

## GLOMERULONEFRITIS POR INMUNOCOMPLEJOS EN LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

\* Rommer Alex Ortega Martínez

\*\* Paola Cecilia Rodríguez Gil

\*\*\* Ricardo Silvestre Arze

\*\*\*\* Luis Mercado Maldonado

\*\*\*\*\* Juan Pablo Barrenechea

### RESUMEN

Los pacientes con endocarditis infecciosa pueden desarrollar tres diferentes formas de enfermedad renal: Glomerulonefritis postinfecciosa mediada por complejos inmunes, nefritis intersticial aguda inducida por drogas o necrosis tubular aguda por aminoglucósidos y la enfermedad embólica renal. La glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos es similar a la glomerulonefritis post Estreptocócica o la glomerulonefritis membranoproliferativa con antigenemia larga y persistente. Las manifestaciones clínicas son similares a las de aquellos pacientes con otras formas de glomerulonefritis aguda. Presentamos el caso de una paciente que cumplió los requisitos para entrar dentro el grupo de glomerulonefritis por complejos inmunes, destacando el hecho de presentar alteraciones en la función renal y sedimento urinario disipadas con la resolución de la patología de base.

**Palabras claves:** Endocarditis Infecciosa, glomerulonefritis, enfermedad por complejos inmunes.

### ABSTRACT

Patients with infective endocarditis can develop three different forms of renal disease: post infectious immune complex mediated glomerulonephritis, drug induced acute interstitial nephritis or acute tubular necrosis due to aminoglycoside toxicity and renal embolic disease. Immune complex glomerulonephritis is similar to post estreptococcal glomerulonephritis or membrano proliferative glomerulonephritis with long standing and persistent antigenemia. The clinical manifestations are similar to those of other forms of glomerulonephritis. We present the case of a patient who fulfilled most criteria of immune complex mediated glomerulonephritis, emphasizing the fact that the alterations in renal function and urinary sediment resolved with the resolution of the primary disease.

**Key words:** Infective endocarditis, post infectious glomerulonephritis, immune complex glomerular disease.

\* Residente 1er año de Medicina Interna Centro Medico Quirúrgico Boliviano Belga.  
\*\* Residente Adscrita 1er año de Cirugía General Centro Medico Quirúrgico Boliviano Belga.  
\*\*\* Jefe de la Unidad de Nefrología Centro Medico Quirúrgico Boliviano Belga.  
\*\*\*\* Jefe del Servicio de Cardiología de Adultos Centro Medico Quirúrgico Boliviano Belga.  
\*\*\*\*\* Jefe del Servicio de Cirugía Torácica y Cardiovascular Centro Medico Quirúrgico Boliviano Belga.

## INTRODUCCION

La endocarditis infecciosa es la infección microbiana de la superficie endotelial del corazón. Sus complicaciones son dependientes de la infectividad del patógeno, duración de la enfermedad previa a la terapia y el tipo de tratamiento ofrecido<sup>1</sup>, destacándose las siguientes: Embólicas, por ejemplo accidente cerebro vascular; expansión local de la infección con destrucción de la válvula cardíaca, infección metastásica por ejemplo osteomielitis vertebral y daño por inmunocomplejos responsable de la glomerulonefritis<sup>2-5</sup>.

A continuación presentamos el caso de una paciente con endocarditis infecciosa complicada con una glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos.

## CASO CLINICO

Mujer de 31 años natural y residente en Cochabamba. Internada en el Centro Médico Quirúrgico Boliviano Belga (C.M.Q.B.B.) para reemplazo valvular mitral con el diagnóstico de endocarditis infecciosa de válvula nativa a germen poco virulento. Antecedente de fiebre reumática en la infancia, con soplo cardíaco conocido desde los 9 años. Accidente cerebrovascular isquémico con hemiparesia facio-braquio-crural izquierda un mes antes del ingreso, con un tratamiento ambulatorio no especificado. La enfermedad se caracterizó por un cuadro de 2 meses de evolución, con alzas térmicas no cuantificadas y escalofríos, seguido de la aparición de tumorações pequeñas y dolorosas en los pulpejos de las manos y hemorragias en astilla debajo de las uñas; acompañado de disnea progresiva a medianos esfuerzos, astenia e hiporexia. Dos semanas antes es internada en un hospital público donde le informaron acerca de una patología cardíaca, por lo que acude al C.M.Q.B.B.

