TÍTULO: No encuentro el foco, y ahora, ¿qué?

AUTORES: Ainhoa Sanchez Pastor, Eva Higuera Pastor, Diego Amigot Baldero, Laura Aparicio Cordero

INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa es una enfermedad prevalente y grave en todo el mundo a pesar del desarrollo de técnicas diagnósticas y terapéuticas. En la mayoría de los casos, los agentes etiológicos más frecuentes son los cocos grampositivos, con una mayor incidencia en pacientes con enfermedad avanzada, enfermedades cardiacas degenerativas u otras comorbilidades asociadas. El hemocultivo sigue siendo la técnica más utilizada para la orientación diagnóstica inicial y la filiación microbiológica. Sin embargo, se deben considerar otros microorganismos a pesar de hemocultivos negativos cuando persiste una alta sospecha diagnóstica. La endocarditis con hemocultivos negativos presenta un claro desafío para el clínico, por lo que es importante tenerlo en cuenta en el diagnóstico diferencial.

DESCRIPCIÓN

Se trata de un varón de 73 años que ingresa en planta de Medicina Interna para estudio de síndrome constitucional. Como antecedentes médicos destacan hipertensión arterial, dislipemia en tratamiento y un adenocarcinoma prostático tratado mediante radioterapia curativa. En cuanto a su situación basal mantiene buena calidad de vida, con vida activa e independiente. Reside en zona rural con su familia y se dedica profesionalmente a la ganadería de vacas y ovejas.

En la anamnesis inicial describe cuadro de dos meses de evolución de astenia, hiporexia con disminución de la ingesta y pérdida ponderal de 8 kg asociada. Al resto de la anamnesis por aparatos sistemática no se describe ninguna otra sintomatología añadida reseñable. En la valoración inicial el paciente se encuentra hemodinámicamente estable, afebril, destacando a la exploración física ligera hepatomegalia palpable sin otros hallazgos relevantes. Se solicita estudio analítico donde se objetiva una anemia normocítica normocrómica con leve trombocitopenia asociada, sin otras alteraciones. Se amplía el estudio mediante realización de TC toracoabdominal y gastro-colonoscopia, con diagnósticos finales de discreta hepatoesplenomegalia y probable esofagitis candidiásica, sin otros hallazgos significativos. Dados los resultados de las pruebas complementarias y la estabilidad clínica del paciente se decide alta hospitalaria con continuación del estudio de forma ambulatoria.

En este periodo de tiempo – previo a ser valorado en consultas – el paciente ingresa a cargo de Otorrinolaringología por epistaxis secundaria a caída fortuita, precisando de taponamiento nasal posterior. En dicho ingreso el paciente presenta pico febril aislado de 38ºC sin otra sintomatología clínica aparente a excepción del cuadro constitucional persistente. Ante dicha situación se solicita valoración por parte de Medicina Interna, continuando seguimiento conjunto con el servicio quirúrgico y

retomando el estudio previo. Debido al cuadro febril se solicitan hemocultivos en varias ocasiones– con resultados negativos- y se amplía estudio analítico con serologías y estudio de autoinmunidad. Ante la ligera elevación de reactantes analíticos en el contexto traumático y febril se inicia tratamiento empírico con amoxicilina-clavulánico, en asociación con fluconazol tras conocer los resultados histológicos de las biopsias realizadas en el estudio endoscópico previo que confirmaron candidiasis esofágica. En los estudios analíticos solicitados se identifica positividad a títulos bajos para infección aguda por Coxiella burnetti y Bartonella henselae, resultados que se confirman posteriormente en otro estudio con diagnóstico serológico compatible con probable infección aguda por Bartonella henselae, resultado comprobado también mediante la realización de PCR en sangre periférica. La positividad para Coxiella burnetti se comenta con el servicio de Microbiología, interpretándose como reacción cruzada por Bartonella.

En el estudio de autoinmunidad presenta factor reumatoide positivo, VSG elevada, ANA positivos a títulos de 1/160 con patrón moteado y c-ANCA (PR3) positivos, sin ninguna clínica asociada que sugiera enfermedad sistémica.

