



COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E
INVESTIGACIÓN EN SALUD



HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 36
PUEBLA, PUEBLA

TESIS DE POSGRADO

“Experiencia del uso de activador de plasminógeno tisular para el
manejo de vegetaciones y trombos intracardiacos en neonatos en un
hospital de segundo nivel”

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dr. Rafael Tadeo Loeza Rodríguez

DIRECTORES DE TESIS:

Dra. María Enriqueta Juan Martínez

Dra. Socorro Méndez Martínez

Número de registro institucional SIRELCIS:
R-2014-2101-6

ENERO2014

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
ANTECEDENTES GENERALES.....	6
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	9
JUSTIFICACIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
OBJETIVOS.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
VARIABLES	16
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN.....	18
APLICACIONES DEL ESTUDIO.....	19
CONCLUSIÓN	20
CRITERIOS ÉTICOS.....	21
BIBLIOGRAFÍA	22
ANEXOS	24



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION ESTATAL EN PUEBLA
COORDINACION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 36

PUEBLA, PUE., A 13 NOVIEMBRE DE 2014

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES:

Dra. María Enriqueta Juan Martínez

Dra. Socorro Méndez Martínez

DE LA TESIS TITULADA:

“Experiencia del uso de activador de plasminógeno tisular para el manejo de vegetaciones y trombos intracardiacos en neonatos en un hospital de segundo nivel”

REALIZADA POR EL MEDICO RESIDENTE:

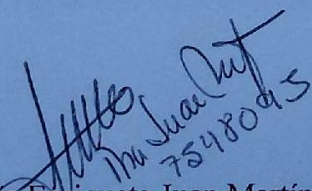
Rafael Tadeo Loacza Rodríguez

DE LA ESPECIALIDAD DE:

Pediatría

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO CON NUMERO DE REGISTRO NACIONAL R-2014-2101-6, PROPORCIONADO POR EL SISTEMA DE REGISTRO EN LINEA DE LA COMISION DE INVESTIGACION EN SALUD (SIRELCIS).

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN


Dra. María Enriqueta Juan Martínez
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION ESTATAL PUEBLA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 36



Jefatura de División de Educación
e Investigación en Salud


Dra. Socorro Méndez Martínez
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dra. Socorro Méndez Martínez
PEDIATRA NEONATOLOGO
CED. ESP. 4684580
IMSS MAT. 11279974



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 2102
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NUM 36, PUEBLA

FECHA 07/03/2014

DRA. MARÍA ENRIQUETA JUAN MARTÍNEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Experiencia del uso de activador de plasminógeno tisular para el manejo de vegetaciones y trombos intracardiácos en neonatos en un hospital de segundo nivel

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-2102-6

ATENTAMENTE

DR. (A) GLORIA RAMOS ALVAREZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2102

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

RESUMEN

Título. “Experiencia del uso de activador de plasminógeno tisular para manejo de vegetaciones y trombos intracardiacos en neonatos en un hospital de segundo nivel”

Autores: Loaeza Rodríguez R., Juan Martínez M., Méndez Martínez S.

Introducción. La endocarditis infecciosa es la infección de las estructuras cardiacas, de grandes vasos intratorácicos y objetos extraños intracardiacos usualmente por agentes bacterianos y fúngicos. Se puede presentar en neonatos que se encuentran en una unidad de cuidados intensivos neonatales, los factores de riesgo principales son estancia prolongada, uso de antimicrobianos intravenosos y de amplio espectro, cirugía cardiaca, catéteres venosos centrales y uso de nutrición parenteral.

El diagnóstico se apoya por los criterios de Duke, involucrando características clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas, siendo este método un recurso muy importante para realizar el diagnóstico. El tratamiento incluye desde antimicrobianos de primera línea hasta antibióticos de nuevo uso como Linezolid y Teicoplanina. En el caso de la endocarditis fúngica se encuentra el uso de Fluconazol, Anfotericina B y Caspofungina. Si las vegetaciones son de mayor tamaño, o no hay respuesta a antimicrobianos, puede realizarse tratamiento quirúrgico.

Se ha documentado el uso de activador de plasminógeno tisular y recombinante (Alteplasa) como una alternativa farmacológica a la cirugía, con buenos resultados, aunque no hay mucha información disponible sobre su uso en neonatos.

Objetivo. Determinar cuál es la experiencia del uso de activador de plasminógeno tisular para manejo de vegetaciones y trombos intracardiacos en neonatos en un hospital de segundo nivel.

