



Trabajo original

**ENDOCARDITIS INFECCIOSA
SIGNIFICADO DE LA DISFUNCIÓN RENAL**

Susana Salomón, Carolina Dromi, María Santolin, Silvia Attorri, Andrea Cassata, Roberto Miatello, José Carena.

Servicio de Clínica Médica. Sección Infectología. Hospital Luis Lagomaggiore.

Mendoza.

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

Correo electrónico de contacto: sesalomon@yahoo.com

RESUMEN: ENDOCARDITIS INFECCIOSA: SIGNIFICADO DE LA DISFUNCIÓN RENAL

Objetivo: Determinar la significación clínica y pronóstica de la disfunción renal en pacientes con Endocarditis Infecciosa (EI)

Material y método: Estudio protocolizado, descriptivo, observacional y transversal de pacientes con EI diagnosticados según criterios de Duke. Se realizó un análisis comparativo entre los pacientes con EI sin (Grupo Sin) y con Disfunción Renal (Grupo DR), que se definió en base a uremia > 0.60 g/l y/o creatininemia > 1.5 mg/dl y/o hematuria o proteinuria. Fueron analizados en EPI info 6.04.

Resultados: De un total de 110 EI incluídas, 58 (52.7%) presentaron DR principalmente secundaria a glomerulonefritis (n 22), sepsis (n 14), insuficiencia renal crónica (n 5), insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética y nefrotoxicidad (n 4 cada una) y embólica (n 1). No hubo diferencias en la permanencia media hospitalaria (32 DS±23.3 vs 26.32 DS±17.28 días), el sexo (masculino: 60.3 vs 71.25%) y la demora diagnóstica (5.5 (DS±7.23) vs. 5.4 (DS±7.64 días)(pNS). La edad media fue mayor en el grupo DR en el LS (49.62 DS±15.71 vs 43.53 DS±17.94 años). El Grupo DR tuvo mas frecuentemente EI Definida (87.9 vs 67.3%) (p=0.0089) y no hubo diferencias en la localización Mitral (48.3 vs 48.1%) y Aórtica (44.8 vs 34.6%). La valvulopatía degenerativa se presentó en el LS en DR (34.5 VS 19.6%)(p=0.07). No hubo diferencias en la presencia de comórbidas (62.1 vs 71.2%) (pNS) pero la enfermedad últimamente fatal ocurrió mas frecuentemente en DR (51.4 vs 21.6%)(p=0.05). Al ingreso sólo la presencia de rales pulmonares (53.4 vs 32.7%) y púrpura cutánea (27.6 vs 13.5%) fueron más frecuentes en DR (p=0.05). La sepsis no controlada (34.5 vs 15.7%), insuficiencia cardíaca (51.7 vs 32.7%), encefalopatía (50 vs 27.5%), shock séptico (24.1 vs

7.8%) y fallo multiorgánico (34.5 vs 3.9%) fueron complicaciones más frecuentes en DR ($p < 0.05$). La fiebre persistente se encontró en el LS en el grupo de DR (48.3 vs 32.7%)($p = 0.09$). No hubo diferencias en el hallazgo de vegetaciones por ecocardiografía (83.3 vs 75.6%). La anemia ($Hb < 9$ mg/dl) ($31.86 \text{ DS} \pm 53.41$ vs $35.21 \text{ DS} \pm 7.85$)($p = 0.009$), hipergammaglobulinemia (58.5 vs 29.8)($p = 0.006$) e hiperglucemia (36.1 vs 18.5)($p = 0.03$) se asociaron a DR. En el grupo con DR fue más común la EI con cultivos negativos (31.5 vs 0%)($p = 0.001$) y el predominio de las infecciones por *S. aureus* Meticilino Resistente (MRSA)(21.6 vs 2.7%)($p = 0.02$). No hubo diferencias en la indicación de cirugía (31 vs 36.5%). La mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en DR (51.7 vs 25%)($p = 0.0041$)(OR 3.2, IC95%1.42-7.24).

