 26 cm. Ballard 30 semanas de gestación. Se calificó con Apgar 4/7/8. Gasometría del cordón sin datos de asfixia.

Después del nacimiento tuvo datos de sepsis y choque séptico; ameritó la administración de ampicilina, amikacina y aminos ácidos durante 8 días. Debido al diagnóstico ecocardiográfico de persistencia de conducto arterioso de 3 mm de diámetro, al décimo día de vida se le indicó paracetamol intravenoso, con cierre después de 7 días de tratamiento. Permaneció en ayuno duran-

te 18 días, posteriormente inició la vía oral con fórmula para prematuro al 16% durante 9 días, con tolerancia inadecuada, por lo que reinició la vía oral con fórmula extensamente hidrolizada, que fue tolerada de manera adecuada.

Ante la dificultad para instalar un catéter percutáneo, a los 14 días de vida se decidió por uno venoso central, por venodiseción en la vena yugular interna derecha (la permanencia del catéter fue de 46 días). Ante la falta de respuesta clínica y paraclínica se decidió modificar el esquema antimicrobiano a cefotaxima-dicloxacilina durante 10 días, posteriormente meropenem por espacio de 16 días y vancomicina durante 12 días.

A los 35 días de vida tuvo datos clínicos francos de respuesta inflamatoria con fiebre, hiperglucemia, trombocitopenia severa y apneas asociadas con hemorragia pulmonar y digestiva masiva. Ante el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada se indicaron: plasma, plaquetas y crioprecipitados, solo con mejoría parcial.

A los 37 días se obtuvo el primer reporte de hemocultivo: *Candida parapsilosis*. Se inició el tratamiento con fluconazol, sin mejoría luego de 7 días y persistencia del germen en el hemocultivo. Se indicó caspofungina durante 14 días, sin negativización del hemocultivo. Se cambió a voriconazol, con respuesta clínica favorable y negativización del hemocultivo al quinto día de tratamiento. Se continuó con este antifúngico durante 28 días.

Debido a hipoxemia persistente requirió una dosis adicional de surfactante, ventilación de alta frecuencia durante 5 días, ventilación convencional por 26 días, con extubación posterior a CPAP nasal durante 5 días. Requirió oxígeno por cámara cefálica por espacio de 30 días y oxígeno indirecto otros 15 días más. Se diagnosticó displasia broncopulmonar leve y se indicó restricción hídrica y tratamiento con diuréticos orales durante 3 semanas. A los 53 días de vida

tuvo deterioro hemodinámico, con hipotensión persistente y taquiarritmias. El ecocardiograma de control reportó: masa hiperecogénica, de aspecto redondeado, móvil en la aurícula derecha que protruía al ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide, de 1 cm de diámetro.

Se inició la administración de 1.5 mg de enoxaparina subcutánea cada 12 horas. Ante la falta de mejoría en el control ecocardiográfico, 3 días después se decidió iniciar la trombolisis intravenosa con activador tisular del plasminógeno recombinante (rTPA) a razón de 0.1 mg/kg/dosis, por un lapso de 12 horas. El control ecocardiográfico a las 6 horas de trombolisis mostró reducción del diámetro del trombo a 0.7 mm, a las 24 horas: 0.4 mm, a las 48 horas: 0.14 mm y a los 95 días de vida el ecocardiograma reportó trombo calcificado de 0.1 mm de diámetro; se dio de alta del hospital con prescripción de heparina de bajo peso molecular.

En las **Figuras 1 a 4** puede notarse la evolución ecocardiográfica del trombo con el tratamiento fibrinolítico. Durante la estancia hospitalaria también se le diagnosticó síndrome colestásico,



Figura 1. Ecocardiografía bidimensional que muestra una imagen de masa hiperecogénica, de aspecto redondeado, móvil, en la aurícula derecha y que protruye al ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide, de 1 cm de diámetro.

