

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POST GRADO
PROGRAMAS DE ESPECIALISTAS

CALIFICACION MINITESIS

Nombre DRA. ANTONIETA XIMENA REYES CEA
Programa ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR
Departamento MEDICINA
Hospital CLINICO DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE
Asignatura CLINICA III

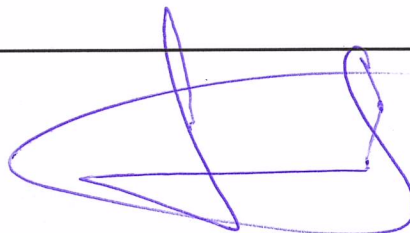
Hizo minitesis referente a : PET-CT 18F-FDG como herramienta diagnóstica en pacientes con sospecha de Endocarditis infecciosa.

Para lo anterior se obtuvo aprobación de Comité de Etica de Clinica Santa María

Esta será incorporada al Repositorio Académico de la Universidad de Chile.
Se adjunta pdf.

Nota: 6,5 ()

seis coma cinco



Dr. PATRICIO GONZALEZ ESPINOZA
Profesor Titular
Tutor Tesis

Santiago, abril 2023

ACTA DE APROBACIÓN DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO CLÍNICA SANTA MARÍA

FECHA APROBACIÓN ESTUDIO: 24 DE ABRIL DE 2023

CÓDIGO APROBACIÓN: 072404-23

1. REFERENCIAS DEL ESTUDIO

TÍTULO DEL ESTUDIO:	Utilidad del PET/CT 18F-FDG ante sospecha de Endocarditis Infecciosa.				
INVESTIGADOR RESPONSABLE:	Dr. Patricio González Espinoza				
CORREO ELECTRÓNICO:	pgonzalez@clnicasantamaria.cl	TELÉFONO:	+56987312504		
CENTRO DE INVESTIGACIÓN (UNIDAD/ DEPTO/ SERVICIO):	Servicio de Radiología e Imágenes- Unidad de Medicina Nuclear Clínica Santa María				
FECHA INICIO DEL ESTUDIO:	01-02-2023	FECHA TÉRMINO DEL ESTUDIO:	30-04-2023		
PATROCINADOR: (si fuera el caso)					
TIPO DE ESTUDIO:					
Prospectivo		Nacional		Examen psicológico	
Retrospectivo	X	Internacional		Tratamientos	
Observacional		Revisión de fichas clínicas	X	Prospectivos de laboratorio	
Experimental		Entrevistas		Hematológicos	
Descriptivo		Cuestionarios		Imagenológicos	
Análítico		Investigación con medicamentos		Cardiológicos	
Unicéntrico		Examen físico		Otros	
Multicéntrico		Examen de laboratorio			
CÓDIGO PROTOCOLO:		Nº EUDRACT: (CUANDO CORRESPONDA)			
VERSIÓN PROTOCOLO:	2	FECHA PROTOCOLO:	19-04-23		
VERSIÓN CONSENTIMIENTO INFORMADO:		FECHA CONSENTIMIENTO INFORMADO:			
INFORME PÓLIZA DE SEGURO:					

ACTA DE APROBACIÓN DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO CLÍNICA SANTA MARÍA

Utilidad del PET/CT 18F-FDG ante sospecha de Endocarditis Infecciosa.

2. CERTIFICACION DE APROBACION DEL ESTUDIO

En reunión institucional de fecha **24 DE ABRIL DE 2023**, habiendo dado cumplimiento a las observaciones hechas el 10 de abril de 2023, el Comité Ético Científico de Clínica Santa María ha resuelto **OTORGAR SU APROBACION** al estudio de la referencia considerando que cumple con los requisitos metodológicos, éticos y legales para su realización.

La aprobación consta en el Acta N° 07 de la señalada sesión.

Esta aprobación tiene **vigencia por un año** al cabo del cual el CEC Clínica Santa María solicitará un estado de avance del estudio y/o revisará un seguimiento a fin de confirmar su reaprobación o eventualmente retirar su aprobación ética.

