



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

Tomografía por emisión de positrones con 18F-fluordesoxiglucosa/Angio-Tomografía
cardíaca (PET/CTA) en pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa:
Utilidad diagnóstica e impacto en las decisiones terapéuticas.

DOCTORANDA

María Nazarena Pizzi

DIRECTORES

David García-Dorado

Nuria Fernández Hidalgo

TUTOR

David García-Dorado

Programa de Doctorado en Medicina, Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 2018

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no habría sido posible sin el trabajo previo, de muchos años, de todos los profesionales que forman parte de la Unidad de Endocarditis del Hospital Universitario Vall d'Hebron, los cuales han confiado en que nuestro esfuerzo por el desarrollo de una nueva técnica de diagnóstico de endocarditis infecciosa tenía sentido. Especial mención merecen la Dra. Pilar Tornos, el Dr. Benito Almirante y la Dra. Nuria Fernández Hidalgo, que en todo momento me han estimulado a concretar este proyecto.

Tampoco hubiera sido posible sin el apoyo incondicional de mis compañeros de la Unidad de Imagen Cardíaca, con los cuales hemos sabido construir un grupo de trabajo honesto y que ha trascendido en una enorme amistad personal. Al Dr. Santiago Aguadé-Bruix, por ser no solo mi jefe y amigo, sino una persona de referencia para toda mi vida. Al Dr. Hug Cuéllar-Calabria que continúa enseñándome tantas cosas. Y mis gracias infinitas a mi mejor compañero de trabajo, el Dr. Albert Roque, con quien he compartido este proyecto y espero compartir tantos otros.

Finalmente agradezco a los directores de tesis su contribución en la construcción de la misma.

Y en forma personal y por mucho más que esta tesis, agradezco a mi familia y amigos, que no necesitan ser mencionados particularmente, por la motivación y el soporte en todos mis emprendimientos.

ABREVIATURAS

- . AC: imágenes con corrección de atenuación
- . BCHRG: dieta baja en carbohidratos y rica en grasas y proteínas
- . CTA: angiotomografía computarizada cardíaca
- . ECG: electrocardiograma
- . ECO: ecocardiografía
- . EI: endocarditis infecciosa
- . ETE: ecocardiografía transesofágica
- . ETT: ecocardiografía transtorácica
- . FC: frecuencia cardíaca
- . GLUT: proteínas transportadoras de glucosa
- . IC: intervalo de confianza
- . I.V.: intravenosa/o
- . NC: imágenes sin corrección de atenuación
- . 18F-FDG: 18F-fluordesoxiglucosa
- . 18F-FDG-PET/CT (PET/CT): tomografía por emisión de positrones con 18F-fluordesoxiglucosa
- . 18F-FDG-PET/CTA (PET/CTA): tomografía por emisión de positrones con 18F-fluordesoxiglucosa/ Angiotomografía computarizada cardíaca
- . PET-CT/CTA: PET/CT y/o PET/CTA (realización de ambas exploraciones o de una u otra indistintamente)
- . SUV: valor de captación estándar de 18F-FDG
- . UH: unidades Houndsfield

SUMARIO

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 Aspectos generales de la endocarditis infecciosa	6
1.2 Antecedentes del uso del PET/CT en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa y la infección de dispositivos intracardíacos	9
1.3 Utilidad del PET/CT en el diagnóstico de endocarditis sobre prótesis valvulares	11
1.4 Utilidad del PET/CT en el diagnóstico de la infección de dispositivos intracardíacos	11
1.5 Aspectos particulares de la endocarditis infecciosa y el PET/CT en pacientes adultos con cardiopatías congénitas	12
1.6 PET/CT versus PET/CTA: posibles aportaciones de la optimización de la técnica de imagen	13
2. HIPÓTESIS	18
3. OBJETIVOS	19
4. MÉTODOS	20
4.1 Aspectos técnicos del PET/CT y el PET/CTA	20
4.2 Interpretación de las imágenes de PET/CT y PET/CTA	27
5. ARTÍCULOS QUE FORMAN PARTE DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL	33
6. RESUMEN DE LOS RESULTADOS	72
7. DISCUSIÓN	82
8. CONCLUSIONES	96

9. LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO	97
9.1 Estudios científicos en fase de elaboración	97
9.2 Estudios colaborativos en los que participa la doctoranda	99
10. BIBLIOGRAFÍA	101
11. ANEXOS	110

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Aspectos generales de la endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa (EI) es una patología grave que continúa teniendo mal pronóstico a pesar de los avances en el tratamiento médico y quirúrgico, con una mortalidad que no ha disminuido significativamente en los últimos 30 años [1]. Su diagnóstico es siempre un desafío debido a que su presentación clínica es muy variable, aunque se ha logrado mejorar mediante la evaluación de los pacientes en unidades multidisciplinarias [2-6], tal y como promueve actualmente la Sociedad Europea de Cardiología [7]. En la práctica clínica habitual, el diagnóstico de EI se basa en los Criterios de Duke modificados (Tabla 1), los cuales establecen una probabilidad diagnóstica de presentar EI, categorizando los casos de sospecha como EI *definitiva*, *posible* o *rechazada* (Tabla 2). Estos criterios se aplican en el momento de la sospecha diagnóstica y son re-evaluados tras un período de seguimiento de los pacientes de al menos 3 meses [8]. El diagnóstico final y definitivo de cada caso debería realizarse por el consenso de expertos de la Unidad de EI de cada centro. Este diagnóstico final, aún siendo imperfecto porque contempla la subjetividad de los profesionales, suple la no existencia de otro *gold standard* de diagnóstico superior para esta patología en el momento actual [9-10].

Tabla 1. Definición de los Criterios de Duke modificados para el diagnóstico de EI

Criterios mayores

1. Hemocultivo positivo para microorganismos causantes de EI:
 - Microorganismos típicos de EI en 2 muestras separadas: *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Streptococcus gallolyticus* (anteriormente grupo *bovis*), grupo HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella* spp.), *Staphylococcus*

aureus; o Enterococcus spp. adquirido de la comunidad en ausencia de otro foco primario.

- Microorganismos causantes de EI en hemocultivos persistentemente positivos definido como: al menos 2 hemocultivos positivos de muestras tomadas al menos con 12 horas de separación; o 3 o la mayoría si son más de 4 hemocultivos separados (con primera y última muestra tomada con al menos 1 hora de separación).
 - Hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* o anticuerpos IgG Fase I con títulos >1:800.
2. Evidencia de compromiso endocárdico:
- Presencia de nuevo soplo regurgitante.
 - Ecocardiograma positivo para EI (ETE recomendado para pacientes con válvulas protésicas o EI complicada [sospecha de absceso perivalvular], ETT como primera prueba en otros pacientes) definido como: vegetaciones (masa intracardíaca oscilante sobre válvula o aparato subvalvular o sobre material implantado en ausencia de otra explicación anatómica alternativa); absceso; dehiscencia parcial nueva de válvula protésica; nueva regurgitación valvular (empeoramiento o cambio en soplos/fugas preexistentes no es suficiente).

Criterios menores

- Cardiopatía predisponente o uso de drogas por vía I.V.
- Fiebre: temperatura > 38 °C.
- Fenómenos vasculares, embolia de arteria mayor, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway.
- Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide.
- Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos sin cumplir el criterio mayor o evidencia serológica de infección activa por microorganismos causantes de EI.

Tabla 2. Definición de EI de acuerdo con los Criterios de Duke modificados

Endocarditis infecciosa definitiva

A) Criterios patológicos:

- Microorganismos demostrados por cultivo o examen histológico de una lesión.
- Endocarditis activa (infiltrado celular inflamatorio) demostrada por examen histológico de una lesión.

B) Criterios clínicos

- 2 criterios mayores; o
- 1 criterio mayor y 3 criterios menores; o

- 5 criterios menores

Endocarditis infecciosa posible

- 1 criterio mayor y 1 criterio menor; o
- 3 criterios menores

Endocarditis infecciosa rechazada

- Alternativa diagnóstica firme que explique el cuadro; o
- Resolución del síndrome con terapia antibiótica por un máximo de 4 días; o
- Ausencia de evidencia patológica de EI en cirugía o autopsia, con antibióticos por un máximo de 4 días; o
- No se encuentran criterios para considerar EI posible

Aproximadamente el 20% de los pacientes con EI son portadores de dispositivos intracardíacos o prótesis valvulares, los cuales constituyen un claro factor predisponente para infección, haciendo de estos pacientes una población especial, con un perfil epidemiológico diferente y una mayor mortalidad [2]. La capacidad diagnóstica de los Criterios de Duke modificados, aceptable en el diagnóstico global de las endocarditis, está claramente limitada en estos grupos de pacientes, debido a la dificultad en la interpretación de las imágenes ecocardiográficas (ECO) en presencia de prótesis y dispositivos intracardíacos [11-12]. De forma global, la sensibilidad diagnóstica de los Criterios de Duke modificados en la EI protésica o de dispositivos intracardíacos no supera el 50%. Como consecuencia, en muchos casos de sospecha de EI o infección de dichos dispositivos no se alcanza un diagnóstico concluyente, lo cual genera un problema importante para la toma de decisiones terapéuticas, particularmente grave cuando retrasa el inicio del tratamiento antibiótico específico o la indicación de cirugía en los casos necesarios. Asimismo, el diagnóstico erróneo de EI conlleva el uso innecesario de un tratamiento antibiótico prolongado y no exento de efectos adversos, con los consiguientes potenciales perjuicios relacionados con

estancias hospitalarias prolongadas. En consecuencia, es necesario fomentar el desarrollo de nuevas herramientas para mejorar el diagnóstico de endocarditis.

1.2 Antecedentes del uso del PET/CT en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa y la infección de dispositivos intracardíacos

La tomografía por emisión de positrones (PET/CT) con 18F-fluordesoxiglucosa (18F-FDG) tiene una gran sensibilidad para detectar la presencia de células inflamatorias activadas y acumuladas en el lugar de infección (leucocitos, monocitos-macrófagos y linfocitos T CD4+), gracias a que éstas expresan una gran densidad de transportadores de glucosa (GLUT), siendo capaces de incorporar fácilmente el trazador utilizado en estos estudios [13-15]. Así los tejidos inflamados tienen una alta actividad de 18F-FDG, que se ve magnificada por la hiperemia local y el aumento de la difusión tisular que se producen en el contexto de infección.

Estudios recientes muestran buenos resultados del PET/CT en el diagnóstico de endocarditis protésica [16-22] y de infección de dispositivos intracardíacos implantables en cavidades derechas [23-30], alcanzándose sensibilidades diagnósticas superiores al 90%, nunca antes descritas en esta patología. Se ha observado una mejoría considerable de la sensibilidad diagnóstica (de ≈50% a ≈90%) cuando los Criterios de Duke modificados y la información del PET/CT se utilizan en conjunto. Es importante destacar que el PET/CT puede detectar precozmente la infección valvular o de dispositivos intracardíacos, incluso antes de que aparezca un daño estructural significativo detectable por otras técnicas de imagen [16]. Mediante la reclasificación de la mayoría de las El *posibles* en un grupo más concluyente (*definitivo* o *rechazado*), el PET/CT podría tener un gran impacto en las estrategias de tratamiento y en el

pronóstico de los pacientes con endocarditis.

Asimismo, otra técnica se perfila como una herramienta útil en la evaluación de los pacientes con EI. La angiotomografía computarizada cardíaca (CTA) permite la visualización con gran resolución espacial de muchas de las lesiones anatómicas presentes en la EI [31-34]. La CTA también facilita la evaluación no invasiva de las arterias coronarias de los pacientes que requieren cirugía, aunque sin evitar la realización de una coronariografía invasiva en todos los pacientes [35].

Tras estos resultados, las guías actuales de práctica clínica han incluido los hallazgos del PET/CT y de la CTA como criterios mayores en el algoritmo diagnóstico de la EI (Figura 1) siendo su principal indicación actual el diagnóstico de los pacientes con alta sospecha de EI en los que las imágenes ecocardiográficas son negativas o dudosas (EI *posibles*) [7].

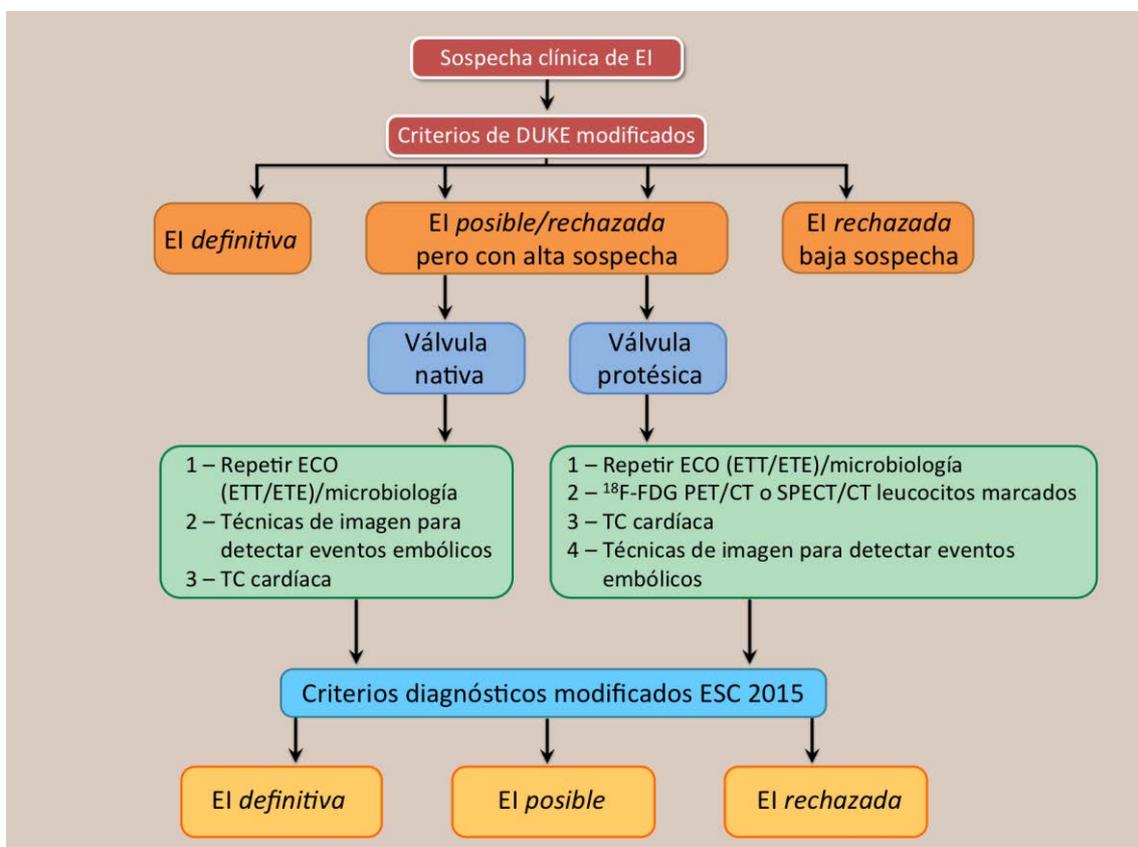


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico de EI de la Sociedad Europea de Cardiología (modificado de la referencia 7 Habib G. et al). Frente a la sospecha de EI en un paciente portador de una prótesis valvular o un dispositivo intracardíaco, se debe considerar la realización de un PET/CT o una CTA cuando el diagnóstico de EI no sea definitivamente confirmado o descartado mediante los criterios diagnósticos habituales.

1.3 Utilidad del PET/CT en el diagnóstico de endocarditis sobre prótesis valvulares

En una cohorte contemporánea de pacientes con sospecha de EI valvular protésica, Saby et al [16] sugieren que la sensibilidad diagnóstica de los Criterios de Duke modificados podría aumentar hasta un 97% si los resultados del PET/CT se incluyen junto con los datos clínicos, microbiológicos y los parámetros ecocardiográficos. En este estudio, el principal valor añadido de estas técnicas en la EI protésica fue la reducción significativa de la tasa de casos de EI clasificados como EI *posible* cuando se utilizan los Criterios de Duke modificados habituales. La reclasificación de la mayoría de los casos *posibles* de EI en un diagnóstico más concluyente de IE *definitiva* o *rechazada* condujo a un aumento significativo en la sensibilidad diagnóstica (97%), lo que podría tener un impacto importante en los resultados pronósticos de la EI. Por lo tanto, la principal indicación para realizar un PET/CT ante la sospecha de EI protésica valvular es la evaluación de los casos de EI *posible/rechazada* de acuerdo con los Criterios de Duke modificados en los cuales persiste una alta sospecha clínica después de la evaluación de rutina.