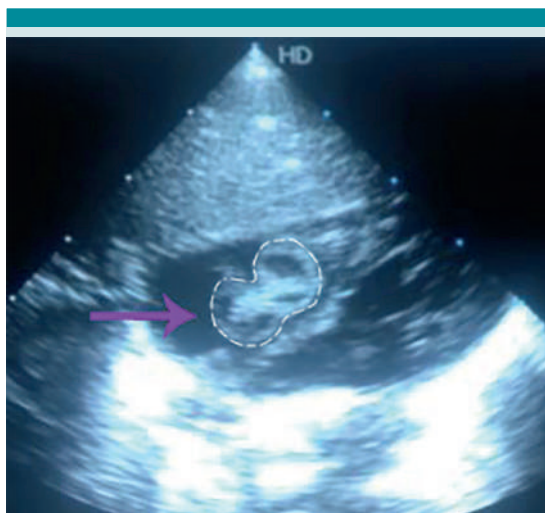


Figura 2. Control ecocardiográfico a las 6 horas de tratamiento con rTPA: trombo de 0.7 cm de diámetro.

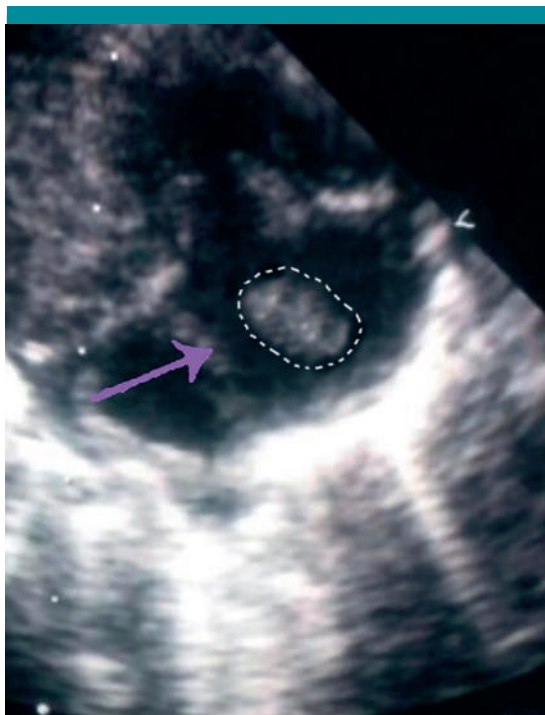


Figura 3. Ecocardiograma a las 24 horas de tratamiento con rTPA: trombo de 0.4 mm de diámetro.

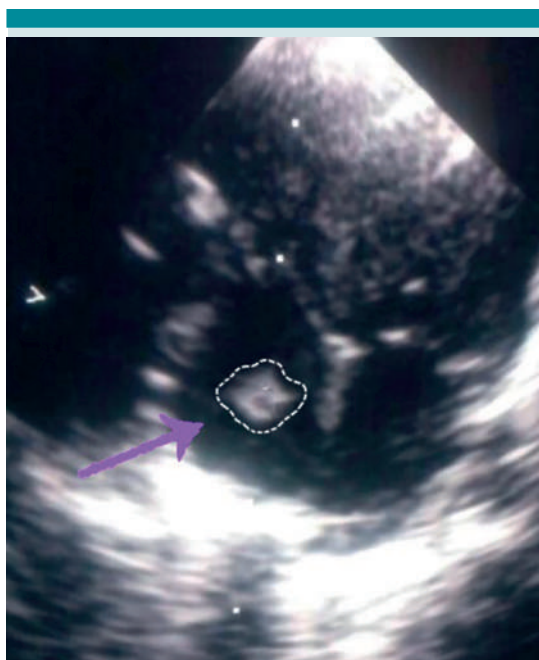


Figura 4. Ecocardiograma a las 48 horas de tratamiento con rTPA: reducción del diámetro del trombo a 0.14 mm.

y se descartó la atresia de vías biliares por clínica y estudios de laboratorio y gabinete, con mejoría del cuadro con el tratamiento con ácido ursodesoxicólico y vitaminas liposubles, calcio y zinc. Puesto que también tuvo retinopatía del prematuro, estadio III zona II bilateral, se indicó la aplicación intravítrea de antiangiogénico, con remisión de la severidad del cuadro en los tres controles sucesivos.

