



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Utilidad de la PET/TC con 18F-Fluorodesoxiglucosa en la detección de infecciones cardiovasculares y embolias sépticas hematógenas

Ulises Granados Oliveros

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



**Utilidad de la PET/TC con 18F-Fluorodesoxiglucosa
en la detección de infecciones cardiovasculares y
embolias sépticas hematógenas**

Ulises Granados Oliveros

Barcelona 2017

**Utilidad de la PET/TC con 18F-Fluorodesoxiglucosa
en la detección de infecciones cardiovasculares y
embolias sépticas hematógenas**

Universidad de Barcelona

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Obstetricia-Ginecología, Pediatría, Radiología y
Anatomía

Directores:

Prof. Francesca Pons Pons

Dr. David Fuster Pelfort

Doctorando:

Ulises Granados Oliveros

Francesca Pons Pons, Catedrática de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Barcelona y **David Fuster Pelfort**, Consultor Senior del servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínic de Barcelona,

CERTIFICAN:

Que **Ulises Granados Oliveros**, Licenciado en Medicina y Especialista en Medicina Nuclear, ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral titulada “ **Utilidad de la PET/TC con 18F-Fluorodesoxiglucosa en la detección de infecciones cardiovasculares y embolias sépticas hematógenas**” y reúne las condiciones necesarias para la lectura y defensa pública de la misma.



Prof. Francesca Pons Pons



Dr. David Fuster Pelfort

A mi padre, por ser mi ejemplo de vida, mi mejor amigo, mi apoyo
y guía incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A mi querida madre **Myriam**, a mi amada esposa **Diana** y a mis hermosos hijos, **Gabriela y Sebastián**, por ser el motor de mi vida y por todo el tiempo que les he robado. Gracias por siempre estar a mi lado.

A mis directores de tesis, el **Dr. David Fuster** y la **Prof. Francesca Pons**, por su dedicación y apoyo incondicional en la realización de esta tesis doctoral.

Agradezco especialmente al **Dr. David Fuster** el haberme introducido en el maravilloso mundo del estudio de las enfermedades infecciosas con las técnicas de Medicina Nuclear y por siempre confiar en mí. Muchas gracias, amigo.

Al **Dr. Francisco Lomeña**, por sus consejos y enseñanzas durante estos últimos 4 años.

Al increíble equipo de trabajo del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínic de Barcelona, por su calidad humana, por todos los momentos vividos y todo lo aprendido.

A **Perissinotti, Pilar, Andrés, Nuria e Ilde**, por que junto a ustedes pase momentos muy felices y aprendí el verdadero significado del compañerismo.

A los miembros del equipo de endocarditis del Hospital Clínic de Barcelona, y en especial a los **Dres. Jose Maria Miro y Juan Manuel Pericas**, por su apoyo y colaboración en la realización de este proyecto.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Infecciones cardiovasculares.....	1
1.1 Endocarditis infecciosa.....	1
1.2 Endocarditis sobre válvulas protésicas.....	3
1.3 Infección de dispositivos de electroestimulación cardiaca.....	4
2. Complicaciones.....	6
2.1 Complicaciones cardiacas.....	7
2.1.1 Insuficiencia cardiaca.....	7
2.1.2 Extensión perivalvular.....	9
2.1.3 Miocarditis y pericarditis.....	9
2.1.4 Trastornos del ritmo y de la conducción cardiaca.....	10
2.2 Complicaciones extracardiacas.....	10
2.2.1 Embolias sistémicas.....	10
2.2.2 Complicaciones neurológicas.....	11
2.2.3 Complicaciones musculoesqueléticas.....	12
2.2.4 Aneurismas micóticos.....	13
2.2.5 Complicaciones esplénicas.....	13
2.2.6 Manifestaciones cutáneas y oftalmológicas.....	13
2.2.7 Complicaciones renales.....	14

3. Diagnóstico.....	15
3.1 Criterios diagnósticos.....	15
3.2 Pruebas de laboratorio.....	18
3.3 Diagnóstico microbiológico.....	18
3.4 Imágenes diagnósticas.....	19
3.4.1 Ecocardiografía.....	19
3.4.2 Tomografía computarizada multicorte.....	22
3.4.3 Resonancia Magnética.....	24
3.4.4 PET/TC con 18F-FDG.....	25
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	31
OBJETIVOS.....	31
INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS.....	32
1. Precisión diagnóstica de la PET/TC con 18F-FDG en la endocarditis infecciosa y en la infección de dispositivos implantables de electroestimulación cardíaca: un estudio de corte transversal.....	32
2. Comparación prospectiva de la PET/TC con 18F-FDG de cuerpo entero y la RM de columna vertebral en el diagnóstico de la espondilodiscitis hematógena.....	41
DISCUSIÓN.....	54
CONCLUSIONES.....	66
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68

LISTADO DE ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

¹⁸F-FDG	2-[¹⁸ F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa
DEC	Dispositivos de electroestimulación cardiaca
EI	Endocarditis infecciosa
ETE	Ecografía transesofágica
ETT	Ecografía transtorácica
EVN	Endocarditis sobre válvulas nativas
EVP	Endocarditis sobre válvulas protésicas
⁶⁷Ga	Galio 67
HMPAO	Hexametil-propilenamino-oxima
IC	Insuficiencia cardiaca
ICV	Infecciones cardiovasculares
MBq	<i>Megabecquerel</i>
mSv	<i>Milisieverts</i>
PCR	Proteína C reactiva
PET/TC	Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada
RM	Resonancia magnética
SPECT/TC	Tomografía por emisión de fotón único/tomografía computarizada
SUV	<i>Standardized uptake value</i>
SUVmax	<i>Maximum standardized uptake value</i>
TAVI	Implante valvular aórtico transcatóter
TCMC	Tomografía computarizada multicorte
^{99m}Tc	Tecnecio 99 metaestable
UI	Unidades internacionales
VN	Válvulas nativas
VP	Válvulas protésicas
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VSG	Velocidad de sedimentación globular

Introducción

1. Infecciones cardiovasculares

Las infecciones cardiovasculares (ICV) son entidades de difícil manejo que presentan un alto riesgo de mortalidad y de complicaciones severas¹. Dentro de estas complicaciones, el diagnóstico temprano de posibles embolias sépticas hematógenas es un reto en la práctica clínica diaria y resulta crucial para el correcto manejo de estos pacientes². Los hemocultivos y los hallazgos del ecocardiograma continúan siendo los pilares en la sospecha y en el diagnóstico inicial. Sin embargo, el rendimiento de las pruebas diagnósticas actuales no es óptimo³, persistiendo un alto porcentaje de pacientes sin un diagnóstico de confirmación que asegure el tratamiento más eficaz posible. Las dificultades radican en la interpretación de los estudios microbiológicos y ecocardiográficos, principalmente en los pacientes portadores de válvulas protésicas (VP) y dispositivos de electroestimulación cardiaca (DEC)⁴.

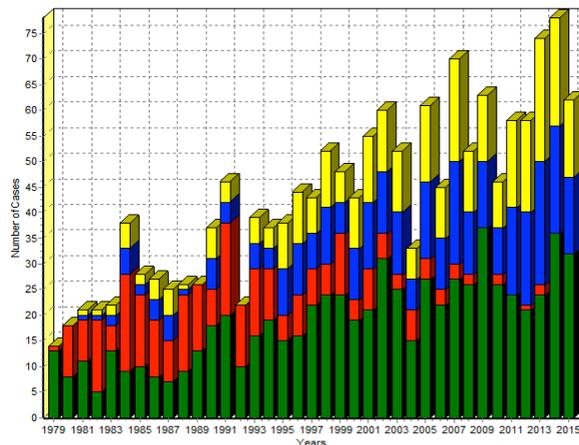
1.1. Endocarditis infecciosa

La endocarditis se define como una inflamación de la superficie endocárdica del corazón, que engloba las válvulas cardiacas, el endocardio mural, o el endocardio que cubre las VP, y los componentes intracardiacos de los DEC como marcapasos y desfibriladores. En la mayoría de los casos, la inflamación está relacionada a una infección bacteriana o fúngica, y raramente se relaciona a trastornos inmunológicos o a procesos neoplásicos (endocarditis marántica)⁵.

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad con una notable morbimortalidad^{1,2,6}. Presenta una incidencia anual de 3-10 casos por cada 100000 habitantes (**figura 1**), la cual no ha disminuido a pesar de las múltiples estrategias de prevención⁷⁻⁹. La tasa de mortalidad sigue siendo elevada durante el primer año tras el diagnóstico (20-30%), pese a los avances en las estrategias diagnósticas y terapéuticas¹⁰.

Figura1. Distribución anual de casos de EI en el Hospital Clínic de Barcelona desde 1979.

- + Válvulas nativas
- + VP
- + DEC
- + Usuarios de drogas por vía parenteral



Se han observado importantes cambios en el perfil epidemiológico de la EI en las últimas décadas. La presentación clásica de la EI en pacientes varones jóvenes con valvulopatía reumática ha cambiado en la actualidad. La prevalencia de la cardiopatía reumática ha disminuido en los países del primer mundo, debido en gran parte a las mejoras de los estándares de calidad en salud y a la disponibilidad de antibióticos antiestreptocócicos para el tratamiento de la faringitis¹¹. En la actualidad, las enfermedades valvulares degenerativas han dado lugar a un aumento en la edad promedio de los pacientes con EI, pasando de una media de 40 años en la década de los ochenta, a una media de 70 años en la última década¹², así como a una amplia variedad de comorbilidades asociadas.

Los cambios epidemiológicos de la EI son reflejo de los avances médicos. La EI asociada a cuidados sanitarios (nosocomiales o no nosocomiales), representa del 25-30% de los casos en los estudios de cohortes contemporáneos^{9,13}. El uso prolongado de catéteres intravenosos, el aumento significativo de procedimientos invasivos (implantación de VP, prótesis vasculares y DEC), y otras condiciones coexistentes como la diabetes y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, han dado como resultado un aumento en la tasa de bacteriemias estafilocócicas, agente patógeno agresivo precursor de la EI¹⁴⁻¹⁶.

La naturaleza cambiante de la EI y las múltiples posibilidades de presentación y curso de la enfermedad, la han convertido en una entidad con un alto nivel de complejidad en la práctica clínica. Por este motivo, estos pacientes necesitan un diagnóstico preciso y una rápida actuación por un grupo interdisciplinario de especialistas (grupo de EI) que incluya cardiólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, cirujanos cardiovasculares, microbiólogos, neurólogos, neurocirujanos y especialistas en imagen diagnóstica, entre otros¹⁷.

1.2 Endocarditis sobre válvulas protésicas

La EI sobre válvula protésica (EVP) es la forma más severa de EI y ocurre en el 1-6% de los pacientes portadores de prótesis, con una incidencia de 0.3-1.2% pacientes/año¹⁸. La EVP representa el 10-30% de todos los casos de EI¹⁹ y afecta por igual a ambos tipos de prótesis (biológicas y mecánicas)^{20,21} (figura 2).

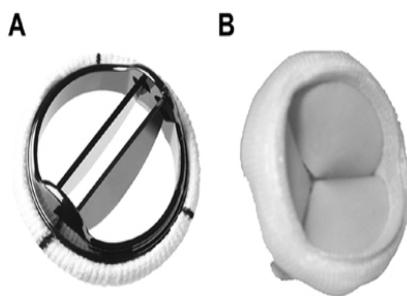


Figura 2. Ejemplo de válvulas protésicas.

- A. Prótesis mecánica Saint Jude (St. Jude medical, Inc, St. Paul Minn).
- B. Prótesis biológica Carpentier Edwards (Edwards lifesciences).

La EVP precoz es aquella que ocurre en el primer año tras la cirugía, y la EVP tardía es la que aparece después del primer año²². Además del tiempo de presentación, la diferencia más importante entre ambos grupos radica en el perfil microbiológico; la primera principalmente se presenta en los dos primeros meses posteriores a la cirugía y es causada predominantemente por *Estafilococo coagulasa-negativos* y *Estafilococo aureus*²³, mientras que en la EVP tardía los microorganismos implicados son similares a los encontrados en las EI sobre válvulas nativas (EVN), principalmente *Estafilococo*, *Streptococo* del grupo *viridans* y *Enterococo*²².

La presentación clínica en la EVP es a menudo atípica y sin hallazgos relevantes de las técnicas de imagen, lo que conlleva una baja capacidad diagnóstica según los criterios diagnósticos actuales (criterios de Duke modificados)²³. Complicaciones como la formación de abscesos y la dehiscencia de las válvulas pueden presentarse hasta en el 60% de los pacientes, siendo necesaria la cirugía que es técnicamente compleja, de alto riesgo y con tasas de EVP recurrentes que van del 6-15%²⁴. Recientemente, se han reportado casos de infección posterior al implante valvular aórtico transcáteter (TAVI) (**Figura 3**), que debe ser manejado de la misma manera que el resto de las EVP^{25,26}.

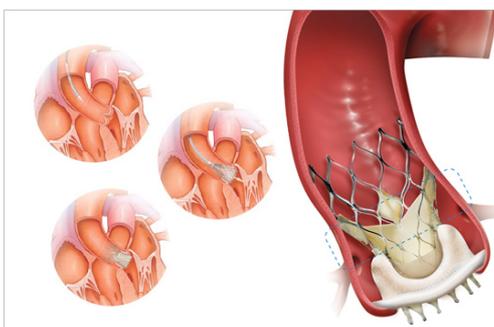


Figura 3. Implante valvular aórtico transcáteter (TAVI).

La mortalidad de la EVP es elevada, principalmente en la infección por *Estafilococo aureus*, cuyas cifras de mortalidad en el primer año ascienden a casi el 50%^{27,28}. La EVP continua asociada a dificultades en el diagnóstico, a una óptima determinación de la estrategia terapéutica y, por consiguiente, a un mal pronóstico de los pacientes.

1.3 Infección de dispositivos de electroestimulación cardiaca

Los DEC fueron introducidos en la práctica clínica en los años sesenta. Desde entonces, su uso ha venido en aumento a nivel mundial y actualmente se incluyen en este grupo los desfibriladores automáticos implantables, los dispositivos de resincronización cardiaca y los marcapasos (**Figura 4**)²⁹.

La infección del DEC es una entidad grave, asociada a una alta tasa de mortalidad³⁰. La implementación de los DEC progresivamente en aumento, junto con la implantación a pacientes de mayor edad con más comorbilidades asociadas, ha hecho que aumente de forma paralela la infección y una mayor frecuencia de EI asociada³¹. La incidencia global de EI sobre los DEC oscila entre el 0,3 y el 7%^{31,32}.



Figura 4. Marcapasos con sus diferentes componentes, generador y cables (Revo MRI, Medtronic).

Los factores de riesgo asociados a la infección de los DEC son la insuficiencia renal, el uso de corticoides, el fallo cardíaco congestivo, hematomas en formación, la diabetes mellitus, el uso de anticoagulantes, la existencia de fiebre en las 24 horas previas a la implantación y la ausencia de profilaxis antibiótica. Adicionalmente, las características propias del procedimiento quirúrgico y las revisiones periódicas de los DEC, pueden jugar un papel importante en la aparición de infección³³⁻³⁸.

Se debe distinguir entre la infección local de los DEC y la EI asociada a los DEC. La infección local se define como la infección limitada al bolsillo del generador y se sospecha clínicamente por la presencia de signos locales como inflamación, eritema, calor, dehiscencia y drenaje purulento (**Figura 5**). La EI relacionada a DEC es, por definición, la infección de la porción intracardiaca del cable, que puede permanecer circunscrita al cable o extenderse a las válvulas cardíacas, el endocardio mural o la vena cava superior²⁹.



Figura 5. Signos de infección local en un paciente con un desfibrilador automático implantable.

Los microorganismos detectados con mayor frecuencia (60-80%) son *Estafilococos*, siendo los más frecuentes los *Estafilococos coagulasa-negativos*^{39,40}.

Con excepción de las infecciones locales superficiales, el tratamiento de estos pacientes requiere antibioticoterapia prolongada y la retirada de todo el DEC (percutánea o quirúrgica), lo que disminuye significativamente la mortalidad a un año⁴¹. Las estrategias diagnósticas y terapéuticas, así como la determinación del tiempo de reimplantación de los DEC en estos pacientes es particularmente difícil⁴².

2. Complicaciones

La EI se asocia a una alto porcentaje de complicaciones. Las probabilidad de presentar complicaciones dependen de varios factores, que incluyen principalmente el patógeno infectante, la duración de la enfermedad antes del inicio de la terapia, el tipo de lesión valvular y las comorbilidades subyacentes. Las complicaciones pueden presentarse antes, durante o después de implementar el tratamiento específico¹.

La EI puede presentar complicaciones cardiacas, neurológicas, renales y musculoesqueléticas, así como complicaciones relacionadas a infecciones sistémicas como embolias, metástasis sépticas y aneurismas micóticos.

La verdadera incidencia de complicaciones es difícil de evaluar ya que las series de casos suelen ser retrospectivas. La infección debida al *Estafilococo aureus*, está relacionada a un mayor número de complicaciones en comparación con el resto de patógenos⁴³. En una revisión donde se incluyeron 223 casos de EI encontraron una complicación en el 57% de pacientes, dos complicaciones en el 26%, tres o más en el 8% de los pacientes y en un 6% tenían seis o más complicaciones⁴⁴.

Casi la mitad de los pacientes con EI que presentan complicaciones severas van a requerir un tratamiento quirúrgico; las principales razones incluyen evitar la progresión a fallo cardiaco, daños estructurales irreversibles debido a infecciones severas y prevenir la aparición de embolias sistémicas^{45,46}.

Se han dividido las complicaciones en dos grandes grupos para un mejor análisis y comprensión.

2.1 Complicaciones cardiacas

Las complicaciones cardiacas son las complicaciones más frecuentes de la EI, ocurren hasta en el 50% de los pacientes y representan una de las principales causas de muerte y de indicación de cirugía urgente en las fases activas de la infección^{47,48}.

2.1.1 Insuficiencia cardiaca

La Insuficiencia cardiaca (IC) es la complicación más frecuente de la EI y, a su vez, representa la indicación más común de cirugía urgente⁴⁶ (**Tabla 1**). Se evidencia en el 42-60% de los casos de EVN⁴⁹.

**Tabla 1. Indicaciones y tiempos de cirugía en EI sobre válvulas izquierdas.
(Tomado de las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2015⁴⁸)**

Indications for surgery	Timing ^a	Class ^b	Level ^c	Ref. ^d
1. Heart failure				
Aortic or mitral NVE or PVE with severe acute regurgitation, obstruction or fistula causing refractory pulmonary oedema or cardiogenic shock	Emergency	I	B	111,115, 213,216
Aortic or mitral NVE or PVE with severe regurgitation or obstruction causing symptoms of HF or echocardiographic signs of poor haemodynamic tolerance	Urgent	I	B	37,115, 209,216, 220,221
2. Uncontrolled infection				
Locally uncontrolled infection (abscess, false aneurysm, fistula, enlarging vegetation)	Urgent	I	B	37,209, 216
Infection caused by fungi or multiresistant organisms	Urgent/ elective	I	C	
Persisting positive blood cultures despite appropriate antibiotic therapy and adequate control of septic metastatic foci	Urgent	IIa	B	123
PVE caused by staphylococci or non-HACEK gram-negative bacteria	Urgent/ elective	IIa	C	
3. Prevention of embolism				
Aortic or mitral NVE or PVE with persistent vegetations >10 mm after one or more embolic episode despite appropriate antibiotic therapy	Urgent	I	B	9,58,72, 113,222
Aortic or mitral NVE with vegetations >10 mm, associated with severe valve stenosis or regurgitation, and low operative risk	Urgent	IIa	B	9
Aortic or mitral NVE or PVE with isolated very large vegetations (>30 mm)	Urgent	IIa	B	113
Aortic or mitral NVE or PVE with isolated large vegetations (>15 mm) and no other indication for surgery ^e	Urgent	IIb	C	

HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ophrophilus*, *Haemophilus parrophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* and *Kingella denitrificans*; HF = heart failure; IE = infective endocarditis; NVE = native valve endocarditis; PVE = prosthetic valve endocarditis.
^aEmergency surgery: surgery performed within 24 h; urgent surgery: within a few days; elective surgery: after at least 1–2 weeks of antibiotic therapy.
^bClass of recommendation.
^cLevel of evidence.
^dReference(s) supporting recommendations.
^eSurgery may be preferred if a procedure preserving the native valve is feasible.

La principal causa de IC en los pacientes con EI es la insuficiencia valvular, resultado del daño directo de la válvula debido a la infección. También puede deberse a fístulas intracardiacas y más raramente a una obstrucción valvular⁵⁰. La correlación entre IC y mortalidad depende de diferentes factores como: el agente patógeno (la infección por *Estafilococo aureus* aumenta la probabilidad de IC), la válvula afectada (es más común su presentación cuando la infección afecta la válvula aórtica que cuando afecta la válvula mitral) y por el tipo de indicación quirúrgica (reparación vs remplazo de la válvula)⁵¹.

La IC puede presentarse clínicamente con disnea, edema pulmonar y shock cardiogénico^{49,52}. El grado de IC (moderada a severa) es el predictor de mortalidad intra-hospitalaria más importante a 6 meses y 1 año^{49,53}.

2.1.2 Extensión perivalvular

La extensión perivalvular de la infección es la principal causa de infección no controlada y se asocia a un mal pronóstico y a una alta probabilidad de indicación quirúrgica urgente en la EI⁴⁸. En este grupo se incluyen los abscesos perivalvulares, las fístulas y los pseudoaneurismas^{54,55}.

La incidencia de abscesos perivalvulares en los pacientes con EI es del 30-40%⁵⁶⁻⁵⁹, siendo más frecuentes en EI sobre válvula aórtica (10-40% en EVN)⁶⁰ y su frecuencia en las EVP es del 56-100%^{48,61}.

Los abscesos perivalvulares pueden extenderse a los tejidos de conducción cardiaca adyacentes y generar bloqueos. Además, se relacionan a un aumento significativo de embolias sistémicas y de mortalidad^{57,59}. Los abscesos perivalvulares deben sospecharse ante la presencia de trastornos de la conducción cardiaca en el electrocardiograma y/o bacteriemia persistente o fiebre a pesar del tratamiento antibiótico adecuado⁶².

Las fístulas y los pseudoaneurismas, son complicaciones graves de la EI, frecuentemente asociadas a daños valvulares y perivalvulares severos⁶²⁻⁶⁴. La incidencia de las fístulas en los pacientes con EI es del 1,6%, siendo el *Estafilococo aureus* el patógeno más comúnmente asociado (41%)⁵⁴.

2.1.3 Miocarditis y pericarditis

Como sus nombres indican, la miocarditis y la pericarditis son procesos inflamatorios que afectan el músculo cardiaco y la membrana externa del corazón. La miocarditis puede llegar a desarrollar IC en el paciente con EI y está normalmente relacionada con la formación de abscesos perivalvulares y a una reacción inmunológica. Las arritmias ventriculares pueden ser secundarias a la afectación miocárdica y son indicativas de un peor pronóstico de los pacientes. La mejor forma de evaluar el compromiso miocárdico de la EI es con el uso de la ecocardiografía y la resonancia magnética (RM).

La respuesta inflamatoria, la IC, las complicaciones perivalvulares y la infección en si, pueden causar derrame pericárdico, que es un signo de mayor gravedad en los pacientes con EI. Raramente, la afectación pericárdica puede deberse a la ruptura de un aneurisma o a la presencia de una fístula, con dramáticas consecuencias. La pericarditis purulenta es rara y necesita de drenaje quirúrgico urgente^{65,66}.

2.1.4 Trastornos del ritmo y de la conducción cardiaca

Los trastornos del ritmo y de la conducción cardiaca son complicaciones infrecuentes de la EI, que se encuentran presentes entre el 1%-15% de los casos. Sin embargo, están asociadas a un peor pronóstico y a una mayor mortalidad⁶⁷. Se relacionan principalmente con complicaciones perivalvulares, fundamentalmente con aparición de un bloqueo aurículo-ventricular (grado I-II y III) por destrucción del anillo aórtico, cerca del cual transcurre el haz de His.

La aparición de taquiarritmias pueden ser el resultado de isquemias coronarias, secundarias a pequeñas embolizaciones de fragmentos de vegetación. La fibrilación auricular puede ser preexistente o ser una complicación de la EI, asociándose a un peor pronóstico, debido en parte al mayor riesgo que tienen los pacientes de desarrollar fallo cardiaco y embolias sistémicas⁶⁸.

2.2 Complicaciones extracardiacas

En este grupo se incluyen diversos tipos de complicaciones y manifestaciones de difícil diagnóstico (clínica silente), principalmente relacionadas con la presencia de embolias sistémicas hematógenas.