Conclusión: En los pacientes con EI la disfunción renal resultó ser un indicador de desarrollo de complicaciones infecciosas y cardíacas, de infección por MRSA y de mortalidad cruda hospitalaria.-

SUMMARY: CLINICAL SIGNIFICANCE OF RENAL COMPROMISE IN INFECTIVE ENDOCARDITIS

With the aim to know the clinical and prognostic implications of renal compromise during the treatment of infective endocarditis (IE) we studied 110 patients with IE diagnosing according to Duke's criteria. A comparative study between patients without (WRC) and with Renal Compromise (RC), defined by uraemia >60mg/dl, creatininemia >1.5mg/dl, hematuria or proteinuria. Fifty eight (57.2%) patients had RC and it was secondary to glomerulonephritis in 22, to sepsis in 14, to acute kidney failure in 5, to cardiac failure, diabetic nephropathy and nephrotoxicity in 4 each one, and to embolism in 1. There were no differences in the average hospital stay between RC and WRC (32 DS±23.3 vs. 26.32 DS±17.28 days), the gender (male 60.3 vs. 71.25 %) and the diagnostic delay (5.5 (DS±7.23) vs. 5.4 days (DS±7.64) (pNS). The average age was older in the RC group (49.62 DS±15.71 vs. 43.53 DS±17.94 years). The RC group had definite IE more frequently (87.9 vs. 67.3%) (p=0.0089) and there were no differences in the mitral (48.3 vs. 48.1%) and aortic (44.8 vs. 34.6%) localization but degenerative valvular disease was more common in RC group (34.5 VS 19.6%) (p=0.07). There were no differences in the presence of comorbidities (62.1 vs. 71.2) (pNS). The presence of cutaneous purpura (27.6 vs. 13.5%), the uncontrolled sepsis (34.5 vs. 15.7%), cardiac failure (51.7 vs. 32.7%), encephalopathy (50 vs. 27.5%), septic shock (24.1 vs 7.8%) and multiple organ failure (34.5 vs. 3.9%) were more frequent in RC group (p<0.05). The persistent fever was found in LS in the RC patients (48.3 vs. 32.7%) (p=0.09) and there were no differences in the presence of vegetation detected by echocardiography (83.3 vs. 75.6%). Anaemia (Hb<9 mg/dl) (31.86 vs 35.21%), hypergammaglobulinemia (58.5 vs 29.8%) and hyperglycaemia (36.1 vs. 18.5)

occurred significantly in the RC group($p < 0.05$). IE with negative cultures (31.5 vs 0%)($p = 0.001$) and MRSA infections (21.6 vs. 2.7%) ($p = 0.02$) were more common in the RC patients. The indication of surgery was similar in both group (31 vs 36.5%) but crude mortality was significantly higher in RC patients (51.7 vs. 25%)($p = 0.0041$)(OR 3.2, IC95%1.42-7.24).

Conclusions: The renal compromise in patients with IE was associated to a significant higher infectious and cardiac complications, MRSA infections and crude hospital mortality

Introducción

La epidemiología, microbiología y los criterios para el diagnóstico y tratamiento de la Endocarditis Infecciosa (EI) han cambiado sustancialmente en las últimas dos décadas, sin embargo, se ha prestado poca atención al compromiso renal en esta entidad.¹

La asociación entre la EI y la nefritis fue establecida hace más de 50 años.² Antes del uso activo de los antibióticos, la mayoría de los pacientes desarrollaban enfermedad renal como consecuencia de la infección valvular subaguda. Es así que en la era pre-antibiótica la disfunción renal clínica (DR) se presentaba en el 25-35% y hasta en el 80% de las autopsias. Si bien la introducción de la antibioticoterapia redujo la presencia de estas complicaciones renales³ aún se reporta en aproximadamente un tercio de los casos y se ha asociado con un aumento de la morbi-mortalidad⁴. Con el propósito de determinar la significación clínica y pronóstica de la DR en pacientes con EI, realizamos la presente investigación.

Material y métodos

Estudio protocolizado, descriptivo, observacional y transversal de 110 pacientes con EI diagnosticados según los criterios de Duke⁵, hospitalizados en un hospital general de agudos de nivel de complejidad III, desde el año 1979 a 2009, Se realizó un análisis comparativo entre los pacientes con EI sin (Grupo Sin) y con Disfunción Renal (Grupo DR), que se definió en base a uremia > 0.60 g/l y/o creatininemia > 1.5 mg/dl y/o hematuria o proteinuria. Se analizaron en forma individual y comparativa variables demográficas de la muestra (edad, sexo, gerontes), permanencia media hospitalaria, demora diagnóstica, lugar de adquisición y comorbilidad. El pronóstico de las enfermedades subyacentes se clasificó según los criterios de Mc Cabe y Jackson⁶, como rápidamente fatal (posibilidad de muerte en un mes mayor al 50%