3. DOCUMENTOS APROBADOS

- Protocolo de investigación Minitesis **Utilidad del PET/CT 18F-FDG ante sospecha de Endocarditis Infecciosa** versión 2 de fecha 19-04-23
- Documento Dispensa de Consentimiento Informado solicitada con fecha 19-04-23

4. LA APROBACION DEL ESTUDIO IMPLICA LO SIGUIENTE:

EL COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO DE CLÍNICA SANTA MARÍA HA OTORGADO LA APROBACIÓN AL ESTUDIO DE LA REFERENCIA CONSIDERANDO QUE CUMPLE CON LOS SIGUIENTES REQUISITOS EXIGIDOS PARA SU REALIZACIÓN:

1. Idoneidad del investigador y sus colaboradores
2. Pertinencia y justificación del estudio teniendo en cuenta el conocimiento disponible
3. Rigor metodológico y calidad científica de la investigación
4. Justificación de los riesgos y molestias previsibles para los sujetos de investigación, así como los beneficios esperados.
5. El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos con información clara, suficiente y comprensible.
6. Pertinencia del plan de reclutamiento de sujetos
7. Compensaciones previstas para los sujetos por eventuales daños derivados de su participación en el estudio.
8. El seguro o la garantía financiera prevista
9. El cumplimiento de las normas científicas, técnicas y éticas, nacionales e internacionales que rigen este tipo de investigaciones.

ACTA DE APROBACIÓN DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO CLÍNICA SANTA MARÍA

Utilidad del PET/CT 18F-FDG ante sospecha de Endocarditis Infecciosa.

5. COMPROMISOS QUE ASUME EL INVESTIGADOR DURANTE LA EJECUCION DEL ESTUDIO

AL APROBAR EL ESTUDIO DE LA REFERENCIA EL CEC CLÍNICA SANTA MARÍA DA POR SENTADO QUE DURANTE EL DESARROLLO DEL ESTUDIO EL INVESTIGADOR RESPONSABLE Y SU EQUIPO DEBERÁN CUMPLIR CON LAS SIGUIENTES NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS:

1. Mantener estricta confidencialidad de toda la información derivada de esta investigación, asegurando la anonimización de los datos de los sujetos participantes.
2. Garantizar que el acceso a los datos de la historia clínica de los sujetos estará restringida sólo a los miembros del equipo investigador autorizados por el CEC Clínica Santa María y será utilizada exclusivamente para el desarrollo de los objetivos del estudio.
3. Hacer uso de esta aprobación sólo en el Centro autorizado por este CEC: en Clínica Santa María
4. Informar estado de avance anual del estudio.
5. Disponibilidad para facilitar el seguimiento anual que el CEC hará del estudio.
6. Informar oportunamente de cualquier modificación o interrupción del protocolo
7. Comunicar toda modificación del equipo de investigadores
8. Comunicar oportunamente cualquier evento adverso grave que ocurra durante el desarrollo del estudio.
9. Una vez finalizado el estudio, enviar informe final al CEC Clínica Santa María.
10. Si el estudio se publica, enviar al CEC Clínica Santa María un ejemplar.
11. Cumplir con las normas éticas, convenios y declaraciones aprobados internacionalmente en materia de investigación científica biomédica y con la normativa nacional vigente; leyes 20.120, 20.584, 19.628, 20.850.
12. Capacitación certificada y actualizada en BPC del IR y su equipo



DR. AGUSTÍN ESPEJO GARCÍA
Presidente Comité Ético Científico
Clínica Santa María

Protocolo de Investigación

MINITESIS

Utilidad clínica de PET/CT 18F-FDG ante pacientes con sospecha de Endocarditis Infecciosa.

AUTOR: DRA. ANTONIETA REYES CEA

Residente 3° Año Medicina Nuclear
Hospital Clínico de la Universidad de Chile
Servicio de Medicina Nuclear, Departamento de Medicina
Convenio Docente: Clínica Santa María
Contacto: anto.xrc@gmail.com

TUTOR DE TESIS: DR. PATRICIO GONZÁLEZ ESPINOZA

COLABORACIÓN: Dra. Pamela Humeres Apra. Dra. Javiera González Araya.