2.2.1 Embolias sistémicas

La embolia sistémica es una complicación frecuente y potencialmente mortal, relacionada con la migración de vegetaciones cardiacas a la circulación sanguínea. La mayoría de embolias sistémicas pueden ser totalmente silentes y encontrarse presentes en el 20-50% de los pacientes⁴⁸.

Las embolias sistémicas pueden ocurrir en cualquier momento de la evolución de la EI (principalmente antes del inicio de las manifestaciones clínicas). Por otra parte, el riesgo de nuevos eventos embólicos disminuye tras dos semanas de tratamiento antibiótico (6-21%)⁶⁹.

El cerebro, el bazo y la columna vertebral son las principales localizaciones embólicas en las EI izquierdas, mientras que el pulmón es lugar más habitual en embolizaciones de las EI derechas. Es importante recalcar que los pacientes con EI derecha pueden tener una embolia sistémica cuando presentan *foramen oval permeable*⁷⁰.

Los factores de riesgo para la embolización incluyen la presencia de vegetaciones en EI izquierdas, el tamaño de la vegetación (> 1 cm), el agente patógeno (más frecuentes en infecciones por *Estafilococo aureus* y hongos), la presencia de anticuerpos antifosfolípido, la edad, la diabetes, fibrilación auricular y presencia de eventos embólicos antes del inicio de antibióticos⁶⁸.

La detección precoz de la embolia sistémica hematógena, tiene un impacto directo en la duración del tratamiento antibiótico y en la conducta médico-quirúrgica, así como en el pronóstico favorable y en la disminución significativa de la tasa de recidiva de EI⁷¹.

2.2.2 Complicaciones neurológicas

Las complicaciones cerebrovasculares sintomáticas de la EI pueden ocurrir hasta en el 30% de los pacientes, consecuencia principalmente de embolismos por vegetaciones cardiacas⁷². Además, en el 35-60% de los pacientes con EI pueden ocurrir complicaciones cerebrovasculares asintomáticas⁷³.

Los factores de riesgo relacionados con la embolia cerebral incluyen el agente patógeno (más frecuente en infecciones por *Estafilococo aureus*), el tamaño de la vegetación y el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico⁷⁴.

La presentación clínica es variable y puede incluir varios síntomas o signos en el mismo paciente, siendo los accidentes cerebrovasculares isquémicos los más comúnmente diagnosticados. Otros eventos como los accidentes isquémicos transitorios, los abscesos cerebrales, aneurismas micóticos, las meningitis, las encefalopatías, las meningoencefalitis y las hemorragias intracraneales o subaracnoideas, son menos frecuentes⁷⁵.

Las complicaciones neurológicas están asociadas a una elevada mortalidad y a secuelas, particularmente en los pacientes que presentan accidentes cerebrovasculares⁷².

2.2.3 Complicaciones musculoesqueléticas

Dentro de las complicaciones musculoesqueléticas se incluyen la espondilodiscitis y la artritis séptica. La aparición de artritis séptica aguda (mono o poliarticular), puede ser la primera manifestación clínica en un escaso porcentaje de pacientes con EI. Particularmente, debe sospecharse en aquellos casos donde crezcan patógenos relacionados a EI (*Estafilococos* y *Streptococos*) en el aspirado articular.

Síntomas musculoesqueléticos tales como mialgias, artralgiyas y dolor de espalda son frecuentes en los pacientes con EI. El dolor de espalda se encuentra presente en el 13% de los pacientes con EI y es el síntoma más frecuente en los pacientes con espondilodiscitis^{76,77}. La espondilodiscitis tiene una tasa de prevalencia de hasta un 19% en los pacientes con EI⁷⁷. La EI puede complicarse con una espondilodiscitis o ser complicación de la misma en un alto porcentaje, tanto es así, que la tasa de prevalencia de EI en los pacientes con diagnóstico inicial de espondilodiscitis es de hasta un 27%⁷⁸, evidenciando la asociación existente (principalmente en pacientes con bacteriemia por *Estafilococo* y *Streptococo*)⁷⁹.

En todo paciente con diagnóstico inicial de espondilodiscitis y artritis séptica, con factores cardiacos predisponentes para EI debería indicarse un estudio ecocardiográfico.

2.2.4 Aneurismas micóticos

El aneurisma micótico es consecuencia de un embolismo séptico en los *vasa vasorum* del lumen arterial, con la consiguiente infección de la pared vascular. Los aneurismas micóticos son de pared delgada y friable, con una alta tendencia a la ruptura y a la hemorragia.

La localización intracraneal es la más frecuente (2-4%), sobre todo en la bifurcación de la arteria cerebral media, siendo asintomáticos en la mayoría de los casos⁸⁰. La detección temprana y tratamiento precoz son esenciales debido a la alta morbi-mortalidad secundaria a la rotura del aneurisma. A todo paciente con EI y sintomatología neurológica debe realizarse de forma sistemática un estudio de imagen diagnóstico (TC y/o RM), para descartar la presencia de un aneurisma micótico⁸¹.

2.2.5 Complicaciones esplénicas

Las complicaciones esplénicas (infartos y abscesos) se relacionan con la presencia de embolias sépticas. Los infartos esplénicos son comunes y frecuentemente asintomáticos, los abscesos esplénicos se presentan en el 5% de los pacientes y deben sospecharse ante la presencia de fiebre persistente/recurrente, dolor abdominal o bacteriemia⁸².

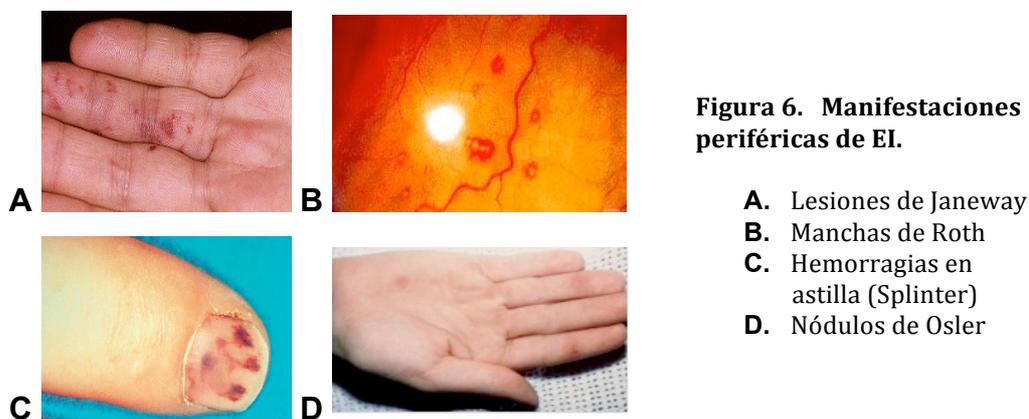
El tratamiento de las complicaciones esplénicas consiste en una pauta de antibióticos adecuada. La esplenectomía puede ser considerada en la rotura esplénica o ante la presencia de abscesos de gran tamaño que no responden a los antibióticos, y se debe realizar antes de la cirugía valvular para evitar el riesgo de infección posterior de la VP. El drenaje percutáneo de los abscesos es una alternativa de tratamiento en aquellos pacientes con un alto riesgo quirúrgico⁸³.

2.2.6 Manifestaciones cutáneas y oftalmológicas

Las manifestaciones cutáneas y oftalmológicas (**Figura 6**) se asocian con fenómenos vasculares inmunológicos y embolias sépticas, aunque su

incidencia ha disminuido significativamente en la era antibiótica actual.

Las principales lesiones son los nódulos de Osler, induraciones eritematosas dolorosas de pequeño tamaño y coloración rojiza, que habitualmente aparecen en los pulpejos de los dedos, y las lesiones de Janeway, máculas hemorrágicas de tamaño variable y de forma irregular, no dolorosas, que suelen aparecer en palmas de las manos y plantas de los pies. Menos comunes son las hemorragias subungueales en astilla (de su nombre en inglés “Splinter hemorrhages”) y las hemorragias retineales o manchas de Roth⁸⁴.



2.2.7 Complicaciones renales

Las complicaciones renales de la EI incluyen infartos y abscesos renales (relacionados a embolias sépticas), glomerulonefritis (debido al depósito de inmunoglobulinas y complemento en la membrana glomerular) y nefritis intersticiales agudas inducidas por medicamentos.

El fallo renal agudo se presenta entre el 6-30% de los pacientes con EI y está asociado a peor pronóstico⁸⁵, las causas son multifactoriales y secundarias principalmente a nefrotoxicidad por antibióticos (fundamentalmente aminoglucósidos y vancomicina), nefropatía por contrastes yodados (utilizados en estudios de imagen) y a hipoperfusión por disfunción hemodinámica (en pacientes con IC o sepsis severa)⁸⁶.

3. Diagnóstico

La EI es una entidad que puede presentarse con manifestaciones clínicas diversas e inespecíficas. La historia clínica de la enfermedad es muy variable y depende del microorganismo patógeno, la presencia o ausencia de enfermedad cardíaca preexistente, las comorbilidades asociadas y la existencia o no de dispositivos cardíacos (VP o DEC), lo que convierte su diagnóstico rápido y preciso en un reto de la práctica clínica.

Los principales signos clínicos de la EI son la fiebre (90% de los casos) y la presencia de soplos cardíacos (85% de los casos). La esplenomegalia y las manifestaciones cutáneas son signos clínicos que apoyan el diagnóstico^{87,88}. Los signos clásicos como los nódulos de Osler, las lesiones de Janeway y las manchas de Roth son cada vez menos comunes. En la actualidad, complicaciones como la IC, los accidentes cerebrovasculares y las metástasis sépticas (p.ej. espondilodiscitis y abscesos periféricos) son mucho más comunes.

En general, la sensibilidad y la especificidad de cualquier signo clínico es baja, y el diagnóstico de la EI no debe excluirse únicamente en base a los hallazgos del examen clínico.

3.1 Criterios diagnósticos

Los primeros criterios diagnósticos de la EI fueron establecidos en el año de 1982 por Von Reyn y cols.⁸⁹, los cuales fueron sustituidos por los Criterios de Duke, publicados en el año de 1994 por Durack y cols.⁹⁰. Finalmente, estos últimos criterios fueron modificados en el año 2000 por Li y cols.⁹¹ (Criterios de Duke modificados) (**Tabla 2**), siendo los criterios recomendados en la actualidad.

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de Duke modificados en la EI.
(Adaptado de Li y cols.⁹¹)**

Criterios mayores
1. Hemocultivos positivos para endocarditis infecciosa:
a) Microorganismos típicos de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados: -Estreptococos del grupo <i>viridans</i> , <i>S. bovis</i> , grupo HACEK, <i>S. aureus</i> , o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario.
b) Hemocultivos persistentemente positivos por microorganismos típicos de endocarditis: -Dos o más hemocultivos positivos separados por un periodo de más de 12 horas. -Tres de tres o la mayoría de cuatro o más hemocultivos positivos con una diferencia de una hora o más entre el primero y el último.
c) Un único hemocultivo positivo para <i>C. burnetii</i> o un título de anticuerpos IgG antifase I $\geq 1:800$.
2. Evidencia de afectación endocárdica:
a) Ecocardiografía positiva (ETE recomendado en pacientes con válvula protésica, complicaciones perianulares y en pacientes con criterios de endocarditis posible o definitiva; ETT como primera prueba en otros pacientes): -Vegetación en la válvula, en las estructuras adyacentes o en las áreas de choque del chorro de regurgitación valvular. -Vegetación donde haya material implantado en ausencia de otra explicación anatómica. -Absceso. -Nueva dehiscencia parcial de una válvula protésica.
b) Nueva regurgitación valvular (incremento o cambio en un soplo preexistente no es suficiente).
Criterios menores
1. Predisposición: una cardiopatía predisponente o ser adicto a drogas por vía parenteral.
2. Fiebre ≥ 38 °C.
3. Fenómenos vasculares: émbolos en arterias mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway.
4. Fenómenos inmunitarios (glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide).
5. Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos que no cumplen los criterios mayores o evidencia serológica de infección por un microorganismo que puede producir EI.

ETT: Ecografía trastorácica; ETE: Ecografía transesofágica

El diagnóstico de la EI se basa en la integración de criterios clínicos, microbiológicos y de imagen. Los criterios de Duke modificados incluyen estos tres aspectos y definen los casos de sospecha de EI en 3 categorías basándose en la combinación de criterios mayores y menores⁹¹ (**Tabla 3**). Alternativamente, si se cuenta con una muestra de anatomía patológica (cirugía o autopsia), se puede realizar un diagnóstico histológico o por cultivo directo de vegetaciones o abscesos.

Tabla 3. Diagnóstico de EI según los criterios de Duke modificados. (Adaptado de Li y cols.⁹¹)

EI definitiva
Criterios patológicos. -Microorganismos demostrados en la vegetación por cultivo o histología, en un émbolo periférico o en un absceso intracardiaco. -Vegetación o absceso intracardiaco confirmados por histología.
Criterios clínicos: -2 criterios mayores. -1 criterio mayor y 3 menores. -5 criterios menores.
EI posible
Criterios clínicos: -1 criterio mayor y 1 criterio menor. -3 criterios menores.
EI descartada
Diagnóstico distinto que justifique los hallazgos.
Resolución de las manifestaciones clínicas con cuatro días o menos de tratamiento antibiótico.
Sin evidencia histológica de endocarditis infecciosa en cirugía o en autopsia tras cuatro días o menos de tratamiento antibiótico.
No reúne criterios de endocarditis posible.

Según estudios epidemiológicos, la sensibilidad de los criterios diagnósticos es aproximadamente de un 80% cuando se evalúan al final del seguimiento³. Sin embargo, los criterios de Duke modificados muestran una disminución significativa de su rendimiento diagnóstico, especialmente en el caso de EVP, EI sobre DEC y EI derechas, en donde deben ser usados sólo como una guía diagnóstica y no deben reemplazar el juicio clínico⁹².

3.2 Pruebas de laboratorio

En los pacientes que cursan con EI los resultados de laboratorio son típicamente inespecíficos. Puede presentarse un aumento de los marcadores de inflamación e infección (VSG, PCR, leucocitosis), anemia (normocítica, normocrómica), positividad en el factor reumatoideo y hematuria microscópica. Sin embargo, estos hallazgos carecen de especificidad, por lo que no son incluidos dentro de los criterios diagnósticos actuales y se usan únicamente para la estratificación del riesgo⁴⁸.

3.3 Diagnóstico microbiológico

La identificación del microorganismo patógeno es crucial en el diagnóstico y tratamiento específico de la EI. Para el diagnóstico se deben extraer de un acceso venoso periférico estéril, al menos 3 frascos de hemocultivos de 10 ml cada uno, con un intervalo de 30 minutos, para ser incubados en medios aerobios y anaerobios. Debe evitarse la toma de muestra a través del catéter central, por el riesgo de contaminación. Puesto que la bacteriemia en la EI es constante, se pueden extraer las muestras en cualquier momento, y no esperar a que la extracción coincida con los picos febriles. Si se toman las muestras antes del inicio de los antibióticos y se siguen todas estas recomendaciones, el patógeno es identificado hasta en el 90% de los casos (patógenos típicos como son los *Estafilococos*, *Streptococos* y *Enterococos*)^{93,94}.

La EI con hemocultivos negativos, hace referencia a aquellos casos donde no crece un microorganismo patógeno en las muestras habituales. La incidencia oscila entre el 10-30% de los casos y a menudo plantea dilemas diagnósticos y terapéuticos considerables. Las principales causas son el uso previo de antibióticos, las infecciones causadas por hongos y bacterias exigentes (bacterias intracelulares), y bacterias de lento crecimiento como las del grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella Kinage*)⁹⁵. Cuando los hemocultivos son negativos al 5º día, se deben realizar estudios serológicos sistemáticos en sangre para *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mycoplasma*

pneumonia, *Brucella spp.* y *Legionella pneumophila*, seguidos de estudios específicos de reacción en cadena de la polimerasa para *Tropheryma whipplei*, *Bartonella spp.* y hongos (*Candida spp.* y *Aspergillus spp.*)⁹⁶.

Cuando todos los estudios microbiológicos son negativos, debe considerarse el diagnóstico de endocarditis no infecciosa y realizar estudios de anticuerpos antinucleares y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anti-cardiolipina y anti B2-glicoproteína). En el caso de pacientes con VP biológicas de origen porcino, que tengan el resto de estudios negativos, se debe descartar una reacción alérgica de rechazo, realizando anticuerpos antiporcinos⁹⁷.

El estudio histológico de las muestras quirúrgicas o de los fragmentos embólicos, sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico de EI. Todas las muestras tomadas durante el curso quirúrgico deben ser recogidas en un recipiente estéril, sin fijador o medio de cultivo. Las muestras completas se deben enviar al laboratorio de microbiología para el diagnóstico y la óptima identificación de microorganismos. Existen nuevas técnicas que combinan la reacción en cadena de la polimerasa con la espectrometría de masas para la caracterización directa de bacterias en sangre periférica o en muestras quirúrgicas, con resultados alentadores^{98,99}.

3.4 Imágenes diagnósticas

3.4.1 Ecocardiografía

La ecocardiografía juega un papel importante en la evaluación de los pacientes con EI. Es útil tanto en el diagnóstico, como en la evaluación de la gravedad de la enfermedad, la predicción del riesgo embólico, la respuesta al tratamiento, el pronóstico a corto y largo plazo, y para el seguimiento de los pacientes^{48,100} (**Tabla 4**).

La ecocardiografía debe realizarse de forma precoz ante la sospecha de EI. La decisión de realizar inicialmente una ecocardiografía transtorácica (ETT) o una ecocardiografía transesofágica (ETE) depende del grado de sospecha clínica y las posibles dificultades técnicas, siendo normalmente usada la ETT para la valoración inicial de los pacientes de bajo riesgo.

Tabla 4. Recomendaciones para realizar una ecocardiografía en los pacientes con EI

Diagnóstico
ETT: técnica de elección inicial en la sospecha de EI.
ETE: técnica de elección si la sospecha es alta y la ETT es negativa.
Repetir ETE a los 7-10 días de la primera si ésta es negativa y persiste alta sospecha clínica.
ETE: en pacientes con ETT positiva para mejorar el diagnóstico de complicaciones perianulares, fundamentalmente en aquellos casos de microorganismos virulentos y válvula protésica.
Una ETT negativa en un paciente con sospecha clínica y baja probabilidad de endocarditis es suficiente para descartar el diagnóstico de EI.
Tratamiento médico y seguimiento
Se recomienda realizar una nueva ETE si se producen cambios clínicos significativos (infección persistente, embolia, nuevo bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca), principalmente para descartar la aparición de complicaciones perianulares.
También puede realizarse para observar la evolución de vegetaciones de gran tamaño.
Seguimiento al finalizar el tratamiento
Se recomienda realizar un ETT antes del alta en pacientes con EI tras finalizar el tratamiento antibiótico, hayan sido intervenidos o no.

La ETE debe realizarse en caso de una ETT negativa asociada a un alto grado de sospecha clínica, calidad subóptima (pacientes con obesidad y enfisema pulmonar), en pacientes portadores de VP y/o DEC y para descartar complicaciones locales en aquellos pacientes con ETT positiva¹⁰¹. En los casos con estudio ecocardiográfico inicialmente negativo, se debe repetir la ETT/ETE al cabo de 5-7 días si el nivel de sospecha clínica sigue siendo alto, o incluso antes, en el caso de bacteriemia por *Estafilococo aureus*¹⁰².

La presencia de vegetaciones, abscesos, pseudoaneurismas y una nueva dehiscencia en una válvula protésica, son considerados criterios mayores en el diagnóstico de la EI^{101,103} (**Figura 7**).

El rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía varía considerablemente dependiendo de la técnica empleada (ETT o ETE), el tipo de válvula afectada y de las características propias del paciente. La sensibilidad de la ETT en la detección de vegetaciones en las VN y en las VP es del 70% y del 50%, respectivamente. La ETE presenta mayor sensibilidad en ambos casos, 96% y 92%, respectivamente. También existen diferencias significativas en la detección de abscesos, donde la ETT tiene sensibilidades en torno al 50%, en comparación de un 90% para la ETE^{101,103}.

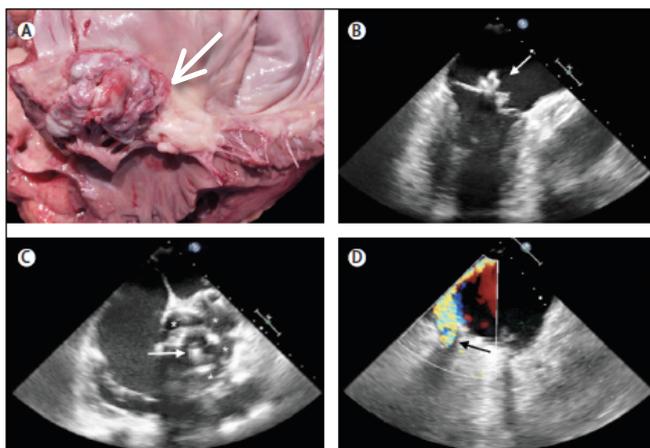


Figura 7. Hallazgos principales en el diagnóstico de EI. (Adaptado de Cahill y Prendergast¹⁰)

- A. Vegetación en una EI estafilocócica (flecha).
- B. ETE con una vegetación mitral (flecha).
- C. ETE con varios abscesos (*) alrededor de la válvula aórtica (flecha).
- D. Flujo de regurgitación mitral (flecha) en una dehiscencia de nueva aparición en una válvula mitral.

En los últimos 10 años se ha producido un gran desarrollo de la ecocardiografía tridimensional en tiempo real (Eco-3DTR)¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. El estudio es particularmente útil para la evaluación de abscesos perivalvulares, regurgitaciones periprotésicas, perforaciones valvulares y dehiscencias¹⁰⁷. Aunque en la práctica clínica es cada vez mas común la realización de la técnica junto a la ETE convencional, todavía en la actualidad debe considerarse como una técnica en fase de investigación.

Los resultados de la ecocardiografía pueden llegar a ser falsamente negativos hasta en el 15-30 % de los casos, principalmente en aquellos pacientes portadores de dispositivos cardiacos (VP-DEC), vegetaciones de pequeño tamaño (< 2-3 mm), fases precoces de la enfermedad y en EI derechas. En algunos casos pueden producirse falsos diagnósticos de EI, especialmente aquellos en los que es difícil diferenciar vegetaciones de trombos, roturas de cuerdas, enfermedades valvulares degenerativas o mixomatosas, lesiones reumatoideas y vegetaciones maránticas¹⁰³. Por lo tanto, los resultados de los estudios ecocardiográficos deben interpretarse con precaución, teniendo en cuenta la presentación clínica y la probabilidad que tenga el paciente de presentar una EI.

El diagnóstico por imagen de los pacientes con EI, ya no se limita a la ecocardiografía convencional, debe incluir otras técnicas de imagen anatómicas y funcionales que ayuden a mejorar el rendimiento diagnóstico según los criterios actuales, así como la detección de posibles complicaciones (cardiacas y extracardiacas).

3.4.2 Tomografía computarizada multicorte (TCMC)

Los recientes avances en la resolución temporal y espacial de los equipos de TCMC, permiten obtener imágenes cardiacas de alta resolución. En la actualidad, la principal aplicación de la TCMC es la evaluación de la enfermedad coronaria. Sin embargo, también se ha utilizado para la enfermedad valvular, como la estenosis aórtica y, más recientemente, en la EI¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Los riesgos potenciales de embolización de las vegetaciones y/o la posible descompensación hemodinámica durante la angiografía coronaria (cuando está indicada), han llevado a considerar la TCMC- arteriografía, como una técnica alternativa para algunos pacientes con EI¹¹¹.

En los pacientes con EVN y EVP, los resultados de la TCMC en la detección de anomalías valvulares, son comparables con los hallazgos intraoperatorios, sin evidencia de diferencias significativas con la ETE^{108,109}. La ETE es superior en la detección de pequeñas vegetaciones y de perforaciones valvulares. Sin embargo, el TCMC parece tener ventajas en aquellos pacientes con calcificaciones valvulares más extensas, en la evaluación de la afectación y extensión perivalvular de la enfermedad, tales como abscesos y pseudo-aneurismas (**Figura 8**) o en los casos de EVP, donde la sombra acústica puede disminuir la sensibilidad de la ETE.