1.4 Utilidad del PET/CT en el diagnóstico de la infección de dispositivos intracardíacos

La infección de los dispositivos implantables es una infección potencialmente grave, que afecta a menudo a pacientes de edad avanzada y que se asocia a una alta

mortalidad si no se puede retirar el dispositivo infectado, especialmente en casos de infecciones causadas por *S. aureus* [36-37]. La presentación clínica puede variar considerablemente. A veces los pacientes muestran únicamente mínimos signos locales inespecíficos o fiebre de larga evolución [36]. En cuanto a la toma de decisiones clínicas, el diagnóstico tardío de un dispositivo infectado puede conducir a sepsis severa y, del mismo modo perjudicial, la retirada innecesaria de un dispositivo no infectado también conlleva un riesgo clínico no despreciable y un consumo de recursos innecesario. Además, no existen criterios de diagnóstico específicos para evaluar pacientes con sospecha de infección de dispositivos cardíacos, ya que los Criterios de Duke modificados están extrapolados de la EI valvular. Por lo tanto, sería deseable una prueba no invasiva para confirmar o descartar infección en este escenario clínico. En este sentido, el PET/CT también ha proporcionado un valor diagnóstico añadido a los Criterios de Duke modificados, particularmente en el grupo de pacientes con diagnóstico de infección posible de dispositivo cardíaco [26].

1.5 Aspectos particulares de la endocarditis infecciosa y el PET/CT en pacientes adultos con cardiopatías congénitas

Un número creciente de pacientes con cardiopatías congénitas sobreviven actualmente hasta a la edad adulta y la EI es una complicación importante en este grupo poblacional, con una incidencia mayor que en la población general [38]. Los pacientes con cardiopatías congénitas tienen una anatomía compleja y su tratamiento quirúrgico a menudo requiere la implantación de una gran cantidad de material protésico, lo que les convierte en una población especial con un claro factor predisponente para EI [39]. Un estudio reciente demuestra que el principal factor de

riesgo es la presencia de prótesis valvulares [40]. En estos pacientes, la capacidad diagnóstica de los Criterios de Duke modificados es aún más limitada, ya que las lesiones visualizadas por ecocardiografía pueden ser muy difíciles de interpretar. Asimismo, el ETE no ha demostrado un rédito mayor que el ETT ya que muchas estructuras afectadas se encuentran en las cavidades derechas o incluso fuera del alcance de la exploración.

Por lo tanto, muchos casos de sospecha de EI permanecen sin un diagnóstico concluyente, lo que significa que el impacto esperado del PET/CT o PET/CTA en este grupo podría ser aún mayor que en la población general. Hasta el momento la evidencia científica es muy limitada, basada solamente en la comunicación de casos aislados y en una única serie retrospectiva que incluye 13 casos con sospecha de EI y cardiopatías congénitas [41]. En este sentido, hay una evidente necesidad de contar con herramientas de diagnóstico adicionales para esta población tan compleja por lo que parece razonable evaluar la utilidad del PET/CTA en estos pacientes.

1.6 PET/CT versus PET/CTA: posibles aportaciones de la optimización de la técnica de imagen

Un estudio de PET/CT cardíaco consiste en la fusión de las imágenes tomográficas y metabólicas obtenidas tanto de cuerpo entero como de las específicas a nivel cardíaco. Es importante remarcar que, con la excepción de casos aislados, todos los estudios publicados sobre la utilidad del PET/CT en el diagnóstico de EI y de infección de dispositivos intracardíacos hasta el momento actual [16-28] consisten en resultados de series de pacientes evaluados mediante un PET/CT convencional, no mediante exploraciones *cardioespecíficas*. Sin embargo, es fundamental comprender que los

estudios PET/CT cardíacos no deberían considerarse como una variante o como una versión más o menos reducida de un estudio PET/CT oncológico. Dicha afirmación, pendiente de ser establecida como evidencia científica, se basa en las siguientes apreciaciones:

a) *Frenación miocárdica*. El radiotrazador utilizado en los estudios de PET/CT es la 18F-FDG. Como se comentó previamente, los tejidos inflamados tienen un alto consumo de 18F-FDG la cual, tras ser introducida en el organismo por vía I.V. pasa al interior de las células utilizando las proteínas transportadoras específicas para la glucosa. Una vez en el interior celular, la 18-F-FDG es fosforilada por las enzimas hexoquinasa y glucoquinasa, transformándose en 18-F-FDG-6-fosfato. La reversión de la reacción de fosforilación es catalizada habitualmente por la enzima glucosa-6-fosfatasa, que es incapaz de completar dicho proceso debido a que no es efectiva sobre la desoxiglucosa. De esta manera, una vez fosforilada, la 18-F-FDG queda atrapada en el interior de las células no pudiendo seguir las vías metabólicas habituales de degradación de la glucosa (Figura 2) [15]. Los miocitos cardíacos también pueden utilizar glucosa como sustrato energético, si bien los ácidos grasos son los preferidos habitualmente en condiciones normales de anaerobiosis. Por lo tanto, en estudios en los que el objetivo es la valoración de inflamación/infección de estructuras cardíacas, una primera dificultad es evitar el metabolismo glucídico fisiológico del miocardio presente en muchos sujetos de forma basal y que se traduce en una elevada captación miocárdica de 18F-FDG. Esta captación fisiológica del miocardio interfiere en la visualización de las estructuras cardíacas y dificulta la correcta interpretación de las imágenes, ya que puede enmascarar captaciones patológicas o, de forma contraria, hacer que se consideren erróneamente zonas de captación fisiológica como

patológicas. Dado que existe un mecanismo de incorporación de la glucosa independiente para los cardiomiocitos (GLUT-4) y para las células inflamatorias (GLUT-1 y GLUT-3), se puede conseguir suprimir la captación miocárdica de ^{18}F -FDG (frenación miocárdica), sin afectar la captación de las células inflamatorias. En este sentido, un estudio PET/CT cardíaco requiere siempre de una preparación rigurosa del paciente con el objetivo de conseguir la mejor frenación miocárdica posible y de ese modo, minimizar errores de interpretación.

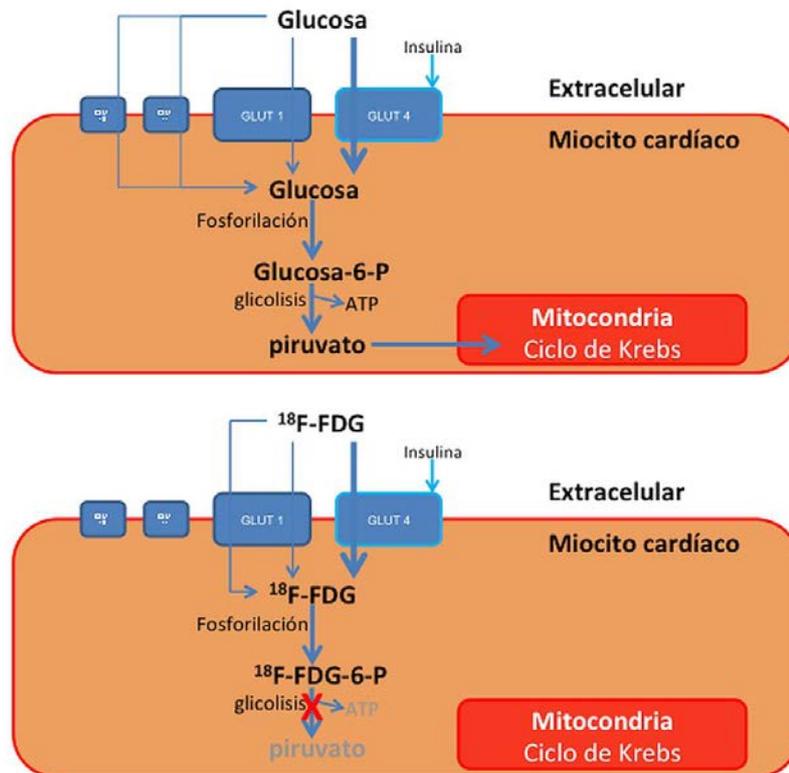


Figura 2. Vía metabólica intracelular de la glucosa y de la ^{18}F -FDG

b) *Adquisición de las imágenes: estudios sincronizados de PET y CTA.* El hecho de estudiar estructuras en movimiento, como son las estructuras cardíacas, y la necesidad de conseguir una adecuada resolución anatómica hacen que la capacidad diagnóstica

dependa de forma crítica de la calidad de la exploración. Ello conlleva una serie de particularidades en la preparación y adquisición (tanto del PET como del CT o CTA), en el uso de contraste (I.V.) y en el procesado y presentación de los estudios, todo ello con el objetivo de mejorar la visualización de las estructuras cardíacas y facilitar una correcta interpretación de las imágenes obtenidas. Es recomendable que se adquieran en equipos con capacidad de sincronización tanto de las imágenes PET como de CT, con el fin de obtener una adecuada fusión de las series de imágenes, indispensable en los casos en que no se consigue una frenación miocárdica completa.

c) *Aportaciones del CTA en el presente contexto clínico.* Los estudios de El protésica y de infección de dispositivos requieren de la evaluación de estructuras predominantemente intravasculares e intracardíacas, las cuales para ser valoradas correctamente requieren siempre de la utilización de contraste I.V. En este sentido la capacidad diagnóstica de los estudios PET/CT convencionales no contrastados está claramente limitada. Aunque en muchos casos se pueda realizar el diagnóstico de infección mediante la visualización de captaciones metabólicas patológicas, la constatación de lesiones anatómicas relacionadas con la infección valvular o de dispositivos puede: i. confirmar el diagnóstico en los casos en que la expresión metabólica de las lesiones sea poco concluyente; ii. diagnosticar la presencia y la extensión perivalvular del proceso infeccioso en los casos en que los hallazgos del ECO no sean concluyentes; iii. valorar la permeabilidad de los accesos vasculares necesarios para nuevos procedimientos, principalmente ante la necesidad de re-implantación de un dispositivo intracardíaco; iv. por último, en pacientes con indicación quirúrgica, el CTA proporciona información muy útil para planificar la cirugía, y permite valorar la presencia o no de enfermedad coronaria [35].

Todas las consideraciones mencionadas son indispensables, puesto que una técnica de adquisición inadecuada puede derivar en dificultades en la interpretación de los estudios y, por tanto, errores en el diagnóstico.

El Hospital Universitario Vall d'Hebron asume actualmente la responsabilidad de atender a un número muy importante de pacientes con sospecha de EI (cerca de 100 episodios por año) y desde hace más de 30 años posee un equipo multidisciplinar de profesionales que constituyen la Unidad de Endocarditis Infecciosa. La Unidad está formada por cardiólogos, cirujanos cardíacos, infectólogos, especialistas en imagen cardíaca, neurólogos y microbiólogos que atienden de forma integral a todas las necesidades de este grupo de pacientes tan complejo. La actividad científica de esta Unidad ha estado siempre encaminada a mejorar la comprensión de esta enfermedad y a optimizar el abordaje terapéutico de los pacientes con EI [42-45]. La presente tesis doctoral, desarrollada en el contexto de la práctica clínica de la Unidad de EI, pretende contribuir a determinar el valor agregado a los criterios diagnósticos clásicos de la utilización de una exploración de mayor complejidad en el diagnóstico de la EI valvular protésica y la infección de dispositivos implantables, el PET-CT/CTA. Asimismo, la demostración de la superioridad de una técnica optimizada, el PET/CTA, permitirá fomentar su utilización en dicho contexto clínico, con los beneficios subsiguientes de una mejor valoración diagnóstica y pronóstica para los pacientes.

2. HIPÓTESIS

Hipótesis principal

El PET/CT, una nueva técnica de detección de endocarditis protésica y de infección de dispositivos, posee un valor adicional a los Criterios de Duke modificados y permite, en conjunto con los mismos, mejorar el rendimiento diagnóstico actual de dicha patología. Debido a que combina la máxima sensibilidad diagnóstica (PET) y la mejor definición anatómica posible actualmente (CTA) en equipos híbridos, el PET/CTA posee un rendimiento diagnóstico superior a los estudios convencionales de PET/CT en dichos pacientes.

Hipótesis secundaria

La mejoría diagnóstica aportada por la utilización del PET/CTA en la EI relacionada con material protésico y en la infección de dispositivos es aún mayor en el grupo particularmente complejo y de alto riesgo de pacientes adultos con cardiopatías congénitas.

3. OBJETIVOS

Principal

Establecer el rendimiento diagnóstico (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y exactitud) y el valor diagnóstico agregado a los Criterios de Duke modificados del PET-CT/CTA en la sospecha de EI protésica y de infección de dispositivos intracardíacos, así como demostrar la superioridad del PET/CTA cardíaco respecto a los estudios de PET/CT convencionales, en la población general de pacientes portadores de material protésico y en el grupo especial de pacientes adultos con cardiopatías congénitas.

Secundarios

1- Valorar la concordancia de los hallazgos y del diagnóstico final del PET/CTA con los resultados de la ecocardiografía, técnica de imagen de referencia y validada para el diagnóstico de EI y de infección de dispositivo.

2- Establecer los valores semi-cuantitativos de captación de ^{18}F -FDG que discriminen las captaciones sugestivas de infección de aquellas que no lo son.

3- Evaluar la utilidad del PET/CT-CTA en la detección de hallazgos periféricos (embolias sépticas y puertas de entrada de la bacteriemia) y de diagnósticos alternativos que justifiquen el cuadro clínico, hallazgos que constituyen información clínica relevante en la evaluación y el manejo clínico de los pacientes.

4. MÉTODOS

4.1 Aspectos Técnicos del PET/CT y el PET/CTA

Los aspectos técnicos de esta exploración se han desarrollado extensamente en el material suplementario del primer artículo de esta tesis y en dos artículos de revisión publicados por la doctoranda [46-47] y se resumen brevemente a continuación. Dado que nuestro centro posee un PET/CT de altas prestaciones (Biograph mCT 64S, SIEMENS Healthcare, Erlangen, Germany), con capacidad para realizar exploraciones con sincronización cardíaca, todos los estudios realizados en los pacientes incluidos en los artículos de la presente tesis son intencionalmente estudios PET/CTA, aprovechando la máxima sensibilidad diagnóstica de las imágenes metabólicas y la máxima resolución espacial del CTA.

4.1.1. Preparación del paciente

Para conseguir una frenación miocárdica adecuada es fundamental realizar una correcta preparación de los pacientes que se basa en 3 acciones principales:

1) Dieta baja en carbohidratos y rica en grasas:

Consiste en una dieta destinada a fomentar el consumo miocárdico de ácidos grasos mediante el aumento de su disponibilidad y que, al mismo tiempo, inactiva la vía metabólica de la glucosa (ingerida en muy baja cantidad en esta dieta). El tiempo recomendado de preparación es de 24-72 horas, según la urgencia de realización del estudio y la situación clínica del paciente [48-50]. Bajo supervisión del departamento de dietética de nuestro centro hemos confeccionado un modelo de dieta baja en carbohidratos y rica en grasas y proteínas (BCHRG), con una versión versátil para pacientes ambulatorios e ingresados [Anexo, Tablas 1 y 2]. En el paciente ambulatorio debe realizarse un especial seguimiento del cumplimiento de la dieta, ya que cualquier

transgresión afectará al resultado de la frenación. La dieta BCHRG también es apropiada para pacientes diabéticos, debiendo ajustar su tratamiento a los niveles de glucemia. Asimismo, es posible realizar algunos ajustes de la dieta en caso de intolerancias alimentarias. Se puede beber agua sin ninguna restricción, infusiones y café (sin azúcar). No se permiten bebidas azucaradas ni bebidas alcohólicas [47].

2) Ayuno prolongado:

El objetivo del ayuno prolongado es reducir el nivel de glucosa e insulina circulante en el momento de la administración de la 18F-FDG. Se recomienda un ayuno mínimo de 12 horas, consiguiéndose los mejores resultados cuando este alcanza las 18 horas, ya que esta medida es tanto más efectiva cuando se consiguen niveles más bajos de glucemia y más elevados de ácidos grasos circulantes [51-52].