Al examen físico en regular estado general, TA 100/60, FC 90/min. FR 26/min, T 36.2°C.

Mucosas pálidas. Corazón con ruidos cardíacos regulares. Foco mitral con soplo holosistólico 3/6, irradiado a la axila, segundo ruido pulmonar aumentado. Hemorragia subungueal en el 1er dedo de pié derecho, miembro inferior derecho con mucho dolor a la deambulacion. Pulsos periféricos normales. Signo de Lasegue (+) mas evidente en el lado izquierdo. Hb 7, Htc 21, ASTO (-), CRP >60, factor reumatoide >40, BUN 21.6, creatinina 1.2. Electroforesis de proteínas séricas sugerente de una gamapatía policlonal. Orina con proteínas (+++), leucocitos (++), sangre (+++), GB >100, GR >100, cilindros hialinos 1 x 2 c, cilindros granulosos 1 x 4 c (Fig. 1a-b). Hemocultivo: Proliferación de cocos (+): Streptococo mitis sensible a la totalidad de los antibióticos testados. TAC de cerebro: Lesión hipodensa en territorio de arteria cerebral posterior izquierda, probable secuela de lesión isquémica. Ecocardiografía transtorácica: Ventrículo izquierdo moderadamente agrandado. Vegetaciones en válvula mitral. Insuficiencia mitral importante. Insuficiencia aórtica, insuficiencia tricuspídea discretas. Hipertensión pulmonar moderada (45 mmHg). Ecocardiografía transesofágica (Fig. 1): Vegetaciones en panus sobre la válvula mitral y tercio distal del septo interatrial. Ruptura de cuerda tendinosa del pilar posteromedial. Insuficiencia mitral importante.

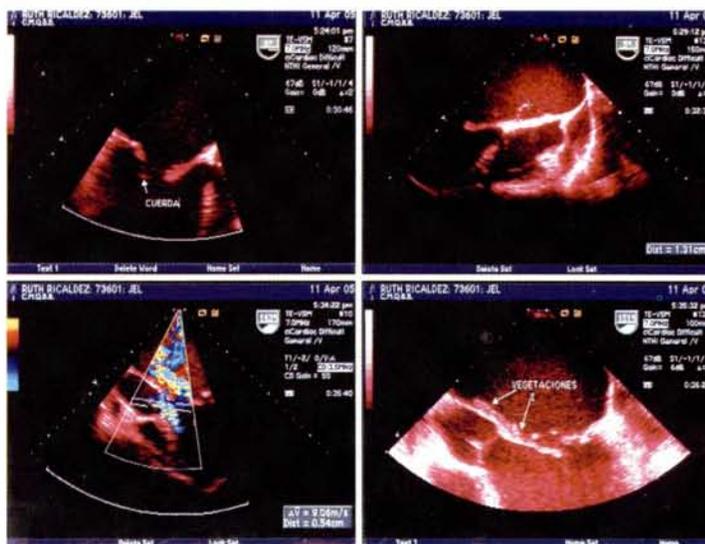


Fig. 1 Ecocardiografía transesofágica



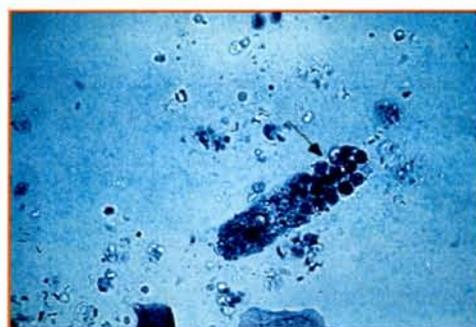
A las 48 horas de iniciado el tratamiento antibiótico con penicilina sódica 20.000.000 UI/día, mas gentamicina 60mg. IV c/8hrs, desapareció la fiebre y los escalofríos. La anemia fue corregida con la transfusión de 4 paquetes de glóbulos rojos. La creatinina inicial de 1.2, subió en 8 días a 2.8, para luego descender en dos semanas a 2.2 y a la tercera semana a 1.8. El poder bactericida del suero fue negativo en 48 hrs. (1/256). A las tres semanas de iniciado el tratamiento antibiótico la depuración de la creatinina fue de 87 ml/min y la orina mostró: GR 6-8, GB 2-4, cilindros 1x10 campos, sangre trazas (Tabla 1).