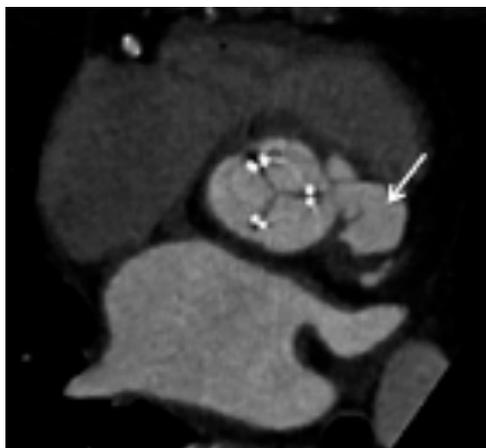


Figura 8. Tomografía cardíaca en corte axial con evidencia de un pseudo-aneurisma (flecha), en un paciente con EI sobre una VP aórtica. (Tomado de Thuny y cols.⁵)

La TCMC con contraste es útil en la identificación de embolias sistémicas (cerebrales, pulmonares e intra-abdominales) y en la detección de complicaciones vasculares periféricas (aneurismas micóticos y hemorragias)¹¹². Sin embargo, la técnica está limitada por el uso de contraste yodado en pacientes con afectación de la función renal, en pacientes con inestabilidad hemodinámica y aquellos con alergia al yodo. Son necesarias recomendaciones específicas para definir claramente las situaciones adecuadas en las que esta modalidad debería ser tomada en cuenta.

3.4.3 Resonancia magnética

Existe abundante literatura que demuestra que la RM puede identificar daños valvulares y perivalvulares en pacientes con EI. Sin embargo, la identificación de complicaciones cerebrales embólicas (clínicas y subclínicas), sigue siendo la principal indicación de esta técnica en los pacientes con EI¹¹³. El uso sistemático de la RM puede evidenciar lesiones cerebrales hasta en el 82% de los pacientes⁷³ (**Figura 9**). La RM también es capaz de identificar lesiones cerebrales subclínicas en el 30-40% de los pacientes¹¹⁴. Independientemente de los síntomas neurológicos, la mayoría de anomalías son lesiones isquémicas de pequeño tamaño (50-80%)¹¹⁵ y, en menor frecuencia, se presentan otras lesiones como hemorragias parenquimatosas o subaracnoideas, abscesos y aneurismas micóticos (<10%)^{73,115,116}.

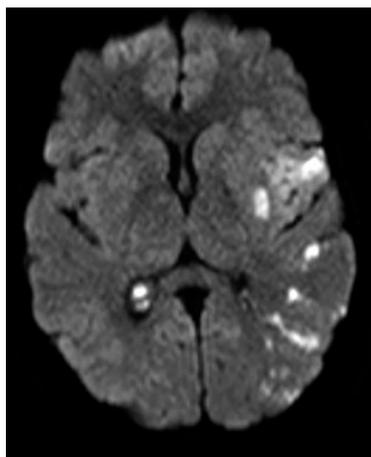


Figura 9. Corte axial de una RM en secuencia de difusión que muestra múltiples lesiones hiperintensas en territorio de la arteria cerebral media izquierda, relacionadas a embolismos sépticos en un paciente con EI.

La RM cerebral no tiene impacto en el diagnóstico de EI en los pacientes con síntomas neurológicos, puesto que ya tienen un criterio menor de Duke. Pese a que la detección de complicaciones cerebrales en la EI puede influir en las decisiones clínicas, no se recomienda de forma sistemática la realización de una RM cerebral¹¹⁷.

La RM es útil en la detección de complicaciones embólicas intra-abdominales (principalmente infartos y abscesos esplénicos). Otra complicación frecuente de la EI es la espondilodiscitis, en donde la RM es considerada actualmente como el patrón oro¹¹⁸ (**Figura 10**).



Figura 10. Corte sagital de una RM de columna en secuencia T2, con evidencia de una espondilodiscitis L5-S1 (flecha).

La RM presenta algunas limitaciones, como son la escasa disponibilidad en algunos centros, el tiempo que se emplea en la prueba y la interferencia de los campos magnéticos, que no permite su utilización en algunos pacientes con dispositivos cardiacos implantables.

3.4.4 Tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada (PET/TC) con 18F-Fluorodesoxiglucosa (18F-FDG).

La PET/TC con ^{18}F -FDG es una técnica híbrida de Medicina Nuclear con amplia aplicabilidad en el campo de la oncología, que ha probado en los últimos años su rendimiento diagnóstico en patologías inflamatorias e infecciosas¹¹⁹⁻¹²¹.

La FDG es un análogo no-fisiológico de la glucosa que sufre metabolismo por los mismos procesos fisiológicos, incluyendo la absorción por los transportadores de membrana celular (principalmente el transportador de glucosa-1, GLUT-1) y la transformación por la enzima glucolítica, hexoquinasa, en la FDG-6-fosfato, permaneciendo dentro de la célula (**Figura 10**). La utilidad de la PET/TC radica en la capacidad que tiene el radiotrazador (^{18}F -FDG) de incorporarse activamente en los leucocitos activados y en los macrófagos presentes en el foco de inflamación/infección^{119,122}.

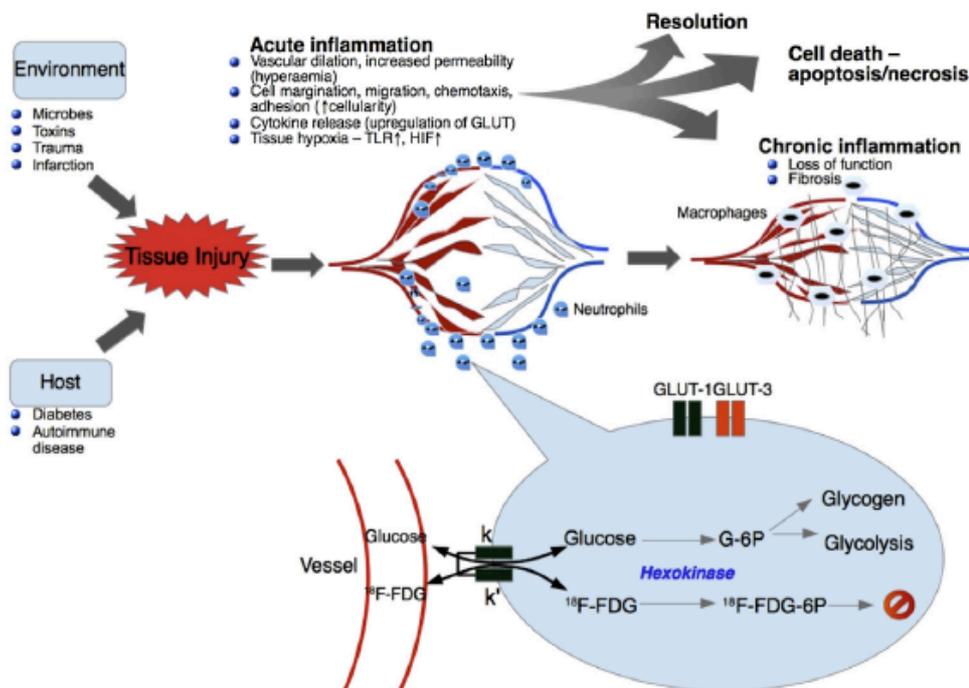


Figura 10. Metabolismo de la FDG dentro de la cascada inflamatoria.
(Tomado de Vaidyanathan y cols.¹²³)

Estudios recientes han mostrado resultados alentadores de la PET/TC en el diagnóstico de pacientes con ICV, principalmente en aquellos pacientes con sospecha de EI e infección de DEC¹²⁴⁻¹²⁶ (**Figura 11**).

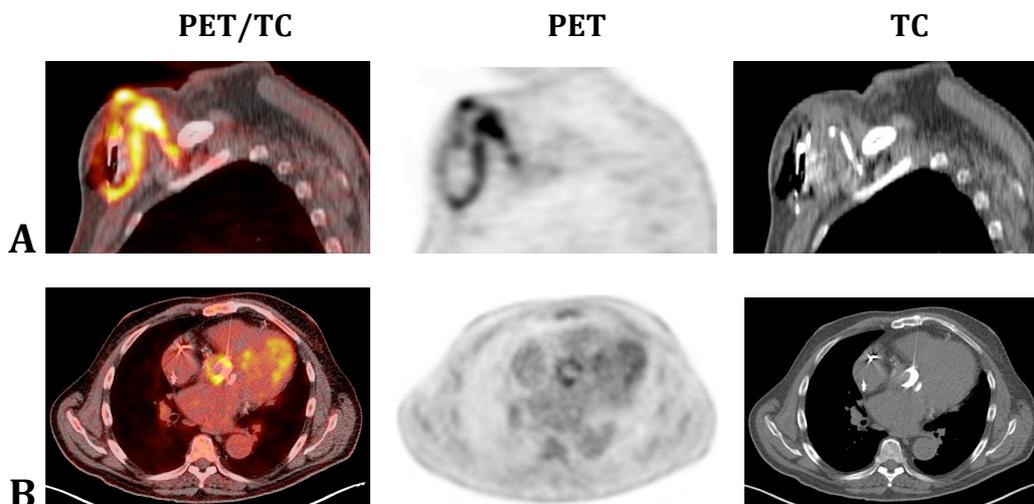


Figura 11. Paciente con sospecha de infección del bolsillo del generador de un marcapaso. El estudio PET/TC confirma el diagnóstico, también identifica compromiso del trayecto proximal del cable del marcapaso (A, corte sagital) y de la VP aórtica que portaba el paciente (B, corte axial).

Saby y cols.¹²⁴ determinaron el valor de la PET/TC en los pacientes con sospecha de EVP, proponiendo un nuevo algoritmo diagnóstico en este escenario (**Figura 12**). En una muestra de 71 pacientes identificaron que la sensibilidad y la especificidad de la PET/TC fueron, respectivamente, 73% y 80%. Curiosamente, evidenciaron que incluir la captación patológica de ¹⁸F-FDG en torno a la VP como un nuevo criterio diagnóstico mayor, aumentaba significativamente la sensibilidad de los criterios de Duke modificados en la admisión, del 70% al 97%, cuyo resultado fue debido a una significativa reducción en el número de EI consideradas como posibles.

El papel de la PET/TC también ha sido investigado en el diagnóstico de las infecciones sobre DEC. En un estudio que incluyó a 66 pacientes, Serrazin y cols.¹²⁵ identificaron mediante una escala visual cualitativa, valores de sensibilidad y especificidad del 89% y 86%, respectivamente. Por otra parte, los autores también demostraron la capacidad que tiene esta técnica para reconocer los cambios inflamatorios recientes postimplantación y el grado de infección en los bolsillos de los dispositivos (superficial o profunda), lo que modifica de forma significativa el tratamiento (extracción completa del dispositivo o tratamiento antibiótico).

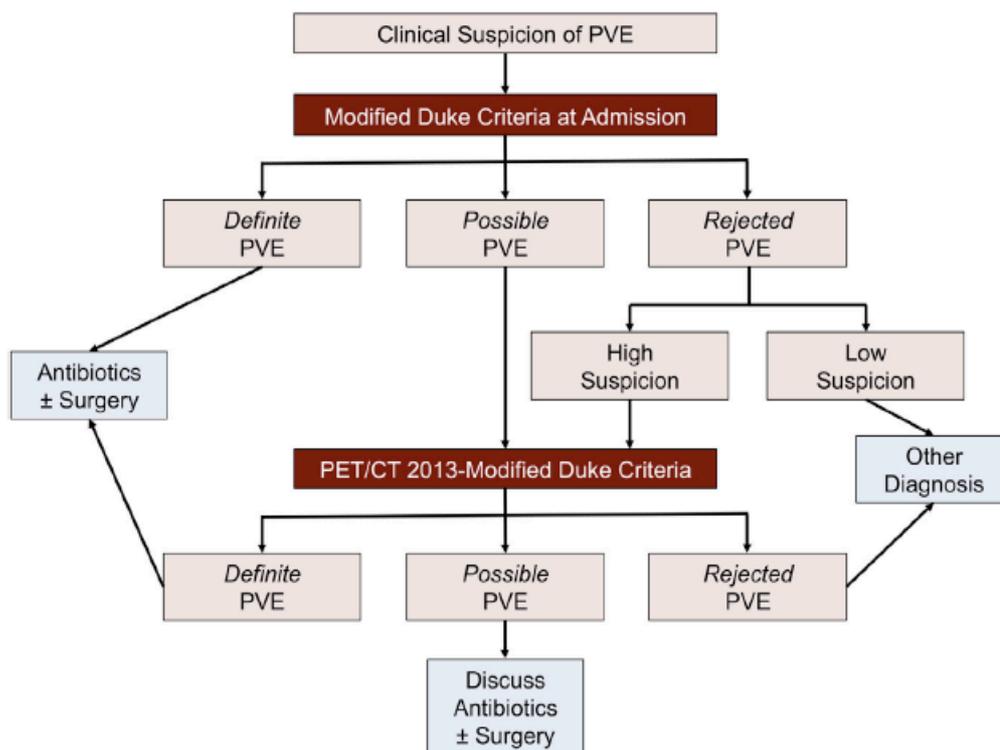


Figura 12. Algoritmo diagnóstico en la sospecha de EVP propuesto por Saby y cols.¹²⁴.

La PET/TC también ha demostrado su utilidad en la detección de embolias y metástasis sépticas¹²⁷⁻¹²⁹ (**Figura 13 A**), entre las que destacan aquellas de difícil localización anatómica y clínica silente, como en el caso de la espondilodiscítis^{130,131}. Por último, la PET/TC juega un papel potencial en el diagnóstico de lesiones neoplásicas asociadas a EI (tumores colorrectales relacionados a EI por *Streptococo bovis*¹³² y a *Enterococo faecalis*¹³³, así como otras lesiones malignas no sospechadas (**Figura 13 B**).

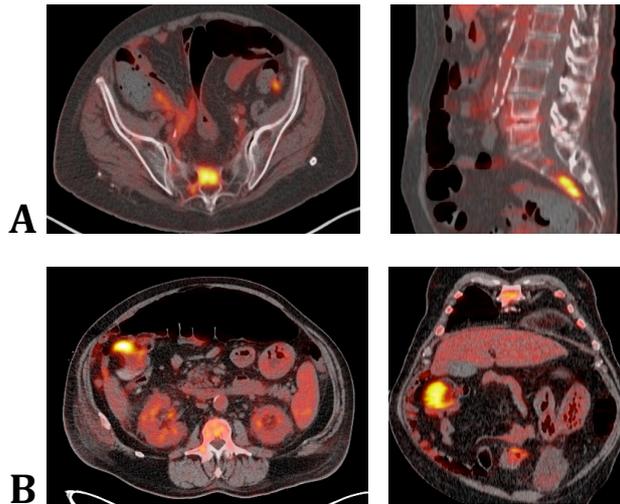


Figura 13. Imágenes PET/TC con hallazgos extracardiacos en pacientes con EI.

- A. Metástasis séptica en el sacro (corte axial y sagital).
- B. Adenocarcinoma de colon (corte axial y coronal).

Las limitaciones de la PET/TC incluyen la dificultad para la localización de émbolos sépticos en el cerebro, debido a la alta absorción fisiológica del radiotrazador en la corteza cerebral, y al hecho de que en este área, las lesiones son generalmente de escaso tamaño (< de 5 mm), encontrándose en el límite del umbral de resolución espacial de los equipos PET actuales.

Existe escasa documentación del mismo grupo de autores, que han evidenciado la posible utilidad de la gammagrafía con leucocitos autólogos marcados con ^{99m}Tc -HMPAO (Hexametil-propilenamino-oxima)^{134,135} en el diagnóstico de la EI y la infección de los DEC. La técnica ha mostrado ser más específica en la detección de los focos de infección. Sin embargo, presenta una serie de desventajas importantes al compararla con la PET/TC: riesgo por manipulación de productos sanguíneos, tiempo prolongado del estudio y una menor resolución espacial y de calidad de la imagen por baja eficiencia en la detección de fotones (**Figura 14**). Por lo tanto, en la práctica clínica, la gammagrafía con leucocitos podría estar indicada únicamente en los casos con hallazgos inconclusos de la PET/TC (posibles casos falsos positivos) o en la sospecha precoz postimplantación de la EVP¹³⁶ (inferior a los dos meses).

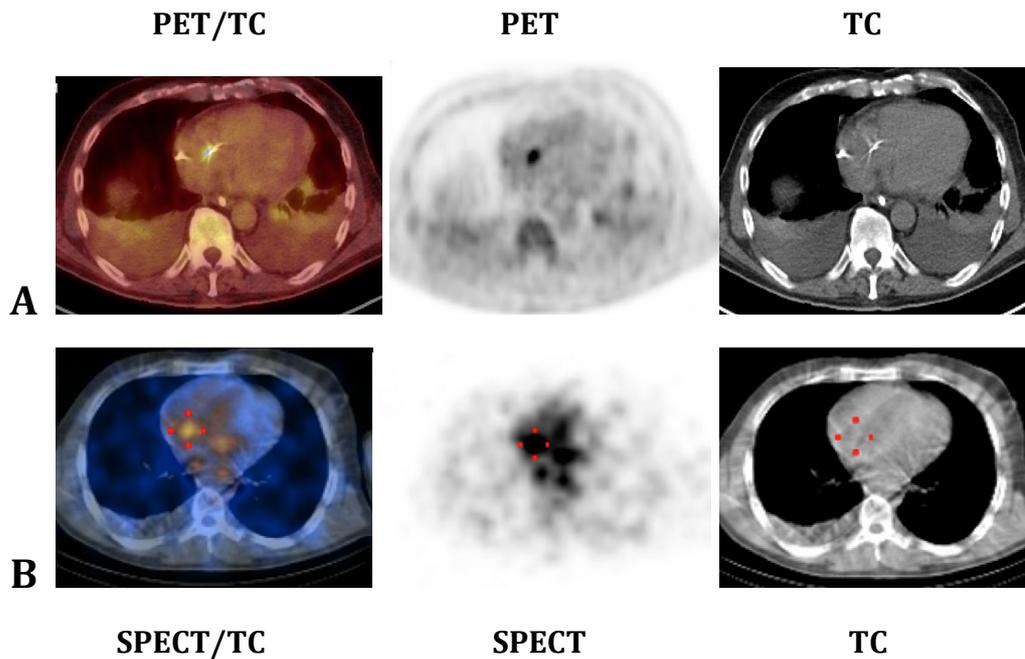


Figura 14. Paciente con diagnóstico de El sobre trayecto auricular del cable del marcapaso. El estudio PET/TC (A, corte axial) confirma el diagnóstico. La gammagrafía con leucocitos marcados del mismo paciente (B, corte axial) es de difícil interpretación debido a la menor eficiencia en la captación fotónica y la escasa correlación anatómica.

En resumen, las ICV son enfermedades prevalentes con un alto índice de mortalidad y complicaciones severas, principalmente de tipo embólico. La variabilidad epidemiológica, la carencia de criterios diagnósticos precisos, la demora en el diagnóstico inicial y el alto índice de pacientes sin diagnóstico concluyente, hacen que en la actualidad continúen siendo un reto en la práctica clínica. La PET/TC puede desempeñar un papel decisivo en este complejo escenario, al ser una técnica que permite de forma sencilla la valoración integral del paciente, con la consiguiente mayor eficacia en la localización y caracterización de posibles focos de infección no sospechados o embolígenos en el contexto de una EI y en la detección de posibles neoplasias asociadas.

Hipótesis de trabajo

La PET/TC con ^{18}F -FDG puede ser una técnica útil en el diagnóstico de las ICV y en la detección de posibles embolias sistémicas hematógenas.

Objetivos

Objetivo principal:

Valorar el rendimiento diagnóstico de la PET/TC con ^{18}F -FDG en pacientes con sospecha de ICV.

Objetivos secundarios:

1. Determinar el rendimiento diagnóstico de la PET/TC en la EI.
2. Determinar el rendimiento diagnóstico de la PET/TC en la infección de los DEC.
3. Analizar el papel de la PET/TC en la detección de embolias sistémicas hematógenas en los pacientes con ICV.
4. Valorar la utilidad de la PET/TC en la detección de otras etiologías infecciosas en los pacientes con sospecha de ICV.
5. Determinar el valor añadido de la PET/TC en la detección temprana de neoplasias malignas en los pacientes con ICV.
6. Evaluar la concordancia interobservador y el valor de los métodos de cuantificación (SUV) en el diagnóstico de ICV.
7. Determinar el rendimiento diagnóstico de la PET/TC en la espondilodiscitis hematógena.
8. Comparar el rendimiento diagnóstico de la PET/TC con el de la RM en la espondilodiscitis hematógena.
9. Valorar la utilidad del PET/TC en la detección de otros posibles focos de infección en los pacientes con espondilodiscitis hematógena.
10. Evaluar la utilidad de los métodos de cuantificación (SUV) en el diagnóstico de espondilodiscitis hematógena.

Investigación y resultados

1. Rendimiento diagnóstico de la PET/TC con ^{18}F -FDG en la endocarditis infecciosa y en la infección de los dispositivos implantables de electroestimulación cardiaca: un estudio de corte transversal.

- Granados U, Fuster D, Pericas JM, Llopis J, Ninot S, Quintana E, Almela M, Pare C, Tolosana JM, Falces C, Moreno A, Pons F, Lomeña F, Miro JM. Diagnostic accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT in infective endocarditis and implantable cardiac electronic device infection: a cross-sectional study. J Nucl Med. 2016;57:1726-1732.

Diagnostic Accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT in Infective Endocarditis and Implantable Cardiac Electronic Device Infection: A Cross-Sectional Study

Ulises Granados¹, David Fuster^{1,2}, Juan M. Pericas^{2,3}, Jaime L. Llopis⁴, Salvador Ninot^{2,5}, Eduard Quintana^{2,5}, Manel Almela⁶, Carlos Paré^{2,7}, José M. Tolosana^{2,5}, Carlos Falces^{2,7}, Asuncion Moreno^{2,3}, Francesca Pons^{1,2}, Francisco Lomeña^{1,2}, and Jose M. Miro^{2,3}, Hospital Clinic Endocarditis Study Group

¹Nuclear Medicine Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ²Institut d'Investigacions Biomèdiques Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Spain; ³Infectious Diseases Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ⁴Statistics Department, Faculty of Biology, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁵Cardiovascular Surgery Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ⁶Clinical Microbiology Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; and ⁷Cardiology Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

Early diagnosis of infective endocarditis (IE) is based on the yielding of blood cultures and echocardiographic findings. However, they have limitations and sometimes the diagnosis is inconclusive, particularly in patients with prosthetic valves (PVs) and implantable cardiac electronic devices (ICEDs). The primary aim of this study was to evaluate the diagnostic accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with suspected IE and ICED infection. **Methods:** A prospective study with 80 consecutive patients with suspected IE and ICED infection (65 men and 15 women with a mean age of 68 ± 13 y) between June 2013 and May 2015 was performed in our hospital. The inclusion criteria were clinically suspected IE and ICED infection at the following locations: native valve (NV) ($n = 21$), PV ($n = 29$), or ICED ($n = 30$) (automatic implantable defibrillator [$n = 11$] or pacemaker [$n = 19$]). Whole-body ^{18}F -FDG PET/CT with a myocardial uptake suppression protocol with unfractionated heparin was performed in all patients. The final diagnosis of infection was established by the IE Study Group according to the clinical, echocardiographic, and microbiologic findings. **Results:** A final diagnosis of infection was confirmed in 31 patients: NV ($n = 6$), PV ($n = 12$), and ICED ($n = 13$). Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for ^{18}F -FDG PET/CT were 82%, 96%, 94%, and 87%, respectively. ^{18}F -FDG PET/CT was false-negative in all cases with infected NV. ^{18}F -FDG PET/CT was able to reclassify 63 of 70 (90%) patients initially classified as possible IE by modified Duke criteria. In 18 of 70 cases, ^{18}F -FDG PET/CT changed possible to definite IE (26%) and in 45 of 70 cases changed possible to rejected IE (64%). Additionally, ^{18}F -FDG PET/CT identified 8 cases of septic embolism and 3 of colorectal cancer in patients with a final diagnosis of IE. **Conclusion:** ^{18}F -FDG PET/CT proved to be a useful diagnostic tool in suspected IE and ICED infection and should be included in the diagnostic algorithm for early diagnosis. ^{18}F -FDG PET/CT is not useful in the diagnosis of IE in NV but should be also considered in the initial assessment of this complex scenario to rule out extracardiac complications and possible neoplasms.

Key Words: infective endocarditis; implantable cardiac electronic devices; prosthetic valve; ^{18}F -FDG-PET/CT; septic embolisms

J Nucl Med 2016; 57:1726–1732

DOI: 10.2967/jnumed.116.173690

Infective endocarditis (IE) entails a high risk of mortality and severe complications (1). Moreover, early diagnosis and detection of possible complications of IE remain a challenge in clinical practice (2). To improve outcomes, the diagnosis and management of IE should be shared by well-coordinated diverse specialists working together as a multidisciplinary team (3). Blood cultures and echocardiographic findings are still the cornerstone in the suspicion and initial diagnosis of IE, which will be confirmed or rejected according to modified Duke criteria (4). However, the diagnostic yielding of current criteria is not optimal, with a large percentage of cases remaining as possible IE at the end of the episode (5). This is partially due to difficulties in the interpretation of echocardiographic findings in patients with intracardiac devices such as prosthetic valves (PVs) and implantable cardiac electronic devices (ICEDs) (6).