Fecha: Abril de 2023

Índice	Página
Portada	1
Índice	2
Glosario	3
Introducción	4 – 5
Epidemiología	5 – 6
Factores de riesgo	6
Endocarditis en válvula nativa	7
Endocarditis en válvula protésica	7 – 8
Infecciones en CIED	8 – 10
Diagnóstico	
Clínica	10
Exámenes de laboratorio	11
Criterios diagnósticos EI	11 – 14
Criterios diagnósticos en CIED	14 – 15
Diagnóstico microbiológico e histológico	15
Técnicas de imagen	
Ecocardiografía	16 – 17
Tomografía computada	18 – 20
PET-CT 18F-FDG	20 – 25
Materiales y métodos	26 – 27
Resultados	28 – 33
Discusión	34 – 38
Limitaciones del estudio	38 – 39
Conclusión	39
Casos clínicos	40 – 46
Agradecimientos	47
Bibliografía	48 – 55

GLOSARIO

AHA: Asociación americana de cardiología

ACC: Colegio americano de cardiología

EI: Endocarditis infecciosa

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

EHRA: Asociación Europea del ritmo cardiaco

CAD: cardiopatía coronaria

CIED: Dispositivos cardiacos electrónicos implantables

CT: Tomografía computada

NVE: Endocarditis válvula nativa

PET: Tomografía por emisión de positrones

PVE: Endocarditis válvula protésica

SPECT: tomografía computada por emisión de fotón único

INTRODUCCIÓN

La Endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad de la superficie endocárdica, que generalmente involucra las válvulas cardíacas (nativas o protésicas) o un dispositivo cardíaco permanente. Se asocia a complicaciones severas y a altas tasas de mortalidad, generando altos costos económicos para los sistemas de salud. La tasa de incidencia global estimada ha sido reportada entre 1,5 –11,6 casos/100.000 habitantes al año, con una mortalidad del 25% aproximadamente en periodo hospitalario y del 46% dentro del primer año, aproximadamente. Un 20% de las endocarditis infecciosas se asocian a válvulas protésicas; y un décimo de éstas a la presencia de CIEDs ⁽¹⁾.

La expansión de las indicaciones de dispositivos cardiacos implantables electrónicos (CIED) se ha asociado a un aumento en el número de infecciones cardíacas. Pese al avance en las estrategias terapéuticas de las últimas décadas, tanto en avances quirúrgicos como de terapias antibióticas, las tasas de complicaciones asociadas a EI e infección de CIED se ha mantenido sin cambios en las últimas décadas ⁽¹⁾.

La endocarditis en prótesis valvulares (PVE) es la forma más grave de EI, se presenta en 1-6% de los pacientes con válvula protésica, con una incidencia de 0,3 – 1,2% por pacientes/año y se asocia a un mal pronóstico. Es causa de un 10-30% de todos los casos diagnosticados de EI ⁽²⁾. Según reportes, no hay diferencias significativas respecto a la incidencia entre válvulas mecánicas y bioprotésicas ⁽²⁴⁾. Uno de los desafíos clínicos es establecer su diagnóstico, debido a que las técnicas ecocardiográficas pueden presentar limitaciones en su sensibilidad para establecer el diagnóstico certero en esta población.

Acorde a la última guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) 2015 ⁽²⁾, los criterios diagnósticos de endocarditis infecciosa, incluyen los hallazgos clínicos, ecocardiográficos y biológicos (hemocultivos y serología), con una sensibilidad del 80% aproximadamente, con menor precisión para el diagnóstico precoz (principalmente en PVE y en cable de marcapasos o desfibrilador), dichos criterios diagnósticos basados en los Criterios de Duke modificados, clasifican a los pacientes en tres categorías; EI definitiva, posible o descartada. Las técnicas de CT cardíaca, RM cerebral y PET-CT o SPECT-CT pueden mejorar la detección de fenómenos vasculares silentes y lesiones endocárdicas, mejorando la sensibilidad de los criterios de Duke modificados.

Específicamente, si nos enfocamos en la técnica de PET-CT con 18F-FDG como método complementario ante pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa y dificultades diagnósticas previas, PET-CT ayuda a disminuir la tasa de diagnóstico de “EI posible” y aumenta la detección de complicaciones embólicas periféricas e infecciones metastásicas, así como también, ha mostrado utilidad en la monitorización de respuesta a terapia antimicrobiana ⁽²⁾. Además, el uso del PET-CT 18F-FDG en PVE ha aumentado el reporte diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad, especialmente cuando se utiliza con técnicas de supresión miocárdica. Por otro lado, el uso del PET-CT en endocarditis de válvula nativa (NVE) ha sido menos estudiado y ha sido limitado a identificar manifestaciones extracardiácas, con baja sensibilidad y especificidad a nivel valvular ⁽⁵⁾.

Por lo tanto, el uso de PET-CT en endocarditis infecciosa, tendría un impacto clínico en cuanto a la valoración diagnóstica y pronóstica ⁽³⁾, que ha sido ampliamente respaldado por los estudios durante las últimas décadas.