**Tabla 1 EVOLUCION DEL EXAMEN DE ORINA**

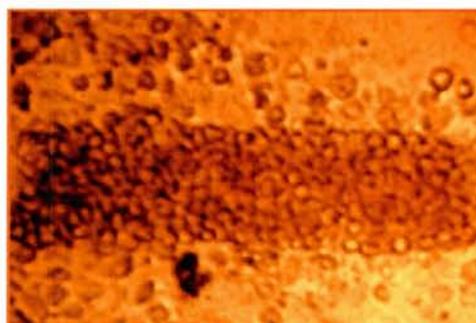
	Al Ingreso	2da. semana	3rasemana	Al alta
Proteinas	+++	+	+	+
Sangre	+++	++	Trazas	Trazas
G. Blancos	>100	25-30	6-8	1-2
G. Rojos	>100	45-50	2-4	0-1
Cilindros Hialinos	1 x 5 c	1 x 4 c	1 x 10 c	
Cilindros Granulosos	1 x 2 c	1 x 6 c	1 x 8 c	1 x 10 c

Luego de 21 días de tratamiento y encontrándose afebril por 18 días, fue intervenida quirúrgicamente donde el aspecto global del corazón fue de una enfermedad crónica agudizada por el proceso infeccioso; por medio de atriotomía izquierda se halló una válvula mitral enferma engrosada y fibrótica con fusión parcial de las comisuras, retracción importante de las valvas mas la posterior con escasas vegetaciones en la superficie de las mismas y en el septum interatrial; dadas las características de los tejidos se procedió a la limpieza de las vegetaciones con una torunda empapada en povidona yodada y se reemplaza la válvula enferma sin conservar el aparato sub valvular posterior por el riesgo de dejar infección remanente. Dadas las características anatómicas, se reemplaza la válvula por una prótesis mecánica a bola Macchi 3M. La evolución postoperatoria fue satisfactoria. Se completaron 6 semanas de tratamiento antibiótico, en primera instancia con penicilina y posteriormente con ceftriaxona más amikacina y finalmente cefadroxilo. La paciente fue dada de alta a los 24 días de post operada, en buen estado general. TA 100/60, FC

80/min. FR 22/min, T 36.0°C, con betabloqueantes y anticoagulación oral con warfarina de por vida. Herida quirúrgica en buen estado. Pulmones con murmullo vesicular conservado. Corazón rítmico, regular, ruidos protésicos adecuados. Resto del examen sin alteraciones. Hto 32, Hb 10.7, GB 6.100 (N70, M10, L20), Plaquetas 380.000. PT 21%, INR 2.7. BUN 30, Creatinina 1.4. Cultivo de vegetación cardiaca: Negativo. La ecocardiografía de control mostró una prótesis mecánica en posición mitral normofuncionante. Leve insuficiencia aórtica. Leve hipertensión pulmonar (PSP 35 mmHg).



*Fig. 2a Sedimento urinario*



*Fig. 2b Sedimento urinario*

## COMENTARIO

La incidencia de glomerulonefritis post streptocócica ha disminuido significativamente en los países desarrollados, sin embargo otras formas de glomerulonefritis post infecciosas, incluyendo aquellas que se presentan en la endocarditis se han vuelto relativamente mas frecuentes. En la mayoría de los casos el compromiso renal es leve y puede ser reversible, pero en ocasiones se

produce una progresión hacia la insuficiencia renal, incluso cuando la infección es controlada<sup>4</sup>. La enfermedad por complejos inmunes en las infecciones bacterianas, comúnmente provoca una proliferación de las células intraglomerulares del riñón, así como una infiltración de células inflamatorias. La infección de las válvulas cardiacas a menudo conduce a la presencia de una antigenemia crónica, persistencia de complejos antígeno anticuerpos circulantes y su depósito crónico en las membranas capilares; la desaparición espontánea de los antígenos o su remoción mediante una terapéutica apropiada puede conducir a la resolución o a la estabilización de las lesiones renales, mientras que la persistencia de los complejos antígeno anticuerpo conduce al daño glomerular, a la esclerosis y la destrucción gradual del glomérulo con progresión hacia la insuficiencia renal<sup>5, 6</sup>. Las lesiones renales de la endocarditis infecciosa son pues en parte el resultado de la agresión de complejos inmunes en el glomérulo y en los vasos sanguíneos de menor calibre.