Early detection and drainage, if required, of embolic complications as well as enlarging the length of antibiotic therapy are crucial for improving immediate and late outcomes of IE, including relapses (7,8). Additionally, some microorganisms frequently causing IE such as *bovis group streptococci* are linked to underlying neoplasms (9). The detection of a neoplasm in the context of IE might significantly affect other therapeutic decisions and their timing, such as the parameters of cardiac surgery. Therefore, prospects in the approach of IE rely on available and easy-to-perform tests that provide data on different issues promptly, so that early measures could be applied.

^{18}F -FDG PET/CT is an emerging image technique that has proven useful in the diagnosis of a variety of infectious diseases (10,11). Its utility is due to the ability of ^{18}F -FDG to actively incorporate into activated leukocytes, macrophages, and CD4-positive T cells present at the sites of infection (12,13). Recent studies have reported encouraging results for ^{18}F -FDG PET/CT in the diagnosis

Received Feb. 3, 2016; revision accepted Apr. 12, 2016.

For correspondence or reprints contact: David Fuster, Nuclear Medicine Department, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Villarroel, 170, 08006 Barcelona, Spain.

E-mail: dfuster@clinic.ub.es

Published online Jun. 3, 2016.

COPYRIGHT © 2016 by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.

of IE and ICED infection (14–16) as well as in the detection of extracardiac complications (17,18). In the most recent guidelines (2015) of the European Society of Cardiology, ¹⁸F-FDG PET/CT has been included as a major criterion of PV endocarditis (PVE) diagnosis and also in the diagnostic algorithm for the detection of embolic events for both native valve IE (NVE) and PVE (7).

The primary aim of this study was to evaluate the diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with suspected NVE, PVE, ICED IE, and other ICED-associated infections. The secondary aims were to evaluate the interobserver agreement and the added value of quantification using SUV in the diagnosis of infection.

MATERIALS AND METHODS

Patients and Design

Retrospective analysis of prospectively collected data from 80 consecutive patients (65 men and 15 women with a mean age of 68 ± 13 y) with suspected IE and ICED infection who were seen in our hospital from June 2013 to May 2015 was performed. Since 1979, all patients with IE attended at the Hospital Clinic of Barcelona have been managed by a multidisciplinary group that met for weekly

meetings (19). We included patients with a clear suggestion of native or PV IE and ICED IE or infection, at least accomplishing Duke modified criteria to be initially considered as possible cases. After the diagnostic process, including ¹⁸F-FDG PET/CT and other tests, cases were classified according to modified Duke criteria (4) as rejected, definite, or possible. In the case of ICED, and due to the common management in all cases (removal of the device), we used the definitions provided by the last British Society for Antimicrobial Chemotherapy guidelines (20) for those cases not presenting vegetations (i.e., pocket infection and ICED lead infection). The final diagnosis of infection was established by the multidisciplinary working group according to the clinical, echocardiographic, and microbiologic findings. ¹⁸F-FDG PET/CT results were communicated to referring clinicians shortly after the test was done. Thus, ¹⁸F-FDG PET/CT was used as a diagnostic tool also, being a major criterion in the case of PVE, as recognized by the last European Society of Cardiology guidelines (7). In the case of ICED, ¹⁸F-FDG PET/CT was used in the cases in which the suspicion was high but none of the classic findings of ICED-associated infection was present (local inflammation of the generator pocket, bacteremia, or vegetations). Definitions of variables related to IE were collected in the clinical sheet of all patients. The following suspected

TABLE 1
Baseline Characteristics of Study Group Patients

Characteristic	All cases (n = 80)	Definite IE/ICED infection (n = 10)	Possible IE/ICED infection (n = 70)	P
Mean age ± SD (y)	68 ± 13	71 ± 14	68 ± 13	0.50
Sex (n)				
Female	15 (19%)	2 (20%)	13 (19%)	0.94
Male	65 (81%)	8 (80%)	57 (81%)	0.94
Hypertension (n)	43 (54%)	5 (50%)	38 (54%)	0.81
Diabetes (n)	28 (35%)	3 (30%)	25 (36%)	0.71
Cardiac valve prosthesis*	33	3	30	0.44
Aortic	20	2	18	0.68
Biologic	12	0	12	0.34
Mechanical	8	2	6	0.22
Mitral	13	1	12	0.57
Biologic	4	0	4	0.90
Mechanical	9	1	8	0.92
Cardiac device*	36	3	33	0.31
Pacemaker	23	0	23	0.055
Defibrillator	13	3	10	0.19
Echocardiography (n)				
Transthoracic	80 (100%)	10 (100%)	70 (100%)	1
Transesophageal	62 (77%)	9 (90%)	53 (76%)	0.32
Median time from PV or cardiac device implantation (mo)	47 (interquartile range, 11–120)	54 (interquartile range, 18–120)	41 (interquartile range, 11–93)	0.12
<1 y (n)	25 (36%)	1 (10%)	24 (34%)	0.12
≥1 y (n)	44 (64%)	9 (90%)	35 (50%)	0.01
Days of antibiotics before PET/CT	15 (interquartile range, 8–30)	20 (interquartile range, 12–30)	13 (interquartile range, 8–25)	0.004

*Number of PVs and cardiac devices do not match with number of patients because some had > 1 PV or simultaneous PV and cardiac device.

episodes were included NVE ($n = 21$), PVE ($n = 29$), and ICED IE or ICED infection ($n = 30$) (automatic implantable defibrillator [$n = 11$] or pacemaker [$n = 19$]). All the patients were under antibiotic therapy. The baseline characteristics of the patients are shown in Table 1. The exclusion criteria included severe hemodynamic instability and indications for emergent surgery. All patients surviving the initial admission had at least a follow-up of 6 mo.

The institutional review board approved this study, and all subjects signed a written informed consent form.

PET/CT

Whole-body scans were obtained using a hybrid PET/CT scanner (Biograph mCT 64S; Siemens). A myocardial uptake suppression protocol was followed with a fasting period for at least 12 h and intravenous administration of 50 IU/kg of unfractionated heparin 15 min before the injection of ^{18}F -FDG (4.0 MBq/kg). Blood glucose levels were required to be less than 150 mg/dL during a period of approximately 60 min before the administration of the ^{18}F -FDG; during acquisitions, patients were supine with their arms raised above the head. Whole-body PET data were acquired in 3-dimensional mode and for 3 min per bed position.

Image Interpretation

Images were interpreted separately by 2 independent observers (2 nuclear medicine specialists trained on infection and ^{18}F -FDG PET/CT who were masked to the clinical results). Disagreements were settled by consensus with a third nuclear medicine specialist. The criteria for infection were visual and considered positive when focal or heterogeneous increase in ^{18}F -FDG activity related to the PV, NV, or ICED was identified in the attenuation-corrected and -uncorrected images. A semiquantitative analysis was made using the SUV_{max} in the area of suspected infection. The SUV_{mean} was obtained in the blood pool (superior cava vein) and in the liver to establish SUV ratios. The SUV ratio was calculated by dividing the SUV_{max} of the area of interest by the blood-pool SUV_{mean} (SUV_{max} ratio 1) and the liver SUV_{mean} (SUV_{max} ratio 2).

Myocardial uptake suppression was classified in 3 categories as complete inhibition uptake (less or equal to liver uptake), partial inhibition (focally above to liver), and noninhibition (diffusely superior to liver uptake). Receiver-operating-characteristic curves with 2 different thresholds regarding total optimization and sensitivity optimization for SUV_{max} and SUV_{max} ratios have been obtained.

Statistical Analysis

The analyses were performed using SPSS (version 22.0; SPSS Inc.). Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were calculated. Interagreement κ was obtained. Receiver-operating-characteristic curves and total and sensitivity optimization thresholds were calculated. P values of less than 0.05 were considered statistically significant. A Mann-Whitney U test for continuous variables and a Fisher exact test for nominal variables were used to assess differences between groups with P values of less than 0.05 considered statistically significant.

RESULTS

A final diagnosis of infection was established in 31 patients: NVE ($n = 6$), PVE ($n = 12$) (biologic valve [$n = 5$] or mechanical valve [$n = 7$]), ICED IE ($n = 8$), and ICED pocket or lead infection ($n = 5$) (automatic implantable defibrillator [$n = 5$] or pacemaker [$n = 8$]) (Figs. 1 and 2A). Forty-seven patients were rejected, and 2 patients remained as possible. In 28 of 31 episodes, causative microbial agents were identified, with *Staphylococcus aureus* ($n = 8$) and coagulase-negative staphylococci ($n = 6$) the most frequently isolated (Table 2). Sensitivity, specificity, positive

predictive value, and negative predictive value for ^{18}F -FDG PET/CT were 82%, 96%, 94%, and 87%, respectively. When suspected NVE was excluded from the analysis, these values changed to 96%, 94%, 93%, and 97%, respectively.

In our series, ^{18}F -FDG PET/CT was able to reclassify 63 of 70 cases (90%) initially classified as possible IE by modified Duke criteria. In 18 of 70 cases, ^{18}F -FDG PET/CT changed possible to definite IE (26%) and in 45 of 70 cases changed possible to rejected IE (64%) (Table 3). Additionally, ^{18}F -FDG PET/CT identified 8 cases of septic embolism (26%) in patients with a final diagnosis of IE (pulmonary, splenic, and vertebral in 4, 2, and 2 cases, respectively) (Fig. 2B) and 3 cases of colorectal cancer in patients with IE caused by *Streptococcus bovis* ($n = 2$) and *Enterococcus faecalis* ($n = 1$).

Among those patients with suspected IE or ICED infection whose diagnosis was eventually rejected, ^{18}F -FDG PET/CT findings were pneumonia ($n = 4$), hip septic arthritis ($n = 2$), spondylodiskitis ($n = 2$), sternal osteomyelitis ($n = 1$), vascular aortic graft infection ($n = 1$), and lymphoma ($n = 1$). Interestingly, ^{18}F -FDG PET/CT detected the source of infection in 7 of 15 patients (47%) with NV and rejected IE as a final diagnosis.

^{18}F -FDG PET/CT retrieved 7 false-negative results in patients with definite IE, including all 6 cases with NVE and 1 case of PVE.

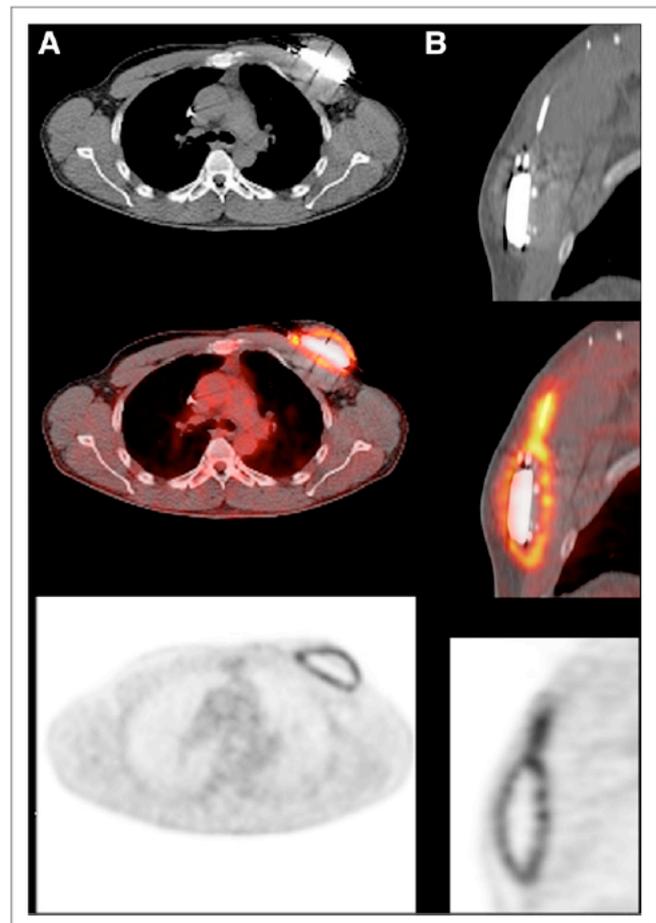


FIGURE 1. Pocket generator and lead infection in patient with automatic implantable defibrillator. Transverse (A) and sagittal (B) ^{18}F -FDG PET/CT images. Device was removed. Both generator and lead cultures were positive for *Staphylococcus aureus*.

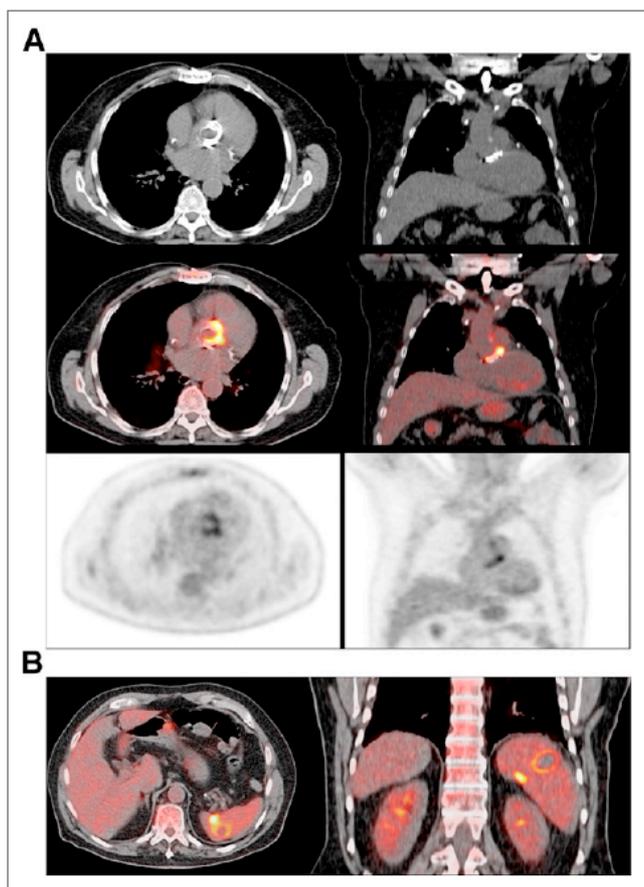


FIGURE 2. (A) Transverse and coronal ^{18}F -FDG PET/CT images show infected prosthetic aortic valve. Culture after valve removal was positive for *Propionibacterium acnes*. (B) Fusion PET/CT images also demonstrate septic spleen embolisms.

There were no significant differences on the length of antibiotic therapy before ^{18}F -FDG PET/CT performance between false-negative and true-positive results ($P = 0.87$). On the contrary, there were 2 ^{18}F -FDG PET/CT false-positive cases with suggestion of early PVE (1 and 8 mo after cardiac surgery, respectively).

The most valuable semiquantitative score to diagnose infection was SUV_{max} (Table 4). However, we did not find any significant improvement using semiquantitative scores in terms of sensitivity and specificity compared with visual analysis. Myocardial uptake inhibition was achieved in 75% of the patients (49 complete and 11 partial). Additionally, mean SUV_{max} in the group of patients with a complete inhibition of the myocardium and in the non-inhibited group were 3.7 ± 1.3 and 12.3 ± 6.1 ($P < 0.01$), respectively (Fig. 3). The mean SUV_{max} in partially inhibited patients was 5.9 ± 1.4 ($P =$ not significant).

There were 74 ^{18}F -FDG PET/CT concordant results of the 80 included cases corresponding to a 92% of agreement. The κ -statistics value to measure interrater agreement was 0.81 ($P < 0.01$).

DISCUSSION

Despite an accurate multidisciplinary approach, IE and ICED infections remains still underdiagnosed. As a consequence, the equivocal timing of empiric treatment instauration and consideration for cardiac surgery leads to poor prognosis in a considerable

TABLE 2
Main Outcomes in Group of Patients with Final Diagnosis of IE and ICED Infection

Characteristic	$n = 31$
Symptoms (n)	
Fever*	24 (77)
Skin signs of infection	3 (10)
Peripheral symptoms	3 (10)
Heart failure	4 (13)
Septic shock	2 (6)
Echocardiographic findings (n)	
Vegetations	11 (35)
Periannular complications	8 (26)
New valve regurgitation	3 (10)
No findings	9 (29)
Causal microorganisms (n)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (26%)
CoNS	6 (19%)
VGS	4 (13%)
GNR	3 (10%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (3%)
<i>Streptococcus bovis</i>	2 (6%)
Other microorganisms	4 (13%)
Not identified	3 (10%)
Diagnostic microbiologic tests (n)	
Blood cultures	19 (61%)
Valve or cardiac device cultures	9 (29%)
Cardiac surgery/percutaneous ICED extraction	18 (58%)
Mortality related to IE episode	2 (6%)

*Temperature $> 37.3^\circ\text{C}$.

CoNS = coagulase-negative *Staphylococcus*; VGS = viridans group streptococci; GNR = gram-negative rods.

proportion of patients. The presence of PV and ICED consistently decreases the sensitivity and specificity of echocardiography, to about 20% for transthoracic echocardiography and around 90% (in the hands of experienced operators) for transesophageal echocardiography (6). Erba et al. (21) have demonstrated that $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO white blood cell-labeled scintigraphy is useful to locate the source of infection in patients with sepsis of different origins. However, this technique is time-consuming and its resolution is low, even using SPECT/CT images.

The earliest studies with ^{18}F -FDG PET/CT in IE showed low sensitivities for detecting intracardiac infectious foci, which were attributed to the high myocardium physiologic uptake. Inspired by viability studies, several works have developed different strategies to inhibit myocardial uptake. In most studies, ^{18}F -FDG PET/CT was performed after a long fasting period (at least 12 h) and a previous meal rich in fat and low in carbohydrates (14). In a series of 101 patients, Williams et al. showed that a high-fat, low-carbohydrate, protein-permitted meal eaten 3–6 h before ^{18}F -FDG injection was useful, because the average SUV_{max} was significantly lower for the high-fat, low-carbohydrate, protein-permitted meal group than for

TABLE 3
Classification According to Initial Diagnosis Criteria, ¹⁸F-FDG PET/CT Results, and Final Diagnosis Criteria

Classification	Initial diagnosis criteria (n)	¹⁸ F-FDG PET/CT results (n)	Final diagnosis criteria (n)
PV (n = 30)			
Definite	3 (10)	13 (43)*	12 (40)
Possible	27 (90)	0 (0)	1 (3)
Rejected	0 (0)	17 (57)†	17 (57)
NV (n = 21)			
Definite	4 (19)	0 (0)	6 (29)
Possible	17 (81)	0 (0)	1 (5)
Rejected	0 (0)	21 (100)‡	14 (66)
ICED (n = 29)			
Definite	3 (10)	13 (45)	13 (45)
Possible	26 (90)	0 (0)	0 (0)
Rejected	0 (0)	16 (55)	16 (55)
Total (n = 80)			
Definite	10 (12)	26 (32)	31 (39)
Possible	70 (88)	0 (0)	2 (5)
Rejected	0 (0)	54 (68)	47 (56)

*Two false-positive cases.

†One false-negative case.

‡Six false-negative cases.

Data in parentheses are percentages.

the fasting group (8.8 ± 5.7 and 3.9 ± 3.6 , respectively) (22). In our series, we found similar scores of mean SUV_{max} in the group of patients with a complete inhibition of the myocardium using heparin of 3.7 ± 1.3 . However, we could only consider a complete myocardial uptake inhibition in 49 patients (61%) and partial inhibition in 11 patients (14%), so it would be of interest to compare both methods to define whether myocardial uptake suppression could be improved. The most accurate procedure described in the literature includes prolonged fasting with a low-carbohydrate diet and heparin injection (23).

There is an increasing amount of studies from groups waging to implement ¹⁸F-FDG PET/CT as an essential tool for IE and ICED infection diagnosis (14–16). Saby et al. suggested that the sensitivity of the modified Duke criteria to diagnose PVE can be enhanced if ¹⁸F-FDG PET/CT results are incorporated into a comprehensive approach including clinical, microbiologic, and echocardiographic parameters (14). Pizzi et al. found that the addition of ¹⁸F-FDG PET/CT as a major Duke criterion at admission significantly increased diagnostic sensitivity from 52% to 90.7%, with only a minor decrease in specificity, mainly due to a significant reduction in the number of possible IE cases (from 54% to 5%) (24). However, these authors included initially rejected patients by modified Duke criteria, probably making less cost-effective the indication of ¹⁸F-FDG PET/CT in suspected IE. Our study did not include initially rejected IE patients by modified Duke criteria showing a high specificity in all the indications in which ¹⁸F-FDG PET/CT was performed (including and excluding NV, specificities were 96% and 94%, respectively). Moreover, ¹⁸F-FDG PET/CT allowed reclassification of the 90% of our patients who were initially classified as possible IE. Pizzi et al. also recommended the use of

hybrid electrocardiographic gating and contrast-enhanced PET/CT but they did not find significant differences in sensitivity and specificity between contrast and non-contrast-enhanced PET/CT. On the other hand, contrast-enhanced PET/CT represents an increase in both complexity of the procedure and dosimetry (increase of median effective radiation dose from 15.3 to 25.3 mSv) (24).

¹⁸F-FDG PET/CT may determine the surgical management of patients with IE, and simultaneous ICED and PV, because of its high

TABLE 4
Optimization of SUV_{max} and SUV_{max} Ratios Through Receiver-Operating-Characteristic Curves to Establish Most Appropriate Threshold to Diagnose IE/ICED Infection

Optimization	Threshold	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Total			
SUV_{max}	3.485	91.3 (82.2–96.7)	93.7 (85.3–98.1)
$SUV_{ratio} 1^*$	2.388	87.0 (80.0–93.8)	91.7 (82.7–96.9)
$SUV_{ratio} 2^\dagger$	1.373	91.3 (82.2–96.7)	81.2 (70.2–89.4)
Sensitivity			
SUV_{max}	2.105	95.7 (88.0–99.1)	60.4 (48.1–71.8)
$SUV_{ratio} 1^*$	1.459	95.7 (88.0–99.1)	64.6 (52.3–75.5)
$SUV_{ratio} 2^\dagger$	1.099	95.7 (88.0–99.1)	64.6 (52.3–75.5)

* SUV_{max} ratio 1 = $SUV_{max}/blood-pool\ SUV_{mean}$.
† SUV_{max} ratio 2 = $SUV_{max}/liver\ SUV_{mean}$.
Data in parentheses are 95% CIs.

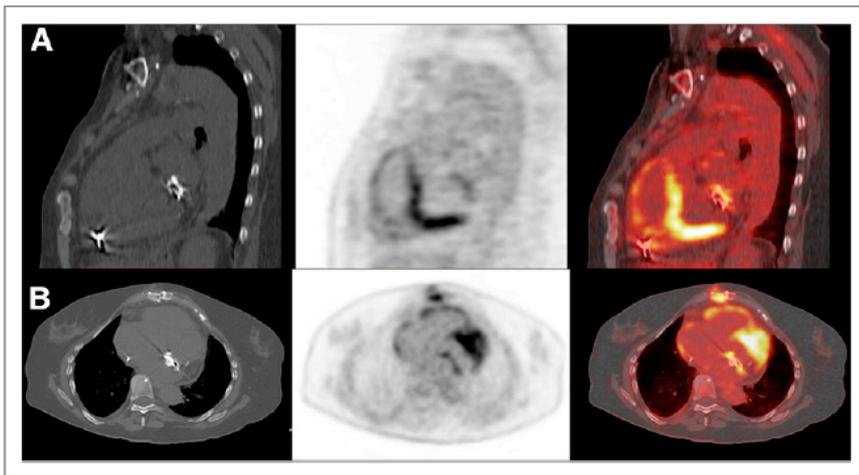


FIGURE 3. Sagittal (A) and transverse (B) ^{18}F -FDG PET/CT images show infected prosthetic mitral valve. Culture was positive for coagulase-negative *Staphylococcus*. High background myocardial uptake was not cause of misdiagnosis.

negative predictive value (97% when NVE are excluded), was helpful in selecting which device should be removed. ^{18}F -FDG PET/CT also was able to detect the source of infection in 7 of 15 patients (47%) with NV and rejected IE.

As it was pointed out by Chen et al., the myocardial uptake observed in the immediate postoperative period may be more likely related to persistent inflammatory changes rather than an ongoing infection (25). In our series we only found 2 false-positive cases, both suggestive of early PVE, in which ^{18}F -FDG PET/CT was performed 1 and 8 mo after surgery, respectively. However, we have not found any false-positive case in the ICED group, even in the implanted devices for which it has been less than 1 y since implantation.

The presence of septic emboli is crucial for the correct management of patients with IE and ICED infection. Failure to identify metastatic infection complications may lead to early interruption of therapy, thus potentially triggering relapse and an unfavorable outcome. Infectious embolisms are not uncommon as they can appear between 20% and 50% of patients and can be asymptomatic and difficult to recognize (7,17,18). We were able to identify up to 8 cases of clinically unsuspected septic embolism situated mainly in the lung and in the bone. On the other hand, ^{18}F -FDG PET/CT diagnosed 3 confirmed colorectal cancer cases linked to IE caused by *Streptococcus bovis* and *Enterococcus faecalis* (9).