3) Administración de heparina no fraccionada:

La administración I.V. de heparina no fraccionada al 1%, a razón de 50 UI/kg 10-15 minutos previos a la administración de 18F-FDG, es un buen complemento de la frenación. Debido a un efecto secundario de la heparina a dosis bajas (estimulación de la actividad lipolítica mediante la activación de lipoproteínas y lipasas hepáticas y sanguíneas), se consigue un incremento de la concentración de ácidos grasos en sangre, permitiendo que éstos sean el primer sustrato energético disponible para la célula miocárdica [53-54]. A estas dosis, inferiores a la indicada para la profilaxis de procesos trombóticos, no se incrementa el riesgo de eventos hemorrágicos en estos pacientes [55].

Aplicando de forma combinada las 3 acciones descritas se puede conseguir una frenación miocárdica adecuada en aproximadamente el 95% de los pacientes. Esta puede ser total o parcial, ya que no todo el miocardio del ventrículo izquierdo

responde por igual a la frenación, siendo las zonas más basales del miocardio del ventrículo izquierdo y los músculos papilares las últimas en frenar su metabolismo glucídico. La combinación únicamente de ayuno y heparina tiene un menor nivel de efectividad que su asociación con la dieta BCHRG, siendo variable su porcentaje de éxito (40-60%) en los diferentes estudios y en algunos de ellos con un efecto muy marginal de la heparina [56]. Si no es posible realizar la dieta de preparación indicada y no puede demorarse el estudio (pacientes críticos con necesidad de un diagnóstico rápido), puede intentarse una sobrecarga rápida de lípidos y proteínas ("dieta de choque"), 4-6 horas antes de la adquisición, asociando siempre heparina I.V. en estos casos [56].

4.1.2. Adquisición de las imágenes

Los requisitos técnicos para realizar un PET/CTA son, en primer lugar, contar con un equipo híbrido de PET/CT que permita sincronizar ambas exploraciones. Se requieren equipos PET de alta sensibilidad, campo de cobertura extendido (mayor de 15 cm), con adquisición 3D y capacidad de sincronización con el electrocardiograma (ECG). Para el CTA cardíaco, es necesario un número elevado de filas de detectores (32 o 64), rápida velocidad de rotación, sincronización con el ECG y capacidad para estudios prospectivos y retrospectivos, cumpliendo con los requerimientos de las guías sobre las prestaciones necesarias para adquirir un angio-TC cardíaco [47, 57]. El protocolo general de realización de un PET/CTA se describe a continuación (Tabla 3) y se ejemplifica en la Figura 3.

Tras la venopunción requerida en la preparación del paciente, se administra la dosis correspondiente de heparina sódica I.V. y, si los niveles basales de glucemia son inferiores a 6,94 mmol/L (185 mg/dl), a los 15 minutos se administra la dosis de 18F-

FDG, seguida de un tiempo de reposo mínimo de 60 minutos, preferible de 90 minutos dado que la actividad de fondo circulante irá disminuyendo con el tiempo.

El paciente debe colocarse en el tomógrafo en decúbito supino, cómodo y, a poder ser, con ambos brazos levantados. En primer lugar, se adquiere un topograma, sobre el que se planifican las distintas adquisiciones de PET y de TC. Se definen los límites de la adquisición de la TC de baja dosis y cuerpo entero para generar el mapa de atenuación para la corrección del estudio PET, y de suficiente calidad para poder realizar correctamente la fusión PET/CT de cuerpo entero. Posteriormente, se inicia la adquisición del estudio PET de cuerpo entero, con la misma longitud que la TC, a razón de un bed cada 2 o 3 minutos (mismo tiempo que para estudios oncológicos en el mismo equipo). La reconstrucción iterativa debe realizarse con todas las correcciones habituales (corrección de atenuación, TOF, PSF, Scatter,...) y utilizando un post-filtro que no sea excesivamente suavizante para salvaguardar la mayor resolución espacial posible. Se obtienen finalmente dos series de PET de cuerpo entero para la interpretación, una sin (NC) y otra con (AC) corrección de atenuación.

Tabla 3. Protocolo general de realización de un PET/CTA

Preparación inicial	
Inserción de una vía venosa	Recomendable en el brazo derecho Calibre adecuado (contraste yodado a flujos elevados)
Control de la glucemia	Mantener niveles basales de glucemia < 180 mg/dl (Si glucemia > 180 mg/dl, corrección con insulina I.V.)
Administración de heparina	50 UI/kg I.V. 10-15 minutos antes que el trazador
Administración de 18F-FDG	3.3 ± 0.3 MBq/Kg (por la vía obtenida anteriormente)
Descanso del paciente	Ambiente tranquilo y a temperatura ambiente

Adquisición de las imágenes	
Tiempo desde la inyección: . Estándar . Tardía (si las imágenes estándar iniciales son dudosas o negativas en casos de alta sospecha)	A los 60 minutos de la inyección A las 3 horas de la inyección*
Colocación el paciente	Decúbito supino y cómodo A poder ser con ambos brazos levantados
Topograma de planificación	
PET/CT de cuerpo entero	2 minutos por posición de bed No corregido (NC) y corregido (AC) por atenuación Reconstrucción preferiblemente utilizando algoritmos iterativos
Bed cardíaco sincronizado (centrado en la región cardíaca)	8-10 minutos de adquisición Reconstrucción preferiblemente utilizando algoritmos iterativos
CTA (en todos los pacientes sin contraindicaciones #)	Sincronización cardíaca prospectiva/retrospectiva Utilización de betabloqueantes I.V. en los pacientes estables y con frecuencias cardíacas (FC) > 65 lpm Cantidad y flujo de contraste yodado y longitud de la exploración en función de la superficie corporal del paciente y el objetivo diagnóstico &

* En casos en donde la exploración resulta negativa o dudosa pero hay alta sospecha clínica, se puede realizar una adquisición tardía, recomendada a las 3 horas de la inyección [58] la cual ha demostrado incrementar la sensibilidad diagnóstica de la técnica.

Contraindicaciones/Limitaciones técnicas del CTA: filtrado glomerular < 60 mL/min/m² [59]; pacientes incapaces de realizar una apnea.

& Un protocolo típico de CTA consiste en la inyección de 50-120 ml de contraste yodado isoosmolar a un flujo entre 4-7 ml/seg, seguido de un bolo de solución salina de 30-50 ml. El betabloqueante de elección depende de la disponibilidad en el centro, en nuestro caso se ha utilizado esmolol I.V. en dosis de 10 mg/kg [57].

Finalizada la adquisición del PET/CT de cuerpo entero, se realiza una adquisición de PET localizada a nivel de la región cardíaca, sincronizada con el ECG (gated-PET), de mayor tiempo, unas 4 veces el tiempo por bed definido en la adquisición del cuerpo entero, para obtener mayor número de cuentas a nivel de la región cardíaca. La reconstrucción iterativa de esta imagen también debe realizarse con todas las

correcciones habituales y utilizando un postfiltro que no sea excesivamente suavizante y, además, si el sistema lo permite, generar la imagen en una matriz grande (256 o superior) y realizar un zoom de reconstrucción de 2 (que mejorará la fusión con el CT). De esta serie sincronizada, es posible seleccionar la imagen de diástole y/o de sístole para mejorar la fusión con la misma fase del CTA.

Por último, se adquiere una CTA, cuyas características deben adaptarse individualmente al objetivo diagnóstico de cada caso. El volumen de contraste yodado a administrar puede ajustarse según la superficie corporal del paciente o según la duración prevista de la adquisición. De forma genérica, y según las guías actuales, un protocolo típico consistiría en una preinyección de unos 30 ml de suero salino para comprobar la permeabilidad de la vía, la inyección de 50-120 ml de contraste yodado isoosmolar a un flujo entre 4-7 ml/s (según el objetivo diagnóstico), seguido de un segundo bolo de empuje de 30-50 ml de solución salina al mismo débito [57]. Debe asegurarse la adquisición de las imágenes durante el realce óptimo de las estructuras que queremos estudiar. Esto se puede conseguir de forma fiable con técnicas de disparo automático como el "bolus tracking". Se coloca una región de interés (ROI) en la luz de aorta ascendente o descendente y se monitoriza la densidad del ROI de forma continua durante la entrada del contraste. Cuando la densidad en unidades Hounsfield (UH) alcanza el valor que se ha prefijado (100-150 UH), se dispara de forma automática la secuencia de adquisición del angio-TC. En función del objetivo diagnóstico y de las características del paciente se deciden dos aspectos técnicos fundamentales para la adquisición de las imágenes: A) sincronización con el ECG en modo prospectivo (adquisición secuencial de imágenes exclusivamente durante una fase previamente seleccionada del ciclo cardíaco, generalmente diastólica, que aporta

la información anatómica necesaria, pero no permite el análisis de la función valvular al no disponerse de la información de todo el ciclo cardíaco, o retrospectivo (adquisición helicoidal y continua de imágenes durante todo el ciclo cardíaco, por lo que permite el análisis de la función valvular, al tener información de todo el ciclo cardíaco de forma multifásica; B) fase de adquisición de las imágenes (arterial o venosa) que determinará la inyección de contraste I.V. Los estudios en fase arterial (sospecha de EI protésica) requieren flujos de inyección altos (4-7 ml/s), con inicio de la adquisición al alcanzarse las UH prefijadas en el ROI de disparo. Por el contrario, los estudios en fase venosa (sospecha de infección de dispositivos intracardíacos implantados en cavidades derechas) pueden realizarse con flujos de inyección más bajos (2-3 ml/s), y adquisición aproximadamente a los 50-60 segundos del inicio de la administración del contraste. Cuando la intención es descartar en un mismo paciente tanto EI protésica como infección de un dispositivo intracardíaco, se adquieren imágenes en ambas fases (arterial y venosa). Las imágenes deben adquirirse en apnea durante toda la exploración, pero sin realizar una inspiración forzada previa para facilitar la correcta fusión de imágenes PET/CT. Tras la adquisición, se realiza la reconstrucción y verificación de las imágenes adquiridas.

En casos de alta sospecha de infección en que la adquisición estándar descrita muestre captaciones dudosas a nivel cardíaco, se pueden adquirir de forma tardía (a los 180 minutos de la inyección) nuevas imágenes de PET/CT. Esta imagen tardía mostrará un mayor contraste señal/fondo (debido a un incremento de la señal en el tiempo y a una disminución del fondo) que puede magnificar las pequeñas captaciones patológicas que eran dudosas en la adquisición estándar y así facilitar la interpretación del estudio [58, 60].

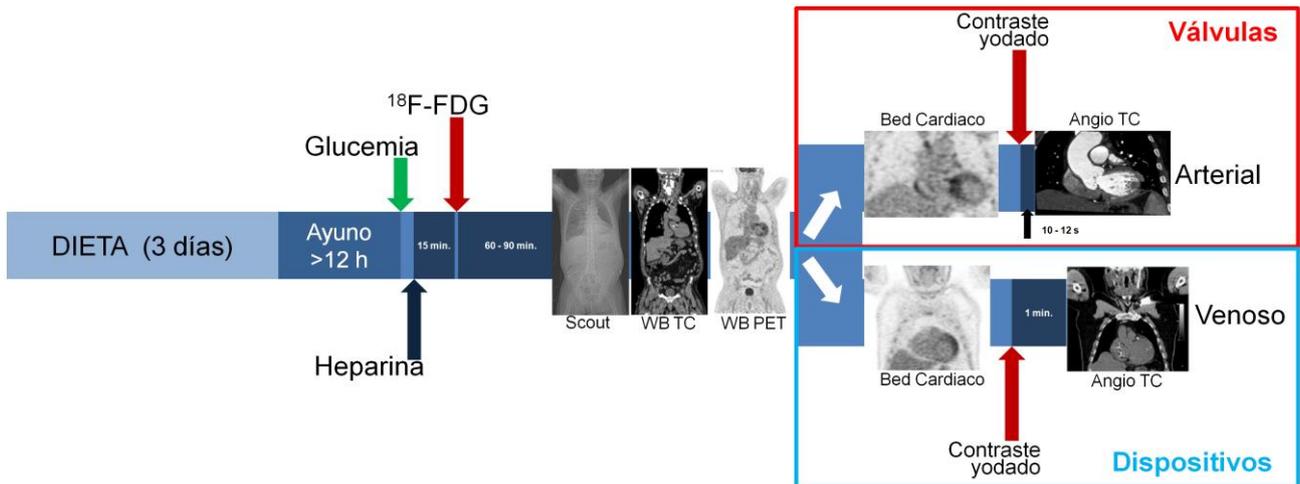


Figura 3. Secuencia de preparación y adquisición en un protocolo de PET/CTA

4.2 Interpretación de las imágenes de PET/CT y PET/CTA

Como en todo PET/CT, las imágenes metabólicas del PET se fusionan con las imágenes del CT para su interpretación, de la siguiente manera [61]:

- Las imágenes de PET de cuerpo entero se fusionan con las imágenes de CT de cuerpo entero sin contraste y no sincronizado.
- Las imágenes de PET cardíaco sincronizado se fusionan con las imágenes de CTA cardíaca.

4.2.1 Imágenes metabólicas:

Análisis visual

- Captación sugestiva de infección: fijación de ^{18}F -FDG (hipermetabolismo) focal o heterogénea en el material protésico o en las lesiones cardíacas, identificado tanto en las imágenes NC como AC.
- Captación no sugestiva de infección: ausencia de fijación o fijación de distribución difusa pero homogénea de ^{18}F -FDG en el material protésico.

Las estructuras metálicas producen artefactos que pueden degradar significativamente las imágenes del CT, pudiendo generar una hipercorrección por atenuación y por consiguiente una falsa señal que puede confundirse con una captación patológica. Es importante conocer si el equipo PET/CT con el que se trabaja cuenta con los algoritmos de reducción de artefactos metálicos (por ejemplo algoritmos MAR) que reducen el riesgo de aparición de falsas señales que pueden ser erróneamente interpretadas como focos de infección o inflamación [62]. De la misma manera, para evitar considerar los artefactos descritos como captaciones patológicas, toda señal considerada como infección/inflamación debe visualizarse siempre tanto en las imágenes NC como AC.

Análisis semi-cuantitativo

La intensidad de la captación de 18F-FDG puede medirse como:

-SUVmax: valor de captación máximo en el área anormal.

-SUVratio o relación señal/fondo: relación entre la actividad máxima (SUVmax) del material protésico y el valor de actividad metabólica de fondo o basal, y que puede medirse a nivel intravascular (p.ej. ROI de 3 cm² en aorta torácica descendente) o en parénquima hepático (ROI de 30 cm² en hígado). Dicho ratio elimina parcialmente las diferencias individuales en el metabolismo de la FDG, normalizando la medición.

La semi-cuantificación de 18F-FDG tiene un valor añadido a la interpretación visual, pero se han de tener en cuenta los factores que pueden causar variaciones significativas en la medición del SUV, entre otros, el tiempo de circulación de la 18F-FDG, los niveles de glucosa en sangre pre-scan, la dosis de 18F-FDG inyectada y el equipo PET/CT que se utiliza [63]. Por lo tanto, el diagnóstico no debe basarse exclusivamente en los valores semi-cuantitativos, los cuales deben ser considerados

solo como guía y no como información concluyente [46, 64]. El análisis semi-cuantitativo en la infección de dispositivos intracardíacos implantables es relativamente fiable en la infección del bolsillo del generador pero más impreciso en la afectación de los electrodos, ya que los valores de SUVmax pueden estar demasiado cerca de los valores medidos para la actividad metabólica de fondo del paciente, obteniéndose una especificidad muy baja en este contexto [28].

4.2.2 Imágenes anatómicas de CT y CTA:

Las lesiones cardiacas relacionadas con la EI incluyen engrosamiento de los velos valvulares, vegetaciones (defectos de repleción móviles dependientes de las válvulas o los electrodos), extensión perivalvular de la infección en forma de abscesos (lesiones de partes blandas perivalvulares no cavitadas) o colecciones (cavidades llenas de líquido), pseudoaneurismas (dilataciones saculares de una estructura vascular o cavitaciones de una lesión de partes blandas preexistente, y que se rellena de contraste) y fístulas (trayectos anómalos comunicando estructuras vasculares) [31-34]. En función de la calidad de las imágenes del CTA, puede valorarse también el posible compromiso infeccioso de las arterias coronarias, o evaluar la presencia o no de enfermedad ateromatosa significativa de las mismas en aquellos pacientes que van a ser sometidos a cirugía [35]. En la fase venosa de los estudios de infección de dispositivos intracardíacos se evalúan asimismo las alteraciones locales de partes blandas en la zona del bolsillo del generador y la permeabilidad de los accesos vasculares venosos contralaterales de importancia para la planificación de una eventual sustitución por un nuevo dispositivo [46].

