

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y  
MEDICINA FÍSICA**



**TESIS DOCTORAL**

**Aportación de la PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG en la endocarditis  
infecciosa sobre válvula protésica y en dispositivos  
intracardiacos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Ana Jiménez Ballvé**

DIRECTORES

**José Luis Carreras Delgado  
Isidre Vilacosta  
María Jesús Pérez Castejón**

Madrid, 2017

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Radiología y Medicina Física



**APORTACIÓN DE LA PET-TC CON  $^{18}\text{F}$ -FDG EN LA  
ENDOCARDITIS INFECCIOSA SOBRE VÁLVULA  
PROTÉSICA Y EN DISPOSITIVOS INTRACARDIACOS**

Tesis Doctoral

**Ana Jiménez Ballvé**

**Madrid, 2015**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física

Programa de doctorado en Ciencias Biomédicas



**APORTACIÓN DE LA PET-TC CON  $^{18}\text{F}$ -FDG EN LA  
ENDOCARDITIS INFECCIOSA SOBRE VÁLVULA PROTÉSICA  
Y EN DISPOSITIVOS INTRACARDIACOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Ana Jiménez Ballvé**

Bajo la dirección de los doctores

José Luis Carreras Delgado

Isidre Vilacosta

María Jesús Pérez Castejón

**Madrid, 2015**

*A Pedro Jiménez Guerra y Licerio Jiménez Ortega,*

*quienes me han inculcado desde niña su pasión por el trabajo, su amor incondicional a la familia y el buen hacer en la vida.*

DIRECTORES DE TESIS:

**Prof. Dr. D. José Luis Carreras Delgado**

Catedrático de Radiología y Medicina Física (Medicina Nuclear), Facultad de Medicina,  
Universidad Complutense de Madrid

Jefe de Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico San Carlos

Jefe de Servicio de Medicina Nuclear, Hospitales Madrid

**Dr. D. Isidre Vilacosta**

Profesor Asociado de la Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Jefe de sección del Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos

**Dra. Dña. María Jesús Pérez Castejón**

Profesor Asociado de la Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Médico adjunto del Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico San Carlos

## AGRADECIMIENTOS:

Mostrar mi agradecimiento en primer lugar a mis directores de tesis, José Luis Carreras Delgado, Isidre Vilacosta y María Jesús Pérez Castejón, por la oportunidad que me han brindado de realizar este trabajo, llevándome siempre de su mano, llenos de buenos consejos, horas de dedicación y continua supervisión. Sin olvidarme de Cristina Sánchez Enrique, compañera de residencia en Cardiología, quien ha compartido conmigo gran parte del tiempo invertido para que este trabajo llegara a buen puerto y Roberto Delgado Bolton, uno de los impulsores de este estudio que aportó su conocimiento en el desarrollo metodológico del mismo.

Extender mi agradecimiento a todos los componentes del Servicio de Medicina Nuclear, ya que de una forma u otra todos han participado en el desarrollo del mismo. De forma especial a Olatz Salsidua Arroyo, por su enorme disponibilidad, ganas de colaborar y todo el tiempo que me ha dedicado.

Por último, y no menos importante, dar las gracias a mi marido, Marcos, y a mis hijos, María, Pablo y Carmen, por las horas perdidas en familia y su constante apoyo.

ÍNDICE DEL CONTENIDO:

<b>1. RESUMEN</b> .....	1
<b>2. SUMMARY</b> .....	9
<b>3. INTRODUCCIÓN</b> .....	17
<b>3.1</b> Endocarditis infecciosa .....	19
3.1.1. Definición .....	19
3.1.2. Epidemiología .....	20
3.1.3. Clasificación.....	21
3.1.4. Etiología .....	22
3.1.5. Patogenia .....	24
3.1.6. Manifestaciones clínicas .....	25
3.1.7. Diagnóstico .....	28
3.1.8. Ecocardiografía .....	31
3.1.9. Valoración pronóstica inicial .....	33
3.1.10. Tratamiento médico .....	35
3.1.11. Tratamiento quirúrgico .....	36
3.1.12. Complicaciones: cardíacas y embolias sépticas .....	37
<b>3.2</b> Endocarditis infecciosa sobre válvula protésica: peculiaridades .....	41
<b>3.3</b> Endocarditis infecciosa en dispositivos intracardiacos: peculiaridades.....	43
<b>3.4</b> Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada .....	47
3.4.1. Principios básicos .....	47
3.4.2. Corrección de atenuación.....	50
<b>3.5</b> Flúordesoxiglucosa marcada con Fluor <sup>18</sup> .....	54
3.5.1. Generalidades y vía metabólica .....	54

3.5.2. Cuantificación .....	56
3.5.3. Captaciones fisiológicas.....	59
3.5.4. Principales Indicaciones .....	62
3.6 Utilidad de la PET-TC con <sup>18</sup> F-FDG en patología inflamatoria-infecciosa.....	64
<b>4. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO .....</b>	<b>67</b>
<b>5. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS .....</b>	<b>73</b>
5.1 Hipótesis de trabajo.....	75
5.2 Objetivos .....	76
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>79</b>
6.1 Población a estudio .....	81
6.2 Criterios de Inclusión .....	82
6.3 Criterios de Exclusión .....	83
6.4 Criterios clínicos de endocarditis infecciosa.....	83
6.5 Ecocardiografía .....	85
6.6 Protocolo de actuación clínica .....	86
6.7 Criterios por imagen PET de endocarditis infecciosa.....	88
6.8 Diagnóstico definitivo de endocarditis infecciosa .....	92
6.9 Criterios por imagen PET-TC de embolias sépticas extracardiacas .....	92
6.10 Preparación del paciente .....	94
6.11 Protocolo del estudio.....	97
6.12 Dosimetría.....	101
6.13 Variables recogidas .....	102
6.13.1. Variables clinicopatológicas .....	102
6.13.2. Variables de la imagen PET-TC .....	105
<b>7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>109</b>

---

<b>8. RESULTADOS</b> .....	113
<b>8.1</b> Características epidemiológicas y microbiológicas .....	115
<b>8.2</b> Localización de la endocarditis infecciosa.....	117
<b>8.3</b> Características ecocardiográficas .....	119
<b>8.4</b> Características terapéuticas .....	122
<b>8.5</b> Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento antibiótico y la PET-TC .....	124
<b>8.6</b> Tiempo transcurrido desde la implantación quirúrgica del dispositivo hasta la PET-TC .....	125
<b>8.7</b> Número de focos estudiados por paciente.....	126
<b>8.8</b> Clasificación inicial de la endocarditis infecciosa según criterios de Duke modificados .....	126
<b>8.9</b> Diagnóstico final de endocarditis infecciosa.....	127
<b>8.10</b> Características del estudio PET-TC .....	127
<b>8.11</b> Análisis cualitativo de la imagen PET corregida .....	128
<b>8.12</b> Análisis cualitativo de la imagen PET corregida que persiste en la imagen sin corregir .....	129
<b>8.13</b> Análisis semicuantitativo de la imagen PET corregida que persisten en la imagen sin corregir .....	130
<b>8.14</b> Análisis cualitativo de la imagen PET no corregida .....	132
<b>8.15</b> Clasificación de la endocarditis infecciosa según hallazgos de la PET-TC.....	134
<b>8.16</b> Correlación entre la sospecha diagnóstica inicial por criterios modificados de Duke y por criterios de PET.....	136
<b>8.17</b> Valor añadido de la PET-TC como criterio de Duke.....	138
<b>8.18</b> Correlación entre las técnicas de imagen: ecocardiografía y PET-TC .....	139
<b>8.19</b> Diagnóstico de embolias sépticas en la PET-TC .....	141

<b>8.20</b>	Hallazgos incidentales en la PET-TC sugestivos de patología tumoral.....	144
<b>8.21</b>	Otros hallazgos encontrados en la PET-TC .....	146
<b>9. DISCUSIÓN</b>	.....	151
<b>9.1</b>	Introducción .....	153
<b>9.2</b>	Características epidemiológicas y microbiológicas .....	155
<b>9.3</b>	Localización de la endocarditis infecciosa.....	157
<b>9.4</b>	Características ecocardiográficas .....	160
<b>9.5</b>	Características terapéuticas .....	162
<b>9.6</b>	Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento antibiótico y la PET-TC .....	163
<b>9.7</b>	Tiempo transcurrido desde la implantación quirúrgica del dispositivo hasta la PET-TC .....	165
<b>9.8</b>	Número de focos estudiados por paciente.....	166
<b>9.9</b>	Clasificación inicial de la endocarditis infecciosa según criterios de Duke modificados .....	167
<b>9.10</b>	Diagnóstico final de la endocarditis infecciosa.....	169
<b>9.11</b>	Características del estudio PET-TC .....	170
<b>9.12</b>	Análisis cualitativo de la imagen PET corregida .....	175
<b>9.13</b>	Análisis cualitativo de la imagen PET corregida que persiste en la imagen sin corregir .....	177
<b>9.14</b>	Análisis semicuantitativo de la imagen PET corregida que persiste en la imagen sin corregir.....	178
<b>9.15</b>	Análisis cualitativo de la imagen PET no corregida .....	182
<b>9.16</b>	Clasificación de la endocarditis infecciosa según hallazgos de la PET-TC.....	183
<b>9.17</b>	Correlación entre la sospecha diagnóstica inicial por criterios de Duke modificados y por criterios de PET.....	185

<b>9.18</b> Correlación entre las técnicas de imagen: ecocardiografía y PET-TC .....	186
<b>9.19</b> Valor añadido de la PET-TC como criterio de Duke .....	188
<b>9.20</b> Diagnóstico de embolias sépticas en la PET-TC .....	189
<b>9.21</b> Hallazgos incidentales en la PET-TC sugestivos de patología tumoral.....	191
<b>9.22</b> Otros hallazgos encontrados en la PET-TC .....	192
<b>10. LIMITACIONES</b> .....	193
<b>11. CONCLUSIONES</b> .....	197
<b>12. ANEXOS</b> .....	203
<b>I.</b> Cuestionario de recogida de datos clínicopatológicos.....	205
<b>II.</b> Cuestionario de recogida de datos de la imagen PET-TC .....	206
<b>III.</b> Hoja de consentimiento informado para la realización de un estudio PET-TC en indicación no contemplada en la ficha técnica de $^{18}\text{F}$ -FDG (uso compasivo) .....	208
<b>IV.</b> Hoja de consentimiento informado para la realización de un PET-TC con $^{18}\text{F}$ -FDG con la administración de contraste yodado intravenoso.....	209
<b>V.</b> Características técnicas del equipo PET-TC y protocolo básico de adquisición de un estudio con $^{18}\text{F}$ -FDG .....	211
<b>13. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	215

#### ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1. Criterios clínicos de Duke modificados .....	29
Tabla 2. Clasificación de la EI según criterios clínicos y patológicos.....	30
Tabla 3. Microorganismos aislados en la muestra .....	116
Tabla 4. Resultados de la PET-TC en las EI <i>definitivas</i> y <i>posibles</i> por criterios clínicos de Duke .....	136

Tabla 5. Resultados de los criterios DUKE+PET y correlación con los criterios de Duke .....	140
Tabla 6. Características de los pacientes con embolias.....	143

ÍNDICE DE GRÁFICOS:

Gráfico 1. Distribución por edades de la muestra .....	115
Gráfico 2. Características de los implantes metálicos analizados.....	118
Gráfico 3. Comparación entre el primer ETE y la PET-TC respecto al diagnóstico final .....	121
Gráfico 4. Captación en la ROI en comparación con la presente en áreas fisiológicas de referencia: parénquima hepático y pool vascular mediastínico.....	131
Gráfico 5. Relación del SUVmax en los focos a estudio .....	132
Gráfico 6. Distribución de las embolias de la muestra.....	142

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1. Esquema de equipo multimodalidad PET-TC .....	50
Figura 2. Imagen PET corregida y sin corrección de atenuación .....	51
Figura 3. Artefacto por hipercorrección en prótesis de cadera derecha.....	53
Figura 4. Vía metabólica de la glucosa y de la FDG .....	56
Figura 5. Distribución fisiológica de la FDG.....	59
Figura 6. Diferentes patrones de captación cardiaca.....	62
Figura 7. Valoración cualitativa de la imagen PET NC.....	90
Figura 8. Cálculo de la ROI sobre la captación fisiológica en la aorta ascendente .....	90

---

Figura 9. Cálculo de la ROI sobre la captación fisiológica en el parénquima hepático .....	91
Figura 10. Influencia de la adecuada preparación previa sobre la captación miocárdica fisiológica .....	94
Figura 11. Influencia de la heparina sobre la captación miocárdica fisiológica .....	95
Figura 12. Sala de adquisición PET-TC.....	97
Figura 13. Equipo PET-TC <i>Biograph 6</i> .....	98
Figura 14. Cronograma de la exploración PET-TC dentro del Servicio de Medicina Nuclear .....	100
Figura 15. Desglose de la radiación absorbida en un estudio PET-TC.....	102
Figura 16. Distribución de la muestra según localización de la EI.....	118
Figura 17. Estudio PET-TC con captación patológica en la prótesis aórtica y en el tubo valvulado aórtico.....	123
Figura 18. Estudio PET-TC sugestivo de endocarditis infecciosa en prótesis aórtica....	135
Figura 19. Embolias sépticas.....	144
Figura 20. Estudio PET-TC que descarta endocarditis infecciosa sobre el DIC, con hallazgo incidental de endocarditis de válvula mitral nativa .....	147

**ABREVIATURAS:**

<b><sup>18</sup>F</b>	Flúor 18
<b>FDG</b>	Flúordesoxiglucosa
<b><sup>18</sup>F-FDG</b>	Flúordesoxiglucosa marcada con Fluor <sup>18</sup>
<b>GLUT</b>	Transportadores de membrana para la glucosa
<b>PET-TC</b>	Tomografía por emisión de positrones – Tomografía computarizada

<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>PET C</b>	Imagen PET Corregida
<b>PET NC</b>	Imagen PET No Corregida
<b>NC</b>	No corregida
<b>SUV</b>	Standardized Uptake Value
<b>MIP</b>	Proyección de Máxima Intensidad
<b>ROI</b>	Región de interés
<b>TC</b>	Tomografía Computarizada
<b>RM</b>	Resonancia Magnética
<b>ETT</b>	Ecocardiograma transtorácico
<b>ETE</b>	Ecocardiograma transesofágico
<b>1º ETE</b>	Primera valoración ecocardiográfica
<b>EI</b>	Endocarditis infecciosa
<b>VP</b>	Válvula protésica
<b>PA</b>	Prótesis aórtica
<b>PM</b>	Prótesis mitral
<b>PT</b>	Prótesis tricúspide
<b>PP</b>	Prótesis pulmonar
<b>Pm</b>	Prótesis mecánica
<b>Pb</b>	Prótesis biológica
<b>DIC</b>	Dispositivo intracardiaco
<b>EIVP</b>	Endocarditis infecciosa sobre válvula protésica
<b>EIDIC</b>	Endocarditis infecciosa sobre dispositivo intracardiaco
<b>HC</b>	Hemocultivos
<b>IC</b>	Insuficiencia cardiaca

<b>ES</b>	Embolia séptica
<b>UI</b>	Unidades intravenosas
<b>S</b>	Sensibilidad
<b>E</b>	Especificidad
<b>VPP</b>	Valor Predictivo Positivo
<b>VPN</b>	Valor Predictivo Negativo
<b>AG</b>	Acuerdo Global
<i>p</i>	percentil
<b>ABC</b>	Área bajo la curva

## **1. RESUMEN**



## Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad que se conoce desde hace siglos pero a día de hoy sigue siendo un reto diagnóstico para los médicos, quienes diariamente se enfrentan a ella planteándose muchas cuestiones aún sin resolver. Tanto es así, que ni la incidencia ni la mortalidad de la enfermedad han disminuido en los últimos 30 años y a pesar de los grandes avances conseguidos en su diagnóstico y tratamiento sigue siendo una enfermedad con mal pronóstico y elevada mortalidad.

El diagnóstico precoz de la enfermedad y la instauración temprana de un tratamiento antibiótico correcto, además de una cirugía precoz, en los casos necesarios, pueden mejorar su pronóstico y disminuir la mortalidad.

En los últimos años, ha aumentado la incidencia de la EI sobre válvula protésica (EIVP) y en los dispositivos intracardiacos (EIDIC). Además es en estas situaciones donde la ecocardiografía presenta mayores limitaciones, con menor sensibilidad y especificidad en su diagnóstico. Por este motivo, nuevas herramientas en el campo de la imagen como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) o la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC), intentan contribuir en la valoración de esta enfermedad. Actualmente, estos métodos de imagen están en el punto de mira siendo contemplados por los clínicos como posibles armas diagnósticas en un futuro próximo. No obstante, es necesario realizar estudios con rigor científico para evaluar en profundidad su utilidad, antes de su aprobación para la práctica clínica diaria.

### Objetivo

Recientemente, han aparecido numerosas referencias bibliográficas que estudian la aportación de la PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG en el diagnóstico de EI sobre válvulas nativas, válvulas protésicas (VP) y dispositivos intracardiacos (DIC). Hasta el momento, los resultados obtenidos con esta técnica de imagen han sido muy dispares, sin existir aún un consenso basado en criterios uniformes para la interpretación de las imágenes morfofuncionales proporcionadas por este equipo multimodalidad.

Por estos motivos, el objetivo de esta tesis doctoral ha sido conocer la utilidad y aportación que puede tener la PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG como una nueva técnica de imagen, para el diagnóstico de esta enfermedad y de sus complicaciones extracardiacas; centrando el interés del trabajo en las VP y DIC, circunstancias especiales donde otros métodos de imagen como la ecocardiografía, considerada la técnica de imagen *gold standard*, parecen tener limitaciones diagnósticas.

### Material y métodos

Estudio no randomizado ni aleatorizado, descriptivo y transversal, en el cual han sido incluidos de forma prospectiva desde noviembre del 2012 hasta enero del 2015 todos los pacientes con sospecha de EI por criterios clínicos de Duke modificados, clasificándolas como EI *definitiva* o *posible*, siempre que la enfermedad asentara sobre VP y/o DIC. A todos los pacientes se les realizó una PET-TC en el momento del diagnóstico, valorándose cada foco a estudio (VP y DIC) de forma independiente en caso de ser portador de diferentes dispositivos.

Los resultados de ambas técnicas de imagen, ecocardiografía y PET-TC, fueron comparadas con los criterios patológicos de Duke, y en su defecto por no ser candidato a tratamiento quirúrgico, con el diagnóstico realizado por el equipo experto tras cuatro meses de seguimiento desde el episodio agudo de la enfermedad.

Para poder comparar la capacidad que tienen los dos métodos de imagen (ecocardiografía frente a la PET-TC) en el diagnóstico precoz, se hizo distinción entre la primera valoración ecocardiográfica (1º ETE) y el criterio ecocardiográfico teniendo en cuenta todas las pruebas de ecocardiograma realizadas a cada paciente.

### Resultados

Se analizaron 62 focos con sospecha de EI, incluyendo 42 VP y 20 DIC, en un total de 41 pacientes. La sospecha clínica inicial según criterios de Duke modificados clasificó las EI como 28 *definitivas* y 34 *posibles*. En el 52% (32 focos) de la muestra el diagnóstico final fue de EI; de estos se obtuvo confirmación anatomopatológica y/o cultivo de la pieza quirúrgica en un 63% (20 focos).

La PET-TC para la valoración de la EIVP y EIDIC, obtuvo una sensibilidad (S) del 100%, superior a la alcanzada con el criterio ecocardiográfico (S del 75%) y marcadamente superior a la conseguida mediante la valoración inicial por el 1º ETE, donde la S fue del 55%. De esta forma, gracias a la PET-TC fue posible adelantar el diagnóstico o por el contrario descartarlo con precisión diagnóstica.

Al comparar los criterios clínicos de Duke modificados con la PET-TC, se observó una mayor sensibilidad para la PET-TC (100% vs 84%), frente a una mayor especificidad de los criterios de Duke (97% vs 73%); ambas con diferencias

estadísticamente significativas y áreas bajo la curva muy similares, sin diferencias estadísticamente significativas.

En el caso específico de las EIDIC se observó un área bajo la curva de la PET-TC ligeramente superior a la de los criterios de Duke, si bien estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas.

El criterio óptimo por imagen PET para una correcta interpretación de estos estudios, fue el que catalogó la imagen como positiva para EI cuando se evidenció captación del radiotrazador en el foco a estudio (VP y/o DIC) y además dicha captación persistió en la misma localización en la imagen PET no corregida, siendo posible diferenciarla de la captación en el tejido adyacente. Así, la PET-TC obtuvo una S del 88%, una E del 80%, un VPN del 86%, un VPP del 82%; con una precisión diagnóstica del 84%.

Además con un mismo tiempo de exploración el estudio PET-TC resultó útil para valorar captaciones patológicas extracardiacas sugestivas de embolias sépticas, presentes en el 29% de los pacientes. La localización más frecuente de las embolias fue el bazo, seguida del parénquima pulmonar y la columna vertebral, teniendo estas dos últimas un mayor impacto clínico. De forma más esporádica las embolias se localizaron en el parénquima hepático y renal.

## Conclusiones

Hasta lo que conocemos, es la primera vez que un estudio realiza un análisis tan minucioso del método óptimo para la interpretación de las imágenes PET-TC, con utilidad en la valoración de la endocarditis infecciosa cuando asienta en una válvula

protésica o dispositivo intracardiaco. Las conclusiones principales que derivan de este trabajo son:

✓ La PET-TC es una técnica de imagen útil para valorar la endocarditis infecciosa que asienta sobre prótesis cardiaca y dispositivos intracardiacos, con una óptima sensibilidad y buena especificidad, pudiendo anticipar el diagnóstico cuando la exploración ecocardiográfica inicial resulta negativa o no concluyente.

✓ En los pacientes de riesgo elevado por ser portadores de varios implantes, la exploración PET-TC resulta de gran utilidad para valorar la extensión de la enfermedad.

✓ Para clasificar un estudio PET-TC como positivo de endocarditis infecciosa, debe ser considerado como criterio patológico por imagen a cualquier captación del radiotrazador en la imagen PET en el foco sospechoso de infección, con persistencia de ésta en la imagen PET no corregida pudiéndose diferenciar de la captación presente en el tejido circundante. Por tanto el uso de la imagen sin corrección de atenuación debe ser obligatoria en pro de aumentar la especificidad del estudio.

✓ No existe un punto de corte fijo de SUVmax que discrimine con precisión entre la existencia o ausencia de endocarditis, no resultando útil su valoración aislada sin tener en cuenta otros hallazgos de la imagen.

✓ La inclusión del cuerpo completo en esta prueba permite detectar embolias sépticas a distancia en tres de cada diez pacientes y poder objetivar enfermedad oncológica subyacente.



## **2. SUMMARY**



## Introduction

Although infective endocarditis (IE) has been known for centuries, the disease remains today a diagnostic challenge for physicians, who still face many unresolved issues when dealing with it on a daily basis. So much so, that neither the incidence nor the death rate of the disease have declined over the last 30 years. In spite of the great advances in its diagnosis and treatment, the disease still has a poor prognosis and a high mortality rate.

Only the early diagnosis of the disease, together with the early administration of appropriate antibiotic treatment and adequate surgical indication may improve its prognosis and reduce its mortality rate.

The incidence of prosthetic valve infective endocarditis and that of intracardiac devices has increased in recent years. Moreover, it is in these scenarios that echocardiography has major limitations, presenting lower sensitivity and specificity diagnostic values. Consequently, new imaging tools such as Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI) or Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) are trying to contribute to assess the disease. Currently in the spotlight, these imaging methods are being referred to by clinicians as potential diagnostic tools for the near future. Nevertheless, scientifically rigorous studies need to be conducted in order to further evaluate their usefulness, before approving them for use in daily clinical practice.

### Aim

Numerous references have recently been published on the study the  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT contribution to the diagnosis of IE on native valves, prosthetic valves and intracardiac devices. So far, results obtained with this imaging technique have been highly diverse. Consensus is yet to emerge on the uniform criteria to interpret morphological and functional imaging provided by this multimodal equipment.

On these grounds, the aim of this doctoral thesis was to determine the potential usefulness and contribution of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT as a new imaging technique to diagnose this disease and its associated extracardiac complications. The main focus of the study were prosthetic valves and intracardiac devices where, due to their particular condition, other imaging methods such as echocardiography, recognized as the gold standard imaging technique, appear to have diagnostic limitations.

### Material and methods

Descriptive and cross-sectional non-randomized or random study, prospectively including, from November 2012 to January 2015, all patients with suspected IE according to the modified Duke criteria. IE was classified as *definite* or *possible*, whenever it affected prosthetic valves and/or intracardiac devices. All patients underwent PET-CT scans at diagnosis, each focus of study being independently assessed in case of patients with several devices.

Results of both imaging techniques, echocardiography and PET-CT, were compared with Duke pathological criteria. In their absence, and not being candidate for

surgical treatment, they were compared with the diagnosis made by the expert team after a four-month follow-up from the acute episode of the disease.

In order to be able to compare the ability of the two imaging methods (echocardiography vs PET-CT) to make an early diagnosis, a distinction was drawn between the first echocardiographic assessment and echocardiographic criteria, taking into account all echocardiogram tests performed on each patient.

## Results

62 suspected IE cases were analyzed in 41 patients, including 42 prosthetic valves and 20 intracardiac devices. According to the modified Duke criteria, the initial clinical suspicion classified the IE as 28 *definite* and 34 *possible*. 52% of the sample (32 cases) was diagnosed of IE and pathological confirmation and/or a positive blood culture was found in 63% of them (20 cases).

Sensitivity (S) resulting from the IE assessment by PET-CT scans was of 100%, higher than the one achieved by echocardiographic criteria (S of 75%) and significantly above that achieved during the initial assessment by the first transesophageal echocardiogram, with S of 55%. Consequently, thanks to the PET-CT, an accurate diagnosis could be established in advance or otherwise refused.

When comparing the modified Duke criteria with the PET-CT scan, a higher sensitivity for PET-CT was observed (100% vs 84%) compared with a greater specificity for the Duke criteria (97% vs 73%). They reported statistically significant differences, although both parameters showed very similar areas under the curve, presenting no statistically significant differences.

Regarding the specific case of endocarditis of intracardiac devices, an area under the PET-CT curve was observed to be slightly higher than that of the Duke criteria, although these differences were not statistically significant either.

In pursuit of a correct interpretation of these studies, the optimal criteria for PET imaging were those categorizing the image as IE positive when radiotracer uptake was observed in the PET image of the focus of study and such uptake also persisted in the same location in the uncorrected PET image, making it possible to distinguish it from the surrounding tissue uptake. As a result, PET-CT scans had a sensitivity of 88%, a specificity of 80%, a negative predictive value of 86% and a positive predictive value of 82%. Diagnostic accuracy was of 84%.

Additionally, during the same scanning times, PET-CT imaging was useful to assess extracardiac pathological uptakes suggesting septic embolic events, which were present in 29% of patients. The most common localizations of embolism were the spleen, followed by lung parenchyma and the spine, the latter two presenting major clinical impact. More sporadically, emboli were found in liver and kidney parenchyma.

## Conclusions

As far as we know, this is the first study to have thoroughly analyzed the optimal method for interpreting PET-CT imaging, being useful to assess infectious endocarditis affecting prosthetic valves or intracardiac devices. The conclusions drawn from this work are the following:

- ✓ PET-CT is a useful imaging technique to assess infectious endocarditis

affecting prosthetic valves and intracardiac devices, presenting optimal sensitivity and good specificity.

✓ In cases of high risk of infectious endocarditis with negative or inconclusive initial echocardiographic examination, PET-CT imaging is able to anticipate the diagnosis in most cases (with a 83% success rate). The resulting early diagnosis obtained by functional imaging can therefore influence the therapeutic management.

✓ Diagnostically speaking, this imaging test has proven to be more cost-effective with infectious endocarditis of intracardiac devices and when there exists clinical suspicion of *possible* IE.

✓ PET-CT findings were always in accordance with those deriving from surgery, resulting in a new imaging technique of high diagnostic accuracy in the field of infectious endocarditis.

✓ In high-risk patients having received several implants, PET-CT scan has proven to be useful to assess the extent of the disease, independently identifying which implants are infected.

✓ The administration of prolonged antibiotic treatment prior to exploration and the recent implantation of the device do not advise against the study, as they do not interfere with the correct assessment of the image.

✓ In order to classify a PET-CT study as IE positive, any radiotracer uptake on the PET image at the suspected focus of infection (regardless of the intensity, distribution and extent of the image) should be considered a pathological criterion. The uptake must remain in the uncorrected PET image and be differentiated (with varying degrees of difficulty) from that of the surrounding tissue. Therefore the use of the image without attenuation correction should be mandatory so as to increase the specificity of the study.

## Summary

---

✓ The uncorrected PET image will not be deemed necessary as long as the focus of study displays a maximum standardised uptake value (SUVmax) exceeding twice the physiological hepatic uptake.

✓ While higher values of SUVmax most often relate to the presence of infection, there exists no fixed SUVmax cut-off point accurately distinguishing between the presence or absence of endocarditis. Without taking into account other image findings, its isolated assessment does not turn out to be helpful.

✓ Performing a full-body scan can detect septic emboli in three out of ten patients. Therapeutic implications may therefore follow.

✓ Since this imaging technique has not proved to be useful to diagnose brain complications, the brain can be left out of the study.

✓ Thanks to PET-CT scans, underlying oncological diseases -whether incidental or not- can be detected. Despite their low incidence (15%), results have great clinical impact.

### **3. INTRODUCCIÓN**



### 3.1 ENDOCARDITIS INFECCIOSA

#### 3.1.1. DEFINICIÓN

La EI es una enfermedad desencadenada por la proliferación de microorganismos en el endotelio cardíaco. Éstos circulan por el torrente sanguíneo accediendo a las cavidades cardíacas donde comienza el proceso inflamatorio con formación de vegetaciones, siendo éstas las lesiones características de la EI. La vegetación o verruga está constituida por una masa de plaquetas, fibrina, microcolonias y algunas células inflamatorias, presentando una escasa vascularización. Esto conlleva implicaciones terapéuticas al ser necesarias altas dosis de antibiótico para que el tratamiento sea eficaz<sup>1</sup>.

La infección se localiza predominantemente en las válvulas cardíacas, tanto en las nativas como en las prótesis, pudiendo afectar también a los DIC. Aunque de forma menos frecuente, también puede asentar sobre zonas dañadas de endocardio mural<sup>1</sup>.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez a mediados de 1700 por Morgagni y se estableció su origen infeccioso a mediados de 1800 cuando Rokitansky identificó microorganismos en vegetaciones sobre territorios embólicos. Posteriormente, Winge en 1869 detectó cocos en lesiones de pacientes con endocarditis. En 1885, fue William Osler quien se refirió a esta enfermedad como *Endocarditis Maligna* ampliando el conocimiento de la misma con datos clínicos y patológicos. No obstante, hasta la introducción de la era del antibiótico no fue conocido el verdadero tratamiento eficaz para esta patología. Se utilizaron por primera vez las sulfonilureas en 1937 que, si bien

tuvieron un papel escaso en la tasa de curación de la enfermedad, abrieron una puerta al entendimiento sobre la importancia que tenían los agentes infecciosos en el manejo terapéutico específico. Años más tarde, en 1944 con la introducción de la penicilina fue la primera vez que se utilizó un tratamiento antibiótico eficaz para esta enfermedad<sup>2</sup>.

### **3.1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

El perfil epidemiológico ha cambiado en las últimas décadas, sobre todo en los países industrializados, con la erradicación de la fiebre reumática, el aumento considerable de la cardiopatía degenerativa y de la cirugía de sustitución valvular<sup>3</sup>.

Hace años, el perfil de paciente con enfermedad era un adulto joven con enfermedad valvular mayoritariamente reumática; ahora sin embargo, afecta a pacientes de edad avanzada que en muchas ocasiones presentan una EI a consecuencia de procedimientos sanitarios, tanto en pacientes sin enfermedad valvular previa como en portadores de VP<sup>4</sup>. Así, actualmente los casos de EI de origen nosocomial presentan una frecuencia del 10-15% de todos los pacientes atendidos en un hospital por este motivo<sup>5</sup>, presentando además una mayor comorbilidad asociada en comparación con aquellos que adquieren la enfermedad en la comunidad.

En los países en vías de desarrollo, la mayoría de los casos continúan asentándose en pacientes con enfermedad valvular reumática.

Por otro lado, la cirugía de sustitución valvular es actualmente un procedimiento habitual y, a pesar de la profilaxis antibiótica, la incidencia de endocarditis se encuentra alrededor del 2%<sup>6</sup>.

La incidencia de EI es muy variable entre los diferentes países, siendo de 3 – 10 episodios/100.000 personas-año<sup>7,8</sup>. Existe un pico en pacientes con edades comprendidas entre 70 y 80 años de 14,5 episodios/100.000 personas-año. En España, la incidencia estimada es de 500 a 2400 casos anuales.

Esta incidencia es mayor en hombres que en mujeres, siendo la proporción según el sexo de 1,5-3:1 a favor de los varones<sup>9</sup>.

Entre los pacientes con enfermedad valvular conocida, la frecuencia de padecer una EI es del 3,2%<sup>10</sup>.

### 3.1.3. CLASIFICACIÓN

La EI se puede clasificar de diversas formas según que parámetros sean considerados. Así se clasifica en *aguda* o *subaguda* según la evolución temporal de la enfermedad; en *derecha* o *izquierda* según la localización de la infección; y dependiendo del lugar donde se origine la infección en *adquirida en la comunidad*, *asociada a la asistencia sanitaria (nosocomial o no)* o *en adictos a drogas por vía parenteral*. Al diferenciar entre los tipos de EI, también es importante dejar constancia sobre la presencia o ausencia de material protésico valvular y de material extraño intracardiaco, clasificándose así como EI *sobre válvula nativa*, *válvula protésica* o *relaciona con dispositivos* (cuando la EI se desarrolla sobre los electrodos del marcapasos o desfibrilador, independientemente de que exista o no infección asociada a nivel valvular)<sup>1,4</sup>.

Otra clasificación es la que divide la enfermedad en *activa*, *recurrente* o *reinfección*. Se entiende por *activa* cuando el paciente se encuentra en tratamiento antibiótico o presenta fiebre persistente, cultivos positivos o evidencia de patología inflamatoria activa en la cirugía o en el análisis histopatológico. La EI *recurrente* se define como un segundo episodio de EI causado por el mismo microorganismo en un espacio de tiempo inferior a seis meses desde el primer episodio y la *reinfección* cuando la infección está causada por un agente microbiológico diferente o aparece como un episodio repetido del mismo agente con un lapso de tiempo superior a seis meses<sup>11</sup>.

### 3.1.4. ETIOLOGÍA

Se han descrito EI causadas por multitud de microorganismos, no obstante son las bacterias los agentes etiológicos más frecuentes, seguidas de los hongos. Actualmente, los gérmenes aislados con más frecuencia son los estafilococos, tanto *staphylococcus aureus* como coagulasa negativo<sup>12,13</sup>, seguidos de los estreptococos y enterococos, constituyendo el 80-90% de los cultivos positivos.

Los microorganismos varían según los tipos de EI, en parte debido a las distintas puertas de entrada.

La cavidad oral es la principal puerta de entrada de los *streptococcus viridans* (forma un grupo variado donde se incluyen especies como *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans* y *Gemella morbillorum*).

Las vías respiratorias superiores sirven de puerta de entrada a los bacilos gram negativos del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*), causantes del 5 – 10% de las EI. Todos los anteriormente

mencionados son agentes etiológicos típicos de la EI sobre válvula nativa adquirida en la comunidad.

En el caso de los estafilococos el vehículo de entrada es la piel, siendo el *staphylococcus aureus* el que con mayor frecuencia asienta sobre válvula nativa y también sobre VP.

Los estreptococos del grupo D (*streptococcus bovis* y *streptococcus equinus*) proceden del tracto gastrointestinal, mientras que los enterococos (*enterococcus faecalis*, *enterococcus faecium* y *enterococcus durans*) se relacionan con el tracto genitourinario.

En el grupo de pacientes con lesiones ulcerativas en el colon secundarias a carcinoma o a enfermedad inflamatoria intestinal, es el *streptococcus bovis* un agente muy frecuente productor de EI<sup>14,15</sup>.

Los neumococos y estreptococos beta-hemolíticos (*streptococcus agalactiae*), son especialmente frecuentes en inmunodeprimidos.

En el caso de las EI nosocomiales sobre válvula nativa, en muchas ocasiones la enfermedad se debe a una bacteriemia originada en los catéteres intravasculares, y en menor frecuencia el origen se encuentra en infecciones de heridas o de las vías urinarias.

Cuando nos centramos en las VP, si aún no ha transcurrido un año de la cirugía los agentes etiológicos más frecuentes son el *staphylococcus aureus* y *staphylococcus* coagulasa negativo (*staphylococcus epidermidis*), seguidos de bacilos gram negativos y hongos. Una vez transcurridos más de 12 meses, las puertas de entrada son equiparables a las de la EI sobre válvulas nativas adquiridas en la comunidad<sup>16,17</sup>.

En el caso de consumidores de drogas por vía parenteral, la válvula que con mayor frecuencia se afecta es la tricúspide y el agente causal es el *staphylococcus aureus*, siendo muchas veces cepas resistentes a la meticilina.

Entre el 3 y el 31% de los casos no se consigue aislar microorganismo en los hemocultivos (HC)<sup>7</sup>, siendo muchas veces secundario a un tratamiento antibiótico previo. En el resto de casos se debe a microorganismos de crecimiento exigente, como los estreptococos nutricionalmente variantes, bacilos gram negativos del grupo HACEK, *Brucella*, *Bartonella*, *Clamidia*, *Coxiella burnetti* y *Tropheryma whippelli*<sup>1,3</sup>. También pueden aislarse *Mycoplasma* y *Legionella*, aunque estos casos son raros. Otras causas poco frecuentes son microorganismos gram positivos y negativos como *Corinebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacilos*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Bacillos spp*<sup>11</sup>.

La infección por fúngicos representa menos del 1%, destacando la *Candida spp*<sup>18</sup> y el *Aspergillus spp*, afectando frecuentemente a adictos a drogas por vía parenteral y a pacientes inmunodeprimidos, presentando una elevada mortalidad<sup>19</sup>.

### 3.1.5. PATOGENIA

El endotelio sano que recubre las válvulas es resistente a la colonización e infección por los microorganismos circulantes. Cuando se produce una alteración mecánica del endotelio el proceso de curación del mismo implica una exposición de las proteínas de la matriz extracelular subyacente (colágeno, fibronectina, laminina y vitronectina). Todas estas proteínas son reconocidas por la membrana plaquetaria, induciendo el fenómeno de activación y provocando la adhesión y agregación de las

plaquetas, formándose así un depósito de fibrina y plaquetas. Esta inflamación trombótica estéril no bacteriana del endotelio es la que facilita y favorece la adhesión de bacterias y la infección. De esta forma, tanto las lesiones mecánicas como inflamatorias a nivel tisular facilitan la adherencia de los microorganismos al endotelio durante bacteriemias transitorias.

Además, la inflamación local induce la sobreexpresión de  $\beta 1$  integrinas por las células endoteliales. Las integrinas son proteínas transmembrana a través de las cuales se va a unir la fibronectina circulante a la superficie endotelial. Hay patógenos de la EI, como el *staphylococcus aureus*, que poseen en su superficie proteínas de unión a la fibronectina, de tal modo que se proporciona una superficie adhesiva para la circulación de estos gérmenes. Una vez que el germen es adherido, se internaliza dentro de la célula del endotelio valvular, donde podrá permanecer o multiplicarse y expandirse al resto de órganos, provocando como consecuencia embolias sépticas a distancia<sup>4,20</sup>.

### **3.1.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Las manifestaciones clínicas son sumamente variables en cada paciente, debido a que no se trata de una enfermedad uniforme sino que presenta múltiples formas según determinadas variables como el modo de presentación inicial, el microorganismo implicado, la existencia de cardiopatía subyacente, la aparición o no de complicaciones y las características individuales de cada paciente<sup>20,21</sup>.

Puede presentarse como una patología aguda rápidamente progresiva con un final letal en caso de no tratarse, o bien tener una presentación subaguda de forma más insidiosa.

Esta variedad de formas de presentación provoca incertidumbre en los clínicos y en consecuencia en ocasiones su diagnóstico se retrasa y con ello la instauración del tratamiento adecuado.

El síndrome clásico incluye la fiebre, el soplo de insuficiencia valvular de nueva aparición y las manifestaciones sistémicas. Hasta en un 90% cursa con fiebre, normalmente asociada a tiritona, hiporexia y pérdida de peso. Es posible detectar soplos cardiacos hasta en un 85%. Cuando la infección sobrepasa las valvas y se extiende hacia el tejido adyacente del anillo o al miocardio provoca abscesos perivalvulares, que pueden a su vez dar lugar a fístulas con aparición de nuevos soplos.

Son frecuentes manifestaciones de esta enfermedad los fenómenos vasculares e inmunológicos, como las hemorragias en astilla, las manchas de Roth y la glomerulonefritis.

Una complicación habitual que puede estar presente en el diagnóstico es la embolia séptica que se produce cuando la infección local se transporta por vía hematogena a cualquier órgano. El cerebro, el pulmón y el bazo, seguidos de la columna vertebral y los riñones, son los órganos más afectados pudiendo aparecer hasta en un 50%.

Cuando en un paciente febril se tiene sospecha de una EI, ésta puede ser reforzada con pruebas de laboratorio, como la proteína C reactiva y/o la velocidad de sedimentación globular elevadas, leucocitosis, anemia y hematuria microscópica.

Los pacientes ancianos e inmunodeprimidos conllevan mayor dificultad a la hora de realizar un diagnóstico precoz, debido a que suelen tener formas de presentación más atípicas, siendo la fiebre un síntoma menos frecuente.