Tuvo hemorragia intraventricular grado I que, posteriormente, se reportó con remisión en cinco controles sucesivos del ultrasonido transfontanelar. También se diagnosticaron fungomas de 5 mm de diámetro en ambos riñones, con remisión en el ultrasonido a los 23 días del diagnóstico inicial.

Fue dada de alta del hospital a los 96 días de vida, en buenas condiciones generales, sin requerimiento de oxígeno suplementario, con

tinte icterico moderado, sin datos de dificultad respiratoria, con buena tolerancia oral y con indicación de seguimiento en la consulta externa de Cardiología, Gastroenterología, Oftalmología, Neumología, Neurología, Oftalmología y Rehabilitación.

DISCUSIÓN

Las infecciones sistémicas por hongos se han incrementado notoriamente en los últimos años, sobre todo en recién nacidos prematuros con estancia prolongada en las unidades de cuidados intensivos neonatales, en particular debido a la prescripción de antibióticos de amplio espectro, instalación de catéteres venosos centrales y nutrición parenteral.⁴ La frecuencia general reportada de infecciones por especies de *Candida* en las unidades de cuidados intensivos es de 1%, y se incrementa de 4 a 15% en recién nacidos prematuros con peso extremadamente bajo.⁵ La colonización se adquiere verticalmente, por candidiasis vaginal materna y, horizontalmente, por el personal en contacto con el paciente, mediante la colonización de las manos.⁶

Los factores de riesgo para candidiasis neonatal incluyen: recién nacido pretérmino, instalación de catéter venoso central, tratamiento con antibióticos de amplio espectro, intubación, ventilación mecánica y nutrición parenteral total.⁶ El paciente del caso tenía todos los factores de riesgo mencionados, y entre ellos sobresalió la instalación del catéter venoso central por venodisección con permanencia prolongada. Diversos autores reportan que la instalación de un catéter central por venodisección incrementa en 5 veces el riesgo de colonización por especies de *Candida*.⁷

Es recomendable iniciar el tratamiento antifúngico específico en las primeras 12-24 horas del aislamiento de *Candida* en hemocultivo, lo que lleva implícito un descenso significativo de la mortalidad.⁷ La duración del tratamiento de-

pende de si se trata de una simple candidemia o coexiste algún foco agregado: endocarditis, trombosis o endoftalmitis. Esto, además debe acompañarse del retiro del catéter central.⁸

El fármaco de elección para la infección sistémica por *Candida parapsilosis* es la anfotericina B liposomal, no disponible en nuestro servicio, por lo que se decidió indicar, inicialmente, fluconazol, con sensibilidad libre de 78.3% para este germen.⁹ Ante la falta de respuesta al fluconazol, otras alternativas de tratamiento incluyen: caspofungina, con sensibilidad cercana a 100%, comparable con anfotericina y voriconazol.⁹ La *Candida* aislada en el paciente fue sensible a voriconazol, que se reporta con sensibilidad de 94%.⁹ La mayoría de los autores recomienda que si el paciente tiene enfermedad cardiaca el tiempo total de tratamiento sea de 4-6 semanas, dependiendo de la evolución clínica y con posibilidades de extenderse, incluso, 8 semanas.¹⁰ El paciente del caso no solo tenía enfermedad cardiaca sino también renal, por eso el tratamiento con voriconazol fue prolongado.