Material y métodos. Estudio descriptivo, retrospectivo, unicéntrico, homodémico. Se revisaron expedientes del Hospital Regional Número. 36, IMSS, Puebla, del periodo comprendido de Se incluyeron neonatos en quienes se hizo diagnóstico clínico y ecocardiográfico de endocarditis, se revisó el tratamiento utilizado y la evolución del paciente. Los datos se analizaron con estadística descriptiva en el programa SPSS v. 21

Resultados: Un total de nueve neonatos diagnosticados por ecocardiografía con vegetaciones o trombos, de los cuales, ocho pacientes se administró activador de plasminógeno tisular a dosis de 0.2-0.3mg/kg/dosis para 12 horas, con un tiempo de resolución de vegetaciones de 1 a 10 días.

Conclusión. El uso de activador de plasminógeno tisular, es una alternativa no quirúrgica para manejo de vegetaciones o trombos intracardiacos.

ANTECEDENTES GENERALES:

La endocarditis infecciosa (E. I.) es la infección endovascular (endocardio) de las estructuras cardiacas en contacto con el torrente sanguíneo, pero se incluye además en la definición a la infección endovascular de grandes vasos intratorácicos y de cuerpos extraños cardiacos. ⁽¹⁾

Clásicamente se le clasifica en: Aguda (Sintomatología < 6 semanas), generalmente con un curso fulminante, estado tóxico sistémico; Subaguda (6 meses), de evolución insidiosa, curso indolente, generalmente con antecedente de patología cardiaca previa, o de cirugía cardiaca; y Crónica (más allá de 6 meses). Se le puede clasificar también de acuerdo a la situación diagnóstica en definitiva o posible, al sitio anatómico (izquierda, derecha), si se asienta sobre válvula nativa o protésica, y al microorganismo implicado ^(2, 3).

Es una patología con múltiples expresiones dependiendo del sitio de infección, microorganismo, lesión cardiaca asociada, estatus inmunológico del huésped, y efectos remotos tales como embolismo, disfunción orgánica, y estado general del huésped. Desde su descripción se ha modificado en forma sustancial. Puede ser causada por varios microorganismos, aunque los más comunes son estafilococos y estreptococos ^(2 - 4).

Algunos patógenos más raros como *Streptococcus agalactiae* y hongos se asocian con tasas más elevadas de embolización sistémica y de SNC, atribuidos al mayor tamaño de vegetaciones que causan. Otros patógenos más raros incluyen gram negativos, probablemente debido a su casi nula capacidad de unión a fibronectina. Los bacilos gram negativos que pueden causar son el llamado grupo "HACEK" (*Haemophilus* sp., *Actinobacillus* (*Haemophilus*) *actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* sp, y *Kingella kingae*). Los patógenos fúngicos más comunes incluyen especies de *Candida*, seguidos de *Aspergillus*. ⁽³⁾

El diagnóstico definitivo es muy elusivo, y usualmente requiere del apoyo de pediatras, infectólogos, laboratoristas microbiólogos y de cardiólogos ^(2, 3)

La falta de un método consistente, basado en evidencias para establecer el diagnóstico de endocarditis llevó a la creación de criterios de Duke. Este sistema emplea una combinación de criterios clínicos, microbiológicos, y ecocardiográficos para determinar la posibilidad de endocarditis, similar al uso que tienen los criterios de Jones para diagnóstico de fiebre reumática. El cultivo hemático es clave para el diagnóstico exitoso de endocarditis usando criterios de Jones. (Tabla 1) ⁽³⁾.

Tabla 1. Criterios de Duke modificados para el diagnóstico de Endocarditis infecciosa

Endocarditis definitiva
<ul style="list-style-type: none"> Evidencia patológica de vegetaciones embolizadas o intracardiacas, o abscesos intracardiacos Ó Criterios clínicos: dos mayores o uno mayor y tres menores, o cinco criterios menores (Tabla 2)
Posible
<ul style="list-style-type: none"> Un criterio mayor y un criterio menor, o tres criterios menores
Descartada
<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico alterno confirmado “Síndrome de endocarditis” resuelto dentro de 4 días de tratamiento antimicrobiano Falta de evidencia patológica de endocarditis infecciosa durante cirugía, o autopsia después de 4 días de tratamiento antimicrobiano El caso no cumple con criterios posibles

Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke Criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633–638