Debido al aumento de la disponibilidad de estudios PET-CT 18F-FDG en nuestro país, es que nos interesa conocer cuál ha sido su aplicabilidad clínica en los últimos años y describir su utilidad en pacientes con sospecha de Endocarditis infecciosa en nuestra población.

Conceptos claves: Endocarditis infecciosa, válvula nativa, válvula protésica, PET-CT 18F-FDG, ecocardiografía.

EPIDEMIOLOGÍA

La endocarditis infecciosa es una enfermedad que genera una alta tasa de morbi-mortalidad y la cual se asocia a altos costos en salud. Se asocia a hospitalizaciones prolongadas, que pueden requerir intervenciones quirúrgicas ⁽¹³⁾. La EI fue descrita inicialmente por Osler en el año 1885 como una enfermedad de pacientes que tienen anomalías valvulares pre-existentes ⁽⁸⁷⁾. Desde entonces, ha habido mejoras considerables en cuanto a técnicas microbiológicas e imagenológicas para su diagnóstico, así como avances terapéuticos en cuanto a antibióticos y procedimientos quirúrgicos.

Entre el año 2000 y 2011, la incidencia de EI en Estados Unidos aumentó desde 11/100.000 habitantes a 15/100.000 habitantes, sin diferencias significativas respecto a las tasas de hospitalización en general, aunque mostrando incremento en las hospitalizaciones por *Streptococcus* ⁽⁸⁸⁾.

Las tasas de incidencia reportadas, varía entre regiones, así como lo reportado en hospitales de Filadelfia entre 1988 y 1990 fueron aproximadamente 11,6/100.000 casos por personas/año, por el contrario, la incidencia en Minnesota entre 1970 y 2006 fue de 5,0-7,9/100.000 casos por persona/año, en cual además se evidenció un aumento de la incidencia en forma significativa en sexo femenino ⁽⁸⁹⁾. En un estudio del 2020 que utilizó una base de datos escocesa con 7.638 hospitalizaciones, se demostró que la tasa de hospitalizaciones aumento de 5,3/100.000 a 8,6/100.000 habitantes entre 1990 y 1995, pero se mantuvo estable posterior a esos años ⁽⁹⁰⁾.

En Chile, se han reportado incidencias de 1,7-6,2 casos/100.000 habitantes al año entre los años 1998-2002 pudiendo alcanzar hasta 11,6 casos/100.000 habitantes/año, con incidencia de enfermedad reumática en el 25,3% de los casos, germen más frecuentemente aislado correspondiente a *Staphylococcus Aureus* en un 30,4%, la intervención cardioquirúrgica fue indicada en un 35,1% de los casos estudiados y finalmente, se reporta una mortalidad hospitalaria del 29% ⁽⁹¹⁾. No se disponen de estudios prospectivos de la última década que nos permita conocer la incidencia actual de la enfermedad.

Pese a los datos mencionados anteriores, es necesario destacar que la precisión de la incidencia de EI es difícil, debido a que la definición de la enfermedad y sus criterios diagnósticos han variado durante las últimas décadas. Además, la incidencia de los factores predisponentes de la

enfermedad varía con el tiempo, desde la presencia de enfermedad reumática hasta el uso de drogas endovenosas.

FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores de riesgo dependientes del paciente para Endocarditis infecciosa, encontramos la edad mayor a 60 años, sexo masculino, uso de drogas endovenosas, pobre dentición o infección dental ⁽²⁾. Por otro lado, también hay comorbilidades que aumentan el riesgo, tales como; hemodiálisis, enfermedad hepática crónica, diabetes, inmunidad comprometida, enfermedad neoplásica y dispositivos intravasculares permanentes ⁽⁹⁾. Además, existen condiciones cardíacas que pueden predisponer a infecciones endocárdicas, entre ellas se incluyen las enfermedades congénitas y enfermedades valvulares adquiridas.

Acorde a la guía ESC 2015 ⁽²⁾, la población en riesgo de endocarditis se puede clasificar en tres grupos:

1. Pacientes con válvula protésica o material protésico usado para valvuloplastia: se ha descrito que tienen mayor riesgo de infección, complicaciones y mortalidad respecto a pacientes con válvulas nativas ⁽⁷⁾.
2. Pacientes con EI previa: también tienen mayor riesgo de EI de nueva aparición, mayor mortalidad y mayor incidencia de complicaciones que los pacientes con un primer episodio de EI ⁽⁸⁾.
3. Pacientes con cardiopatía congénita (CC) cianótica no tratada y aquellos con CC con shunts posoperatorios paliativos, conductos u otras prótesis.