secundaria a la comorbilidad), últimamente fatal (probabilidad de muerte dentro de los 5 años mayor al 50%) y no fatal (sin probabilidad de ser fatal en los próximos 5 años. Se analizaron además la presencia de predisponentes cardiacos y no cardiacos, los signos cardiacos y no cardiacos al ingreso, el desarrollo de fiebre persistente (persistencia de $T > 38^{\circ} \text{C}$ luego 7 días del inicio del tratamiento) y las complicaciones asociadas a la EI, las alteraciones ecocardiográficas, la etiología infecciosa, parámetros humorales, evolución clínica, indicación quirúrgica, mortalidad y causa de la misma.-

Los datos fueron analizados en EPI info 6.04. y GraphPad InStat. La comparación entre variables cualitativas se realizó con la prueba de la Chi-cuadrado y el test exacto de Fischer. Para realizar comparaciones entre medias de las variables cuantitativas, inicialmente se ha realizado una prueba de Kolmogorov-Smirnoff para determinar el ajuste a la normalidad de cada variable; cuando los valores se ajustaban a una distribución normal se utilizó la t de Student, en el caso contrario se ha utilizado la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Todos los contrastes fueron de dos colas y se ha considerado como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Del total de 110 casos de EI, 58 (52.7%) tuvieron disfunción renal (Grupo DR) las que se compararon con 52 (47.3%) sin compromiso renal (Grupo Sin). La edad media fue mayor en el grupo DR en el LS ($49.62 \text{ DS} \pm 15.71$ vs $43.53 \text{ DS} \pm 17.94$ días) ($p=0.06$) siendo gerontes el 20.7% de los pacientes del primer grupo y el 15.4% del segundo (pNS). El sexo masculino fue más frecuente en ambos grupos (60.3 y 71.2%). La permanencia media hospitalaria fue de 32 ($\text{DS} \pm 23.3$) días en el Grupo DR y de 26.32 ($\text{DS} \pm 17.28$) en el Grupo Sin (pNS). La demora

diagnóstica fue de 5.5 (DS±7.23) días en el grupo DR y de 5.4 (DS±7.64) en el Grupo Sin (pNS). El compromiso renal fue secundario a glomerulonefritis en 22 pacientes, a sepsis en 14, a insuficiencia renal crónica en 5, a insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética y nefrotoxicidad en 4 cada una y a embolismo renal en 1. El Grupo DR tuvo mas frecuentemente El Definida (87.9 vs 67.3%) (p=0.0089) y no hubo diferencias en la localización mitral (48.3 vs 48.1%), aórtica (44.8 vs 34.6%), tricuspídea (17.2 vs 15.4%) ni pulmonar (1.7 vs 1.9%) (pNS). La adquisición de la infección fue extrahospitalaria en el 79.3% del Grupo DR y en el 76.9% del Grupo Sin (pNS).

La valvulopatía degenerativa se presentó en el LS en DR (34.5 vs 19.6%)(p=0.07), sin diferencias en la valvulopatía reumática (15.5 vs 23.5%) , congénita (5.2 vs 11.8%) ni el prolapso válvula mitral (5.2 vs 7.8%). Un paciente del Grupo DR y 3 del Grupo Sin tuvieron EI en válvula protésica (pNS). No hubo diferencias en la presencia de comórbidas (62.1 vs 71.2) (pNS) pero la enfermedad últimamente fatal ocurrió mas frecuentemente en DR (51.4 vs 21.6%)(p=0.05) (Tabla 1).