Tabla 2. Criterios de Duke modificados: Criterios clínicos

Criterios mayores		
<ul style="list-style-type: none"> Cultivo sanguíneo positivo * Ecocardiograma positivo (vegetación, absceso paravalvular, o dehiscencia de válvula postquirúrgica) 		
Nuevo reflujo valvular (por auscultación)		
Criterios menores		
<table border="0"> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Condición cardiaca predisponente Uso de medicamentos intravenosos Fiebre > 38°C Émbolos arteriales Infartos pulmonares sépticos Aneurisma micótico Hemorragia intracraneana Hemorragia conjuntival </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Lesiones de Janeway Glomerulonefritis Nódulos de Osler Manchas de Roth Factor reumatoide positivo Cultivo sanguíneo positivo Evidencia serológica de infección activa por organismo consistente de E. I. </td> </tr> </table>	<ul style="list-style-type: none"> Condición cardiaca predisponente Uso de medicamentos intravenosos Fiebre > 38°C Émbolos arteriales Infartos pulmonares sépticos Aneurisma micótico Hemorragia intracraneana Hemorragia conjuntival 	<ul style="list-style-type: none"> Lesiones de Janeway Glomerulonefritis Nódulos de Osler Manchas de Roth Factor reumatoide positivo Cultivo sanguíneo positivo Evidencia serológica de infección activa por organismo consistente de E. I.
<ul style="list-style-type: none"> Condición cardiaca predisponente Uso de medicamentos intravenosos Fiebre > 38°C Émbolos arteriales Infartos pulmonares sépticos Aneurisma micótico Hemorragia intracraneana Hemorragia conjuntival 	<ul style="list-style-type: none"> Lesiones de Janeway Glomerulonefritis Nódulos de Osler Manchas de Roth Factor reumatoide positivo Cultivo sanguíneo positivo Evidencia serológica de infección activa por organismo consistente de E. I. 	

Es criterio mayor el cultivo cuando 1) Hay crecimiento en dos ocasiones de un microorganismo “típico para EI” (ejemplo: *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, o enterococo), o 2) Hay cultivos sanguíneos “persistentemente positivos” (Dos cultivos positivos de muestras con 12 horas de diferencia o 3 tomados con 1 hora de diferencia) de un microorganismos típico para EI, o 3) Evidencia serológica o por cultivo de *Coxiella burnetii*.

Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke Criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633–638

La ecocardiografía juega un papel muy importante en el diagnóstico de endocarditis. Tanto la Sociedad Americana de Ecocardiografía como la asociación Europea de Ecocardiografía cuentan con guías para el uso apropiado de ecocardiografía transtorácica o transesofágica en pacientes con sospecha de endocarditis.⁽⁵⁾

La ecocardiografía es el método de imagen preferido para detectar vegetaciones en válvulas cardíacas y mostrar lesiones tan pequeñas como de 1 – 2mm. El ecocardiograma transtorácico generalmente tiene una sensibilidad baja (46%) pero es altamente específico (95%). De alguna manera, una exploración negativa o subóptima por ecocardiografía con alta probabilidad clínica no excluye el diagnóstico de endocarditis, lo cual ocurre en un 7 – 15% de casos de endocarditis. Este resultado es muy común en lesiones muy pequeñas, con lesiones valvulares preexistentes. (6, 7)

La endocarditis fúngica es una entidad rara que merece atención, que puede considerarse una enfermedad infecciosa emergente que amenazan con el éxito de las nuevas terapéuticas e involucra principalmente a una población más joven. En neonatos, la endocarditis fúngica raramente afecta las válvulas cardíacas y ocurre más frecuentemente como una infección fúngica diseminada. (6)

Los factores de riesgo para desarrollar endocarditis fúngica incluyen una estancia prolongada en UCIN, uso prolongado de antimicrobianos intravenosos, cirugía cardíaca, y la presencia de catéteres venosos centrales. Las especies de *Candida* son los agentes más comúnmente causales de endocarditis fúngica en neonatos (87%), con 42% de casos resultantes por *C. albicans*. En prematuros, *Candida spp.* Cuenta por el 64% de los casos y *Aspergillus spp.* 21%, el cual afecta más comúnmente a huéspedes inmunocomprometidos en el tracto respiratorio, pero tiene la capacidad de causar infecciones invasivas severas en casi cualquier órgano del cuerpo. En el caso de los prematuros, se añaden como factores predisponentes uso de nutrición parenteral y uso de antimicrobianos de amplio espectro. (7, 8)

Establecer un diagnóstico definitivo de endocarditis es un problema frecuente debido a un problema en el cual los cultivos sanguíneos resultan negativos o no hay evidencia histopatológica de infección endocárdica. En el caso de los neonatos usualmente es difícil de diagnosticar, particularmente en neonatos, debido a que los síntomas pueden ser inespecíficos, en la cual es difícil de aplicar, incluso, criterios de Duke (9, 10).