Características clínicas

- Fiebre 80-90%
- Tiritona y sudoración 40-75%
- Anorexia, pérdida de peso y malestar general 25-50%
- Mialgias y artralgias 15-30%
- Dolor de espalda 7-15%
- Soplo cardiaco 80-85%
- Soplo de insuficiencia valvular de nueva aparición o incremento de uno ya existente 10-40%
- Embolias arteriales 20-50%
- Esplenomegalia 15-50%
- Acropaquias 10-20%
- Manifestaciones neurológicas 20-40%
- Manifestaciones periféricas (nódulos de Osler, hemorragias subungueales, lesiones de Janeway, manchas de Roth) 2-15%
- Petequias 10-40%

Datos de laboratorio

- Anemia 70-90%
- Leucocitosis 20-30%
- Hematuria microscópica 30-50%
- Elevación de los reactantes de fase aguda > 90%
- Factor reumatoide 50%
- Inmunocomplejos circulantes 65-100%
- Disminución del complemento sérico 5-40%

### 3.1.7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EI se establece con certeza únicamente con el estudio histológico y microbiológico de las vegetaciones obtenidas en la cirugía cardiaca, la necropsia o en una arteria relacionada con un émbolo séptico.

Sin embargo, basándose en los datos clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos se publicó por primera vez en 1980 una clasificación con criterios diagnósticos<sup>22</sup> y en 1994 Durack et al. redactaron una serie de criterios que integraban la predisposición del paciente, el germen aislado, la bacteriemia persistente y los hallazgos ecocardiográficos, junto con otros datos clínicos y de laboratorio<sup>23</sup>. Estos criterios tenían una sensibilidad del 80%, con elevada especificidad, realizando el diagnóstico de EI *definitiva, posible o descartada*<sup>24</sup>. Posteriormente, en el 2000 Li y cols., revisaron estos criterios y los redefinieron introduciendo algunas modificaciones, conociéndose como los criterios de Duke modificados<sup>25</sup>. Con las nuevas modificaciones se consiguió una mejor clasificación de las EI *posibles*, mejorando así su especificidad.

Las modificaciones incluyeron considerar como criterio mayor siempre a la bacteriemia por *S. aureus* y también con un solo HC positivo para *C. burnetti* o el título de IgG antifase I  $\geq 1:800$ . Además, se recomendó realizar además de un ecocardiograma transtorácico (ETT) un ecocardiograma transesofágico (ETE) en pacientes con VP, en aquellos con criterios clínicos de EI *posible* y en los que tuvieran datos de extensión perianular de la infección. De esta manera se ha conseguido aumentar la precisión diagnóstica sobre todo en los casos con HC negativos y *S. aureus* asociados a bacteriemias.

Estos son los criterios más ampliamente utilizados en la práctica clínica para la clasificación diagnóstica inicial de la EI, con una elevada sensibilidad y especificidad. En la Tabla 1 se describen de forma detallada.

<u>CRITERIOS MAYORES</u>
<p>✓ <b>Hemocultivos positivos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Evidencia de microorganismos típicos de la EI en dos HC positivos independientes: <i>S. viridans</i>, <i>S. bovis</i>, grupo HACEK, <i>S. aureus</i> o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de otro foco.</li> <li>•Microorganismos típicos de la EI en HC persistentemente positivos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Al menos dos HC positivos de muestras tomadas a intervalos de más de 12 horas.</li> <li>- Tres de tres HC o bien cuatro o más HC de la mayoría de las muestras independientes tomadas con al menos 1 hora de intervalo entre la primera y la última.</li> </ul> </li> <li>•Muestra única de HC positivo para <i>C. burnetti</i> o título de anticuerpos de IgG antifase I <math>\geq</math> 1:800.</li> </ul> <p>✓ <b>Evidencia de afectación endocárdica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Ecocardiograma positivo (ETE recomendado en pacientes con VP, complicaciones perianulares y en pacientes con criterios de endocarditis <i>posible</i>; en el resto de pacientes ETT como primera posibilidad) con evidencia de vegetación en la válvula, en las estructuras adyacentes o en el choque del chorro de regurgitación valvular, o donde haya material implantado en ausencia de otra explicación anatómica, o absceso, o nueva dehiscencia parcial de la válvula protésica.</li> <li>•Nueva regurgitación valvular (incremento o cambio en un soplo preexistente no es suficiente).</li> </ul>
<u>CRITERIOS MENORES</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Predisposición: enfermedad cardíaca predisponente, uso de drogas por vía parenteral.</li> <li>•Fiebre <math>\geq</math> 38°.</li> <li>•Fenómenos vasculares: émbolo arterial grave, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival, lesiones de Janeway.</li> <li>•Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide.</li> <li>•Evidencia microbiológica: HC positivos que no cumplen un criterio mayor o evidencia serológica de infección activa con organismos típicos de la EI.</li> </ul>

**Tabla 1.** Criterios clínicos de Duke modificados

Según qué criterios cumpla cada paciente, el diagnóstico de sospecha se clasifica como EI *definitiva*, *posible* o *descartada*, como se explica en la Tabla 2. Cuando se dispone de estudio histopatológico por análisis de la pieza quirúrgica o necropsia, el diagnóstico se realiza por criterio patológico como se refleja a continuación (Tabla 2).

Continúan existiendo deficiencias y limitaciones a la hora de aplicar estos criterios diagnósticos, sobre todo cuando su sensibilidad se encuentra disminuida como

es el caso de HC negativos, EIVP o EIDIC con afectación del electrodo del dispositivo, y cuando la EI afecte a cavidades derechas, especialmente en adictos a drogas por vía parenteral<sup>3,26</sup>. Por esto, aunque los criterios clínicos de Duke modificados resultan de gran utilidad ante un paciente con sospecha de EI, nunca deben reemplazar al juicio clínico del médico experto en la materia.

<b>EI <i>definitiva</i></b>	<u><b>Cr</b></u> <u><b>clínicos</b></u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dos criterios mayores</li> <li>•Un criterio mayor y tres criterios menores</li> <li>•Cinco criterios menores</li> </ul>	
<b>EI <i>posible</i></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Un criterio mayor y uno menor</li> <li>•Tres criterios menores</li> </ul>	
<b>EI <i>descartada</i></b>	<u><b>Cr</b></u> <u><b>patológicos</b></u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Diagnóstico alternativo firme que justifique los hallazgos</li> <li>•Resolución del síndrome antes de alcanzar cuatro días desde la introducción del antibiótico</li> <li>•Cuando no se cumplen los criterios de EI <i>definitiva</i> ni <i>posible</i></li> </ul>	
<b>EI <i>definitiva</i></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Microorganismo demostrado en la vegetación por cultivo o histología, o en un émbolo periférico, o en un absceso intracardiaco</li> <li>•Vegetación o absceso intracardiaco por histología</li> </ul>	
<b>EI <i>descartada</i></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Sin evidencia histológica de EI en la cirugía o en necropsia</li> </ul>	

**Tabla 2.** Clasificación de la EI según criterios clínicos y patológicos.

### 3.1.8. ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía es una técnica de imagen considerada uno de los pilares fundamentales en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta enfermedad. Es la técnica *gold standard* para la detección de la vegetación, siendo imprescindible siempre que se tenga sospecha de EI y realizándose con la mayor brevedad posible.

La ecocardiografía en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* está justificada de forma sistemática en todos los casos debido a la alta frecuencia de EI en este contexto, la elevada virulencia del microorganismo y sus efectos devastadores.

El estudio ecocardiográfico en la EI tiene como objetivo:

1. Identificar y caracterizar las vegetaciones valvulares.
2. Analizar la afectación valvular, en cuanto a insuficiencia y severidad.
3. Analizar la anatomía valvular subyacente, identificando lesiones preexistentes.
4. Valorar el impacto hemodinámico y funcional sobre el resto de estructuras cardiacas.
5. Detectar complicaciones perianulares.

Esta técnica no invasiva resulta inocua para el paciente, siendo los siguientes hallazgos ecocardiográficos criterios diagnósticos de EI<sup>11</sup>:

- Vegetación: masa intracardiaca oscilante o no en válvula, otras estructuras endocárdicas o en material intracardiaco implantable.
- Absceso: zona perivalvular densa no homogénea o anecoica y sin flujo en su interior.
- Pseudoaneurisma: zona perivalvular pulsátil y con flujo en su interior.

- Nueva dehiscencia de una válvula protésica: regurgitación paravalvular con o sin movimiento de balanceo de la prótesis.

Existen dos tipos de ecocardiografía según se realice por vía transtorácica o transesofágica.

El ETT presenta una sensibilidad para la detección de vegetaciones de aproximadamente el 50% (40-63%), siendo difícil la detección de lesiones de pequeño tamaño debido a su baja capacidad de resolución<sup>27,28</sup>. Su capacidad de detección es únicamente del 25% para las vegetaciones menores de 5 mm, 70% para las que muestran un tamaño entre 6-10 mm y del 100% para las mayores de 10 mm. Su rendimiento diagnóstico va a depender de una serie de factores: la ecogenicidad y tamaño de la vegetación, la calidad de la imagen, la presencia de enfermedad valvular previa o de VP, la experiencia del médico examinador y la probabilidad pre-test de padecer la enfermedad.

La sensibilidad del ETE es mayor, oscilando entre el 90 – 100%<sup>29</sup>; siendo sus indicaciones:

- Imágenes de ETT de mala calidad
- ETT negativo con una sospecha clínica alta
- Sospecha de EIVP
- Antes de realizar una cirugía cardíaca

No obstante, el diagnóstico resulta de mayor dificultad cuando la EI afecta a los DIC, existe prolapso de la válvula mitral, calcificaciones degenerativas valvulares o VP<sup>3</sup>. Además, en muchas ocasiones el diagnóstico diferencial resulta complicado, siendo difícil distinguir entre una vegetación e imágenes asociadas a lupus sistémico, síndrome antifosfolípido, trombosis sobre VP, síndrome paraneoplásico (conocidas

como endocarditis maránticas), rotura de cuerdas, o pequeños tumores como el fibroelastoma.

Un ETE tiene un alto valor predictivo negativo (86-97%), pero no llega al 100%, y por tanto existen falsos negativos. Algunas de las causas son: la existencia de VP, válvulas degenerativas y calcificadas, vegetaciones de pequeño tamaño y embolización de la vegetación previa al estudio<sup>30</sup>.

Cuando en una primera valoración ambos estudios ecocardiográficos no identifiquen la lesión, será necesaria la repetición del estudio si existe alta sospecha clínica. Se deberá repetir a los 5-7 días ante una alta sospecha clínica de EI o de forma más temprana si la infección es causada por *S. aureus*<sup>3</sup>. En caso de existir una baja sospecha clínica un ETT negativo será suficiente, no siendo necesario la realización de un ETE.

Esta técnica de imagen también tiene un papel en el seguimiento de la enfermedad con ecocardiografías secuenciales, para reevaluar en caso de mala evolución clínica del paciente, supervisar las posibles complicaciones y valorar la respuesta al tratamiento.

### **3.1.9. VALORACIÓN PRONÓSTICA INICIAL**

La EI es una enfermedad grave con elevada mortalidad, que oscila entre el 13 y el 21%<sup>10</sup>. Resulta fundamental la valoración pronóstica inicial que permita identificar aquellos pacientes de alto riesgo. El pronóstico irá ligado a las características individuales de cada paciente, presencia o no de complicaciones cardiacas, a los

hallazgos ecocardiográficos y al agente etiológico. Los factores de riesgo que tienen una mayor mortalidad y obligan a plantearse el tratamiento quirúrgico en la fase activa de la enfermedad son la presencia de insuficiencia cardiaca, las complicaciones perianulares y la infección por *S. aureus*<sup>4,11</sup>.

### Indicadores de mal pronóstico:

#### **1) Características del paciente**

- Edad avanzada
- EIVP
- Diabetes mellitus insulino dependiente
- Comorbilidad asociada (enfermedad cardiovascular, renal o pulmonar previa)

#### **2) Presencia de complicaciones**

- Insuficiencia cardiaca
- Insuficiencia renal
- Ictus
- Shock séptico

#### **3) Agente etiológico**

- *S. aureus*
- Hongos
- Bacilos gram negativos

#### **4) Hallazgos ecocardiográficos**

- Complicaciones perianulares
- Regurgitación de la válvula izquierda grave
- Fracción de eyección ventricular izquierda baja

- Hipertensión pulmonar
- Vegetaciones de gran tamaño
- Disfunción protésica grave
- Cierre prematuro de la válvula mitral u otros signos de presión diastólica elevada

### **3.1.10. TRATAMIENTO MÉDICO**

La terapia antimicrobiana es el pilar del tratamiento de la EI. La combinación de antibióticos bactericidas es preferible a la monoterapia, y su administración debe ser por vía intravenosa siempre que sea posible. Dado que la vegetación no vascularizada resulta un medio muy resistente a los antibióticos, es mejor utilizar agentes bactericidas y administrarlos por periodos prolongados de tiempo para conseguir erradicar la infección<sup>1</sup>.

El tratamiento debe iniciarse de forma precoz ante la sospecha clínica, siempre tras la extracción de HC. Inicialmente, se realizará de forma empírica para posteriormente ajustar el tratamiento en función del antibiograma.

La elección empírica inicial dependerá del perfil clínico del paciente y de si la infección afecta a válvula nativa o protésica. También es necesario un conocimiento de la epidemiología, especialmente de las resistencias a antibióticos según áreas geográficas y de aquellos agentes etiológicos con cultivos negativos.

En general, el tratamiento antibiótico tiene una duración de cuatro semanas en los casos de válvulas nativas, prolongándose más tiempo (un mínimo de seis semanas) cuando asienta sobre VP.

### **3.1.11. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

Antes de que se iniciara el tratamiento quirúrgico la mortalidad de la EI alcanzaba hasta el 70% de los casos. Actualmente, la cirugía se ha convertido en el tratamiento de elección en aquellos pacientes de alto riesgo en los que resulta difícil su curación completa únicamente mediante tratamiento antibiótico<sup>31</sup>. El tratamiento quirúrgico se realiza en aproximadamente la mitad de los pacientes debido a la aparición de complicaciones graves. La decisión de intervenir o no quirúrgicamente a un paciente en el curso agudo de la enfermedad se realiza de forma conjunta por los clínicos y cirujanos, después de haber analizado en profundidad cada caso de forma individualizada. Los motivos más frecuentes para realizar una cirugía precoz en la fase activa de la enfermedad son<sup>32</sup>:

#### **a. Insuficiencia cardiaca (IC)**

La presencia de IC es una indicación indiscutible de cirugía cardiaca dado que empeora de forma drástica el pronóstico de la enfermedad, siendo la mortalidad del 55-85% en los pacientes no operados frente a un 10-35% en los intervenidos<sup>33</sup>.

#### **b. Falta de control local o sistémico de la infección**

La persistencia de fiebre y la bacteriemia tras 7-10 días de tratamiento antibiótico correcto se considera fracaso del tratamiento médico y es indicación de tratamiento quirúrgico.

**c. Prevenir embolias sistémicas**

Esta indicación quirúrgica conlleva controversia. Las embolias arteriales son una de las complicaciones más graves y en aquellos casos con vegetación grande en los que ya haya ocurrido un episodio de embolia tras instaurarse el tratamiento antimicrobiano adecuado, se considera indicación quirúrgica.

Entre las indicaciones quirúrgicas se incluyen la virulencia del germen causal, la presencia de complicaciones perianulares y la dehiscencia protésica. La existencia de abscesos, pseudoaneurismas o fístulas traducen una extensión perianular de la infección lo que supone una complicación local grave que puede ser indicación de cirugía de forma urgente.

La edad *per se* no es una contraindicación quirúrgica y dicha indicación debe ser individualizada en cada paciente.

El momento idóneo de la cirugía es un tema aún controvertido, pudiendo ser necesaria de emergencia (en las primeras 24 horas), de urgencia (en los primeros días) y en otros casos es posible diferirla una o dos semanas desde la instauración del tratamiento antibiótico.

**3.1.12. COMPLICACIONES: CARDIACAS y EMBOLIAS SÉPTICAS**

Las complicaciones de la EI derivan de la destrucción que se produce a nivel valvular y de sus estructuras adyacentes, lo que entendemos como complicaciones

cardiacas; otro tipo son las producidas por la suelta de émbolos provenientes de la vegetación.

- Complicaciones cardiacas

Dentro de las complicaciones cardiacas la IC es una de las que tiene peor pronóstico, siendo la principal indicación de cirugía antes de completarse el ciclo antibiótico adecuado, como ya se ha comentado en el apartado de tratamiento quirúrgico. La IC se da en un 55% de los casos de EI sobre válvula nativa y hasta en un 65% sobre VP<sup>10</sup>. Dada su elevada frecuencia y gravedad, resulta fundamental una correcta exploración clínica del paciente, realizándo ecocardiograma cuando existan signos y síntomas congestivos para poder conocer la función valvular y cardiaca en ese momento<sup>13</sup>.

Pueden aparecer otras complicaciones secundarias a la extensión local de la infección, produciendo abscesos, pseudoaneurismas y fístulas. Éstas son frecuentes sobre todo en EIVP.

- Complicaciones embólicas

Se entiende por embolia séptica (ES) al trombo originario de la fragmentación de una vegetación presente en una válvula nativa, una VP o un DIC, asociado a un estado protrombótico generado por la propia infección. Estos trombos migran por el torrente sanguíneo hasta depositarse en cualquier lugar del organismo, pudiendo provocar secundariamente sintomatología o ser indolente. Existe un mayor riesgo de ES según donde asiente la enfermedad (con mayor riesgo cuando asienta en la válvula mitral), el germen causal (con mayor riesgo del *S. aureus* y los hongos) y el tamaño de la vegetación (con mayor riesgo las vegetaciones de mayor tamaño)<sup>34,35</sup>.

Es frecuente que las embolias ocurran antes de comenzar el tratamiento antibiótico, y el riesgo de aparición disminuya una vez iniciado el tratamiento antibiótico correcto<sup>36</sup>.

Son una complicación muy frecuente en la EI, ocurriendo en el 20-50% de los casos y tienen además implicación pronóstica en muchas ocasiones, sobre todo cuando la embolia asienta en el sistema nervioso central, acompañándose en estos casos de una mayor mortalidad. Pequeñas embolias sin manifestaciones clínicas aparentes probablemente se den en la gran mayoría de los pacientes con EI, pudiendo ocurrir hasta en un 81% de forma silente. Cuando se trata de embolias sintomáticas, estas aparecen entre el 13 y 46% de los casos, afectando con gran frecuencia al sistema nervioso central; y hasta en un 9% de los pacientes se produce más de una<sup>37</sup>.

Las ES se localizan con mayor frecuencia en el cerebro y en el bazo cuando la EI afecta a cavidades izquierdas; mientras que suelen asentarse en pulmón cuando afecta a cavidades derechas. El mayor riesgo de tener una ES se da al inicio de la enfermedad, muchas veces antes de realizar el diagnóstico de EI. Este riesgo disminuye drásticamente transcurrida la primera semana tras la instauración del tratamiento antibiótico adecuado. En muchas ocasiones la presencia de una ES puede predecir el riesgo de un segundo evento y de complicaciones neurológicas<sup>34</sup>.

Algunos autores han relacionado el riesgo de padecer ES con la presencia de vegetaciones de gran tamaño y móviles, mientras que otros grupos no han observado dicha correlación. Un estudio prospectivo multicéntrico publicado recientemente muestra que el tamaño de la vegetación medido por ecocardiografía independientemente de otros factores, tiene implicaciones pronósticas a la hora de predecir las ES una vez iniciado el tratamiento antibiótico<sup>35</sup>. Así tanto este estudio como otros consideran de utilidad medir el tamaño de la vegetación en el momento del diagnóstico para realizar

una valoración inicial del riesgo. De este modo, pacientes con grandes vegetaciones deben ser considerados como de alto riesgo de complicaciones severas<sup>34</sup> y en ocasiones una cirugía cardíaca precoz puede reducir el riesgo, aunque esto está sujeto a controversia.

Sin embargo, calcular este riesgo embólico de forma individualizada en cada paciente no resulta fácil, teniendo éste implicaciones a la hora de tomar decisiones en el manejo clínico; pudiendo influir en la toma de decisión sobre el momento óptimo para realizar la cirugía valvular, el tratamiento antiagregante y anticoagulante a pautar o en la realización de otros procesos diagnósticos<sup>37</sup>.

Actualmente no se realiza ningún estudio de imagen para la detección de ES de forma sistemática, salvo que exista sintomatología que plantee la sospecha diagnóstica. Las pruebas de imagen que se realizan habitualmente ante una sospecha de ES sintomática incluyen la ecografía, TC o RM según la localización del evento.

Recientemente, varios grupos han estudiado la posible utilidad de la PET-TC con <sup>18</sup>F-FDG para la detección precoz de las ES con resultados prometedores, encontrando focos ocultos en hasta uno de cada tres pacientes y teniendo los hallazgos de la PET-TC en muchos casos implicaciones clínicas en el manejo del paciente<sup>38,39,40</sup>. Así, la detección de ES no sospechadas será mayor cuando éstos se localicen en órganos que muestren escasa captación fisiológica de radiotrazador y por el contrario la técnica presentará limitaciones en aquellos órganos con elevada captación de forma fisiológica, como podría ser el caso del sistema nervioso central y el parénquima renal<sup>40</sup>.

### **3.2. ENDOCARDITIS INFECCIOSA SOBRE VÁLVULA PROTÉSICA: PECULIARIDADES**

Dentro de las EI aquellas que asientan sobre una válvula protésica (EIVP) son las que conllevan una mayor gravedad. Esto se debe a que los gérmenes responsables son habitualmente más virulentos, el diagnóstico entraña una mayor dificultad y los pacientes presentan un deterioro de base implícito a la cirugía previa.

Se produce en el 1% hasta el 6% de los portadores de VP, con una incidencia del 0,3-1,2 % por paciente-año. Esta incidencia se ha incrementado debido al aumento de la esperanza de vida y al mayor número de personas portadoras de prótesis<sup>41</sup>. Entre un 10-30% de todas las EI se dan sobre VP, afectando por igual a las válvulas mecánicas y biológicas, y a las de localización aórtica y mitral<sup>42</sup>.

Se clasifican según el momento de la cirugía como *precoz*, cuando ocurre en el primer año, y *tardía*, si ha transcurrido más de un año desde la misma.

El riesgo de una EIVP es mayor durante los tres primeros meses tras la intervención quirúrgica, persistiendo un riesgo elevado durante los siguientes seis meses y es a partir de ese momento cuando el riesgo disminuye de forma exponencial según aumenta el tiempo transcurrido desde la cirugía. Así, el riesgo de infección de la VP en el primer año es del 1-3%, disminuyendo aproximadamente al 0,4% pasado el año desde la intervención<sup>42</sup>.

También se deben considerar dos premisas de gran relevancia:

- ✓ La aparición de la enfermedad en el periodo perioperatorio, siendo esto importante dado que hasta en un 37% se relacionan con una infección del ámbito sanitario (nosocomial o no)
- ✓ El agente etiológico

El diagnóstico como se ha comentado anteriormente entraña una mayor dificultad por diversos motivos:

- la presentación clínica suele ser atípica
- los HC son negativos con mayor frecuencia
- la ecocardiografía (incluido el ETE) tiene menor sensibilidad y especificidad con un valor diagnóstico menor; por este motivo un ecocardiograma negativo no excluye el diagnóstico
- las infecciones por estafilococos y hongos son más frecuentes

La mortalidad intrahospitalaria asciende a un 20-40% en todos los casos, existiendo una serie de factores asociados a un peor pronóstico: edad, infección por estafilococo, infección precoz, insuficiencia cardíaca, complicación cerebral y absceso intracardiaco. Las indicaciones de cirugía son las mismas que para el resto de las EI.

Las ES aparecen en el 40% de los casos, produciéndose complicaciones sistémicas predominantemente cerebrales, de tipo isquémico y hemorrágico en hasta un 20-40% de los pacientes.

Hasta en un 20% de los casos de EIVP la ecocardiografía resulta negativa o no concluyente, siendo esto una gran limitación para realizar un diagnóstico precoz y certero. Por este motivo, en los últimos años diferentes grupos de investigación han

valorado la posible utilidad de la PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG como método de diagnóstico para solventar las limitaciones conocidas de la ecocardiografía. Así, hay grupos que concluyen que la PET-TC es una nueva herramienta de imagen útil para el diagnóstico de la EIVP<sup>43,44</sup>, incluso algunos autores como Saby et al. se aventuran a incluirlo como un nuevo criterio mayor de Duke<sup>45</sup>. Por el contrario, otros consideran que no resulta una técnica con utilidad diagnóstica en este campo<sup>46</sup>.

### **3.3. ENDOCARDITIS INFECCIOSA SOBRE DISPOSITIVOS INTRACARDIACOS: PECULIARIDADES**

Dentro de los DIC se engloban los desfibriladores automáticos implantables y los marcapasos. La colocación de estos dispositivos es cada vez más frecuente, debido a la ampliación de sus indicaciones clínicas, teniendo una incidencia de infección entre el 1-7%<sup>47</sup>. Aproximadamente el 70% de los pacientes portadores de DIC superan los 65 años, y más del 75% tienen al menos una patología asociada<sup>48</sup>, aumentando así la comorbilidad y el riesgo elevado de infección<sup>49</sup>.

Las manifestaciones clínicas pueden ser tanto locales (inflamación, supuración y dolor en la bolsa del generador) como sistémicas (fiebre, escalofríos y postración). Orientan al diagnóstico si aparecen de forma precoz tras la implantación o manipulación del dispositivo, pero en las formas tardías resulta más complejo y es necesaria una alta sospecha para llegar al diagnóstico.

La infección puede limitarse de forma local a la bolsa del generador subcutáneo o submuscular y/o al trayecto subcutáneo del electrodo, pero en otros casos puede extenderse al trayecto intravascular del mismo, llegando incluso a involucrar a las válvulas cardiacas.

Los gérmenes causales del 60-80% de estas infecciones son *staphylococcus aureus*, en cuadros más precoces, y *staphylococcus epidermidis* y *staphylococcus coagulasa negativo*, en formas tardías pudiendo tardar meses y hasta años en desarrollar el cuadro. Otros microorganismos menos frecuentemente implicados son *propionibacterium acnes*, bacilos gram negativos incluida *pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium sp* y *Candida sp*<sup>49</sup>. En una cohorte de 33 pacientes portadores de DIC con bacteriemia por *S. aureus*, se objetivó que casi la mitad de ellos (45,4%) tuvieron infección del dispositivo confirmado, siendo solo una minoría de ellos los que presentaban manifestaciones locales en la región de la bolsa<sup>50</sup>.

El diagnóstico definitivo es el aislamiento del microorganismo causal en la bolsa y/o electrodo; resultando la ecocardiografía fundamental para el diagnóstico de infección endovascular intracardiaca. No obstante, la ecocardiografía presenta limitaciones importantes, no siendo útil en la valoración de la infección localizada en la porción endovascular extracardiaca del electrodo o en la bolsa del generador. Además, en numerosas ocasiones resulta imposible distinguir si la masa que se observa adherida al cable es un trombo residual o una vegetación. Un estudio demostró que hasta el 5% de las masas adheridas eran trombos<sup>51</sup>.

La retirada completa del dispositivo, independientemente de su localización (subcutánea, endovascular o intracardiaca) resulta necesario cuando la infección está establecida<sup>52</sup>. El tratamiento exige en este caso la retirada de todo el material además de

un tratamiento antibiótico adecuado; así la mortalidad en estos casos es del 18% frente a un 36% en los casos donde el tratamiento es exclusivamente antimicrobiano<sup>112</sup>.

#### Recomendaciones de retirada completa de DIC<sup>112</sup>

**Clase I:** Es recomendable la retirada completa del dispositivo y sus electrodos en pacientes con:

- Infección *definitiva* por evidencia de EI valvular o en electrodo, o sepsis (grado de evidencia: A)
- Infección de la bolsa con evidencia de abscesos, erosiones del dispositivo, adherencias cutáneas locales o supuración crónica sin evidencia de afectación del electrodo en su porción endovenosa (grado de evidencia: B)
- EI valvular sin infección *definitiva* del dispositivo y/o de los electrodos (grado de evidencia: B)
- Pacientes con bacteriemia por *S. aureus* sin foco (grado de evidencia B)

**Clase II:** Es razonable la retirada completa del dispositivo y sus electrodos en pacientes con:

- Bacteriemia por gram negativo sin foco persistente a pesar del tratamiento antibiótico correcto (grado de evidencia: B)

**Clase III:** No está indicada la retirada completa del dispositivo y sus electrodos en pacientes con:

- En la infección superficial sin afectación del dispositivo ni de los electrodos (grado de evidencia: C)

Las complicaciones secundarias a la infección, pueden ser locales por contigüidad o a distancia por diseminación de émbolos sépticos. Por contigüidad se incluyen como complicaciones abscesos de la pared torácica, tromboflebitis séptica y EI de cavidades derechas. Otras más infrecuentes, tanto locales (como osteomielitis clavicular y artritis esternoclavicular) como a distancia (focos de osteomielitis, espondilodiscitis y artritis séptica). Dentro de las complicaciones cardiopulmonares tendríamos embolias pulmonares sépticas, aneurisma micótico de la arteria pulmonar y EI de cavidades izquierdas con sus añadidas complicaciones. Otras complicaciones potenciales son las ES a tejido muscular y otros órganos a distancia con la formación de abscesos y sepsis<sup>49</sup>.

Es necesario un correcto diagnóstico de esta patología para evitar las complicaciones secundarias a la infección, costes asociados a cirugías y tiempos prolongados de hospitalización innecesarios en caso de descartarse.

La PET-TC con <sup>18</sup>F-FDG está emergiendo como una exploración potencial en casos de sospecha de EIDIC. Desde 2006 se vienen realizando estudios para comprobar la aportación de esta técnica de imagen, con resultados prometedores al respecto, incluso pudiendo diferenciar entre patología inflamatoria-infecciosa activa y cambios inflamatorios postquirúrgicos<sup>53,54,55,56</sup>.

Ante una sospecha ecocardiográfica de EIDIC o datos clínicos que hagan pensar en una posible infección de la bolsa del generador, una prueba de imagen no invasiva capaz de evaluar al mismo tiempo todos los componentes del dispositivo, incluyendo la bolsa del generador y el trayecto del electrodo de forma completa (subcutáneo, porción endovascular extracardiaca y endovascular intracardiaca), puede ser de máxima utilidad para un correcto diagnóstico y valoración de la extensión de esta patología. Además de

poder identificar de forma adicional posibles complicaciones extracardiacas en relación con embolias.

### **3.4. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES – TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA**

#### **3.4.1. PRINCIPIOS BÁSICOS**

Los comienzos de la tomografía por emisión de positrones (PET) datan de la década de los sesenta. Louis Sokoloff, un bioquímico de Estados Unidos, es considerado el “padre” de la PET debido a que fue el primero que demostró la posibilidad de obtener imágenes del metabolismo de la glucosa en un cerebro animal, mediante el uso de  $^{14}\text{C}$ -desoxiglucosa. Esto hizo posible el desarrollo de la técnica para el estudio *in vivo* del metabolismo glicídico en humanos<sup>57</sup>. Así, la primera exploración realizada en humanos fue en 1978 y años después fue diseñado el primer tomógrafo PET-TC por Townsend, introduciéndose para uso clínico en 1998<sup>58,59,60</sup>.

La PET es una técnica no invasiva de diagnóstico por imagen donde se utilizan radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones administrados al paciente que permiten visualizar *in vivo* distintos procesos fisiológicos y fisiopatológicos<sup>61</sup>. Además, la técnica tomográfica permite obtener una visión global de la distribución del radiotrazador en el organismo, pudiéndose realizar una cuantificación de la radiactividad presente en los tejidos. Así, con la PET es posible registrar la radiación electromagnética mediante una detección externa, a través de la medición y

visualización de la concentración de emisores de positrones generada de la reacción de aniquilación de los mismos con los electrones de la materia dentro de un ser vivo. Dos principios básicos de la física, el de conservación del momento y de la energía, predicen con exactitud matemática la dirección y energía de los fotones aniquilados<sup>62</sup>. El radioisótopo rico en protones reduce el exceso de carga, bien capturando un electrón orbital (proceso denominado captura electrónica) o emitiendo un positrón (proceso denominado desintegración beta positivo).

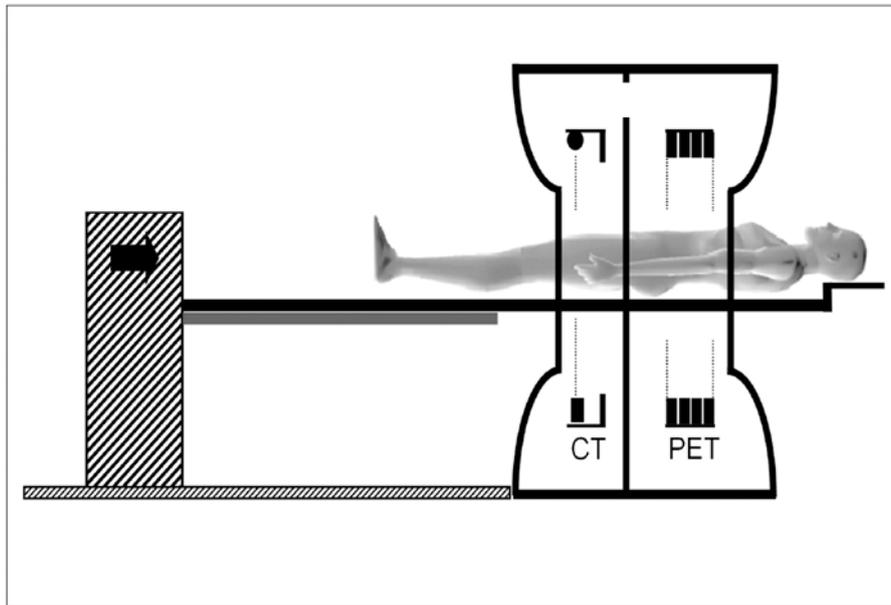
El positrón es una partícula inestable que al ser capturado por el electrón se aniquila, transformándose así sus masas en energía que se emite en forma de radiación de aniquilación (fotónica). Los positrones emitidos por el radioisótopo irán perdiendo su energía a través de choques con el medio hasta detenerse y será solo en ese momento cuando se produzca la aniquilación. El resultado de la aniquilación es la emisión de dos fotones de 511 KeV en la misma dirección y sentido opuesto. Estos fotones serán detectados por dos detectores enfrentados y conectados entre sí por un circuito de coincidencia<sup>60,63</sup>. Cuando se produce una coincidencia entre detectores opuestos es posible localizar el lugar desde donde se emitieron los fotones sobre una línea trazada entre ambos detectores. Además, para que una coincidencia sea tomada como válida los dos fotones deben alcanzar los detectores en un intervalo de tiempo preestablecido de nanosegundos, conocido como ventana de coincidencia. El factor más importante para establecer la ventana temporal de coincidencia es la capacidad del cristal de centelleo para producir luz. Cuanto mayor sea esta capacidad menor será el tiempo que necesita el sistema para reconocer el impacto de un fotón y antes estará en condiciones para recibir el siguiente<sup>62</sup>. Otra característica que define al cristal es la capacidad de extinción de la

luz una vez que el impacto ha sido reconocido por el sistema. Ambas cualidades tienen una repercusión directa en la sensibilidad del tomógrafo.

Dentro de los tomógrafos para PET el más utilizado y preferido es el denominado de anillo completo. Un anillo está constituido por multitud de idénticos detectores que se disponen en forma circular en 360°. Entre todos los detectores de un anillo se pueden registrar coincidencias produciendo las llamadas líneas de respuesta, que son las líneas que se forman de la unión de los dos detectores opuestos donde se produce una coincidencia<sup>63</sup>.

La PET-TC es un equipo que combina un tomógrafo emisor de positrones (PET) y un tomógrafo computarizado (TC) unidos en un mismo aparato que es capaz de integrar la imagen funcional de la PET con la imagen morfológica de la TC (Figura 1). A estos equipos capaces de integrar dos técnicas de diagnóstico por imagen diferentes, aprovechando la información de ambas, es lo que se conoce como equipos multimodalidad. Así, con una única exploración en un mismo tiempo de adquisición (con una diferencia de escasos minutos entre ambas) es posible conseguir una imagen que engloba información de ambos estudios, conocida con el nombre de “imagen de fusión o fusionada”. Esto conlleva la ventaja de evitar artefactos de movimiento o de posición entre una adquisición y otra. Con la realización simultánea de una TC conseguimos corregir la atenuación que producen los distintos tejidos sobre los fotones, lo que se conoce como corrección de la atenuación de las imágenes PET con las imágenes de TC<sup>64</sup>.

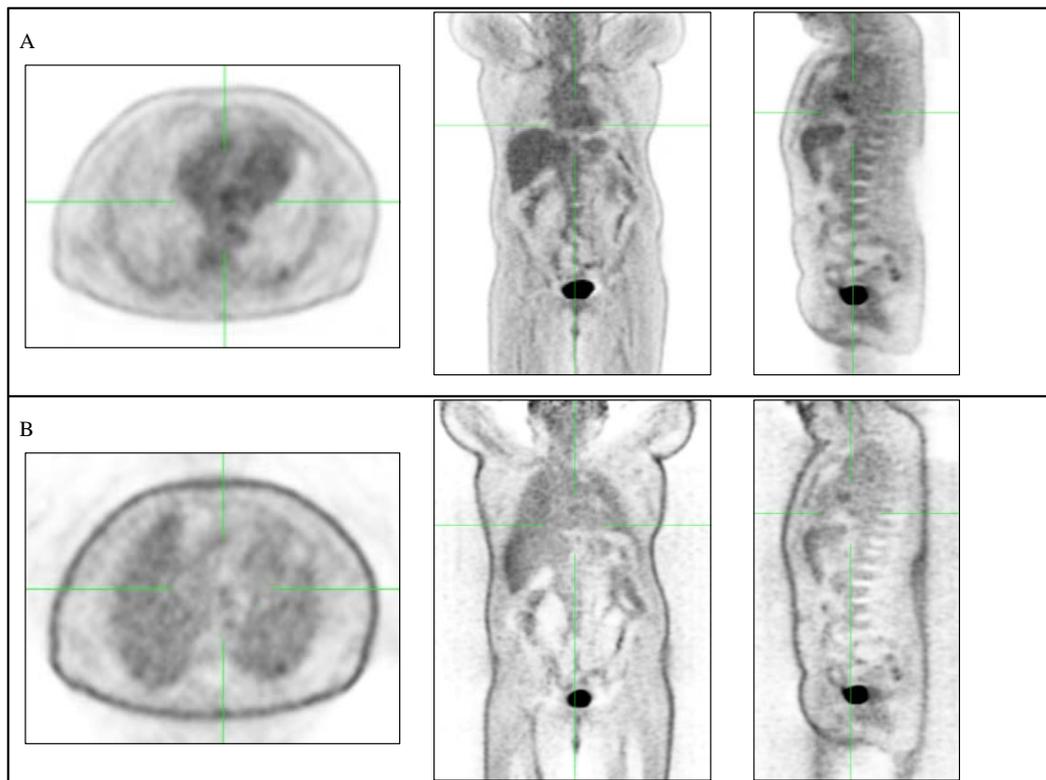
Los radiofármacos PET para que tengan una correcta aplicación in vivo requieren varias características: fácil penetración en el tejido diana, baja absorción inespecífica, elevada afinidad por su sitio de unión, disociación suficientemente lenta del lugar de unión y escasa o nula metabolización<sup>64,65</sup>.



**Figura 1.** Esquema de equipo multimodalidad PET-TC.

### 3.4.2. CORRECCIÓN DE ATENUACIÓN

Las imágenes PET se encuentran degradadas debido a la atenuación que sufren los fotones al interactuar con la materia a lo largo de su recorrido hacia los detectores. Corregir esto resulta de gran importancia para poder valorar adecuadamente el estudio, ya que la imagen PET no corregida (PET NC) no es apta para el diagnóstico por su baja calidad. En la Figura 2 se muestra la imagen de PET que se utiliza para el diagnóstico, (PET con corrección de atenuación) y la imagen de PET sin corregir.



**Figura 2.** Imagen PET corregida (A) y sin corrección de atenuación (B). Cortes axial, coronal y sagital.

Inicialmente, los equipos que disponían únicamente de PET utilizaban una fuente radioactiva externa al paciente, como por ejemplo  $^{68}\text{Germanio}$ , para realizar la corrección de atenuación. Sin embargo, los equipos multimodalidad PET-TC actuales pueden obtener el mapa de atenuación a partir de las imágenes generadas de la TC. Esto conlleva ciertas ventajas como un menor ruido en la imagen (por la detección de un mayor número de fotones respecto a las fuentes externas) y una disminución en el tiempo de adquisición. Además, la imagen de la TC en comparación con las fuentes de transmisión externas, tiene mejor calidad de contraste y una mejor resolución espacial. El mapeo de atenuación generado por las imágenes de TC se basa en una segmentación

de la imagen según los diferentes tejidos, haciendo una clara diferencia entre los tejidos blandos y aquellos con componente óseo, en base a unos umbrales de las Unidades Hounsfield, aplicándose un factor de escala para cada tipo de tejido.

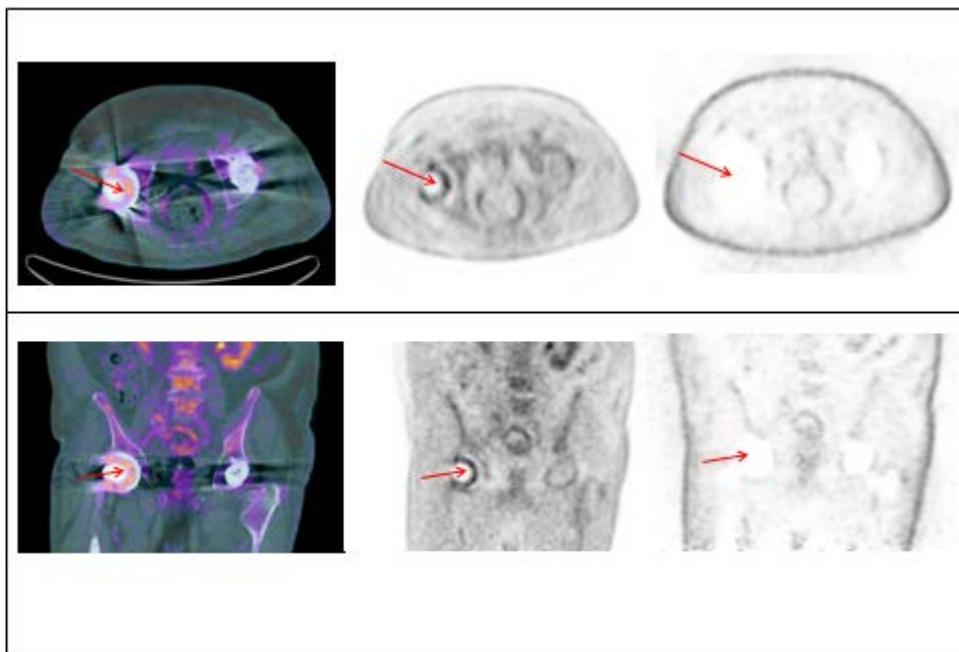
No obstante, hay una serie de artefactos en la imagen PET que se producen cuando la atenuación es corregida con la TC, entre los que destacan los producidos por el movimiento del paciente durante la adquisición del estudio<sup>66</sup>, por la utilización de contrastes orales e intravenosos<sup>67,68</sup> y los debidos a la presencia de elementos metálicos<sup>69,70</sup>.