En base a los hallazgos metabólicos y anatómicos descritos anteriormente, los estudios pueden clasificarse utilizando los siguientes criterios:

-Positivo para infección activa: hipermetabolismo intenso focal o heterogéneo relacionado con el material protésico o las lesiones cardíacas (abscesos, pseudoaneurismas...), si estas están presentes (Figuras 4 y 6A).

-Negativo para infección activa: ausencia de actividad metabólica significativa en el material protésico o lesiones cardíacas (complicaciones no infecciosas postoperatorias o lesiones relacionadas con episodios previos de endocarditis, actualmente curados) (Figuras 5 y 6B).

-Dudoso: captación leve y homogénea de 18F-FDG, especialmente en pacientes recientemente operados.

Cabe destacar que para la interpretación de las imágenes de PET/CTA se requiere de un adecuado nivel de conocimientos sobre PET/CT y CTA cardíaco relacionado con la práctica habitual de estas técnicas. Existen factores confusores, estructuras normales y patológicas y falsos positivos y negativos de dichos estudios que de desconocerse, pueden conducir a una interpretación errónea de los mismos [65-67]

Por último, las imágenes fusionadas de cuerpo entero deben ser revisadas cuidadosamente para detectar hallazgos periféricos relacionados con EI: eventos embólicos, metástasis infecciosas, diagnósticos alternativos a la EI que permiten rechazar este diagnóstico [68] y lesiones neoplásicas incidentales que podrían ser la puerta de entrada de la bacteriemia (Figura 7) [69-70].

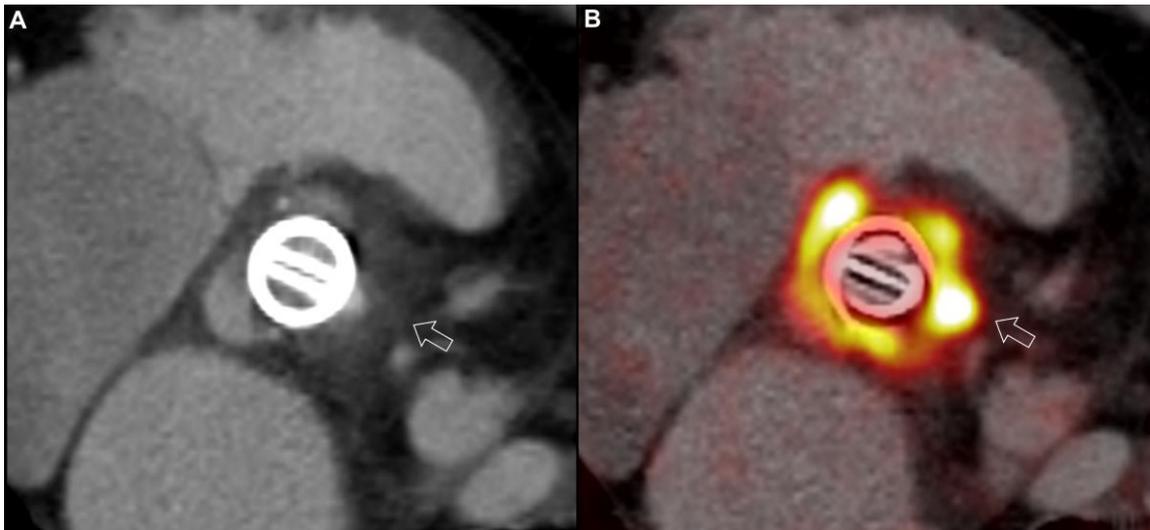


Figura 4. Endocarditis protésica aórtica tardía por *S. aureus* complicada con absceso perivalvular. Paciente de 54 años de edad con hemocultivos positivos para *S. aureus* y ecocardiograma con imágenes dudosas de vegetaciones. Fiebre persistente a pesar de una semana de tratamiento antibiótico. El PET/CTA confirma el diagnóstico de endocarditis y pone de manifiesto la presencia de complicación periprotésica: componente de partes blandas adyacente a la prótesis (A, flecha) marcadamente hipermetabólico (B, flecha, SUVmax de 11,33/SUVratio de 6,74), principalmente por debajo del tronco común, compatible con absceso.

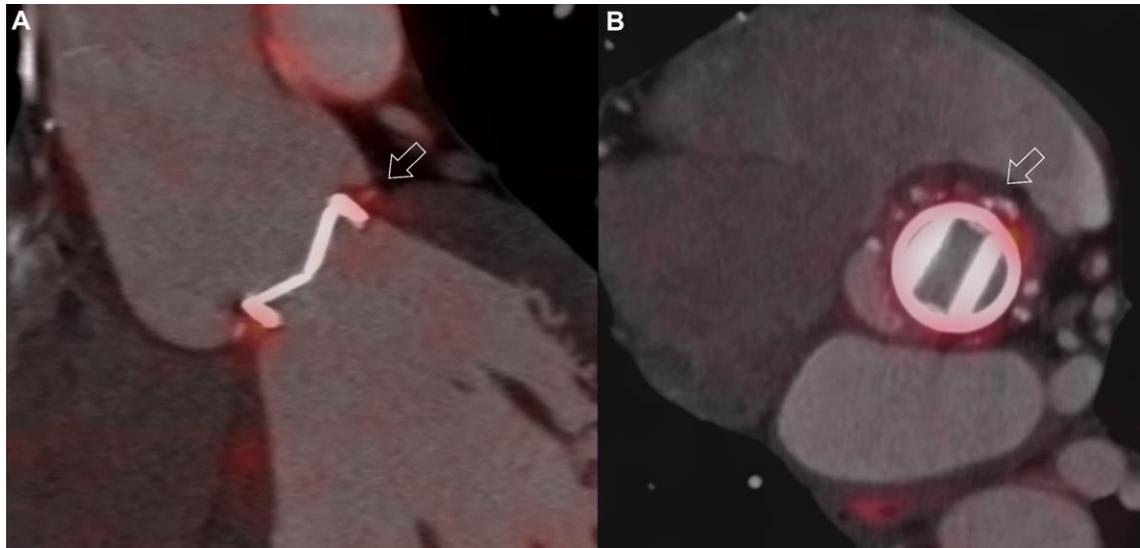


Figura 5. PET/CTA negativo. Diagnóstico de endocarditis protésica rechazada. Paciente de 40 años de edad, portador de una prótesis valvular aórtica mecánica antigua (7 años) que consulta por fiebre de 40°. Hemocultivos negativos y ecocardiograma con imágenes dudosas de vegetaciones. PET/CTA negativo: mínima fijación homogénea pero no significativa de 18F-FDG a nivel protésico, y sin alteraciones radiológicas subyacentes (A y B, flechas).

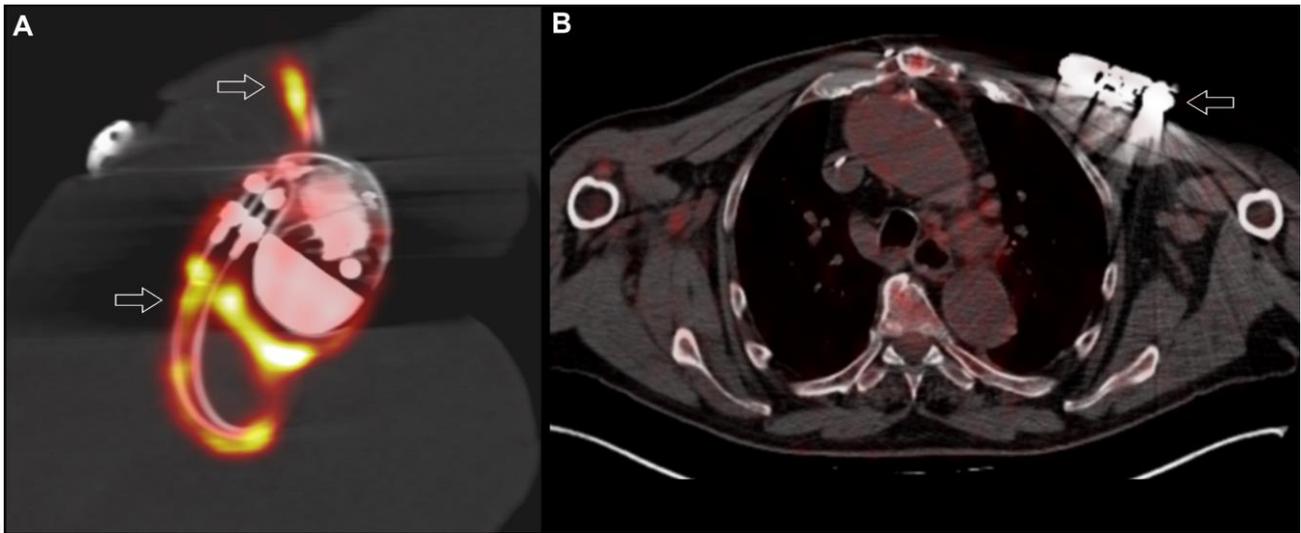


Figura 6. Ejemplos de infección de generador y electrodos de dispositivo por *S. epidermidis* (A, fijación intensa de 18F-FDG en relación a los electrodos y generador de dispositivo, flechas) y PET/CTA negativo (B, ausencia de fijación de 18F-FDG o de alteraciones de partes blandas peri-generador, flecha) para infección de marcapasos.

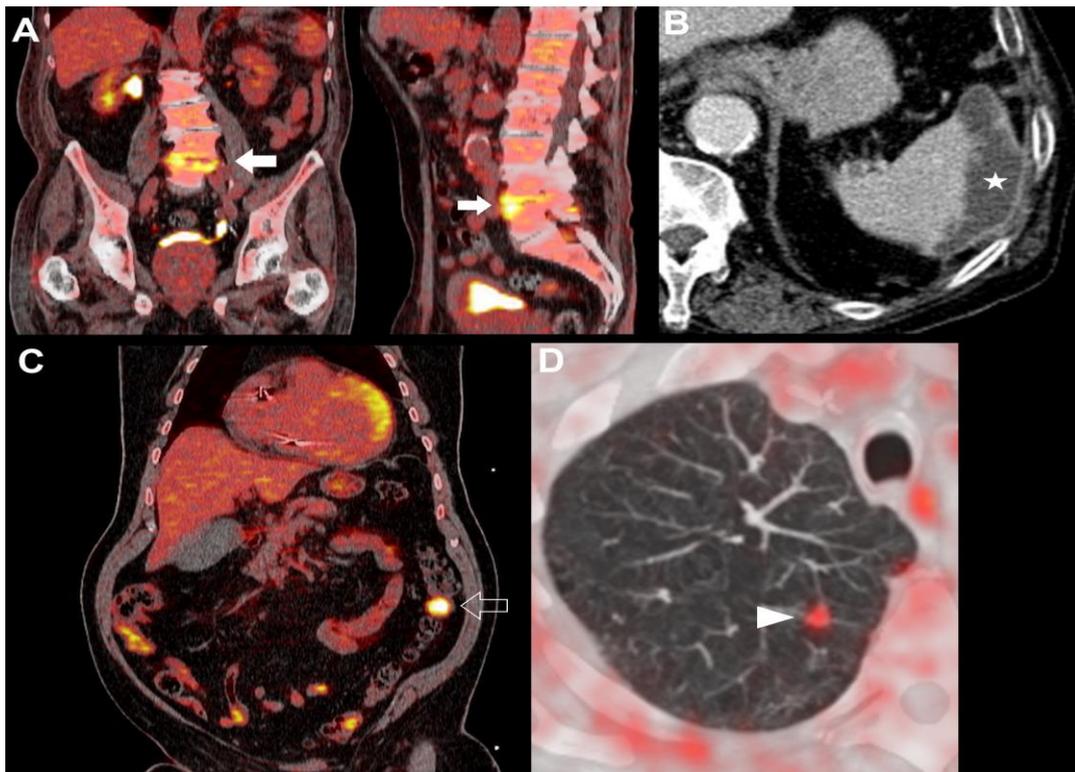


Figure 7: Ejemplos de hallazgos periféricos en un estudio de PET/CTA. A) Espondilodiscitis (flechas) B) Absceso esplénico (estrella) C) Neoplasia de colon (flecha) D) Embolia pulmonar séptica (cabeza de flecha).

5. ARTÍCULOS QUE FORMAN PARTE DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

5. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

La presente tesis está formada por dos manuscritos que resultan del análisis de una cohorte contemporánea que incluye de forma prospectiva, desde el año 2012 hasta el 2017, todos los pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa protésica o de infección de dispositivos ingresados o derivados al Hospital Universitario Vall d'Hebron para la realización de un PET/CTA cardíaco.

Todos los pacientes incluidos reciben una hora de información relacionada con su aporte a los estudios de diagnóstico y dejan constancia de su conformidad de participación en los respectivos estudios mediante la firma de un consentimiento informado (Anexos).

Cuatro de los 25 pacientes con cardiopatías congénitas incluidos en el segundo estudio formaron previamente parte de la cohorte de pacientes de la primera publicación.

Los resultados de los dos estudios se desarrollan en detalle en los mencionados artículos y se resumen a continuación.

El primero, **"Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: initial results at an infective endocarditis referral center"**, Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas MT, Oristrell G, Gracia-Sánchez L, González JJ, Rodríguez-Palomares J, Galiñanes M, Maisterra-Santos O, García-Dorado D, Castell-Conesa J, Almirante B, Aguadé-Bruix S, Tornos P. *Circulation* 2015;132:1113-26. Impact Factor: 17,2.

Este artículo evalúa la capacidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y exactitud) del PET/CTA en el diagnóstico de la endocarditis protésica y de la infección de dispositivos implantables, así como su valor diagnóstico agregado a los Criterios de Duke modificados que se utilizan clásicamente.

Se evaluó una serie prospectiva mixta de 92 pacientes con sospecha de EI protésica (n= 64) o de infección de dispositivos implantables intracardíacos (n= 28).

Todos los pacientes fueron evaluados y clasificados mediante los Criterios de Duke modificados en el momento de la sospecha diagnóstica, realizándose todos los estudios microbiológicos pertinentes y los estudios ecocardiográficos que se consideraron necesarios.

A todos los pacientes se les realizó un estudio de PET/CT y a 76 de ellos un estudio PET/CTA. En 16 pacientes no pudo realizarse una CTA por los siguientes motivos: insuficiencia renal (n=11), agitación psicomotriz (n=2), alergia severa al contraste yodado (n=1), dificultad grave de accesos vasculares venosos por uso de drogas por vía parenteral (n=1), frecuencia cardíaca elevada (>120 lpm, subóptima para estudios sincronizados (n=1).

El diagnóstico final de EI o de infección de dispositivo intracardíaco fue establecido por el consenso de expertos de la Unidad de Endocarditis, el cual contaba con toda la información clínica, microbiológica y de estudios de imagen, tras una media de seguimiento de los pacientes de 10,5 (IRQ 6,6-18,4) meses para los supervivientes y 1,3 (IQR 0,6-4,2) meses en los pacientes fallecidos. De forma adicional, se calcularon los resultados utilizando como *gold standard* los Criterios de Duke modificados a 3 meses de seguimiento. No se observaron diferencias significativas respecto a la capacidad diagnóstica entre la utilización de uno u otro *gold standard* como diagnóstico final.

La mediana de días entre la realización del ECO y del PET/CT fue de 4 días (IQR 2-7 días). La concordancia entre ambas exploraciones fue del 54% (κ : 0,23, IC95% 0,08-0,37). Desde el punto de vista de lesiones anatómicas el ECO fue capaz de detectar un número mayor de imágenes sugestivas de vegetaciones mientras que el PET/CTA fue superior para la visualización de complicaciones perianulares ($p < 0,001$), especialmente abscesos y pseudoaneurismas. Cabe destacar que en pacientes con resultados discordantes ($n=42$), el PET-CT/CTA fue capaz de confirmar y avanzar el diagnóstico en 18 pacientes con ECO inicial negativo o dudoso evitando, por tanto, el retraso en el inicio del tratamiento, factor determinante en la evolución de estos pacientes. Asimismo, el PET-CT/CTA pudo descartar infección en 13 casos de ECO dudoso, relevante para evitar la utilización de antibióticos de forma prolongada e innecesaria en estos pacientes.