Los criterios de Duke se diseñaron para estandarizar el diagnóstico, pero dan poca o nula información para el tratamiento. Aunque los antimicrobianos están recomendados para pacientes con E. I. “Definitiva”, la necesidad de tratar la “posible” o la “descartada” no se excluye en dicho esquema. El diagnóstico y tratamiento debe determinarse caso por caso. El manejo depende de definir la confiabilidad de los cultivos, buscando cardiopatía subyacente, y ocasionalmente determinando la presencia o ausencia de E. I.

Antibióticos: Un régimen estándar es penicilina o ampicilina (o vancomicina si hay alergia a la penicilina) más gentamicina. Si se aísla algún microorganismo en

los cultivos, se debe determinar la sensibilidad específica. La terapia deberá administrarse intravenosa para mantener niveles bactericidas altos en valvas y para penetrar los trombos infectados. El esquema usual de tratamiento es de 4 a 6 semanas. Otros esquemas nuevos, aunque no validados aún, incluyen ciclosporina, linezolid y teicoplanina. ⁽³⁾

Antifúngicos: En el caso de la endocarditis fúngica, uno de los tratamientos de elección incluye la anfotericina B, aunque algunos hallazgos histopatológicos señalan que tarda en eliminar por completo los hongos, reportándose cultivos de *Candida* en tejido de resección valvular después de 190 días de Anfotericina B. De igual manera puede usarse fluconazol, que es un tratamiento alternativo y de similar efectividad a Anfotericina B, y con menos efectos secundarios. Para especies de *Candida* resistentes a azoles, puede usarse caspofungina. ^(9 - 12)

Cirugía: Las indicaciones para cirugía durante la fase aguda de E. I. son bacteremia continua después de 2 semanas de tratamiento efectivo, vegetaciones fúngicas, formación de abscesos, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (secundaria a insuficiencia valvular) o émbolos sistémicos ⁽³⁾.

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La endocarditis en ausencia de cardiopatía congénita usualmente está asociada a presencia de catéteres venosos centrales, incrementando el riesgo de complicaciones por trombos causando obstrucción vascular y un bajo flujo sanguíneo en adición al daño endotelial. El endocardio dañado se vuelve un nido para la formación de trombos, y, además, el uso prolongado de catéteres incrementa el riesgo de desarrollar colonización de las líneas vasculares y la formación de vegetaciones y trombos intracardiacos infectados. ⁽¹³⁾

La tromboflebitis séptica o endarteritis es una complicación severa de un catéter colonizado, produciendo una bacteremia o fungemia persistente. En este caso, el segmento cateterizado del vaso se infecta y se forma un trombo infectado, lo que puede resultar en una infección prolongada o diseminación por émbolos sépticos a diferentes órganos ^(13, 14)

Las vegetaciones intracardiacas consisten en bacterias u hongos colonizadores, plaquetas y fibrina, por lo que se ha intentado usar anticoagulación para intentar disminuir el crecimiento de las vegetaciones, pero ésta cursa con complicaciones como sangrado. ⁽¹⁵⁾

El manejo convencional involucra remoción del catéter colonizado y prolongar tratamiento con antimicrobianos para eliminar los organismos causales de los trombos y de los que se encuentran en las vegetaciones. De alguna manera, en presencia de cultivos sanguíneos positivos persistentes, a pesar del tratamiento

convencional, está indicada la remoción quirúrgica de la vegetación o del trombo, pero el procedimiento tiene una alta tasa de mortalidad. Profundizando, si el neonato se considera muy inestable para un procedimiento quirúrgico complicado, las opciones de tratamiento son muy limitadas, y pueden fallecer víctimas de choque séptico, diseminación de émbolos sépticos, y destrucción de las válvulas infectadas. ^(13, 14)

Se ha documentado el manejo exitoso de la endocarditis infecciosa con activador de plasminógeno tisular (t-PA) y recombinante (r-TPA) (Alteplasa) para la trombolisis, degradando los coágulos de fibrina y disminuyendo la masa vegetativa. La ventaja del r-TPA sobre otros agentes trombolíticos es su alta afinidad para la fibrina y baja afinidad para el plasminógeno circulante, así como su baja vida media de eliminación, lo que permiten la disrupción del trombo sin causar anticoagulación sistémica. En modelos animales el manejo conjunto con antibióticos fue más efectivo que los antibióticos por sí mismos, eliminando los signos ecocardiográficos de isquemia y disminuyendo la velocidad de sedimentación globular. ^(13 - 15)