El mecanismo de acción del artefacto ocasionado por las sustancias contrastadas es el mismo que el producido por elementos metálicos, y se debe a que la corrección de atenuación de la imagen PET se basa en las imágenes TC, y así cuando en la TC existen zonas o focos de elevada atenuación, dichos focos pueden ser malinterpretados al realizar el proceso de la corrección de atenuación, siendo interpretados como falsas áreas de hiperactividad metabólica, lo que se denomina “artefacto por hipercorrección”<sup>71</sup>.

El artefacto producido por el metal es de máxima relevancia en el estudio de PET-TC para la valoración de EIDIC y EIVP, debido a que tanto las prótesis metálicas como las biológicas (si bien estas últimas en menor medida) y los DIC lo producen.

Los cuerpos metálicos presentes en el cuerpo del paciente (implantes dentales, prótesis valvulares, marcapasos, prótesis articulares) producen una atenuación importante del haz de rayos debido a su elevado número atómico, en comparación con los tejidos blandos adyacentes. Así, introducen artefactos de forma significativa como falso foco hipercaptante o hipermetabólico, haciendo incluso que la imagen no sea diagnóstica o

provoque un diagnóstico erróneo (Figura 3). El modo de confirmar que se trata de un artefacto de la corrección de atenuación, es haciendo uso de la imagen PET NC (sin la corrección de atenuación con TC), donde solo está presente la información metabólica (sin tener en cuenta la información proporcionada por la TC), y por tanto este tipo de artefacto es evitado<sup>72</sup>. Si el foco hipermetabólico visualizado en la imagen PET corregida (PET C) también está presente en la imagen PET NC, entonces será rechazada la posibilidad de un artefacto y se considerará como una hipercaptación real<sup>60</sup>.



**Figura 3.** Artefacto por hipercorrección en prótesis de cadera derecha. Cortes axial y coronal de fusión PET-TC, PET corregido y PET sin corregir.

### 3.5. FLÚORDESOXIGLUCOSA MARCADA CON FLUOR<sup>18</sup>

#### 3.5.1. GENERALIDADES Y VÍA METABÓLICA

El Flúor-18 (<sup>18</sup>F) es sin lugar a duda el radionucleido más utilizado en la PET, siendo la fluordesoxiglucosa (FDG) el radiofármaco al que se une con mayor frecuencia. Este radioisótopo presenta características nucleares y químicas excelentes<sup>73,74</sup>, que enumeramos a continuación:

- ✓ Puede producirse en grandes cantidades de hasta varios curios.
- ✓ Su energía de emisión del positrón es baja, de tan solo 0,64 MeV, lo que conlleva una menor dosis recibida y absorbida por el paciente, además de una muy buena resolución debida a la corta distancia recorrida por el positrón hasta su aniquilación.
- ✓ En el proceso de desintegración no se emiten rayos gamma que puedan interferir en la detección de los fotones de aniquilación, ni partículas ( $\beta^-$ ,  $\alpha$ ) que puedan suponer incremento de radiación al paciente.
- ✓ Su periodo de semidesintegración (109,8 minutos) permite llevar a cabo síntesis complejas, aplicar protocolos de adquisición largos y ser transportado a centros que no dispongan de ciclotrón en sus instalaciones.

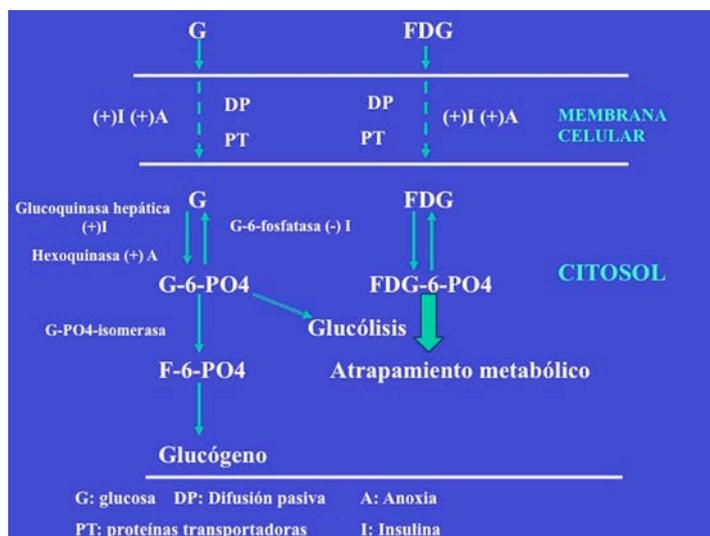
Constantemente están apareciendo nuevos radiotrazadores emisores de positrones con aplicaciones diagnósticas y terapéuticas. No obstante, la <sup>18</sup>F-FDG continúa siendo la molécula más ampliamente utilizada tanto en el ámbito clínico como de investigación.

La FDG se caracteriza por ser un análogo de la glucosa que se sintetiza en módulos automáticos, reduciéndose así la posibilidad de errores y radiación por exposición del manipulador. Los primeros que realizaron una medición de la tasa metabólica de esta molécula fueron Phelps et al<sup>75,76</sup> en 1979.

Tras ser introducida en el organismo por vía intravenosa, la FDG se distribuye por el sistema circulatorio y pasa al interior de las células por el mismo mecanismo que la glucosa no marcada. Así, por transferencia pasiva y difusión facilitada mediante los transportadores sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y las proteínas transportadoras específicas de glucosa (*glucose transporter*, GLUT), este análogo de la glucosa es introducido en la célula. Existen diferentes transportadores de membrana para la glucosa, clasificados del GLUT1 al GLUT11, cuya acción se incrementa por efecto de la insulina y de la hipoxia. Una vez dentro de la célula la FDG, al igual que la glucosa, inicia la vía glucolítica, siendo fosforilada en el carbono 6 por las enzimas hexoquinasa y glucoquinasa que la convierten en FDG-6-fosfato<sup>57</sup>. El siguiente paso de la vía glicolítica es la isomerización por la enzima fosfoglucosa isomerasa para formar fructosa-6-fosfato, siendo necesaria la intervención del grupo hidroxilo del que carece la FDG-6-fosfato. Por este motivo, no será posible su continuidad en el resto de pasos de la vía glicolítica, sufriendo así un atrapamiento metabólico en el interior celular<sup>65</sup>. Es la enzima glucosa-6-fosfatasa la encargada de revertir dicha reacción<sup>77</sup> (Figura 4).

Como ya hemos indicado, la FDG-6-fosfato no sigue la vía metabólica de la glucosa normal (vía glucolítica) sino que queda atrapada en el interior de la célula el tiempo inversamente proporcional a la concentración de la enzima glucosa-6-fosfatasa. Así la mayor parte de radiación que detectamos provendrá de aquellos tejidos que

tengan bajas concentraciones de glucosa-6-fosfatasa, como ocurre en el tejido cerebral, miocardio y tejido tumoral<sup>59</sup>.



**Figura 4.** Vía metabólica de la glucosa y de la FDG.

Normalmente a los 60 minutos de la inyección del radiotrazador es cuando se alcanza la máxima concentración de FDG en los tejidos. Es por ello que la adquisición de las imágenes se suele realizar transcurridos 45-60 minutos de la inyección.

### 3.5.2. CUANTIFICACIÓN

La vía metabólica de la FDG en la imagen PET se puede valorar de cuatro formas: análisis visual, análisis semicuantitativo, análisis absolutamente cuantitativo de la medida indirecta o bien directa de la tasa metabólica local de glucosa<sup>77,78</sup>.

El cuantitativo absoluto entraña gran complejidad ya que requiere adquisiciones dinámicas durante largo periodo de tiempo desde el momento de la inyección y extracciones de muestras de sangre arterial, o del análisis matemático de las curvas de actividad cardiaca. Esto hace que la prueba sea muy compleja, poco accesible y poco

práctica. En la práctica clínica diaria, se prefiere el análisis visual o cualitativo y el semicuantitativo donde se utiliza un valor de captación de FDG por voxel, llamado *Standardized Uptake Value* (SUV) propuesto por Haberkorn<sup>79</sup> y cuyo uso es el más extendido en todos los centros de Medicina Nuclear. Se define por el cociente entre la concentración de FDG en el tejido en Bq/ml y la dosis inyectada en Bq dividida por el peso corporal del paciente en kg<sup>62</sup>.

$$\text{SUV} = \text{FDG (Bq/ml)} \times 1000 / \text{FDG (Bq inyectados)} \times \text{Peso (Kg)}$$

De igual modo, se puede definir como la actividad en un tejido en KCi/ml dividida por la dosis inyectada al paciente, corregida por el decaimiento de su actividad en KCi/g, y dividido por el peso del paciente en Kg<sup>80</sup>.

$$\text{SUV} = \frac{\text{Actividad en tejido } (\mu\text{Ci/ml})}{\frac{\text{Actividad inyectada (mCi)}}{\text{Peso (Kg)}}}$$

Técnicamente se distinguen varios valores de SUV, siendo los más utilizados en la práctica clínica diaria los siguientes:

- SUV<sub>max</sub>: valor máximo en la región de interés (ROI)
- SUV<sub>medio</sub>: media de los valores en la ROI

Hay diferentes factores que producen variación en el valor de SUV, entre los que se encuentran: la glucemia, el tiempo hasta la adquisición de la imagen desde el momento de la inyección, el peso corporal del paciente, la técnica de inyección, la calibración de la cámara, el volumen parcial, la ROI que se va a analizar, el método de reconstrucción utilizado y el tamaño de la matriz.

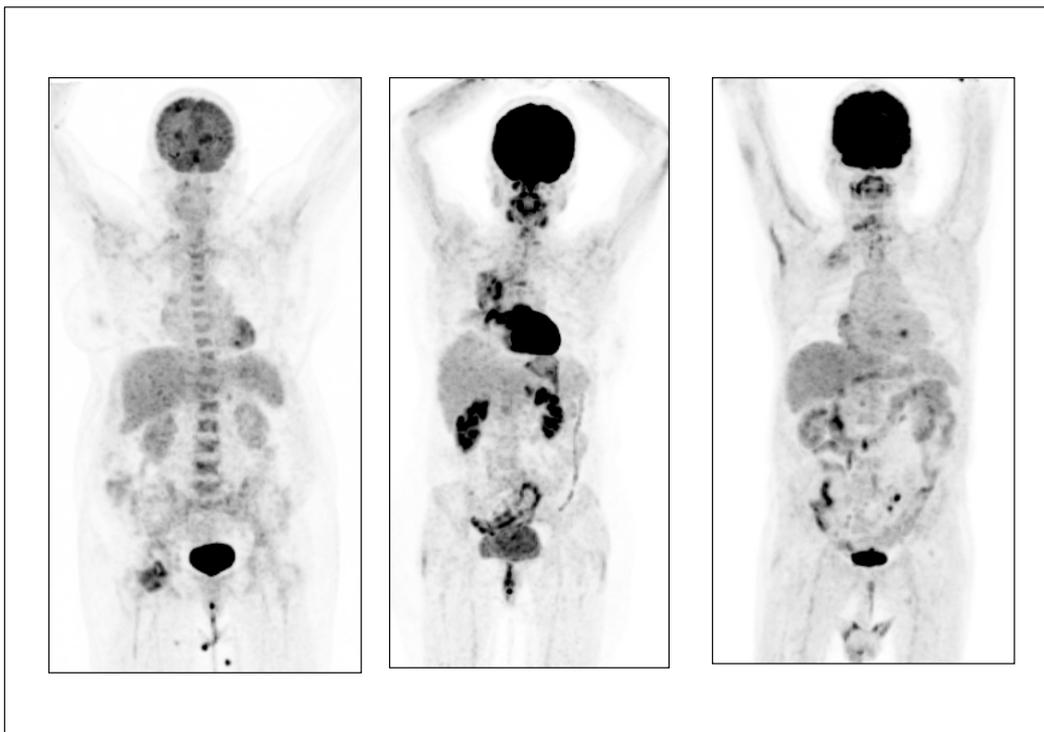
No están establecidos unos valores de SUV de normalidad ni existe un punto de corte a partir del cual dicho valor se considere patológico. Esto se debe a que la captación del radiotrazador es multifactorial y dependerá de la localización de la ROI a valorar, del grado de avidéz de cada patología por el radiotrazador, del tamaño de la lesión a estudio (ya que en lesiones de pequeño tamaño menores de 10-15 mm puede estar disminuida la captación de FDG por la resolución espacial de la cámara, lo que se conoce como volumen parcial), etc.

Otros factores que influyen en el SUV son el nivel de glucemia y el intervalo de tiempo que pasa entre la inyección de FDG y la adquisición de las imágenes. De esta forma, la hiperglucemia disminuye la captación de FDG en las lesiones malignas pero no en procesos inflamatorios<sup>81</sup>, y la actividad de FDG disminuye en tejidos sanos en una relación de 2:1 entre la inyección y la adquisición de la PET frente al tejido patológico, lo que aumenta el contraste de los tejidos patológicos y con ello la sensibilidad de la técnica<sup>82</sup>.

Es por estos motivos por los que el estudio PET no se reduce únicamente a valores numéricos de SUV, sino que detrás siempre debe haber un médico experto en la materia y especialista en Medicina Nuclear para interpretar correctamente los hallazgos de las imágenes, para poder establecer un diagnóstico certero y ayudar así al clínico en el manejo terapéutico individualizado de cada paciente.

### 3.5.3. CAPTACIONES FISIOLÓGICAS

Resulta fundamental para una correcta interpretación de la imagen PET conocer la ruta metabólica y la distribución fisiológica de cada radiotrazador. Por ello, es necesario conocer las captaciones normales o fisiológicas, diferenciando entre aquellas que se visualizan siempre y las que se observan con una frecuencia alta o bien son poco frecuentes. Esto ayuda a poder identificar captaciones patológicas del radiotrazador e interpretar los hallazgos de la imagen<sup>83,84</sup>. En la figura 5 se muestran diferentes ejemplos de distribución fisiológica de <sup>18</sup>F-FDG.



**Figura 5.** Distribución fisiológica de la FDG. Proyección de máxima intensidad (MIP) de cuerpo entero de tres pacientes diferentes.

En el caso de la FDG observamos una distribución fisiológica de forma constante en todos los pacientes en los siguientes órganos:

1. En el **cerebro** a nivel de la sustancia gris, la captación es de elevada intensidad debido a que la fuente exclusiva de energía a nivel neuronal es la glucosa. Dicha captación fisiológica se asemeja en intensidad a los tumores de alto grado de malignidad. Para disminuir esta captación y evitar en lo posible que el radiofármaco se acumule en dicho órgano, se debe esperar 60 minutos tras la inyección del radiofármaco permaneciendo el paciente en reposo sensorial antes de la adquisición de las imágenes.

2. En el **sistema renoureteral** (riñones, uréteres y vejiga) existe una captación intensa del radiotrazador debido a la eliminación del mismo por vía urinaria. En el parénquima renal normalmente se visualiza una distribución difusa y heterogénea de intensidad variable; visualizándose en los uréteres, en caso de estar dilatados o tener un trayecto tortuoso, y en la vejiga un depósito de elevada intensidad. Para evitar al máximo esta captación fisiológica se recomienda una buena hidratación con ingesta hídrica de aproximadamente dos litros de agua antes de la prueba, y diuresis previa a la adquisición de las imágenes.

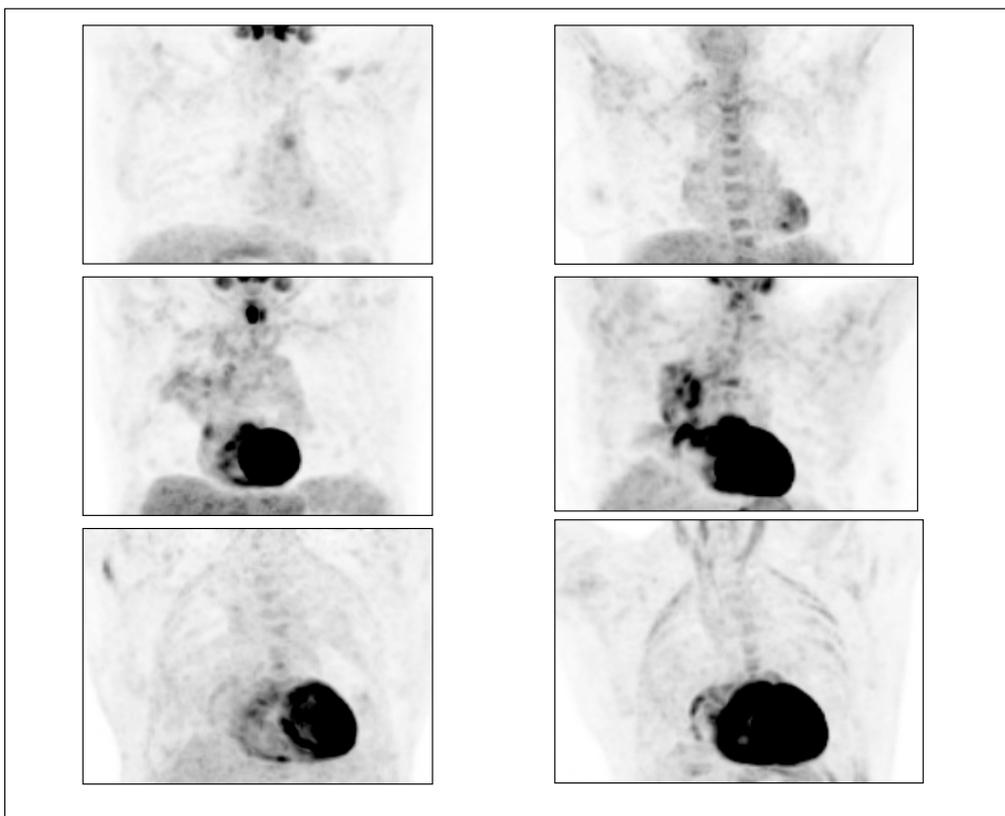
3. En el **miocardio** la captación es muy variable en intensidad y distribución en cada persona, pudiendo ser desde nula hasta de intensidad muy elevada, con una distribución focal o difusa, desde heterogénea y parcheada hasta homogénea. La captación se localiza principalmente en el ventrículo izquierdo donde existe mayor masa muscular en comparación con las otras cavidades cardíacas. La intensidad de la captación en la pared del ventrículo derecho suele ser menor a la del ventrículo izquierdo, pero en ocasiones

puede ser similar a éste. Las aurículas no suelen mostrar captación<sup>35</sup>, salvo situaciones patológicas como hipertrofia y/o sobrecarga de cavidades derechas<sup>109</sup>. La explicación de la intensa captación miocárdica radica en que este músculo está en permanente actividad durante todo el rastreo.

No obstante, la variabilidad individual de captación cardiaca, como se refleja en la figura 6, aún no es bien conocida, e influyen distintos factores como la edad, el tiempo de ayuno, los niveles de glucemia y la cantidad de hidratos de carbono ingeridos los días previos a la prueba<sup>85</sup>.

Se ha visto que en situaciones metabólicas donde el miocardio utiliza los ácidos grasos como fuente de energía en lugar de la glucosa (como por ejemplo en situación de ayuno prolongado<sup>84</sup>), la intensidad de captación del radiotrazador se encuentra disminuida, incluso pudiendo llegar a ser prácticamente nula. Así, en situaciones específicas donde interese valorar las captaciones cardiacas como en el caso de la EI, es posible inhibir la captación fisiológica del miocardio mediante una dieta pobre en hidratos de carbono y rica en grasas con un ayuno prolongado previo a la exploración<sup>86,87</sup>.

Sin embargo, aún no se han establecido protocolos consensuados para las situaciones donde la importancia de la PET radica en valorar las captaciones a nivel del corazón.



**Figura 6.** Diferentes patrones de captación cardiaca.

4. En el mediastino, hilios pulmonares y parénquima hepático se visualiza una captación ligeramente elevada de forma difusa. El bazo también muestra captación difusa, siendo ésta ligeramente menor a la visualizada en el hígado. También es posible visualizar captación difusa del radiotrazador en las paredes gástricas.

### **3.5.4. PRINCIPAL INDICACIÓN: PATOLOGÍA TUMORAL**

Las células tumorales presentan una elevada tasa de glicólisis<sup>88</sup>, un mayor número de GLUT y una hiperactividad de algunas enzimas como la hexoquinasa. Éstos son algunos de los factores que permiten a la <sup>18</sup>F-FDG ser un radioisótopo eficaz en la detección de células tumorales. Por este motivo, la PET es una técnica de diagnóstico

por imagen ya consolidada en el campo de la Oncología, por su seguridad, eficacia y coste-efectividad. La estadificación tumoral inicial, la valoración de respuesta al tratamiento y la sospecha de recidiva tumoral, son una muestra de las numerosas utilidades que tiene esta técnica en los pacientes oncológicos; traducéndose en diversas indicaciones aprobadas a nivel nacional por el Sistema Nacional de Salud e internacional<sup>89,90</sup>.

### **Principales indicaciones de la PET-TC con <sup>18</sup>F-FDG para la patología tumoral<sup>80</sup>**

- Búsqueda de tumores primarios de origen desconocido
- Estadificación de procesos oncológicos conocidos
- Monitorización de la terapia oncológica
- Diferenciación entre recurrencia tumoral y los cambios tras el tratamiento recibido
- Determinar presencia de recidiva tumoral ante una elevación de marcadores tumorales
- Caracterización de lesiones indeterminadas por otros métodos
- Selección de zona óptima para la realización de toma de biopsia
- Estudio de imagen guía para la planificación del tratamiento radioterápico

### **Tumores con aprobación de uso de la PET-TC con <sup>18</sup>F-FDG para su valoración<sup>91</sup>**

- Tumor de origen desconocido
- Carcinoma de pulmón
- Carcinoma de esófago
- Enfermedad de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin

- Carcinoma cervical
- Carcinoma de mama
- Tumores GIST
- Carcinoma colorectal
- Tumores cerebrales

Sin embargo, la captación de la  $^{18}\text{F}$ -FDG por las células del organismo no es un proceso específico ni único de los tejidos tumorales; así se han descrito otras aplicaciones clínicas de la PET-TC como las enfermedades cardiovasculares principalmente para estudios de viabilidad miocárdica y en enfermedades neurológicas fundamentalmente para el estudio de la patología neurodegenerativa y la epilepsia<sup>90</sup>. Como ya hemos comentado, la entrada de la FDG en la célula no es específica de las células malignas y así los procesos inflamatorios y/o infecciosos también pueden presentar captación del radiotrazador en la imagen PET, debido a que en estos procesos también hay un mayor consumo de glucosa, como explicaremos en el siguiente apartado por ser el proceso infeccioso el que se va a analizar en este estudio.

### **3.6 UTILIDAD DE LA PET-TC CON $^{18}\text{F}$ -FDG PARA LA VALORACIÓN DE PATOLOGÍA INFLAMATORIA-INFECCIOSA**

En la inflamación existen procesos fisiopatológicos complejos de defensa frente a una agresión en los cuales intervienen múltiples factores. Estos factores son tanto celulares (macrófagos, granulocitos, fibroblastos, plaquetas y linfocitos) como mediadores químicos (citoquinas, sistema del complemento, histaminas, fibrinógeno,

plasmina) y moléculas de adhesión. También existe una vasodilatación y aumento de permeabilidad vascular, lo que provoca una extravasación de proteínas y de células en el territorio afecto<sup>92</sup>.

Una gran variedad de radiotrazadores tanto emisores de radiación gamma como de positrones, han sido utilizados en Medicina Nuclear para el estudio de la patología inflamatoria-infecciosa.

La acumulación de la FDG en estos tejidos también está relacionada con un metabolismo incrementado de la glucosa, aunque es un proceso probablemente más complejo que en las células tumorales<sup>93</sup>.

En el proceso de la inflamación-infección numerosas citoquinas y factores de crecimiento actúan sobre las células inflamatorias, principalmente leucocitos y macrófagos, transformándolas en células activadas. Esta activación celular provoca un aumento de la expresión y afinidad de los GLUT, principalmente GLUT-1 y GLUT-3, además de una mayor producción de la enzima glucolítica hexoquinasa. Por todo esto la captación de <sup>18</sup>F-FDG se encuentra incrementada en estos procesos, siendo dependiente del grado de activación celular y mayor a nivel de los macrófagos y neutrófilos<sup>93,94,95</sup>.

Además de la información funcional y molecular, similar a la que obtenemos con las técnicas gammagráficas convencionales, gracias a la PET-TC conseguimos una excelente resolución espacial, alto contraste lesión/fondo y un diagnóstico precoz y más rápido que con otros radiotrazadores con un periodo de semidesintegración mayor o con otros estudios que precisen adquisiciones más prolongadas incluso de varios días<sup>92</sup>.

En los últimos años, se han ido incrementando los estudios que avalan la utilidad de esta técnica de imagen para la valoración de diferentes patologías inflamatorias e infecciosas, existiendo una guía para el uso de la  $^{18}\text{F}$ -FDG en inflamación e infección elaborada por la European Association of Nuclear Medicine (EANM) y la Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), publicada en 2013<sup>96</sup>. Recientemente, se ha incluido en publicaciones sobre Imagen Cardíaca a la PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG dentro de la cardiología nuclear, como una técnica novedosa para la valoración de las inflamaciones (sarcoidosis) e infecciones cardíacas (pericarditis, miocarditis y endocarditis)<sup>97,98</sup>.

## **4. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**



A pesar de los grandes avances en el diagnóstico y manejo terapéutico en la EI, la mortalidad de esta enfermedad se mantiene constante en los últimos años, existiendo en muchas ocasiones incertidumbre en el diagnóstico cuando los médicos estamos ante pacientes con una *posible* EI. Está demostrada la importancia que tiene en esta patología el diagnóstico precoz para poder instaurar lo antes posible el tratamiento adecuado, siendo esto un factor esencial en el curso de la enfermedad y su desenlace final.

Para mejorar el diagnóstico se utilizan de forma consensuada los Criterios Modificados de Duke, que si bien han mejorado la precisión diagnóstica de la enfermedad, presentan ciertos problemas y limitaciones en algunas situaciones concretas como son la sospecha de EIVP y EIDIC.

Además, el perfil de paciente con esta afección ha cambiado radicalmente y en la actualidad es más frecuente en pacientes de edad avanzada, sobretodo, portadores de prótesis VP y/o DIC.

Por todo ello, resulta imprescindible seguir en el empeño de mejorar el diagnóstico certero y precoz de esta patología mediante nuevas herramientas.

Diversas publicaciones han planteado la utilidad de la PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG para el diagnóstico de EI, como una técnica no invasiva novedosa dentro de las técnicas de imagen. Aunque se presenta como un nuevo y prometedor método de diagnóstico, hasta la fecha las cifras de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) no son lo suficientemente adecuadas para implantar su uso en la práctica clínica diaria<sup>43,44,45,46</sup>. Los valores de S, E, VPP y VPN publicados se encuentran entre el 39-73%, 80-93%, 64-85% y 67-82%, respectivamente; obteniendo resultados muy variables por los diferentes grupos de

investigación, lo que provoca gran controversia en la aportación o no de la técnica en éste contexto. Tanto es así, que mientras algunos grupos consideran a la PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG como un nuevo criterio mayor de Duke<sup>16</sup> otros concluyen que no es una prueba suficientemente precisa para ser incluida en el manejo de esta patología<sup>46</sup>.

Por otro lado, aún no está establecido un protocolo que defina criterios claros para la interpretación de esta exploración. Cada grupo en el ámbito de la investigación utiliza criterios propios para la interpretación de las imágenes. Así por ejemplo, algunos grupos emplean la imagen PET NC para evitar un posible artefacto de hipercorrección secundario a la alta densidad del material protésico<sup>43,45</sup>, mientras que otros no hacen referencia al uso de dicha imagen<sup>46</sup>.

A la hora de valorar la captación sobre la ROI (válvula nativa, VP y DIC) tampoco hay un claro consenso establecido, utilizando cada grupo unos patrones de captación que clasifican como patológicos o no en función de distintas variables. De este modo, cada grupo realiza una comparación diferente entre la captación del radiotrazador en la ROI frente a la presente en otras localizaciones del propio paciente, como por ejemplo la visualizada en el ventrículo derecho<sup>45</sup>, en el resto del miocardio<sup>46</sup>, en el parénquima pulmonar, etc. Tampoco existen unos criterios claros para considerar el depósito de radiotrazador como patológico o fisiológico en este ámbito.

Por lo anteriormente referido, es necesario e interesante continuar avanzando en el estudio de la PET-TC dentro del contexto de la EI, especialmente en los casos donde el diagnóstico entrañe mayor dificultad, como son la EIVP y EIDIC, debido a las limitaciones conocidas de la ecocardiografía en éste contexto, con un mayor porcentaje de falsos negativos. He centrado el interés de esta tesis doctoral en valorar la aportación que tiene la PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG en la EI cuando asienta sobre una válvula protésica

y/o sobre un dispositivo intracardiaco, pudiendo establecer unos criterios firmes y reproducibles para una óptima interpretación de las imágenes.

También se ha recalcado la importancia de conocer posibles ES a distancia, que ocurren hasta en la mitad de estos pacientes y de forma asintomática en una elevada proporción; teniendo estas complicaciones embolicas implicaciones pronósticas e impacto clínico sobre el manejo terapéutico de estos pacientes. Hasta la fecha un elevado número de las embolias se desconocen, siendo infradiagnosticadas siempre que cursen de forma silente. Esto se debe a que en la práctica diaria no se realizan pruebas de imagen de *screening* para su detección.

La PET-TC podría tener un papel en el diagnóstico precoz de estas ES en el contexto de los pacientes con sospecha de EI, como ya lo han descrito algunas publicaciones recientes<sup>38,39</sup>. De este modo con una única exploración no invasiva, sería posible analizar la afectación de los focos infecciosos sospechados (EIVP y/o EIDIC), permitiéndonos además mediante el rastreo corporal detectar posibles captaciones patológicas del radiotrazador extracardiacas compatibles con embolias a distancia.



## **5. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**



### 5.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG como prueba de imagen no invasiva que aúna la imagen funcional junto con la anatómica en una misma exploración, podría tener utilidad e implicación en el manejo clínico de los pacientes con sospecha de EI; principalmente en aquellos casos donde la enfermedad asienta sobre una VP o un DIC, debido a que en estas situaciones particulares el ecocardiograma presenta limitaciones para su valoración.

Asimismo en una única exploración, sin coste económico adicional, ni mayor dosis de radiación, ni necesidad de realizar otras pruebas complementarias, se consigue un diagnóstico de forma más precoz. Valorándose además de forma simultánea la presencia de ES, teniendo esto una trascendencia en el manejo terapéutico de estos pacientes.

Por último, es posible realizar el diagnóstico incidental de patología tumoral no conocida ni sospechada, existiendo un mayor riesgo en algunos de estos pacientes, como por ejemplo la EI causada por *S. bovis* (agente etiológico relacionado con la neoplasia de colon).

## 5.2. OBJETIVOS

### OBJETIVO PRINCIPAL

1. Estudiar el valor de la PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG para el diagnóstico de EIVP y EIDIC, considerándose como un nuevo criterio de imagen mayor de Duke.
2. Estudiar el valor de la PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG para el diagnóstico de ES, considerándose como un nuevo criterio menor de Duke.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar el resultado obtenido con las dos técnicas de imagen más próximas en el tiempo: PET-TC y ecocardiografía inicial (1°ETE), para valorar su utilidad en el diagnóstico precoz de EI.
2. Evaluar la utilidad de la valoración cualitativa de la imagen PET para el diagnóstico de EI.
3. Evaluar la utilidad de la valoración semicuantitativa de la imagen PET para el diagnóstico de EI.
4. Evaluar la utilidad de la valoración cualitativa de la imagen PET NC para el diagnóstico de EI.
5. Definir una metodología de interpretación de los estudios de PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG para el diagnóstico de EIVP y EIDIC.

6. Conocer si existe un punto de corte del valor de SUVmax para diferenciar entre presencia o ausencia de infección en los pacientes con sospecha de EI.
7. Determinar la utilidad de la PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG para el diagnóstico de patología tumoral no sospechada en los pacientes con EI.
8. Determinar la utilidad de la PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG para obtener diagnósticos alternativos en los pacientes con sospecha EI.



## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**



## 6.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

El estudio se ha realizado en el Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, centro terciario del Sistema Nacional de Salud que dispone de un equipo multidisciplinar especializado en el tratamiento de pacientes con EI, formado por especialistas clínicos (Servicio de Cardiología) y quirúrgicos (Servicio de Cirugía Cardíaca). Este centro forma parte del Grupo de Trabajo en EI creado en 1996, junto con el Hospital Clínico Universitario de Valladolid y el Hospital de La Princesa de Madrid, ambos también centros terciarios.

La población estudiada pertenece al área de salud de la Comunidad de Madrid asignada al hospital y además a otras áreas que por no disponer de los recursos necesarios, tras una primera atención, derivan al paciente con sospecha clínica de endocarditis a este hospital como centro de referencia. Este hecho condiciona que las conclusiones de este estudio sean aplicables únicamente a centros de tercer nivel, de similares características.

Se inició el reclutamiento de pacientes con sospecha de EI sometidos a un estudio PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG en noviembre de 2012, con la finalidad de valorar la utilidad y aportación de esta técnica de imagen dentro de todos los escenarios posibles: válvulas nativas, válvulas protésicas y dispositivos intracardíacos. En la actualidad la inclusión de pacientes en este trabajo continúa abierta.

Para esta tesis doctoral han sido seleccionados los pacientes con sospecha de EI portadores de VP y/o DIC, comprendiendo el periodo de reclutamiento desde noviembre de 2012 hasta enero de 2015. Así, han sido incluidos todos los pacientes con sospecha de EI, *definitiva o probable*, en los que la infección asiente sobre una VP y/o

en un DIC, estando la sospecha fundamentada en los criterios diagnósticos modificados de Duke.

La inclusión de pacientes se ha hecho de forma prospectiva, incluyendo todos los casos incidentes tratados por el equipo multidisciplinar especializado en esta patología del Hospital Universitario Clínico San Carlos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión. Por lo tanto se trata de un estudio no randomizado ni aleatorizado, descriptivo y transversal.

## **6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Persona portadora de al menos una VP o un DIC con sospecha de EI.
- Ambos sexos sin límite de edad.
- Sospecha de EI *definitiva* o *posible* según criterios clínicos modificados de Duke.
- En caso de varias VP cada una fue valorada de forma independiente, tanto por los criterios clínicos, por imagen PET-TC, como en el diagnóstico definitivo.
- En caso de una VP y un DIC fueron valoradas de forma independiente, tanto por los criterios clínicos, por imagen PET-TC, como en el diagnóstico definitivo.
- En caso de varias VP y además un DIC, todos fueron valorados de forma independiente, tanto por los criterios clínicos, por imagen PET-TC, como en el diagnóstico definitivo.
- Primer episodio y/o sucesivos de EI.
- Al menos un ETE realizado en el episodio de la EI.

- Tratamiento multidisciplinar integral por el grupo especializado en el manejo de pacientes con EI del propio hospital.

Cada paciente autorizó libremente la inclusión en el estudio por medio de consentimiento informado de uso compasivo por indicación no contemplada en ficha técnica y consentimiento para la administración de contraste yodado intravenoso si no existió contraindicación (por alergia o insuficiencia renal). El estudio se realizó con carácter prioritario siempre que fue posible según la agenda de citación del Servicio, intentando no exceder las 72 horas desde la petición de la prueba.

### **6.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Gestantes.
- Comorbilidades asociadas que contraindicaran la prueba.
- Necesidad de un abordaje quirúrgico cardiaco emergente o urgente a la espera de la realización del estudio PET-TC.

### **6.4. CRITERIOS CLÍNICOS DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA**

La sospecha diagnóstica inicial de EI se realizó utilizando los Criterios Clínicos Modificados de Duke:

A. CRITERIOS MAYORES

✓ **Criterio microbiológico. HC positivos:**

- Evidencia de microorganismos típicos de la EI en dos HC positivos independientes: *S. viridans*, *S. bovis*, grupo HACEK, *S. aureus* o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de otro foco.
- Microorganismos típicos de la EI en HC persistentemente positivos:
  - Al menos dos HC positivos de muestras tomadas a intervalos de más de 12 horas.
  - Tres de tres HC o bien cuatro o más HC de la mayoría de las muestras independientes tomadas con al menos 1 hora de intervalo entre la primera y la última.
- Muestra única de HC positivo para *C. burnetti* o título de anticuerpos de IgG antifase I  $\geq 1:800$ .

✓ **Criterio ecocardiográfico. ETE positivo:**

- Evidencia de vegetación donde haya material implantado (VP y/o DIC) en ausencia de otra explicación anatómica, absceso o nueva dehiscencia parcial de la válvula protésica.

B. CRITERIOS MENORES

- Predisposición: enfermedad cardíaca predisponente, uso de drogas por vía parenteral.
- Fiebre  $\geq 38^\circ$ .

- Fenómenos vasculares: émbolo arterial grave, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival, lesiones de Janeway.
- Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide.
- Evidencia microbiológica: HC positivos que no cumplen un criterio mayor.

El diagnóstico de sospecha se estableció como *EI definitiva* o *posible* según el número de criterios mayores y/o menores que cumplían. Así se clasificaron como:

- El *definitiva* cuando se cumple alguna de las siguientes premisas:
  - Dos criterios mayores
  - Un criterio mayor y tres criterios menores
  - Cinco criterios menores
  
- El *posible* cuando se cumple una de las siguientes premisas:
  - Un criterio mayor y uno menor
  - Tres criterios menores

## 6.5. ECOCARDIOGRAFÍA

Para poder comparar la utilidad de las dos técnicas de imagen en el diagnóstico precoz de la enfermedad, analizamos de forma individual el ETE realizado más próximo

a la fecha de la PET-TC, dándole el nombre de 1°ETE. El resultado del mismo, pudo ser positivo, negativo o no concluyente para endocarditis.

Además, en los casos donde el 1°ETE resultó negativo para EI o sus hallazgos fueron no concluyentes para el diagnóstico, como indican las guías clínicas se realizaron sucesivas ecocardiografías, bajo el criterio del equipo médico para alcanzar el diagnóstico.

Se tomó como criterio ecocardiográfico de EI (criterio mayor de Duke) al resultado final que obtuvo esta técnica de imagen en función de los hallazgos en conjunto de todos los estudios ecocardiográficos realizados al paciente, independientemente del número de ellos.

## **6.6. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN CLÍNICA**

A todos los pacientes del estudio se les realizó un mismo protocolo de actuación:

- Historia clínica exhaustiva y exploración física completa.
- Análisis de sangre (hemograma y bioquímica) y análisis de orina al ingreso; con extracciones sucesivas a criterio del clínico responsable y según la evolución de la enfermedad.
- HC obtenidos en el momento del ingreso con tres venopunciones diferentes, con una diferencia de al menos 30 minutos entre cada una. Repetición de los HC a las 48-72 horas.
- En caso de HC negativos, obtención de serologías para *Chlamydia*, *Brucella*, *Legionella*, *Mycoplasma* y *Coxiella*.

- Al menos un ecocardiograma transtorácico y transesofágico.
- Otras pruebas complementarias necesarias según la evolución del paciente a criterio del equipo médico.

**En relación al estudio PET-TC:**

- Los resultados obtenidos en la PET-TC no modificaron el manejo terapéutico del paciente, exceptuando cuando el equipo médico lo consideró en beneficio del propio paciente.
- Los hallazgos de la PET-TC referentes a complicaciones de la EI relacionada con ES pudieron desencadenar estudios complementarios con otras técnicas de imagen (TC y/o RM) cuando el equipo médico lo consideró oportuno.
- Ante la presencia de hallazgos incidentales en la PET-TC sugestivos de patología maligna concomitante, se aconsejó al equipo médico la realización del estudio complementario necesario en cada caso, para la confirmación diagnóstica de los mismos.
- Todos los hallazgos patológicos visibles tanto en la PET como en la TC, en relación o no con la EI, conocidos previamente o de nueva aparición, quedaron reflejados en el juicio diagnóstico del informe; siendo el equipo médico el último responsable en actuar o no conforme a los hallazgos descritos.

## 6.7. CRITERIOS POR IMAGEN PET-TC DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA

### a. Análisis cualitativo de la imagen PET:

Se consideraron como ROI a los focos en los que centra su interés este estudio, que son las VP y los DIC; pudiendo existir diferentes ROIs en un mismo paciente. Al realizar el análisis visual se diferenció entre captación patológica y no patológica:

- ***Captación patológica:*** cualquier captación del radiotrazador visualizada en una ROI en la imagen PET C que además persistiera en la imagen PET NC; independientemente de cuál fuera su intensidad, localización, extensión y/o distribución. Cuando se cumplió esta premisa, el estudio PET-TC fue catalogado como positivo para patología inflamatoria-infecciosa activa a dicho nivel.

- ***Captación no patológica:*** en caso de no visualizarse captación de radiotrazador en la ROI en la imagen PET C o bien si se visualizara pero no persistiera en la imagen PET NC. En este caso, se concluyó el estudio PET-TC como negativo para patología inflamatoria-infecciosa activa a dicho nivel.

### b. Análisis cualitativo de la imagen PET NC:

La captación de FDG en la imagen PET NC se valoró únicamente de forma visual, con una puntuación de cero a cuatro según la escala de grises. No se realizó análisis semicuantitativo debido a la imposibilidad de hacer cuantificación con el valor de SUVmax en esta imagen.