Con respecto a la clasificación de los pacientes, la adición de la información del PET-CT/CTA a los Criterios de Duke modificados supuso una reclasificación del 90% de los casos considerados como endocarditis *posibles* en el momento de la sospecha diagnóstica, permitiendo alcanzar un diagnóstico más concluyente (*definitiva/rechazada*) en el 95% de los pacientes evaluados.

Respecto a la capacidad diagnóstica, la asociación del PET-CT/CTA y los Criterios de Duke modificados resultó en un incremento significativo de la sensibilidad, del 52% al 90,7%, con un escaso impacto en la especificidad, la cual disminuyendo del 94,7% al 89,5%. Dichos resultados se obtienen a expensas de la gran reducción del número de casos que permanecían como posibles (del 50% al 5%, $p < 0,001$) cuando eran evaluados únicamente mediante los Criterios de Duke modificados.

Tal y como se esperaba, el mayor rendimiento diagnóstico se obtuvo con la

utilización del PET/CTA. La combinación de la gran sensibilidad del PET para detectar inflamación con la alta resolución espacial del CTA cardíaco para definir el daño estructural es la mejor estrategia para el diagnóstico y la detección de complicaciones, con resultados superiores al PET/CT convencional (sensibilidad diagnóstica del 88,6% para la combinación de los Criterios de Duke y los estudios de PET/CT sin contraste y del 91% para la combinación de los primeros con el PET/CTA). Asimismo, y en forma esperable, el PET/CTA es una técnica superior a los estudios PET/CT convencionales en lo que respecta a la detección de un número significativo de lesiones relacionadas con la EI (p 0,006), y que no serían diagnosticables sin la utilización de contraste I.V.

En lo que respecta al análisis semi-cuantitativo de las imágenes metabólicas, en nuestra cohorte de 92 pacientes se establecieron valores de corte que ayudaron a la interpretación de las imágenes. Para nuestro equipo y con nuestra metodología, valores de corte de $SUV_{max} \geq 3,7$ y de $SUV_{ratio} \geq 1,69$ permitieron la identificación de los casos positivos con una sensibilidad del 90,7% y una especificidad del 79%. Una especificidad del 100% para la confirmación de la infección se alcanzó con un valor de corte de $SUV_{max} \geq 6,87$ y de $SUV_{ratio} \geq 3,45$. No obstante, la utilidad del análisis semi-cuantitativo fue diferente en el grupo de prótesis valvulares y en el grupo de dispositivos. En la valoración de prótesis, la cuantificación es relativamente fiable y sencilla encontrándose que un $SUV_{max} \geq 3,7$ y un $SUV_{ratio} \geq 2,28$ permitieron la identificación de los casos positivos con una sensibilidad del 92,3% y una especificidad del 72,1%. Por el contrario, no se encontraron valores de corte útiles para discriminar la presencia o ausencia de infección en el grupo de dispositivos implantados en cavidades derechas (SUV_{max} de 1,21 y SUV_{ratio} de 1,06) debido a que el mismo estaba constituido principalmente por pacientes con sospecha de EI y no de infección del

generador.

Por último, se corroboraron los beneficios adicionales del PET-CT/CTA en cuanto a la detección de hallazgos periféricos, tanto de eventos embólicos como de metástasis infecciosas (prevalencia del 15%, el 70% de ellos silentes) así como de neoplasias desconocidas, que en algunos casos resultaron ser la puerta de entrada del microorganismo responsable de la infección (por ejemplo, dos casos de neoplasia de colon). Asimismo, el PET-CT/CTA fue capaz de establecer un diagnóstico alternativo en el 54% de los casos de infección rechazada (13 de etiología infecciosa y 6 no infecciosa), facilitando el manejo médico de estos pacientes.

El presente artículo motivó la redacción de un editorial en el mismo número de publicación que se adjunta en el apartado de Anexos.

El segundo, **"¹⁸F-FDG-PET/CT angiography in the diagnosis of infective endocarditis and cardiac device infection in adult patients with congenital heart disease and prosthetic material"**, Pizzi MN, Dos-Subirà L, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria Hug, Pijuan Domènech A, González-Alujas MT, Subirana-Domènech MT, Miranda-Barrio B, Ferreira-González I, González-López JJ, Igual A, Maisterra-Santos O, García-Dorado D, Castell-Conesa J, Almirante B, Escobar Amores M, Tornos P, Agudé-Bruix S. *International Journal of Cardiology* 2017;248:396–402. Impact Factor: 6,19.

Este trabajo evalúa la capacidad diagnóstica del PET/CTA y su valor diagnóstico agregado a los Criterios de Duke modificados en los pacientes adultos con cardiopatías congénitas portadores de material protésico. Se evaluó una serie prospectiva de 25 pacientes consecutivos con las mencionadas características, remitidos por sospecha de

El o de infección de dispositivo a la Unidad de cardiopatías congénitas del adulto del Hospital Universitario Vall d'Hebron. La figura 8 muestra un paciente de la serie evaluado mediante un estudio de PET/CTA y los hallazgos de dicha exploración.

Todos los pacientes fueron evaluados y clasificados mediante la misma metodología descrita en el primer artículo, utilizándose como *gold standard* el consenso de expertos de la Unidad de EI. A todos los pacientes se les realizó un estudio de PET/CTA cardíaco, con una mediana de diferencia temporal con la ECO de 2 días (IQR 1-5).

De forma similar a la cohorte principal, se observó una concordancia modesta con las imágenes ecocardiográficas del 48% (κ : 0,2, IC 95% 0,07-0,4), avanzando el diagnóstico en 11 casos de ECO inicial negativo o dudoso. Asimismo, en esta serie el PET/CTA permitió la detección de un número significativamente mayor de complicaciones perianulares ($p < 0,001$) que la ECO.

Los pacientes con cardiopatías congénitas poseen un número muy elevado de materiales protésicos implantados, a razón de 2,6 implantes protésicos por paciente. Se evaluaron 65 estructuras protésicas intravasculares o intracardíacas en los 25 pacientes. Excluyendo aquellos que se consideraron infectados, se observó que los materiales biológicos no poseían captación del trazador, mientras que los materiales sintéticos podían presentar una captación intrínseca homogénea de 18F-FDG que necesita ser diferenciada de una captación patológica.

Respecto a la clasificación de los pacientes, la adición de la información del PET/CTA a los Criterios de Duke modificados supuso una reclasificación del 86% de los casos clasificados como endocarditis *posibles* en el momento de la sospecha diagnóstica, permitiendo a la Unidad de EI obtener un diagnóstico más concluyente (definitiva/rechazada) en el 92% de los pacientes evaluados.

En cuanto a la capacidad diagnóstica, la asociación del PET/CTA y los Criterios de Duke modificados resultó en un incremento significativo de la sensibilidad, del 39,1 al 87%, sin impacto en la especificidad, que permaneció del 83,3%. Dichos resultados surgen de la gran reducción del número de casos que permanecían como posibles (del 56% al 8%, $p < 0,001$) cuando eran evaluados únicamente mediante los Criterios de Duke modificados.

Asimismo, igual que en la cohorte principal, se corroboraron los beneficios adicionales del PET/CTA en cuanto a la detección de hallazgos periféricos. Se diagnosticó un 12% de embolias sépticas pulmonares en pacientes con EI derechas y se detectó un diagnóstico alternativo en 3 pacientes con EI o infección de dispositivos rechazada. En este grupo de pacientes jóvenes no se encontraron lesiones neoplásicas relevantes.

En algunos pacientes con diagnóstico definitivo de EI e indicación quirúrgica, el riesgo de la cirugía se considera demasiado alto para ser asumido. En 3 casos de nuestra cohorte en los que se optó por un tratamiento médico, el PET/CTA fue utilizado para valorar la respuesta al tratamiento y demostró su utilidad para reforzar la decisión terapéutica conservadora y contribuyó a determinar la duración del tratamiento antibiótico.

Por último, los hallazgos del PET/CTA modificaron la conducta terapéutica en el 32% de los casos (3 indicaciones quirúrgicas, 3 extracciones de dispositivos y 2 cambios en la duración del tratamiento antibiótico).

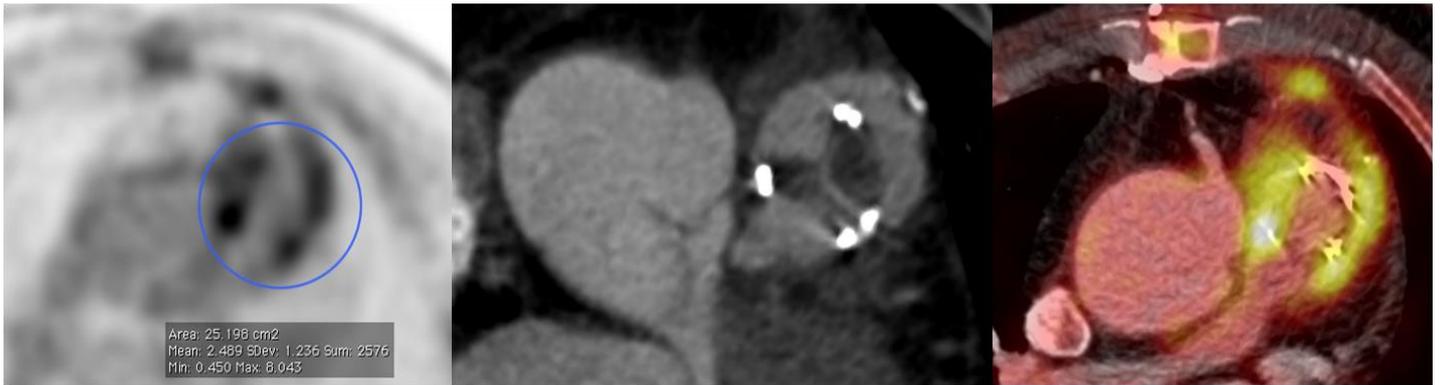


Figura 9. Endocarditis protésica pulmonar precoz por *S. epidermidis* complicada con absceso perivalvular en paciente con antecedente de Tetralogía de Fallot. Paciente de 48 años de edad, con antecedentes de Tetralogía de Fallot reparada a los 8 años. Cirugía reciente (5 meses) con recambio valvular pulmonar biológico y ampliación del tronco de la arteria pulmonar con parche de pericardio por doble lesión pulmonar severa. Reingresa por fiebre alta con 7 pares de hemocultivos positivos para *S. epidermidis* y ecocardiograma que muestra marcado engrosamiento de los velos protésicos. El PET/CTA confirma el marcado engrosamiento de los velos de la bioprótesis pulmonar y muestra una colección anterior a la sutura de la prótesis valvular de 17 mm de grosor máximo y de paredes hipermetabólicas (SUVmax de 8.04/4SUVratio de 6.05).

A modo de resumen, los resultados principales de ambos estudios son:

1. El PET-CT/CTA es una técnica útil en el diagnóstico de los pacientes con sospecha de El portadores de válvulas protésicas o dispositivos intracardíacos. En combinación con los Criterios de Duke modificados mejoró la sensibilidad diagnóstica del 52% al 90,7% y permitió establecer un diagnóstico concluyente en el 95% de los casos en esta población de enfermos.
2. La combinación de la gran sensibilidad para detectar inflamación de la 18F-FDG-PET/CT con la alta resolución espacial del CTA cardíaco para definir el daño estructural

es la mejor estrategia para el diagnóstico y la detección de complicaciones periprotésicas, con resultados superiores al PET/CT convencional (sensibilidad diagnóstica del 88,6% para la combinación de los Criterios de Duke y los estudios de PET/CT sin contraste y del 91% para la combinación de los primeros con el PET/CTA).

3. El PET/CTA es una técnica de diagnóstico de EI y de infección de dispositivos útil en un grupo particularmente complejo de pacientes adultos con cardiopatías congénitas y portadores de materiales protésicos, observándose un incremento de la sensibilidad diagnóstica en estos últimos del 39,1% al 87%, con un diagnóstico concluyente en el 92% de los casos. Dicho incremento representa un impacto superior al demostrado en la población general.

4. La concordancia de los hallazgos y el diagnóstico final del PET/CT-CTA con la ECO fue del 54% ($\kappa = 0,23$, IC 0,08-0,37) en la población general y del 48% ($\kappa = 0,2$, IC 0,07-0,5) en los pacientes adultos con cardiopatías congénitas, corroborando la dificultad que poseen las imágenes ecocardiográficas en los pacientes con material protésico, EI derechas y anatomía compleja.

5. En nuestra cohorte de 92 pacientes y con nuestro equipo, se hallaron valores de corte de captación de 18F-FDG que permitieron identificar los casos positivos con una sensibilidad y especificidad aceptables ($SUV_{max} \geq 3,7$ y de $SUV_{ratio} \geq 1,69$). No obstante, dichos valores no son generalizables a pacientes estudiados otros centros con otros equipos.

6. El PET-CT/CTA permitió documentar eventos embólicos y metástasis sépticas en un 15% de los casos. Asimismo, identificó la puerta de entrada de la bacteriemia en casos concretos y ofreció un diagnóstico alternativo en el 54% de los casos de EI o infección de dispositivos intracardíacos *rechazadas*.

6. DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral está compuesta por dos artículos que demuestran que la utilización del PET-CT/CTA en combinación con los Criterios de Duke modificados mejoró la sensibilidad diagnóstica de EI protésica y de infección de dispositivos implantables intracardíacos del 52% al 90,7% y estableció un diagnóstico concluyente en el 95% de los casos, con un beneficio aún superior en el grupo particularmente complejo de pacientes adultos con cardiopatías congénitas y portadores de material protésico, en los cuales el incremento de la sensibilidad diagnóstica fue aún mayor, del 39,1% al 87%. Asimismo, se ha demostrado que una adquisición optimizada y *cardioespecífica*, el PET/CTA, posee un rendimiento diagnóstico superior que los estudios de PET/CT no contrastados.

La EI y la infección de dispositivos implantables pueden tener una presentación clínica muy variable, lo cual puede retrasar significativamente el diagnóstico y por consiguiente el tratamiento de esta patología [71]. Aún más problemático es el diagnóstico en pacientes portadores de material protésico, donde un pilar fundamental de los Criterios de Duke modificados encuentra serias dificultades, puesto que las imágenes ecocardiográficas pueden ser negativas o dudosas en hasta el 30% de los casos de EI protésica o de infección de dispositivos implantables [11-12]. En dicho contexto es fundamental el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico.

La idea de la utilización del PET/CT para el diagnóstico de infección surgió de la observación en estudios PET/CT realizados en pacientes oncológicos de la presencia de captación de ¹⁸F-FDG en lugares de infección. Siguiendo dicha observación, varios estudios experimentales demostraron que la gran sensibilidad del PET/CT para detectar infección/inflamación se debe al significativo incremento en la expresión de

GLUTs por parte las células que intervienen y se activan en dichos procesos, lo cual posibilita incorporar la 18F-FDG con gran avidéz [72-73].

Los estudios de PET/CT en el contexto de la evaluación de EI comenzaron en el año 2004, cuando una primera publicación de Taiwán señaló la posible utilidad de esta técnica para el diagnóstico de endocarditis y endarteritis en una experiencia preliminar con 6 pacientes [74]. Pero hubo que esperar hasta el año 2013, momento en que Saby et al. publicaron la primera serie con impacto clínico, donde se demostró con un número considerable de pacientes que la utilización del PET/CT en conjunto con los Criterios de Duke modificados, reducía significativamente los casos de EI protésica que permanecían clasificados en forma inconclusa como posibles, incrementándose la sensibilidad diagnóstica hasta valores pocas veces descritos en la literatura [16]. Gracias a este estudio y publicaciones subsiguientes en las que se incluye el artículo principal de esta tesis, los hallazgos del PET/CT han sido incorporados finalmente como criterio mayor de EI protésica en las guías europeas de práctica clínica [7].