En 1998, Fleming et al., documentaron el uso exitoso de t-PA en un neonato con peso extremadamente bajo al nacimiento para lisar trombos intracardiacos a una dosis de carga de 0.5mg/kg seguido de 0.2mg/kg en infusión continua por 3 días. ⁽¹⁵⁾

En 2003, Levitas et al. en un estudio prospectivo por 3 años usaron r-TPA en 7 niños desde 14 días hasta 5 años usando dosis desde 0.2 – 0.3mg/kg hasta 0.5mg/kg, en infusión continua por 6 horas en pacientes quienes se documentaron agentes etiológicos que variaron desde *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* y *Candida spp.*. Continuando hasta que las vegetaciones y/o trombos no fueron visibles por ecocardiografía después de 4 días de infusión, con monitorización de sangrado intracraneal por ultrasonido transfontanelar o tomografía computarizada y sin presentar complicaciones agudas o morbilidad a largo plazo secundaria al uso de r-TPA. ⁽¹⁶⁾

Demirel et al., en 2011 usaron igualmente r-TPA en 17 neonatos hospitalizados en UCIN demostrando también que es un método seguro y efectivo para la remoción de vegetaciones y trombos en neonatos, al igual que lo documentado por Aydemir et al. en 2010, quienes utilizaron r-TPA a dosis de 0.2mg/kg en infusión continua en 6 horas por vía periférica en un neonato de 800gr portador de endocarditis fúngica, sugiriendo el uso de r-TPA como alternativa no quirúrgica de primera línea en neonatos con peso extremadamente bajo al nacer. ^(17, 20)

JUSTIFICACIÓN

El Hospital General Regional No. 36 es un hospital de segundo nivel de atención, que cuenta con una población importante de neonatos, en los cuales se ha hecho el diagnóstico ecocardiográfico de trombos o vegetaciones asociados a colonización de catéteres venosos centrales, usualmente por bacterias tales como *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus* y agentes fúngicos como *Candida*, recibiendo tratamiento con éxito parcial, y se ha utilizado activador tisular de plasminógeno recombinante como coadyuvante no quirúrgico para la remoción de vegetaciones y trombos. En este estudio observacional, se describirá el efecto del uso de dicho fármaco en neonatos y se podrá establecer como alternativa de tratamiento no quirúrgico de endocarditis que cursan con trombos o vegetaciones en neonatos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aún no se hay suficiente información sobre el uso del activador tisular de plasminógeno como tratamiento farmacológico para la remoción de vegetaciones y trombos en la endocarditis infecciosa, tanto bacteriana como fúngica en neonatos, en diferentes centros de salud a nivel internacional.

Igualmente hay poca información sobre el uso de este fármaco en unidades de segundo nivel de atención, por lo que surge la pregunta de investigación:

¿Cuál es la experiencia del uso de activador de plasminógeno tisular para manejo de vegetaciones y trombos intracardiacos en neonatos en el Hospital General Regional Número 36 del IMSS de Puebla?

OBJETIVOS

Objetivo General.

Determinar cuál es la experiencia del uso de activador de plasminógeno tisular para manejo de vegetaciones y trombos intracardiacos en neonatos en un hospital de segundo nivel.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo del estudio:

Metodología: Descriptivo

Direccionalidad: Retrospectivo

Fuente de datos: Retrolectivo

Por número de sedes: Unicéntrico

Componente del grupo: Homodémico

Ubicación temporal:

En las instalaciones del servicio de neonatología del Hospital General Regional #36 del IMSS de Puebla, Puebla.

Estrategia de trabajo:

Se revisó libreta de ecocardiogramas para captar los expedientes de los neonatos que fueron diagnosticados con vegetaciones o trombos intracardiacos y del expediente clínico de estos pacientes se corroboró el tratamiento recibido.

MARCO MUESTRAL

Sujetos de estudio:

Expedientes de neonatos con datos clínicos de endocarditis infecciosa que se encontraban hospitalizados en los servicios de neonatología del Hospital General Regional No. 36

Tiempo en que se realizó el estudio:

Los datos se captaron de Febrero a Julio del 2014.

Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes que se encontraron hospitalizados en servicios de neonatología desde hace dos años y que se haya confirmado presencia de vegetación o trombo por ecocardiografía

Criterios de exclusión:

Pacientes que hayan recibido por tratamiento para endocarditis infecciosa otro anticoagulante diferente a activador de plasminógeno tisular.

Tamaño de la muestra.**Por conveniencia y limitado por tiempo**

El tamaño de la muestra se determinó de acuerdo a los censos de pacientes de quienes se solicitó interconsulta a cardiopediatría por sospecha de endocarditis infecciosa.