***Significado de la valoración gradual de 0 a 4*** (Figura 7):

**0** = No se utilizó la imagen PET NC por no existir captación en la imagen PET C.

**1** = Ausencia de persistencia de captación en la ROI en la imagen NC.

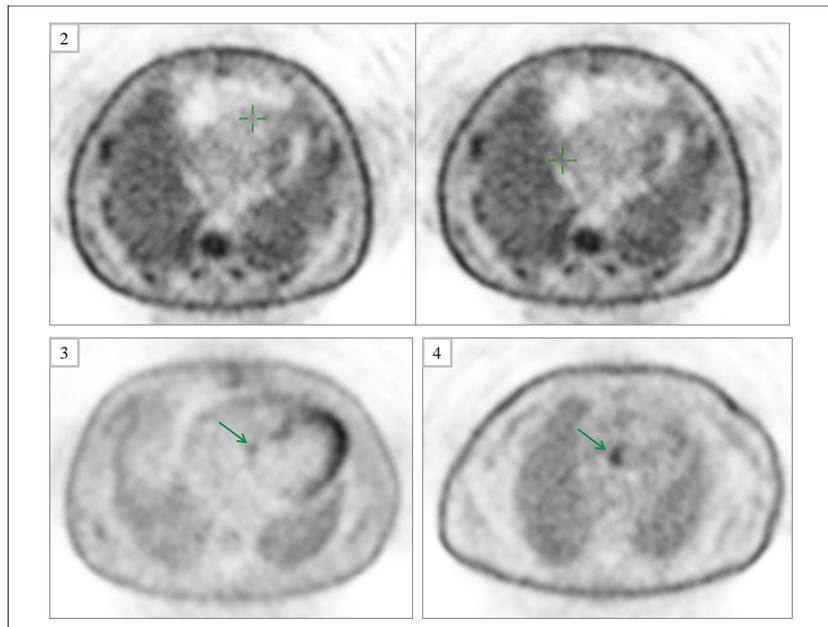
**2** = Persistencia de captación en la ROI en la imagen NC sin poder diferenciarla de la captación existente en el resto del corazón o del fondo adyacente en caso de generador o electrodo extracardiaco.

**3** = Persistencia de captación en la ROI en la imagen NC pudiendo diferenciarla, aunque con dificultad, de la captación en el resto del corazón o del fondo adyacente en caso de generador o electrodo extracardiaco.

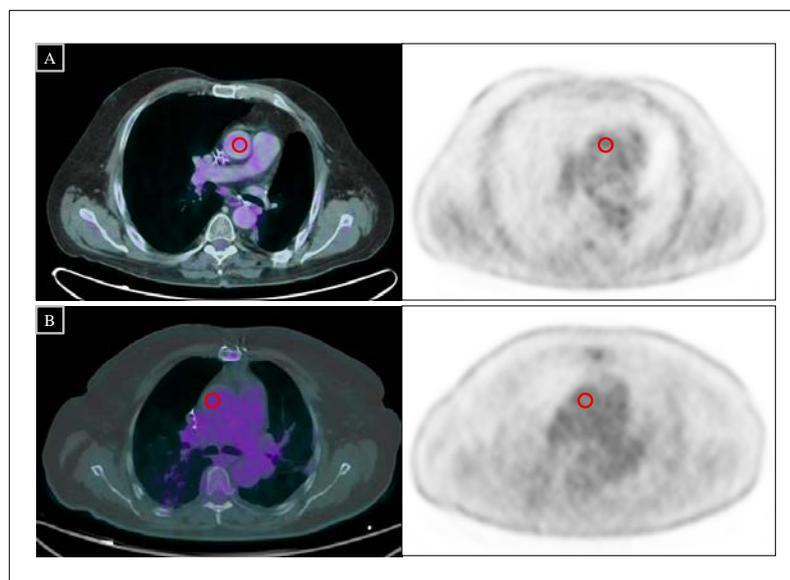
**4** = Persistencia de captación en la ROI en la imagen NC diferenciándola claramente de la captación del resto del corazón o del fondo adyacente en caso de generador o electrodo extracardiaco.

c. Análisis semicuantitativo de la imagen PET C:

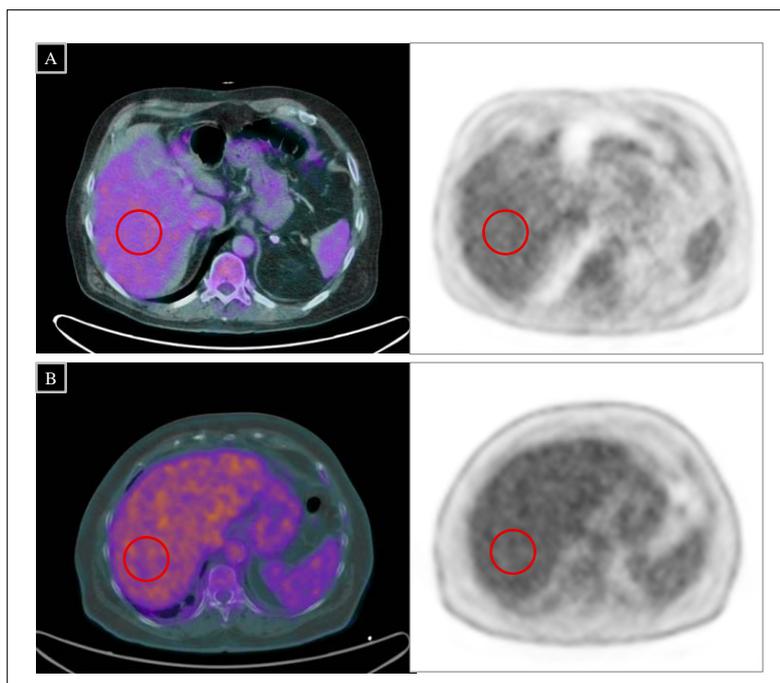
La captación del radiotrazador en la ROI en la imagen PET C se valoró de forma semicuantitativa mediante un valor numérico correspondiente al SUVmax. Éste se comparó con la captación fisiológica existente en otras localizaciones, mediante el SUVmax en el pool vascular del mediastino (para lo cual se usó una ROI de unos 3 mm en la zona central endovascular de la aorta ascendente) (Figura 8) y en el parénquima hepático (utilizando una ROI de unos 3 cm en una zona del lóbulo hepático derecho donde hubiera una captación lo más homogénea posible, evitando incluir depósitos patológicos o acúmulos fisiológicos focales del radiotrazador) (Figura 9).



**Figura 7.** Valoración cualitativa de la imagen PET NC. Tipos de persistencia de captación en la imagen PET NC. (2) Persiste sin poder diferenciarla del fondo adyacente. (3) Persiste pudiendo diferenciarla con dificultad del resto del fondo adyacente. (4) Persiste diferenciándola claramente del fondo adyacente.



**Figura 8.** Cálculo de la captación fisiológica en la aorta ascendente (pool vascular), con (A) y sin (B) administración de contraste yodado intravenoso (ROI de unos 3 mm).



**Figura 9.** Cálculo de la captación fisiológica en el parénquima hepático, con (A) y sin (B) administración de contraste yodado intravenoso (ROI de unos 3 cm).

Así se realizó una *escala de captación del cero al cuatro* resultante de dicha comparativa:

- 0** = Ausencia de captación en la ROI.
- 1** = Valor de SUVmax en la ROI menor a la captación del pool vascular.
- 2** = Valor de SUVmax en la ROI mayor a la captación del pool vascular pero menor a la hepática.
- 3** = Valor de SUVmax en la ROI mayor a la captación hepática sin llegar a duplicarla.
- 4** = Valor de SUVmax en la ROI por encima del doble de la captación hepática.

## **6.8. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA**

La prueba que se utilizó como *gold standard* para realizar el diagnóstico final de EI o por el contrario rechazarlo fue el estudio histológico y los cultivos de la pieza quirúrgica, siempre que se llevó a cabo una cirugía cardíaca o que el paciente falleciera (necropsia). Realizándose así el diagnóstico en base a los criterios patológicos de Duke.

Por otro parte, cuando no se dispuso de esta información, por no estar indicado el tratamiento quirúrgico, el juicio diagnóstico final lo postuló el equipo médico-quirúrgico experto en la materia, quienes realizaron un diagnóstico durante el ingreso hospitalario y posteriormente un seguimiento del paciente de al menos cuatro meses desde el episodio. Con los datos obtenidos en el episodio agudo y durante el seguimiento se llegó al diagnóstico clínico definitivo en función de todas las pruebas, exceptuando la información aportada por la PET-TC.

En ningún caso se consideró de forma aislada la información de la ecocardiografía para realizar el diagnóstico final.

## **6.9. CRITERIOS POR IMAGEN PET-TC DE EMBOLIAS SÉPTICAS EXTRACARDIACAS**

Se consideró una ES a distancia a cualquier captación extracardiaca patológica de radiotrazador visualizada en el rastreo corporal y que no pudiera ser justificada por otros motivos (patología traumática aguda, patología degenerativa, patología infecciosa no embólica o patología tumoral conocida o no). Para poder descartar otros orígenes no embólicos de los hallazgos se tuvo acceso a la historia clínica informatizada de los

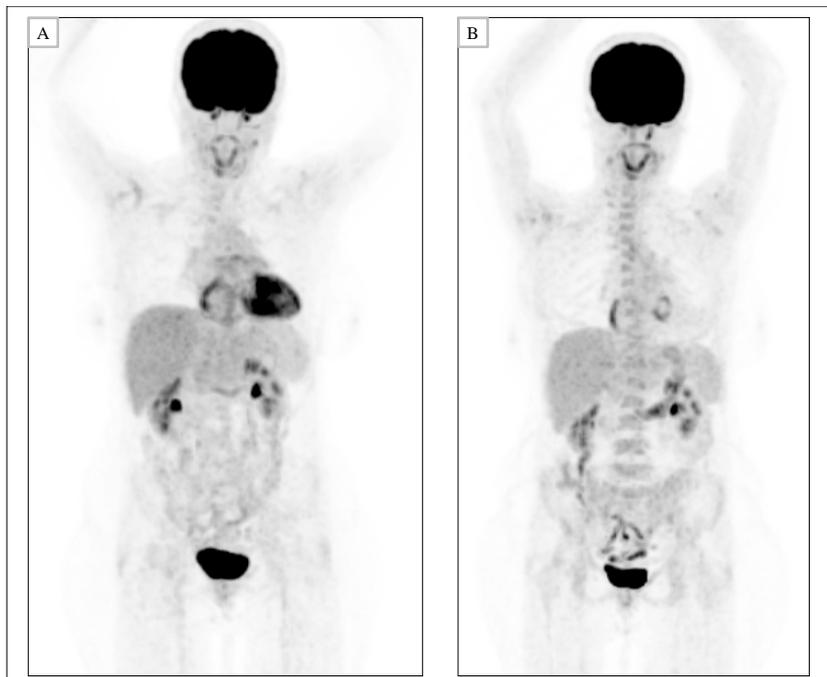
pacientes y a sus pruebas de imagen previas. Además, a todos los pacientes se les realizó una breve historia clínica antes de la adquisición del estudio PET-TC, dirigida a descartar antecedentes de patología oncológica, patología traumática reciente o de etiología infecciosa distinta de la EI; para poder evitar así falsos positivos de los hallazgos en la imagen.

Además, los hallazgos debieron ser altamente sospechosos de embolia por su localización o por presentar alteraciones morfológicas en la TC con contraste yodado intravenoso que apoyasen el diagnóstico. En caso de visualizarse alteración morfológica en la TC compatible con una complicación extracardiaca de una EI pero sin captación patológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG, se clasificó como infarto de probable origen séptico, contrastando los hallazgos con otras pruebas de imagen previas que permitieran determinar el origen causal de dichos hallazgos con el episodio actual de endocarditis, descartando así que se tratase de hallazgos en relación con episodios antiguos.

En caso de disponer de otros métodos de imagen (TC o RM) posteriores a la PET-TC para confirmar los hallazgos descritos, estos fueron considerados sin resultar imprescindibles para realizar un diagnóstico de certeza; ya que la TC adquirida junto con la PET fue de alta dosis de radiación y con contraste yodado intravenoso, siendo revisadas dichas imágenes por un médico radiólogo. Por tanto, se consideró de alta calidad diagnóstica sin necesidad de tener que verificar los hallazgos con otro TC adicional.

### 6.10. PREPARACIÓN DEL PACIENTE

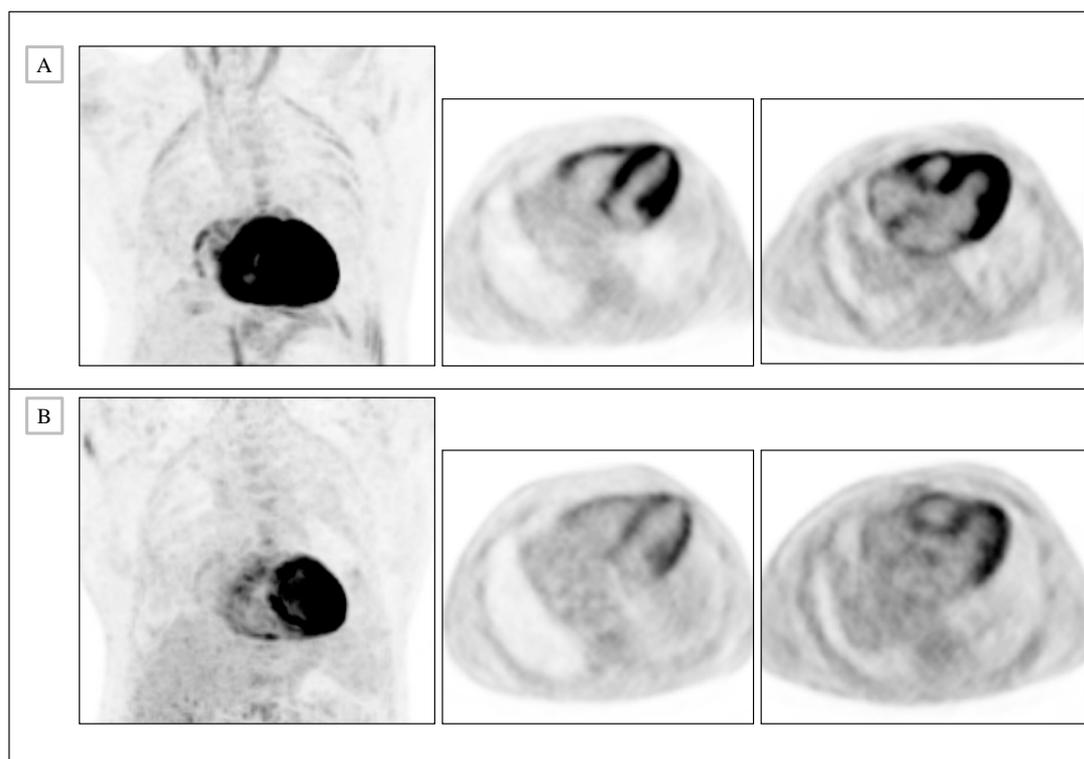
Para intentar disminuir al máximo la captación fisiológica del radiotrazador en el miocardio dos días antes de la exploración PET-TC se inició una dieta rica en grasas y pobre en hidratos de carbono (arroz, pasta, patata) además de mantener un ayuno prolongado de 12 horas previo a la realización del estudio PET-TC.



**Figura 10.** Influencia de la adecuada preparación previa con dieta específica para estudio cardiaco sobre la captación miocárdica fisiológica. Se presentan dos imágenes MIP de estudios diferentes en un mismo paciente con endocarditis en prótesis mitral; (A) sin ninguna preparación previa y (B) con preparación previa a base de dieta rica en grasas y pobre en hidratos de carbono, durante 24-48 horas, y posteriormente ayuno prolongado de 12 horas.

De forma adicional a la dieta, 15 minutos antes de la inyección del radiofármaco se administraron 50 unidades intravenosas (UI) en bolo de heparina por kilogramo de peso del paciente, siempre y cuando no hubo contraindicación por riesgo de hemorragia o coagulopatía conocida; no siendo este último un factor imprescindible para la adquisición del estudio.

Se ilustran dos casos de pacientes con EI que explican la importancia de una correcta preparación previa: la Figura 10 muestra la utilidad de una dieta específica para estudio cardiaco y la Figura 11 evidencia el efecto de la administración de heparina, previas al estudio PET-TC.



**Figura 11.** Influencia de la administración de heparina sobre la captación miocárdica fisiológica. Se muestran dos estudios realizados en días consecutivos en un mismo paciente; (A) sin administración de heparina intravenosa y (B) tras administración de 50 UI de heparina en bolo por kilo de peso del paciente.

Primero se realizó al paciente una breve historia clínica para descartar otros posibles focos infecciosos, patología traumática aguda concomitante e intervenciones quirúrgicas recientes, así como patología oncológica conocida, que pudieran dificultar la interpretación de los hallazgos. Además, se confirmó la ausencia de contraindicaciones para la administración de contraste yodado intravenoso (alergia al mismo o insuficiencia renal). Tras ser explicada la prueba de forma general el paciente debió dar su consentimiento mediante la firma de dos documentos:

- Consentimiento de prueba de imagen como uso compasivo por indicación no contemplada en la ficha técnica (Anexo III)
- Consentimiento para la administración de contraste yodado intravenoso (Anexo IV)

Posteriormente, el médico nuclear indicó el protocolo de adquisición incluyendo el cuerpo completo (desde el cerebro hasta el tercio proximal de los miembros inferiores).

Se canalizó una vía periférica y realizó medición de glucemia capilar (forzándose la ingesta hídrica e incluso mediante la administración de insulina bajo prescripción médica, en caso de cifras superiores a 200 mg/dl).

La dosis que se administró al paciente fueron 5 MBq  $^{18}\text{F}$ -FDG por kilogramo de peso, con un inyector automático de dosis (*Medrad Intego 200, Bayer*).

Posteriormente, el paciente permaneció en una sala durante 45-60 minutos para conseguir una correcta distribución del radiotrazador por el organismo. Durante ese periodo de tiempo, se aconsejó a éste que permaneciera relajado y sin realizar ninguna actividad cognitiva, para aumentar así el depósito del radiotrazador en aquellas zonas metabólicamente más activas y por el contrario disminuir la captación fisiológica a nivel

del cerebro; denominándose por ello ese tiempo como de “reposo sensorial”. Transcurrido ese tiempo, el paciente fue acompañado a la sala de adquisición.

### 6.11. PROTOCOLO DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en un equipo PET-TC (*Biograph 6 TruePoint; Siemens; Erlangen, Germany*) con una resolución espacial teórica de 3-4 mm (Figuras 12 y 13). El componente PET consta de cuatro anillos detectores con cristales de oxiortosilicato de lutecio (LSO) con un tamaño de 4,0 x 4,0 x 20 mm cada cristal, con un campo axial de 21,6 cm y campo transaxial de 60,5 cm. El modo de adquisición es en 3D, con una ventana de coincidencia de 4,1 nseg. La TC dispone de seis detectores<sup>39</sup>.



**Figura 12.** Sala de adquisición PET-TC.



**Figura 13.** Equipo PET-TC *Biograph 6*.

Tras ser colocado en la camilla de adquisición en posición decúbito supino con los brazos hacia arriba y planificar el topograma, según las medidas del paciente (altura), se llevó a cabo la administración por vía intravenosa de 130 ml de contraste yodado a una velocidad de 2,5 ml/seg. Tras introducirse en el organismo la mitad de la dosis de contraste (50-70 ml) dio comienzo la adquisición de las imágenes.

Primero se realizó la TC de pulmón en inspiración mantenida, con 110 kV y 60 mAs, grosor de corte de 2,5 mm y una duración de unos segundos. Posteriormente, continuó la adquisición de la TC del cuerpo completo, con dosis aproximada de 110 kV y 95 mAs, rotación del tubo de 0,5 segundos, pitch de 6 y grosor de corte de 5 mm; realizando un rastreo cráneo-caudal desde el cerebro hasta el extremo proximal de los muslos. La imagen fue adquirida utilizando una matriz de 512 x 512 pixels y un tamaño de pixel de 1 mm. El equipo dispone del sistema de modulación de dosis (*CARE DOSE*).

Una vez finalizada la adquisición de las imágenes de TC, se comenzó la adquisición del estudio PET en sentido contrario, caudo-craneal. El tiempo de adquisición fue de 3 minutos por cama o *BED*, con un solapamiento del 20%. Así, para

un paciente de talla estándar la exploración de PET duro aproximadamente 15-18 minutos (5-6 camas).

En la Figura 14 se refleja el cronograma de forma esquemática de la exploración PET-TC para valoración de EI, realizada en nuestro Servicio de Medicina Nuclear.

Al finalizar la exploración se procesaron las imágenes, utilizando el modo iterativo para la reconstrucción de la imagen. La corrección de atenuación segmentaria se realizó en la imagen de transmisión postinyección y los datos obtenidos en la TC sirvieron para realizar la corrección de atenuación de la PET y la fusión de ambos estudios; siendo en ese momento cuando el estudio estuvo preparado para la interpretación de sus imágenes.

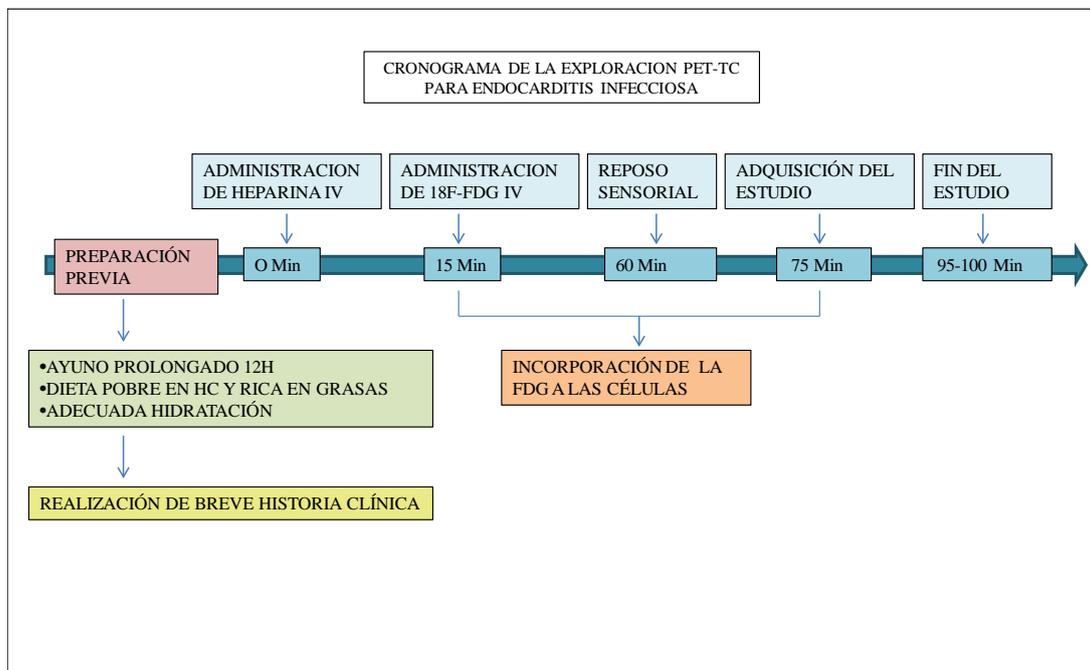
En el Anexo V se especifican las características técnicas del equipo y el protocolo de adquisición detallado, que han sido utilizados para este trabajo.

Todos los estudios se analizaron en la misma estación de trabajo (*Syngo software system; Siemens Medical Imaging, Bavaria, Germany*), y fueron interpretados por dos médicos nucleares expertos en el campo de la endocarditis, siendo revisadas las imágenes de TC por un médico radiólogo.

Una vez valorado el estudio por los tres especialistas en diagnóstico por imagen se redactó el informe, siguiendo el esquema del Informe Tipo de Patología Maligna<sup>99</sup>, incluyendo la siguiente información:

1. Imagen sugestiva o no de patología inflamatoria-infecciosa activa en relación con endocarditis en las ROIs a estudio.

2. Presencia o no de hallazgos extracardiacos compatibles con EE.
3. Hallazgos relevantes sugestivos de patología maligna a correlacionar con otros métodos o antecedentes del paciente.
4. Hallazgos sugestivos de patología inflamatoria-infecciosa de origen diferente a la EI.
5. Otros hallazgos de la imagen tanto metabólica como anatómica de menor relevancia pero con interés clínico.



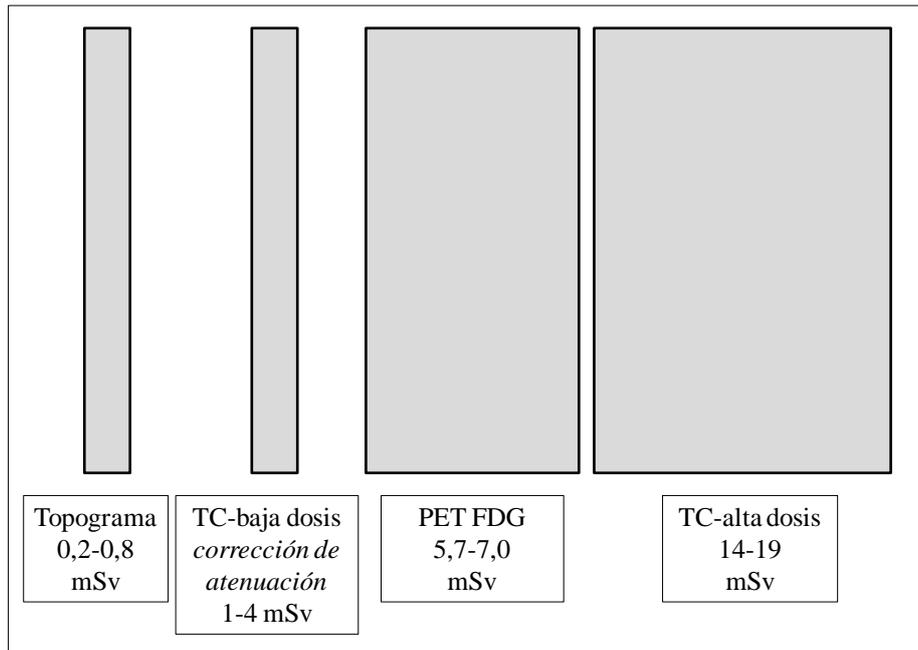
**Figura 14.** Cronograma de la exploración PET-TC dentro del Servicio de Medicina Nuclear.

## 6.12. DOSIMETRÍA

Si queremos conocer la dosis que recibe una persona por realizarse un estudio multimodal PET-TC, debemos comprender que para el cálculo de la dosis de la TC utilizaremos los datos de rayos X, medidos mediante amperios (As), voltios (Kv) y DLP, mientras que la dosis secundaria a la radiación ionizante generada por la administración de un radioisótopo, en este caso FDG, se calculará en curios (mCi). Por tanto, si queremos realizar una estimación global de la dosis que recibe un paciente al realizarse este tipo de estudio debemos utilizar una unidad común para ambos tipos de radiación. Es el sievert (Sv), la unidad capaz de englobar ambos tipos de radiación, pudiendo hacer una estimación global de la dosis de radiación absorbida por la materia viva.

De este modo, la dosis total de radiación absorbida por los pacientes expuestos a un estudio PET-TC por sospecha de EI, fue aproximadamente de 20-27 mSv; 15-20 mSv a consecuencia de la radiación de la TC y 5-7 mSv por la PET (Figura 15). Con un rango variable de dosis en función del peso y la talla de cada individuo.

Esta dosis no varía a la recibida con un estudio PET-TC estándar en un paciente oncológico, debido a que los parámetros de adquisición y la cantidad de dosis administrada no se modificaron respecto a los estudios con indicación oncológica, que es la que ocupa el mayor porcentaje de citación dentro del Servicio donde se ha realizado este trabajo. En la figura se representa de forma esquemática la radiación recibida en cada una de las partes que componen el estudio de PET-TC.



**Figura 15.** Desglose de la radiación absorbida en un estudio PET-TC.

### 6.13. VARIABLES RECOGIDAS

Para la recogida de los datos del estudio se confeccionaron dos cuestionarios diferentes con una serie de tablas de trabajo. En uno se recogieron las variables clinicopatológicas y en el otro las variables de la imagen PET-TC. A continuación se enumeran las variables específicas recogidas en cada cuestionario.

#### 6.13.1. VARIABLES CLINICOPATOLÓGICAS

Los datos que proporcionaron la información clinicopatológica de los pacientes se recogieron de forma esquemática en el cuaderno que se adjunta en el Anexo I, y se enumeran a continuación.

➤ Variables de filiación:

- Nombre y apellidos
- Número de historia clínica
- Centro hospitalario
- Servicio peticionario de la prueba
- Número de orden dentro del estudio

➤ Variables demográficas:

- Edad
- Sexo

➤ Variables analíticas (Bioquímica y Hemograma):

- Leucocitos
- Neutrófilos
- Plaquetas
- PCR
- VSG
- Procalcitonina

➤ Variables microbiológicas:

- Germen aislado en hemocultivos
- Germen aislado en serologías

➤ Variable ecocardiográfica del foco a estudio:

- Prótesis metálica aórtica
- Prótesis biológica aórtica
- Prótesis metálica mitral
- Prótesis biológica mitral

- Prótesis metálica tricúspide
- Prótesis biológica tricúspide
- Prótesis metálica pulmonar
- Prótesis biológica pulmonar
- Dispositivo intracardiaco (desfibrilador automático implantable o marcapasos)
- Resultado del 1°ETE: Positivo/Negativo/No concluyente para EI
- Variables utilizadas para la clasificación inicial de EI en cada foco a estudio según los criterios clínicos modificados de Duke (mayores y menores):
  - Criterio microbiológico
  - Criterio ecocardiográfico: utilizando en conjunto los hallazgos de todas las ecocardiografías realizadas al paciente
  - Insuficiencia valvular
  - Fiebre
  - Criterios de predisposición
  - Criterios de severidad
  - Factor vascular
  - Factor inmunológico
- Variable cuantitativa del número de criterios mayores para cada foco a estudio
- Variable cuantitativa del número de criterios menores para cada foco a estudio
- Variable de la sospecha clínica de EI en base a los criterios clínicos modificados de Duke para cada foco a estudio:
  - Definitiva
  - Posible
- Variables en relación al episodio de EI:

- Fecha de inicio de los síntomas
- Fecha del diagnóstico por criterios clínicos
- Tiempo transcurrido desde la cirugía del foco a estudio
- Variable del tratamiento antibiótico:
  - Fecha de inicio del tratamiento antibiótico
- Variable del tratamiento quirúrgico para cada foco a estudio:
  - Fecha de la intervención quirúrgica
- Variables del diagnóstico final de EI para cada foco a estudio:
  - En caso de tratamiento quirúrgico el diagnóstico final según criterios patológicos modificados de Duke:
    - Definitiva
    - Descartada
  - En el resto de casos, el diagnóstico final según el criterio diagnóstico definitivo del equipo experto tras al menos cuatro meses de seguimiento:
    - Definitiva
    - Posible
    - Descartada

### **6.13.2. VARIABLES DE LA IMAGEN PET-TC**

Los datos en relación al estudio PET-TC realizado, incluyendo datos técnicos, de dosimetría y las características específicas de la imagen, se reflejaron de forma

esquemática en el cuaderno de recogida de datos, que se adjunta en el Anexo II y se enumeran a continuación.

- Variables que recogen las características y dosimetría de la prueba:
  - Fecha de realización de la prueba
  - Realización de un segundo estudio PET-TC de control/seguimiento
  - Administración de contraste yodado intravenoso
  - Administración de heparina intravenosa
  - Glucemia capilar del paciente previa a la inyección del radiotrazador
  - Dosis de radiación del TC (DLP) recibida por el paciente
  - Dosis de  $^{18}\text{F}$ -FDG administrada al paciente
  - Hora de calibración del radiotrazador
  - Hora de inyección del radiotrazador al paciente
  - Hora de comienzo de adquisición de las imágenes
- Variables de descripción del foco a estudio:
  - Tipo de foco: dispositivo intracardiaco (DAI o MP), prótesis metálica, prótesis biológica
  - Localización del foco: aorta, mitral, tricúspide, pulmonar y dispositivo intracardiaco
- Variables de la imagen PET corregida sobre el foco a estudio:
  - Valoración cualitativa del foco: presencia o ausencia de captación
  - Patrón de captación en el foco: focal o difusa
  - Valoración semicuantitativa mediante el SUVmax de la captación en el foco
  - Valoración semicuantitativa mediante el SUVmax de la captación en el pool vascular mediastínico (aorta ascendente)

- Valoración semicuantitativa mediante el SUVmax de la captación en el parénquima hepático (lóbulo hepático derecho)
- Clasificación de la intensidad de captación en el foco en comparación con la objetivada en el pool vascular y en el hígado
- Variables de la imagen PET no corregida sobre el foco a estudio (esta variable se utilizará solo en los casos en que exista captación en el foco en la imagen PET corregida):
  - Valoración de la persistencia o no de la captación visible en la imagen corregida
  - Clasificación de la intensidad de la captación de forma cualitativa en comparación con la observada en el tejido adyacente
- Variable del resultado final de la imagen para diagnosticar o rechazar patología infecciosa en el foco a estudio:
  - Estudio sugestivo de patología inflamatoria-infecciosa aguda en el foco
  - Estudio no sugestivo de patología inflamatoria-infecciosa aguda en el foco
  - Estudio no concluyente/dudoso de patología inflamatoria-infecciosa aguda en el foco
- Variables de la imagen PET-TC sobre la presencia de EE:
  - Hallazgos sugestivos de embolias: diferenciando entre alteración metabólica y morfológica, alteración únicamente morfológica, alteración únicamente metabólica o por el contrario ausencia de alteraciones que sugieran este evento
  - Valoración semicuantitativa mediante el SUVmax de la captación mayor observada

- Valoración del número de EE presentes en cada paciente
- Valoración de las localizaciones de estos eventos
- Variables de la imagen PET-TC sobre la presencia de otra patología inflamatoria-infecciosa de origen no embólico incidental:
  - Valoración de captaciones patológicas sugestivas de procesos infecciosos no embólicos
  - Valoración semicuantitativa mediante el SUVmax de la captación mayor observada
  - Valoración de sus localizaciones y el número de focos
- Variables de la imagen PET-TC sobre la sospecha de patología maligna incidental o no:
  - Valoración de captaciones patológicas sugestivas de procesos malignos
  - Valoración semicuantitativa mediante el SUVmax de la captación mayor observada
  - Valoración de sus localizaciones y el número de focos
  - En caso de objetivarse hallazgos sugerentes de proceso neofornativo se valorará la existencia o no de antecedente oncológico.
  - En caso de ausencia de historia oncológica previa se realizará seguimiento mediante acceso a la historia clínica electrónica para verificar la confirmación o no de los hallazgos por imagen
- Variables de la imagen PET-TC sobre otros hallazgos:
  - Tabulación descriptiva de otros hallazgos que si bien presentan interés clínico, no son de gran relevancia para el curso de la enfermedad

## **7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**



### **Análisis descriptivo**

Las variables cualitativas se presentarán con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumirán con su media y desviación estándar. Las variables cuantitativas que muestran una distribución asimétrica se resumirán con la mediana y el rango intercuartílico.

### **Validez diagnóstica de los criterios Duke y PET**

Se estimaron los índices de validez diagnóstica de la clasificación Duke y del resultado de la PET para el diagnóstico clínico final de EI mediante el cálculo de la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), junto a sus intervalos de confianza al 95%.

Se estudio la concordancia entre los resultados de la clasificación de Duke y la del PET mediante el cálculo del porcentaje de acuerdo absoluto y el índice kappa. Dicho índice puede tomar valor -1, cuando existe una discordancia sistemática, y 1, cuando existe concordancia sistemática. La clasificación para interpretar los valores del índice kappa es la siguiente: > 0.8 excelente, 0.61 - 0.8 bueno, 0.41 - 0.6 moderado, 0.21 - 0.4 bajo y < 0.21 pobre.

Se comparó la capacidad de clasificación del Duke frente a la PET mediante dos estrategias. Primero se compararon los índices de S y E mediante el test del chi-cuadrado. Por otro lado se estimó mediante regresión logística binaria el área bajo la

curva (ABC) para la clasificación de diagnóstico clínico final por separado del Duke y de la PET. Se compararon las ABC de ambos métodos.

### **Validez diagnóstica del SUV max**

Se calculó el ABC de la variable cuantitativa SUVmax para la clasificación de diagnóstico clínico final de EI. El ABC es un valor comprendido entre 0,5 y 1 que se utiliza como medida de exactitud global; un área igual a 1 indica que una prueba diagnóstica es perfecta, mientras que una prueba sin poder diagnóstico le corresponde un área igual a 0,5. Se calcularon las ABC junto con sus intervalos de confianza al 95% y su significación estadística. En función de las coordenadas de la curva se determinó el punto de corte que maximiza los valores de S y E del SUVmax.

Se comparó la media de SUVmax entre los sujetos con EI y sin EI mediante el test paramétrico T de Student.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error  $\alpha$  menor a 0.05.

El paquete estadístico para el análisis fue SPSS v15.0 y STATA 9.0.

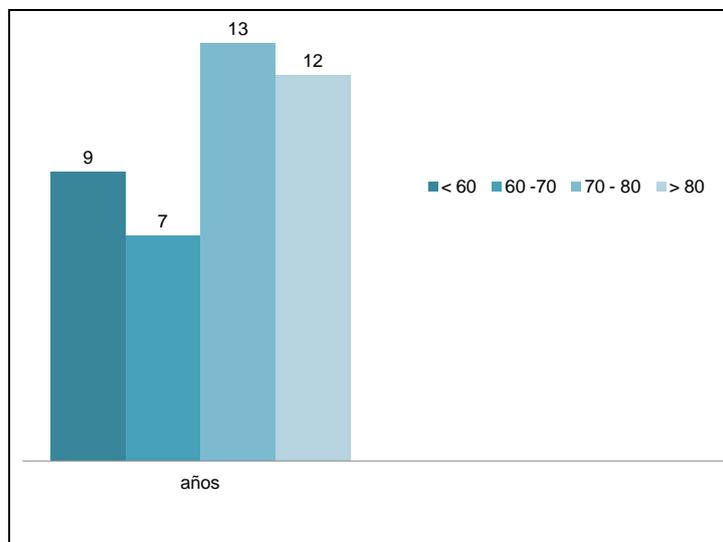
## **8. RESULTADOS**



En este trabajo se han incluido de forma prospectiva y consecutiva a 41 pacientes, en los cuales hemos analizado mediante una PET-TC un total de 62 focos, incluyendo VP y DIC, con sospecha clínica de EI *definitiva* o *posible*.

### 8.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y MICROBIOLÓGICAS

El grupo a estudio incluyó 41 pacientes, 26 (63%) hombres y 15 (37%) mujeres, con una relación entre sexos de 1,7:1, a favor del sexo masculino. La media de edad fue de 70 años +/- 14, con un rango entre 23 - 89 años. El 32% eran septuagenarios, el 29% octogenarios, el 22% menores de 60 años y el 17% sexagenarios (Gráfico 1).



**Gráfico 1.** Distribución por edad de la muestra.

A todos los pacientes se les realizó extracción de hemocultivos y en caso de iniciarse un tratamiento antibiótico empírico, éstos se extrajeron previamente. El germen se aisló en 26 (63%) pacientes, considerándose como un criterio mayor de Duke 18 (69%) casos y como menor los 8 (31%) restantes. En un caso el agente patógeno aislado fue un hongo, mientras que en el resto fueron bacterias. Los estafilococos resultaron los gérmenes aislados con mayor frecuencia, en 13 (50%) casos, seguidos de los estreptococos en 7 (27%) y los enterococos en 3 (12%). Los distintos microorganismos aislados en los HC se detallan en la tabla 3.

MICROORGANISMO	N
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilin sensible	6
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilin resistente	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5
<i>Staphylococcus schleiferi</i>	1
<i>Streptococcus mutans</i>	1
<i>Streptococcus salivarius</i>	1
<i>Streptococcus sanguis</i>	2
<i>Streptococcus gordonii</i>	1
<i>Streptococcus bovis</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	2
<i>Enterococcus faecium</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Propionibacterium acnes</i>	1
<i>Cándida parapsilosis</i>	1

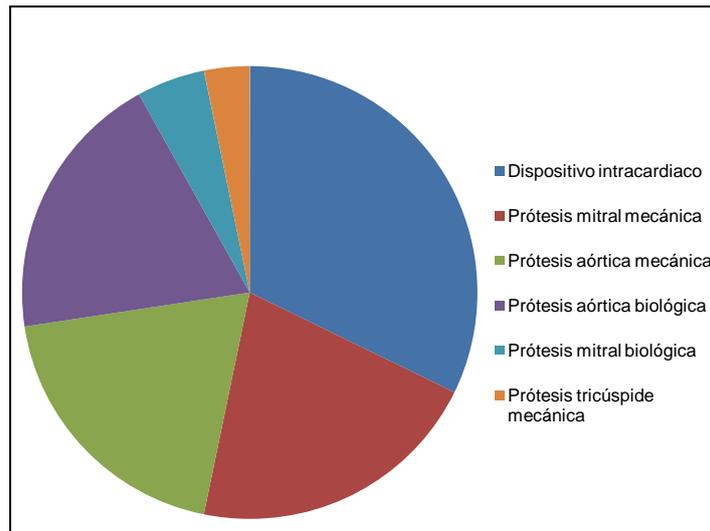
**Tabla 3.** Microorganismos aislados en la muestra.

En 15 (37%) pacientes no se identificó ningún agente causal. De ellos, 3 obtuvieron el diagnóstico final de EI *definitiva*, considerándose por tanto como endocarditis con hemocultivo negativo.