Ante los hallazgos serológicos, la persistencia del síndrome constitucional y la bicitopenia, se decide iniciar tratamiento empírico con doxiciclina oral, con el diagnóstico provisional de infección por Bartonella henselae etiquetada inicialmente de origen abdominal. Durante el control evolutivo el paciente mantiene febrícula persistente a pesar de la antibioterapia instaurada, sin otros focos infecciosos aparentes y sin cambios a nivel analítico, por lo que solicita ecocardiograma transtorácico que describe doble lesión aórtica con imagen vibrátil sugestiva de vegetación, confirmada posteriormente en el estudio transesofágico.

Se realiza por tanto diagnóstico final de endocarditis infecciosa subaguda sobre válvula aórtica nativa por Bartonella henselae. Se asocia rifampicina al tratamiento previamente instaurado y el paciente se traslada a Cardiología para continuación de tratamiento, seguimiento y valoración quirúrgica valvular.

DISCUSIÓN

La endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos tiene una prevalencia variable a nivel mundial situada entre el 10-30%, porcentaje nada reseñable. Bartonella spp. es un bacilo aeróbico gramnegativo intracelular facultativo que supone una de las causas más frecuentes de endocarditis con cultivos negativos. El diagnóstico de la endocarditis por Bartonella es un claro desafío debido a su curso clínico subagudo y la presencia de síntomas inespecíficos.

En nuestro caso se realiza el diagnóstico de endocarditis infecciosa en base a los criterios de Duke modificados. El primero de los criterios mayores es la confirmación microbiológica, ya que se obtiene tanto una PCR en sangre periférica positiva para Bartonella, como la serología compatible con anticuerpos IgG a títulos altos. Otro criterio mayor es el criterio de imagen, con la demostración de vegetaciones tanto

en la ecografía transtorácica como en la transesofágica. Si bien el diagnóstico se podría haber establecido en base a dichos criterios, también cumplía algunos criterios menores como son la fiebre, positividad de factor reumatoide o la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos.

Cabe destacar que en este caso el paciente presenta c-ANCAs positivos PR3, factor reumatoide y positividad para ANA a títulos 1/160, planteando dudas diagnósticas sobre una posible enfermedad sistémica subyacente. Según la bibliografía revisada, las manifestaciones renales, particularmente la glomerulonefritis, son secuelas comunes de la endocarditis infecciosa, y casi la mitad de todos los pacientes con Bartonella presentan afectación renal. En nuestro caso el paciente presentaba hematuria microscópica y proteinuria en rango no nefrótico, que podría corresponder con dicho diagnóstico.

Otro dato a reseñar en nuestro caso clínico, es que se identificó positividad a títulos bajos para Coxiella. Revisando la literatura, está descrita una reacción cruzada tanto entre diferentes especies de Bartonella, como entre Bartonella y Chlamydia o Coxiella.

CONCLUSIONES

La endocarditis por Bartonella, si bien es una enfermedad poco prevalente a nivel global, es una de las causas más frecuentes de endocarditis con hemocultivos negativos. Por tanto, es importante tenerla en cuenta en el diagnóstico diferencial de cuadros larvados de fiebre sin foco, especialmente con ambiente epidemiológico compatible y sospecha de endocarditis infecciosa. Así mismo, y como hemos podido comprobar en el desarrollo de este caso, es fundamental reseñar la importancia de la asistencia compartida en la práctica clínica diaria para mejorar la continuidad asistencial de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

García-Álvarez L, García-García C, Muñoz P, Fariñas-Álvarez MDC, Cuadra MG, Fernández-Hidalgo N, García-Vázquez E, Moral-Escudero E, Alonso-Socas MDM, García-Rosado D, Hidalgo-Tenorio C, Domínguez F, Goikoetxea-Agirre J, Gainzarain JC, Rodríguez-Esteban MÁ, Bosch-Guerra X, Oteo JA, On Behalf Of Grupo de Apoyo Al Manejo de la Endocarditis Infecciosa En España Games. *Bartonella* Endocarditis in Spain: Case Reports of 21 Cases. Pathogens. 2022 May 10;11(5):561. doi: 10.3390/pathogens11050561. PMID: 35631082; PMCID: PMC9143151.