Sarrazin et al. studied the value of a semiquantitative 4 grade-scale for ^{18}F -FDG uptake, which failed to accurately discriminate infection in patients with ICED (16). In our series, we used SUV_{max} and 2 different SUV ratios with blood-pool SUV_{mean} and the liver SUV_{mean} , concluding that SUV_{max} is the most appropriate semiquantitative parameter, with a sensitivity and specificity both superior to 90%. However, there was no additional value of using SUV_{max} compared with visual analysis, so semiquantitative score should not be recommended for daily clinical practice for diagnosis of infection in these patients.

This study has several limitations. First, because results of ^{18}F -FDG PET/CT were made available to clinicians immediately after the test was performed, subsequent treatment of the patients including decisions to perform surgery were influenced by the index test. Second, a complete myocardial uptake inhibition was not achieved in all patients, so our suggested preparation of prolonged fasting and heparin must be combined with a low-carbohydrate diet (23).

CONCLUSION

^{18}F -FDG PET/CT proved to be a useful technique and should be included in the algorithm flowchart for early diagnosis of PVE, ICED IE, and ICED infection, reducing the rate of misdiagnosed patients. Furthermore, ^{18}F -FDG PET/CT can simultaneously diagnose systemic complications such as septic emboli and unsuspected neoplasms, influencing substantially the clinical management of the patients. However, ^{18}F -FDG PET/CT was not useful in the diagnosis of NVE, although in this group of patients ^{18}F -FDG PET/CT does improve the detection of the potential source of infection. In addition, the interobserver agreement was excellent, and we did not find any significant improvement of quantification using SUV compared with visual analysis in diagnosis of infection in this series.

DISCLOSURE

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. Therefore, and solely to indicate this fact, this article is hereby marked "advertisement" in accordance with 18 USC section 1734. This work was supported by AGAUR 2014 SGR 279. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ACKNOWLEDGMENTS

Members of the Hospital Clinic Endocarditis Study Group, Barcelona, Spain, are José M. Miró, Juan M. Pericás, Adrián Téllez, Juan Ambrosioni, Christian Manzardo, José M. Gatell, Asunción Moreno (Infectious Diseases Service); Cristina Garcia de la Mària, Yolanda Armero, Javier Garcia (Experimental Endocarditis Laboratory); Francesc Marco, Manel Almela, Jordi Vila (Microbiology Service); Eduard Quintana, Carlos Falces, Barbara Vidal, Juan C. Pare, José M. Tolosana, Elena Sandoval, Daniel Pereda, Ramon Cartaña, Salvador Ninot, Manel Azqueta, José L. Pomar, Jose Ortiz, Manuel Castella, Marta Sitges (Cardiovascular Institute); Guillermina Fita, Irene Rovira (Anesthesiology Department); David Fuster, Ulises Granados (Nuclear Medicine Service); Jose Ramirez (Pathology Department); Merce Brunet (Toxicology Service); Dolors Soy (Pharmacy Service); Pedro Castro (Intensive Care Unit); and Jaime Llopis (Department of Statistics, Faculty of Biology, University of Barcelona).

REFERENCES

1. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013;368:1425–1433.
2. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012;379:965–975.
3. Chambers J, Sandoe J, Ray S, et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart*. 2014;100:524–527.
4. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633–638.
5. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:2023–2029.
6. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:202–219.

7. Habib G, Lancellotti, Antunes MJ, et al. 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36:3075–3128.
8. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435–1486.
9. Gupta A, Madani R, Mukhtar H. Streptococcus bovis endocarditis, a silent sign for colonic tumour. *Colorectal Dis*. 2010;12:164–171.
10. Glaudemans AW, de Vries EF, Galli F, Dierckx RA, Slart RH, Signore A. The use of ¹⁸F-FDG-PET/CT for diagnosis and treatment monitoring of inflammatory and infectious diseases (review article). *Clin Dev Immunol*. August 21, 2013 [Epub ahead of print].
11. Haroon A, Zumla A, Bomanji J. Role of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in focal and generalized infectious and inflammatory disorders. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1333–1341.
12. Ishimori T, Saga T, Mamede M, et al. Increased ¹⁸F-FDG uptake in a model of inflammation: concanavalin A mediated lymphocyte activation. *J Nucl Med*. 2002;43:658–663.
13. Kubota R, Yamada S, Kubota K, et al. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med*. 1992;33:1972–1980.
14. Saby L, Laas O, Habib G, 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;61:2374–2382.
15. Graziosi M, Nanni C, Lorenzini M, 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;41:1617–1623.
16. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1616–1625.
17. Kestler M, Muñoz P, Rodríguez-Crèixems M, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET in patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med*. 2014;55:1093–1098.
18. Orvin K, Goldber E, Bernstine H, et al. The role of FDG-PET/CT imaging in early detection of extra-cardiac complications of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:69–76.
19. Mestres CA, Paré JC, Miró JM. 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;68:363–368.
20. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:325–359.
21. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, et al. Added value of ^{99m}Tc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med*. 2012;53:1235–1243.
22. Williams G, Kolodny G. Suppression of myocardial ¹⁸F-FDG uptake by preparing patients with a high-fat, low-carbohydrate diet. *AJR*. 2008;190:W151–W156.
23. Scholtens AM, Verberne HJ, Budde RP, Lam M. Additional heparin pre-administration improves cardiac glucose metabolism suppression over low carbohydrate diet alone in ¹⁸F-FDG-PET imaging. *J Nucl Med*. 2016;57:568–573.
24. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, et al. 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. *Circulation*. 2015;132:1113–1126.
25. Chen W, Kim J, Molchanova-Cook OP, Dilsizian V. The potential of FDG PET/CT for early diagnosis of cardiac device and prosthetic valve infection before morphologic damages ensue. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16:459.

Resumen:

- Estudio transversal que incluye 80 pacientes consecutivos con sospecha de EI e infección de DEC.
- Se realiza PET/TC con las siguientes indicaciones: sospecha de EVN (n:21), EVP (n:29) o infección de DEC (n= 30) .
- El diagnóstico final de infección se estableció en 31/80 pacientes: EVN (n:6), EVP (n:12), EI asociada a DEC (n:8) e infección de DEC (n= 5).
- Los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la PET/TC fueron 82%, 96%, 94% y 87%, si se excluyeran las VN estos valores fueran 96%, 94%, 93% y 97%, respectivamente.
- La PET/TC identificó 8 casos de embolismos sépticos en los pacientes con infección (4 embolias pulmonares, 2 esplénicas y 2 vertebrales) y 3 casos de cáncer colo-rectal .
- La PET/TC fue capaz de reclasificar 63/70 casos (90%) inicialmente clasificados como posibles EI por los criterios de Duke modificados.

2. Comparación prospectiva de la PET/TC con 18F-FDG de cuerpo entero y la RM de columna vertebral en el diagnóstico de la espondilodiscitis hematogena.

- Fuster D, Tomás X, Mayoral M, Soriano A, Manchón F, Cardenal C, Monegal A, Granados U, Garcia S, Pons F. Prospective comparison of whole-body (18)F-FDG PET/CT and MRI of the spine in the diagnosis of haematogenous spondylodiscitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:264-271.

- Fuster D, Tomás X, Granados U, Soriano A. Prospective comparison of whole-body (18)F-FDG PET/CT and MRI of the spine in the diagnosis of haematogenous spondylodiscitis: response to comments by Soussan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:356-357.

Prospective comparison of whole-body ^{18}F -FDG PET/CT and MRI of the spine in the diagnosis of haematogenous spondylodiscitis

David Fuster · Xavier Tomás · María Mayoral · Alex Soriano · Francisco Manchón · Carles Cardenal · Anna Monegal · Ulises Granados · Sebastià Garcia · Francesca Pons

Received: 4 June 2014 / Accepted: 13 August 2014 / Published online: 4 September 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract

Purpose To prospectively compare ^{18}F -FDG PET/CT and MRI in the diagnosis of haematogenous spondylodiscitis

Methods The study included 26 patients (12 women, 14 men; mean age 59 ± 17 years) with clinical symptoms of infection of the spine. Patients who had had prior spinal surgery or any type of antibiotic therapy in the previous 3 months were excluded from the study. Whole-body PET/CT 60 min after injection of 4.07 MBq/kg of ^{18}F -FDG and an MRI scan of the spine was performed in all patients. SUVmax in an area surrounding the lesions with the suspicion of infection as well as a background SUVmean in a preserved area of the spine were calculated for quantification. Infection was diagnosed by microbiological documentation in cultures of image-guided spinal puncture fluid or blood. Infection was excluded if symptoms were absent without antimicrobial therapy during a follow-up of at least 6 months.

Results Spondylodiscitis was confirmed in 18 of the 26 patients. *Staphylococcus aureus* was found in 8 patients, *Mycobacterium tuberculosis* in 4, *Escherichia coli* in 2 and other pathogens in 4. Of the remaining 8 patients, the

diagnoses were degenerative spondyloarthropathy in 5 and vertebral fracture in 3. The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value were 83 %, 88 %, 94 % and 70 % for ^{18}F -FDG PET/CT, and 94 %, 38 %, 77 % and 75 % for MRI, respectively. The accuracies of ^{18}F -FDG PET/CT and MRI were similar (84 % and 81 %, respectively). The combination of ^{18}F -FDG PET/CT and MRI detected the infection in 100 % of the patients with spondylodiscitis. ^{18}F -FDG uptake, quantified in terms of SUVmax corrected by the background SUVmean, was significantly higher in patients with spondylodiscitis than in those without infection ($p < 0.001$).

Conclusion Due to its high specificity, ^{18}F -FDG PET/CT should be considered as a first-line imaging procedure in the diagnosis of spondylodiscitis. Quantification of uptake in terms of SUVmax was able to discriminate infection of the spine from other processes in this series of patients.

Keywords Infection of the spine · MRI · PET/CT · Spondylodiscitis · ^{18}F -Fluorodeoxyglucose uptake

D. Fuster (✉) · M. Mayoral · F. Manchón · U. Granados · F. Pons
Nuclear Medicine Department, Hospital Clínic, Villarroel 170,
08036 Barcelona, Spain
e-mail: dfuster@clinic.ub.es

X. Tomás · C. Cardenal
Radiology Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

A. Soriano
Infectious Diseases Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

A. Monegal
Rheumatology Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

S. Garcia
Orthopedic Surgery and Traumatology Department, Hospital Clínic,
Barcelona, Spain

Introduction

Spondylodiscitis is initially suspected during the differential diagnosis of back pain and is associated with symptoms such as fever, together with other nonspecific laboratory and radiological findings. Diagnosis usually involves invasive procedures, primarily biopsy, which can occasionally be nondiagnostic. The imaging procedure most commonly used is MRI due to its high sensitivity in the diagnosis of infection and evaluating the extent of disease, but in some situations this cannot be performed or is equivocal due to the presence of other diseases. Previous studies have indicated that MRI is the most accurate modality for the early detection of

spondylodiscitis [1–3]. It can depict the anatomical location of the disease in different planes and allows early detection of disc or bone destruction and progression to paravertebral and epidural spaces, and provides optimal assessment of compression of neural elements [4, 5].

The classic MRI findings of spondylodiscitis are involvement of the intervertebral disc, disc space narrowing, epidural extension and a contrast enhancement pattern. Jung et al. have provided additional signs that are most frequently reported in spinal tuberculosis compared to pyogenic infection [6]. Nevertheless, the diagnosis of spondylodiscitis and its differentiation from degenerative, non-union or benign compression fractures, noninfective inflammatory processes such as ankylosing spondylitis or spinal neoplasm, can prove difficult [7, 8]. Furthermore, the role of MRI in postoperative infection of the spine remains controversial because signal characteristics are not specific, making it more difficult to differentiate active infection from ongoing reparative and/or fibrotic tissue [9].

Nuclear medicine imaging techniques may play a useful role in the screening for spondylodiscitis in patients with bacteraemia or infectious symptoms, because on MRI infection only becomes apparent once the physician suspects the existence of a target lesion [10]. Therefore, nuclear medicine procedures can complement or be integrated with morphological imaging findings in patients with suspected spondylodiscitis [11]. Combined bone scan with ^{67}Ga has been used for evaluating spondylodiscitis, but it has shown a lack of specificity due to the possibility of uptake by tumour, activated osteoarthritis and noninfectious inflammatory lesions [12, 13].

Preliminary studies using ^{18}F -FDG PET/CT in the evaluation of suspected spondylodiscitis have shown similar or even better results than conventional nuclear medicine procedures, chiefly in the postoperative spine [14–17]. ^{18}F -FDG PET/CT has a higher spatial resolution and can differentiate between bone and soft tissue infection, and allows imaging in the presence of metal implants [18, 19]. ^{18}F -FDG has demonstrated significantly higher uptake in infection than in normal bone or in benign processes such as compression fractures or osteoarthritis [20]. Stumpe et al. found that ^{18}F -FDG PET is useful for the differentiation of degenerative and infectious endplate abnormalities found on MRI [15]. Using an ^{18}F -FDG hybrid PET system, Gratz et al. obtained better results than with MRI, ^{67}Ga -citrate and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, especially in patients with low-grade spondylitis (compared with MRI), adjacent soft tissue infections (compared with ^{67}Ga citrate) and advanced bone degeneration (compared with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP) [21]. Nevertheless, the scientific literature on this topic is still limited. Overall, the results of ^{18}F -FDG PET/CT for diagnosing postoperative spine infection reported by various investigators are very encouraging [16]. However, studies in haematogenous spondylodiscitis also deal with the

postoperative spine [22]. Therefore, it is not an easy task to draw firm conclusions on the different types of spinal infections.

The aim of the present study was to evaluate the usefulness of ^{18}F -FDG PET/CT compared to MRI in the diagnosis of haematogenous spondylodiscitis.

Materials and methods

Patients

This prospective study included 26 patients (12 women, 14 men) aged 59 ± 17 years presenting with back pain and with clinical symptoms suggestive of active infection of the spine. Whole-body ^{18}F -FDG PET/CT was performed in all patients. White blood cell (WBC) count ($4 - 11 \times 10^9/\text{L}$), erythrocyte sedimentation rate (ESR, $1 - 20$ mm/h) and C-reactive protein (CRP) (<1.00 mg/dL) were determined in all patients for statistical analysis. Patients with a known history of cancer and those who had received any type of antibiotic therapy in the previous 3 months were excluded from the study. Infection was diagnosed by microbiological documentation in cultures of image-guided spinal puncture fluid or blood. Infection was excluded if symptoms were absent without antimicrobial therapy during a follow-up of at least 6 months. The study was approved by the hospital Ethics Committee and all patients gave their written informed consent.

PET/CT

Scans were performed using a hybrid PET/CT scanner (Biograph; Siemens) with an ECAT Exact HR+ BGO PET scanner and a low-dose helical CT scanner (SOMATOM Emotion; Siemens). Patients fasted for 6 h before PET acquisition. Blood glucose levels were required to be less than 140 mg/dl before injection of 4.07 MBq/kg of ^{18}F -FDG. After intravenous injection using a venous line patients remained in a quiet room for approximately 60 min. Patients were allowed to breathe normally during PET and CT acquisitions. During acquisitions, patients were positioned supine with their arms raised above the head. Whole-body PET data were acquired in three-dimensional mode and for 4 min per bed position. PET images were reconstructed using CT data for attenuation correction, using the ordered-subsets expectation maximization algorithm and without CT-based attenuation correction. The criterion for infection was visual and a patient was considered positive when ^{18}F -FDG uptake was higher than bone marrow uptake in adjacent vertebrae and/or soft tissue uptake was present. In all patients, SUVmax in an area surrounding the lesion suspected of infection was calculated as well as the background SUVmean in a preserved area of the spine for statistical quantitative purposes.

MRI

MRI examinations of the spine were acquired on a 3-T scanner (Trio; Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). The MRI scan protocol consisted of: sagittal turbo SE T1-W, turbo SE T2-W and STIR-W, and axial turbo SE T2-W, SE T1-W and SE T1-W with fat saturation of the region of interest. SE T1-W sagittal, axial and coronal scans were performed after contrast agent administration in all patients. MRI findings were considered indicative of spondylodiscitis if there was involvement of intervertebral disc, disc space narrowing, epidural extension and a contrast enhancement pattern.

Image interpretation

Images were interpreted separately by two independent observers (two nuclear medicine specialists with training in the imaging of infection and in ^{18}F -FDG PET/CT, and two radiologists with training in the imaging of infection and in MRI) who were blinded to the results of the verification procedures. Disagreements were settled by consensus.

Statistics

Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated, and kappa values for intermodality agreement were obtained. Fisher's test and Mann-Whitney test were used to determine the statistical significance of differences between variables. P values <0.05 were considered statistically significant.

Results

The diagnosis of spondylodiscitis was confirmed in 18 of the 26 patients and was excluded in the remaining 8. There were signs of fever in 10 patients (38 %). *Staphylococcus aureus* was found in 8 patients, *Mycobacterium tuberculosis* in 4, *Escherichia coli* in 2 and other pathogens in 4. In the remaining 8 patients, infection of the spine was finally excluded and the diagnoses were spondyloarthropathy (5 patients) and vertebral fracture (3 patients). In 5 of the 8 patients in whom spondylodiscitis was ruled out, other infections were subsequently diagnosed, including 3 patients with endocarditis, 1 with septic arthritis of the shoulder and 1 with viral pleuritis. There were no significant differences between the infected and noninfected patients in terms of WBC count ($p=0.285$) or ESR ($p=0.149$). On the contrary, there were significantly higher levels of CRP in the infected patients ($p<0.001$). The main clinical data are presented in Table 1.

^{18}F -FDG PET/CT showed pathological uptake in the spine and correctly identified 15 of the 18 patients with infection of

the spine (Fig. 1). In the same way, ^{18}F -FDG PET/CT showed no significant uptake in the spine and therefore correctly ruled out spondylodiscitis in 7 of the 8 noninfected patients. There was a statistically significant difference in mean SUVmax between infected and in noninfected patients (6.522 and 3.675, respectively; $p=0.0013$). MRI identified 17 of the 18 patients with infection and ruled out infection in 3 of the 8 noninfected patients. The sensitivity, specificity, PPV and NPV for ^{18}F -FDG PET/CT were 83 %, 88 %, 94 % and 70 %, and for MRI were 94 %, 38 %, 77 % and 75 %, respectively. The accuracies of MRI and ^{18}F -FDG PET/CT were similar (81 % and 84 %, respectively). The agreement between MRI and ^{18}F -FDG PET/CT for the diagnosis of spondylodiscitis was poor ($\kappa=0.268$, 95 % CI $-0.071 - 0.607$).

^{18}F -FDG PET/CT was false-positive in only one patient with postfracture changes. MRI was false-positive in five patients of whom three were finally diagnosed with postfracture changes and two with spondyloarthropathy. On the contrary, MRI was false-negative in only one patient but ^{18}F -FDG PET/CT showed no significant uptake in 3 out of the 18 patients with a final diagnose of spondylodiscitis. In this series, the addition of ^{18}F -FDG PET/CT helped diagnose infection in the patient false-negative on MRI. Thus the combination of ^{18}F -FDG PET/CT and MRI detected the infection in 100 % of patients with spondylodiscitis.

^{18}F -FDG PET/CT identified all patients with multifocality found on MRI. ^{18}F -FDG PET/CT was able to identify only 9 of 14 patients with soft tissue involvement found on MRI (Fig. 2). However, the agreement between the two techniques for detecting soft tissue involvement was acceptable ($\kappa=0.624$, 95 % CI 0.35 – 0.899). Interestingly, some relevant unexpected diagnoses were made with ^{18}F -FDG PET/CT in the patients with spondylodiscitis, including infective endocarditis in three patients and septic arthritis of the shoulder in one patient (Table 1).

^{18}F -FDG uptake (quantified in terms of mean SUVmax) was significantly higher in patients with spondylodiscitis ($p<0.005$) using an estimated threshold of 5.324 (95 % CI 4.465 – 6.183). The use of SUVmax corrected by the background SUVmean led to a higher level of significance than the use of SUVmax alone ($p<0.001$) with an estimated threshold of 2.2 (95 % CI 2.113 – 2.287; Fig. 3). The use of SUVmax and SUVmax corrected by the background SUVmean showed sensitivities of 56 % and 89 %, respectively, with 100 % specificity for both.

Discussion

The diagnosis of spondylodiscitis is usually made using a combination of clinical findings, laboratory abnormalities and positive blood cultures. CRP is elevated in up to 90 %

Table 1 Patient characteristics and laboratory data. Diagnostic comparison of ^{18}F -FDG PET/CT and MRI in suspected spondylodiscitis

Patient	Gender	Age (years)	Fever	Pain level	WBC ($10^9/\text{L}$)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dL)	Microbiology	MRI	PET/CT	Diagnosis
1	F	68	No	T8-T9	4.90	17	1.26	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	+	+	Spondylodiscitis
2	M	66	Yes	T7-T8	6.54	115	9.22	<i>Escherichia coli</i>	+	+	Spondylodiscitis
3	M	63	No	L4-L5	16.93	80	22.27	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	Spondylodiscitis (+ infective endocarditis)
4	F	28	No	C1-C2	9.50	14	2.90	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	+	+	Spondylodiscitis
5	M	31	No	L4-L5	8.80	40	1.10	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	+	+	Spondylodiscitis
6	M	78	Yes	L1-L2	5.50	75	2.06	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	Spondylodiscitis
7	M	55	Yes	L2-L3	3.60	50	9.52	<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	+	Spondylodiscitis
8	F	69	No	L3-L4	4.89	50	9.16	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	-	Spondylodiscitis
9	M	38	No	L5-S1	5.00	40	7.90	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	+	+	Spondylodiscitis
10	F	85	Yes	L1-L2	7.50	44	17.44	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	Spondylodiscitis (+ arthritis)
11	M	68	Yes	T7-T8	14.26	102	2.94	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	Spondylodiscitis
12	F	86	No	L4-L5	14.19	89	22.99	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	Spondylodiscitis (+ infective endocarditis)
13	M	76	Yes	L2-L3	16.70	93	11.50	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	Spondylodiscitis
14	M	75	No	L4-L5	7.80	90	5.60	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	Spondylodiscitis (+ infective endocarditis)
15	F	73	Yes	L2-L3	9.41	30	14.22	<i>Escherichia coli</i>	+	+	Spondylodiscitis
16	F	67	Yes	C5-C6	25.20	95	34.60	<i>Streptococcus constellatus</i>	+	+	Spondylodiscitis
17	M	76	No	T11-T12	6.29	15	7.67	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	Spondylodiscitis
18	M	39	Yes	L5-S1	9.00	45	29.05	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	Spondylodiscitis
19	F	62	No	T7-T8	4.21	54	0.75	Negative	+	+	Vertebral fracture
20	M	39	No	T6-T7	8.52	19	2.19	Negative	+	-	Vertebral fracture
21	F	66	No	L3-L4	5.12	25	1.60	Negative	+	-	Vertebral fracture
22	F	50	Yes	T9-T10	5.08	113	0.55	Negative	+	-	Spondyloarthropathy
23	M	39	No	L5-S1	6.20	36	2.19	Negative	-	-	Spondyloarthropathy
24	F	63	No	L3-L4	8.75	20	1.27	Negative	-	-	Spondyloarthropathy
25	F	45	No	L4-L5	5.99	6	1.26	Negative	+	-	Spondyloarthropathy
26	M	19	No	L1-L2	8.24	6	0.02	Negative	-	-	Spondyloarthropathy

or more of patients with spinal infection and is more specific than ESR. Therefore, elevation in CRP and/or ESR should not be taken as pathognomonic for infection; both, however, serve as good screening and surveillance tests in the diagnosis and treatment of spinal infections [4]. The WBC count may not be elevated in patients with spinal infection [23]. As mentioned in the **Materials and methods** section, the study patients included those with suspected haematogenous spondylodiscitis, making the diagnosis even more difficult due to nonspecific clinical symptoms and no previous surgery of the spine. Only 38 % of the patients had clinical signs of infection (fever) and there were no significant differences between the infected and noninfected patients in terms of WBC count or ESR. On the contrary, the infected patients had significantly higher CRP levels ($p < 0.001$). Even so, on many occasions the establishment of the correct diagnosis will need an MRI scan, which can sometimes be equivocal as in patients with severe

degenerative disc disease [7] or contraindicated [8]. Accordingly, in our study MRI had a high sensitivity of 94 % but low specificity of 38 %, reflecting the difficulty in ruling out infection in five out of eight patients, and the erroneous diagnoses in these patients was due to other processes such as degenerative joint disease or previous vertebral fractures.