Por otra parte, la infección de los dispositivos implantables cardíacos es también una entidad grave que afecta a menudo a pacientes de edad avanzada con numerosas comorbilidades y que se asocia con una alta mortalidad cuando está ocasionada por *S. aureus* y se demora la extracción del dispositivo [37]. La presentación clínica puede variar considerablemente. A veces los pacientes muestran únicamente mínimos signos locales inespecíficos o fiebre de larga evolución [75]. En cuanto a la toma de decisiones clínicas, el diagnóstico tardío de la infección de un dispositivo implantable puede conducir a sepsis severa y, del mismo modo perjudicial, la retirada innecesaria de un dispositivo no infectado también conlleva un alto riesgo clínico. Además, no existen criterios de diagnóstico específicos para evaluar pacientes con sospecha de infección

de dispositivos intracardíacos, ya que los Criterios de Duke modificados están completamente extrapolados de la EI valvular. Por lo tanto, sería deseable también una prueba no invasiva para confirmar o descartar infección de los mismos en este escenario clínico. En lo que respecta al PET/CT en la evaluación de la infección de dispositivos implantables, los primeros casos publicados se remontan al año 2006 [76] y la investigación subsiguiente ha sido aún más prolífica con al menos 6 series exclusivas de dispositivos intracardíacos [23-28] y dos recientes metaanálisis [29-30] que demuestran la utilidad del PET/CT en este contexto, sobre todo en la detección de la infección del generador de los dispositivos. Por el momento, el PET/CT no ha sido incorporado como técnica diagnóstica en las guías clínicas actuales, pero la progresiva evidencia hace presumir que no tardará en ser una exploración recomendada.

Nuestra serie de 92 pacientes evaluados mediante PET-CT/CTA es la primera en valorar esta técnica que, como se ha mencionado varias veces a lo largo de esta tesis, representa la combinación de la mayor sensibilidad diagnóstica (PET/CT) con la mayor resolución anatómica (CTA) desarrollada en equipos híbridos. En el primer artículo se incluye un grupo mixto de pacientes (sospecha de EI protésica e infecciones de dispositivos intracardíacos) y se confirma que el principal valor añadido del PET-CT/CTA es la reducción significativa de la tasa de casos de EI e infección de dispositivos intracardíacos clasificados como *posibles* (de 54% a 5%) cuando se utilizan únicamente los Criterios de Duke modificados habituales en el momento de la sospecha diagnóstica. La reclasificación de la mayoría de los casos *posibles* de EI o de infección de dispositivos implantables en un diagnóstico más concluyente de *definitivos* o *rechazados* conduce a un aumento significativo en la sensibilidad diagnóstica (del 52% al 91%), lo que podría tener un impacto importante en el pronóstico de esta patología.

Asimismo, también se ha demostrado que la utilización de una técnica de PET/CTA proporciona los mejores resultados diagnósticos y que supera a la técnica generalizada de PET/CT convencional, observándose una reducción de los casos dudosos del 18%. En los estudios no sincronizados y sin contraste de PET/CT, la captación focal de 18F-FDG en el miocardio puede ser atribuida erróneamente al material protésico en casos de frenación miocárdica incompleta y/o fusión incorrecta de las imágenes metabólicas y anatómicas. Adicionalmente, en pacientes con indicación quirúrgica, el CTA proporciona información muy útil para planificar la cirugía, y permite valorar la presencia o no de enfermedad coronaria.

Por lo tanto, de nuestra serie y de los demás estudios [16-21] se desprende que en el contexto de la EI protésica, la principal indicación para realizar un PET-CT/CTA ante la sospecha de EI protésica valvular es la evaluación de los casos de EI posible/rechazada de acuerdo con los Criterios de Duke modificados en los cuales persiste una alta sospecha clínica después de la evaluación de rutina. Asimismo, cuando la EI ha sido diagnosticada de manera concluyente como definitiva con los Criterios de Duke modificados, el PET/CTA puede realizarse para aclarar la extensión perivalvular del proceso infeccioso en los casos en que los hallazgos del ECO no son concluyentes. En este escenario, el PET/CTA tiene naturalmente un rendimiento mucho mayor que el PET/CT permitiendo la identificación de un mayor número de lesiones anatómicas (abscesos, pseudoaneurismas, fístulas, vegetaciones y afectación coronaria), muchas de las cuales pueden ser relevantes para la toma de decisiones clínicas y quirúrgicas. En nuestra opinión y en base a nuestros resultados consideramos que si se cuenta con un equipo capaz de realizar un estudio PET/CTA, dicha forma de adquisición es la apropiada para obtener el mayor rendimiento diagnóstico y

pronóstico de la exploración. De forma adicional, el PET-CT/CTA aporta información importante en lo que respecta a la detección de lesiones periféricas infecciosas y no infecciosas, así como la posibilidad de aportar diagnósticos alternativos en los casos en que se descarte la EI.

En el contexto específico de infección de dispositivos implantables, el PET-CT/CTA también ha proporcionado un valor diagnóstico añadido a los Criterios de Duke modificados, particularmente en el grupo de pacientes con diagnóstico de infección *posible*, consiguiéndose una sensibilidad diagnóstica del 94% en este grupo [23-28]. Cabe destacar que el PET-CT/CTA es la única exploración con capacidad para valorar toda la extensión del dispositivo, desde el generador hasta el extremo distal de los electrodos. No obstante, debe hacerse una distinción importante entre la infección confinada a la bolsa del generador y/o al segmento extracardíaco de los electrodos, y la infección de la porción de intravascular/intracardíaca de los electrodos (EI relacionada a dispositivos). La exactitud diagnóstica es muy alta en la infección del bolsillo del generador, donde los cambios inflamatorios reactivos después de la implantación del dispositivo no se extienden, por lo general, más allá de 6 semanas, siendo fácilmente diferenciables de la infección. Todos los estudios relacionados han demostrado una precisión diagnóstica de prácticamente el 100% para la infección de la bolsillo del generador y de la porción extracardíaca de los electrodos [23-25, 28]. Con respecto a la infección del segmento intravascular/intracardíaco de los electrodos, el PET/CT es muy específico de infección cuando se visualiza captación del trazador en los cables mientras que un resultado negativo no excluye completamente la presencia de pequeñas vegetaciones con baja actividad metabólica (sensibilidad y valor predictivo negativo limitados para descartar infección de los electrodos) [25,28]. Todas las

observaciones mencionadas en relación al rendimiento diagnóstico del PET/CT en la infección de dispositivos se resumen en un reciente meta-análisis publicado por Juneau et al. que incluye los resultados de 11 estudios en dicho contexto. Se reporta una sensibilidad/especificidad global del PET/CT para el diagnóstico de infección de dispositivos del 87% (95% CI, 82%-91%)/94% (95% CI, 88%-98%), respectivamente. La curva ROC demuestra una buena exactitud diagnóstica global con un área bajo la curva (AUC) de 0,935. Sin embargo, dichos valores dependen de la localización de la infección (análisis de subgrupos). La sensibilidad/especificidad acumulada para el diagnóstico de la infección de la bolsa del generador fueron del 93% (84%-98%) y 98% (88%-100%), respectivamente, con un AUC de 0,981, mientras que la sensibilidad/especificidad acumulada para el diagnóstico de endocarditis de electrodos de dispositivos fueron del 65% (53%-76%) y 88% (77%-94%), respectivamente, con un AUC de 0,861 [29]. Para mejorar la sensibilidad diagnóstica en el grupo de pacientes con sospecha de EI de electrodos de dispositivos, se puede complementar la adquisición estándar con una adquisición tardía (a las 3 horas de la inyección de la ^{18}F -FDG). Leccisotti et al. encontraron que la reducción de la señal de actividad metabólica del fondo vascular en las imágenes tardías derivaban en un aumento del SUVratio y, por lo tanto, mejoraban la precisión diagnóstica de infección de dispositivos, incrementando la sensibilidad del 51% al 74% [59].

Con respecto a la interpretación de las imágenes de PET/CTA y la posibilidad de obtener valores de semicuantificación, los hallazgos relevantes son la presencia de captaciones focales o heterogéneas de ^{18}F -FDG en relación al material protésico o a las lesiones anatómicas si están presentes. El análisis semicuantitativo es un dato adicional a la valoración visual, pero existen múltiples factores que hacen que los

valores obtenidos no puedan ser completamente extrapolables entre equipos. Son necesarios nuevos estudios que determinen una correcta estandarización de las mediciones para que estos valores puedan utilizarse como datos objetivos [77]. Para nuestro equipo y con nuestro sistema de medición, valores de corte de SUVmax ≥ 3.7 y de SUVratio ≥ 1.69 permitieron la identificación de los casos positivos con una sensibilidad del 90,74% y una especificidad del 78,95%. Una especificidad del 100% para la confirmación de la infección se alcanzó con un valor de corte de SUVmax $\geq 6,87$ y de SUVratio $\geq 3,45$. No obstante, la utilidad del análisis semi-cuantitativo fue diferente en el grupo de prótesis valvulares y en el grupo de dispositivos. En la valoración de prótesis, la cuantificación es relativamente fiable y sencilla encontrándose valores de SUVmax y SUVratio que permitieron la identificación de los casos positivos con una sensibilidad del 92,3% y una especificidad del 72,1%. Por el contrario, no se encontraron valores de corte útiles para discriminar la presencia o ausencia de infección en el grupo de dispositivos implantados en cavidades derechas debido a que el mismo estaba constituido principalmente por pacientes con sospecha de EI y no de infección del generador. Dichos hallazgos son concordantes con la literatura [25, 29-30], ya conociéndose actualmente que el análisis semi-cuantitativo es muy exacto en la infección del bolsillo del generador mientras que resulta más dificultoso en la afectación de los electrodos, ya que los valores de SUVmax suelen ser bajos y muy similares a los valores de la propia actividad metabólica de fondo del paciente.

El segundo artículo de la presente tesis tiene como objetivo determinar la utilidad diagnóstica del PET/CTA en un grupo especial de pacientes adultos con cardiopatías congénitas y material protésico. Un número creciente de dichos pacientes sobreviven actualmente hasta la edad adulta y la EI es una complicación muy grave en

esta población [38]. Muchos de ellos son portadores de gran cantidad de material protésico requerido en las reparaciones quirúrgicas y al igual que en la población general, el material protésico es un factor de riesgo para EI. Un estudio reciente ha demostrado que el mayor riesgo en los pacientes con cardiopatías congénitas y material protésico se asocia a la presencia de prótesis y tubos valvulados [39-40]. Por otra parte, estos pacientes poseen una anatomía compleja que representa una dificultad inherente para la interpretación de sus estudios de imagen, por lo que se requiere de especialistas en imagen cardíaca para su correcto análisis. En estos pacientes, el rendimiento diagnóstico de los Criterios de Duke modificados, que incluyen los hallazgos ecocardiográficos, es aún más limitado. Probablemente se deba a que en este grupo el ETE no posee beneficios significativos sobre el ETT, ya que muchas estructuras afectadas se encuentran en las cavidades derechas o incluso fuera del alcance de la ecocardiografía. De esta manera, muchos casos de sospecha de EI permanecen sin un diagnóstico concluyente, lo que significa que el impacto esperado del PET/CTA en este grupo podría ser aún mayor que en la población general. Los resultados de nuestra serie confirman esta hipótesis y son los únicos datos que, hasta nuestro conocimiento, existen actualmente en la literatura para sustentar la utilización de esta técnica en estos pacientes. En nuestra población el valor agregado del PET/CTA a los Criterios de Duke modificados para el diagnóstico de infección protésica fue muy importante, con un significativo incremento de la sensibilidad diagnóstica del 39% al 89%, resultado de una reducción significativa del número de casos de infección *posible* (del 56% a 8 %). De la comparación de las 2 series de ambos artículos, se puede constatar que la sensibilidad de los Criterios de Duke modificados es significativamente menor en los pacientes con cardiopatías congénitas (39%) respecto de la población

general (52%). En este sentido, el impacto de esta técnica en cuanto al incremento de la sensibilidad diagnóstica comporta un beneficio aún mayor que en la población global de pacientes con infección cardíaca protésica. Asimismo, y en concordancia con los hallazgos de una serie reciente [40], el 60% de los pacientes de la cohorte presentaron infección de prótesis valvulares o de tubos valvulares. No obstante, a pesar de ser considerados un grupo de menor riesgo en otros estudios, el 16% de nuestros pacientes adultos con cardiopatías congénitas presentaron una infección relacionada a dispositivos intracardíacos.

Un interesante subanálisis de este trabajo consistió en la valoración de las posibles captaciones del trazador en los materiales protésicos no relacionados con la infección. Hemos observado que todos los materiales protésicos biológicos no infectados son metabólicamente inertes, mientras que los materiales sintéticos pueden poseer cierto grado de captación intrínseca de ^{18}F -FDG. Por lo tanto, a pesar de que estas observaciones son solo una primera apreciación, puede sugerirse que si un material biológico presenta captación del trazador, ésta es altamente sugestiva de infección del mismo, mientras que la interpretación de las captaciones en los materiales sintéticos debe hacerse con precaución.

En algunos pacientes con diagnóstico definitivo de EI e indicación de cirugía, el riesgo quirúrgico se considera demasiado alto para ser asumido, siendo ésta una situación frecuente en el grupo de pacientes adultos con cardiopatías congénitas que suelen tener antecedentes de intervenciones previas, lo que representa un claro incremento progresivo de su riesgo. Sin ser objetivo principal de nuestro estudio, el PET/CTA fue utilizado en algunos casos de nuestra cohorte en esta situación, contribuyendo a reforzar la decisión terapéutica conservadora y facilitando la

determinación de la duración del tratamiento antibiótico. Tras esta experiencia, y aunque no existe una indicación formal y sustentada para realizar estudios PET/CTA de control, probablemente merecerá ser explorado su valor en el seguimiento y soporte de las decisiones clínicas en escenarios clínicos complejos.

Los hallazgos del PET/CTA influenciaron la conducta terapéutica en el 32% de los casos (3 indicaciones quirúrgicas, 3 extracciones de dispositivos y 2 cambios de la duración del tratamiento antibiótico). Esta constituye la primera apreciación de nuestro grupo en relación al potencial impacto del PET/CTA en el manejo clínico de los pacientes con sospecha de EI protésica o infección de dispositivos y de este modo, su verdadero valor pronóstico.

Finalmente, cabe recalcar que ambos trabajos están diseñados para evaluar la capacidad diagnóstica de los estudios PET/CT y PET/CTA en los pacientes con EI protésica o infección de dispositivo intracardíacos, en la población general de estos pacientes y en un grupo particularmente complejo de adultos con cardiopatías congénitas. Por lo tanto, el impacto de estas exploraciones en el manejo clínico y en la morbi-mortalidad de los pacientes, objetivo fundamental y relevante de todas las exploraciones diagnósticas, queda pendiente de ser establecido en estudios futuros.

Limitaciones de los estudios que conforman la presente tesis.