Al ingreso sólo la presencia de rales pulmonares (53.4 vs 32.7%) y púrpura cutánea (27.6 vs 13.5%) fueron más frecuentes en el grupo DR (p=0.05). La sepsis no controlada (34.5 vs 15.7%), insuficiencia cardíaca (51.7 vs 32.7%), encefalopatía (50 vs 27.5%), shock séptico (24.1 vs 7.8%) y fallo multiorgánico (34.5 vs 3.9%) fueron complicaciones más frecuentes en DR (p<0.05). La fiebre persistente se encontró en el LS en el grupo de DR (48.3 vs 32.7%)(p=0.09). No hubo diferencias en los hallazgos ecocardiográficos y las vegetaciones se observaron en el 83.3% del Grupo DR y en el 75.6% del Grupo Sin. En el 42.6% de DR y el 50% de Sin, se encontraron vegetaciones > 10 mm. En el Grupo con

DR fue más común en la EI con cultivos negativos (31.5 vs 0%)($p=0.001$). En ambos fue más frecuente la infección por cocos gram positivos (100% Grupo DR y 86.5% Grupo Sin), mientras que los Bacilos Gram Negativos sólo se detectaron en el Grupo Sin (3 pac.) al igual que una EI por hongos (*Candida tropicalis*). En ambos grupos los agentes etiológicos aislados más frecuentemente fueron los estreptococos (43.2% en cada Grupo), seguidos por el *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (MSSA) (27 y 29.7%). En el Grupo de DR predominaron las infecciones por *S. aureus* Meticilino Resistente (MRSA)(21.6 vs 2.7%) ($p=0.02$). La anemia ($Hb < 9$ mg/dl) (40 vs 26%)($p=0.04$), hipergammaglobulinemia (58.5 vs 29.8%)($p=0.006$) e hiperglucemia (36.1 vs 18.5 %)($p=0.03$) se asociaron a DR. No hubo diferencias en la indicación de cirugía (31 vs 36.5%). La mortalidad hospitalaria fue mayor en el grupo DR (51.7 vs 25%)($p=0.0041$)(OR 3.2, IC95%1.42-7.24).

Discusión

La EI se identifica como una enfermedad con compromisos sistémico, en donde algún grado de afectación renal puede estar presente. El compromiso renal incluso puede ser la primera y en ocasiones la única manifestación de la EI. En nuestra serie el 52.7% tuvo DR, cifras superiores a lo publicado por otros autores.³⁻⁷ Si bien en nuestra población la edad avanzada se presentó en el límite de la significancia, este hecho ha sido evidenciado en otras series como un factor de riesgo independiente de desarrollar DR.¹⁻⁸

Nuestros pacientes presentaron compromiso renal principalmente secundario a glomerulonefritis, mecanismo frecuentemente implicado como causa de DR en EI. Se postula que la glomerulonefritis asociada a la EI está mediada por inmunocomplejos⁶, relacionados generalmente con infecciones por Cocos Gram

Positivos (como por ejemplo el *Streptococcus viridans* en la endocarditis bacteriana subaguda o el *Staphylococcus aureus* en las EI agudas).⁹ La misma ocurre entre el 14 y el 26% en diferentes reportes.³⁻⁴⁻¹⁰

Con menor frecuencia tuvimos DR secundaria a sepsis, compromiso hemodinámico y nefrotoxicidad y fenómenos embólicos. Otros trabajos han descrito estos mecanismos con mayor frecuencia, reportando compromiso renal embólico hasta en el 75% de los casos⁹

En este análisis tuvimos cinco pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), 4 de ellos en hemodiálisis. Es conocido que los pacientes en hemodiálisis tienen mayor riesgo que la población general de desarrollar EI.^{11,12,13} Este hecho fue reportado por primera vez en 1966 y se sustenta en la posibilidad de bacteriemias transitorias debidas al uso repetitivo de los accesos vasculares, el inmunocompromiso, las anormalidades metabólicas, la desnutrición, y la presencia de comórbidas como la diabetes mellitus y la enfermedad valvular degenerativa como factores de riesgo para EI. Incluso se ha informado una incidencia de EI de 10 a 18 veces más frecuente en esta población con la consecuente mayor morbimortalidad.¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶

Si bien en esta serie no encontramos diferencias significativas en los hallazgos ecocardiográficos, incluidas las vegetaciones y el tamaño de las mismas, otros autores refieren que existe una relación lineal entre el tamaño de la vegetación y el grado de afectación renal. La infección por MRSA fue predominante en los pacientes con DR y hay trabajos que informan que los pacientes con infección por MRSA desarrollan con más frecuencia injuria renal aguda y bacteremia persistente que los que tienen EI por MSSA.⁴