A meta-analysis of 12 studies provided diagnostic data on ^{18}F -FDG PET/CT in spondylodiscitis and confirmed its suitability for exclusion of infection. However, the studies reviewed included small sample sizes and various ^{18}F -FDG PET and ^{18}F -FDG PET/CT devices [24]. Until now ^{67}Ga SPECT/CT has been considered the reference nuclear procedure in the management of spondylodiscitis [25], but the results of a previous study by our group led us to conclude that ^{18}F -FDG PET/CT may be a worthy substitute [14]. In that series, the overall accuracy of combined bone scan and ^{67}Ga

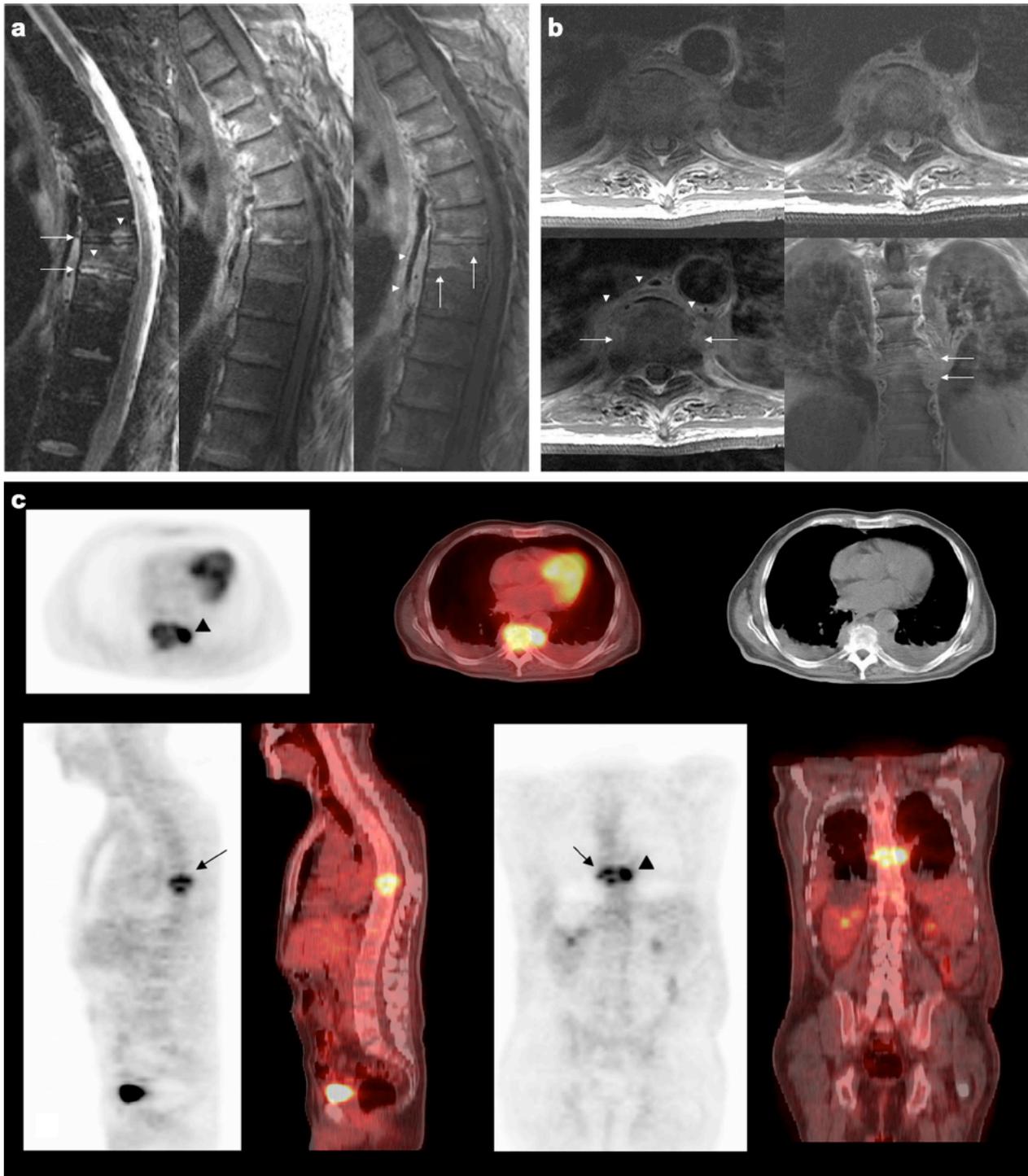


Fig. 1 MRI and PET/CT imaging in a patient with *S. aureus* infection confirmed by positive microbiology culture. **a** Sagittal MRI images show pathological signal in the intervertebral discs (*arrows*) and subchondral bone marrow oedema (*arrowheads*) in the bodies of T7-T9 (STIR-W sequence, *left image*). In the same slice, contrast enhancement of the subchondral plates (*arrows*) and paraspinal soft tissues (*arrowheads*) can also be seen (SE T1-W sequence, *centre image*; SE T1-W sequence with contrast, *right image*). **b** Axial MRI images between T8 and T9 show marked erosion of the vertebral platforms (*arrows*) and coarse areas of

paraspinal soft tissue involvement (*arrowheads*) with heterogeneous isoT1 (*top left*), hyperT2 (*top right*) and contrast enhancement (*bottom left*). In the coronal plane (*bottom right*), this paravertebral soft tissue involvement of the two vertebral levels is more evident on the left side (*arrows*), coexisting with the left-upper lobe bronchiectasis. **c** PET/CT images show intense ¹⁸F-FDG uptake between T8 and T9 (*arrows*), predominant on the left side, with paraspinal soft tissue involvement (*arrowheads*) coincident with the findings on MRI (SUVmax 7.0), highly suggestive of an infectious process

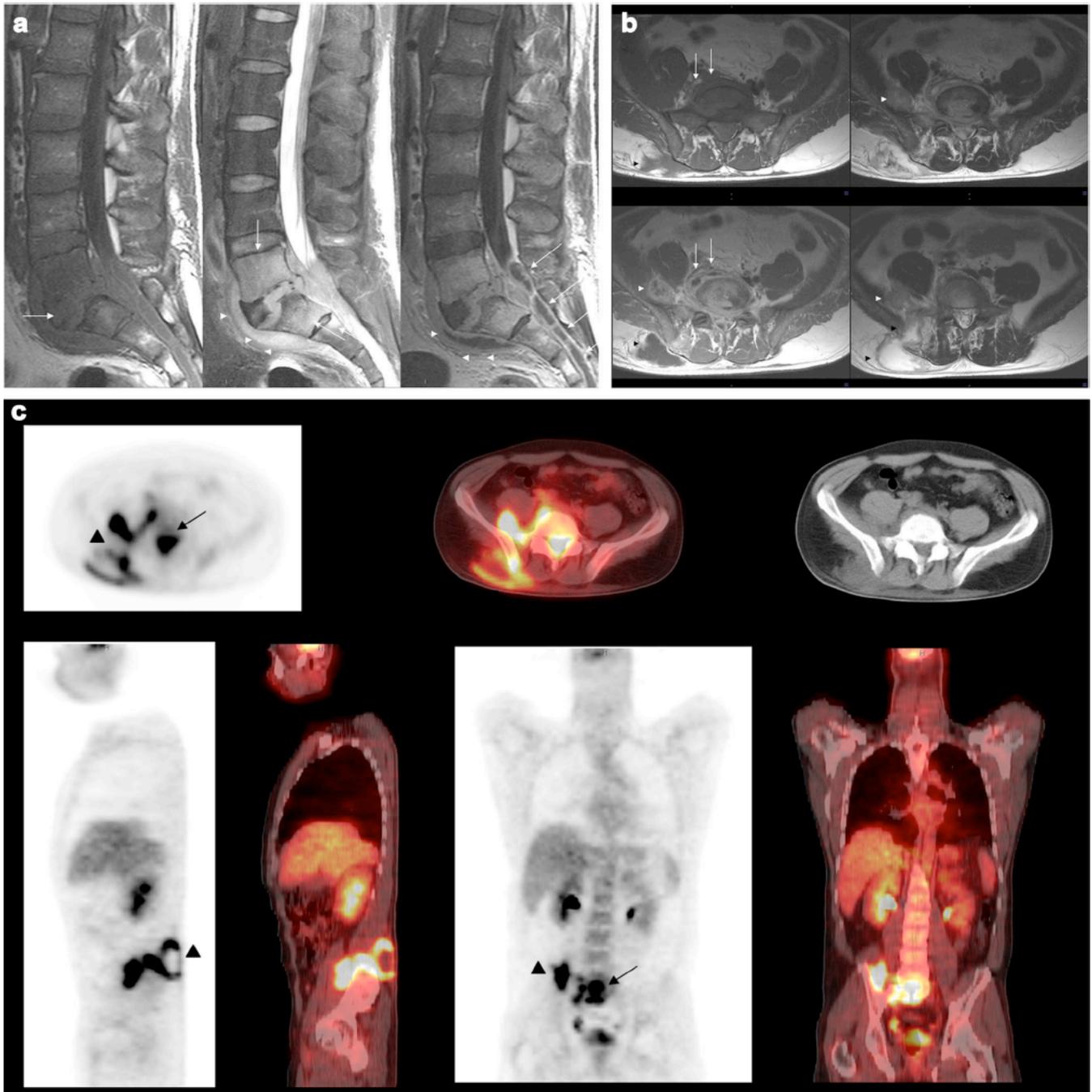


Fig. 2 MRI and PET/CT imaging in a patient with *M. tuberculosis* infection confirmed by positive microbiology culture. **a** Sagittal MRI images of the lumbosacral spine in the same slice plane show pathological signal in the L5-S1 intervertebral disc with marked erosion of the S1 vertebral platform (*arrow*). Low signal intensity (SE T1-W sequence, *left image*) and increased signal intensity (FSE T2-W sequence with fat saturation, *centre image*) indicate oedema in the bodies of L5, S1 and S2 (*arrows*) and prevertebral soft tissues (*arrowheads*). Ring-like contrast enhancement of paraspinous soft tissues (*arrowheads*) and epidural space

along the sacral channel (*arrows*) strongly suggest prevertebral and epidural abscesses (SE T1-W sequence with contrast, *right image*). **b** Axial MRI images of the lumbosacral spine show pathological signal in the L5-S1 intervertebral disc and prevertebral soft tissues (*arrows*). Ring-like contrast enhancement of posterior subcutaneous soft tissues and right iliopsoas muscle (*arrowheads*) are compatible with soft-tissue abscesses. **c** ^{18}F -FDG PET/CT images show pathological uptake in L5-S1 (SUVmax 10.7) (*arrows*) extending to the right psoas muscle and adjacent soft tissue (*arrowheads*)

SPECT/CT was 79 % but was 88 % with ^{18}F -FDG PET/CT, with good concordance ($\kappa=0.71$). Gratz et al. showed the

potential of PET in a series of patients with suspected spondylitis, comparing it with MRI as well as with bone and ^{67}Ga

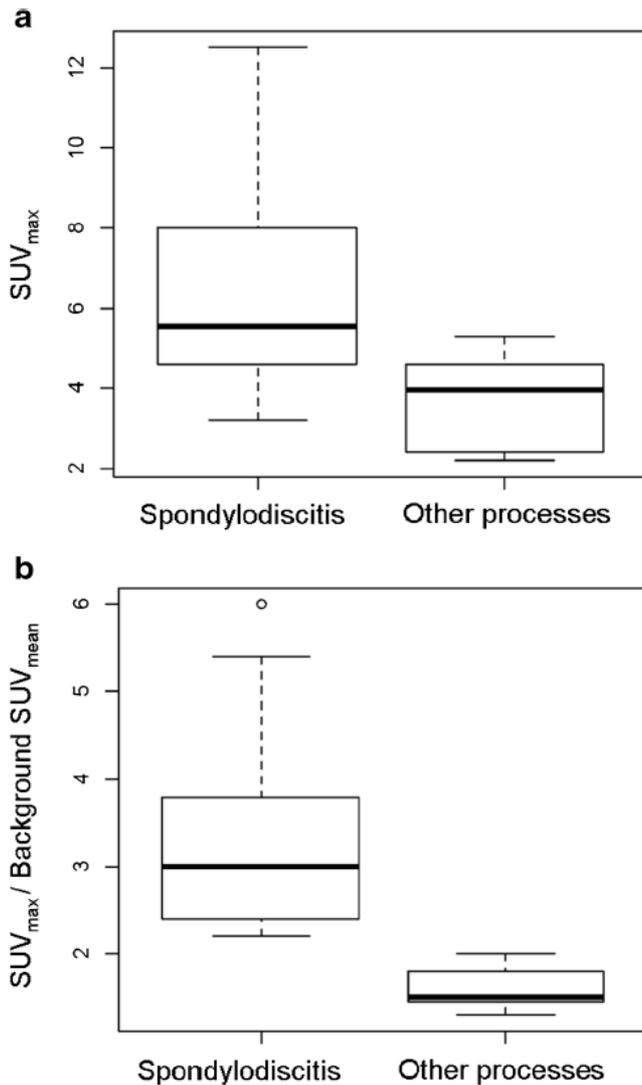


Fig. 3 Comparison of ^{18}F -FDG uptake in patients with spondylodiscitis and other processes using (a) SUV_{max} and (b) SUV_{max} corrected by SUV_{mean} in the spine

scans. Their conclusion was that hybrid ^{18}F -FDG PET provides higher resolution than other imaging procedures, which in some cases gave an erroneous diagnosis. However, the number of patients was low and there was no anatomical guide due to the use of ^{18}F -FDG PET without CT [21].

Our results with ^{18}F -FDG PET/CT in the diagnosis of infection of the spine, with a sensitivity of 83 %, a specificity of 88 % and an outstanding PPV of 94 %, are encouraging and make ^{18}F -FDG PET/CT a robust technique for differentiating spondylodiscitis from other processes. Moreover, ^{18}F -FDG PET/CT was false-positive in only one patient who had a final diagnosis of postfracture changes. The combination of ^{18}F -FDG PET/CT and MRI detected the infection in 100 % of patients with spondylodiscitis, which is the most relevant finding, as a delayed diagnosis can result in potentially serious complications. There may still be situations in which the

diagnosis of spondylodiscitis is difficult as in the presence of vertebral fractures where imaging procedures may show false-positive findings as was seen in this series with ^{18}F -FDG PET/CT in one patient and with MRI in all three patients.

The agreement between MRI and ^{18}F -FDG PET/CT in the diagnosis of spondylodiscitis in this series was poor ($\kappa=0.268$, 95 % CI $-0.071 - 0.607$). This was reflected by the clearly different specificities for ^{18}F -FDG PET/CT and MRI (94 % and 38 %, respectively), but ^{18}F -FDG PET/CT and MRI showed similar accuracies (84 % and 81 %, respectively). Correct evaluation of the extent of disease and the presence of abscesses is paramount in determining a successful treatment plan because these factors can modify the duration and aggressiveness of the treatment, such as surgical drainage of the collection. The agreement between ^{18}F -FDG PET/CT and MRI in detecting soft tissue involvement in the patients with infection was acceptable ($\kappa=0.624$, 95 % CI $0.35 - 0.899$), but MRI was clearly superior to ^{18}F -FDG PET/CT in identifying abscesses as seen in 5 of 18 patients with spondylodiscitis in whom ^{18}F -FDG PET/CT showed only vertebral uptake. On the contrary, ^{18}F -FDG PET/CT was able to diagnose all multifocal infections detected by MRI, which is also of importance, as these patients may also probably require a longer duration of treatment. Three of our patients with spondylodiscitis also had associated infective endocarditis only diagnosed by ^{18}F -FDG PET/CT, which is again of relevance in patient management.

Hungenbach et al. found that the analysis of the ^{18}F -FDG PET uptake pattern according to severity of disease on a semiquantitative scale provided reliable results for the diagnosis or exclusion of spondylodiscitis. Owing to the high specificity of this method, a negative ^{18}F -FDG PET result in the setting of a diagnostically unclear case reduced the need for surgical intervention [22]. In our series, quantification using SUV_{max} showed significant differences in ^{18}F -FDG uptake between infected and noninfected patients ($p<0.005$), but these results were poor compared with visual evaluation, especially due to the low sensitivity of only 56 %. However, correcting SUV_{max} using the background area of the spine significantly improved discrimination between infected and noninfected patients was ($p<0.001$), with an improvement in sensitivity from 56 % to 89 %, and 100 % specificity in both analyses.

In conclusion, ^{18}F -FDG PET/CT should be considered in the evaluation of suspected spondylodiscitis and may be of most use in patients in whom MRI is suggestive of infection but no soft-tissue involvement is present, avoiding false-positive results for infection of the spine. Quantification with SUV_{max}, especially with correction using the background SUV_{mean}, discriminated infection of the spine from other processes in this series. The results indicate that ^{18}F -FDG PET/CT may become the imaging procedure of choice in the diagnosis of infective spondylodiscitis.

Acknowledgments This work was supported by AGAUR 2009 SGR 1049.

Conflicts of interest None.

References

- Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *J Infect.* 2008;56:401–12.
- Khan IA, Vaccaro AR, Zlotolow DA. Management of vertebral diskitis and osteomyelitis. *Orthopedics.* 1999;22:758–65.
- Varma R, Lander P, Assaf A. Imaging of pyogenic infectious spondylodiscitis. *Radiol Clin North Am.* 2001;39:203–13.
- Hopkinson N, Stevenson J, Benjamin S. A case ascertainment study of septic discitis: clinical, microbiological and radiological features. *Q J Med.* 2001;94:465–70.
- An HS, Seldomridge JA. Spinal infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;444:27–33.
- Jung NY, Jee WH, Ha KY, Park CK, Byun JY. Discrimination of tuberculous spondylitis from pyogenic spondylitis on MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:1405–10.
- Hong SH, Choi JY, Lee JW, Kim NR, Choi JA, Kang HS. MR imaging assessment of the spine: infection or an imitation? *Radiographics.* 2009;29:599–612.
- Modic MT, Feiglin DH, Piraino DW, Boumprey F, Weinstein MA, Duchesneau PM, et al. Vertebral osteomyelitis: Assessment using MR. *Radiology.* 1985;157:157–66.
- Gemmel F, Rijk PC, Collins JM, Parlevliet T, Stumpe KD, Palestro CJ. Expanding role of 18F-fluoro-D-deoxyglucose PET and PET/CT in spinal infections. *Eur Spine J.* 2010;19:540–51.
- Ito K, Kubota K, Morooka M, Hasuo K, Kuroki H, Mimori A. Clinical impact of (18)F-FDG PET/CT on the management and diagnosis of infectious spondylitis. *Nucl Med Commun.* 2010;31:691–8.
- Treglia G, Focacci C, Caldarella C, Mattoli MV, Salsano M, Taralli S, et al. The role of nuclear medicine in the diagnosis of spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16:20–5.
- Gratz S, Dömer J, Oestmann JW, Opitz M, Behr T, Meller J, et al. 67Ga-citrate and 99Tcm-MDP for estimating the severity of vertebral osteomyelitis. *Nucl Med Commun.* 2000;21:111–1120.
- Adatepe MH, Powell OM, Isaacs GH, Nichols K, Cefola R. Hematogenous pyogenic vertebral osteomyelitis: diagnostic value of radionuclide bone imaging. *J Nucl Med.* 1986;27:1680–5.
- Fuster D, Sola O, Soriano A, Monegal A, Setoain X, Tomas X, et al. A prospective study comparing whole-body FDG PET/CT to combined planar bone scan with 67Ga SPECT/CT in the diagnosis of spondylodiscitis. *Clin Nucl Med.* 2012;37:827–32.
- Stumpe KD, Zanetti M, Weishaupt D, Hodler J, Boos N, Von Schulthess GK. FDG positron emission tomography for differentiation of degenerative and infectious endplate abnormalities in the lumbar spine detected on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:1151–7.
- De Winter F, Gemmel F, Van De Wiele C, Poffijn B, Uyttendaele D, Dierckx R. 18-Fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of infection in the postoperative spine. *Spine.* 2003;28:1314–9.
- Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G, Glatting G, Kotzerke J, Kinzl L, et al. Fluorine-18-FDG PET and technetium-99m antigranulocyte antibody scintigraphy in chronic osteomyelitis. *J Nucl Med.* 1998;39:2145–52.
- Schmitz A, Källicke T, Willkomm P, Grünwald F, Kandyba J, Schmitt O. Use of fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in assessing the process of tuberculous spondylitis. *J Spinal Disord.* 2000;13:541–4.
- Vanninen E, Laitinen T, Partanen K, Tulla H, Hemo A, Kröger H. Late correlative imaging findings of previous acute infective spondylitis. *Clin Nucl Med.* 2000;25:779–84.
- Skanjeti A, Penna D, Douroukas A, Cistaro A, Arena V, Leo G, et al. PET in the clinical work-up of patients with spondylodiscitis: a new tool for the clinician? *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;56:569–76.
- Gratz S, Dörner J, Fischer U, Behr T, Béhé M, Altenvoerde G, et al. 18F-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:516–24.
- Hungenbach S, Delank KS, Dietlein M, Eysel P, Drzezga A, Schmidt MC. 18F-fluorodeoxyglucose uptake pattern in patients with suspected spondylodiscitis. *Nucl Med Commun.* 2013;34:1068–74.
- Cheung WY, Luk KD. Pyogenic spondylitis. *Int Orthop.* 2012;36:397–404.
- Ohtori S, Suzuki M, Koshi T, Yamashita M, Yamauchi K, Inoue G, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-PET for patients with suspected spondylitis showing Modic change. *Spine.* 2010;15:1599–603.
- Domínguez ML, Lorente R, Rayo JI, Serrano J, Sanchez R, Infante JR, et al. SPECT-CT with 67Ga-citrate in the management of spondylodiscitis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012;31:34–9.

Resumen:

- Serie prospectiva observacional que incluye a 26 pacientes con dolor de columna y síntomas clínicos sugestivos de infección activa. Se comparan los resultados del estudio PET/TC con los de la RM en el diagnóstico de la espondilodiscitis.
- El diagnóstico de espondilodiscitis se confirmó en 18/26 pacientes. El *Staphylococcus aureus* fue el microorganismo causal más frecuente (50%).
- Los valores de sensibilidad, especificidad, VPP, y VPN para la PET/TC fueron de 83%, 88%, 94% y 70 %. La RM obtuvo valores del 94%, 38%, 77% y 75%, respectivamente.
- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de media del SUVmax entre los pacientes infectados y no infectados (6,52 y 3,67, respectivamente; $p= 0,0013$).
- La combinación de la PET/TC y la RM identificó correctamente la infección en el 100% de los pacientes con espondilodiscitis.

Prospective comparison of whole-body ¹⁸F-FDG PET/CT and MRI of the spine in the diagnosis of haematogenous spondylodiscitis: response to comments by Soussan

David Fuster · Xavier Tomás · Ulises Granados · Alex Soriano

Published online: 15 October 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Dear Sir,

Following the recent publication of our study on whole-body ¹⁸F-FDG PET/CT and MRI of the spine in the diagnosis of haematogenous spondylodiscitis [1], we would like to reply to the comments by Soussan [2].

Dr. Soussan questions the low specificity of MRI regarding the MRI criteria for infection described in the “Materials and methods” section of the article. Early diagnosis of spondylodiscitis is a major challenge; for example, percutaneous disc biopsy shows a low yield for identifying the microorganism. This is reflected in the findings of a study by Cebrián Parra et al. in which only 28 of 56 percutaneous disc biopsies in patients with infectious discitis were positive [3]. MRI imaging has been demonstrated to be the most sensitive imaging method for evaluating spondylodiscitis providing excellent anatomical information without the use of ionizing radiation [4]. This technique may also help differentiate infectious processes from other disorders such as degenerative disorders, extradural neoplastic processes and rheumatoid diseases. However, there are situations where MRI can be less helpful for diagnosing infection because of its lower specificity [5], such as in the presence of fractures (traumatic or iatrogenic) and spinal implants [6] or when the suspected spondylodiscitis is associated to Modic changes or arthrodegenerative changes [7].

In most cases MRI images show the typical findings of spondylodiscitis, but there are several noninfectious

conditions that may simulate a spinal infection. Gratz et al. in a study of 16 patients found that of 12 who demonstrated spondylitis or spondylodiscitis, 6 showed equivocal findings, and they concluded that PET/CT was superior to MRI [8]. In another study, Hungenbach et al. highlighted the difficulties with MRI in contrast to PET/CT in distinguishing between initial spondylodiscitis and degenerative changes in the vertebral body endplates. Accordingly, spondyloarthropathy along with the presence of vertebral fractures were the main causes of false-positive for MRI findings in our series [9]. Moreover, Stumpe et al. have reported the utility of FDG PET for the differentiation of degenerative from infectious endplate abnormalities in the lumbar spine that were detected on MRI [10].