El uso de terapia antibiótica profiláctica, va a depender de la presencia de los factores de riesgo antes descritos (Tabla 1). Acorde a la guía ESC 2015, no se recomienda su uso en pacientes con riesgo intermedio de EI (válvula aórtica bicúspide, prolapso mitral y estenosis aortica calcificada), sin embargo, es clave informar a estos pacientes respecto a la importancia de la higiene dental y cutánea ⁽²⁾.

Tabla 1. Condiciones cardíacas de mayor riesgo de endocarditis infecciosa para las que se debe considerar profilaxis cuando se realice un procedimiento de alto riesgo. Adaptado de Guía ESC 2015 ⁽²⁾

Recomendaciones

Se debe considerar profilaxis antibiótica para los pacientes en mayor riesgo de EI:

1. Pacientes con cualquier tipo de valvula protésica, incluso transcater, o en los que se haya usado algún tipo de material protésico para reparación valvular cardiaca
2. Pacientes con un episodio de EI previo
3. Pacientes con Cardiopatía Congénita (CC):
 - Cualquier forma de CC cianótica
 - Cualquier forma de CC reparada con material protésico, ya fuere quirúrgica o percutáneamente, hasta 6 meses tras el procedimiento o de por vida si queda shunt residual o insuficiencia valvular

ENDOCARDITIS EN VÁLVULA NATIVA

La endocarditis de la válvula nativa es una enfermedad con una incidencia de aproximadamente 3 a 10 casos por 100.000 personas al año ⁽¹¹⁾. Se cree que se desencadena por una lesión a nivel del endotelio valvular o del endocardio la cual expone el colágeno subendotelial - entre otras moléculas - a las cuales se adhieren plaquetas y fibrina generando una lesión microtrombótica, también llamada vegetación estéril. Los microorganismos que circulan a nivel sanguíneo se pueden unir y colonizar dicha vegetación, que frente a ausencia de respuesta efectiva por parte del huésped, pueden proliferar in situ y aumentar el depósito de plaquetas y fibrina formando una lesión infectada. Estas vegetaciones pueden estar altamente cargadas de bacterias, lo cual promueve una bacteriemia de mayor grado y un crecimiento de la lesión, la cual se vuelve friable y se puede fragmentar fácilmente liberándose a la circulación. Estas condiciones pueden producir los mecanismos responsables de las mayorías de las características clínicas y complicaciones de la endocarditis infecciosa; destrucción valvular, extensión para valvular de la infección e insuficiencia cardíaca; embolización microvascular y de grandes vasos; infección metastásica de órganos diana; y otros fenómenos inmunológicos ⁽⁹⁾.

Los hallazgos microbiológicos corresponden en un 80% de los casos aproximadamente a bacterias gram positivas; 35-40% de los casos corresponde a *Staphylococcus aureus*, 30-40% a *Streptococcus* (*S. Viridans* 20%; *S. gallolyticus* y otros en un 15% aproximadamente) y *Enterococcus* en 10%. Las infecciones por grupo HACEK (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), hongos, infecciones polimicrobianas y, raramente, por Bacilos aeróbicos gram negativo, son aisladas en un 5% de los casos ⁽⁹⁾.

ENDOCARDITIS EN VÁLVULA PROTÉSICA

La endocarditis de válvula protésica es una forma grave de EI con mal pronóstico, puede comprometer a una o más válvulas, afectando entre un 1-6% de los pacientes portadores de prótesis ⁽¹²⁾, con incidencias de 0,3 – 1,2% de pacientes al año ^(13,14). Representan entre un 10-30% de todos los casos de endocarditis y sin diferencias significativas entre válvulas mecánicas y bioprotésicas ⁽²⁴⁾, aunque algunos estudios muestran un riesgo mayor de infección para válvulas bioprotésicas comparado con las mecánicas ^(26, 27). En general, las PVE ocurren con similar frecuencia tanto en reemplazos valvulares aórticos y mitrales ⁽²⁵⁾.

El tiempo de la presentación de la PVE refleja diferentes mecanismos patogénicos que influyen en la epidemiología, microbiología y manifestaciones clínicas de la infección ⁽²²⁾.