La endocarditis infecciosa es una enfermedad grave que conduce a la muerte en virtualmente todos los casos no tratados. Los organismos poco virulentos como el *Streptococo Viridans* se asocian con la presencia de una endocarditis infecciosa subaguda. En la mayoría de los casos la infección se produce sobre válvulas cardiacas previamente dañadas, por trastornos congénitos, fiebre reumática como en nuestra paciente o arterioesclerosis<sup>7-9</sup>. Este síndrome es de instauración insidiosa y en ocasiones puede asociarse a maniobras capaces de provocar una bacteriemia como una extracción dentaria o a maniobras instrumentales del tracto urinario. Las manifestaciones tanto de la endocarditis infecciosa aguda como de la subaguda son fiebre, decaimiento general, artralgias, artritis, esplenomegalia, hemorragia subretiniana, conjuntival y signos de embolia periférica; en nuestra paciente hubo un accidente vascular cerebral isquémico de naturaleza embólica, justamente pocas semanas antes de que se

manifieste el compromiso renal. El resto de las manifestaciones estuvieron también presentes, destacando la fiebre, el decaimiento, el compromiso articular y las hemorragias subungueales en forma de astilla<sup>10, 11</sup>.

La presencia de un compromiso renal significativo se observa en un 15 % de los casos y ocurre en pacientes con bacteriemia crónica o subaguda. La mayoría de los pacientes con compromiso renal presentan una hematuria microscópica con proteinuria o sin ella, la hematuria macroscópica y el síndrome nefrótico, al igual que en las infecciones de los shunts ventrículo-atriales son poco frecuentes<sup>12</sup>. Puede observarse en ocasiones una insuficiencia renal rápidamente progresiva, pero este fenómeno se produce muy raramente. Nuestra paciente se presentó desde el punto de vista renal, precisamente con una hematuria microscópica, una proteinuria ligera y un deterioro leve o moderado de la función renal. Desde el punto de vista laboratorial, casi siempre se encuentran presentes anemia normocrómica, normocítica y leucocitosis tal como se observó en nuestra paciente.

También se halla aumentada la velocidad de sedimentación. Los cultivos de sangre son positivos en solamente un 70 % de los casos y en general muestran el crecimiento de gérmenes poco virulentos<sup>12-15</sup>. Se detectan títulos elevados de factor reumatoide en aproximadamente un 50% de los pacientes, resultado de la presencia de complejos inmunes circulantes. En los pacientes con compromiso renal casi siempre se detecta una disminución del complemento, en especial de los componentes C3 y C4 y pueden encontrarse elevaciones leves a moderadas en los niveles séricos de nitrógeno ureico y de creatinina, según sea el grado de severidad de la lesión glomerular, tal como se observó en la paciente descrita. La hematuria es un hallazgo constante en los pacientes con compromiso renal y muy rara vez se observa una proteinuria dentro del rango nefrótico. En el sedimento urinario es frecuente observar eritrocitos deformes, leucocituria, cilindros hemáticos, cilindros hialinos y cilindros



granulosos, tal como presentó nuestra paciente<sup>12, 13</sup>

Los pacientes con endocarditis infecciosa subaguda desde el punto de vista histopatológico muestran un compromiso glomerular difuso caracterizado por depósitos generalizados, proliferación de células intracapilares, extracapilares y grados variables de esclerosis glomerular en los casos con evolución subaguda muy prolongada. Los cambios tubulo - intersticiales no son comunes, pero pueden observarse en algunos pacientes con infección crónica. Estas alteraciones consisten en una infiltración intersticial de células inflamatorias, en especial mononucleares, con grados variables de fibrosis intersticial y atrofia tubular<sup>13</sup>.

Desde el punto de vista patogénico los cambios glomerulares de la endocarditis infecciosa son debidos al depósito de antígenos y anticuerpos en la microcirculación renal. La proliferación de células glomerulares endógenas se relaciona con la severidad de la lesión renal, en general solo se observa un aumento de las células endoteliales y principalmente mesangiales. Cuando la membrana basal presenta zonas de ruptura es posible detectar la presencia de medias lunas extracapilares y esto indica la migración de monocitos de origen sanguíneo hacia el interior del espacio de Bowman. En estos casos la evolución clínica es rápidamente progresiva hacia la insuficiencia renal<sup>15-17</sup>.