Ghashghaei R, Thung I, Lin GY, Sell RE. *Bartonella* endocarditis. J Cardiol Cases. 2015 Sep 11;13(1):1-3. doi: 10.1016/j.jccase.2015.08.011. PMID: 30546597; PMCID: PMC6281856.

Raybould JE, Raybould AL, Morales MK, Zaheer M, Lipkowitz MS, Timpone JG, Kumar PN. Bartonella Endocarditis and Pauci-Immune Glomerulonephritis: A Case

Report and Review of the Literature. Infect Dis Clin Pract (Baltim Md). 2016 Sep;24(5):254-260. doi: 10.1097/IPC.0000000000000384. Epub 2016 Mar 1. PMID: 27885316; PMCID: PMC5098464.

Hospital Universitario de Navarra | Nafarroako Ospitale Unibertsitarioa

Sociedad de Medicina Interna Aragón, Navarra, La Rioja y País Vasco

NO ENCUENTRO EL FOCO, Y AHORA, ¿QUÉ?

XXII Reunión de residentes de la Somivran
Pamplona, febrero 2024

Ainhoa Sanchez Pastor
R1 Medicina Interna

ÍNDICE

01

INTRODUCCIÓN

Antecedentes, anamnesis y exploración inicial

02

DESCRIPCIÓN

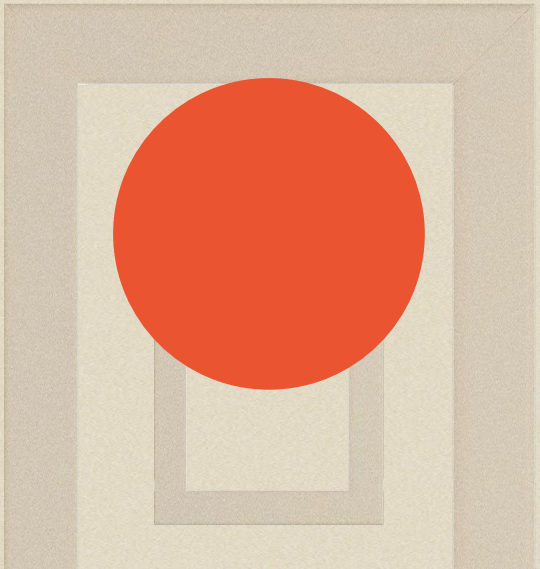
Desarrollo y pruebas complementarias

03

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

04

BASES TEÓRICAS Y CONCLUSIÓN



INTRODUCCIÓN

73 años

ANTECEDENTES

- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Adenocarcinoma prostático
- Zona rural
- Ganadero de vacas y ovejas
- Buena calidad de vida

ANAMNESIS

Síndrome constitucional: astenia, hiporexia y pérdida ponderal 8 kg

2 meses de evolución

EXPLORACIÓN FÍSICA

Ligera hepatomegalia, resto anodina

ABORDAJE INICIAL

ANALÍTICA	Anemia normocítica normocrómica Trombocitopenia
TC TORACOABDOMINAL	Hepatoesplenomegalia
ENDOSCOPIA	Probable esofagitis candidiásica

RESULTADOS SIN HALLAZGOS SIGNIFICATIVOS Y ESTABILIDAD CLÍNICA

ALTA A DOMICILIO PARA ESTUDIO AMBULATORIO

NUEVO INGRESO

INGRESA EN ORL → **FIEBRE 38ºC** → **SEGUIMIENTO CONJUNTO CON MEDICINA INTERNA**

NUEVA VALORACIÓN

- **Exploración y anamnesis:** sin cambios
- **Hemocultivos:** negativos
- **Urocultivo:** negativos
- **PCR virus respiratorios:** negativa
- **RX torax:** sin consolidaciones

TRATAMIENTO →

SIN FOCO APARENTE

TRATAMIENTO EMPÍRICO:

AMOXICILINA-CLAVULÁNICO
+
FLUCONAZOL

CONTINUACIÓN DEL ESTUDIO

AUTOINMUNIDAD	FR +, VSG elevado Hipocomplementemia ANA 1/160 patrón moteado c-ANCA (PR3) +
SEROLOGÍA	**Coxiella burnetii**: títulos bajos: compatible con infección aguda **Bartonella henselae:** IgM 1/20 **IgG 1:1024**

Síndrome constitucional + serología Bartonella

→

Tratamiento con doxiciclina

+

Ecocardiograma transtorácico

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO

Vegetaciones en válvula aórtica

Confirmado con ETE

Endocarditis infecciosa subaguda sobre válvula aórtica nativa por Bartonella henselae

TRATAMIENTO

Doxiciclina + Rifampicina

ENDOCARDITIS POR BARTONELLA: GENERALIDADES

- Endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos: 10-30%
  - Bartonella una de las causas principales → Válvula aórtica
- Bacilo gram negativo intracelular facultativo.
- **Factores de riesgo:**
  - *B. henselae:* contacto con gatos <1 año, pulgas de gato…
  - *B. quintana:* alcohol, personas sin hogar…

ENDOCARDITIS POR BARTONELLA: GENERALIDADES

- **Diagnóstico:**
  - **Serología:** el más utilizado. Contexto clínico adecuado: ↑ VPP
    Umbral?
  - **PCR:** cada vez más relevante.
  - **HC:** microorganismo de difícil cultivo → Avisar en Microbiología
- **Tratamiento**
  - **<u>Quirúrgico:</u>**
    - Mismos criterios que en el resto de endocarditis.
    - Más frecuente precisar cirugía que en endocarditis por otros microorganismos
  - **<u>Antibiótico</u>**
    Datos retrospectivos
    - Preferencia de bactericidas → Aminoglucósidos: **NEFROTÓXICOS**
    - Combinaciones: doxiciclina + rifampicina/gentamicina

A PROPÓSITO DE NUESTRO CASO...

- Diagnóstico por **criterios de Duke modificados**:
  - **Criterios mayores:** criterio de imagen + confirmación microbiológica
  - **Criterios menores:** fiebre + fenómeno inmunológico

PCR

- **¿c-ANCAs?**
  - Correlación habitual con vasculitis ANCA +
  - Diagnóstico diferencial:
    - Endocarditis con cultivo negativo y afectación renal (½ casos EI).
    - Vasculitis ANCA +: afectación renal y cardiaca (arteritis de coronarias o pericarditis, rara vez vegetaciones). OJO! Tratamiento con inmunosupresores!

VIH
Leptospira
EI
→ Falso +
o
Respuesta inmune

- **¿Serología de Coxiella?**
  - Reacción cruzada entre Bartonella y Chlamydia o Coxiella.

CONCLUSIONES

- ✓ La endocarditis por Bartonella es una de las causas más frecuentes de **endocarditis con hemocultivos negativos**.
- ✓ Se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la fiebre sin foco.
  - Importante indagar por **contexto epidemiológico** en anamnesis.
- ✓ **Asistencia compartida:** relevante en la práctica clínica diaria para mejorar la continuidad asistencial de los pacientes.

ESKERRIK ASKO!

BIBLIOGRAFÍA

García-Álvarez L, García-García C, Muñoz P, Fariñas-Álvarez MDC, Cuadra MG, Fernández-Hidalgo N, García-Vázquez E, Moral-Escudero E, Alonso-Socas MDM, García-Rosado D, Hidalgo-Tenorio C, Domínguez F, Goikoetxea-Agirre J, Gainzarain JC, Rodríguez-Esteban MÁ, Bosch-Guerra X, Oteo JA, On Behalf Of Grupo de Apoyo Al Manejo de la Endocarditis Infecciosa En España Games. *Bartonella* Endocarditis in Spain: Case Reports of 21 Cases. Pathogens. 2022 May 10;11(5):561. doi: 10.3390/pathogens11050561. PMID: 35631082; PMCID: PMC9143151.