As is described in the “Materials and methods” section of our study, we accepted as MRI criteria of spondylodiscitis the presence of intervertebral disc involvement, disc space narrowing, epidural extension and contrast enhancement pattern. We believe perhaps Dr. Soussan has assumed that all criteria had to be present to establish the diagnosis of spondylodiscitis. This was not the case, as the diagnosis of spondylodiscitis was established by two radiologists who had to choose between two categories which were “spondylodiscitis” or “other diagnosis”, as is reflected in the section “Image interpretation” of the “Materials and methods” section. The diagnosis of spondylodiscitis by PET/CT or MRI was performed on the basis of significant FDG uptake on PET/CT and on the basis of one or more of the selected criteria previously mentioned for MRI. As is also described in the section “Image interpretation”, the diagnosis or exclusion of spondylodiscitis was established separately by two independent observers who were blinded to the results of the verification procedures. In retrospect, one limitation of the study was the low number of patients that could explain the unexpectedly low specificity of MRI (true-negative findings in only eight patients in this study), and for this reason MRI may have been underestimated.

D. Fuster (✉) · U. Granados
Nuclear Medicine Department, Hospital Clínic, Villarroel 170,
08036 Barcelona, Spain
e-mail: dfuster@clinic.ub.es

X. Tomás
Radiology Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

A. Soriano
Infectious Diseases Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

Regarding the supporting literature cited by Dr. Soussan, we must point out that in the study of Ledermann et al., since all patients had an infection (no patients with false-positive or true-negative findings), it was not possible to calculate specificity values for these MRI findings [11]. The study by Jevtic et al. emphasizes the high sensitivity of MRI with satisfactory values of specificity, but also recognizes the difficulties in correct differential diagnosis between spondylodiscitis and other noninfectious processes such as degenerative diseases or inflammatory changes [12].

In summary, we agree that MRI is currently the gold standard imaging technique in suspected spondylodiscitis and is recognized for its high sensitivity, a finding that we reported in the current study, where it was superior to PET/CT [1]. However, on MRI spinal infection may sometimes be difficult to differentiate from other noninfectious processes which could mimic spondylodiscitis leading to a lower specificity. Therefore, and based on the results obtained in our study, we conclude that due its high specificity together with satisfactory sensitivity, PET/CT can be considered, together with MRI, as the first-line imaging procedure in the diagnosis of spondylodiscitis, especially in those patients in whom MRI is suggestive of infection but no soft involvement is present.

References

1. Fuster D, Tomás X, Mayoral M, Soriano A, Manchón F, Cardenal C, et al. Prospective comparison of whole-body 18F-FDG PET/CT and MRI of the spine in the diagnosis of haematogenous spondylodiscitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014. doi:10.1007/s00259-014-2898-0.
2. Soussan M. Comments on Fuster et al.: Prospective comparison of whole-body 18F-FDG PET/CT and MRI of the spine in the diagnosis of haematogenous spondylodiscitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014. doi:10.1007/s00259-014-2920-6.
3. Cebrián Parra JL, Saez-Arenillas Martín A, Urda Martínez-Aedo AL, Soler Ivañez I, Agreda E, Lopez-Duran Stem L. Management of infectious discitis. Outcome in one hundred and eight patients in a university hospital. *Int Orthop*. 2012;36:239–44.
4. Longo M, Granata F, Ricciardi K, Gaeta M, Blandino A. Contrast-enhanced MR imaging with fat suppression in adult-onset septic spondylodiscitis. *Eur Radiol*. 2003;13:626–37.
5. Rivas-García A, Sarria-Estrada S, Torrents-Odin C, Casas-Gomila L, Franquet E. Imaging findings of Pott's disease. *Eur Spine J*. 2013;22S:567–78.
6. Tali ET, Gültekin S. Spinal infections. *Eur Radiol*. 2005;15:599–607.
7. Ohtori S, Suzuki M, Koshi T, Yamashita M, Yamauchi K, Inoue G, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-PET for patients with suspected spondylitis showing Modic change. *Spine*. 2010;15:1599–603.
8. Gratz S, Dömer J, Fischer U, Behr T, Béhé M, Altenvoerde G, et al. 18F-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:516–24.
9. Hungenbach S, Delank KS, Dietlein M, Eysel P, Drzezga A, Schmidt MC. 18F-fluorodeoxyglucose uptake pattern in patients with suspected spondylodiscitis. *Nucl Med Commun*. 2013;34:1068–74.
10. Stumpe KD, Zanetti M, Weishaupt D, Hodler J, Boos N, Von Schulthess GK. FDG positron emission tomography for differentiation of degenerative and infectious endplate abnormalities in the lumbar spine detected on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:1151–7.
11. Ledermann HP, Schweitzer ME, Morrison WB, Carrino JA. MR imaging findings in spinal infections: rules or myths? *Radiology*. 2003;228:506–14.
12. Jevtic V. Vertebral infection. *Eur Radiol*. 2004;14S:E43–52.

Resumen (carta al editor):

- El artículo dio lugar a una carta al editor donde se ponían en tela de juicio los resultados de la RM.
- Se argumentó que la baja especificidad de la RM en el estudio (38%), se debió al número de falsos positivos (5/8), dado principalmente a la dificultad que presenta la RM de diferenciar infección en aquellos pacientes con antecedentes de fracturas vertebrales previas y enfermedades degenerativas severas de la columna.
- Concluimos que dada su elevada especificidad y valores óptimos de sensibilidad, la PET/TC debe ser considerada conjuntamente con la RM en las pruebas de imágenes de primera línea en el estudio de la espondilodiscitis, principalmente en aquellos pacientes con resultados sugestivos de infección por RM sin compromiso de partes blandas.

Discusión

La EI y las infecciones relacionadas a los DEC siguen siendo entidades infradiagnosticadas. Como consecuencia de ello, la demora en el tiempo de instauración del tratamiento antibiótico y la necesidad de realizar cirugía cardíaca, conllevan a un mal pronóstico en una proporción considerable de pacientes.

La presencia de VP y DEC disminuye la sensibilidad y especificidad de la ecocardiografía, aproximadamente hasta un 20% para la ETT y alrededor de un 10% (en manos de operadores con experiencia) para la ETE⁴. Erba y cols.^{134,135} han propuesto a la gammagrafía con leucocitos marcados como una técnica diagnóstica en este complejo escenario. Sin embargo, esta técnica requiere tiempos prolongados que suponen una demora no despreciable, manipulación de productos sanguíneos y presenta una baja resolución espacial, incluso al complementar la técnica con imágenes SPECT/TC (tomografía por emisión de fotón único/tomografía computarizada). Pese a que ha demostrado una ligera mayor especificidad que la PET/TC en la sospecha de EVP, la sensibilidad es significativamente menor, por lo que solamente estaría indicada en aquellos casos con resultados dudosos de la PET/TC¹³⁶.

Inhibición de la captación miocárdica de ¹⁸F-FDG

Cuando la PET/TC se utiliza para diagnosticar la inflamación o la infección cardíaca, es importante diferenciar entre la captación patológica de ¹⁸F-FDG en las lesiones y la captación fisiológica de ¹⁸F-FDG en el miocardio normal. La captación por el miocardio normal depende principalmente de la insulina, de los niveles de glucosa y de los niveles de ácidos grasos libres en la sangre, de acuerdo con el ciclo de Randle (ciclo de la glucosa-ácido graso)¹³⁷.

Niveles elevados de insulina y de glucosa en la sangre, con una disminución de los ácidos grasos libres circulantes, conducen a un aumento en el consumo de glucosa por el miocardio, mientras que un aumento en los niveles de ácidos grasos durante un estado de ayuno, con la consiguiente disminución de los niveles de insulina y glucosa, desplaza el consumo de energía del miocardio de la glucosa por el consumo de ácidos grasos.

Se han descrito varios métodos de supresión del metabolismo de la glucosa cardíaca:

- ◆ Intervalos de ayuno prolongado (que conduce a una disminución de la glucosa en sangre y los niveles de insulina y, finalmente, un aumento en los niveles de ácidos grasos en la sangre)¹³⁸.
- ◆ Dietas bajas en carbohidratos (minimizando la glucosa en sangre y los niveles de insulina)¹³⁹.
- ◆ Comidas ricas en grasas (elevación de los niveles de ácidos grasos en la sangre)¹⁴⁰.
- ◆ La administración de heparina no fraccionada (que induce la lipólisis in vivo, produciendo un aumento de hasta 5 veces en los niveles de ácidos grasos en la sangre)¹⁴¹.
- ◆ La combinaciones de todos los métodos anteriores.

Los primeros estudios donde se valoró la utilidad de la PET/TC en la EI, mostraron baja sensibilidad de la técnica en la detección de los focos infecciosos intracardiacos, que era atribuido principalmente a la captación fisiológica del miocardio. Varios trabajos han desarrollado diferentes estrategias para inhibir la captación miocárdica. En la mayoría de los estudios, la PET/TC fue realizada después de un período de ayuno prolongado (al menos 12 h) y una preparación previa al estudio con una dieta rica en grasas y baja en hidratos de carbono.

Williams y cols.¹⁴⁰, en un serie de 101 pacientes, mostraron que una comida con alto contenido graso y bajo contenido en carbohidratos y proteínas, ingerida 3-6 h antes de la inyección de la ¹⁸F-FDG, era útil para conseguir una correcta visualización del miocardio, al encontrar valores promedios de SUVmax significativamente inferiores al compararlos con el grupo que solamente realizo el ayuno estándar ($8,8 \pm 5,7$ y $3,9 \pm 3,6$, respectivamente). En nuestra serie, encontramos valores similares de media de SUVmax en el grupo de los pacientes con una inhibición completa del miocardio usando heparina ($3,7 \pm 1,3$). Sin embargo, sólo se pudo considerar una completa inhibición de la captación en 49 pacientes (61%) y una inhibición parcial en 11 pacientes (14%) (**Figura 15**), por lo que sería interesante comparar ambos métodos para definir si la supresión de la captación miocárdica podría ser mejorado. El procedimiento más exacto de inhibición que se describe en la literatura (88% de los pacientes con una completa inhibición de la captación miocárdica) combina el ayuno prolongado(>12h), una dieta baja en hidratos de carbono y la administración de heparina¹⁴².

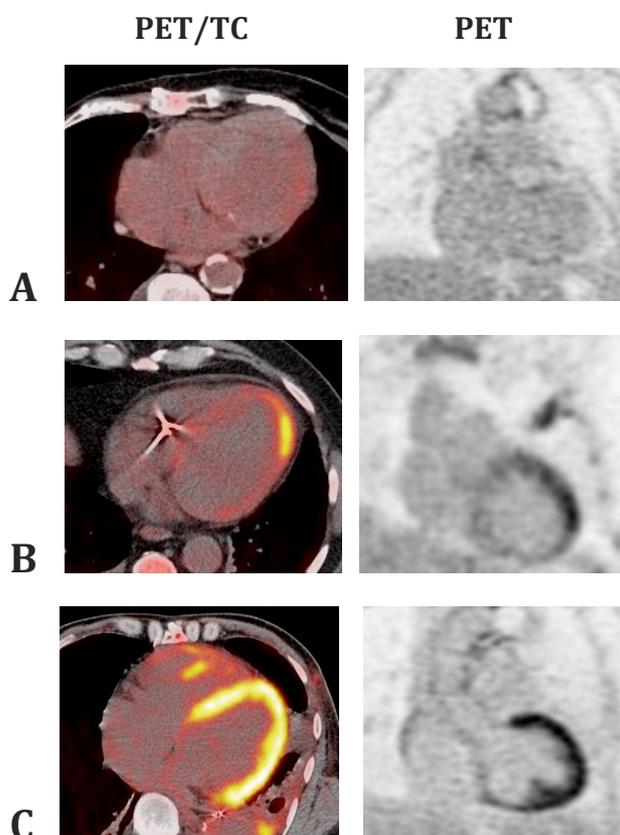


Figura 15. Niveles de inhibición de la captación miocárdica de ¹⁸F-FDG (Imágenes PET/TC en cortes axiales e imágenes PET en cortes coronales).

- A.** Inhibición completa
- B.** Inhibición parcial
- C.** Sin Inhibición (captación fisiológica)

Rendimiento diagnóstico de la PET/TC

Existe un número creciente de estudios de diferentes autores con resultados alentadores de la PET/TC en el diagnóstico de la EI y la infección de los DEC¹²³⁻¹²⁶. Bensimhon y cols.¹⁴³ encontraron que la PET/TC es útil en el diagnóstico de infección de los DEC, sobre todo en la infección de los bolsillos. Sarrazin y cols.¹²⁵ ampliaron estos resultados al mostrar que la PET/TC permite diferenciar infección de cambios postimplantación y evalúa la extensión del proceso infeccioso. Saby y cols.¹²⁴ fueron los primeros en estudiar el impacto que tiene la PET/TC en la sensibilidad de los criterios de Duke modificados para el diagnóstico de la EVP. Más recientemente, Pizzi y cols.¹²⁶ demostraron que al incluir los resultados de la PET/TC dentro de los criterios mayores de Duke al ingreso, se aumenta significativamente la sensibilidad diagnóstica del 52% al 90,7%, con sólo una pequeña disminución en la especificidad, debido principalmente a una significativa reducción en el número de casos posibles de EI (54% a 5%). Sin embargo, estos autores incluyeron pacientes inicialmente rechazados según los criterios de Duke modificados, probablemente haciendo menos costo-efectivo la indicación de la técnica en la sospecha de EI. Nuestro estudio no incluía los pacientes inicialmente rechazados por los criterios de Duke modificados, lo que muestra una alta especificidad en todas las indicaciones en las que la PET/TC se realizó (incluyendo y excluyendo VN, la especificidades fueron 96% y 94%, respectivamente). Por otra parte, la PET/TC permitió la reclasificación del 90% de los pacientes que fueron clasificados inicialmente como posible EI.

Pizzi y cols.¹²⁶ recomiendan la realización de la PET/TC con sincronismo electrocardiográfico y TC cardiaco con contraste. Sin embargo, no evidenciaron diferencias significativas en términos de sensibilidad y de especificidad entre esta técnica y el protocolo convencional (PET/TC sin sincronismo cardiaco y sin contraste). Por otro lado, la PET/TC con contraste y estudio TC cardiaco representa un aumento tanto de la complejidad del procedimiento como de la dosimetría (aumento de la dosis media de radiación efectiva de 15,3 a 25,3mSv).

Tal y como fue evidenciado por Chen y cols.¹⁴⁴ la captación miocárdica observada en el período postoperatorio inmediato puede ser más probablemente relacionada a cambios inflamatorios persistentes en lugar de una infección en curso. En nuestra serie sólo encontramos 2 falsos positivos, ambos sugestivos de EVP precoz (1 y 8 meses después de la cirugía, respectivamente). Sin embargo, no encontramos ningún falso positivo en el grupo de sospecha de infección sobre DEC, incluso en aquellos pacientes con dispositivos de reciente implantación (inferior a 1 año).

En nuestra serie de pacientes evidenciamos el alto VPN que presenta la PET/TC (97% si se excluyen las EI sobre VN), lo cual supone un impacto significativo sobre el manejo quirúrgico de los pacientes con EI que portaban simultáneamente VP y DEC, al ayudar a seleccionar que dispositivo debía ser retirado.

En la sospecha de EVN, la PET/TC no parece ser útil en el diagnóstico de focos cardiacos de infección. Sin embargo, la técnica es de suma importancia en estos pacientes, al identificar focos extracardiacos de infección no sospechados (embolias sépticas, metástasis sépticas y puerta de entrada de la infección) y diagnósticos alternativos. En nuestro estudio, la PET/TC identificó el origen del cuadro infeccioso en 7/15 pacientes (47%) con sospecha inicial de EI sobre VN, que finalmente fueron descartadas. Por este motivo, la PET/TC debería tenerse en cuenta en este grupo de pacientes.

Detección de embolias sépticas

Las embolias sistémicas hematógenas son complicaciones frecuentes y potencialmente mortales en las ICV, que pueden encontrarse presentes en el 20-50% de los pacientes⁴⁸. La detección temprana de las mismas tiene un impacto directo en la duración del tratamiento antibiótico y en la conducta médico-quirúrgica, así como un valor pronóstico favorable y evitar de forma significativa la tasa de recidiva⁷¹.

La PET/TC también ha demostrado su utilidad en la detección de complicaciones embólicas, entre las que destacan aquellas de difícil localización anatómica y clínica silente como son las espondilodiscitis¹²⁷⁻¹²⁹. En nuestra serie de pacientes con sospecha de EI e infección de DEC, la PET/TC fue capaz de identificar embolias sépticas silentes en 8 pacientes (26%), principalmente localizadas en el pulmón y en la columna.

La espondilodiscitis tiene una tasa de prevalencia de hasta un 19% en los pacientes con EI⁷⁶. La EI puede complicarse con una espondilodiscitis o ser complicación de la misma en un alto porcentaje, tanto es así, que la tasa de prevalencia de EI en los pacientes con diagnóstico inicial de espondilodiscitis es de hasta un 27%⁷⁸, evidenciando la asociación que existe entre ambas entidades y planteando la necesidad de valorar específicamente la utilidad de la PET/TC en esta patología.

La espondilodiscitis hematógena se sospecha inicialmente durante el diagnóstico diferencial del dolor de espalda en pacientes con fiebre. El diagnóstico incluye procedimientos invasivos como la biopsia por punción lumbar, que puede ocasionalmente no ser diagnóstica. La técnica de imagen actualmente considerada como el patrón oro es la RM¹¹⁸. Sin embargo, en ocasiones no puede realizarse o sus resultados son equívocos debido a la presencia de osteoartritis, fracturas vertebrales, material de osteosíntesis y procesos inflamatorios no infecciosos como la espondilitis anquilosante¹⁴⁵.

Nuestro estudio puso en evidencia que la RM tenía valores de sensibilidad elevados (94%), con una baja especificidad (38%), relacionado a la presencia de un número elevado de falsos positivos de hasta 5/8 pacientes. El diagnóstico erróneo en estos pacientes fue debido a otros procesos como la enfermedad degenerativa articular y fracturas vertebrales previas.

La PET/TC desempeña un papel importante en el despistaje de la espondilodiscitis hematológica en pacientes con bacteriemia y síntomas infecciosos, ya que la infección por RM solo se hace evidente una vez que el médico sospecha la existencia de una lesión diana. Estudios preliminares con la PET/TC han demostrado resultados similares a los métodos convencionales de Medicina Nuclear e incluso en algunas series, resultados mejores que los obtenidos por RM, principalmente en pacientes con patología degenerativa de la columna y pacientes con espondilodiscitis de bajo grado¹⁴⁶⁻¹⁴⁹. Un meta-análisis de 12 estudios proporcionó datos del rendimiento diagnóstico de la PET/TC en la espondilodiscitis y confirmó su idoneidad para descartar la infección. Sin embargo, los estudios revisados incluyeron muestras de pequeño tamaño y diversos tipos de equipos (PET y PET/TC)¹⁴⁹. Hasta ahora, la SPECT/TC con Galio 67 (⁶⁷Ga) ha sido considerada como la técnica de elección de Medicina Nuclear en el diagnóstico de la espondilodiscitis¹⁵⁰, pero los resultados de un estudio previo de nuestro grupo nos llevó a concluir que la PET/TC podría sustituir esta técnica¹⁴⁷. En esta serie, la exactitud global de la gammagrafía ósea combinada con la SPECT/TC con ⁶⁷Ga, fue inferior a la obtenida con la PET/TC (79% vs 88%, respectivamente).

Gratz y cols.¹⁵¹ mostraron el potencial de la PET en una serie de pacientes con sospecha de espondilitis, comparándolo con la RM, la gammagrafía ósea y la gammagrafía con ⁶⁷Ga. Su conclusión fue que la PET era superior a las otras técnicas, principalmente en aquellos pacientes con bajo grado de espondilitis (al comparar con la RM), infección de tejidos blandos adyacentes (al comparar con el ⁶⁷Ga) y pacientes con cambios artrodegenerativos marcados (al comparar con la gammagrafía ósea). Sin embargo, el número de pacientes fue bajo y no había ninguna correlación anatómica debido a la utilización de la PET sin TC.

Nuestros resultados con la PET/TC en el diagnóstico de infección de la columna vertebral son alentadores, con sensibilidad del 83%, especificidad del 88% y un sobresaliente VPP del 94%, lo cual hace de la técnica una herramienta indispensable para diferenciar la espondilodiscitis de otros procesos. Únicamente obtuvimos un resultado falso positivo de la PET/TC, que fue un paciente que tuvo un diagnóstico final de cambios post-fractura reciente. El estudio mostró como hallazgo más relevante, que la combinación de la PET/TC y la RM detecta la infección en el 100% de pacientes con espondilodiscitis, lo cual evita un retraso en el diagnóstico y sus consiguientes complicaciones potenciales. La PET/TC fue capaz de identificar otros focos de infección en el 22% de los pacientes con diagnóstico final de espondilodiscitis, encontrando 3 casos con EI y un caso con artritis séptica del hombro. Estos hallazgos modificaron de forma significativa el enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes.

Detección de procesos neoplásicos

La EI puede ser un marcador de procesos neoplásicos ocultos¹⁵². Algunas bacterias causantes de EI se han reportado en asociación con cánceres de colon. La relación más fuerte y mejor documentada es la infección por *Streptococo bovis*, concretamente la subespecie *galloyticus*, la cual se ha relacionado con la presencia de neoplasia gastrointestinal, que en la mayoría de los casos es un adenoma o un carcinoma colónico^{132,153}. La detección de una neoplasia en el contexto de la EI, puede afectar significativamente otras decisiones terapéuticas y el tiempo de realización de la cirugía cardíaca. Por lo tanto, las perspectivas en el enfoque de la EI se deben basar en la implementación de pruebas diagnósticas disponibles y fáciles de realizar, que proporcionen un estudio general del paciente y datos rápidos sobre los distintos problemas, para así poder aplicar medidas específicas. En nuestra serie, la PET/TC detectó 3 lesiones colónicas, posteriormente confirmadas como neoplásicas, relacionadas con infección por *Streptococo bovis* y *Enterococo faecalis*. Todas las lesiones neoplásicas fueron diagnosticadas en una etapa inicial y, por lo tanto, eran potencialmente curables, evidenciando

una vez más el importante valor añadido de la técnica PET/TC en este complejo escenario.

Análisis visual y cuantitativo

La interpretación clínica de los estudios PET/TC se realiza habitualmente mediante el análisis visual directo de las imágenes en cortes paralelos a los ejes axial, coronal y sagital. En la serie de pacientes con sospecha de EI e infección de los DEC, el criterio de infección fue visual, considerando como caso positivo el aumento de la captación focal o heterogénea de ^{18}F -FDG en relación a las VN, VP o los DEC, presente tanto en la imágenes corregidas por atenuación como en las no corregidas. Sarrazin y cols.¹²⁵ estudiaron el valor de una escala semicuantitativa de 4 grados para la captación de ^{18}F -FDG, sin poder discriminar con precisión la infección en los pacientes con DEC. En nuestra serie hemos utilizado el SUVmax y 2 ratios del SUV (con la media del SUV del pool vascular y la media del SUV hepático), concluyendo que el SUVmax es el parámetro semicuantitativo más adecuado, con una sensibilidad y una especificidad superiores al 90%. Sin embargo, no evidenciamos un valor adicional al utilizar el SUVmax en comparación con el análisis visual, por lo que la evaluación semicuantitativa no debe ser recomendada en la práctica clínica diaria para el diagnóstico de la infección en estos pacientes.

En la serie de casos con sospecha de espondilodiscitis, el criterio de infección fue visual, considerando como positivo una captación de ^{18}F -FDG mayor a la captación de la médula ósea en las vértebras adyacentes y/o captación de tejidos blandos adyacentes. Hungenbach y cols.¹⁵⁴, encontraron que el análisis del patrón de captación de la ^{18}F -FDG, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad en una escala semicuantitativa, proporcionaban resultados fiables para el diagnóstico o exclusión de la espondilodiscitis. Debido a la alta especificidad de este método, un resultado negativo de la PET/TC, reducía la necesidad de intervención quirúrgica en aquellos pacientes con resultados dudosos. En nuestra serie de casos, la cuantificación usando el SUVmax

mostró diferencias significativas en la captación de ¹⁸F-FDG entre pacientes infectados y los no infectados (p <0,005), pero estos resultados fueron pobres en comparación con la evaluación visual, sobre todo debido a la baja sensibilidad de sólo el 56%. Sin embargo, si corregíamos el SUVmax usando la captación de fondo de un área de la columna vertebral, mejorábamos significativamente la discriminación entre los pacientes infectados y los no infectados (p <0,001), con una mejora en la sensibilidad de 56% al 89%, y 100% de especificidad en ambos análisis.

Inclusión de la PET/TC en los nuevos algoritmos diagnósticos

En la más reciente guía (2015) de la Sociedad Europea de Cardiología⁴⁹ la PET/TC ha sido incluida dentro de los criterios mayores de Duke en la sospecha de EVP, considerando positivo para EI la captación anormal de ¹⁸F-FDG alrededor de la VP. Además, la PET/TC fue incluida dentro del algoritmo diagnóstico como una prueba de imagen en la detección de eventos embólicos, tanto en la sospecha de EVN como en la EVP (**Figura 16**). Sin embargo, la técnica no fue incluida en el diagnóstico de la infección de los DEC, al considerar que no existían datos suficientes.