A pesar de los resultados prometedores existen limitaciones que merecen ser comentadas:

a) La utilización del consenso final de expertos de la Unidad de EI como *gold standard* de diagnóstico final podría considerarse una limitación de nuestros estudios. Sin embargo, aunque el mencionado *gold standard* puede ser objeto de críticas, no

existe en la actualidad otra alternativa mejor para ser utilizada en el contexto de la EI, puesto que no todos los pacientes son sometidos a cirugía y el cultivo del material afectado puede resultar negativo tras un período prolongado de tratamiento antibiótico. Por lo tanto, el consenso de expertos de la Unidad de EI es considerado actualmente como el *gold standard* recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología [7] y en este sentido la Unidad de EI del Hospital Vall d'Hebron posee una amplia experiencia clínica en esta patología, basándose siempre el diagnóstico final en un juicio fundamentado en la interpretación global de todos los datos obtenidos y tras un período de seguimiento de todos los pacientes.

b) La diferencia temporal entre la realización del ecocardiograma y el PET-CT/CTA podría interpretarse como la causa de la relativamente pobre correlación entre los hallazgos de ambas exploraciones, sobre todo en la detección de complicaciones periprotésicas. Las lesiones ocasionadas por EI pueden progresar en unos pocos días y en este sentido, se recomienda la repetición de un nuevo ECO luego de 7 días del primer estudio en casos de diagnóstico dudoso o de un resultado negativo pero frente a una sospecha clínica persistentemente elevada [7]. Confirmando lo comentado, efectivamente en nuestras series algunos de los pacientes con un PET-CT/CTA positivo y diagnóstico final de EI *definitiva* presentaban un ECO inicial negativo o dudoso. Un número considerable de dichos pacientes desarrollaron lesiones compatibles con EI que fueron visualizadas en un segundo ECO realizado una semana después (8/19 casos en la serie global y 5/9 casos en el grupo de pacientes adultos con cardiopatías congénitas). Sin embargo, en nuestro centro la disponibilidad para realizar un PET-CT/CTA se ha optimizado de manera que el tiempo transcurrido entre el ECO y el PET-CT/CTA sea el menor posible, siendo de una mediana (IQR 25-75) de 4 (2-7) días en el

primera serie y de solamente 2 (1-5) días en el subgrupo de pacientes con cardiopatías congénitas. Por lo tanto, creemos que la diferencia temporal entre ambas técnicas no ha afectado significativamente los resultados de nuestros estudios en cuanto al rendimiento diagnóstico de ambas exploraciones. Asimismo, el rendimiento diagnóstico del ECO en el contexto de EI protésica y de infección de dispositivos implantables es el documentado en la literatura en el mencionado contexto clínico [7]. Cabe también comentar que se ha intentado respetar en la mayoría de los casos la secuencia temporal recomendada en las guías de práctica clínica, de realizar primero la exploración que se considera el pilar de diagnóstico en la EI y que es el ECO, seguida del PET-CT/CTA lo antes posible [7].

c) La frenación miocárdica incompleta en algunos pacientes puede ser, como se ha comentado previamente, una causa de error en la interpretación de algunos de los estudios PET-CT/CTA. Sin embargo, todos los pacientes incluidos en las presentes series han sido correctamente preparados para obtener los mejores resultados posibles en cuanto a la supresión de la captación miocárdica fisiológica de ^{18}F -FDG, observándose una frenación adecuada en el 76% de los casos. Asimismo, la utilización de sincronización cardíaca en todos los estudios PET y en todos los pacientes que pudieron ser explorados con CTA, facilita la correcta fusión de las imágenes obtenidas, de vital importancia precisamente cuando la frenación miocárdica es subóptima.

d) En nuestra serie puede haber casos falsos negativos y falsos positivos. Los falsos negativos pueden atribuirse a la presencia de pequeñas lesiones por debajo de la resolución metabólica y/o espacial de los equipos PET/CT, como en muchos casos de vegetaciones en los electrodos de dispositivos intracardíacos implantados en las cavidades derechas. La sensibilidad del PET/CT y por lo tanto la tasa de falsos negativos

también podría verse afectada cuando el estudio se realiza tras varios días de tratamiento antibiótico en infecciones causadas por microorganismos altamente sensibles y con poca afectación perivalvular, aunque el tiempo preciso en el que puede verse comprometida la sensibilidad diagnóstica es desconocido [78]. Las opiniones de expertos sugieren que la sensibilidad diagnóstica podría comprometerse significativamente tras 15 días de tratamiento. No obstante y como se comenta previamente, es muy probable que la misma se vea claramente afectada por la agresividad del microorganismo causante de la infección. Para minimizar la posibilidad de afectación de la captación metabólica por parte del tratamiento antibiótico prolongado se ha intentado realizar las exploraciones de PET-CT/CTA lo antes posible. La mediana (IQR 25-75) de tratamiento antibiótico fue de 7 (3-11) días en la serie global y de 5 (1-7) días en el subgrupo de pacientes adultos con cardiopatías congénitas.

Los casos falsos positivos podrían relacionarse principalmente a captaciones de ¹⁸F-FDG inherentes a los materiales protésicos, exacerbada por la presencia de inflamación postquirúrgica, especialmente en pacientes operados recientemente, y por el uso de material adhesivo en los procedimientos que lo requieren [79]. Se necesitará obtener una amplia experiencia con esta técnica para poder determinar cuándo una captación ha de ser considerada no patológica en casos dudosos y diferenciarla de la infección protésica.

e) La exposición a radiaciones ionizantes debe ser también mencionada. La radiación que se deriva de un estudio PET/CTA no es despreciable, y se deben adoptar todas las medidas disponibles para reducirla a su mínimo nivel posible. Sin embargo, los beneficios derivados del diagnóstico precoz de la infección sobrepasan esta

limitación en pacientes con una patología de alta morbimortalidad. La dosis efectiva media de radiación obtenida para un estudio de PET/CTA incluye la dosimetría de la ^{18}F -FDG-PET más la dosimetría de la CT (CT de cuerpo entero + CTA cardíaco) siendo en promedio de unos 25,32 mSV (IQR: 18,57-33,41) en nuestros pacientes.

f) El segundo estudio posee una limitación particular relacionada con la probable poca posibilidad de extrapolación de los resultados obtenidos a otros centros que no posean Unidades de cardiopatías congénitas del adulto y expertos en imagen cardíaca capaces de interpretar de forma individualizada estudios de PET/CTA realizados en pacientes con cardiopatías congénitas complejas.

8. CONCLUSIONES

1. El PET-CT/CTA es una técnica útil en el diagnóstico de los pacientes con sospecha de EI portadores de válvulas protésicas o dispositivos implantables intracardíacos. La utilización del PET-CT/CTA en combinación con los Criterios de Duke modificados mejoró la sensibilidad diagnóstica del 52% al 90,7% y estableció un diagnóstico concluyente en el 95% de los casos en la población general. La combinación de la gran sensibilidad para detectar inflamación de la 18F-FDG PET/CT con la alta resolución espacial del CTA cardíaco para definir el daño estructural es la mejor estrategia para el diagnóstico y la detección de complicaciones con resultados superiores a los estudios PET/CT convencional sin contraste (sensibilidad diagnóstica incremental a los Criterios de Duke del 88,6% para el PET/CT sin contraste y del 91% para el PET/CTA).

2. El PET/CTA es una técnica de diagnóstico de EI y de infección de dispositivos intracardíacos útil en un grupo particularmente complejo de pacientes adultos con cardiopatías congénitas y portadores de material protésico. Se observó un incremento de la sensibilidad diagnóstica en estos últimos del 39,1% al 87%, con un diagnóstico concluyente en el 92% de los casos. Dicho incremento representa un impacto superior al demostrado en la población general.

9. LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO

Durante el período de elaboración de estos estudios se han establecido nuevos objetivos con otros grupos de trabajo intrahospitalarios y de otros centros, nacionales e internacionales, en los que la doctoranda desea concentrar sus esfuerzos de investigación futuros. A continuación se realiza un breve resumen de los trabajos o proyectos más destacables.

9.1. Estudios científicos en fase de elaboración

1) Definición de patrones morfometabólicos de normalidad del 18F-FDG-PET/CTA en prótesis valvulares cardíacas y tubos protésicos aórticos

El PET/CTA es una técnica relativamente nueva, por lo que existe muy poca información sobre los cambios morfometabólicos que se producen tras la implantación de una prótesis y de su evolución en el tiempo. Por lo tanto, los hallazgos de las imágenes deben evaluarse con precaución, ya que los cambios reactivos de inflamación postquirúrgica podrían ser causa de estudios falsos positivos, al interpretar hallazgos que deberían considerarse normales y esperables como patológicos.

Para intentar aclarar los cambios morfometabólicos característicos que se producen tras la cirugía, nuestro centro ha iniciado un estudio con un grupo de pacientes sometidos a recambio valvular, sin sospecha de infección, a los que se les ha realizado un PET/CTA de forma seriada 1 mes, 6 meses y 12 meses tras la cirugía. El análisis preliminar de estos casos parece confirmar que existen patrones morfometabólicos característicos de inflamación reactiva y que los mismos podrían ser diferenciables de la infección protésica en la mayoría de los casos (Pizzi MN, et al. Infective versus inflammatory patterns in 18F-FDG-PET/CTA of prosthetic cardiac

valves and valve-tube grafts. *J Am Coll Cardiol Img.* 2016;9:1224-7). Los resultados definitivos se encuentran en proceso de análisis y serán de gran importancia para mejorar la interpretación de los hallazgos de los estudios PET/CTA realizados por indicación clínica.

2) Validación del rendimiento diagnóstico del PET/CTA en EI protésica y primera determinación del impacto en el manejo médico de los pacientes

Los estudios derivados de la presente tesis doctoral y el resultado de otras series han consolidado el valor diagnóstico del PET/CT-CTA en pacientes con sospecha de EI protésica. Si bien su impacto clínico en las decisiones de las Unidades de EI en cuanto al manejo de los pacientes parece obvio, este no ha sido descrito en ningún estudio hasta el momento.

Los objetivos principales de este futuro estudio son: 1) la confirmación de la capacidad diagnóstica del PET/CTA en EI protésica en una serie específica valvular y más extensa de pacientes estudiados desde enero de 2013 hasta la actualidad 2) la evaluación del impacto de los hallazgos del PET/CTA en el manejo y decisiones terapéuticas (modificación de la duración o del esquema de tratamiento antibiótico, indicación de cirugía por el resultado del PET/CTA, diagnóstico de procesos neoformativos que motiven procedimientos consecuentes con los hallazgos, diagnósticos alternativos infecciosos y no infecciosos establecidos por el PET/CTA que faciliten el manejo de los pacientes en los casos de EI *rechazadas*) de los pacientes por parte de la Unidad de EI de nuestro centro, considerado el verdadero valor clínico de una exploración diagnóstica.

9.2. Estudios colaborativos en los que participa la doctoranda

1) Multimodality Imaging in Infective Endocarditis: An Imaging Team within the Endocarditis Team

Salaun E, Pizzi MN, Erba PA, Lancelloti P, Tornos Pilar, Habib G. *Circulation*, 2018. *En revisión.*

En este trabajo se revisa la utilidad de las técnicas de imagen en el diagnóstico de EI y de infección de dispositivos. Se plantea la evaluación multimodal de dichos pacientes y sus beneficios, así como la necesidad de un grupo de imagen experto para la evaluación de estos pacientes dentro de la Unidad de EI.

2) Team-Endo

Se trata de un proyecto multicéntrico de sinergia en investigación (ERC Synergy Grant 2018) entre cuatro centros de referencia en la evaluación de pacientes con EI (La Timone Hospital, Marseille; University of Pisa; Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; GIGA-Cardiovascular Sciences, University of Liege Hospital, Liege). Pretende ser el primer estudio prospectivo multicéntrico multiparamétrico que incluya información clínica, biológica, de imagen y genómica, con el objetivo de mejorar el diagnóstico de la EI protésica y de la infección de dispositivos cardíacos, la predicción de eventos embólicos y la mortalidad. Asimismo, se hipotetiza que este estudio brindará importante información en relación al coste-efectividad de las exploraciones mencionadas y de la calidad de vida de los pacientes.

3) Score de riesgo embólico

Registro multicéntrico liderado por la Universidad de Pisa sobre los parámetros clínicos y de imagen que permitirían colaborar en la elaboración de un score de riesgo embólico en la EI. La doctoranda ha participado en la elaboración de una base de datos común que recolectará la información de los centros que participen. y contribuirá al registro activamente.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiology of Infective Endocarditis in Spain in the Last 20 Years. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:728-33.
2. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart*. 2006;92:124-30.
3. Mestres CA, Paré JC, Miró JM. Working Group on Infective Endocarditis of the Hospital Clínic de Barcelona. Organization and functioning of a multidisciplinary team for the diagnosis and treatment of infective endocarditis: a 30-year perspective (1985-2014). *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(5):363-8.
4. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1290-8.
5. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Borsatto F, Pedrocco A, et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1171-6.
6. Carrasco-Chinchilla F, Sánchez-Espín G, Ruiz-Morales J, Rodríguez-Bailón I, Melero-Tejedor JM, Ivanova-Georgieva R, et al. Influence of a multidisciplinary alert strategy on mortality due to left-sided infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(5):380-6.
7. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni M, Casalta JP, Del Zotti F, et al. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal* 2015;36:3075-23.
8. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):633-8.
9. Erba P, Habib G, Glaudemans A, Miro J, Slart R. The round table approach in infective endocarditis & cardiovascular implantable electronic devices infections: make your e-Team come true. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1107-08.

10. 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(7): 524-7.
11. Duval X, Selton-Suty C, Alla F, Salvador-Mazenq M, Bernard Y, Weber M, et al. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin Infect Dis*. 2004;39:68-74.
12. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2010;11:202-19.
13. Stumpe KD, Dazzi H, Schaffner A, von Schulthess GK. Infection imaging using whole-body FDG-PET. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:822-32.
14. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian P, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI Guideline for 18F-FDG Use in Inflammation and Infection. *J Nucl Med*. 2013;54:647-58.
15. Zhuang H, Alavi A. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. *Semin Nucl Med*. 2002;32:47-59.
16. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonier L, et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Diagnosis of Prosthetic Valve Endocarditis Increased Valvular 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake as a Novel Major Criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2374-82.
17. Ricciardi A, Sordillo P, Ceccarelli L, Maffongelli G, Calisti 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 Diseases*. 2014;28:219-24.
18. Granados U, Fuster D, Pericas JM, Llopis JL, Ninot S, Quintana E, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in infective endocarditis and implantable cardiac electronic device infection: a cross-sectional study. *J Nucl Med*. 2016;57:1726-32.
19. Jiménez-Ballvé A, Pérez-Castejón MJ, Delgado-Bolton RC, Sánchez-Enrique C, Vilacosta I, Vivas D, et al. Assessment of the diagnostic accuracy of 18F-FDG

- PET/CT in prosthetic infective endocarditis and cardiac implantable electronic device infection: comparison of different interpretation criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:2401-12.
20. Fagman E, Van Essen M, Fredén Lindqvist J, Snygg-Martin U, Odd Bech-Hanssen O, Svensson G. 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32:679-86
 21. Salomäki S, Saraste A, Kemppainen J, Bax J, Knuuti J, Nuutila P. 18F-FDG positron emission tomography/ computed tomography in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2017;24(1):195-206.
 22. Mahmood M, Kendi AT, Ajmal S, Farid S, O'Horo JC, Chareonthaitawee P, et al. Meta-analysis of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis. *J Nucl Cardiol*. 2017; doi: 10.1007/s12350-017-1092-8.
 23. Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F, Mainardi JL, Latremouille C, Maunouryet C al. Whole body [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:836-44.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Graziosi M, Nanni C, Lorenzini M, Diemberger I, Bonfiglioli R, Pasquale F, et al. Role of 18F-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.
 27. Tlili G, Amroui S, Mesguich C, Rivière A, Bordachar P, Hindié E, et al. High performances of 18F-fluorodeoxyglucose PET-CT in cardiac implantable device infections: A study of 40 patient. *J Nucl Cardiol*. 2015;22:800-3.
 28. Ahmed FZ, James J, Cunnington C, Motwani M, Fullwood C, Hooper J, et al. Early

- diagnosis of cardiac implantable electronic device generator pocket infection using ¹⁸F-FDG-PET/CT. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2015;16:521-30.
29. Juneau D, Golfam M, Hazra S, Zuckier LS, Garas S, Redpath C, et al. Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging in the Diagnosis of Cardiac Implantable Electronic Device Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(4): doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005772.
 30. Mahmood M, Kendi AT, Farid S, Ajmal S, Johnson GB, Baddour LM, et al. Role of (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device infections: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2017: doi: 10.1007/s12350-017-1063-0.
 31. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:436-44.
 32. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinck A, Lamm C, Olaison L, et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol*. 2012;22(11):2407-14
 33. Entrikin DW, Gupta P, Kon ND, Carr JJ. Imaging of infective endocarditis with cardiac CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012;6:399–405.
 34. Prado-Díaz S, Refoyo-Salicio E, Valbuena-Lopez S, Fernández-Velilla Peña M, Ramírez-Valdiris U, Guzmán-Martínez G. Utilidad de la tomografía computarizada con multidetectores en la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(4):442-54.
 35. Gahide G, Bommart S, Demaria R, et al. Preoperative evaluation in aortic endocarditis: findings on cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:574–8.
 36. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:674-79.
 37. Athan E, Chu VH, Tattevin P, Selton-Suty C, Jones P, Naber C, Miró JM, Ninot S, Fernández-Hidalgo N, Durante-Mangoni E, Spelman D, Hoen B, Lejko-Zupanc T, Cecchi E, Thuny F, Hannan MM, Pappas P, Henry M, Fowler VG Jr, Crowley AL, Wang A; ICE-PCS Investigators. Clinical characteristics and outcome of infective

- endocarditis involving implantable cardiac devices. *JAMA*. 2012 Apr 25;307(16):1727-35.
38. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: Morbidity and mortality in a 5 year follow-up period - The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2005;26:2325-33.
 39. Loureiro-Amigo J, Fernández-Hidalgo N, Pijuan-Domènech A, et al. Infective endocarditis in adult patients with congenital heart disease. Experience from a reference centre. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(10):626-32.
 40. Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M, Peels KC, Reichert C, Post M. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: focus on the use of prosthetic material. *European Heart Journal*. 2017;0:1–9.
 41. Meyer Z, Fischer, Koerfer J, Laser KT, Kececioglu D, Burchert W, et al. The role of FDG-PET-CT in pediatric cardiac patients and patients with congenital heart defects. *International Journal of Cardiology*. 2016;220:656–60.
 42. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008 Nov 15;47(10):1287-97.
 43. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, Ruiz J, Vilacosta I, Montejo M, Vallejo N, López-Medrano F, Plata A, López J, Hidalgo-Tenorio C, Gálvez J, Sáez C, Lomas JM, Falcone M, de la Torre J, Martínez-Lacasa X, Pahissa A. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcus faecalis infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2013 May;56(9):1261-8
 44. Fernández-Hidalgo N, Ribera A, Larrosa MN, Viedma E, Origüen J, de Alarcón A, Fariñas MC, Sáez C, Peña C, Múñez E, García López MV, Gavalda J, Pérez-Montarelo D, Chaves F, Almirante B. Impact of *Staphylococcus aureus* phenotype and genotype on the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis. A multicentre, longitudinal, prospective, observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Dec 18. pii: S1198-743X(17)30675-4. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.002.