Ghashghaei R, Thung I, Lin GY, Sell RE. *Bartonella* endocarditis. J Cardiol Cases. 2015 Sep 11;13(1):1-3. doi: 10.1016/j.jccase.2015.08.011. PMID: 30546597; PMCID: PMC6281856.

Raybould JE, Raybould AL, Morales MK, Zaheer M, Lipkowitz MS, Timpone JG, Kumar PN. Bartonella Endocarditis and Pauci-Immune Glomerulonephritis: A Case Report and Review of the Literature. Infect Dis Clin Pract (Baltim Md). 2016 Sep;24(5):254-260. doi: 10.1097/IPC.0000000000000384. Epub 2016 Mar 1. PMID: 27885316; PMCID: PMC5098464.

CRITERIOS DE DUKE MODIFICADOS 2023

Criterios mayores

1. **Criterio microbiológicos**

- Hemocultivos positivos (uno de los siguientes):
  - Microorganismos típicos de EI, aislados en dos o más juegos de hemocultivos separados.
  - Microorganismos atípicos de EI, aislados en tres o más juegos de hemocultivos separados.
- Prueba de laboratorio positiva (uno de los siguientes):
  - Un solo hemocultivo positivo para *Coxiella burnetti* o una concentración de anticuerpo IgGfase 1 >1:800
  - PCR positiva (incluyendo 16s y 18s) para *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.* o *Tropheryma whipplei*.
  - Anticuerpos IgM e IgG contra *Bartonella henselae* o *Bartonella quintana*, con un título de IgG >1:800.

2. **Criterio de imagen**:

- Ecocardiografía y/o TAC cardíaco:
  - Ecocardiografía y/o TAC cardíaca que demuestre vegetación, perforación valvular, aneurisma valvular, absceso, pseudoaneurisma o fístula intracardiaca.
  - Regurgitación valvular nueva (significativamente) en la ecocardiografía, en comparación con imágenes previas; el empeoramiento o cambio de la regurgitación preexistente no es suficiente.
  - Nueva dehiscencia parcial de la válvula protésica (en comparación con imágenes previas).
- Imágenes de PET/TAC 18F-FDG: Actividad metabólica anormal que involucra una válvula nativa o protésica (al menos tres meses después de la implantación), injerto aórtico ascendente (con evidencia concomitante de afectación valvular), cables de dispositivo intracardiaco u otro material protésico.

3. **Criterio quirúrgico**: Evidencia de EI observada por inspección directa durante la cirugía cardíaca, en ausencia de criterios microbiológicos o de imagen mayores.

Criterios menores

1.Predisposición:
- Antecedentes previos de EI.
- Válvula protésica.
- Reparación previa de la válvula.
- Cardiopatía congénita.
- Regurgitación o estenosis más que moderada (de cualquier etiología).
- Dispositivos intracardiacos (CIED).
- Miocardiopatía obstructiva hipertrófica.
- Uso de drogas por vía intravenosa.

2.Fiebre ≥38.0°C

3.Fenómenos vasculares: evidencia clínica o radiográfica de émbolos arteriales, infartos pulmonares sépticos, abscesos cerebrales o esplénicos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway, púrpura purulenta.

4.Fenómenos inmunológicos: factor reumatoide positivo, nódulos de Osler, manchas de Roth o glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos.

5.Evidencia microbiológica que no cumple con criterios mayores
- Hemocultivos positivos para un microorganismo consistente con EI, pero que no cumple con los requisitos para criterios mayores.
- Cultivo positivo o PCR para un organismo consistente con EI a partir de un sitio corporal estéril que no sea tejido cardíaco, prótesis cardíaca o émbolo; o un único hallazgo de una bacteria cutánea por PCR en una válvula o alambre sin evidencia clínica o microbiológica adicional.

6.Imágenes: Actividad metabólica anormal detectada por PET 18F-FDG dentro de los tres meses de la implantación de una válvula protésica, injerto aórtico ascendente (con evidencia concomitante de afectación valvular), cables de dispositivo intracardiaco u otro material protésico.

7.Soplo de nueva aparición (siempre que la ecocardiografía no esté disponible y según opinión de expertos); el empeoramiento o cambio de un murmullo preexistente no es suficiente.