## 8.2. LOCALIZACIÓN DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

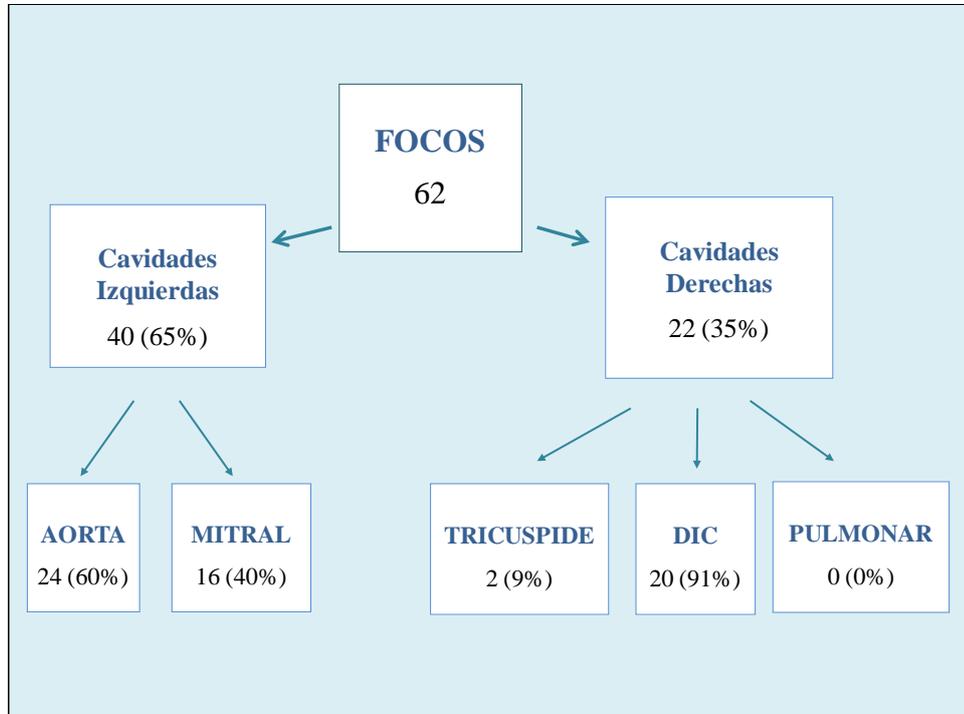
Dentro de los 62 focos a estudio, el 68% (42 focos) se localizaron en VP y el 32% (20 focos) en DIC. Las VP se distribuyeron en 27 (64%) prótesis mecánicas (Pm) y 15 (36%) prótesis biológicas (Pb); siendo la más frecuentemente afectada la prótesis aórtica (PA), en un 57% (24 pacientes), seguida de la prótesis mitral (PM) en un 38% (16 pacientes). Por último, la que se afectó con una menor frecuencia fue la prótesis tricúspide (PT) en un 5% (2 casos) y no tuvimos ningún caso de prótesis pulmonar (PP) (Gráfico 2).

Al realizar una clasificación del evento infeccioso según su localización en las cavidades cardiacas, diferenciando entre derechas e izquierdas, observamos que un 65% de ellos asentó sobre cavidades izquierdas y un 35% sobre las derechas (Figura 16). En el caso de la EI derechas, fueron los DIC la causa principal, constituyendo el 91% de los casos (20 de los 22 pacientes). Por otro lado, las EI izquierdas tuvieron una distribución muy similar entre los focos aórtico y mitral, con un ligero predominio de la PA, 60% (24 pacientes) frente a un 40% en PM (16 pacientes).



**Gráfico 2.** Características de los implantes metálicos analizados.

Al analizar de forma individualizada la sospecha de EIVP, ésta se localizó mayoritariamente en cavidades cardiacas izquierdas, constituyendo el 95% (40/42 focos protésicos) y un 65% (40/62 focos a estudio) del total de la muestra.



**Figura 16.** Distribución de la muestra según la localización de la EI.

En la Figura 16 se presenta de forma esquemática la distribución de la muestra según las distintas localizaciones de la EI.

Cuando diferenciamos según el material de la prótesis, observamos que en la Pm y Pb hubo similar proporción de EI, confirmándose esta en el 52% (14 focos) de las mecánicas y en el 53% (8 focos) de las biológicas. Por el contrario, el diagnóstico se rechazó en 13 focos (48%) de las Pm y en 7 focos (47%) de las Pb, con una  $p = 0,927$ .

### **8.3. CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS**

En 30 (48%) de los focos estudiados hubo datos ecocardiográficos sugestivos de EI considerados como un criterio mayor de Duke. En los 32 (52%) focos restantes el ecocardiograma no presentó hallazgos patológicos concluyentes.

En una primera valoración ecocardiográfica (1°ETE) se obtuvieron hallazgos de dudosa interpretación o no concluyentes para EI en 8 focos (13%) o bien no se evidenciaron hallazgos patológicos sugestivos de EI en 35 focos (56%). Por el contrario la primera valoración ecocardiográfica resultó sugestiva de EI en 19 casos (31%).

En 19 focos fueron necesarias sucesivas valoraciones ecocardiográficas, por mostrar el 1°ETE hallazgos no concluyentes o de dudosa interpretación, o bien en aquellos casos con elevada sospecha clínica a pesar de no existir evidencia de EI en una primera valoración. Las exploraciones sucesivas fueron positivas para endocarditis en el 47 % (9 de los 19 focos). Así, para alcanzar el diagnóstico por imagen de EI se precisó un segundo ETE en 5 casos y de hasta un tercero en los otros 4, pudiéndose descartar la EI con seguridad gracias a un segundo ETE en los 10 focos restantes.

El intervalo de tiempo entre las ecocardiografías realizadas a un mismo paciente fue variable, con un rango aproximado de entre 5 y 10 días entre las exploraciones, en la mayoría de los casos.

Por este motivo, en este trabajo se analizó esta técnica de imagen de dos formas diferentes. Una teniendo en cuenta solo el 1º ETE realizado más próximo en el tiempo a la PET-TC y otra utilizando el criterio ecocardiográfico de Duke englobando todos los estudios realizados al paciente previos y posteriores a la PET-TC.

Dentro de los 43 focos con 1º ETE negativo o dudoso, finalmente en el 33% de los casos el diagnóstico fue de EI (14 focos) y en un caso donde el 1º ETE fue sugestivo de EI finalmente se rechazó el diagnóstico.

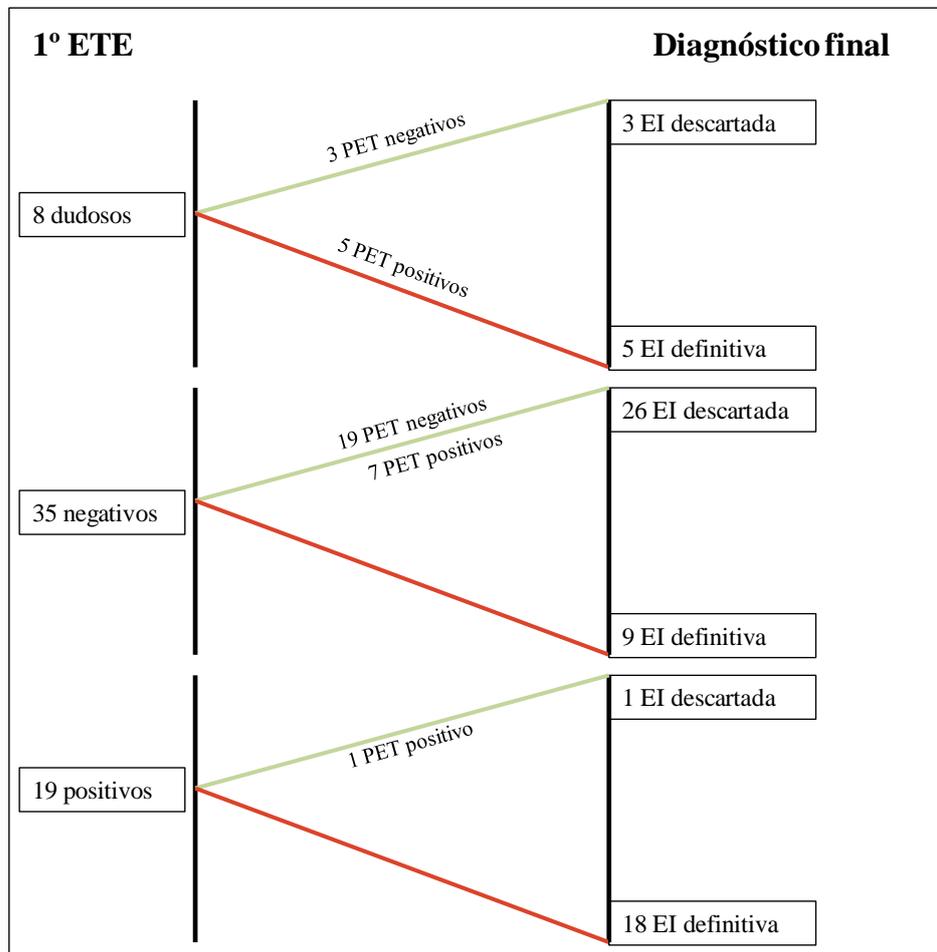
Cuando el 1º ETE obtuvo un resultado dudoso/no concluyente para infección, la PET-TC en un 63% los clasificó como positivo para endocarditis (5 de los 8 casos) y descartó la infección en el otro 37% (3 de los 8 casos), mostrando la PET-TC un porcentaje de acierto del 100% al compararlo con el diagnóstico final.

Por otro lado, en los casos donde el 1º ETE fue negativo para endocarditis, la PET-TC resultó positiva para infección en el 46% de los focos (16 de los 35 casos), descartando infección en el otro 54% (19 de los 35 casos). En este caso el porcentaje de acierto de la PET-TC fue del 80%.

En el 27% de la muestra (17 focos) la PET-TC realizó un correcto diagnóstico precoz diferente al 1º ETE; siendo positivo para EI en el 82% (14 focos) y negativo en el 18% (3 focos).

En el Gráfico 3 se muestra la relación entre el 1º ETE y la PET-TC con el diagnóstico final de EI.

Así, obtuvimos para el 1° ETE, como exploración única e inicial de imagen morfológica, una S del 55% (42,4 – 67,3), una E del 96,7% (92,2 – 100), VPN 67% (55,7 – 79,2), VPP 94,4% (88,7 – 100%) y un AG del 75%.



**Gráfico 3.** Comparación entre 1º ETE y PET-TC respecto al diagnóstico final.

Por otro lado, cuando se analizó el criterio ecocardiográfico de cada foco según la clasificación de los criterios de Duke modificados, englobando la información de todos los ecocardiogramas realizados, obtuvimos cifras de S del 75% (64,2 – 85,8%), E del 80% (70,0 – 90,0), VPN del 75% (64,2 – 85,8), VPP 80% (70,0 – 90,0) y AG del 77%.

En el 80% (24/30) de los focos con criterio ecocardiográfico positivo el diagnóstico final fue de EI, siendo en todos los casos la PET-TC positiva para infección. En el restante 20% (6/30) a pesar de existir un criterio ecocardiográfico positivo finalmente se descartó el diagnóstico. De éstos, hubo 4 casos (67%) donde la PET-TC resultó negativa para EI y por tanto concordante con el diagnóstico final, mientras que en 2 (33%) la PET-TC también falló, resultando positiva para infección.

El 56% (18/32) de los focos con criterio ecocardiográfico negativo, presentaron concordancia con el resultado de la PET-TC y con el diagnóstico final, rechazándose por estos tres parámetros el diagnóstico de EI. Por el contrario, se observó discrepancia entre los tres parámetros en los restantes 14 focos. Así, en el 57% de estos (8/14) el diagnóstico final fue de EI *definitiva* resultando además la PET-TC positiva mientras que el criterio ecocardiográfico fue negativo, y en el otro 43% (6/14) se rechazó la EI por criterio ecocardiográfico y diagnóstico final mientras que la PET-TC resultó positiva.

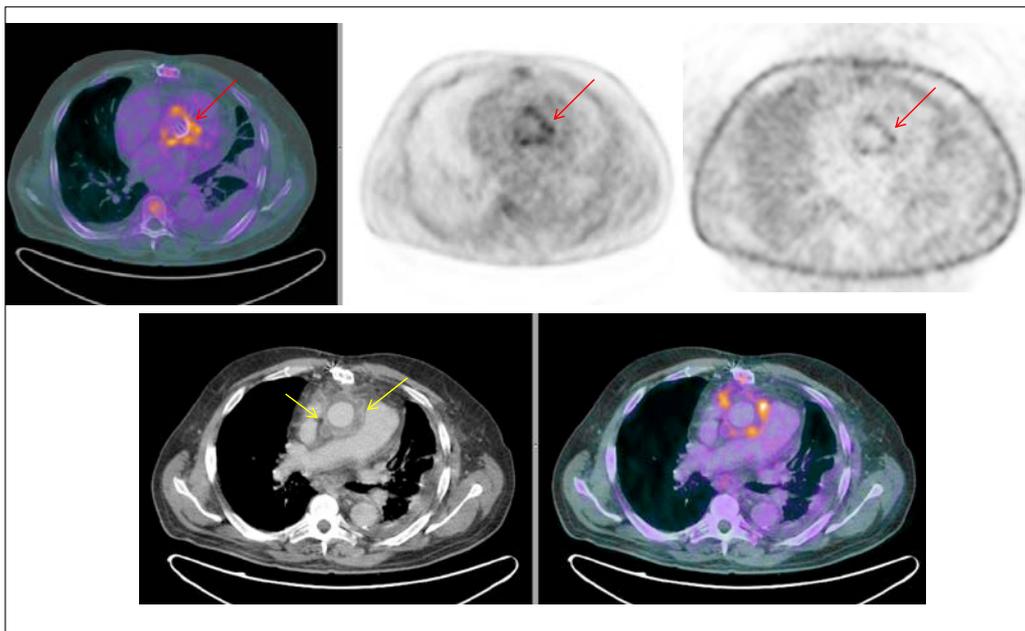
#### **8.4. CARACTERÍSTICAS TERAPÉUTICAS**

Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico empírico ante la sospecha de EI, modificándose posteriormente en función del resultado del antibiograma.

Se realizó tratamiento quirúrgico a 14 (34%) pacientes en un total de 20 focos (32%). En 15 de estos focos, la sospecha clínica fue de EI *definitiva* y en 5 de *posible*.

En 6 pacientes el recambio quirúrgico fue doble: 4 con recambio de ambas prótesis (PA y PM en todos los casos), y 2 con recambio de VP y DIC. La localización de los focos intervenidos quirúrgicamente fueron 12 VP (8 PA y 4 PM) y 8 DIC.

En un paciente programado para recambio de la VP por endocarditis, en la cirugía se incluyó además la sustitución del tubo valvulado aórtico que también tenía implantado. Esta ampliación quirúrgica se realizó basada en los hallazgos de la PET-TC, donde además de visualizarse la infección a nivel de la PA se objetivó una captación patológica del radiotrazador sobre todo el trayecto del tubo valvulado aórtico con un importante componente inflamatorio-infeccioso en el mediastino adyacente con presencia de colecciones y zonas de realces de contraste patológicos, sugestiva de infección del tubo con una mediastinitis asociada; como se muestra en la Figura 17.



**Figura 17.** Estudio PET-TC de un paciente con EI de PA. Cortes axiales con evidencia de captación patológica en la prótesis aórtica y en el tubo valvulado aórtico, asociando

en la imagen de TC colecciones y zonas de realce patológico en el mediastino adyacente.

Estos hallazgos adicionales no eran sospechados clínicamente y fue decisión del equipo médico-quirúrgico encargado del paciente utilizar la información obtenida en la PET-TC para programar la intervención con una doble sustitución, de la prótesis valvular y la endoprótesis vascular.

En todos los casos intervenidos hubo confirmación patológica de EI mediante exploración de la pieza quirúrgica y/o cultivos de la misma. Cabe destacar que el resultado de la PET-TC siempre coincidió con la confirmación histológica de endocarditis.

### **8.5. TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO Y LA PET-TC**

Siempre que fue posible se intentó realizar el estudio en las primeras 72 horas desde la instauración de la antibioterapia para evitar posibles falsos negativos secundarios al efecto biológico del antibiótico. No obstante, el tiempo medio desde el inicio del tratamiento antibiótico hasta la realización del estudio PET-TC fue de 11 días, con un mínimo entre ambas de 1 día y un máximo de 41.

## 8.6. TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA IMPLANTACIÓN QUIRÚRGICA DEL DISPOSITIVO HASTA LA PET-TC

El tiempo transcurrido desde la cirugía de implantación del foco hasta la fecha de realización del estudio PET-TC, fue de más de un año desde la implantación en el 64% (40 focos), inferior a 6 semanas en el 26% (16 focos) y entre 6 semanas y un año en el 10% (6 focos).

En los focos que habían sido implantados recientemente (menos de 6 semanas) observamos un 69% de EI (11/16 casos), mientras que cuando la cirugía se produjo entre las 6 semanas y el año hubo mayor porcentaje de EI *descartadas* en un 67% (4/6 casos). Por último en el grupo mayoritario donde la implantación se produjo hacía mas de un año los casos de EI *definitiva* y *descartada* fueron similares de 53% (21 casos) y 47% (19 casos), respectivamente. Estos resultados no obtuvieron diferencias significativas ( $p = 0,29$ ).

Se analizó la influencia del tiempo desde la cirugía de implantación en la precisión diagnóstica de la PET-TC observando que en caso de cirugía reciente (< 6 semanas) y de cirugía entre 6 semanas y un año, la PET-TC solo se equivocó en dos casos, que resultaron falsos positivos. La PET-TC tuvo mayor error de clasificación en el grupo de cirugía de implantación superior a un año, con 6 casos falsos positivos.

### **8.7. NÚMERO DE FOCOS ESTUDIADOS POR PACIENTE**

Una parte de los pacientes incluidos en el estudio tenían alto riesgo de EI por tener implantados dos o más dispositivos metálicos, incluyendo las VP y DIC.

Valoramos un único foco en 26 (63%) pacientes y dos focos por paciente en 11 (27%). En menor medida analizamos tres y cuatro focos por paciente en 4 casos, constituyendo cada grupo un 5% del total de la muestra.

Dentro del grupo donde valoramos dos focos por paciente, estos consistieron en dos VP en 7 (64%) casos y en VP + DIC en 4 (36%) casos. En el grupo de tres y cuatro focos por paciente se estudiaron siempre varias VP + DIC. No tuvimos ningún caso donde los cuatro focos a estudio por paciente fueran todos VP.

### **8.8. CLASIFICACIÓN INICIAL DEL TIPO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA SEGÚN CRITERIOS DE DUKE MODIFICADOS**

Inicialmente, se tuvo sospecha de EI *definitiva* en 28 (45%) focos y de *posible* en los restantes 34 (55%). Los criterios de Duke modificados obtuvieron una S de 84,4% (67,2 - 94,7), una E de 96,7% (82,8 – 99,9), un VPN de 85,3% (68,9 – 95,0), un VPP de 96,4% (81,7 – 99,9) y un AG del 90,3% (80,1 – 96,4), para el diagnóstico de endocarditis.

Al analizar exclusivamente las VP observamos que los criterios clínicos de Duke modificados clasificaron adecuadamente el episodio de EI con un 90,9% (70,8 – 98,9) de S, un 95% (75,1 – 99,9) de E, 90,5% (69,6 – 98,8) de VPN, 95,2% (76,2 – 99,9) de VPP y 92,9% (80,5 – 98,5) de AG.

Por otro lado, cuando valoramos de forma aislada los DIC observamos que los criterios clínicos de Duke modificados clasificaron adecuadamente el episodio de EI con un 70% (34,6 – 93,3) de S, un 100% (69,2 – 100) de E, 76,9% (46,2 – 95) de VPN, 100% (59 – 100) de VPP y 85% (62,1 – 96,8) de AG.

### **8.9. DIAGNÓSTICO FINAL DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA**

En el 52% de la muestra (32 focos) se confirmó finalmente el diagnóstico de EI, obtenido mediante criterios patológicos de Duke en 20 (63%) casos y mediante el juicio clínico definitivo del equipo médico experto tras cuatro meses de seguimiento, en ausencia de intervención, en los 12 (37%) casos restantes. En el otro 48% (30 focos) el diagnóstico de EI finalmente fue descartado.

### **8.10. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO PET-TC**

A todos los médicos peticionarios de la prueba se les dio instrucciones claras sobre el tipo de preparación previa que debía realizar el paciente antes de la exploración, con el fin de conseguir imágenes cardiacas de PET óptimas. Las instrucciones de preparación previa consistieron en una dieta rica en grasas y pobre en hidratos de carbono durante uno o dos días y un ayuno prolongado de 12 horas, antes del día citado para la prueba.

Se administró contraste yodado intravenoso a 26 (63%) pacientes, no siendo administrado en los otros casos por insuficiencia renal aguda/crónica (filtrado glomerular menor de 40-45 mg/dl) o por alergia conocida a contrastes y/o derivados yodados.

La heparina en bolo por vía intravenosa se utilizó en el 22% (9 pacientes) de la muestra. El uso de este fármaco se introdujo transcurridos aproximadamente 18 meses desde el comienzo del estudio y fue desestimado siempre que hubo riesgo asociado de hemorragia por coagulopatía conocida, anticoagulación con heparina intravenosa en bomba en el momento de la prueba o complicaciones neurológicas asociadas.

A 5 pacientes se les realizó un segundo PET-TC de control/seguimiento, no siendo incluidos sus hallazgos para el análisis de este trabajo.

La adquisición del estudio se realizó siempre incluyendo desde el cerebro hasta el tercio proximal de ambos miembros inferiores. Previa a la inyección intravenosa del radiotrazador se midió la glucemia capilar en el paciente, siendo ésta inferior a 200 mg/dl antes de la inyección del radiotrazador. En todos los casos, se dio comienzo a la adquisición de las imágenes una vez transcurridos 45-60 minutos desde el momento de la inyección de la  $^{18}\text{F}$ -FDG, con una TC de alta dosis (dosis estándar de 110 kV y 95 mAs).

### **8.11. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA IMAGEN PET CORREGIDA**

Cuando analizamos la presencia o ausencia de captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en las ROIs a estudio en la imagen PET C, sin considerar su intensidad, ni su persistencia en la

imagen PET NC, observamos que hasta el 90% (56 focos) presentaron captación del radiotrazador. Únicamente 6 focos mostraron ausencia de captación en la imagen PET C. Cuando solo se utilizó la captación en la imagen PET C mediante valoración cualitativa o visual sin incluir las otras adquisiciones de la imagen en el análisis, encontramos una S del 100% (89 – 100), una E del 20% (7,7 – 38,6), un VPN del 100% (54,1 – 100), VPP del 57,1% (43,2 – 70,3) y un AG del 61,2% (48,1 – 73,4), de la PET-TC para el diagnóstico de EI.

#### **8.12. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA IMAGEN PET CORREGIDA QUE PERSISTE EN LA IMAGEN SIN CORREGIR**

De los 56 focos que mostraban captación en la imagen PET C, observamos que ésta persistía en la PET NC, independientemente de su intensidad, en 40 (71%) casos. En los 16 (29%) casos restantes no se objetivó persistencia de captación en la imagen PET NC. Cuando se consideró además de la imagen PET C la PET NC, valorando la presencia o ausencia de captación en la PET NC de forma independiente a su intensidad, encontramos que la PET-TC obtuvo una S del 100% (89,1 – 100), una E del 73,3% (54,1 – 87,7), un VPN del 100% (84,6 – 100), un VPP del 80% (64,4 – 90,9) y un AG del 87,1% (76,1 – 94,3) para el diagnóstico de EI.

Según como se distribuyó la captación, se diferenciaron dos patrones de captación. El patrón focal cuando la captación presentaba una localización concreta ocupando parcialmente la ROI, y patrón difuso cuando la captación se encontraba sobre la

totalidad de la ROI. Así, obtuvimos un patrón de captación focal en un 38% de la muestra y por el contrario un patrón difuso en el 62%.

La EI se confirmó en el 76% de los focos con un patrón focal, mientras que dentro del grupo de patrón de captación difuso la relación entre confirmación y descarte de la infección estuvo más igualada, confirmándose EI en el 44% y descartándose en el 56% restante; siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p = 0,020$ ).

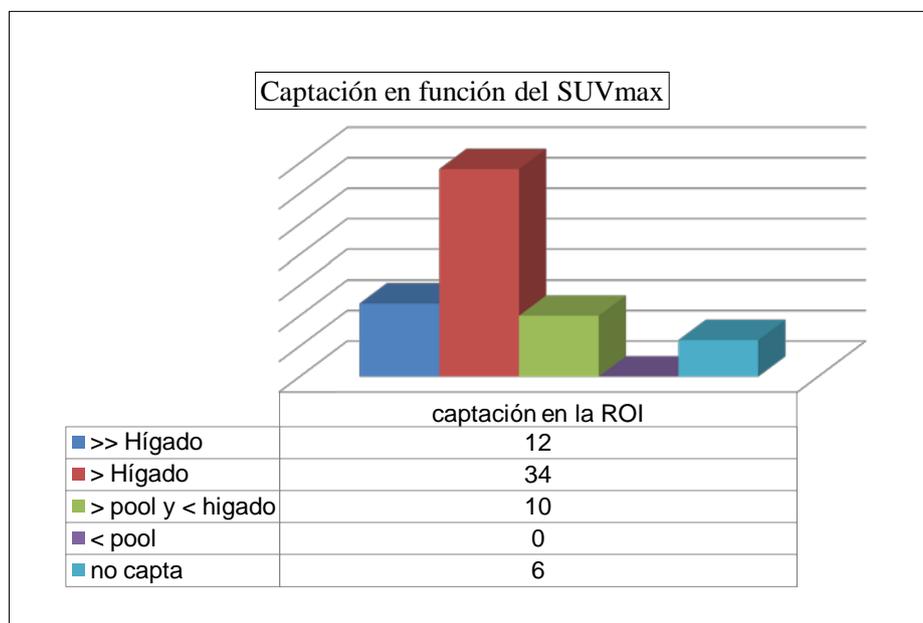
### **8.13. ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO DE LA IMAGEN PET CORREGIDA QUE PERSISTEN EN LA IMAGEN SIN CORREGIR**

La captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG se midió de forma semicuantitativa mediante el valor de SUVmax. La media de captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en el pool vascular mediastínico de nuestra muestra obtuvo un valor de SUVmax de 1,9 (+/- 0,3), con un rango de captación entre 1,3 y 2,9. En el caso del parénquima hepático la media del SUVmax fue de 3,4 (+/- 0,8), con un rango entre 2,0 y 5,4.

En las ROIs analizadas (incluidos todos los focos, VP + DIC) encontramos una media del SUVmax de 4,9 (+/- 2,5), con un rango entre 0 (cuando el foco no mostraba captación aparente de  $^{18}\text{F}$ -FDG) y 13,3. Así, la distribución de la muestra según percentiles (p) fue de un SUVmax de 3,3 el p25, un SUVmax de 4,4 el p50 y un SUVmax de 6,3 el p75.

El 55% presentaron en la ROI un SUVmax superior al visible en el parénquima hepático sin llegar a duplicarlo en ningún caso. En menor cuantía, se observaron valores de SUVmax que superaban el doble de la captación hepática en el 19% y en el 16% valores de SUVmax menores sin llegar a superar la captación en el parénquima

hepático. En el 10% restante no se realizó este análisis por no evidenciarse captación perceptible en la ROI (Gráfica 4).

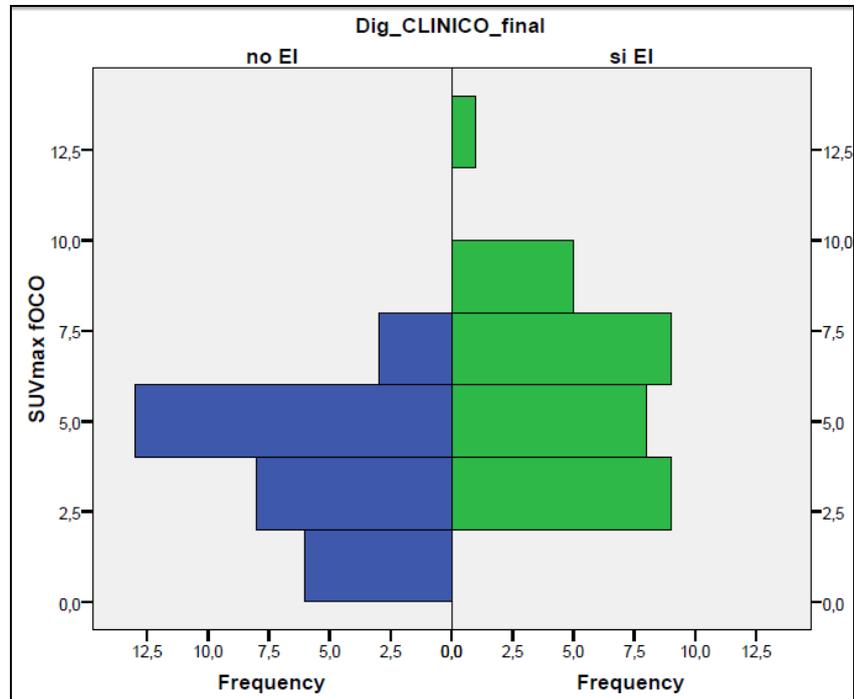


**Gráfica 4.** Captación en la ROI en comparación con la presente en áreas fisiológicas de referencia: parénquima hepático y pool vascular mediastínico.

En los casos donde finalmente se confirmó EI, la PET-TC mostró una media de captación en la ROI con un SUVmax de 5,9 (+/- 2,4). Por el contrario, cuando se descartó el diagnóstico la media de captación en la ROI obtuvo un valor de SUVmax de 3,6 (+/- 2,1). Así, encontramos una diferencia en el valor de SUVmax de 2,23 (3,42 - 1,04) entre los PET-TC que resultaron positivos y negativos. En la gráfica 5 se representan los valores de SUVmax en los focos estudiados de la muestra.

Tomando como punto de corte un valor de SUVmax de 5,5 para diferenciar entre PET-TC positivo o negativo para endocarditis, obtuvimos una S del 50% (31,9 – 68,1),

una E del 80% (61,4 – 92,3), un VPN del 60% (43,3 – 75,1), un VPP del 72,7% (49,8 – 89,3) y un AG del 64,5% (51,3 – 76,3).



**Gráfica 5.** Relación del SUVmax en los focos a estudio.

#### 8.14. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA IMAGEN PET NO CORREGIDA

Como hemos indicado anteriormente en el 26% (16 focos) de la muestra la captación visible en la imagen PET C no persistió en la PET NC. Además, en un 10% (6 focos) no fue necesario el uso de la PET NC por presentar ausencia de captación en la PET C. Por esta razón, no fueron incluidos 22 pacientes dentro del análisis de esta variable. Por el contrario, en el restante 64% (40 focos) sí se hizo uso de la imagen PET NC para valorar el estudio.

En la imagen PET NC se realizó una valoración de forma visual o cualitativa, debido a la imposibilidad de realizar en esta imagen una medición semicuantitativa de la captación en la estación de trabajo de nuestro equipo.

Al analizar la imagen PET NC de forma cualitativa se observó que en la mayoría de los casos la captación persistió y además era posible diferenciarla sin dificultad del fondo adyacente. De este modo, en el 60% (24 focos) la captación en la NC persistió diferenciándose sin dificultad del resto del fondo adyacente, en el 25% (10 focos) persistió aunque diferenciándose con dificultad del resto del fondo y por último en el 15% (6 focos) si bien la captación persistió no fue posible diferenciarla de la presente en el tejido adyacente.

Encontramos que la PET-TC mostró diferencias de S, E, VPN, VPP y AG para el diagnóstico de EI según qué parámetros se utilizaron en la imagen PET NC para clasificar el estudio como positivo o negativo de EI. El punto de corte en la imagen PET NC donde la PET-TC obtuvo mejores resultados fue cuando se consideró como captación patológica aquella que persistió en la PET NC diferenciándola del fondo, independientemente de la dificultad para realizar dicha diferenciación. Así, excluimos las captaciones persistentes en la PET NC que no eran diferenciables del fondo adyacente. De este modo, obtuvimos una S del 87,5% (71 – 96,5), una E del 80% (61,4 – 92,3), un VPN del 85,7% (67,3 – 96), un VPP del 82,4% (65,5 – 93,2) y un AG del 83,9% (72,3 – 92). De esta forma se consiguió aumentar la E, el VPP y AG de la PET-TC, a expensas de reducir discretamente la S y el VPN.

Si por el contrario, consideramos la PET-TC positiva sólo cuando la captación persistió en la PET NC y esta se diferenció sin dificultad del resto de fondo adyacente,

las cifras de S y VPN disminuyeron de forma significativa, con una S del 59,4% (40,6 – 76,3) y un VPN del 65,8% (48,6 – 80,4), con un AG del 66,1%. Además, esta disminución en la S y VPN, no supuso una mejora sobre los valores de E ni VPP, que permanecieron en un 83,3% (65,3 – 94,4) de E y en un 79,2% (57,8 – 92,9) de VPP.

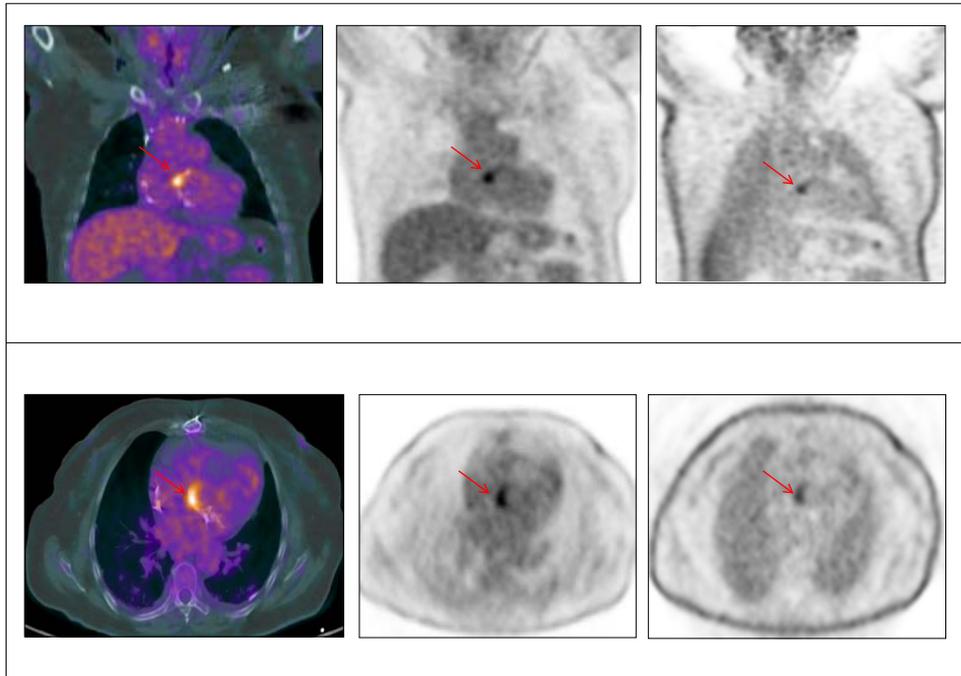
Al considerar todos los casos con persistencia de captación en la PET NC, incluyendo tanto los que se diferenciaron como los que no, obtuvimos los valores de S,E,VPN,VPP y AG referidos en el apartado 8.12 (Análisis cualitativo de la imagen PET C que persiste en la PET NC).

#### **8.15. CLASIFICACIÓN DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA SEGÚN HALLAZGOS DE LA PET-TC**

La PET-TC resultó positiva para EI en 40 (65%) focos y por el contrario fue negativa, descartando el diagnóstico, en 22 (25%) focos. En ningún caso la PET-TC para la valoración de EI resultó dudosa o no concluyente.

Observamos que esta técnica clasificó adecuadamente la EI de forma global, incluyendo tanto las VP como los DIC, confirmando o descartando el diagnóstico, con una S del 100% (89,1 – 100), una E del 73,3% (54,1 – 87,7), un VPN del 100% (84,6 – 100), un VPP del 80% (64,4 – 90,9) y un AG del 87% (76,1 – 94,2).

En la Figura 18 se muestra un ejemplo de estudio PET-TC positivo para EI.



**Figura 18.** Estudio PET-TC (corte coronal y axial de fusión, PET C y PET NC) con depósito patológico focal en la prótesis aórtica en la PET, que persiste en la imagen sin corrección de atenuación pudiéndose diferenciar sin dificultad de la captación en el tejido adyacente y por tanto sugestivo de endocarditis.

Al analizar exclusivamente los focos de VP la PET-TC clasificó adecuadamente el episodio de EI con un 100% (84,6 – 100) de S, un 65% (40,8 – 84,6) de E, 100% (75,3 – 100) de VPN, 75,9% (56,4 – 89,7) de VPP y 83,3% (68,6 – 93,0) de AG.

Por otro lado, cuando valoramos de forma aislada los focos de DIC la PET-TC clasificó adecuadamente el episodio de EI con un 100% (69,2 – 100) de S, un 90% (55,5 – 99,7) de E, 100% (66,4 – 100) de VPN, 90,9% (58,7 – 99,8) de VPP y 95% (75,1 – 99,9) de AG.

### 8.16. CORRELACIÓN ENTRE LA SOSPECHA DIAGNÓSTICA INICIAL POR CRITERIOS MODIFICADOS DE DUKE Y POR CRITERIOS DE PET

Al analizar los 28 focos clasificados inicialmente como EI *definitiva* por criterios clínicos de Duke modificados, en el 96% de ellos el diagnóstico final confirmó la EI, con un porcentaje de acierto de la PET-TC del 100%. En el único caso donde el diagnóstico de EI finalmente se descartó, la PET-TC también resultó negativa y por tanto descartó la endocarditis (Tabla 4).

PET	Diag. Final EI DEFINITIVA	Diag. final EI DESCARTADA	N
PET positivo	27	0	27
PET negativo	0	1	1
<b>N EI <i>definitivas</i></b>	27	1	<b>28</b>

PET	Diag. Final EI DEFINITIVA	Diag. final EI DESCARTADA	N
PET +	5	8	13
PET -	0	21	21
<b>N EI <i>posibles</i></b>	5	29	<b>34</b>

**Tabla 4.** Resultados de la PET-TC en las EI *definitivas* y *posibles* por criterios clínicos de Duke modificados.

Por otro lado, de los 34 focos clasificados por criterios clínicos de Duke modificados como EI *posibles*, finalmente en el 85% de los casos se descartó con un porcentaje de acierto de la PET-TC del 72%. En 2 de los casos, cuando la PET-TC realizó un diagnóstico positivo erróneo la ecocardiografía también resultó sugestiva de EI, por lo tanto ambas pruebas de imagen se equivocaron en su diagnóstico.

Sin embargo, en el otro 15% de los casos clasificados como EI *posibles* inicialmente por criterios clínicos de Duke, el diagnóstico final fue de EI. En el 100% de estos (5/5), la PET-TC resultó positiva para EI. En conclusión, en las EI *posibles* la PET-TC obtuvo un 76% de acuerdo diagnóstico respecto al diagnóstico final (Tabla 4).

Hemos observado una mayor sensibilidad de la PET-TC para clasificar correctamente a los pacientes con sospecha inicial de EI, respecto a los criterios clínicos de Duke, con cifras de S de 100% vs 84,3%. Siendo esta diferencia entre ambos métodos estadísticamente significativa ( $P < 0,020$ ). Por el contrario, hemos encontrado que la PET-TC tiene una menor especificidad respecto a los criterios clínicos de Duke, con cifras de E de 73,3% vs 96,7%; estadísticamente significativa ( $p < 0,011$ ).

Al valorar la concordancia entre los criterios clínicos de Duke modificados y la PET-TC para diagnosticar o rechazar EI, obtuvimos un índice de concordancia Kappa del 0,56 (moderado). Mostrando ambos métodos (criterios Duke y PET-TC) un área bajo la curva muy similar de 0,86 para la PET-TC y 0,90 para los criterios Duke, siendo éstas diferencias no estadísticamente significativas ( $p=0,49$ ).

Cuando nos centramos únicamente en las EIVP, excluyendo del análisis los DIC, se observó un índice de concordancia moderada, con un valor Kappa de 0,52, entre

criterios Duke y criterios PET-TC. En el caso de las VP las curvas ROC mostraron un área bajo la curva de 0,83 en el caso de la PET-TC y 0,93 para los criterios de Duke ( $p=0,14$ ).

Al valorar de forma independiente las EIDIC, excluyendo del análisis a las VP, se observó un índice de concordancia bueno, con un valor Kappa de 0,62, entre criterios Duke y criterios PET-TC. Así, para los DIC las curvas ROC mostraron un área bajo la curva de 0,95 en el caso de la PET-TC y de 0,85 para los criterios de Duke, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,27$ ).

### **8.17. CORRELACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO DE EI: ECOCARDIOGRAFÍA Y PET-TC**

Al comparar ambas técnicas de imagen entre sí, utilizando el resultado de la valoración inicial ecocardiográfica (1° ETE) y de la PET-TC mediante curvas ROC, observamos una diferencia en el área bajo la curva de 0,87 para la PET-TC y 0,76 para el 1° ETE, rozando estas diferencias la significación estadística ( $p = 0,06$ ).

La diferencia entre el área bajo la curva de la PET-TC y el criterio ecocardiográfico fue menor, de 0,87 y 0,78 respectivamente, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,16$ ).

Se observó una diferencia de S entre ambas técnicas de imagen estadísticamente significativa a favor de la PET-TC; del 100% en la PET-TC frente al 55% en el 1° ETE

( $p < 0,001$ ). Por el contrario, la diferencia de especificidad resultó estadísticamente significativa a favor del 1° ETE siendo del 97%, frente al 73% de la PET-TC ( $p = 0,01$ ). Entre las dos técnicas hubo un índice de Kappa de 0,38 con un acuerdo del 66%.

### 8.18. VALOR AÑADIDO DE LA PET-TC COMO CRITERIO DE DUKE

Se ha analizado si existe un valor añadido de los hallazgos observados en la PET-TC a los criterios clásicos modificados de Duke, considerando un resultado de la PET-TC positivo para infección en la ROI o en el DIC estudiada como un criterio mayor de Duke adicional y la presencia de un ES como un criterio menor de Duke adicional.

Dentro de los casos de EI *posible* por criterios clásicos de Duke, un resultado PET-TC negativo para infección fue considerado un criterio adicional mayor para poder descartar la EI.

Así, se recalculó la sospecha diagnóstica inicial de EI como *definitiva o descartada* según los nuevos criterios, que fueron nombrados criterios DUKE+PET. De este modo, los 34 focos *posibles* por criterios de Duke clásicos se reclasificaron 10 de ellos como EI *definitiva* y los otros 24 como EI *descartada*, manteniéndose sin modificaciones los 28 casos que se habían clasificado como EI *definitiva* inicialmente por criterios de Duke clásicos. Logrando en el 71% (24/34) de los casos reclasificados según criterio DUKE+PET un diagnóstico de sospecha inicial certero (Tabla 5).