Las PVE tempranas son definidas como aquellas que ocurren dentro del primer año posterior a la cirugía, los agentes patógenos llegan a la válvula a través de contaminación intraoperatoria directa o por diseminación hematológica durante los primeros días-semanas post-cirugía. En general, los casos que ocurren de 2 a 12 meses después de la cirugía, son una combinación de infecciones nosocomiales de inicio tardío e infecciones adquiridas en la comunidad. Cuando la infección se desencadena durante el periodo postquirúrgico reciente suele comprometer la unión entre la sutura y el anillo valvular, pudiendo generar abscesos, dehiscencia, pseudoaneurisma y fístulas (13, 16, 17), esto es explicable porque posterior a la implantación valvular, el anillo de sutura de la válvula, el anillo cardíaco y las suturas de anclaje aún no se han cubierto de endotelio, por lo que, los microorganismos tienen acceso directo a la interfase prótesis-anillo y al tejido perivalvular (23).

Las PVE tardías son las que se desarrollan posterior al primer año de la cirugía, tienen una patogénesis similar a la mencionada en NVE, la infección se suele localizar en las valvas de la prótesis produciendo vegetaciones, rotura de cúspide y perforación (15).

PVE son de difícil diagnóstico y cursan con presentaciones atípicas, especialmente en el post-operatorio, debiendo sospecharse frente a fiebre persistente. Su diagnóstico se basa principalmente en resultados de ecocardiografía y hemocultivos, similar a la NVE, lo cual se analizará más adelante.

Una diferencia bien descrita respecto a la endocarditis de válvula nativa, es que son más frecuente las infecciones por *Staphylococcus* y fúngicas, con menor incidencia de *Streptococcus*, correspondiendo a los microorganismos más frecuentes los *Staphylococcus* y *enterococcus* (18, 19).

Las PVE generan una alta mortalidad hospitalaria hasta un 20-40% (20,21), por lo que la valoración pronóstica es primordial para poder identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicación y establecer estrategias terapéuticas más agresivas, como terapia antibiótica y cirugía radical precoz. Respecto a la decisión terapéutica, aún es tema de debate y no es parte del objetivo de este estudio, sin embargo, cabe mencionar que la recomendación actual por las guías de la ESC 2015, es en subgrupos de pacientes de alto riesgo como aquellos complicados con insuficiencia cardíaca, disfunción protésica grave, absceso o fiebre persistente (2).

INFECCIONES DE DISPOSITIVOS CARDÍACOS ELECTRÓNICOS IMPLANTABLES

Los dispositivos electrónicos implantables cardíacos (CIED) incluyen marcapasos, desfibriladores-cardiovertores implantables y dispositivos de terapia de resincronización (CRT) con o sin la capacidad para desfibrilar, tienen incluido un generador de pulso que provee un estímulo eléctrico y cables transvenosos o epicárdicos que entregan el estímulo al corazón. Las infecciones asociadas a estos dispositivos, corresponde a una de las complicaciones más serias, con significativa morbilidad, mortalidad y carga financiera para el sistema de salud (28).

En las últimas décadas ha aumentado de forma importante el número y complejidad de los implantes CIED, explicable por el aumento de las indicaciones y el envejecimiento poblacional, con ello, también han incrementado las tasas de complicaciones asociadas a estos dispositivos, entre ellas, las infecciones. La incidencia de infecciones es difícil de determinar debido a la falta de registro obligatorio, diferentes definiciones y población variada. En un registro danés, el cual incluye 46.299 pacientes que recibieron un implante de marcapasos entre los años 1982 y 2007, la incidencia de infecciones fue de 4,82/1000 dispositivos/año posterior a la primera instalación y de 12,1/1000 dispositivos/año después de un reemplazo ⁽³⁰⁾. En otro estudio, realizado en población estadounidense la incidencia de la infección aumento de un 1,53% en el 2004 a un 2,41% en el 2008 ⁽³¹⁾.

Las infecciones de CIED ocurren mediante dos mecanismos:

- a. Contaminación de los cables y/o del generador de pulso durante la implantación o con la subsecuente manipulación ⁽³²⁾, los cuales generan una contaminación y posteriormente una colonización bacteriana, resultando en una infección del bolsillo la cual se puede diseminar a través de los cables en sus porciones intravasculares y progresar a una infección sistémica
- b. Infección a través del torrente sanguíneo desde lugares distantes ⁽³³⁾, por ejemplo: tromboflebitis séptica local, osteomielitis, neumonía, infección del sitio quirúrgico, catéteres vasculares contaminadas o bacterias que ingresan por piel, boca, tracto gastrointestinal o urinario.