45. Fernández-Hidalgo N, Ferreria-González I, Marsal JR, Ribera A, Aznar ML, de Alarcón A, García-Cabrera E, Gálvez-Acebal J, Sánchez-Espín G, Reguera-Iglesias JM, De La Torre-Lima J, Lomas JM, Hidalgo-Tenorio C, Vallejo N, Miranda B, Santos-Ortega A, Castro MA, Tornos P, García-Dorado D, Almirante B. A pragmatic approach for mortality prediction after surgery in infective endocarditis: optimizing and refining EuroSCORE. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Mar 3. pii: S1198-743X(18)30090-9. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.019.
46. Roque A, Pizzi MN, Cuéllar-Calàbria H, Aguadé-Bruix S. 18F-FDG-PET/CT Angiography for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Curr Cardiol Rep.* 2017; 19:15. DOI 10.1007/s11886-017-0824-3.
47. Aguadé-Bruix S, Roque A, Cuéllar-Calabria H, Pizzi MN. Metodología de la 18F-FDG PET/CT cardíac para el diagnóstico de la endocarditis protésica y de dispositivos intracardíacos. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2018;37:163-71.
48. Soussan M, Brillet P-Y, Nunes H, Pop G, Ouvrier M-J, Naggara N, et al. Clinical value of a high-fat and low-carbohydrate diet before FDG-PET/CT for evaluation of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol.* 2013;20:120-7.
49. Harisankar CNB, Mittal BR, Agrawal KL, Abrar ML, Bhattacharya A. Utility of high fat and low carbohydrate diet in suppressing myocardial FDG uptake. *J Nucl Cardiol.* 2011;18:926–36.
50. Balink H, Hut E, Pol T, Flokstra FJ, Roef M. Suppression of 18F-FDG Myocardial Uptake Using a Fat-Allowed, Carbohydrate-Restricted Diet. *J Nucl Med Technol* 2011; 39:185-89.
51. Manabe O, Yoshinaga K, Ohira H, Atsuro Masuda, Sato T, Tsujino I, et al. The effects of 18-h fasting with low-carbohydrate diet preparation on suppressed physiological myocardial 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) uptake and possible minimal effects of unfractionated heparin use in patients with suspected cardiac involvement sarcoidosis. *J Nucl Cardiol.* 2016;23:244–52.
52. Langah R, Spicer K, Gebregziabher M, Gordon L. Effectiveness of prolonged fasting 18F-FDG PET-CT in the detection of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2009;16:801-10.

53. Ito K, Morooka M, Okazaki O, Minaminoto R, Kubota K, Hiroe M. Efficacy of heparin loading during an 18F-FDG PET/CT examination to search for cardiac sarcoidosis activity. *Clin Nucl Med* 2013;38:128-30.
54. Scholtens AM, Verberne H, Budde R, Lam M. Additional Heparin Preadministration Improves Cardiac Glucose Metabolism Suppression over Low-Carbohydrate Diet Alone in 18F-FDG PET Imaging. *J Nucl Med*. 2016; 57:568-73
55. Asmal AC, Leary WP, Thandroyen F, Botha J, Wattrus S. A dose-response study of the anticoagulant and lipolytic activities of heparin in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;7:531-33.
56. Chareonthaitawee P, Beanlands R, Chen W, Dorbala S, Miller EJ, Murthy VL et al. Joint SNMMI–ASNC Expert Consensus Document on the Role of 18F-FDG PET/CT in Cardiac Sarcoid Detection and Therapy Monitoring. *J Nucl Med*. 2017;58(8):1341-53.
57. Abbara S, Blanke P, Maroules CD, Cheezum M, Choi AD, Han BK et al. SCCT guidelines for performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:435-449.
58. Leccisotti L, Perna F, Lago M, Leo M, Stefanelli A, Calcagni ML, et al. Cardiovascular implantable electronic device infection: delayed vs standard FDG PET-CT imaging. *J Nucl Cardiol* 2014;21:622-632.
59. Ellis JH, Cohan RH. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:1544-9.
60. Memmott MJ, James J, Armstrong IS, Tout D, Ahmed F. The performance of quantitation methods in the evaluation of cardiac implantable electronic device (CIED) infection: A technical review. *J Nucl Cardiol*. 2015;23(6):1457-66.
61. Swart LE, Scholtens AM, Tanis W, Nieman K, Bogers A, Verzijlbergen F. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission/ computed tomography and computed tomography angiography in prosthetic heart valve endocarditis: from guidelines to clinical practice. *European Heart Journal*. 2018;00:1-11.

62. Ahmed FA, James J, Tout D, Arumugam P, Mamas M, Zaidi AM. Metal artefact reduction algorithms prevent false positive results when assessing patients for cardiac implantable electronic device infection. *J Nucl Cardiol*. 2015;22:219-20.
63. Bucerius J, Mani V, Moncrieff C, et al. Optimizing 18F-FDG PET/CT imaging of vessel wall inflammation: the impact of 18F-FDG circulation time, injected dose, uptake parameters, and fasting blood glucose levels. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:369-83.
64. Scholtens AM, Swart LE, Kolste H, Budde R, Lam M, Verberne H. Standardized uptake values in FDG PET/CT for prosthetic heart valve endocarditis: a call for standardization. *J Nucl Med* 2017: doi:10.1007/s12350-017-0932-x.
65. Pizzi MN, Roque A, Cuéllar-Calabria H, Fernández-Hidalgo N, Ferreira-González I, González-Alujas MT, et al. Infective versus inflammatory patterns in 18F-FDG-PET/CTA of prosthetic cardiac valves and valve-tube grafts. *J Am Coll Cardiol Img*. 2016;9:1224-7.
66. Scholtens AM, Swart LE, Verberne HJ, Tanis W, Lam MG and Budde RP. Confounders in FDG-PET/CT Imaging of Suspected Prosthetic Valve Endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1462-65.
67. Mathieu C, Mikail N, Benali K, Lung B, Duval X, Nataf P, Jondeau G, Hyafil F, Le Guludec D and Rouzet F. Characterization of 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake Pattern in Noninfected Prosthetic Heart Valves. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005585.
68. Rodríguez-García Julián, Pizzi MN, Roque A. Papel de la PET/angio-TC para evaluar dispositivos intracardiacos. Role of PET/angio-CT in the Evaluation of Intracardiac Devices. *Rev Esp Cardiol*. 2017: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.03.024>.
69. Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, Dymarkowski S, Herregods MC, Herijgers P, Peetermans WE and Mortelmans L. (18)F-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1189-97.
70. Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ, Graziosi M, Trapani F, Bartoletti M, Tumietto F, Ambrosini V, Ferretti A, Rubello D, Rapezzi C, Viale PL and Fanti S. (1)(8)F-FDG

- PET/CT diagnosis of unexpected extracardiac septic embolisms in patients with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1190-6.
71. Klug D, Lacroix D, Savoye C, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation*. 1997;95:2098-107.
 72. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med*. 1992;33:1972-80.
 73. Gamelli RL, Liu H, He LK, Hofmann CA. Augmentations of glucose uptake and glucose transporter-1 in macrophages following thermal injury and sepsis in mice. *J Leukoc Biol*. 1996;59:639-47.
 74. Ruoh-Fang Y, Yee-Chun C, Yen-Wen W, Mei-Hsiu P, Shan-Chwen C. Using 18-Fluoro-2-Deoxyglucose Positron Emission Tomography in Detecting Infectious Endocarditis/Endoarteritis: A Preliminary Report. *Acad Radiol*. 2004;11:316-21.
 75. Klug D, Lacroix D, Savoye C, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation*. 1997;95:2098-107.
 76. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Van Dijk APJ, Oyen WJG. Detection of pacemaker and lead infection with FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:1245.
 77. Scholtens AM, Swart LE, Kolste HJ, Budde RP, Lam MG, Verberne HJ. Standardized uptake values in FDG PET/CT for prosthetic heart valve endocarditis: a call for standardization. *J Nucl Cardiol* 2017; doi:10.1007/s12350-017-0932-x.
 78. Scholtens AM, Van Aarnhem EE, Budde RP. Effect of antibiotics on FDG-PET/CT imaging of prosthetic heart valve endocarditis. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:1223.
 79. Schouten LR, Verberne HJ, Bouma BJ, Van Eck-Smit BL, Mulder BJ. Surgical glue for repair of the aortic root as a possible explanation for increased F-18 FDG uptake. *J Nucl Cardiol* 2008;15:146-7.
 80. Lacelloti P, Habib G, Oury C, Nchimi A. PET/CT Imaging in Devices Infective Endocarditis: Ready for Prime Time. *Circulation*. 2015;132(12):1076-80.

11. ANEXO

El primer artículo de esta tesis ha motivado la redacción de un *Editorial* en el mismo número de publicación:

- Lacelloti P, Habib G, Oury C, Nchimi A. **PET/CT Imaging in Devices Infective Endocarditis: Ready for Prime Time.** *Circulation*. 2015;132(12):1076-80.

Los autores agradecen la evidencia científica aportada por este trabajo, que apoya la inclusión de los hallazgos del PET/CTA como criterio mayor de EI en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología [80].

Asimismo destacan que se necesitan trabajos con un número mayor de pacientes para incluir el PET/CTA en los algoritmos diagnósticos de infección de dispositivos y realizan un resumen de la evidencia científica existente hasta la actualidad en relación a este último escenario clínico.

Otros artículos científicos y revisiones han estado a cargo de la doctoranda de esta tesis y de su grupo de trabajo. Se adjunta una revisión sobre la preparación de los pacientes, la metodología y la interpretación de un estudio PET/CTA.

- Aguadé-Bruix S, Roque A, Cuéllar-Calabria H, Pizzi MN. **Metodología de la 18F-FDG PET/CT cardiaca para el diagnóstico de la endocarditis protésica y de dispositivos intracardíacos.** *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2018;37:163-71

Por último, y en reconocimiento a la experiencia adquirida con esta técnica de diagnóstico, la doctoranda recibe artículos para su revisión y ha sido recientemente invitada a elaborar la siguiente Editorial:

- Pizzi MN and Fernández-Hidalgo N. **Optimizing the diagnostic workup of infective endocarditis: An urgent need for studies focused on defining the decision-making process.** *J Nucl Cardiol* 2018 doi:10.1007/s12350-018-1434-1.

Tabla 1. Ejemplo de menú diario de dieta rica en grasas y baja en hidratos de carbono.

DESAYUNO:

Huevos revueltos (2 huevos – 120 g) con aceite de oliva

Jamón serrano o cualquier otro embutido

Café solo o con poca leche, con estevia o sin edulcorante ni azúcar

MEDIA MAÑANA:

Infusión (sola o con estevia) + 20 g de frutos secos (avellanas, almendras o nueces)

COMIDA:

Ensalada (100 g de lechuga, 50 g de tomate, palmitos, aceitunas)

Pescado o carne (frito, a la plancha o rebozado con huevo sin harina) + espárragos

Una pieza de fruta: manzana, pera, naranja o fresas

MERIENDA:

Tostada integral (10 g) + aceite o mantequilla

Embutido

Infusión (sola o con estevia)

CENA:

Judía verde (200 g), alcachofa o brócoli con aceite de oliva

Carne o pescado

Yogurt natural o de sabores, sin azúcar ni edulcorantes

Tabla 2. Clasificación de los alimentos para una dieta baja en hidratos de carbono y rica en grasas.

Alimentos permitidos	Alimentos no permitidos libremente
<p>Huevos en tortilla o fritos</p> <p>Carnes: Cerdo, pollo, conejo, pavo, cordero, ternera, tocino, salchichas</p> <p>Pescados</p> <p>Embutidos</p> <p>Mantequillas, aceite, mayonesa</p> <p>Estevia (como edulcorante)</p> <p>Lechuga, pepino, espinacas, alcachofa, aceitunas</p> <p>Frutos secos</p> <p>Agua, infusiones, café (sin azúcar ni leche)</p>	<p>Leche y derivados</p> <p>Azúcar y otros edulcorantes (excepto estevia)</p> <p>Pan, pastelería, galletas, cereales</p> <p>Pasta</p> <p>Arroz</p> <p>Verdura, patatas, tomate</p> <p>Fruta, helados, chocolate</p> <p>Bebidas alcohólicas, refrescos con azúcar</p>

Información para el paciente. Estudio de evaluación diagnóstica

Proyecto de investigación titulado **Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: initial results at an infective endocarditis referral center.**

Investigador principal: Dr. *Santiago Aguadé-Bruix*
Servicio: Medicina Nuclear - *Cardiología Nuclear*

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es evaluar procedimientos que puedan ayudar al diagnóstico de la enfermedad *endocarditis protésica e infección de dispositivos implantables intracardíacos*.

Beneficios:

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la evaluación de nuevos sistemas para diagnosticar la *endocarditis protésica e infección de dispositivos implantables intracardíacos* podría en un futuro facilitar su diagnóstico en otros pacientes que la sufran.

Procedimientos del estudio:

Si decide participar, se le realizará una **18F-FDG-PET/CTA** con contraste.

Molestias y posibles riesgos:

La práctica de un **18F-FDG-PET/CTA** con contraste puede provocar reacciones de hipersensibilidad de carácter leve o moderado. En caso necesario, el personal y los recursos para tratar este tipo de reacciones estarán a su disposición.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de médico y de investigación, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el Dr. *Santiago Aguadé-Bruix* del Servicio de *Medicina Nuclear - Cardiología Nuclear* Tel. 932746122.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Consentimiento informado

Título del estudio: **Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: initial results at an infective endocarditis referral center.**

Yo _____(nombre y apellidos) _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He hablado con: [Santiago Aguadé-Bruix](#).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

Información para el paciente. Estudio de evaluación diagnóstica

Proyecto de investigación titulado **18F-FDG-PET/CT angiography in the diagnosis of infective endocarditis and cardiac device infection in adult patients with congenital heart disease and prosthetic material.**

Investigador principal: Dr. *Santiago Aguadé-Bruix*
Servicio: Medicina Nuclear - *Cardiología Nuclear*

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es evaluar procedimientos que puedan ayudar al diagnóstico de la enfermedad *endocarditis protésica e infección de dispositivos implantables intracardíacos*.

Beneficios:

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la evaluación de nuevos sistemas para diagnosticar la *endocarditis protésica e infección de dispositivos implantables intracardíacos* podría en un futuro facilitar su diagnóstico en otros pacientes que la sufran.

Procedimientos del estudio:

Si decide participar, se le realizará una **18F-FDG-PET/CTA** con contraste.

Molestias y posibles riesgos:

La práctica de un **18F-FDG-PET/CTA** con contraste puede provocar reacciones de hipersensibilidad de carácter leve o moderado. En caso necesario, el personal y los recursos para tratar este tipo de reacciones estarán a su disposición.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de médico y de investigación, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el Dr. *Santiago Aguadé-Bruix* del Servicio de *Medicina Nuclear - Cardiología Nuclear* Tel. 932746122.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Consentimiento informado

Título del estudio: **18F-FDG-PET/CT angiography in the diagnosis of infective endocarditis and cardiac device infection in adult patients with congenital heart disease and prosthetic material.**

Yo _____(nombre y apellidos) _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He hablado con: Santiago Agudé-Bruix.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.