La mortalidad cruda hospitalaria en este trabajo fue significativamente mayor en los pacientes con DR, y no se relacionó con la edad, el lugar de adquisición, la demora diagnóstica, el tipo de válvula afectada ni el tipo de tratamiento (quirúrgico o médico). Otros autores, al igual que en nuestro estudio encontraron una mortalidad de 40% en los pacientes con afectación renal y no pudieron asociar la mortalidad al aislamiento bacteriológico ni al desarrollo de complicaciones embólicas.¹⁷

Concluimos que el compromiso renal en los pacientes con EI es un indicador del desarrollo de complicaciones infecciosas y cardíacas, de infección por MRSA y de mortalidad cruda hospitalaria. Por esta razón la evaluación cuidadosa de la función y afectación renal durante el curso evolutivo de la EI es mandatorio y su detección nos indica la posibilidad de estar ante una EI de curso tórpido, asociada a complicaciones y a mayor mortalidad.-

Referencias bibliográficas

1. Conlon P, Jefferies F, Krigman H, Corey G, Sexton D, Abramson M. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol*. 1998; 49(2):96-101.
2. Mittal BV. Renal lesions in infective endocarditis (an autopsy study of 55 cases). *J Postgrad Med* 1987;33:193.
3. Miyake M, Hatta K, Kameyama T, Himura Y, Gen H, Kobashi Y, Konishi T. Infective Endocarditis Developing as Uremia. *Internal Medicine* 2005; 44 (6):124-132
4. Wu I, O'Bell J, Recurrent Bacterial Endocarditis Complicated by Acute Kidney Injury. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1991-7.
5. Durack DT, Lukes AS, Bright DJ. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994;96:200-209.
6. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteriemia. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962;110:845-55.
7. Karth G, Koreny M, Binder T, Knapp S, Zauner C, Valentin A, et al. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Critical Care* 2002; 6:149-154.
8. Sevinc A, Davutoglu V, Barutcu I, Esra Kocoglu M. Unusual Course of Infective Endocarditis: Acute Renal Failure Progressing to Chronic Renal Failure. *JAMA* 2006; 98: (4): 651-654.
9. Paterick T, Paterick B, Nishimura R, Steckelberg J. Complexity and Subtlety of Infective Endocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(5):615-621.

10. Nucifora G, Badano L, Viale P, Gianfagna P, Allocca A, Montanaro D, et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *European Heart Journal* 2007; 28: 2307–2312.
11. Nori U, Manoharan A, Thornby J, Yee J, Parasuraman R, Ramanathan V. Mortality risk factors in chronic haemodialysis patients with infective endocarditis *Nephrol Dial Transplant* 2006;21: 2184–2190.
12. Lorenzo A, Bernis C, Diego G, Sánchez Tomero J. Endocarditis en hemodiálisis y pronóstico. *NEFROLOGÍA* 2006; 6: 51-55.
13. Spies C, Madison R, Schatz I. Infective Endocarditis in Patients With End-stage Renal Disease. Clinical Presentation and Outcome. *Arch Intern Med.* 2004;164:71-75.
14. Hoen B. Infective endocarditis: a frequent disease in dialysis patients *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1360-1362.
15. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira M, Hammond L, Howie A, Lipkin G, Littler W. Renal pathological findings in infective endocarditis *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 1782-1787.
- 16 Neugarten J, Baldwin DS. Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Am J Med.* 1984;77(2):297-304.
17. Nonnast D, Ehrich J, Eisenbach G, Daniel W, Kühn K, Lichtlen P, Koch P. Is renal involvement a prognostic parameter in patients with infective endocarditis? *European Heart Journal* 1984 5 (Supplement C):93-96.

Tabla 1. Distribución de comórbidas

	Grupo DR		Grupo Sin		p
	n	%	n	%	
Número	36	62.1	37	71.2	
No fatal	9	25.7	24	64.9	0.0001
Últimamente fatal	18	51.4	8	21.6	0.05
Rápidamente fatal	8	22.9	5	13.5	NS
Comórbida mayor	25	71.4	15	39.5	NS
Diabetes mellitus	10	27.8	7	18.9	NS
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	5	13.9	6	16.2	NS
Alcoholismo	5		1		NS
Hepatopatía	3	8.3	1	2.7	NS
Corticoides	5		4	10.8	NS
Malnutrición	13	36.1	13	35.1	NS
HIV	1		1		NS
Colagenopatías	2		2		NS
Neoplasia	3		1		NS
Insuficiencia renal crónica	2		2		NS
Quemados	2		1		NS