Tipo de muestreo. No probabilístico.

Análisis estadístico.

Se utilizó estadística descriptiva (frecuencias, media, mediana) en el programa SPSS v. 21

Procedimientos

Se revisaron censos de neonatología, de pacientes que se encontraron con diagnóstico de sospecha de endocarditis, se revisó libreta de ecocardiografía, de los pacientes que fueron diagnosticados con vegetaciones o trombos intracardiacos, se tomaron expedientes y se revisó el tratamiento recibido. Se vaciaron datos en hoja de captación de datos y se hizo el análisis de los resultados.

VARIABLES

Analizamos las siguientes variables:

Vegetaciones o trombos intracardiacos, definida como variable nominal determinada por ecocardiografía

Activador tisular de plasminógeno humano recombinante, definida como variable nominal determinada por el expediente clínico

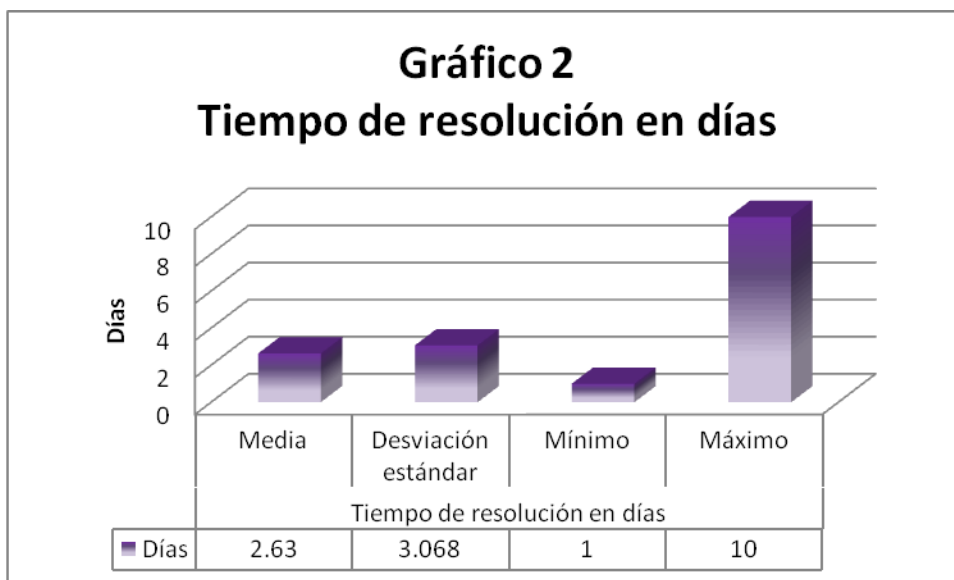
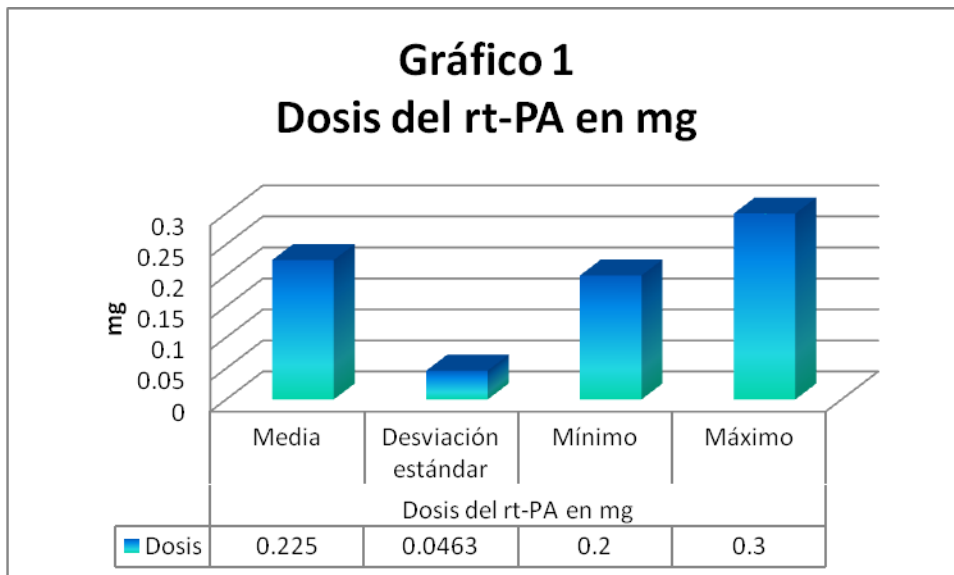
Dosis del activador tisular de plasminógeno humano recombinante, definida como variable cuantitativa dimensional, expresada en miligramos

Tiempo de resolución, definida como variable cuantitativa dimensional determinada por el expediente clínica expresada en días.