En nuestro paciente se detectó, en principio, infección invasiva por *Candida parapsilosis* resistente al tratamiento antifúngico inicial y, posteriormente por ecocardiografía se diagnosticó un trombo gigante en la aurícula derecha, con protrusión al ventrículo derecho. El 80% de las infecciones sanguíneas por *Candida* se asocian con la instalación de un catéter venoso central, con sepsis en 23% de los casos.¹¹ Los factores de riesgo asociados con sepsis secundaria a la instalación de un catéter venoso central incluyen: manipulaciones repetidas del catéter, su permanencia prolongada y administración de nutrición parenteral.¹¹

Los patógenos pueden llegar al catéter a través de los líquidos de infusión contaminados, por vía hematógena, por los patógenos de la piel y por la manipulación del personal de salud, con deficiente higiene de manos.¹¹ Los trombos de

sangre, fibrina o minerales precipitados en el catéter pueden ocluirlo en 19% de los casos.¹¹

La afectación cardiaca es una complicación poco común de una infección invasiva por *Candida* y se manifiesta en forma de endocarditis infecciosa o trombosis. Esta última se presenta, incluso, en 5% de los pacientes y *Candida albicans* es responsable de hasta 50% de los casos, seguida por *Candida parapsilosis* que puede encontrarse, incluso hasta en 33% de los pacientes.¹²

Las opciones terapéuticas para el trombo intracardiaco dependen del escenario clínico, incluidas la anticoagulación, terapia trombolítica, la cirugía, o ambas. El tratamiento médico es el de elección. La trombectomía cada vez se utiliza menos debido a su elevada morbilidad y mortalidad, sobre todo en los recién nacidos pretérmino.¹³

La indicación de heparina de bajo peso molecular, a dosis de 1.5 mg/kg/dosis cada 12 horas, es eficaz y con bajo riesgo de complicaciones; sin embargo, requiere tiempo para su acción, incluso 116 días; esto motivó el desarrollo de terapias de rápida respuesta, como la fibrinólisis. Entre los agentes fibrinolíticos existentes, el más indicado es el rTPA, glucoproteína, que cataliza la conversión del plasminógeno a plasmina, que provoca la lisis del coágulo. El rTPA permanece inactivo, y una vez unido a la fibrina se activa e induce la conversión enzimática.¹³

El rTPA debe administrarse mediante catéter venoso central, ubicado lo más próximo al trombo, en dosis progresiva de 0.1 mg/kg/hora hasta llegar a 0.6 mg/kg/hora, en infusión continua durante 6 horas. Otros autores señalan que pueden indicarse dosis bajas de 0.01-0.06 mg/kg/h.¹⁴ La tasa de disolución con trombolíticos, descrita en la bibliografía, es de 90% (70% completa y 20% parcial).¹⁵ El principal riesgo de la terapia trombolítica es el sangrado, con tasas de frecuencia entre 0 a 40%. Esta amplia cifra se

explica por diferencias en el tipo de pacientes, selección del trombolítico, esquema de dosis y duración del tratamiento.¹⁶

Las contraindicaciones de la trombólisis incluyen: sangrado activo, cirugía en los primeros 10 días, antecedente de neurocirugía en los 30 días previos, convulsiones en las 48 horas previas, trombocitopenia (menos de $75,000 \times \text{mm}^3$) y bajas concentraciones de fibrinógeno (menos de 100 mg%) persistente, a pesar de los hemoderivados.¹⁷ El rTPA ha demostrado ventajas para su indicación en niños, sobre todo en el periodo neonatal, porque tiene vida media corta (5 minutos), baja antigenicidad y mayor afinidad por la fibrina. Esto ocasiona una fibrinólisis local con proteólisis sistémica muy reducida, por lo que el riesgo de sangrado es bajo. Este es el tratamiento más recomendable en pacientes con trombo intracardiaco que debe acompañarse de vigilancia estricta del sangrado y con ecocardiografía para vigilar la respuesta al tratamiento.¹⁴⁻¹⁷ En nuestro paciente, el rTPA durante más tiempo que el habitual no dio lugar a ningún tipo de sangrado.