El diagnóstico de endocarditis como causa de las lesiones renales no es difícil en el paciente habitual que se presenta con fiebre, soplo cardiaco, leucocitosis, hemocultivos positivos, azoemia, hematuria y cilindros eritrocíticos, hallazgos todos ellos presentes en nuestra paciente; sin embargo los cultivos pueden ser negativos hasta en un 30 % de los pacientes con endocarditis subaguda, en estas circunstancias los diagnósticos diferenciales principales deben tener en cuenta a la nefropatía lúpica y a las vasculitis sistémicas necrotizantes, dado que cualquiera de estas entidades produce una nefritis asociada a compromiso sistémico. El diagnóstico de estas entidades es importante, puesto que el tratamiento erróneo con esteroides, puede provocar resultados devastadores en los

pacientes con endocarditis<sup>18-20</sup>. La cirugía valvular se ha convertido en una herramienta terapéutica eficaz para el tratamiento de endocarditis infecciosa. En su fase activa vulnera un principio quirúrgico básico que recomienda no implantar cuerpos extraños en un tejido potencialmente infectado, por lo que se ha considerado que el "momento quirúrgico ideal" es posterior a un tratamiento antimicrobiano ideal y eficaz<sup>21,22</sup>. A pesar de ello, en esta enfermedad existen condiciones donde la cirugía es requerida de urgencia como el daño anatómico severo, la infección no controlada u otras complicaciones, lo que plantea el desafío de determinar en estos casos cual es el "momento quirúrgico oportuno".

Desde el punto de vista pronóstico no existe ningún tratamiento específico para la lesión renal. Sin embargo, con una apropiada terapéutica antibiótica en la endocarditis subaguda, los indicadores de compromiso renal usualmente desaparecen, en realidad el diagnóstico y tratamiento temprano de la endocarditis previene el desarrollo de una lesión renal significativa y ha conducido a un descenso en la mortalidad por uremia en estos pacientes, tal como ocurrió en la paciente descrita<sup>23</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mansur, AJ, Grinburg, M, da Luz, PL, Belloti, G. The complications of infective endocarditis. A reappraisal in the 1980s. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2428.
2. Millaire, A, Van Belle, E, de Groot, P, et al. Obstruction of the left main coronary ostium due to aortic vegetation: survival after early surgery. *Clin Infect Dis* 1996; 22:192.
3. Bayer, AS, Bolger, AF, Taubert, KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936.
4. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 9-19.
5. Tornos MP, Almirante B, Soler J. Historia natural y pronóstico de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 2): 40-43
6. West, CD. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: An approach to management. *Kidney Int* 1986; 29:1077.



- 
7. Vallés F, Anguita M, Escribano P, Pérez F y Col. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1384.
  8. Arze, RS, Rashid, H, Morley, R, et al. Shunt nephritis: Report of two cases and review of the literature. *Clin Nephrol*, 1983; 19:48.
  9. Neilson, EG, Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney int* 1989; 35:1257.
  10. Oyonarte M. Cuadro clínico, criterios diagnósticos y complicaciones. *Rev. Méd Chile* 2004;23: 127-34.
  11. Harris PS, Cobbs CG. Cardiac, Cerebral and Vascular Complications of Infective Endocarditis. *Cardiology Clinics* 1996;14:437-50.
  12. Pascual A, Perea JP. El control del laboratorio en el diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 2): 22-28
  13. Pelletier LL, Petersdorf RG. Infective endocarditis: A review of 125 casos from the University of Washington Hospitals, 1963-7. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56:287.
  14. Cannady PB, Sanford JP. Negative blood cultures in infective endocarditis. A review. *South Med J* 1976; 69:1420.
  15. Wolff M. Consideraciones clínico-epidemiológicas en relación a la etiología de la endocarditis infecciosa. *Rev Med Chile* 2004; 23:105-10.
  16. Durack D, Antibiotics for prevention of endocarditis during dentistry. Time to scale Back? *Annals of Intern Med* 1998;129:829-31.
  17. Almirante Gragera B, Tornos Mas P. Endocarditis protésica. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 2): 58-63.
  18. Degano AS, Bino AL, Chung KJ. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1990; 264: 2919-2922.
  19. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277: 1794-1801.
  20. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 9-19.
  21. Mullay CJ, Mclsaacs AI, Rowe MH, Hale GS. The surgical treatment of infective endocarditis, *World J Surg* 1989; 13:132.
  22. Braun S. Ecocardiograma en la endocarditis infecciosa. *Rev. Med Chile* 2004; 23:148-53.
  23. Robert WC, Buchbinder NA. Right-sided valvular infective endocarditis. A clinicopathologic study of 12 necropsy patients. *Am J Med.* 1972;53:7.