Duke	DUKE + PET EI DEFINITIVA	DUKE + PET EI DESCARTADA	N
<i>EI Definitiva</i>	28	0	28
<i>EI Posible</i>	10	24	34
<b>N</b>	38	24	<b>62</b>

DUKE+PET	Diag. Final EI DEFINITIVA	Diag. final EI DESCARTADA	N
<i>EI Definitiva</i>	30	8	38
<i>EI Descartada</i>	2	22	24
<b>N</b>	32	30	<b>62</b>

**Tabla 5.** Resultados de los criterios DUKE+PET y correlación con los criterios de Duke.

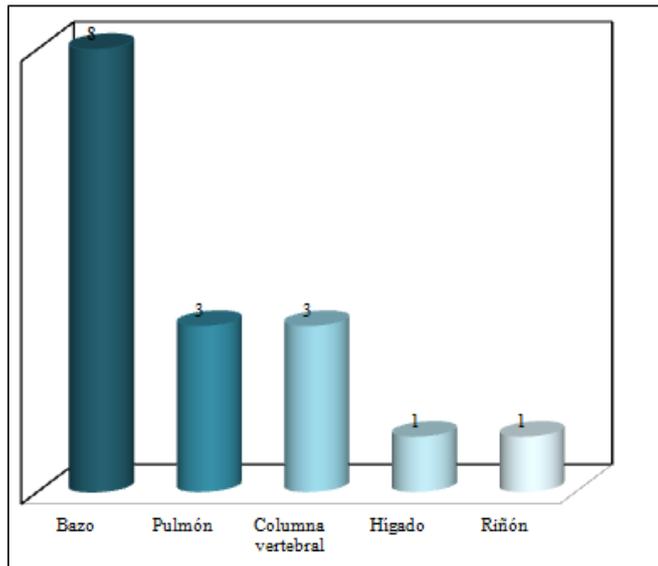
Si analizamos la concordancia entre el resultado de la PET-TC y los criterios clásicos de Duke, observamos que ambos fueron negativos o no definitivos para EI en 21 casos, con un 100% de acierto respecto al diagnóstico final que descartó la EI. Por el contrario, ambos resultaron positivos para EI en 27 casos, también con un 100% de acierto respecto al diagnóstico final de EI definitiva.

Sin embargo en los 14 casos donde hubo discrepancia entre la PET-TC y los criterios clásicos de Duke observamos al comparar con el diagnóstico final que:

- En el 39% de los casos cuando la PET-TC fue positiva se confirmó con el diagnóstico final, a pesar de que la sospecha inicial por criterios de Duke era de no definitiva.
- En el otro 61% cuando la PET-TC fue positiva y los criterios clásicos de Duke no definitivos para EI, el diagnóstico final descartó la EI.
- Cuando la PET-TC fue negativa para infección, aunque los criterios de Duke si la sugirieron, el diagnóstico final descartó la EI (en la muestra estudiada solo hemos tenido 1 caso en este grupo).

#### **8.19. DIAGNÓSTICO DE EMBOLIAS EN LA PET-TC**

Al menos una embolia se evidenció en 12 (29%) pacientes, con un total de 16 embolias diferentes. De este modo, el 75% (9 pacientes) presentaron una única embolia, el 17% (2 pacientes) dos focos diferentes catalogados como embolias y en un paciente (8%) se visualizaron hasta tres embolias en diferentes órganos. En la mitad de los casos la localización de la embolia fue en el bazo, seguidos en frecuencia por la columna vertebral, mostrando hallazgos compatibles con espondilodiscitis, y el pulmón. De forma más esporádica se visualizó en riñón e hígado (Gráfico 6).



**Gráfico 6.** Distribución de las embolias en la muestra.

En 9 (75%) pacientes encontramos captaciones patológicas extracardiacas en la imagen PET, mostrando además la TC alteraciones morfológicas en concordancia con los hallazgos metabólicos. En estos casos fueron definidos como embolias de origen séptico. En 2 (17%) pacientes se visualizaron hallazgos morfológicos extracardiacos en la TC sugestivos de complicaciones de origen embólico, sin evidencia de captación patológica a ese nivel; siendo clasificados como infartos de origen embólico. Un paciente presentó hallazgos de las dos formas descritas anteriormente.

La media de captación extracardiacas compatible con ES obtuvo un valor de SUVmax de 17,7 (rango de 4,1 – 83,3).

Las alteraciones morfológicas en la TC consistieron en áreas de menor densidad en el bazo (dos casos) y en el riñón (un caso), de distribución periférica y morfología algo triangular; confirmando que dichos hallazgos no estuvieran presentes en estudios

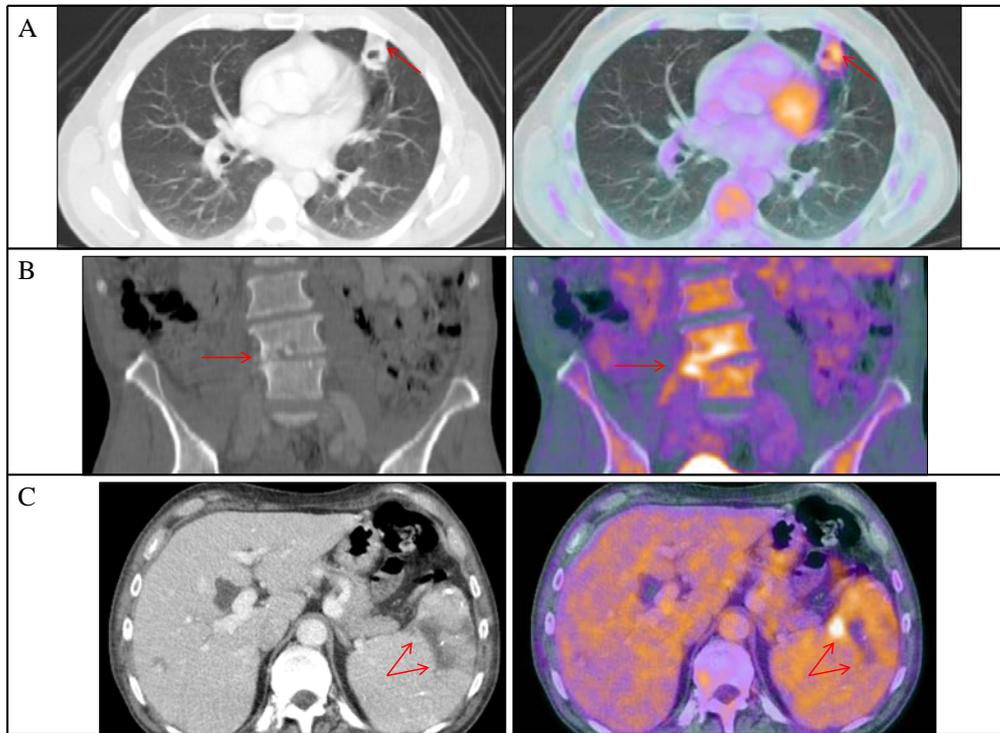
previos del paciente. De este modo, fueron catalogados como infartos esplénicos y renal de origen embólico, dado el contexto clínico.

Paciente	Focos con sospecha de EI	Localización de la embolia	Captación mayor del EE (SUVmax)
1	prótesis aórtica	bazo	4,5
2	prótesis aórtica y mitral	bazo, hígado y riñón	8,0
3	prótesis aórtica y dispositivo intracardiaco	bazo	21,9
4	prótesis aórtica	espondilodiscitis dorsal	11,2
5	dispositivo intracardiaco	pulmón y espondilodiscitis lumbosacra	7,0
6	prótesis aórtica	bazo	7,0
7	prótesis aórtica y mitral	bazo	4,1
8	prótesis aórtica	Espondilodiscitis dorsal y bazo	5,1
9	prótesis aórtica y dispositivo intracardiaco	pulmón	83,3
10	dispositivo intracardiaco	pulmón	6,9
11	prótesis aórtica y mitral	bazo	0,0
12	prótesis aórtica y mitral	bazo	0,0

**Tabla 6.** Características de los pacientes con embolias.

Si dividimos los EE según la localización de la EI, observamos que en el caso de cavidades izquierdas la localización más frecuente fue el bazo, en el 100% de los casos. En uno de los pacientes con EE esplénico coexistió a la vez sospecha de EI en cavidad izquierda (foco en PA) y derecha (foco en DIC). Sin embargo, cuando la EI asentó sobre cavidades derechas el EE se localizó mayoritariamente en el pulmón, en dos de los tres casos (67%) con evidencia de embolias pulmonares. La espondilodiscitis se observó de forma similar en ambas cavidades, dos casos en cavidades izquierdas y un

caso en derechas. Por último las ES hepática y renal aparecieron cuando la EI asentó en cavidades izquierdas (Tabla 6 y Figura 19).



**Figura 19.** Diferentes localizaciones de embolías sépticas: (A) Embolia pulmonar, (B) Espondilodiscitis lumbar y (C) Embolia esplénica.

## 8.20. HALLAZGOS INCIDENTALALES EN LA PET-TC SUGESTIVOS DE PATOLOGÍA TUMORAL

En 6 pacientes encontramos hallazgos en la PET-TC sugestivos de patología maligna macroscópicamente activa. A continuación se enumeran los hallazgos presentes en los 6 estudios PET-TC referidos.

1. Depósito patológico de  $^{18}\text{F}$ -FDG en colon transverso, con evidencia de implantes peritoneales y lesiones ocupantes de espacio en el parénquima hepático también con captación patológica del radiotrazador (con un SUVmax de hasta 17,7). Estos hallazgos se confirmaron mediante punción hepática con diagnóstico histológico de metástasis hepática de adenocarcinoma de origen enteroide. Con estos resultados se catalogó como cáncer de colon estadio IV iniciándose tratamiento de quimioterapia.
2. Captación patológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG en lesiones hepáticas con un SUVmax de hasta 8,3. El paciente tenía varios antecedentes oncológicos ya conocidos (cáncer de colon, urotelioma y sarcoma óseo), por lo que no fue pertinente la confirmación histológica, siendo catalogado como progresión de su enfermedad oncológica de base.
3. Múltiples adenopatías patológicas supra e infradiafragmáticas que mostraban una elevada captación patológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG con un SUVmax de hasta 26,5 e hipercaptación difusa del radiotrazador en el esqueleto sugestiva de infiltración de médula ósea. Este paciente presentaba como antecedente un Síndrome mielodisplásico, por lo que no fue necesaria una confirmación anatomopatológica de dichos hallazgos. Con la PET-TC se pudo restadificar su proceso oncológico de base.
4. Depósito focal patológico de  $^{18}\text{F}$ -FDG en colon izquierdo con un SUVmax de 16,9 a descartar proceso neofornativo mediante colonoscopia.

5. Nódulo hiperdenso en escroto con captación focal patológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG mostrando un SUVmax de 15,6, a correlacionar con otras técnicas de imagen (ecografía).
6. Depósito focal patológico de  $^{18}\text{F}$ -FDG en el tercio proximal del esófago sin una clara correlación en la TC, en paciente con antecedente conocido de Esófago de Barret. Se aconsejó correlación con estudio endoscópico dirigido.

En estos tres últimos casos los hallazgos de la PET-TC no fueron estudiados posteriormente mediante otras técnicas y por lo tanto desconocemos su etiología.

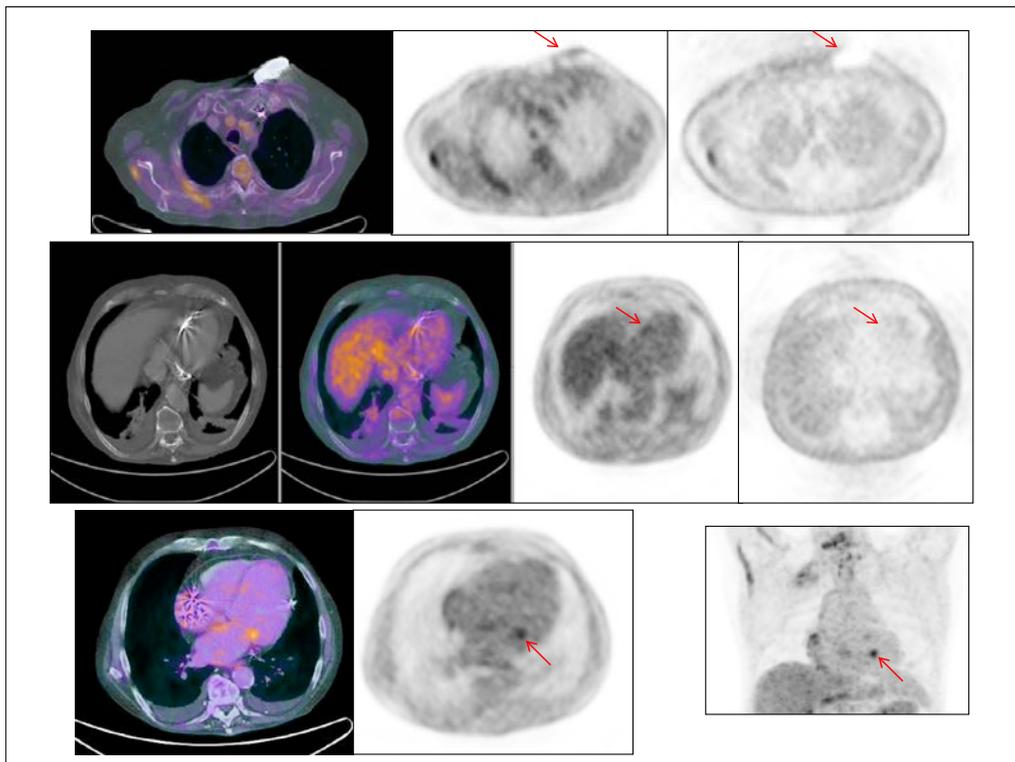
Es preciso reseñar que en los dos casos donde hubo sospecha en la PET-TC de proceso neofornativo en colon, el germen aislado no fue el *S. bovis*.

### **8.21. OTROS HALLAZGOS ENCONTRADOS EN LA PET-TC**

En dos pacientes la PET-TC aportó un diagnóstico alternativo a la EI. En un caso la PET-TC rechazó la sospecha de EI y propuso un diagnóstico alternativo por existir evidencia de un infiltrado pulmonar compatible con proceso neumónico que fue tratado de forma dirigida por su equipo médico con buena evolución y resolución completa del proceso infeccioso. El juicio diagnóstico final fue de infección pulmonar, rechazándose por tanto la endocarditis por su equipo médico.

En otro paciente con fiebre sin foco y sospecha de EIDIC, la PET-TC resultó negativa para infección de DIC y por el contrario evidenció una captación focal patológica sobre la válvula mitral nativa, sugestiva de patología inflamatoria-infecciosa,

sin que existiera previamente sospecha de EI a dicho nivel (Figura 20). Un ecocardiograma posterior confirmó el diagnóstico de sospecha de la PET-TC, al visualizar una vegetación en el velo posterior de la válvula mitral. El diagnóstico final fue de EI sobre válvula nativa mitral, pautándose el tratamiento antibiótico pertinente con buena evolución y resolución del proceso.



**Figura 20.** Estudio PET-TC que descarta EIDIC e incidentalmente presenta hallazgos sugestivos de EI en válvula mitral nativa.

A continuación se resumen otros hallazgos de la PET-TC descritos en el informe no relacionados con la EI, ni con los EE ni aquellos sugestivos de patología tumoral.

Cabeza-cuello-tórax:

- ✓ Hallazgos morfológicos o metabólicos compatibles con patología cerebral isquémica o hemorrágica crónica (encefalomalacia, áreas de hipometabolismo, diasquisis cerebelosa cruzada), en 4 pacientes.
- ✓ Quistes de retención u ocupación parcial de los senos, principalmente en el seno maxilar, unilateral o bilateral sin captación de radiotrazador, en 7 pacientes.
- ✓ Captación focal de radiotrazador en maxilar sugestivo de proceso inflamatorio-infeccioso dentario, en un paciente.
- ✓ Adenopatias axilares con discreta captación de radiotrazador de tipo reactivo, en un paciente.
- ✓ Nódulos tiroideos sin captación de radiotrazador, en 3 pacientes.
- ✓ Captación difusa de radiotrazador en el tiroides sugestivo de tiroiditis, en un paciente.
- ✓ Cardiomegalia, en 8 pacientes.
- ✓ Calcificaciones coronarias, en 10 pacientes.
- ✓ Aneurisma de aorta ascendente, en 4 pacientes.
- ✓ Dilatación de la arteria pulmonar, en 5 pacientes.
- ✓ Derrame pleural unilateral o bilateral de cuantía desde leve hasta moderada, en 15 pacientes.

- ✓ Adenopatías mediastínicas con discreta captación de radiotrazador de tipo reactivo, en 21 pacientes.
- ✓ Imágenes pulmonares pseudonodulares en vidrio deslustrado, unilaterales o bilaterales, con discreta captación de radiotrazador, a correlacionar clínicamente, en 6 pacientes.
- ✓ Bronquiectásias, en 2 pacientes.
- ✓ Cambios de fibrosis pulmonar, en un paciente.
- ✓ Patrón pulmonar intersticial reticulonodular, en un paciente.
- ✓ Ginecomastia bilateral y simétrica, en 2 pacientes.
- ✓ Hernia de hiato, en 2 pacientes.

Abdomen-pelvis:

- ✓ Ascitis, desde escasa hasta moderada cantidad de líquido libre, en 7 pacientes.
- ✓ Edema en tejido celular subcutáneo, en 3 pacientes.
- ✓ Aneurisma de tronco celiaco, en un paciente. Aneurisma de arteria esplénica, en un paciente. Aneurisma de arteria femoral común, en un paciente.
- ✓ Captación difusa de radiotrazador en la pared de la aorta en todo su recorrido sugestiva de aortitis, en un paciente.
- ✓ Quistes hepáticos, en 6 pacientes.
- ✓ Esteatosis hepática, en un paciente.

## Resultados

---

- ✓ Divertículo duodenal, en un paciente.
- ✓ Diverticulosis recto-sigma no complicada, en 5 pacientes.
- ✓ Paniculitis mesentérica, en un paciente.
- ✓ Pancreatitis crónica en un paciente y pancreatitis aguda, en otro paciente.
- ✓ Colelitiasis, en 3 pacientes.
- ✓ Litiasis renal, unilateral o bilateral no complicada, en 3 pacientes.
- ✓ Litiasis ureteral bilateral sin compromiso de la vía excretora, en un paciente.
- ✓ Quiste renal complicado, en un paciente.
- ✓ Divertículos vesicales, en 3 pacientes.

### Esqueleto:

- ✓ Hemangioma vertebral, en un paciente.
- ✓ Aplastamiento vertebral, en un paciente.

## **9. DISCUSIÓN**



## 9.1. INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances conseguidos en el tratamiento médico y quirúrgico, la EI continua siendo una patología grave asociada en muchas ocasiones a un mal pronóstico, con elevada mortalidad. Es necesario conseguir un diagnóstico precoz, con una estratificación precisa del riesgo asociado, para instaurar la mejor opción terapéutica en cada situación clínica. Las guías recomiendan la ecocardiografía como un método simple y preciso para la detección de daño endocárdico en la EI<sup>4,100,101</sup>. Esta técnica de imagen es útil tanto para el diagnóstico, como en la valoración pronóstica y seguimiento de la enfermedad, constituyendo uno de los pilares fundamentales en la valoración del paciente y el único método de imagen que ocupa un lugar en su clasificación dentro de los criterios modificados de Duke<sup>25</sup>. No obstante, no está libre de limitaciones entre las que se encuentran ser una técnica observador dependiente, presentar menor sensibilidad y especificidad en situaciones como EIVP y EIDIC, diferenciar con dificultad entre trombo y vegetación o detectar aquellas vegetaciones de pequeño tamaño. Como consecuencia, la sensibilidad de los criterios de Duke modificados también se encuentra limitada, especialmente en los estadios iniciales de la enfermedad, HC negativos y ante la sospecha de EIVP o EIDIC.

Por estos motivos, están apareciendo nuevas técnicas diagnósticas que pueden ayudar a identificar el agente etiológico cuando los cultivos resultan negativos y demuestren la afectación endocárdica, cuando la ecocardiografía no evidencia hallazgos patológicos o no sea concluyente en el diagnóstico<sup>102</sup>. Así en los últimos años han emergido nuevas técnicas de imagen metabólica/funcional dentro de la Medicina

Nuclear, entre las que destacan las imágenes multimodalidad, como es el caso de la PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Con ésta técnica es posible fusionar en un mismo estudio la información anatómica con la información metabólica de la infección a nivel molecular, siendo considerada prometedora para la valoración de la EI<sup>103,104,105</sup>.

A pesar del gran potencial que tienen los equipos multimodalidad PET-TC para el diagnóstico precoz de la EIVP y EIDIC, como indican algunos autores<sup>106</sup> aún es necesario estandarizar diferentes premisas relacionadas con este tipo de prueba de imagen. Entre ellas se encuentran el tipo de preparación previa a la prueba necesaria del paciente, el protocolo de adquisición incluyendo los tiempos y la extensión del mismo, así como el procesado posterior, indicando la necesidad o no de utilización de los distintos tipos de imagen de los que disponemos, y lo que es más importante el criterio utilizado para la interpretación de estos estudios.

Hasta la fecha no existe un consenso para la interpretación de los estudios PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG, ni guías clínicas basadas en criterios claros y uniformes para la valoración de esta técnica en la EI. Así, en la literatura encontramos que cada grupo de trabajo utiliza una preparación distinta por el paciente previa a la exploración, con diferentes protocolos de adquisición e interpretación de las imágenes<sup>43,44,46,53,54,55,56,107,108</sup>.

En esta Tesis Doctoral se analiza la utilidad de la PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG en los pacientes portadores de VP y/o DIC con sospecha de EI, para diagnosticar la enfermedad o por el contrario descartarla de una forma precoz y mediante una única exploración de imagen. De esta forma, no serían indispensables controles sucesivos que prolonguen en el tiempo la incertidumbre diagnóstica y consecuentemente puedan retrasar el tratamiento óptimo de la enfermedad o por el contrario desencadenen

tratamientos antibióticos e ingresos hospitalarios más prolongados, siendo éstos innecesarios.

Para demostrar la utilidad de esta técnica de imagen en estos supuestos, hemos comparado la PET-TC con la sospecha diagnóstica inicial según los criterios de Duke modificados y con el primer ETE realizado, para poder valorar su posible eficacia en el diagnóstico precoz de la enfermedad.

Debido a que una de las complicaciones más frecuentes de la EI son las embolias a distancia, en este trabajo también analizamos la posible utilidad de la PET-TC para diagnosticar en un mismo estudio además de la localización de la infección, sus posibles EE extracardiacos que pueden aparecer de forma concomitante, teniendo estos en muchas ocasiones impacto clínico en las decisiones terapéuticas del paciente.

## **9.2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y MICROBIOLÓGICAS**

El perfil epidemiológico en la EI ha mostrado una variación progresiva a lo largo del tiempo. Actualmente la población diana es más anciana y además en muchas ocasiones presenta antecedentes de una cirugía valvular cardíaca previa y/o es portador de un DIC<sup>4</sup>. Esto se refleja en nuestra muestra, donde la media de edad es de 70 años, encontrándose el 60% por encima de esa edad. Estos datos son similares a los descritos en la literatura, siendo conocido un pico de EI entre los 70 y 80 años<sup>7,8</sup>. Además, en nuestro estudio existe predominio de población masculina con una relación de 1,7:1; datos acordes a las características epidemiológicas generales de esta enfermedad<sup>9</sup>.

El perfil microbiológico que presentó nuestra muestra, resultó similar a lo descrito<sup>12,13,4</sup>, siendo el estafilococo el germen aislado en una mayor proporción, seguido del estreptococo y posteriormente del enterococo. Como era previsible no observamos en ningún caso crecimiento de bacilos gram negativos del grupo HACEK, debido seguramente a que son patógenos que asientan típicamente sobre válvulas nativas y no prótesis.

*S. aureus* y *S. epidermidis* conformaron el 93% de los estafilococos aislados, debido probablemente a que son las dos especies que con mayor frecuencia se asocian con infección de la VP, principalmente cuando la cirugía se ha realizado en el último año<sup>16,17</sup>.

El porcentaje de cultivos negativos fue del 37%, ligeramente superior al referenciado por otros autores, que suele oscilar entre el 3 – 30%<sup>7</sup>. Estos datos seguramente estén en relación a que incluimos a toda la muestra, tanto a los pacientes que tuvieron un diagnóstico final de EI como a aquellos en los que finalmente se descartó el diagnóstico. El 13% de los pacientes con diagnóstico final de EI, en uno o varios ROIs, tuvieron HC negativos; encontrándose estas cifras dentro del rango habitual que hemos comentado anteriormente. En todos los pacientes con diagnóstico final de EI y HC negativos, la PET-TC resultó positiva para infección. Por el contrario, la ecocardiografía visualizó hallazgos sugestivos de vegetación únicamente en un caso. Por estos motivos, consideramos de utilidad la PET-TC en aquellos pacientes con sospecha clínica de EI y criterio microbiológico negativo por ausencia de aislamiento del germen causal, pudiendo ayudar a conseguir en el diagnóstico de la enfermedad o por el contrario descartarla.

Únicamente en un caso el germen aislado fue un hongo (*Candida parapsilosis*) afectando la infección a dos focos, PA y PM, siendo tratadas quirúrgicamente. En este

---

caso la PET-TC catalogó ambas prótesis mecánicas como positivas para infección, visualizando además depósitos patológicos extracardiacos en bazo, hígado y riñón sugestivos de EE. La experiencia de la PET-TC en casos de EI micótica es escasa a consecuencia de su baja prevalencia, en el caso que obtuvimos en nuestro trabajo la PET-TC con FDG identificó correctamente los dos focos infecciosos.

### 9.3. LOCALIZACIÓN DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

En este trabajo se han analizado 62 focos con sospecha de EI *definitiva o posible* en un total de 41 pacientes. De este modo, en un mismo paciente portador de diferentes implantes la PET-TC realizó un diagnóstico por imagen independiente para cada uno de ellas y no de forma global por paciente. Considerando las referencias bibliográficas, es la primera vez que los datos son analizados de esta forma, y creemos que esto es de máxima relevancia debido a que frecuentemente nos encontramos ante pacientes con sospecha de EI que presentan la dificultad añadida de ser portadores de varios implantes (VP y DIC), siendo en muchas ocasiones muy difícil poder valorar el número de implantes a los que se extiende la enfermedad infecciosa. Más adelante se habla concretamente de las características de estos sujetos.

Por el contrario, todos los artículos revisados realizaron el diagnóstico definitivo de EI o lo descartaron por sujeto, de forma global, sin dejar constancia que ocurría en los casos donde el paciente era portador de varios implantes metálicos, pudiendo darse el caso de que el resultado de la PET-TC sea diferente para cada uno de ellos<sup>46,43,44,45,53,54,55,56,106</sup>.

Aproximadamente un tercio de la muestra tenían como foco a estudio un DIC con riesgo de EIDIC sobre las cavidades cardiacas derechas. Como se refleja en la literatura la EI de cavidades derechas se relaciona fundamentalmente con DIC<sup>109</sup>, y en menor medida con EI sobre válvula tricúspide, siendo excepcional sobre la válvula pulmonar.

Esto se refleja en nuestra muestra, ya que cuando la EI asentó sobre cavidades cardiacas derechas, solo en dos de los casos la localización fue en tricúspide, asentándose el resto sobre DIC.

Los otros focos analizados fueron en VP de cavidades izquierdas, asentándose la sospecha en localización aórtica en casi la mitad de los casos y mitral en una cuarta parte. Por tanto, el estudio de la EIVP estuvo centrado principalmente sobre los focos distribuidos en las cavidades cardiacas izquierdas.

Las Pm fueron más numerosas que las Pb (64% vs 36%), sin presentar la PET-TC diferencias para la valoración de la EI, confirmándose esta en el 52% de las Pm y en el 53% de las Pb ( $p = 0,927$ ). Estos resultados son concordantes con los observados por otros autores como Saby y cols. quienes observaron una PET-TC positiva en el 52% de las Pb vs 46% de las Pm, con una  $p = 0,63^{45}$ .

Diversos grupos han preferido analizar la utilidad de la PET-TC en EIDIC y EIVP de forma independiente, mientras que otros lo han hecho de forma global. Esto probablemente traduce los resultados tan dispares existentes en la literatura sobre la utilidad de esta técnica de imagen para la valoración de la EI entre unos grupos y otros, debido posiblemente a la heterogeneidad de las muestras en cuanto a los focos donde asienta la sospecha de EI, sin olvidar además la diversidad de los criterios de

interpretación empleados. Al sintetizar las publicaciones más relevantes al respecto, encontramos las siguientes conclusiones:

Saby y cols. estudiaron una muestra de 71 pacientes con sospecha de EIVP obteniendo para el PET-TC una S del 73% y una E del 80%<sup>45</sup>.

Bensimhon y cols. analizaron la utilidad de la PET-TC para valorar infección en DIC estudiando a 21 pacientes con sospecha de infección y 14 sujetos controles sin datos de infección; obtuvieron cifras de S y E del 80% y 100%, disminuyendo la S hasta el 60% al valorar de forma aislada la afectación de los electrodos<sup>110</sup>.

Por otro lado el grupo de Cautela y cols.<sup>55</sup> al estudiar a 21 pacientes de forma prospectiva con EIDIC consiguieron cifras de S del 30% y un E del 62%, claramente distinta al grupo de Bensimhon y cols.

Kouijzer y cols. estudiaron a 72 pacientes con bacteriemia por gram positivo, obteniendo una S del 39%, E del 93% para el diagnóstico de EI, mayoritariamente sobre válvula nativa aunque también había una pequeña proporción de VP<sup>46</sup>.

Por otro parte, el grupo de Ricciardi y cols. incluyeron en su estudio a 27 pacientes con sospecha de EIVP y EI sobre válvula nativa, obteniendo cifras de S del 85%<sup>43</sup>.

Dada la disparidad que existe a la hora de indicar la preparación previa necesaria del paciente y diversidad de protocolos de adquisición e interpretación, probablemente pueda justificarse con ello el motivo por el cual existen dichas conclusiones tan heterogéneas entre los diferentes grupos que se encuentran trabajando en la misma premisa: valorar que aportación tiene la PET-TC dentro de la EI.

Con estas referencias de la literatura donde los resultados varían considerablemente entre unos grupos y otros, queda abierta la puerta a continuar

investigando para poder aunar resultados y sacar conclusiones con una mayor solidez, pudiendo demostrar la aportación que tiene esta técnica de imagen no invasiva en el campo de los pacientes con EI.

#### **9.4. CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS**

En este trabajo comprobamos que a pesar de que los criterios de Duke obtienen unos resultados muy buenos, si centramos nuestro interés en realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad comprobamos que la única prueba de imagen incluida hasta la fecha para ello no es capaz de conseguirlo, siendo el diagnóstico inapropiado hasta en un tercio de los casos en un primer momento. Esto se contempla en la literatura en las guías de práctica clínica, donde indican que cuando en una primera valoración ecocardiográfica no se objetivan hallazgos de endocarditis esta exploración (ETT/ETE) deberá repetirse transcurridos de 7 a 10 días si el grado de sospecha clínica aún es alto, o incluso antes si la infección está causada por *S. aureus*<sup>4</sup>.

Además, está descrito que un segundo ETE obtiene una información diagnóstica añadida en un 13,5% de los casos, que disminuye a un 7,5% al realizar un tercer ETE<sup>118,111</sup>; sin aportar información adicional después de la segunda o tercera valoración.

Es en estos casos donde creemos que la PET-TC juega un papel importante aportando un diagnóstico de forma más precisa y anticipada en el tiempo. Así en nuestro trabajo hemos comprobado como la PET-TC ha podido adelantar el diagnóstico de infección o por el contrario descartar la EI en unos 7-10 días, con un porcentaje de

acierto del 85%. Anticipando incluso el diagnóstico de endocarditis hasta en 20 días en comparación con la primera valoración ecocardiográfica.

Así, en nuestra muestra se encontraron diferencias importantes entre la valoración inicial ecocardiográfica (1º ETE) y la PET-TC sobre la capacidad de realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad, obteniendo una sensibilidad de casi el doble con la imagen funcional (PET-TC) respecto a la prueba de imagen morfológica inicial (1º ETE); esto es de un 100% frente a un 55%, respectivamente.

Cuando se utilizó el criterio ecocardiográfico, obtenido en función de la suma de toda la información aportada por los diferentes ecocardiogramas realizados al paciente, la sensibilidad mejora, aumentando hasta en un 75%, sin alcanzar la obtenida con la PET-TC, llevando implícita además el consiguiente retraso en la obtención del diagnóstico final.

Por ello, consideramos que la PET-TC juega un papel primordial en aquellos casos donde a pesar de existir una sospecha elevada de endocarditis, la valoración ecocardiográfica inicial resulta negativa o dudosa, como ocurre por ejemplo cuando se visualiza una lesión que si bien podría corresponder a una vegetación no es posible descartar que se trate de un trombo. Es en este contexto, donde un segundo y hasta un tercer ETE para valorar posibles cambios morfológicos resulta esencial y facilita el diagnóstico, retrasándose así el diagnóstico definitivo y teniendo por ello importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas. En estos casos es donde esta técnica de imagen puede aportar información precisa y de forma anticipada, llegando a un diagnóstico certero y firme sobre el diagnóstico de EI o por el contrario descarte el

proceso infeccioso activo, teniendo consecuentemente la imagen funcional un gran impacto clínico.

Estos resultados tan favorecedores de la PET-TC en comparación con la otra técnica de imagen también puede que estén influenciados por el hecho de que en los casos de DIC la ecocardiografía puede valorar la porción del electrodo que se encuentra dentro de las cavidades cardíacas (intracameral), siendo incapaz de valorar el resto del trayecto del electrodo a nivel endovascular extracameral y subcutáneo<sup>106</sup>. Tanto es así, que en la última actualización de la Sociedad Americana sobre el manejo de la infección de DIC, se indica que a pesar de no visualizar masas adheridas al electrodo mediante un ETE, no es posible excluir infección del mismo<sup>112</sup>. Por el contrario, la PET-TC no presenta esta limitación pudiendo valorar el DIC en su totalidad.

### **9.5. CARACTERÍSTICAS TERAPÉUTICAS**

A todos los pacientes se les trato con antibiótico de forma empírica al inicio del cuadro siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas<sup>4</sup>, modificándolo, posteriormente, en función del antibiograma.

Además, alrededor del 35% de los focos requirieron tratamiento quirúrgico, siendo este porcentaje similar al reflejado en la literatura que se aproxima al 40-50% de los casos<sup>113</sup>.

En el 14% de los pacientes se precisó de un recambio doble en un mismo acto quirúrgico, consistiendo éste mayoritariamente en la sustitución de dos válvulas protésicas.

Siempre que se realizó cirugía, ésta confirmó la infección con un 100% de acuerdo con la PET-TC.

Estos resultados avalan la precisión que tiene la PET-TC como nueva técnica de imagen en el diagnóstico de EI; coincidiendo siempre con el resultado histológico que es considerado la técnica *gold standar* (criterios de Duke patológicos).

### **9.6. NÚMERO DE FOCOS ESTUDIADOS POR PACIENTE**

Cuando la EI afecta a dos o más válvulas en un mismo paciente es lo que se conoce como EI multivalvular. Es una entidad poco estudiada, que algunos grupos asocian con un peor pronóstico mientras otros no encuentran dicha asociación<sup>114,115</sup>. López y cols.<sup>116</sup> en una de las series más amplias publicadas donde, recogen 680 episodios de EI, encontraron que 115 episodios (17%) eran EI multivalvular. En concreto dentro de las EIVP, la combinación multivalvular observada con mayor frecuencia por este grupo fue la prótesis mecánica mitral con la aórtica. Este grupo concluyó que a pesar de que esta entidad tenía un curso complejo asociado con frecuencia a complicaciones, no suponía un riesgo añadido a un paciente con EI.

El 37% de nuestra muestra (15 pacientes) eran portadores de más de un foco con sospecha de EI. Finalmente se confirmó una EI multiválvula en 8 pacientes (19%), cifra similar a la descrita por López y cols. En el 50% (4 pacientes) de los casos de EI multiválvula observamos infección concomitante de la PA y PM, siendo estos resultados concordante con lo descrito por otros autores<sup>116</sup>. Seguida en frecuencia,

observamos asociación de infección en la PA y DIC en el 37% (3 pacientes) y por último en un caso (13%) se observó EI multiválvula afectando a la PM junto con DIC.

También objetivamos ES en el 65% (5/8) de estos pacientes, localizándose estos en bazo (4 casos), en hígado (un caso), en riñón (un caso) y en pulmón (un caso).

El 75% recibieron tratamiento quirúrgico con confirmación patológica de la EI multivalvular, y sólo en dos casos el diagnóstico final se realizó por el equipo especializado. El porcentaje de pacientes intervenidos fue similar al que refleja la literatura, siendo este del 70%<sup>116</sup>.

En todos nuestros casos con diagnóstico final de EI multivalvular la PET-TC resultó positiva para infección en cada uno de los focos con sospecha. Por este motivo, consideramos que esta técnica de imagen no invasiva puede tener un papel importante en la valoración de este tipo de pacientes con un elevado riesgo, donde en muchas ocasiones resulta difícil poder determinar la extensión de la infección. Debido a que la PET-TC permite catalogar de forma independiente cada foco a estudio (VP y DIC) en un mismo paciente con una única prueba de imagen, creemos que se debe considerar una técnica de elección para aquellos casos en los que exista una duda razonable sobre la extensión de la enfermedad. Así, es posible identificar el número de dispositivos metálicos afectados de EI en los portadores de multiválvulas, donde con otros métodos clásicos (criterio microbiológico, criterio clínico y criterio ecocardiográfico) en muchas ocasiones el diagnóstico certero o exclusión de la enfermedad de forma independiente en cada foco a estudio ha resultado un reto para los clínicos.

## 9.7. CLASIFICACIÓN INICIAL DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA SEGÚN CRITERIOS DE DUKE MODIFICADOS

Los criterios de Duke modificados son considerados el método *gold standard* para el diagnóstico inicial de la EI. Se basan en una serie de hallazgos clínicos, microbiológicos, morfológicos (ecocardiográficos) y anatomopatológicos, que permiten obtener una probabilidad diagnóstica. Basándonos en ellos, la EI se clasifica como *definitiva, posible o descartada*.

En estudios epidemiológicos estos criterios alcanzan una S del 70-80% cuando son reevaluados al final del episodio y tras el seguimiento clínico<sup>26</sup>. Por el contrario en la práctica clínica diaria su precisión diagnóstica precoz es menor, especialmente cuando la EI asienta sobre una VP y/o DIC. Esto se debe principalmente a que el material metálico de las prótesis y los dispositivos comprometen la S de la ecocardiografía, resultando no concluyente hasta en un 20-30% de los casos<sup>117,4,118</sup>.

En nuestra serie de casos los criterios de Duke modificados obtuvieron una S del 84% y una E del 96%. Cuando valoramos las VP y los DIC de forma separada, observamos una S y E entorno al 90% para las VP y una S del 70% y E del 100% para los DIC.

Nuestros resultados se encuentran muy por encima a los descritos en la literatura. La excelente S y E alcanzada por los criterios de Duke en nuestra muestra probablemente esté relacionado con que todos los pacientes fueron tratados por un único hospital terciario, que es centro de referencia para el tratamiento de esta patología y que cuenta con un equipo de profesionales expertos en la materia, incluyendo médicos

especialistas dedicados a la ecocardiografía<sup>119</sup> habituados a ver en su rutina diaria numerosos casos complicados de EI, muchos de ellos portadores de VP y DIC.

Como es bien conocido, la ecocardiografía es una técnica de imagen dependiente del operador, así que en manos expertas en la materia puede llegar a alcanzar unos buenos resultados.

Por estos motivos, los resultados obtenidos en este trabajo sólo son comparables con otros centros terciarios que dispongan de equipos médico-quirúrgicos específicos para el tratamiento de estos pacientes de alto riesgo, que además de padecer una enfermedad infecciosa grave, asocian el riesgo añadido de que la EI asiente sobre un material metálico, complicando aún más su diagnóstico y manejo terapéutico.

### **9.8. TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO Y LA PET-TC**

En nuestro trabajo el tiempo transcurrido desde la instauración del tratamiento antibiótico hasta la realización de la PET-TC fue ligeramente mayor a lo deseado, con un tiempo medio de 11 días. Este intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento y la adquisición del estudio es discretamente superior al de otros grupos, cuyo intervalo es de 4<sup>43</sup> y 8-9 días<sup>45,55</sup>.

El principal motivo por el cual se justifican los falsos negativos de la PET-TC en la valoración de patología infecciosa es el tratamiento antibiótico prolongado, que puede disminuir el número de células inflamatorio-infecciosas activas, y por tanto falsear los hallazgos de la imagen. De este modo, Cautela y cols.<sup>55</sup> concluyen que la mayoría de

---

sus resultados falsos negativos se dieron en pacientes que habían recibido previamente tratamiento antibiótico.

En la muestra estudiada, el tratamiento antibiótico prolongado no ha enmascarado aquellos focos con infección activa, tanto es así que la PET-TC no obtuvo ningún resultado falso negativo. Por esto, según nuestros resultados y en contra de lo que se tiene entendido, el tratamiento antibiótico instaurado antes de la PET-TC no provoca una mayor complejidad al interpretar las imágenes.

En esta serie hay intervalos de tiempo muy largos con antibiótico previo, con un máximo de hasta 44 días, y a pesar de ello en ningún caso se ha obviado el diagnóstico de endocarditis cuando la padecía. Probablemente la baja sensibilidad de la técnica se deba más a una inadecuada preparación previa del paciente y un protocolo poco meticuloso que permitan la correcta interpretación de las imágenes, que a la duración del tratamiento antibiótico pautado.

### **9.9. TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA IMPLANTACIÓN QUIRÚRGICA DEL DISPOSITIVO HASTA LA PET-TC**

La EI se considera *precoz* cuando aparece antes de que haya transcurrido un año desde la implantación del dispositivo, pudiendo acontecer hasta en un 3% de los casos. El mayor riesgo de infección se da en los primeros seis meses post-cirugía, disminuyendo el riesgo de forma considerable una vez alcanzado el año desde la intervención<sup>42</sup>.