Es importante insistir en la importancia de las medidas preventivas, como el lavado de manos, para reducir el riesgo de infecciones nosocomiales por hongos. Además, un esquema de tratamiento con antibióticos de amplio espectro debidamente protocolizado, evitar las venodisecciones y la permanencia prolongada de catéteres centrales. También, reducir el tiempo de nutrición parenteral. Después de detectar la infección invasiva por especies de *Candida* debe iniciarse de inmediato el tratamiento antimicrobiano y adecuado según la sensibilidad del microorganismo hasta agotar todas las opciones terapéuticas disponibles.¹⁸

CONCLUSIONES

La aplicación de procedimientos, como la instalación de catéteres centrales por venodisección y su permanencia durante tiempo

prolongado, debe evitarse en lo posible debido al riesgo elevado de complicaciones infecciosas bacterianas o micóticas. El rTPA es una terapia útil en recién nacidos graves, con trombos intracardiacos y con riesgo vital y de embolia, en quienes debe iniciarse la trombólisis temprana para evitar estas complicaciones, acompañada de monitorización estricta del sangrado y de la disolución del trombo mediante controles por ecocardiografía.

REFERENCIAS

1. Alonso MM, et al. Trombosis en cuidados críticos neonatales: nuestra experiencia en 10 años. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 91(1):47-57. [10.1016/j.anpedi.2018.08.001](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.08.001)
2. Álvarez P, et al. Activador del plasminógeno tisular recombinante en el manejo de trombos cardiacos en recién nacidos. *Rev Chil Pediatr*. 2015; 86(3): 194-99. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.03.004>
3. Blyth CC, et al. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (2): CD006343. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006343.pub2>
4. Roig T, et al. Candidiasis invasiva en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la Habana. *Rev Cubana Pediatr*. 2017;89(3):319-29.
5. Ozturk E, Tanidir C, Guzeltas A, Haydin S. Surgical Treatment of Giant *Candida albicans* Vegetation of Tricuspid Valve Endocarditis in a Preterm Baby. *Pediatr and Neonatol*. 2015; 56: 197-99.
6. Fernández B, et al. Sepsis del recién nacido. Asociación Española de Pediatría. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008: 189-206.
7. Osuna A, et al. Factores que influyen en el desarrollo de infección relacionada a catéter venoso central y gérmenes relacionados. *Salud en Tabasco*. 2009; 15 (2-3): 871-77.
8. Figueras C, et al. Infección fúngica invasiva: actualización. Asociación Española de Pediatría. *Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos de la AEP: Infectología Pediátrica*; 2008: 135-46.
9. Zuluaga A, et al. Sensibilidad a fluconazol y voriconazol de especies de *Candida* aisladas de pacientes provenientes de unidades de cuidados intensivos en Medellín, Colombia (2001-2007). *Rev Iberoam Micol*. 2010;27(3):125-29. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2010.04.001>
10. Izquierdo G, Santolaya ME. Candidiasis invasoras en recién nacidos: Diagnóstico, tratamiento y prevención. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31 (1): 73-83. <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/129506>
11. Higuera MA, et al. Complicaciones asociadas al catéter percutáneo en recién nacidos pretérmino y a término. *Gac Med Mex*. 2018; 154: 47-53.
12. Hernández A, García E, Laso, Herrero JA, Gómez J. Endocarditis por *Candida* sp. Experiencia en un hospital terciario y revisión de la literatura. *Rev Esp Quimioter*. 2013; 26 (1): 51-55.
13. Lubián S, Benavente I, Arana R, Mena JJ. Resolución del trombo intracardíaco con urocinasa local en bajas dosis en un gran prematuro. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67 (6): 603-14.
14. Santiago MJ, et al. Trombólisis con dosis bajas de factor activador de plasminógeno en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76 (2): 77-82. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.07.031>
15. Bendaly EA, et al. Outcome of cardiac thrombi in infants. *Pediatr Cardiol*. 2008; 29: 95-101. <https://doi.org/10.1007/s00246-007-9036-8>
16. Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. *Thromb Res*. 2006; 118: 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.12.018>
17. Gupta A, et al. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr*. 2001; 139: 682-8. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.118428>
18. Lazo V, et al. Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. *Horiz Med*. 2018; 18(1):75-85. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n1.11>