RESULTADOS

Se analizó retrospectivamente expedientes de nueve neonatos diagnosticados con vegetación intracardiaca por ecocardiograma, hospitalizados en los servicios de neonatología del Hospital General Regional #36 del IMSS Puebla desde Marzo de 2012 hasta Agosto de 2014. Ocho pacientes (88.8%) cumplieron con criterios de inclusión.

De estos pacientes se utilizó recombinante de plasminógeno tisular a dosis mínima de 0.2mg/kg/dosis y máxima de 0.3mg/kg/dosis, siendo la media de 0.225mg/kg/dosis, todas en infusión continua para pasar en 12 horas, con una desviación estándar de 0.463 (Gráfico 1). El tiempo de resolución mínimo usando este fármaco fue de 1 día (4 pacientes), máximo de 10 días (1 paciente), con una media de 2.63 días (Gráfico 2).



DISCUSIÓN

La epidemiología de la endocarditis infecciosa ha cambiado en la era moderna, que aunque aún permanece siendo una enfermedad raramente diagnosticada, es un problema de interés entre los pediatras. El uso frecuente de procedimientos invasivos en las unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricas, coloca a los pacientes que poseen un corazón estructuralmente sano en riesgo de desarrollar endocarditis ⁽³⁾. Al momento del diagnóstico, la remoción pronta de la línea vascular colonizada y el uso de antibióticos apropiados son críticos para el tratamiento efectivo de la endocarditis. Cuando hay falla al tratamiento está indicado el tratamiento con anticoagulantes y una alternativa es el uso del activador de plasminógeno tisular recombinante ⁽¹⁶⁾.

En 2003 Levitas et al. en un estudio prospectivo reportan el uso exitoso de este fármaco a dosis de 200-300mcg/kg/hora en infusión continua en 6 horas en pacientes que presentaron vegetaciones cuyas edades variaban desde los 14 días hasta los 5 años ⁽¹⁶⁾.

En 2010 Aydemir et al. describieron el tratamiento exitoso de vegetaciones intracardiacas por *Candida albicans* con activador de plasminógeno tisular en un neonato con peso extremadamente bajo al nacer a una dosis de 200mcg/kg/hora en un lapso de 6 horas con un tiempo de resolución de 3 días ⁽²⁰⁾.

En la literatura hay poca información con respecto al uso de activador de plasminógeno tisular y recombinante, pero en nuestro hospital obtuvimos una muestra significativa debido a que es un hospital de concentración con una gran cantidad de pacientes obstétricas y por lo tanto, de pacientes hospitalizados en servicios de neonatología. Los pacientes estudiados casi todos contaban con factores de riesgo ya comentados como prematurez, uso de antibióticos de amplio espectro, uso de nutrición parenteral y el más importante, contar con un catéter central.

En nuestros pacientes se utilizó activador de plasminógeno tisular recombinante a dosis de 200-300mcg/kg/hora en infusión continua en 12 horas con un tiempo de resolución exitoso que varió de 1 a 10 días. Este último paciente cuyo tiempo de resolución fue de 10 días, fue posterior a tres dosis del fármaco y persistía con cultivos positivos. El resto de los pacientes De esta manera, se corrobora que en el Hospital General #36 del IMSS “San Alejandro” en Puebla, Puebla, sí hay experiencia en el uso de activador de plasminógeno tisular como alternativa no quirúrgica para el tratamiento de vegetaciones y trombos en neonatos, y se sugieren más estudios para dar seguimiento a estos pacientes a largo plazo y crear estrategias de trabajo para evitar la aparición de esta patología.

APLICACIONES DEL ESTUDIO

La presente investigación documenta el uso de activador de plasminógeno tisular o recombinante en neonatos en un hospital de segundo nivel, para que otros centros hospitalarios con servicios de neonatología puedan utilizar el medicamento como un recurso alternativo a cirugía una vez realizado el diagnóstico de vegetaciones o trombos intracardiacos.

CONCLUSIÓN

En el Hospital General Regional #36 del IMSS de Puebla hay registro de uso de activador de plasminógeno tisular en neonatos como alternativa de tratamiento no quirúrgico de vegetaciones y trombos a dosis de 0.2-0.3mg/kg/dosis en infusión continua para 12 horas con un tiempo de resolución de 1 a 10 días.