Hay grupos como Saby y cols.<sup>45</sup> que excluyen de su estudio a pacientes con cirugía cardíaca reciente (menos de 4 semanas), probablemente por la premisa tradicional de que la patología inflamatoria secundaria a los cambios postquirúrgicos recientes puede dificultar el diagnóstico de la patología infecciosa, por no ser el radiotrazador específico de infección, provocando hallazgos no concluyentes habitualmente hasta las 6 semanas posteriores a la cirugía. Otros grupos como el de Sarrazin y cols.<sup>54</sup> han concluido en su trabajo justo lo contrario especificando que la PET-TC resulta útil para diferenciar en los DIC entre la infección del mismo y los cambios inflamatorios secundarios a su implantación reciente.

En este estudio el tiempo transcurrido desde la implantación del dispositivo no se incluyó como criterio de exclusión en ningún caso, de hecho casi el 30% habían sido implantados en un tiempo inferior a 6 semanas. Así, la distribución de los focos según el tiempo transcurrido desde la cirugía de implantación hasta la fecha de realización del estudio PET-TC, fue de más de un año desde la implantación en el 64% (40 focos), reciente (menos de 6 semanas) en el 26% (16 focos) y entre 6 semanas y un año de la cirugía en el otro 10% (6 focos).

Al igual que está descrito en la literatura, fue muy habitual encontrarnos con endocarditis *precoces*, observando EI en casi tres cuartas partes del grupo con cirugía de implantación inferior a 6 meses, con un diagnóstico correcto por parte de la PET-TC en todos los casos salvo uno que resultó ser un falso positivo.

En nuestra muestra, aquellos focos que cumplían criterio de EI *precoz*, fueron diferenciados en dos grupos en función de si la cirugía se había realizado en un periodo inferior o superior a seis meses antes de la PET-TC. Según estos datos, observamos que en el primer grupo (cirugía < 6 meses) el 70% presentaron una EI *definitiva*, frente al

segundo grupo (cirugía > 6 meses) donde casi en el mismo porcentaje la infección se descartó; teniendo la PET-TC un 9% de error diagnóstico. En los focos considerados con sospecha de EI *tardía*, fue donde la PET-TC obtuvo mayor número de diagnósticos fallidos, con un 15% de porcentaje de error.

En consecuencia, considero que esta técnica de imagen resulta útil ante la sospecha de EIVP y EIDIC independientemente de en qué momento se haya producido la implantación del foco a estudio, teniendo esto relevancia clínica, pues el mayor riesgo de infección aparece en los meses siguientes a la intervención.

#### **9.10. DIAGNÓSTICO FINAL DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA**

Aproximadamente en el 60% hubo confirmación de EI mediante resultado anatomopatológico y/o cultivos de la pieza quirúrgica. Esto es similar a lo reflejado en los últimos años en la literatura, debido al aumento en las indicaciones quirúrgicas, llevándose a cabo la cirugía de sustitución en la fase aguda de la enfermedad hasta en un 40-60% de los pacientes<sup>102</sup>. No obstante, con frecuencia presentan comorbilidades asociadas que pueden aumentar el riesgo de la cirugía. Por este motivo se debe individualizar en cada paciente los riesgos y beneficios de una cirugía; pues presenta una mortalidad en la fase activa de la enfermedad de entre un 6 y un 25%<sup>102</sup>. Así, en un total de 12 casos se llegó al diagnóstico final de EI por consenso del equipo médico-quirúrgico tras un seguimiento del paciente durante un mínimo de cuatro meses desde el alta hospitalaria, a pesar de no realizarse intervención quirúrgica.

### 9.11. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO PET-TC

Al revisar la literatura observamos una amplia variedad en las condiciones básicas del estudio, entre las que se incluyen: la preparación previa del paciente, la administración de contraste yodado intravenoso, la dosis de radiación de la TC, la dosis de radiofármaco administrada, la extensión del estudio y el tiempo de adquisición.

Algunos métodos que se han propuesto para conseguir disminuir la captación fisiológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG por las células del miocardio han sido la utilización de heparina<sup>120</sup>, el ayuno prolongado<sup>121</sup> y la dieta pobre en hidratos de carbono y rica en grasas<sup>122</sup>. Todos ellos parecen conseguir una disminución de los niveles de insulina en sangre y un incremento de los ácidos grasos libres, provocando secundariamente una inhibición de la captación miocárdica fisiológica del radiotrazador. No obstante, no hay ningún estudio hasta la fecha que conozcamos, que haya demostrado cuál de estos métodos es el más eficaz. Únicamente conocemos un estudio que compara la eficacia del ayuno prolongado de 18 horas frente a un ayuno de 12 horas además de la administración de 50 UI de heparina, para inhibir la captación fisiológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG en pacientes con sarcoidosis cardíaca; donde el ayuno más prolongado (18 horas) demostró conseguir un descenso mayor en la captación miocárdica, en comparación con el ayuno más corto (12 horas) y heparina, tanto en pacientes enfermos como sanos<sup>123</sup>.

Respecto a la preparación previa del paciente, la mayoría de los grupos realizan un ayuno previo a la adquisición de las imágenes, variando desde un mínimo de 6 horas<sup>43,46</sup> (pauta habitual indicada en las exploraciones realizadas en patología tumoral

maligna) y llegando hasta un máximo de 12 horas<sup>45</sup>, siendo lo más habitual, un ayuno previo de 8 horas<sup>54,55</sup>. No hemos encontrado ayunos por encima de las 12 horas para estudios dentro del campo de la EI.

Tampoco existe un acuerdo referenciado en la literatura sobre la utilización de una dieta pobre en hidratos de carbono y rica en grasas previa al ayuno, con el objetivo de disminuir la captación fisiológica del radiotrazador a nivel del miocardio. Así, hay grupos que realizan una comida de estas características previa al ayuno<sup>43,45</sup>, frente a otros grupos que no la indican expresamente<sup>54,55</sup>.

En este trabajo a todos los pacientes se les realizó un ayuno prolongado de 12 horas y se le explicó al médico petionario de la prueba la importancia y utilidad de realizar una dieta pobre en hidratos de carbono y rica en grasas durante los dos días previos al inicio del ayuno.

No obstante, también hay algún grupo que no hace ninguna referencia acerca de la utilización de preparación previa, como es el caso de Graziosi y col. en su estudio prospectivo sobre el diagnóstico de EIDIC<sup>56</sup>.

A un reducido número de pacientes, 22%, se les administró adicionalmente, a la dieta y el ayuno, 50 UI de heparina en bolo 15 minutos previo a la inyección del radiofármaco. El número reducido de pacientes en este grupo, se debió a que el uso del fármaco comenzó una vez pasado el ecuador desde el comienzo del trabajo y además se desestimó su empleo cuando el paciente estuviera anticoagulado con heparina intravenosa en bomba o estuviese contraindicado por complicación o riesgo elevado de hemorragia cerebral o extracerebral. Nuestro grupo comenzó a emplear la heparina a partir de los resultados obtenidos por el grupo de Aguadé y cols. sobre la utilidad de

este fármaco en la frenación de la captación miocárdica de FDG en los pacientes con sospecha de EI, presentados en el Congreso Nacional de Medicina Nuclear celebrado en el 2013<sup>124</sup>.

En nuestra experiencia la preparación del paciente con un ayuno prolongado de 12 horas y una dieta previa con restricción de hidratos de carbono y mayor aporte de ácidos grasos, resultó útil en muchos de nuestros pacientes, disminuyendo la captación fisiológica en el miocardio y facilitando la visualización de las captaciones patológicas cardiacas. Aunque no se realizó un análisis pormenorizado dirigido a esta variable, según la experiencia adquirida de las exploraciones realizadas hasta la fecha, podemos concluir que la dieta específica indicada junto con el ayuno prolongado resultan de utilidad para disminuir la captación fisiológica sobre todo en el ventrículo izquierdo, siendo menos eficaz en la inhibición de la captación de FDG sobre el ventrículo derecho y ambas aurículas; hecho que observamos en muchos pacientes con insuficiencia cardiaca y situaciones de sobrecarga derecha.

Al comparar la captación de FDG entre los pacientes que además asociaban heparina frente aquellos en los que la preparación consistió únicamente en ayuno y dieta, no observamos grandes diferencias a la hora de poder valorar correctamente los focos a estudio. De tal modo que, cuando para conseguir la frenación asociamos heparina objetivamos un descenso aproximado del 20-30% de la captación, sin que esto aportara mayor rentabilidad en la realización del análisis de las imágenes. También observamos que la administración de heparina tampoco mejoraba el bloqueo de la captación existente en ventrículo derecho ni en aurículas. Por lo tanto, en nuestra experiencia no consideramos que este fármaco aporte ventaja adicional a una adecuada

preparación previa basada en la combinación de una dieta y un ayuno, explicado anteriormente.

Por otro lado, en aquellos pacientes donde fue necesaria la realización del estudio con urgencia (por situación crítica del paciente), sin tener tiempo para una adecuada preparación, o bien ésta no se realizó adecuadamente, esto influyó negativamente en la valoración del estudio, artefactando principalmente los focos de EI en localización aórtica y mitral.

No obstante, es importante reseñar que en nuestro estudio, al contrario que en otros grupos, no obtuvimos en ningún caso exploraciones con resultado no concluyente o de dudosa valoración, ni excluimos del mismo a ningún paciente por obtener imágenes de calidad subóptimas para la valoración de la patología cardíaca.

La ausencia de una adecuada preparación previa podría explicar porqué algunos autores obtienen resultados subóptimos de la PET-TC, con S entorno al 30%<sup>46,55</sup>, en comparación con la sensibilidad obtenida en nuestro trabajo que es del 100%.

Siempre que no estuvo contraindicado, por alergia conocida al yodo o insuficiencia renal, se realizó el estudio PET-TC tras la administración de contraste yodado, con una TC de alta dosis. De esta forma la TC sirvió para realizar la corrección de atenuación y además permitió diagnosticar hallazgos morfológicos patológicos, sin necesidad de confirmación posterior mediante un segundo TC, por ser el utilizado para la exploración de alta dosis. Gracias a esto, en un mismo estudio fue posible valorar tanto los focos con sospecha de EI como los posibles EE asociados.

En relación a la administración de contraste yodado y la dosis de la TC también existe disparidad de protocolos en la literatura. De tal modo que unos grupos usan TC

de baja dosis sin contraste yodado intravenoso para la corrección de atenuación y correlación anatómica<sup>46</sup>, otros TC de alta dosis, pero sin administración de contraste<sup>45</sup>, mientras que otros utilizan contraste yodado en función de la existencia de patología conocida en abdomen y/o cuello<sup>40</sup> y por último otros administran contraste yodado siempre salvo contraindicación<sup>125</sup>, al igual que en nuestro grupo.

Gracias al contraste yodado intravenoso fue posible diagnosticar algunas complicaciones cardiacas asociadas a la EI, como un caso de absceso y colecciones mediastínicas asociados a infección de un tubo valvulado (no sospechado clínicamente), además de permitir valorar complicaciones sépticas extracardiacas, como los infartos embólicos (no posibles de visualizar sin la utilización de contraste) y embolias sépticas (además de la información recibida de la PET pudimos correlacionar con la existencia o no de alteraciones y complicaciones morfológicas asociadas).

Mayoritariamente los grupos que han utilizado contraste yodado son aquellos que además de usar la PET-TC para valoración de EI, analizan su utilidad para el diagnóstico de EE extracardiacos.

Si el interés del estudio se centra únicamente en los focos cardiacos de EI se considera que en ese contexto el contraste yodado no produce ninguna información adicional a la PET, ya que las complicaciones perivalvulares asociadas no son valorables con esta técnica debido a la resolución espacial del equipo y el movimiento cardiaco; siendo la información de la PET C y NC suficiente para catalogar al foco adecuadamente. Para identificar las complicaciones perivalvulares asociadas una posibilidad podría ser implementar el estudio básico con la realización de un angioTC sincronizado con un *gated* cardiaco, medios de los que no disponemos en nuestro equipo de trabajo.

El cerebro fue incluido siempre dentro del rastreo del cuerpo por ser el parénquima cerebral una de las localizaciones más frecuentes de complicaciones secundarias a la EI. No obstante, en ningún caso encontramos hallazgos en la PET-TC secundarios al proceso agudo de la EI, probablemente debido a la limitación conocida de esta técnica en la valoración de patología cerebral. Esta limitación radica en la elevada captación fisiológica que presenta el radiotrazador a nivel de la corteza cerebral, siendo además la TC una técnica de imagen subóptima para dicha valoración. Cuando se quiere estudiar el parénquima cerebral la RM resulta un método de imagen superior a la TC.

Según nuestros resultados, consideramos que se debe excluir el cerebro del protocolo de adquisición para la valoración de EI y sus EE, iniciando el estudio desde la base del cráneo y sustituyendo la adquisición de imágenes del cerebro por una RM cerebral, en caso de necesitar valorar dicho parénquima. Esta conclusión concuerda con lo descrito en la literatura, ya que no hemos encontrado ningún trabajo que incluya el cerebro en el protocolo de adquisición de las imágenes, comenzando todos desde la base del cráneo hasta el tercio proximal de ambos fémures<sup>45,46,43,54,55,56,53</sup>.

### **9.12. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA IMAGEN PET CORREGIDA**

En las EIVP un estudio PET-TC suele clasificarse como positivo para infección cuando presenta captación de radiotrazador en la VP y/o en el tejido periprotésico circundante.

En caso de EIDIC se considera un estudio positivo cuando se evidencia captación del radiotrazador a lo largo de algún componente del dispositivo (bolsa, electrodos, o ambos). Además, algunos autores añaden que para definir una captación como patológica ésta debe visualizarse también en el estudio PET NC, debido al posible artefacto por hipercorrección que puede provocar el metal en la imagen PET C y así simular una captación sugestiva de infección, no real.

Cuando se utilizó de forma aislada la imagen PET C la prueba obtuvo unos bajos valores de especificidad (20%) y acuerdo global (61%), cifras muy inferiores a las alcanzadas con la ecocardiografía y los criterios modificados de Duke.

De este modo, la utilización únicamente de la imagen PET C mediante valoración cualitativa no obtiene resultados que justifiquen de forma sólida la aprobación de la PET-TC en la práctica clínica diaria. Esto está en probable relación con el efecto de hipercorrección producido por el material metálico, al realizar la corrección de atenuación sobre la imagen de TC, que desencadena errores en la interpretación de las captaciones a dicho nivel en la PET, siendo una de las principales causas conocidas de falsos positivos de la PET-TC <sup>56,71</sup>. Por este motivo, en nuestro estudio hemos considerado criterio obligatorio la persistencia de captación dentro de la ROI en la imagen PET NC, para clasificarla como sugestiva de infección activa.

Hay algunos grupos que en sus artículos no expresan de forma clara la utilización de la imagen PET NC como premisa indispensable para clasificar como patológica una captación sobre una VP y/o DIC, lo que probablemente provoque una menor precisión diagnóstica secundaria a la ausencia de utilización de la imagen PET NC. Tanto es así, que al utilizar en nuestra muestra la persistencia en la imagen PET NC como condición indispensable para catalogar como positiva para infección una captación, la E de la

técnica aumentó de un 20% hasta un 73% y el acuerdo global de un 61% hasta un 87%, sin modificar por ello la sensibilidad que se mantuvo en el 100%.

Consideramos que en el caso de EIVP y EIDIC es condición necesaria la utilización adicional del estudio PET NC antes de realizar el diagnóstico por imagen final, al menos en aquellos equipos PET-TC con las mismas características técnicas al utilizado en este trabajo.

Probablemente, según avance la tecnología de los equipos se pueda ir solventando estos problemas técnicos, pero hasta entonces la forma más accesible que tenemos siempre a nuestra disposición para solucionar dicho artefacto será buscar la persistencia de la hipercaptación en la imagen PET NC, otorgándole así el valor de “real” a dicha captación.

### **9.13. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA IMAGEN PET CORREGIDA QUE PERSISTE EN LA IMAGEN SIN CORREGIR**

Como hemos concluido en el apartado anterior, cuando para la valoración de la EIVP y EIDIC utilizamos tanto la imagen PET C como la NC de forma sistemática, independientemente de la intensidad de captación de FDG, conseguimos una buena precisión en el diagnóstico de la EI. Así, las cifras de E y VPP aumentan, sin disminuir la S ni el VPN; consiguiendo un AG del 87%, cifras de E del 73% y VPP del 80%.

Cuando el patrón de captación observado en la ROI fue un patrón de tipo focal, existió un mayor número de diagnósticos finales de EI (70%), en comparación con el patrón de tipo difuso, donde la relación con EI fue de aproximadamente la mitad de los casos. Este parámetro no ha sido valorado de forma estándar por otros grupos, observando en este trabajo que el patrón de captación focal se relaciona en mayor proporción con la EI en comparación con el patrón difuso.

#### **9.14. ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO DE LA IMAGEN PET CORREGIDA QUE PERSISTE EN LA IMAGEN SIN CORREGIR**

Hasta lo que conocemos, no hay ninguna referencia bibliográfica que indiquen un punto de corte del valor de SUVmax que permita diferenciar entre patología inflamatoria-infecciosa activa sugestiva de EI y captación no sugerente de EI. Únicamente el grupo de Sarrazin y cols.<sup>54</sup> realizaron una comparación entre sujetos con clínica aguda de EI (grupo A), sujetos sanos con implantación reciente de material metálico (VP y DIC) (Grupo B) y sujetos sanos con implantación de material metálico en un tiempo superior a seis meses (Grupo C). Observaron que el SUVmax en el grupo A fue de  $4,4 \pm 1,6$ , mientras que en aquellos sujetos asintomáticos con una cirugía de implantación reciente (Grupo B) obtuvieron valores de SUVmax de  $1,2 \pm 1,4$ . Por último en los controles asintomáticos en fase crónica (Grupo C) El SUVmax fue 0; con diferencias estadísticamente significativas. Así, este grupo concluyó que la PET-TC era capaz de diferenciar entre cambios inflamatorios postquirúrgicos recientes no infecciosos y cambios infecciosos en relación con la EI. El valor medio de captación de SUVmax fue muy similar al observado por nuestro grupo, de  $4,9 \pm 2,5$ , siendo en

---

nuestro caso ligeramente superior cuando la EI se confirmó, donde el SUVmax alcanzó una media de  $5,9 \pm 2,4$ .

Hay otro grupo que analizó en 21 sujetos la utilidad de la PET-TC en pacientes con infección de DIC, marcando como punto de corte un valor de SUVmax de 1,21 considerando como positivas captaciones superiores. Este grupo para EIDIC obtuvo cifras de S y E del 30% y 62%, respectivamente, muy inferiores a las nuestras. Estos resultados más desfavorables puede que estén relacionados con el bajo umbral de corte elegido, además de con la ausencia de preparación previa, pudiendo producir el elevado número de falsos negativos. Nosotros hemos observado que captaciones con valores de SUVmax entorno al 3,0 no se corresponden con infección, cifras ligeramente superiores a las presentadas por Sarrazin y cols.<sup>54</sup>.

Al igual que ocurre en el campo de la oncología, resulta difícil y aventurado poner un punto de corte fijo de SUVmax para diferenciar entre las captaciones patológicas y las normales, debido a los múltiples factores que influyen en ella. Según nuestros resultados, captaciones más elevadas se relacionan con mayor frecuencia con la presencia de infección, consiguiendo una especificidad del 80% para un valor de corte de SUVmax de 5,5. No obstante, según la distribución del valor de SUVmax en la muestra no sería razonable utilizar únicamente este parámetro de manera aislada sin tener en cuenta el resto de la información que nos aporta la imagen, añadida además al resto de parámetros diagnósticos (clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos).

En este trabajo además de valorar la captación en la ROI mediante el valor de SUVmax, hemos usado en la imagen PET C una escala de cinco puntos de forma semicuantitativa comparando el valor de SUVmax en la ROI frente al cuantificado en el parénquima hepático y en el pool mediastínico. Para ello, se ha aplicado la escala de 5 puntos utilizada en la valoración por PET-CT de la respuesta al tratamiento quimioterápico en los linfomas, también conocida como escala de Deauville<sup>127</sup>. Esta escala fue recomendada por el primer *workshop* internacional sobre *Interim* PET en Linfomas en 2009<sup>126</sup>, donde se asignaban distintas puntuaciones según la captación que mostraba el radiotrazador en la ROI en comparación con unos puntos de referencia estándar (pool vascular mediastínico y pool hepático)<sup>127</sup>.

Aplicando esta escala se observó que más de la mitad de los focos estudiados presentaron una captación en la ROI superior al parénquima hepático sin duplicar dicho valor, por tanto eran captaciones que en la imagen PET C superaban de forma cualitativa y cuantitativa a la existente en la región del mediastino, pudiendo diferenciarse sin dificultad del tejido adyacente no cardíaco. Este tipo de análisis de la imagen de forma tan pormenorizada no se ha encontrado en la literatura. Únicamente un grupo comparó la intensidad de captación en la ROI con la presente en la aorta torácica descendente, parénquima hepático y región pectoral, obteniendo resultados prometedores para la valoración de infección en la bolsa de los DIC, pero muy desfavorables en la EIDIC<sup>55</sup>.

Este tipo de análisis sobre la intensidad de captación en comparación con la captación fisiológica en otras localizaciones ayuda a la interpretación, pero como se explicará en el siguiente apartado, no sustituye ni descarta la interpretación de la imagen PET NC. Esto es así, porque en el 30% (10 de los 34 focos) donde la intensidad de

captación en la PET C fue superior a la hepática sin duplicarla, posteriormente la NC mostró ausencia de persistencia de la misma, descartándose por ello el proceso de EI por la PET-TC y confirmando finalmente el rechazo del proceso infeccioso en todos ellos. En caso de no haber usado la imagen NC, la PET-TC hubiera realizado 10 falsos diagnósticos de EI.

No obstante, cuando la intensidad de la captación en la imagen PET C duplicó la del parénquima hepático en todos los casos (12 focos) ésta persistió en la imagen PET NC diferenciándose sin dificultad, y obteniendo la PET-TC un diagnóstico erróneo en solo uno de los casos, coincidiendo con el diagnóstico final de EI en el restante 92%. Aunque se podría tender a pensar que captaciones por debajo de la existente en hígado son de poca significancia y por tanto no sugestivas de infección, en nuestro trabajo de los 10 casos que cumplen esta premisa 3 de ellos (30%) tuvieron persistencia en la PET NC y finalmente el diagnóstico fue de EI.

En conclusión, cuando la intensidad de la captación en la ROI duplica el valor de captación SUVmax del hígado podría no ser indispensable la confirmación de la persistencia en la imagen NC. En el resto de los casos, con intensidades en la imagen PET C inferiores a ese valor (doble del SUVmax en hígado) sí creemos necesaria su confirmación en la imagen PET NC, con el fin de disminuir en lo posible los falsos positivos.

### **9.15. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA IMAGEN PET NO CORREGIDA**

En este trabajo se recalca en varias ocasiones el papel fundamental que toma la imagen PET NC para la valoración de esta patología. El principal problema frente al que nos encontramos al valorar esta imagen es la limitación que tenemos para realizar en ella un análisis semicuantitativo, dado que en nuestra estación de trabajo en la imagen PET NC sólo es posible realizar una valoración cualitativa. Algún autor expone en su trabajo la realización de análisis semicuantitativo en la imagen PET NC<sup>54</sup>, pero en nuestro caso el equipo del que disponemos no permite dicho cálculo. Para solventar esta limitación, y poder realizar una interpretación de la imagen lo más reproducible y objetiva, se diseñó un análisis cualitativo con una codificación gradual para poder diferenciar la persistencia de captación en la ROI de aquella visible en el resto del tejido circundante en la imagen no corregida.

De este modo, cuando fue considerada como patológica la captación que persistió en la PET NC diferenciándose del resto del tejido circundante, fue cuando la técnica obtuvo sus mejores resultados diagnósticos; con cifras de S, E, VPP, VPN y AG óptimas del 88%, 80%, 86%, 82% y 84%, respectivamente.

Al realizar una comparación entre los resultados obtenidos con los diferentes criterios de interpretación de la imagen PET utilizados en este trabajo, concluimos que aquel donde la PET-TC obtiene resultados más prometedores es aquel que clasificó como positivo para EI cuando un foco mostró captación de <sup>18</sup>F-FDG en la imagen PET C y además presentó persistencia de la misma en la imagen PET NC pudiéndose

---

diferenciar del fondo adyacente, independientemente de su intensidad. Nuestro grupo defiende que es este criterio el que debe utilizarse para la correcta interpretación de estos estudios PET-TC, alcanzando esta técnica de imagen resultados más favorables en comparación con la técnica de imagen morfológica (ecocardiografía).

#### **9.16. CLASIFICACIÓN DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA SEGÚN HALLAZGOS DE LA PET-TC**

Creemos que la PET-TC puede tener un papel importante para la valoración de EIVP y EIDIC. En este trabajo hemos obtenido una S y VPN óptimos, debido a que siempre que la PET-TC resultó negativa para EI finalmente el diagnóstico definitivo la descartó. Esto puede abrir una puerta a la PET-TC en la valoración de esta enfermedad, sobre todo en aquellos pacientes donde existe un alto riesgo de EI, como es el caso de portador de varias válvulas o VP y DIC, cirugía de recambio reciente, o cuando existe una sospecha de EI pero ésta no se encuentra respaldada por hallazgos microbiológicos y/o ecocardiográficos. De tal modo en los casos de EI *posible*, es cuando la PET-TC puede descartar el diagnóstico infeccioso con una alta seguridad, siendo posible clasificarla como EI *descartada*. En estos casos, la PET-TC puede tener un gran impacto clínico evitando ingresos prolongados, con tratamientos antibióticos y quirúrgicos innecesarios, reduciendo así el número de exploraciones analíticas y ecocardiográficas complementarias.

La E y VPP obtenidos también han sido buenos, en torno al 75-80%. No obstante, la especificidad se encuentra ligeramente por debajo de la ecocardiografía y

criterios de Duke, en relación con 8 estudios PET-TC clasificados como positivos donde finalmente se rechazó el diagnóstico. Por este motivo, considero que cuando nos encontramos ante pacientes con sospecha de EI *posible* y la PET-TC es positiva, este diagnóstico debe tomarse con cautela, siendo necesaria la valoración en conjunto con el resto de pruebas disponibles.

No obstante, en cinco focos de nuestro grupo con sospecha de EI *posible* la PET-TC los clasificó como positivos de EI y finalmente el diagnóstico fue confirmado.

Nuestros resultados en E y VPP son similares a otros grupos como Sabin y cols.<sup>45</sup> que obtienen valores de E del 80% y VPP del 85%. Por el contrario, nuestras cifras de S y VPN son superiores a la literatura, que ronda el 60-70%, probablemente debido a que en este trabajo se han utilizado criterios muy estrictos tanto en la preparación del paciente como en la interpretación de ambas imágenes PET C y NC. No hemos encontrado ninguna referencia bibliográfica que cumpla de forma tan rigurosa las dos premisas fundamentales de este tipo de estudios que son: una adecuada preparación previa del paciente y la interpretación cualitativa y cuantitativa de la imagen PET C y NC.

Dentro de los grupos que han centrado su estudio en EIDIC los resultados son algo más dispares, obteniendo el grupo de Graziosi y cols.<sup>56</sup> cifras de S del 63%, E del 86%, VPP del 77% y VPN del 76%; y por el contrario Cautela y cols.<sup>55</sup> encuentra una S del 86% y una E del 100% para la infección de la bolsa del generador y valores marcadamente inferiores para la infección del electrodo y EIDIC, con cifras de S del 30% y E del 62%.

En la EIDIC nuestros resultados son aún más prometedores que en la EIVP, consiguiendo cifras de E y VPP del 90%, con un acuerdo global del 95%.

Consideramos que la PET-TC es una técnica útil que puede añadir información diagnóstica con impacto clínico en la EI, teniendo un papel fundamental en aquellos donde exista sospecha de EI *posible* y cuando la sospecha asiente en un DIC.

### **9.17. CORRELACIÓN ENTRE LA SOSPECHA DIAGNÓSTICA INICIAL POR CRITERIOS MODIFICADOS DE DUKE Y POR CRITERIOS DE PET**

En nuestro estudio existió una buena concordancia entre los criterios clínicos modificados de Duke y la PET-TC, mostrando ambas técnicas curvas ROC con áreas bajo la curva muy similares. En el caso específico de la EIDIC, el área bajo la curva de la PET-TC fue ligeramente superior a los criterios de Duke, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La PET-TC mostró una mayor sensibilidad y los criterios de Duke una mayor especificidad para el diagnóstico de EI, ambas con diferencias estadísticamente significativas.

La PET-TC como técnica de imagen, nos parece que no debe competir ni suplir a los criterios de Duke modificados ni a la ecocardiografía, sino que es una nueva herramienta que demuestra estar a la altura de estos criterios, capaz de trabajar de forma conjunta con el resto de los parámetros (clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos) con un mismo objetivo común. El objetivo común será alcanzar el diagnóstico certero de la forma más precoz y sólida posible, para poder realizar un tratamiento óptimo en el

menor tiempo posible y suspender cualquier intervención innecesaria en caso de desestimarse el diagnóstico.

Además, debido a la óptima sensibilidad que muestra la PET-TC frente a la excelente especificidad de los criterios de Duke, hace que sean dos métodos complementarios entre sí, evitando que no se traten pacientes que padecen la enfermedad y tratar a aquellos que realmente no están enfermos.

#### **9.18. CORRELACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA: ECOCARDIOGRAFIA Y PET-TC**

En este trabajo no hemos encontrado una buena concordancia entre los hallazgos alcanzados mediante la imagen funcional y los descritos por la imagen morfológica. De este modo, los resultados obtenidos con ambas técnicas han sido muy dispares y estadísticamente significativos. Así, la sensibilidad de la PET-TC fue inmejorable, frente a la del 1º ETE que estuvo muy por debajo y al criterio ecocardiográfico, existiendo en consecuencia un número no despreciable de falsos negativos con la imagen morfológica. Lo contrario ocurrió con la E, aunque con diferencias menos marcadas pero también estadísticamente significativas, obteniendo mayor número de FP con la PET-TC frente al 1º ETE.

La finalidad con este trabajo no es demostrar que una técnica desmarca a la otra, sino demostrar que ambas son complementarias debido a la elevada sensibilidad que presenta una y en contraposición la elevada especificidad que aporta la otra. De este

modo, creo que en un algoritmo de actuación la ecocardiografía debería seguir empleándose como primera técnica de imagen siendo suficiente cuando con ella se obtengan hallazgos claros positivos de EI, sin necesidad de confirmación con otros métodos debido a su elevada especificidad.

Por el contrario cuando el primer caballo de batalla en el diagnóstico de esta enfermedad no resulte útil por la ausencia de hallazgos patológicos o bien por presentar imágenes no concluyentes de dudosa valoración, en el algoritmo de trabajo, que actualmente se recomienda un segundo ETE a los 7-10 días, se debería considerar como nueva herramienta de trabajo a la PET-TC, debido a su elevada sensibilidad pudiendo así descartar el diagnóstico de sospecha de EI con una elevada seguridad. De esta forma sería posible reducir el tratamiento antibiótico injustificado además de la estancia hospitalaria, con el descenso del gasto económico y complicaciones nosocomiales que esto conlleva.

En caso de resultar la PET-TC positiva para EI, deberá valorarse de forma conjunta con el resto de parámetros clínicos, microbiológicos y de imagen. Siendo aquí donde la opinión y experiencia del equipo médico-quirúrgico tiene un papel primordial, ya que es en este grupo donde la PET obtiene algunos falsos positivos y consecuentemente una especificidad que si bien es buena, probablemente pueda mejorarse al analizar su resultado en conjunto con los otros recursos disponibles.

### **9.19. VALOR AÑADIDO DE LA PET-TC COMO CRITERIO DE DUKE**

Sólo hay un estudio que valore la utilidad de la PET-TC como un nuevo criterio mayor de Duke en 72 pacientes con EIVP. En él concluyen que se produce un aumento en la sensibilidad del 97% cuando se añade la información de la PET-TC como criterio mayor de Duke frente a un 70% cuando se utilizan los criterios de Duke convencionales, sin existir diferencias estadísticamente significativas en la especificidad. En este estudio de Saby y cols.<sup>45</sup> a pesar de sus prometedores resultados a favor de la PET-TC, obtuvieron un 15% de falsos positivos y un no despreciable 33% de falsos negativos. En comparación con este estudio, nosotros obtuvimos un porcentaje ligeramente mayor de falsos positivos (25%), pero por el contrario no tuvimos ningún falso negativo.

Nosotros no hemos obtenido mejores resultados en el diagnóstico de EI al incluir como nuevo criterio mayor de Duke la existencia de captación patológica a nivel de la VP/DIC en la PET y como nuevo criterio menor la evidencia de un EE en la PET-TC. Probablemente sea debido a los excelentes resultados obtenidos con los criterios clínicos de Duke modificado en nuestra muestra, seguramente derivados de la elevada experiencia que posee el equipo médico-quirúrgico encargado de esta patología al ser un centro hospitalario de tercer nivel y de referencia para esta patología. Además, muchos de los pacientes estudiados poseían un riesgo muy elevado, portadores de varias válvulas en algunos casos, por lo que el número de criterios (tanto mayores como menores), que cumplían era elevado. Así, el aporte adicional de un criterio mayor y/o menor, no supuso cambios significativos en la clasificación inicial.

Seguramente en otros centros con menor experiencia y resultados en la clasificación de EI mediante los criterios de Duke más desfavorables, puede que sea posible demostrar el valor añadido de la PET-TC a los criterios de Duke modificados.

## 9.20. DIAGNÓSTICO DE EMBOLIAS SÉPTICAS EN LA PET-TC

Como vemos reflejado en la literatura, los grupos que defienden el uso de la PET-TC para la valoración de ES en pacientes con sospecha de EI realizan el estudio en las condiciones óptimas, con contraste yodado intravenoso y TC de alta dosis. De este modo la imagen de la TC resulta útil tanto para la localización anatómica como para posibilitar el diagnóstico de hallazgos extracardiacos morfológicos patológicos sugestivos de embolias. En nuestro caso la TC de cuerpo entero se realizó con una dosis elevada estimada de 95 mAs y 110 kV, calculada de forma proporcional al área corporal del paciente y con la administración de contraste yodado intravenoso para cumplir con los requisitos de prueba de imagen diagnóstica y así no ser necesario cotejar los resultados con un segundo TC de *body* para verificar los hallazgos de la PET-TC.

Las ES son una de las complicaciones más frecuentes de la EI, muchas veces con implicación pronóstica, sobre todo cuando aparecen una vez instaurado el tratamiento antibiótico adecuado pudiendo ser un motivo determinante en la decisión de intervenir quirúrgicamente. Se producen en un 20-50 % de los pacientes, siendo silentes hasta en el 20 % de los casos. No obstante, a pesar de su importancia no existen recomendaciones en las guías internacionales para la realización de prueba específica de *screening* para su diagnóstico.

En caso de aprobarse la PET-TC como indicación para la valoración de EI, otra utilidad adicional sería el diagnóstico de hallazgos sugestivos de embolias a distancia, sin un coste añadido ni demora en el tiempo, mediante el rastreo corporal que se realiza en la misma exploración.

Encontramos hallazgos sugestivos de EE en el 29% de los pacientes, cifra dentro del rango estimado en la literatura<sup>4</sup>.

Las ES que tuvieron mayor impacto clínico fueron las embolias sépticas pulmonares y la espondilodiscitis. Por otro lado, el órgano más afecto de ES fue el bazo, aunque esta localización tuvo una menor repercusión sobre el manejo del paciente.

Las ES pueden asentarse en cualquier órgano, si bien el pulmón es la localización de destino más frecuente de las embolias originadas en cavidades cardiacas derechas, siendo la columna y el bazo los destinos habituales de las originadas en cavidades izquierdas. Esta distribución se asemeja a nuestra muestra donde el pulmón se afectó principalmente en EI de cavidades derechas, mientras que el bazo fue un órgano mayoritariamente secundario a émbolos de EI izquierdas. La columna se encontró afectada de forma similar por ambas cavidades.

Las complicaciones neurológicas se dan hasta en el 80% de los pacientes con EI y normalmente están relacionadas con embolias sépticas. En estas complicaciones se incluyen el infarto cerebral, la hemorragia cerebral, el aneurisma micótico, el absceso cerebral y la meningitis; siendo silentes hasta en un 50% de los casos (detectados por TC o RM cerebral)<sup>102</sup>. En nuestra serie de casos no fue detectada ninguna embolia cerebral agudo mediante la PET-TC, ya que todos los hallazgos visibles en cerebro eran conocidos y en relación con antecedentes antiguos.

Al igual que otros grupos<sup>40,128,129,130,39,38</sup> los resultados obtenidos con la PET-TC para el diagnóstico de la afectación extracardiaca de la EI resultan muy alentadores, pudiendo tener un impacto clínico en los pacientes y mejorar su pronóstico, puesto que en muchas ocasiones el diagnóstico se realiza de forma incidental previo al comienzo de los síntomas.

### **9.21. HALLAZGOS INCIDENTALES EN LA PET-TC SUGESTIVOS DE PATOLOGÍA TUMORAL**

En el 15% de la muestra encontramos hallazgos relacionados con patología maligna subyacente, obteniendo gran impacto clínico en tres pacientes. Esto no debe ser el motivo principal para la realización de un PET-TC en este tipo de pacientes, pero al tratarse de personas de edad avanzada con importante comorbilidad asociada no es de extrañar que una vez incluida esta técnica como una de las pruebas de imagen para el diagnóstico de EI, aumente de forma considerable el número de hallazgos incidentales de etiología maligna, debido a la avidéz que muestra la <sup>18</sup>F-FDG por las células con un mayor metabolismo glicídico, condición que se cumple en las células de estirpe tumoral. Por este motivo, todo depósito patológico extracardiaco incidental sugestivo de enfermedad maligna, debe ser estudiado mediante los métodos complementarios específicos para cada caso.

En nuestra serie de casos, hubo tres pacientes a los que no se les realizó el estudio dirigido pertinente sugerido en base a los hallazgos visualizados en la PET-TC, para poder confirmar o descartar el origen tumoral de los mismos.

## **9.22. OTROS HALLAZGOS ENCONTRADOS EN LA PET-TC**

Como se ha enumerado en los resultados, hay numerosos diagnósticos por imagen derivados de la realización adicional de una TC de cuerpo completo diagnóstico (alta dosis y con contraste yodado intravenoso), útil no solo para realizar la corrección de atenuación y poder localizar anatómicamente los hallazgos, sino que además sirve para realizar una valoración diagnóstica de posible patología asociada.

Esta exploración puede ser útil para rechazar la sospecha clínica de endocarditis, si en la imagen aparecen otros hallazgos que justifiquen la clínica que presenta el paciente. En este trabajo en dos casos la PET-TC propuso un diagnóstico alternativo a la EI, con acierto en ambos casos; rechazándose así el diagnóstico de endocarditis.

Estos pacientes frecuentemente presentan como complicación habitual ICC, que en la imagen se puede traducir en cardiomegalia, derrame pleural, ascitis, infiltrados parenquimatosos pulmonares en vidrio deslustrado. De este modo, en nuestros pacientes los hallazgos adicionales encontrados en el estudio de PET-TC más habituales fueron el derrame pleural en 15 pacientes, la cardiomegalia en 8 y la ascitis en 7, siendo estos hallazgos los que mayor relación tuvieron con el episodio de EI y repercusión en el manejo del paciente.

## **10. LIMITACIONES**



Las limitaciones que hemos encontrado en este trabajo son las siguientes:

- 1) Al pertenecer todos los pacientes de la muestra a un hospital de tercer nivel, los resultados y conclusiones obtenidos en esta tesis son aplicables a otros centros de las mismas características, que consten de un equipo médico-quirúrgico especializado en EI.
- 2) Los resultados obtenidos en la valoración de la EI mediante PET-TC no han sido comparados con un grupo control sano, portadores de VP/DIC asintomáticos, ni con pacientes con sospecha de EI *descartada*.
- 3) La detección mediante PET-TC de hallazgos extracardiacos sugestivos de embolias sépticas no se ha comparado de forma sistemática con otros métodos de diagnóstico por imagen (TC, RM, ecografía).
- 4) No se ha analizado el diagnóstico adicional de embolias frente a otro grupo de pacientes al cual se les realizara únicamente un estudio de PET cardiaco, para poder conocer de forma global el impacto clínico de estos hallazgos y la posible mejoría en el pronóstico de estos pacientes.



## **11. CONCLUSIONES**



Las conclusiones derivadas del presente estudio son:

✓ La PET-TC es una técnica de imagen útil para valorar la endocarditis infecciosa que asienta sobre prótesis cardíaca y dispositivos intracardiacos, con una óptima sensibilidad y buena especificidad.

✓ Cuando existe alto riesgo para endocarditis infecciosa y la exploración ecocardiográfica inicial es negativa o no concluyente, la PET-TC es capaz de anticipar el diagnóstico en la mayoría de las ocasiones (con un 83% de acierto); pudiendo tener el diagnóstico precoz obtenido por la imagen funcional impacto en el manejo terapéutico.

✓ Las situaciones donde esta prueba de imagen tiene mayor rentabilidad diagnóstica son en la endocarditis infecciosa sobre dispositivos intracardiacos y cuando existe sospecha clínica de endocarditis infecciosa *posible*.

✓ Siempre existió acuerdo entre los hallazgos de la PET-TC y los derivados de la cirugía, lo que proporciona una elevada seguridad diagnóstica a esta novedosa técnica de imagen en el campo de la endocarditis infecciosa.

✓ En los pacientes de riesgo elevado por ser portadores de varios implantes, la exploración PET-TC resulta de gran utilidad para valorar la extensión de la enfermedad, identificando de forma independiente que focos implantados están infectados.

✓ La instauración de tratamiento antibiótico prolongado previo a la exploración y la implantación reciente del dispositivo, no son motivos para contraindicar el estudio debido a la ausencia de interferencia que tienen en la correcta valoración de la imagen.

✓ Para clasificar un estudio PET-TC como positivo de endocarditis infecciosa, debe ser considerado como criterio patológico por imagen a cualquier captación del radiotrazador en la imagen PET (independientemente de su intensidad, distribución y extensión) en el foco sospechoso de infección, con persistencia de ésta en la imagen PET no corregida pudiéndose diferenciar (con mayor o menor dificultad) de la captación presente en el tejido circundante. Por tanto el uso de la imagen sin corrección de atenuación debe ser obligatoria en pro de aumentar la especificidad del estudio.