Los factores que juegan un rol importante en la patogénesis de las infecciones de CIED pueden estar relacionados al huésped, al dispositivo o al microorganismo, y éstos pueden ser modificables o no modificables. Los *factores de riesgos relacionados con el paciente*, se encuentran la insuficiencia renal, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, uso de corticoides, historia previa de infección del dispositivo, malignancia, falla cardíaca, fiebre pre procedimiento, edad avanzada con comorbilidades, uso de anticoagulantes y trastornos dérmicos. El estadio final de enfermedad renal ha sido consistentemente asociado con un mayor riesgo. Los *factores asociados al procedimiento*, incluyen la profilaxis antibiótica (la cual ha demostrado una disminución del riesgo relativo de infección en un 70%) considerada el estándar de cuidado; presencia de hematoma (riesgo de infección 9 veces mayor) corroborado por el estudio prospectivo BRUISE CONTROL ⁽³⁴⁾; desprendimiento del cable del dispositivo; mayor tiempo quirúrgico del procedimiento, con diferencias entre tiempos quirúrgicos menores de 30 minutos respecto a sobre 60, 90 o 120 minutos; reposicionamiento temprano del cable y la estimulación temporal endovenosa. *Factores asociados con el dispositivo* que aumentan el riesgo de infección, corresponde a la bolsa abdominal debido a la complejidad del dispositivo y al número de cables, demostrado en el mismo estudio danés antes mencionado ⁽³⁰⁾.

Las infecciones de dispositivos cardiacos se pueden diferenciar en **infecciones locales**, que corresponden al compromiso del reservorio y pueden sospecharse clínicamente a través de signos de inflamación como calor

local, eritema, dehiscencia de herida, entre otros ⁽³⁵⁾. Por otro lado, la **infección de CIED** es definida como una infección que se extiende hasta los cables del electrodo, válvulas cardíacas o superficie endocárdica.

La fisiopatología puede estar determinada en el momento de la implantación del dispositivo, en una manipulación posterior, o cuando el generador o electrodos subcutáneos se erosionan a través de la piel ⁽²⁾. La infección puede avanzar desde el reservorio a través del trayecto intravascular del electrodo y así comprometer el componente intracardiaco del dispositivo. También se ha descrito que la infección puede ser secundaria a una bacteriemia debida a un foco distante.

Los agentes patógenos más frecuentemente involucrados, corresponden al *Staphilococcus*, especialmente los coagulasa negativos, generando entre un 60-80% de los casos en las series publicadas ^(36, 37), presentando una menor identificación otros agentes como *Corynebacterium spp*, *Propionibacterium acnes*, bacilos gram negativos y *Candida spp* ^(35, 37, 38).

DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS

Clínica

La endocarditis infecciosa es un desafío diagnóstico debido a que presenta clínica variable, dependiendo del microorganismo causal, presencia de cardiopatías pre-existentes, portador de válvulas protésicas o dispositivos cardíacos. Se describen 3 formas de presentación: Aguda, la cual es de rápida progresión complicándose por insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, embolización sistémica o pulmonar, sepsis grave o enfermedad séptica shock; Subaguda, con clínica más inespecífica como febrícula, malestar general, escalofríos, sudores, disnea, dolor de espalda, artralgias y pérdida de peso y por último, se encuentra la presentación crónica.

Hasta un 90% de los pacientes presentan fiebre, se asocian con otros síntomas como calofríos, pérdida de apetito y de peso. Los soplos cardíacos se encuentran hasta en un 85% de los pacientes; 25% presentan complicaciones embólicas al diagnóstico (émbolos cerebrales, pulmonares o esplénicos).

Los fenómenos microembólicos o inmunológicos de EI son cada vez menos frecuentes, debido a la pesquisa precoz de la enfermedad, aunque en algunos pacientes se pueden observar las hemorragias en astilla, las machas de Roth (lesiones retinianas hemorrágicas), glomerulonefritis, hemorragia conjuntival, nódulos de Osler (lesiones vasculíticas distales de los dedos de manos y pies), lesiones de Janeway (lesiones vasculíticas de las palmas de las manos y las plantas de los pies) ⁽⁹⁾.