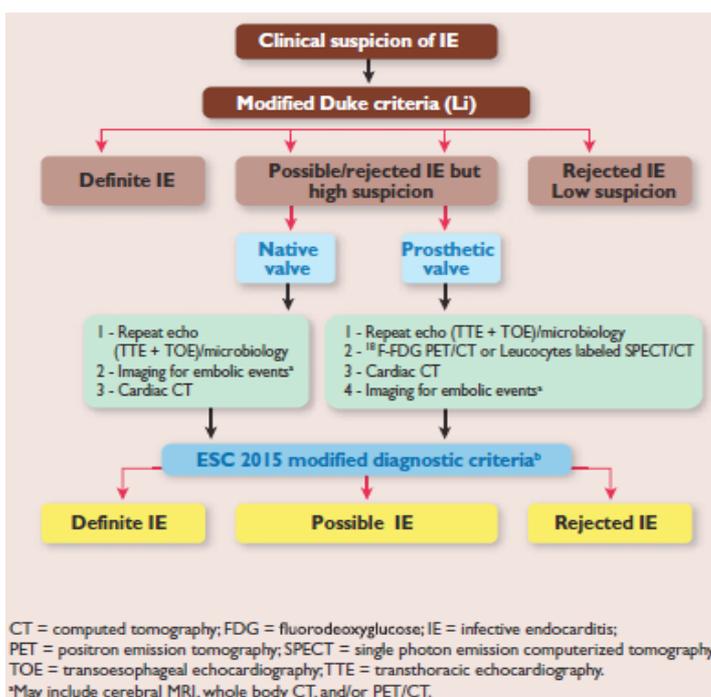


Figura 16. Algoritmo diagnóstico de EI de la Sociedad Europea de Cardiología 2015⁴⁹.

Nuestro trabajo en EI e infección relacionada a los DEC dio lugar a un análisis editorial perspectivo publicado en el mismo número de la revista¹⁵⁵. En esta editorial, Gomez y cols., realizan inicialmente un repaso de las principales características clínicas y epidemiológicas de la EI y de la infección relacionada a los DEC, señalando posteriormente las dificultades en el diagnóstico de la enfermedad, relacionadas principalmente a la presencia de materiales intracardiacos implantables, planteando así la necesidad clínica apremiante de nuevas herramientas diagnósticas. Los autores realizaron un análisis detallado de los resultados de nuestro estudio y los compararon con los datos previamente publicados. Posterior al análisis de nuestro trabajo, recomiendan el uso de la PET/TC como herramienta diagnóstica en todos los pacientes posibles, ya que proporciona información complementaria a la ETT y la ETE a nivel cardiaco, así como información en el resto del cuerpo de focos de infección extracardiacos y posibles complicaciones. El grupo de expertos llegó a la conclusión que ha llegado el momento de propagar un mensaje claro: implementar la utilización de la PET/TC con 18F-FDG en el algoritmo diagnóstico de los pacientes con sospecha de EI e infección relacionada a los DEC.

De acuerdo a lo anterior y según los resultados de nuestra serie, consideramos que la PET/TC debe incluirse en el algoritmo diagnóstico de EI, tanto en la sospecha de infección de las VP como de los DEC, reduciendo la tasa de pacientes mal diagnosticados. También consideramos que la técnica debe ser de elección en la detección de complicaciones sistémicas, tales como émbolos sépticos y neoplasias insospechadas, influenciando de forma sustancial el manejo y el pronóstico de los pacientes. Pese a que la técnica no demuestra ser útil en el diagnóstico de EVN, en este grupo de pacientes mejora significativamente la detección del origen de la infección.

La PET/TC se debe considerar en la evaluación de los pacientes con sospecha de espondilodiscitis, principalmente en aquellos pacientes en los que la RM es sugestiva de infección pero no presentan afectación de partes blandas, evitando falsos positivos en los resultados. La cuantificación con el

SUVmax, especialmente corregido por el valor medio del SUV de fondo, discrimina la infección de la columna vertebral de otros procesos. Los resultados de nuestra serie indican que la PET/TC es una técnica complementaria a la RM en el diagnóstico de espondilodiscitis infecciosa.

Conclusiones

1. La PET/TC ha demostrado ser una técnica con un alto rendimiento diagnóstico en los pacientes con EVP, no obstante su rendimiento diagnóstico es subóptimo en la EVN.
2. La PET/TC ha demostrado ser una técnica con un alto rendimiento diagnóstico en los pacientes con EI relacionada a los DEC, así como para la identificación de infección de los diferentes componentes de los dispositivos.
3. El papel que juega la PET/TC en la detección de embolias sistémicas hematógenas en los pacientes con ICV es muy importante, al permitir realizar una valoración integral con una sola técnica diagnóstica.
4. La PET/TC es útil en la detección de otras etiologías infecciosas en los pacientes con sospecha de ICV, al determinar en un número considerable de pacientes el origen de la infección.
5. El valor añadido de la PET/TC en la detección de neoplasias malignas en los pacientes con ICV es importante al realizar un diagnóstico precoz con impacto en el tratamiento y en el pronóstico de estos pacientes.
6. La concordancia interobservador de la técnica fue muy alta. El SUVmax fue el método más efectivo para determinar la infección. Sin embargo, no encontramos mejorías significativas al utilizar los métodos semicuantitativos en términos de sensibilidad y especificidad al compararlos con el análisis visual.

7. La PET/TC ha demostrado ser una técnica con un alto rendimiento diagnóstico en los pacientes con espondilodiscitis hematológica.
8. En la espondilodiscitis hematológica, la PET/TC presenta valores de especificidad y VPP superiores a la RM, debido principalmente al número de falsos positivos de la RM en los pacientes con espondiloartropatías degenerativas y fracturas vertebrales.
9. El estudio PET/TC permite una valoración integral de los pacientes en una sola técnica, identificando la infección y otros posibles focos de infección a distancia, en los pacientes con espondilodiscitis hematológica.
10. El SUVmax es capaz de diferenciar la espondilodiscitis de otros procesos de la columna. El uso de SUVmax corregido por el valor del SUVmax del fondo, tiene un mayor nivel de significancia que el uso del SUVmax únicamente.

Referencias bibliográficas

1. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013;368:1425-1433.
2. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 2012;379:965-975.
3. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023-2029.
4. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 2010;11:202–219.
5. Thuny F, Grisoli D, Cautela J, Riberi A, Raoult, D Habib G. Infective Endocarditis: prevention, diagnosis, and management. *Canadian Journal of Cardiology* 2014;30:1046-1057.
6. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;92:124–130.
7. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75-81.
8. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:324-339.

9. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Karchmer AW, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International collaboration on endocarditis-prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169: 463–473.
10. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387: 882–893.
11. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol* 2011;3: 67–84.
12. Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 422–426.
13. Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Lung B, et al, and the AEPEI Study Group. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012;54: 1230–1239.
14. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1177–1184.
15. Lyytikäinen O, Ruotsalainen E, Järvinen A, Valtonen V, Ruutu P. Trends and outcome of nosocomial and community-acquired bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus* in Finland, 1995–2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 399–404.

16. Ammerlaan HS, Harbarth S, Buiting AG, Crook DW, Fitzpatrick F, Hanberger H, et al. Secular trends in nosocomial bloodstream infections: antibiotic-resistant bacteria increase the total burden of infection. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 798–805.
17. 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: 363–368.
18. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335: 407–416.
19. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50: 274–281.
20. Agnihotri AK, McGiffen DC, Galbraith AJ, O'Brien MF. The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1708–1720.
21. Arvay A, Lengyel M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988; 2: 340–346.
22. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369-2413.

23. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey, Gomez I, et al. Definitions, clinical profile, microbiological spectrum and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2007; 28: 760-765.
24. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation* 2010; 121: 1141–1152.
25. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, Kapadia S, Lerakis S, Cheema A, et al. Infective endocarditis following transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation* 2015; 131: 1566–1574.
26. Pericas JM, Llopis J, Cervera C, Sacanella E, Falces C, Andrea R, et al. Infective endocarditis in patients with an implanted transcatheter aortic valve: Clinical characteristics and outcome of a new entity. *J Infect* 2015; 70: 565–576.
27. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Paré C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007; 297: 1354–1361.
28. Chirouze C, Alla F, Fowler VG Jr, Sexton DJ, Corey GR, Chu Vh, et al. Impact of early valve surgery on outcome of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis: analysis in the international collaboration of endocarditis- prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 741–749.
29. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, Gammage M, Guleri A, Howard P, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial

- Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 325–359.
30. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 674–679.
31. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1001–1006.
32. Duval X, Selton-Suty C, Alla F, Salvador-Mazeng 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.
33. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1851–1859.
34. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007; 116: 1349–1355.
35. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 166–173.

36. Bloom H, Heeke B, Leon A, Mera F, Delurgio D, Beshai J, et al. Renal insufficiency and the risk of infection from pacemaker or defibrillator surgery. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 142–145.
37. Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA, van der Bom JG, Bernardis A, van de Velde ET, et al. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: leiden device registry. *Heart* 2009; 95: 715–720.
38. Villamil CI, Rodriguez FM, Van den Eynde CA, Jose V, Canedo RC. Permanent transvenous pacemaker infections: an analysis of 59 cases. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 484–488.
39. Bongiorno MG, Tascini C, Tagliaferri E, Di Cori A, Soldati E, Leonildi A, et al. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. *Europace* 2012; 14: 1334–1339.
40. Athan E, Chu VH, Tattevin P, Selton-Suty C, Jones P, Naber C, et al.,. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *JAMA* 2012; 307: 1727–1735.
41. Viganego F, O'Donoghue S, Eldadah Z, Shah MH, Rastogi M, Mazel JA, et al. Effect of early diagnosis and treatment with percutaneous lead extraction on survival in patients with cardiac device infections. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1466–1471.
42. Nof E, Epstein LM. Complications of cardiac implants: handling device infections. *Eur Heart J* 2013; 34: 229–236.
43. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293: 3012-3021.

44. Mansur AJ, Grinberg M, da Luz PL, Bellotti G. The complications of infective endocarditis. A reappraisal in the 1980s. Arch Intern Med 1992; 152: 2428.
45. Tornos P, Lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. Heart 2005; 91: 571–575.
46. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, Council on cardiovascular disease in the young, and the Councils on clinical cardiology, stroke, and cardiovascular surgery and anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation 2005; 111: 394–434.
47. Thuny F, Hubert S, Tribouilloy C, Le Dolley Y, Casalta JP, Riberi A, et al. Sudden death in patients with infective endocarditis: findings from a large cohort study. Int J Cardiol 2013; 162: 129-132.
48. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 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), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J 29, 2015; 21: 3075-3128.

49. Nadji G, Rusinaru D, Remadi JP, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in leftsided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail* 2009;11:668–675.
50. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Munoz P, et al. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J* 2005; 26: 288–297.
51. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003; 289: 1933–1940.
52. Gelsomino S, Maessen JG, van der Veen F, Livi U, Renzulli A, Luca F, et al. Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1469–1476.
53. Benito N, Miro JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Rio A, Altclas J, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009; 150: 586–594.
54. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1254–1260.
55. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1261–1268.

56. Arnett EN, Roberts WC. Valve ring abscess in active infective endocarditis. Frequency, location, and clues to clinical diagnosis from the study of 95 necropsy patients. *Circulation* 1976; 54:140-145.
57. Omari B, Shapiro S, Ginzton L, Robertson JM, Ward J, Nelson RJ, et al. Predictive risk factors for periannular extension of native valve endocarditis. Clinical and echocardiographic analyses. *Chest* 1989; 96: 1273-1279.
58. Daniel WG, Mügge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel D, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991; 324: 795-800.
59. Graupner C, Vilacosta I, San Roman J, Ronderos R, Sarria C, Fernandez C, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1204–1211.
60. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 267–276.
61. Molavi A. Endocarditis: recognition, management, and prophylaxis. *Cardiovasc Clin* 1993; 23:139-174.
62. Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, et al. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995; 130: 93–100.

63. Jenkins NP, Habib G, Prendergast BD. Aorto-cavitary fistulae in infective endocarditis: understanding a rare complication through collaboration. *Eur Heart J* 2005; 26: 213–214.
64. Bashore TM, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2006; 31: 274–352.
65. Katz LH, Pitlik S, Porat E, Biderman P, Bishara J. Pericarditis as a presenting sign of infective endocarditis: two case reports and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 785–791.
66. Regueiro A, Falces C, Cervera C, del Rio A, Pare JC, Mestres CA, et al. Risk factors for pericardial effusion in native valve infective endocarditis and its influence on outcome. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1646–1651.
67. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1213–1217.
68. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, Giorgi R, Tribouilloy C, Le Dolley Y, et al. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1384–1392.
69. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1489–1495.
70. Jones HR Jr, Siekert RG. Neurological manifestations of infective endocarditis. Review of clinical and therapeutic challenges. *Brain*

- 1989; 112: 1295-1315.
71. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 1435-1486.
72. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation* 2013; 127: 2272–2284.
73. Duval X, lung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 497–504.
74. Lung B, Tubiana S, Klein I, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Lepage L, et al. Determinants of cerebral lesions in endocarditis systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. *Stroke* 2013; 44: 3056–3062.
75. Hess A, Klein I, lung B, Lavallee P, Ilic-Habensus E, Dornic Q, et al. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 1579–1584.
76. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Crespo F, Garcia-Porrúa C, Corredoira J, et al. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 9–19.

77. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodriguez D, Gasser I, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 2005; 118: 1287.
78. Koslow M, Kuperstein R, Eshed I, Perelman M, Maor E, Sidi Y. The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis co-infection. *Am J Med* 2014; 127: 669.
79. Tamura K. Clinical characteristics of infective endocarditis with vertebral osteomyelitis. *J Infect Chemother* 2010; 16: 260–265.
80. Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, Gordon S, Spiotta AM, Moskowitz S, et al. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg* 2015; 7: 449–452.
81. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Narula R, Grobelny BT, Gorski J, et al. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev* 2010; 33: 37–46.
82. Elasfar A, AlBaradai A, AlHarfi Z, Alassal M, Ghoneim A, AlGhofaili F. Splenic abscess associated with infective endocarditis; Case series. *J Saudi Heart Assoc* 2015; 27: 210-215.
83. Akhyari P, Mehrabi A, Adhiwana A, Kamiya H, Nimptsch K, Minol JP, et al. Is simultaneous splenectomy an additive risk factor in surgical treatment for active endocarditis?. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 1261–1266.
84. Gunson TH, Oliver GF. Osler's nodes and Janeway lesions. *Australas J Dermatol* 2007; 48: 251-255.

85. Ferraris L, Milazzo L, Ricaboni D, Mazzali C, Orlando G, Rizzardini G, et al. Profile of infective endocarditis observed from 2 BMC. *Infect Dis* 2013; 13:545.
86. Mahr A, Batteux F, Tubiana S, Goulvestre C, Wolff M, Papo T, et al. Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1672–1677.
87. Silverman ME, Upshaw CB Jr. Extracardiac manifestations of infective endocarditis and their historical descriptions. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1802–1807.
88. Servy A, Valeyrie-Allanore L, Alla F, Lechiche C, Nazeyrollas P, Chidiac C, et al, Prognostic value of skin manifestations of infective endocarditis. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 494–500.
89. Von Reyn C, Levy B, Arbeit R, Friedland G, Crumpacker C. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505-518.
90. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200-209.
91. Li J, Sexton D, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638.
92. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart* 2004; 90: 611–613.

93. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed?. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3546–3548.
94. Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1724–1730.
95. Petti CA, Bhally HS, Weinstein MP, Joho K, Wakefield T, Reller LB, et al. Utility of extended blood culture incubation for isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* organisms: a retrospective multicenter evaluation. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 257–259.
96. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovey C, et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5238–5242.
97. Loyens M, Thuny F, Grisoli D, Fournier PE, Casalta JP, Vitte J, et al. Link between endocarditis on porcine bioprosthetic valves and allergy to pork. *Int J Cardiol* 2013; 167: 600–602.
98. Brinkman CL, Vergidis P, Uhl JR, Pritt BS, Cockerill FR, Steckelberg JM, et al. PCR-electrospray ionization mass spectrometry for direct detection of pathogens and antimicrobial resistance from heart valves in patients with infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 2040–2046.
99. Kaleta E, Clarck A, Johnson E, Gamage D, Wysocki V, Cherkaoui A, et al. Use of PCR Coupled with Electrospray Ionization Mass Spectrometry for Rapid Identification of Bacterial and Yeast Bloodstream Pathogens from Blood Culture Bottles. *J Clin Microbiol*

- 2011; 49: 345–343.
100. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *European Heart Journal* 2014; 35: 624–632.
 101. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 202-219.
 102. Eudailey K, Lewey J, Hahn RT, George I. Aggressive infective endocarditis and the importance of early repeat echocardiographic imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 26–28.
 103. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 631–638.
 104. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, Tanaka J, Mihara H, Gurudevan SV, et al. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 149–154.
 105. Singh P, Manda J, Hsiung MC, Mehta A, Kesanolla SK, Nanda NC, et al. Live/real time three-dimensional transesophageal echocardiographic evaluation of mitral and aortic valve prosthetic paravalvular regurgitation. *Echocardiography* 2009; 26: 980–987.
 106. Kronzon I, Sugeng L, Perk G, Hirsh D, Weinert L, Garcia Fernandez MA, Lang RMI. Real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography in the evaluation of post-operative mitral

- annuloplasty ring and prosthetic valve dehiscence. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1543–1547.
107. Liu YW, Tsai WC, Lin CC, Hsu CH, Li WT, Lin LJ, et al. Usefulness of realtime three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand Cardiovasc J* 2009; 43: 318–323.
108. 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: 2407-2414.
109. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 436-444.
110. Gahide G, Bommart S, Demaria R, Sportouch C, Dambai H, Albat B, et al. Preoperative evaluation in aortic endocarditis: findings on cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194: 574-578.
111. Hekimian G, Kim M, Passefort S, Duval X, Wolff M, Leport C, et al. Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. *Heart* 2010; 96: 696–700.
112. Huang JS, Ho AS, Ahmed A, Bhalla S, Menias CO. Borne identity: CT imaging of vascular infections. *Emerg Radiol* 2011; 18: 335–343.
113. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016; 18: 6.

114. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 23–30.
115. Cooper HA, Thompson EC, Lauren R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, et al. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation* 2009; 120: 585–591.
116. Okazaki S, Yoshioka D, Sakaguchi M, Sawa Y, Mochizuki H, Kitagawa K. Acute ischemic brain lesions in infective endocarditis: incidence, related factors, and postoperative outcome. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 155–162.
117. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, et al. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 327–336.
118. Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *J Infect* 2008; 56: 401–412.
119. Ishimori T, Saga T, Mamede M, Kobayashi H, Higashi T, Nakamoto Y et al. Increased (18)F-FDG uptake in a model of inflammation: concanavalin A mediated lymphocyte activation. *J Nucl Med* 2002; 43: 658-663.
120. Stumpe KD, Dazzi H, Schaffner A, von Schulthess GK. Infection imaging using whole-body FDG-PET. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27: 822–832.

121. 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: 639–647.
122. 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: 1972-1980.
123. Vaidyanathan S, Patel CN, Scarsbrook AF, Chowdhury FU. FDG PET/CT in infection and inflammation--current and emerging clinical applications. *Clinical Radiology* 2015; 70: 787-800.
124. 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: 2374-2382.
125. 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: 1616–1625.
126. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira- González I, González-Alujas MT et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography angiography: initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation* 2015; 22: 1113-1126.

127. Orvin K, Goldberg E, Bernstine H, Groshar D, Sagie A, Kornowski R et al. The role of FDG-PET/CT imaging in early detection of extra-cardiac complications of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 69–76.
128. Kestler M, Muñoz P, Rodríguez-Crélixems M, et al. Role of 18F-FDG PET in patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2014; 55: 1093–1098.
129. Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, Dymarkowski S, Herregods MC, Herijgers P, et al. (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: 1189–1197.
130. Amraoui S, Tlili G, Sohal M, Berte B, Hindié E, Ritter P, et al. Contribution of PET imaging to the diagnosis of septic embolism in patients with pacing lead endocarditis. *J Am Coll Cardiol Img* 2016; 9: 283–290.
131. Rodriguez Y, Greenspon AJ, Sohail MR, Carrillo RG. Cardiac device-related endocarditis complicated by spinal abscess. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35: 269–274.
132. Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 870–878.
133. Pericas JM, Corredoira J, Moreno A, García-País MJ, Falces C, Rabuñal R, et al. Relationship between *Enterococcus faecalis* infective endocarditis and colo-rectal neoplasm: preliminary results of a cohort of 154 patients. *Rev Esp Cardiol* 2016, (in press).

134. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, Sollini M, Doria R, De Tommasi SM, et al. Added value of ^{99m}Tc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2012; 53: 1235–1243.
135. Erba PA, Sollini M, Conti U, Bandera F, Tascini C, De Tommasi SM, et al. Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 10: 1075-1086.
136. Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, et al. Respective performance of ¹⁸F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med* 2014; 12: 1980-1985.
137. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785-789.
138. Morooka M, Moroi M, Uno K, Ito K, Wu J, Nakagawa T, et al. Long fasting is effective in inhibiting physiological myocardial ¹⁸F-FDG uptake and for evaluating active lesions of cardiac sarcoidosis. *EJNMMI Res* 2014; 4: 1.
139. Soussan M, Brillet PY, Nunes H, Pop G, Ouvrier Mj, 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: 120-127.
140. Williams G, Kolodny GM. Suppression of myocardial ¹⁸F-FDG uptake by preparing patients with a high-fat, low-carbohydrate diet. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 151-156.

141. Persson E, Nordenstrom J, Nilsson-Ehle P, Hagenfeldt L, Wahren J. Plasma lipolytic activity and substrate oxidation after intravenous administration of heparin and a low molecular weight heparin fragment. *Clin Physiol* 1990; 10: 573-583.
142. Scholtens AM, Verberne HJ, Budde RP, Lam M. Additional heparin pre-administration improves cardiac glucose metabolism suppression over low carbohydrate diet alone in 18F-FDG-PET imaging. *J Nucl Med* 2016; 57: 568–573.
143. Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F, Mainardi JL, Latremouille C, Maunoury C, et al. Whole body [(18) F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 836–844
144. Chen W, Kim J, Molchanova-Cook OP, Dilsizian V. The potential of FDG PET/CT for early diagnosis of cardiac device and prosthetic valve infection before morphologic damages ensue. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 459.
145. Hong SH, Choi JY, Lee JW, Kim NR, Choi JA, Kang HS. MR imaging assessment of the spine: infection or an imitation? *Radiographics* 2009; 29: 599– 612.
146. De Winter F, Gemmel F, Van De Wiele C, Poffijn B, Uyttendaele D, Dierckx R. 18-Fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of infection in the postoperative spine. *Spine*. 2003;28:1314–1319.

147. Fuster D, Sola O, Soriano A, Monegal A, Setoain X, Tomas X, et al. A prospective study comparing whole-body FDG PET/CT to combined planar bone scan with ⁶⁷Ga SPECT/CT in the diagnosis of spondylodiskitis. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 827–832.
148. Stumpe KD, Zanetti M, Weishaupt D, Hodler J, Boos N, Von Schulthess GK. FDG positron emission tomography for differentiation of degenerative and infectious endplate abnormalities in the lumbar spine detected on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 1151-1157.
149. Ohtori S, Suzuki M, Koshi T, Yamashita M, Yamauchi K, Inoue G, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-PET for patients with suspected spondylitis showing Modic change. *Spine* 2010;15: 1599–603.
150. Domínguez ML, Lorente R, Rayo JI, Serrano J, Sanchez R, Infante JR, et al. SPECT-CT with ⁶⁷Ga-citrate in the management of spondylodiscitis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012; 31: 34–39.
151. Gratz S, Dörner J, Fischer U, Behr T, Béhé M, Altenvoerde G, et al. ¹⁸F-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 516–524.
152. Thomsen RW, Farkas DK, Friis S, Svaerke C, Ording AG, Norgaard M, Sorensen HT. Endocarditis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. *Am J Med* 2013; 126: 58–67.
153. Gupta A, Madani R, Mukhtar H. *Streptococcus bovis* endocarditis, a silent sign for colonic tumour. *Colorectal Dis* 2010; 12: 164–171.
154. Hungenbach S, Delank KS, Dietlein M, Eysel P, Drzezga A, Schmidt MC. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake pattern in patients with suspected

spondylodiscitis. Nucl Med Commun 2013; 34: 1068–1074.

155. Gomez A, Slart RH, Sinha B, Glaudemans A. 18F-FDG PET/CT in the diagnostic workup of infective endocarditis and related intracardiac prosthetic material: a clear message. J Nucl Med.2016;57:1669–1671.