CRITERIOS ÉTICOS

El presente estudio fue sometido a la aprobación de los comités locales del Hospital General Regional #36 del IMSS, que se ajusta a los lineamientos de la ley general de salud de México promulgada en 1986 y a las Normas Internacionales de la Declaración de Helsinki, versión 59 asamblea General, Seúl, Corea del Sur, Octubre 2008. El protocolo fue aprobado con número de registro institucional SIRELCIS: R-2014-2101-6.

La información obtenida por el paciente únicamente será utilizada para los objetivos de este estudio, sin otros fines.

Artículo 5: “En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad”.

La investigación se apegará a las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social y por la Ley General de los Estados Unidos Mexicanos en manera de investigación para la salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nunley DL, Perlman PE. Endocarditis – changing trends in epidemiology, clinical and microbiologic spectrum. *Postgrad Med* 1993;93:235-247.
2. Keynan Y., Singal R., Kumar K. et al. Infective Endocarditis in the Intensive Care Unit. *Critical Care Clinics* 2013;4:923-951
3. Hoyer A, Silberbach M. Infective endocarditis. *Pediatr Rev.* 2005;26:394-400.
4. Casabé JH. Infective endocarditis. A changing disease. *Medicina (B Aires)* 2008;68:164-74
5. Benjamin DKJ, DeLong ER, Steinbach WJ, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:543-7
6. Millar BC, Jugo J, Moore JE. Fungal endocarditis in neonates and children. *Pediatr Cardiol* 2005;26:517-36.
7. Karth G, Koreny M, Binder T, et al. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Crit Care* 2002;6:149-54
8. Kalokhe A., Roupheal N., et al. Aspergillus endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Diseases* 2010;12:1040-1047
9. Pierrotti, L. C., & Baddour, L. M. Fungal Endocarditis, 1995–2000. *CHEST*, 2002;122: 302-310.
10. Mayayo, E., Moralejo, J., Camps, J., & Guarro, J. Fungal endocarditis in premature infants: case report and review. *CID*, 1996;22:366-368.
11. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994;331:1325-30
12. Mermel, L. A., Allon, M., Bouza, E., Craven, D., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID*, 2009;49:1-45.
13. Ferrieri P, Gewitz MH, Gerber MA, Newburger JW, Dajani AS, Shulman ST, et al. Unique features of infective endocarditis in childhood. *Pediatrics* 2002;109:931-43.
14. Baltimore RS. Infected endocarditis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:907-12.
15. Fleming, R. E., Barenkamp, S. J., & Jureidini, S. B. Successful treatment of a staphylococcal endocarditis vegetation with tissue plasminogen activator. *The Journal of pediatrics*, 1998;132:535-537.
16. Levitas, A., Zucker, N., Zalzstein, E., Sofer, S., Kapelushnik, J., & Marks, K. A. Successful treatment of infective endocarditis with recombinant tissue plasminogen activator. *The Journal of pediatrics*, 2003;143:649-652.

17. Demirel, G., Oguz, S. S., Celik, I. H., Altug, N., Uras, N., Erdeve, O., & Dilmen, U. Evaluation and treatment of neonatal thrombus formation in 17 patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2011;17:46-51.
18. Anderson, B., Urs, P., Tudehope, D., & Ward, C. The use of recombinant tissue plasminogen activator in the management of infective intracardiac thrombi in pre-term infants with thrombocytopenia. *Journal of paediatrics and child health*, 2009;45:598-601.
19. Marks, K. A., Zucker, N., Kapelushnik, J., Karplus, M., & Levitas, A. Infective endocarditis successfully treated in extremely low birth weight infants with recombinant tissue plasminogen activator. *Pediatrics*, 2002;109:153-158.
20. Aydemir, C., Erdeve, O., Oguz, S. S., Altug, N., & Dilmen, U. Successful treatment of *Candida albicans* endocarditis vegetations with recombinant tissue plasminogen activator in an extremely low birth weight preterm infant. *Mycoses* 2010;54:590-595

ANEXOS

Formato de Captación de datos

Nombre del paciente _____

Número de seguridad social _____

Fecha y hora de nacimiento _____

Diagnóstico de ingreso a neonatología: _____

Resultados de cultivos:

Fecha	Gérmén aislado	Sitio de toma de cultivo

Colocación de catéter central y tipo: _____

Edad al solicitar interconsulta a cardiopediatría: _____

Fecha en que se solicita interconsulta a cardiopediatría: _____

Reporte ecocardiográfico inicial: _____

Uso de activador de plasminógeno tisular

Fecha de inicio	Dosis	Tiempo de administración

Fecha de interconsulta de control a cardiopediatría: _____

Reporte ecocardiográfico subsecuente: _____