✓ Únicamente se podrá obviar la utilización de la imagen PET no corregida cuando el foco a estudio muestre una captación de SUVmax por encima del doble de la captación fisiológica hepática.

✓ Si bien los valores de SUVmax más elevados se relacionan con mayor frecuencia con la existencia de infección, no existe un punto de corte fijo de SUVmax que discrimine con precisión entre la existencia o ausencia de endocarditis, no resultando útil su valoración aislada sin tener en cuenta otros hallazgos de la imagen.

✓ La inclusión del cuerpo completo en esta prueba permite detectar embolias sépticas a distancia en tres de cada diez pacientes, pudiendo tener repercusiones terapéuticas.

✓ Esta técnica de imagen no es útil para el diagnóstico de complicaciones cerebrales, siendo posible evitar incluir el cerebro en el rastreo del estudio.

✓ En caso de existir una enfermedad oncológica subyacente, incidental o no, la PET-TC es capaz de detectarla teniendo un enorme impacto clínico a pesar de presentar una baja incidencia (15%).



## **12. ANEXOS**



## I. Cuestionario de recogida de datos clínicopatológicos

Evaluación de la utilidad del PET/CT en el diagnóstico de la Endocarditis infecciosa	
APELLIDOS, NOMBRE	
NHC:	CENTRO: Protocolo:
Fecha Diagnóstico	
Fecha inicio tratamiento atb	
Fecha inicio síntomas	
Fecha de PET/CT	
Fecha Cirugía	
Fecha control PET/CT	
Fecha de necropsia/AP	
Peso (Kg)	
Talla (cm)	
<b>RESULTADO PET/CT (0=No;1=sí; 2=Dudoso)</b>	
Positivo	
Especificar*	
Especificar (Si más de una región)*	
Embolias 1:sí, 0:No)	
Localización**	
Captación extracardiaca (otros diagnósticos)	
Localización**	
<b>RESULTADO PET/CT Control en caso de no cirugía (0=no existe, 1=Nueva; 2=persiste)</b>	
Positivo	
Especificar*	
Especificar (Si más de una región)*	
Embolias	
Localización**	
Captación extracardiaca (otros diagnósticos)	
Localización**	
* 1: V. Aórtica; 2: V. Mitral; 3: V. Tricúspide; 4: V. Pulmonar 5: V Eustaquio; 6: Prót. Aórtica Mecánica; 7: Prót mitral mecánica; 8: Prót Tric Mecánica; 9: Prót Pulmonar Mecánica; 10: Prót aórtica biológica; 11: Prót Mitral Biológica; 12: Prót tricúspide biológica; 13: Prót pulmonar biológica; 14: MCP/DA 15: Sin hallazgos; 16: Ductus; 17: CIV; 18: Otros;	
** 1: óseas; 2: Hepáticas; 3: pulmonares; 4: cerebrales; 5: esplénicas; 6: renales; 7:varios territorios	
<b>CRITERIOS DE LI</b>	<b>SÍ NO</b>
<b>Mayores</b>	
Microbiológico	
Ecocardiográfico (vegetación/absceso/dehiscencia)	
Insuficiencia valvular nueva	
<b>Menores</b>	
Predisposición (cardiopatía, ADVP)	
Fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )	
Fenómenos vasculares (embolias, aneurisma micótico, hemorragias intracraneales...)	
Fenómenos inmunológicos (FR, nódulos Osler, glomerulonefritis)	
Microbiológico (no cumple condiciones de C. Mayor)	
	<b>SÍ NO</b>
<b>INDICACIÓN QUIRÚRGICA DETERMINADA POR PET/CT</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>CONFIRMACIÓN MACROSCÓPICA EN LA CIRUGÍA</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>CONFIRMACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>CONFIRMACIÓN MICROBIOLÓGICA</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>CONTRIBUCIÓN DEL PET A OTROS DIAGNÓSTICOS</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>DIAGNÓSTICO DE EI RECHAZADO POR RESULTADO DEL PET</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
DOSIS EMPLEADA (MBeq)	
TIEMPO DE ADQUISICIÓN	
HORAS DE AYUNO	
PROTOCOLO PET	
<b>ESTRATIFICACIÓN DEL PET (en caso de positivo)</b>	
SUV máximo	
SUV máx relativo a HÍGADO	
SUV máx relativo a MBP	
SUV máx relativo a CORAZÓN	
Valoración semicuantitativa (0-4)	
Concordancia con TC	

Reactantes de fase aguda en el momento de realización del PET/CT (mismo día)	
Leucocitos (cifra completa)	
Neutrófilos (%)	
Plaquetas (cifra completa)	
PCR (mg/dl)	
Procalcitonina (ng/ml)	
VSG (mm/s)	

## II. Cuestionario de recogida de datos de la imagen PET-TC

### CUESTIONARIO ENDOCARDITIS INFECCIOSA: RECOGIDA DE DATOS PET-TC

#### FILIACIÓN

Nº de orden:

Apellidos y Nombre:

NHC:

Centro peticionario:

Fecha PET-TAC:

PET-TC de control: no o si; Fecha 2º PET-TC:

---

#### DATOS TÉCNICOS

Dosis de FDG:

DLP:

Glucemia:

Hora calibración:

Hora inyección:

Hora adquisición:

Localizada (hora):

Cerebro incluido: si no

---

Resultado PET-TAC: positivo, negativo, dudoso

---

#### DESCRIPCIÓN RESULTADOS PET-TAC

##### Hallazgos cardiacos

##### **1. Foco 1** \_\_\_\_\_

- Captación intracardiaca: Si o No Localización:
- Patrón de captación: focal o difusa
- Persistencia de captación en la imagen NC (cualitativo): si, no, o no se utiliza
- Intensidad de captación de la persistencia en la imagen NC(cualitativo): no se diferencia, se diferencia mal, se diferencia bien
- Resultado final cualitativo para captación: positivo, negativo o dudoso
- Comentarios: Tiempo de cirugía/Artefacto/Otros

Valores de SUVmax:

- SUVmax del ROI 1:
- SUVmax pool vascular mediastino ROI de 3 mm:
- SUVmax hepático ROI de 3 cm:

**2. Foco 2**

- Captación intracardiaca: Si o No Localización:
- Patrón de captación: focal o difusa
- Persistencia de captación en la imagen NC (cualitativo): si, no, o no se utiliza
- Intensidad de captación de la persistencia en la imagen NC(cualitativo): no se diferencia, se diferencia mal, se diferencia bien
- Resultado final cualitativo para captación: positivo, negativo o dudoso
- Comentario: tiempo de cirugía/artefacto/otros

Valores de SUVmax del ROI 2:

**3. Foco 3**

- Captación intracardiaca: Si o No Localización:
- Patrón de captación: focal o difusa
- Persistencia de captación en la imagen NC (cualitativo): si, no, o no se utiliza
- Intensidad de captación de la persistencia en la imagen NC(cualitativo): no se diferencia, se diferencia mal, se diferencia bien
- Resultado final cualitativo para captación: positivo, negativo o dudoso
- Comentario: tiempo de cirugía/artefacto/otros

Valores de SUVmax del ROI 3:

**4. Foco 4**

- Captación intracardiaca: Si o No Localización:
- Patrón de captación: focal o difusa
- Persistencia de captación en la imagen NC (cualitativo): si, no, o no se utiliza
- Intensidad de captación de la persistencia en la imagen NC(cualitativo): no se diferencia, se diferencia mal, se diferencia bien
- Resultado final cualitativo para captación: positivo, negativo o dudoso
- Comentario: tiempo de cirugía/artefacto/otros

Valores de SUVmax del ROI 4:

Hallazgos extracardiacos inflamatorios/infecciosos embólicos

- Embolias: si o no - Localización: - SUVmax:

Confirmación de embolias (por otros métodos o evolutivo): si o no

Hallazgos extracardiacos inflamatorios/infecciosos no embólicos

- si o no - Localización: - SUVmax:

Confirmación con otros métodos: si o no Diag. Final:

Hallazgos extracardiacos tumorales

- si o no - Localización: - SUVmax:

### III. Hoja de consentimiento informado para la realización de un estudio PE-TC en indicación no contemplada en la ficha técnica de <sup>18</sup>F-FDG (uso compasivo)

 SaludMadrid	<b>Hospital Clínico San Carlos</b>	 Comunidad de Madrid
<b>Hospital Clínico San Carlos</b>		
<b>SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR</b>		
<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PET-TAC</b>		
<b>EN INDICACIONES NO CONTEMPLADAS EN LA FICHA TÉCNICA DE LA FDG</b>		
PRUEBA A REALIZAR: PET-TAC con FDG		
D./Dña. _____, como paciente (o representante del paciente D./Dña. _____), manifiesto que he sido informado/a por el Dr. _____ de los siguientes aspectos:		
Se solicita mi consentimiento para realizar una exploración PET-TAC con FDG en una indicación que no está contemplada en la ficha técnica de la FDG, pero que se realiza amparándose en el Real Decreto 1015/2009, del 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, publicado en el BOE del 20 de julio de 2009. En esta situación su médico responsable considera que se cumplen los requisitos para la utilización de la FDG en condiciones diferentes a las establecidas en la ficha técnica, al carecer de alternativas autorizadas.		
* <i>Procedimiento:</i> Se solicita mi consentimiento para realizar una exploración que utiliza rayos X para estudiar el interior del cuerpo. También administraremos por vía intravenosa un isótopo radiactivo ( <sup>18</sup> F-FDG) que no produce efectos secundarios ni reacciones adversas.		
Los médicos que me atienden han solicitado esta prueba para obtener una información que ayudará a comprender y tratar mejor mi enfermedad.		
-----		
Antes de firmar este consentimiento, si desea que le facilitemos más información o tiene cualquier duda, no tenga reparos en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto.		
-----		
DECLARO que todas mis dudas y preguntas han sido convenientemente aclaradas y que he comprendido toda la información que se me ha proporcionado sobre la exploración, para qué sirve, cómo se hace, los riesgos que tiene y las posibles alternativas. Por ello, libremente, doy mi <b>CONSENTIMIENTO</b> a los profesionales adecuados que se precisen, para que se me (le) realice la exploración descrita.		
PUEDO RETIRAR ESTE CONSENTIMIENTO CUANDO LO DESEE.		
Observaciones del paciente: _____		
-----		
Firma del paciente (familiar o representante, en caso de incapacidad):	Firma del médico (médico que informa):	
Fdo.: _____	Fdo.: _____	
Fecha: _____	Fecha: _____	

## IV. Hoja de consentimiento informado para la realización de un PET-TC con $^{18}\text{F}$ -FDG con la administración de contraste yodado intravenoso



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

### SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIOS DE PET-TAC QUE REQUIERAN LA ADMINISTRACION DE CONTRASTE YODADO

El paciente D./Dña. \_\_\_\_\_  
o en su representación D./Dña. \_\_\_\_\_  
manifiesto que he sido informado/a por el Dr/a. \_\_\_\_\_  
de los siguientes aspectos:

- **Procedimiento:**

Se solicita mi consentimiento para realizar una exploración que utiliza rayos X y material radiactivo para estudiar el interior del cuerpo. Como parte de la exploración es necesaria la administración de un medio de contraste yodado. Esta sustancia se inyecta por una vena y permite ver mejor algunos órganos internos y estudiar si presentan lesiones y de qué tipo son éstas. Previa a la administración del contraste yodado se administrará, así mismo por vía intravenosa una sustancia radiactiva  $^{18}\text{F}$ -FDG que nos produce efecto secundario alguno. Los médicos que me atienden han solicitado esta prueba para obtener una información que ayudará a comprender y tratar mejor mi enfermedad.

- **Alternativas:**

En mi caso particular se ha considerado que ésta es la prueba diagnóstica más adecuada, aunque existen otras pruebas alternativas que no necesitan administrar contraste yodado intravenoso y que he tenido la oportunidad de comentar con el médico.

- **Riesgos:**

En la mayoría de los casos, la inyección del contraste sólo produce la molestia de la punción, aunque a veces puede aparecer efectos desagradables como sensación de calor, mal sabor de boca, náuseas, vómitos, picores o erupción en la piel. En otras ocasiones, el contraste puede salirse de la vena produciendo hinchazón y molestias locales. Estas reacciones generalmente no necesitan tratamiento o bien se corrigen fácilmente con medicación adecuada.

Más raramente (en cuatro de cada diez mil pacientes), pueden aparecer efectos más graves, que necesiten tratamientos más complicados y que pueden causar algún daño, como aparición de dificultad para respirar, arritmia del corazón, convulsiones, alteraciones del funcionamiento de los riñones o pérdida de conciencia. En casos excepcionales, se puede producir la muerte.

Para intentar en lo posible prevenir estos riesgos, es importante que comunique si se me han realizado previamente estudios con contraste yodado y si tuve alguna reacción, además de si tengo alguna alergia a medicamentos u otras sustancias o cualquier enfermedad conocida, especialmente del corazón, asma o alteraciones del riñón. A pesar de ello, entiendo que no existe ninguna prueba que permita conocer en qué personas se va a producir una reacción alérgica.

-----  
**Antes de firmar este consentimiento, sí desea que le facilitemos más información o tiene alguna duda, no tenga reparos en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto.**  
-----

**DECLARO:** que todas mis dudas y preguntas han sido convenientemente aclaradas y que he comprendido toda la información que se me ha proporcionado sobre la exploración, para que sirva, cómo se hace, los riesgos que tiene y las posibles alternativas.  
Por ello, libremente, doy mi **CONSENTIMIENTO** a los profesionales adecuados que se precisen, para que se me (le) realice la exploración descrita.

PUEDO RETIRAR ESTE CONSENTIMIENTO CUANDO LO DESEE.

Observaciones del paciente: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Firma del paciente:  
(familiar o representante,  
en caso de incapacidad)

Firma del médico:

Fdo: \_\_\_\_\_  
Fecha: \_\_\_\_\_

Fdo: \_\_\_\_\_  
Fecha: \_\_\_\_\_

Versión Noviembre 2013

## V. Características técnicas de equipo PET-TC y protocolo básico de adquisición de un estudio PET-TC con $^{18}\text{F}$ -FDG

### Preparación del radiofármaco:

- Inyector Automático de dosis Medrad Intego 200 de Bayer

### Adquisición de imágenes PET-TC:

Equipamiento: Cámara PET-TC, modelo Biograph 6 True Point de Siemens, con TAC de 6 anillos detectores. Y un inyector automático para contraste intravenoso marca Ulrich con monitor-mando a distancia.

Se adquiere un protocolo PET-TC, llamado “PETCT\_WB\_lung\_insp\_con\_CTE” establecido en la siguiente secuencia:

**Topograma:** 50 mA, 110 kV, corte 1 mm. Posición del tubo: Arriba, se realiza en la dirección craneocaudal desde el cerebro hasta la mitad de muslos con una longitud programada de 1536 mm (puede extenderse hasta 2046 mm). El filtro de reconstrucción: T80s definido y ventana: Topogram Body.

Una vez realizado el topograma se definen los tamaños de TC de tórax con sus 2 reconstrucciones (pulmón y mediastino) y TC de cuerpo entero con sus 2 reconstrucciones. La longitud de la TC de cuerpo entero estará relacionada con el FOV de cada BED de PET (por ejemplo para una PET de 5 BEDs será 861 mm, 6 BEDs será 761 mm, etc.).

**TAC de tórax (con o sin CIV según corresponda):** 60 mAs de referencia.

Modo CARE Dose4D activado (Sistema de modulación de la dosis según topograma), 110 KV (Pacientes obesos 130 kV). Se inicia a la vez que haya empezado a pasar el contraste con 20 seg. de retraso antes de hacer apnea y adquirir.

**Adquisición:** Cortes de 2,5 mm (Colimación 6 x 2 mm), Pitch: 1.2, Tiempo rotación Tubo: 0,6 seg y dirección: craneocaudal.

**Reconstrucción CT MEDIASTINO con 2,5 B31s:** con Corte: 2,5 mm, Filtro de Reconstrucción: B31s homog media +, Ventana: Mediastinum e incremento de la reconstrucción: 2,5 mm.

**Reconstrucción CT lung con 2,5 B70s:** con Corte: 2,5 mm, Filtro de Reconstrucción: B70s definido, Ventana: Lung e incremento de la reconstrucción: 2,5 mm.

**TC de cuerpo entero:** 95 mAs de referencia, CARE Dose4D activado (Sistema de modulación de la dosis según topograma), 110 KV (Pacientes obesos 130 kV). Se inicia automáticamente con 45 seg. de retraso antes de hacer apnea y adquirir.

Adquisición: Cortes de 5 mm (Colimación 6 x 3 mm), Pitch: 1.5, Tiempo rotación Tubo: 0,6 seg y dirección: craneocaudal.

Reconstrucción AC-CT: Corte: 5 mm, Filtro de Reconstrucción: B19s PET muy homogéneo, Ventana: Mediastinum e incremento de la reconstrucción: 3 mm. FOV expandido: activado. FOV: 700 mm. Esta reconstrucción de TC es la que utilizará el reconstructor de PET para corregir la atenuación de las imágenes PET. La calidad de la imagen no es diagnóstica.

Reconstrucción CT WB con 4.0 B31s: Corte: 4 mm, Filtro de Reconstrucción: B31s homog media +, Ventana: Mediastinum e incremento de la reconstrucción: 2 mm. FOV: 500 mm. Reconstrucción con calidad para ser utilizada como diagnóstica.

**PET de cuerpo entero:**

Adquisición PET: Isótopo: 18F, Fármaco: FDG, Dosis inyectada: expresada en MBq, Fecha iny: DD/MM/AAAA, Hora inyección: HH:MM:SS. Modo de exploración: Normal. Longitud de la exploración: Coincidir con el campo de visión CT. Nº de camas: 5-6 (según la talla del paciente en decúbito) con un solapamiento entre ambas camas del 20%. Duración exploración/cama: 3 min (modificable según dosis administrada). Salida de Exploración: Sinograma. Modo de sinograma: Net Trues. Señal de activación de entrada: ninguno.

Reconstrucción PET WB tx: Cama Inicio: 1, Cama Final: 6, Tipo de imagen de salida: Con Corrección, Método de Reconstrucción: TrueX, Iteraciones: 3, Subconjuntos: 21, Tamaño de imagen: 168 (168 x 168 pixeles), Zoom: 1, Filtro: Gaussian, FWHM mm: 4,0 mm, Corrección de dispersión: activada, Coincidir Localización Corte de CT: activada. Corresponde a la imagen PET Corregida (PET C).

Reconstrucción PET WB tx Sin Corrección: Cama Inicio: 1, Cama Final: 6. Ésta reconstrucción se utiliza para interpretar la PET en el caso que las imágenes de PET estén hiper corregidas por artefacto secundario a la presencia de materiales metálicos u otros de alta densidad. Corresponde a la imagen PET No Corregida (PET NC).

En el Navegador de Archivos y dentro de la carpeta del paciente encontraremos la siguiente lista:

- 1) Topogram 1.0 T80s (\*).
- 2) Datos sin procesar (Raw Data de los 2 TAC).
- 3) CT MEDIASTINO 2,5 B31s (\* y #).
- 4) CT lung con 2,5 B70s (\* y #).
- 5) AC\_CT.
- 6) CT WB con 4,0 B31s (\* y #).
- 7) PET Raw Data.
- 8) PET WB tx (\* y #).
- 9) PET WB Sin corrección (\*).
- 10) Protocolo de paciente (\*).

(\*). Se archivan a PACS junto a la FUSION

(#) Si el paciente es de fuera de nuestro centro se graba el estudio en un CD.



## **13. BIBLIOGRAFÍA**



- <sup>1</sup> Karchmer AW. Endocarditis infecciosa. En: Kasper, editor. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. Interamericana:McGraw-Hill; 2006. p 820-830.
- <sup>2</sup> Brandenburg RO, Giuliani ER, Wilson WR, Geraci JE. Infective endocarditis – A 25 year overview of diagnosis and therapy. J Am Coll Cardiol. 1983;1:280-91.
- <sup>3</sup> Tleyjeh I, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott C, Bailey K, Steckelberg J, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. Chest. 2007;132:1025-35.
- <sup>4</sup> Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (nueva versión 2009). Rev Esp Cardiol. 2009;62:1465.e1-.e54.
- <sup>5</sup> Fernández Guerrero M. Epidemiología y microbiología de la endocarditis infecciosa. En: Vilacosta, Sarriá, editor. Endocarditis Infecciosa. Barcelona:Prous Science;2002. p. 3-14.
- <sup>6</sup> Wilson W, Danielson G, Giuliani E, Geraci J. Prosthetic valve endocarditis. Mayo Clin Proc. 1982;57:155-61.
- <sup>7</sup> Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. JAMA. 2002;288:75-81.
- <sup>8</sup> Hogevis H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-yr prospective study. Medicine (Baltimore). 1995; 74:324-39.

- <sup>9</sup> Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods M, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2007;28:196-203.
- <sup>10</sup> Tornos P, Lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005;91:571-5.
- <sup>11</sup> Tornos P, González-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the european viewpoint. *Curr Probl Cardiol*. 2011;36:175-222.
- <sup>12</sup> Sanabria T, Alpert J, Goldberg R, Pape L, Gheeseman S. Increasing frequency of staphylococcal infective endocarditis. Experience at a university hospital, 1981 through 1988. *Arch Intern Med*. 1990;150:1305-9.
- <sup>13</sup> Mylonakis E, Calderwood S. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001;345:1318-30.
- <sup>14</sup> Robert SK, Rose AR, Catalano MT, Edberg SC, Casey JI, Steigbigel NH. Association of streptococcus bovis with Carcinoma of the Colon. *N Engl J Med*. 1977;29:800-802.
- <sup>15</sup> Kreuzpaintner G, Horstkotte D, Heyll A, Lossë B, Strohmeyer G. Increased risk of bacterial endocarditis in inflammatory bowel disease. *Am J Med*. 1992;92:391-395.
- <sup>16</sup> Chu VH, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, Jones P, et al. Coagulase-negative staphylococcal prosthetic valve endocarditis—a contemporary update based on the International Collaboration on Endocarditis: prospective cohort study. *Heart*. 2009;95:570-6.

- <sup>17</sup> Lee JH, Burner KD, Fealey ME, Edwards WD, Tazelaar HD, Orszulak TA, et al. Prosthetic valve endocarditis: clinicopathological correlates in 122 surgical specimens from 116 patients (1985-2004). *Cardiovasc Pathol*. 2011;20:26-35.
- <sup>18</sup> Rubinstein E, Noriega ER, Simberkoff MS, Holzman R, Rabal JJ. Fungal endocarditis: analysis of 24 cases and review of the literature. *Medicine*. 1975; 54:331-344.
- <sup>19</sup> Pierotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest*. 2002;122:302-10.
- <sup>20</sup> Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart*. 2006;92:879-885.
- <sup>21</sup> Sarriá C, Vilacosta I, San Román J. Manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa. En: Vilacosta, Sarriá editores. *Endocarditis infecciosa*. Barcelona: Prous Science; 2002. p. 55-77.
- <sup>22</sup> Von Reyn C, Levy B, Arbeit R, Friedland G, Crumpacker C. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med*. 1981;94:505-18.
- <sup>23</sup> Durak DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med*. 1994;96:200-9.
- <sup>24</sup> Pérez-Vázquez A, Fariñas M, García-Palomo J, Bernal J, Revuelta J, González-Macías J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved?. *Arch Intern Med*. 2000;160:1185-91.

- <sup>25</sup> Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Cin Infect Dis.* 2000;30:633-8.
- <sup>26</sup> Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, et al. Value and limitations of the duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1999 ;33 :2023-9.
- <sup>27</sup> Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:631-8.
- <sup>28</sup> Erbel R, Rohmann S, Drexler M, Mohr-Kahaly S, Gerharz CD, Iversen S, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J.* 1988;9:43-53.
- <sup>29</sup> Reynolds H, Jagen M, Tunick P, Kronzon I. Sensivity of transthoracic versus transesophageal echocardiography for the detection of native valve vegetations in the modern era. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:67-70.
- <sup>30</sup> Vilacosta I, San Román J, Sarriá C. Ecocardiografía y endocarditis izquierda. En: Vilacosta, Sarriá, editores. *Endocarditis Infecciosa.* Barcelona. 2002. p. 131-61.
- <sup>31</sup> Netzer R, Altwegg S, Zollinger E, Täuber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart.* 2002;88:61-6.
- <sup>32</sup> Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet.* 2012;379:965-75.

- 
- <sup>33</sup> Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Cardiol Clin*. 2003;21:235-51.
- <sup>34</sup> Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognosis value of echocardiography. A prospective multicenter study. *Circulation*. 2005;112:69-75.
- <sup>35</sup> Luaces Méndez M, Vilacosta I, Sarriá C, Fernández C, San Román JA, San Martín JV, et al. Endocarditis infecciosa y embolias del eje hepatoesplenorenal. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1188-96.
- <sup>36</sup> Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1489-95.
- <sup>37</sup> Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, Mattucci I, Crapis M, Stellini R, et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the italian study on endocarditis (SEI). *BMC Infectious Diseases*. 2014;14:230.
- <sup>38</sup> Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, Dymarkowski S, Herregods MC, Herijgers P, et al. (18)F-FDG PET/TC for early detection of embolism and metastatic infection in infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1189-97.
- <sup>39</sup> Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ, Graziosi M, Trapani F, Bartoletti M, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT diagnosis of unexpected extracardiac septic embolism in patient with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1190-6.

<sup>40</sup> Özcan C, Asmar A, Gill S, Thomassen, Diederichsen AC. The value of FDG PET/CT in the diagnostic work-up of extra cardiac infectious manifestations in infectious endocarditis. *Int J <cardiovasc Imaging*. 2013;29:1629-37.

<sup>41</sup> Rutledge R, Kim BJ, Applebaum RE. Actuarial analysis of the risk of prosthetic valve endocarditis in 1,598 patients with mechanical and bioprosthetic valves. *Arch Surg*. 1985;120:469-72.

<sup>42</sup> Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J*. 1993;328:1289-96.

<sup>43</sup> Ricciardi A, Sordillo P, Ceccarelli L, Maffongelli G, Calistri G, Di Pietro B, et al. 18-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography-computed tomography: an additional tool in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *Int J Infect Dis*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.04.028>.

<sup>44</sup> Millar BC, Prendergast BD, Alavi A, Moore JE. <sup>18</sup>F-FDG-positron emission tomography (PET) has a role to play in the diagnosis and therapy of infective endocarditis and cardiac device infection. *Int J Cardiol*. 2013;167:1724-36.

<sup>45</sup> Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonnier L, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis. Increased valvular <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *JACC*. 2013;61:2374-82.

- <sup>46</sup> Kouijzer JE, Vos J, Janssen JR, van Dijk PJ, Oyen JG, Bleeker-Rovers CP. The value of <sup>18</sup>F-FDG PET/TC in diagnosis infectious endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1102-7.
- <sup>47</sup> Uslan DZ, Sohail MR, Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 669-675.
- <sup>48</sup> Uslan DZ, Tleyjeh IM, Baddour LM, Friedman PA, Jenkins SM, Sauver JL, et al. Temporal trends in permanent pacemaker implantation: a population-based study. *Am Heart J*. 2008;155:896-903.
- <sup>49</sup> Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:458-477.
- <sup>50</sup> Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH, Corey GR, Sorrentino RA, Greenfield RA, et al. Staphylococcus aureus bacteriemia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation*. 2001;104:1029-33.
- <sup>51</sup> Lo R, D'Anca M, Cohen T, Kerwin T. Incidence and prognosis of pacemaker lead-associated masses: a study of 1,569 transesophageal echocardiograms. *J Invasive Cardiol*. 2006;18:599-601.
- <sup>52</sup> Field ME, Jones SO, Epstein LM. How to select patients for lead extraction. *Heart Rhythm*. 2007;4:978-85.

- <sup>53</sup> Millar BC, Prendergast BD, Alavi A, Moore JE. <sup>18</sup>F-FDG-positron emission tomography (PET) has a role to play in the diagnosis and therapy of infective endocarditis and cardiac device infection. *Int J Cardiol.* 2013;167:1724-36.
- <sup>54</sup> Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, Guimond J, Molin F, Champagne J, et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1616-25.
- <sup>55</sup> Cautela J, Alessandrini S, Cammilleri S, Giorgi R, Richet H, Casalta JP, et al. Diagnostic yield of FDG positron-emission tomography/computed tomography in patients with CEID infection: a pilot study. *Europace.* 2013;15:252-7.
- <sup>56</sup> Graziosi M, Nanni C, Lorenzini M, Diemberger I, Bonfiglioli R, Pasquale F, et al. Role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis in patients with an implanted cardiac device: a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:1617-23.
- <sup>57</sup> Gámez Cenzano C, Cabrera Villegas A, Sopena Monforte R, García Velloso M<sup>o</sup>J. La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (parte I). *Rev Esp Med Nucl.* 2002;21:41-60.
- <sup>58</sup> Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med.* 2000;41:1369-79.
- <sup>59</sup> Townsend DW. A combined PET/CT scanner: the choices. *J Nucl Med.* 2001; 42: 533-4.

- <sup>60</sup> Martín-Climent JM, Prieto E, García-Velloso MJ. Equipos híbridos en medicina nuclear. *Rev Fis Med.* 2009;10:11-26.
- <sup>61</sup> Phelps ME. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med.* 2000;41:661-81.
- <sup>62</sup> Ruiz Guijarro JA, Carreras Delgado JL. Bases de la tomografía por emisión de positrones. En: Carreras, Lapeña, Asensio, editor. *PET en oncología.* Madrid:Nova Sidonia Oncología-Hematología;2002. p. 7-27.
- <sup>63</sup> Bergmann H. Cámaras para tomografía por emisión de positrones. En: Soriano Castrejon, Martín-Comín, García Vicente, editor. *Medicina nuclear en la práctica clínica.* Madrid:Aulamédica formación en salud;2009. p. 17-28.
- <sup>64</sup> Gil Valenzuela MC, Araya Bravo G, Tomicic Manzoni M. Fundamentos de radiofarmacia. En: Carrió, González, editor. *Medicina Nuclear: aplicaciones clínicas.* Barcelona:Masson;2003.p. 11-17.
- <sup>65</sup> Peñuelas Sánchez I. Radiofármacos PET. *Rev Esp Med Nucl.* 2001;20:477-98.
- <sup>66</sup> Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, Marshall LT, Wahl RL. Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. *J Nucl Med.* 2003;44:240-3.
- <sup>67</sup> Dizendorf EV, Hany TF, Buck A, Von Schulthess GK, Burger C. Cause and magnitude of the error induced oral CT contrast agent in CT-based attenuation correction of PET emission studies. *J Nucl Med.* 2003;44:732-8.

<sup>68</sup> Antoch G, Freudenberg LS, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF. To enhance or not to enhance? 18F-FDG and CT contrast agents in dual-modality 18F-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2004;45:56S-65S.

<sup>69</sup> Kamel EM, Burger C, Burk A, Von Schulthess GK, Goerres GW. Impact of metallic dental implants on CT-based attenuation correction in a combined PET/CT scanner. Eur Radiol. 2003;13:724-8.

<sup>70</sup> Goerres GW, Ziegler SI, Burger C, Berthold T, Von Schulthess GK, Buck A. Artefacts at PET and PET/CT caused by metallic hip prosthetic material. Radiology. 2003;226:577-84.

<sup>71</sup> Antoch G, Freudenberg LS, Egelholf T, Stattaus J, Jentzen W, Debatin JF, et al. Focal tracer uptake: a potential artefact in contrast-enhanced dual-modality PET/CT scans. J Nucl Med. 2002;43:1339-42.

<sup>72</sup> Gorospe Sarasúa L, Echeveste Aizpurúa J, Raman S. Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada: artefactos y *pitfalls* en pacientes con cáncer. Radiología. 2006;48:189-204.

<sup>73</sup> Peñuelas Sánchez I. Radiofármacos PET. Rev Esp Med Nucl. 2001;20:477-98.

<sup>74</sup> Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DHS, Coleman E, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med. 2001;42:1S-93S.

<sup>75</sup> Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin CJ, Sokoloff L, Huhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (<sup>18</sup>F)-2-deoxy-D-glucose: validation of method. Ann Neurol. 1979;6:371-88.

- <sup>76</sup> Huang SC, Phelps ME, Hoffman EJ, Sideris K, Selin CJ, Huhl DE. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am J Physiol.* 1980;238:69-72.
- <sup>77</sup> Fichman AJ, Alpert NM. FDG-PET in oncology: there is more to it than looking at pictures(Editorial). *J Nucl Med.* 1993;34:6-11.
- <sup>78</sup> Carreras JL. La tomografía por emisión de positrones en oncología. Ed. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid 1995.
- <sup>79</sup> Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhart R, Oberdorfer F, Ostertag H, et al. PET studies of FDG metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med.* 1991;32:1485-90.
- <sup>80</sup> García Garzón JR, Rodríguez A, Cabrera A. Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo (PET/TAC) con 18F-Fluorodesoxiglucosa. *Rev Esp Med Nucl.* 2009;28:85-9.
- <sup>81</sup> Zhuang HM, Cortés-Blanco A, Pourdehnad M, Adam LE, Yamamoto AJ, Martínez-Lázaro R, et al. Do high glucose levels have differential effect on FDG uptake in inflammatory and malignant disorders?. *Nucl Med Commun.* 2001;22:1123-8.
- <sup>82</sup> Kubota K, Itoh M, Ozaki K, Ono S, Tashiro M, Yamaguchi K, et al. Advantage of delayed wholebody FDG-PET imaging for tumour detection. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:696-703.

- <sup>83</sup> Montz Andreé R, Rodríguez Díaz E, Domper Bardaji M. PET-FDG normal y variantes. PET en oncología. Carreras, Lapeña, Asensio, editor. Nova Sidonia Oncología-Hematología. 2002. p 33-45.
- <sup>84</sup> Coronado Poggio M, Couto Caro RM, Rodado Marina S, Martín Curto LM. Semiología de la PET/TAC con <sup>18</sup>F-FDG. Rev Esp Med Nucl. 2008;27:284-306.
- <sup>85</sup> Groot M, Meeuwis AP, Kok PJ, Corstens FH, Oyen WJ. Influence of blood glucose level, age and fasting period on non-pathological FDG uptake in heart and gut. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32:98-101.
- <sup>86</sup> Lum D, Wandell S, Ko J, Coel M. Positron emission tomography of thoracic malignancies: reduction of myocardial fluorodeoxyglucose uptake artifacts with a carbohydrate restricted diet. Clin Positron Imaging. 2000;3:155.
- <sup>87</sup> Williams G, Kolodny GM. Suppression of myocardial <sup>18</sup>F-FDG uptake by preparing patients with a high fat, low carbohydrate diet. Am J Roentgenol. 2008;190:151-6.
- <sup>88</sup> Webwe G, Cantero A. Glucose-o-phophastase activity in normal, precancerous and neoplastic tissues. Cancer Res. 1955;15:105-8.
- <sup>89</sup> Carreras JL. La tutela de la PET. Rev Esp Med Nucl. 2002;21:329-32.
- <sup>90</sup> Lomeña Caballero FJ, Simó Perdigo M. Indicaciones de la tomografía por emisión de positrones. Med Clin (Barc). 2003;120:742-9.
- <sup>91</sup> Boellaard R, O'Doherty MJ, Webwr WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET inaging: versión 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:181-200.

- <sup>92</sup> Martínez-Rodríguez I, Carril JM. Actualización del uso de radiotrazadores PET en patología inflamatoria. *Rev Esp Medd Nucl Imagen Mol.* 2013;32:378-86.
- <sup>93</sup> Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwaka K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluoride-fluorodeoxyglucose in vivo: High accumulation in macrophages and granulation tissues by microautoradiography. *J Nucl Med.* 1992;33:1972-80.
- <sup>94</sup> Zhuang H, Alavi A. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. *Semin Nucl Med.* 2002;32:47-59.
- <sup>95</sup> Love C, Tomas MB, Tronco GC, Palestro CJ. FDG PET of infection and inflammation. *Radiographics.* 2005;25:1357-68.
- <sup>96</sup> Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Chirstian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med.* 2013;54:647-58.
- <sup>97</sup> García-Orta R, Mahía-Casado P, Gómez de Diego JJ, Barba-Cosials J, Rodríguez-Palomares JF, Aguadé-Bruix S, et al. Novedades en imagen cardiaca 2013. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:127-34.
- <sup>98</sup> Rodríguez-Palomares J, Aguadé-Bruix S. Cardiología nuclear: papel en el mundo de la imagen cardiaca multimodal. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:460-4.
- <sup>99</sup> Fernández Sánchez J. PET-TAC: estructura y calidad del informe. *Rev Esp Med Nucl.* 2011;30:191-6.

<sup>100</sup> Harrison JL, Prendergast BD, Habib G. The European Society of cardiology 2009 guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis: key messages for clinical practice. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119:773-6.

<sup>101</sup> Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC. Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for infection and cancer. *Eur Heart J.* 2009;30:2369-413.

<sup>102</sup> Thuny F, Grisoli D, Cautela J, Riberi A, Raoult D and Habib G. Infective endocarditis: prevention, diagnosis and management. *Can J Cardiol.* 2014;30:1046-57.

<sup>103</sup> Thuny F, Gaubert JY, Jacquier A, Tessonnier L, Cammilleri S, Raoult D, et al. Imaging investigations in infective endocarditis: current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:52-62.

<sup>104</sup> Revest M, Patrat-Delon S, Devillers A, Tattevin P, Michelet C. Contribution of <sup>18</sup>fluoro-deoxyglucose PET/CT for the diagnosis of infective diseases. *Med Mal Infect.* 2014;44:251-60.

<sup>105</sup> Panizzi P, Stone JR, Nahrendorf M. Endocarditis and molecular imaging. *J Nucl Cardiol.* 2014;21:486-95.

- 
- <sup>106</sup> Chen W, Kim J, Molchanova-Cook OP, Dilsizian V. The potential of FDG PET/CT for early diagnosis of cardiac device and prosthetic infective before morphologic damages ensue. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16:459.
- <sup>107</sup> Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Kullberg BJ, Adang EM, Oyen WJ. Cost-effectiveness of routine <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in high-risk patients with gram-positive bacteriemia. *J Nucl Med.* 2011;52:1673-8.
- <sup>108</sup> Caldarella C, Leccisotti L, Treglia G, Giordano A. Which is the optimal acquisition time for FDG PET/CT imaging in patients with infective endocarditis?. *J Nucl Cardiol.* 2013;20:307-9.
- <sup>109</sup> Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J.* 2014;35:624-32.
- <sup>110</sup> Bensimhon L, Lavergne T, Hugonner F, Mainardi JL, Latremouille C, Maunoury C, et al. Whole body (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2010;17:836-44.
- <sup>111</sup> Viera ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart.* 2004;90:1020-4.
- <sup>112</sup> Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121:458-77.

<sup>113</sup> Chambers J, Sandoe J, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart*. 2014;100:524-7.

<sup>114</sup> Kim N, Lazar JM, Cunha BA, Liao W, Minnaganti V. Multi-valvular endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6:207-12.

<sup>115</sup> Mihaljevic T, Byrne JG, Cohn LH, Aranki SF. Long-term of multivalve surgery for infective multivalve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20:842-6.

<sup>116</sup> López J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, García H, Gómez I, et al. Multiple-valve infective endocarditis. *Medicina*. 2011;90:231-6.

<sup>117</sup> Musso M, Petrosillo N. Nuclear medicina in diagnosis of prosthetic valve endocarditis: An update. *Biomed Res Int*. 2015. Doi:10.1155/2015/127325.

<sup>118</sup> Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart*. 2004;90:1020-4.

<sup>119</sup> Chambers J, Sandoe J, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart*. 2014;100:524-7.

<sup>120</sup> Minamimoto R, Morooka M, Kubota K, Ito K, Masuda-Miyata Y, Mitsumoto T, et al. Value of FDG-PET/CT using unfractionated heparin for managing primary cardiac lymphoma and several key findings. *J Nucl Cardiol*. 2011;18:516-20.

- 
- <sup>121</sup> Langah R, Spicer K, Gebregziabher M, Gardon L. Effectiveness of prolonged fasting 18F-FDG PET/CT in the detection of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2009;16:801-10.
- <sup>122</sup> Lum DP, Wandell S, Ko J, Coel MN. Reduction of myocardial-2-deoxy-2-(18F)fluoro-D-glucose uptake artifacts in positron emission tomography using dietary carbohydrate restriction. *Mol Imaging Biol.* 2001;4:332-7.
- <sup>123</sup> Morooka M, Moroi M, Uno K, Ito K, Wu J, Nakagawa T, et al. Long fasting is effective in inhibiting physiological myocardial 18F-FDG uptake and for evaluating active lesions of cardiac sarcoidosis. *EJNMMI Research.* 2014; 4:1-11.
- <sup>124</sup> Agudé Bruix S, Gracia Sánchez M, Nazarena Pizzi M, Cuellar Calabria H, Roque A, Espinet C, et al. Evaluación de la frenación de la captación miocárdica de FDG con heparina en estudios PET cardiovasculares de inflamación/infección. Comunicación oral. Congreso Nacional De Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Murcia. Junio 2013.
- <sup>125</sup> Orvin K, Goldberg E, Bernstine H, Groshar D, Sagie A, Kornowski R, et al. The role of FDG-PET/CT imaging in early detection of extra-cardiac complications of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:69-76.
- <sup>126</sup> Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Reporto n the first international workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50:1257-60.
- <sup>127</sup> Pilkington Woll JP, García Vicente AM, Talavera Rubio MP, Palomar Muñoz AM, Jiménez Londoño G, León Martín A, et al. Evaluación cuantitativa y cualitativa de la

PET/TC a mitad del tratamiento en linfomas en la predicción de respuesta metabólica completa. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2013;32:70-76.

<sup>128</sup> Orvin K, Goldgerg E, Berstine H, Groshar D, Sagie A, Kornowski R, et al. The role of FDG-PET/CT imaging in early detection of extra-cardiac complications of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:69-76.

<sup>129</sup> Kestler M, Muñoz P, Rodríguez-Créixems M, Rotger A, Jimenez-Requena F, Mari A, et al. Role of <sup>18</sup>F-FDG PET in patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med.* 2014;55:1093-1098.

<sup>130</sup> Asmar A, Özcan C, Diederichsen AC, Thomassen A, Gill S. Clinical impact of <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT in the extra cardiac work-up of patients with infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014.15;1013-9.