Existen formas de presentación atípica, la cual puede ocurrir en pacientes de edad avanzada o inmunocomprometidos ⁽³⁹⁾. Por estas razones es importante sospechar de manera temprana esta enfermedad, principalmente en pacientes de alto riesgo.

En cuanto a las infecciones de CIED, la clínica puede ser insidiosa con signos de infección local o síntomas inespecíficos de tipo respiratorio y reumáticos principalmente. Se debe establecer la sospecha en el contexto de

fiebre de origen desconocido en pacientes portadores de dispositivos cardiacos. El diagnostico en estos pacientes, está determinado por los resultados de ecocardiografía y hemocultivos.

Exámenes de laboratorio

Se han investigado múltiples biomarcadores para el estudio de sepsis y endocarditis, en respuesta a la fisiopatología compleja de la enfermedad. (40) sin embargo, estos biomarcadores tienen un bajo valor predictivo para el diagnóstico y poca especificidad para endocarditis, por lo que no son considerados como criterios diagnósticos principales acorde a las recomendaciones de la ESC 2015 y sólo se utilizan para la estratificación del riesgo.

Entre las pruebas que nos permiten evaluar la severidad de la sepsis se encuentran: leucocitosis/leucopenia, recuento de leucocitos inmaduros, Proteína C reactiva, Procalcitonina, VSG y otros marcadores de disfunción de órganos diana (bilirrubinemia, lactatemia, recuento plaquetario, cambios en creatininemia, entre otros) (2)

Criterios diagnósticos Endocarditis Infecciosa

El diagnóstico de endocarditis infecciosa necesita de la integración de hallazgos clínicos, análisis microbiológicos y resultados de imágenes. Por esta misma razón, es que los criterios originales de von Reyn, los cuales se basaban en características clínicas y microbiológicas (57), han sido reemplazados por los Criterios de Duke modificados, creados en el año 2000, en ellos se incluyen características clínicas, ecocardiográficas y biológicas (hemocultivos y serología) (Tabla 2 y 3). En distintas series se ha determinado que estos criterios tienen una sensibilidad general del 80% (41), mostrando menor precisión para el diagnóstico temprano de endocarditis en válvula protésica, infecciones de CIED, endocarditis de válvula derecha y en endocarditis con cultivos negativos (41,57), para los cuales los hallazgos ecográficos se reportan como normal o no concluyentes hasta en el 30% de los casos (42, 43).

Tabla 2. Definición de términos utilizados en los criterios de Duke modificados propuestos para el diagnóstico de endocarditis infecciosa (EI), (modificaciones en negrita). Adaptado de Li et al (58)

Criterios mayores
a. Hemocultivo positivo para EI
a. Microorganismos típicos consistentes con EI de 2 hemocultivos separados:
i. <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> ; o <i>enterococos</i> adquiridos en la comunidad, en ausencia de un foco primario; o
b. Microorganismos consistentes con EI de hemocultivos persistentemente positivos, definidos como:
i. Al menos 2 cultivos positivos de muestras de sangre extraídas con >12 h de diferencia; o
ii. Todos los de 3 o la mayoría de ≥ 4 cultivos de sangre separados (con la primera y la última muestra extraídas con al menos 1 hora de diferencia)
c. Un único hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnetii</i> o título de anticuerpos IgG antifase I > 1:800
b. Evidencia de compromiso endocárdico

- c. Ecocardiograma positivo para EI (**ETE recomendado en pacientes con válvulas protésicas, clasificado al menos como "posible EI" por criterios clínicos, o EI complicada [absceso paravalvular]; TTE como primera prueba en otros pacientes**), definida de la siguiente manera:
 - a. Masa intracardiaca oscilante en la válvula o estructuras de soporte, en el trayecto de flujos regurgitantes, o sobre material implantado en ausencia de una explicación anatómica alternativa; o
 - b. Absceso; o
 - c. Nueva dehiscencia parcial de válvula protésica
- d. Nueva regurgitación valvular (empeoramiento o cambio de soplo preexistente insuficiente)

Criterios menores

- e. Predisposición, cardiopatía predisponente o uso de drogas inyectables
- f. Fiebre, temperatura > 38°C
- g. Fenómenos vasculares, émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway
- h. Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide
- i. Evidencia microbiológica: cultivo de sangre positivo, pero no cumple con un criterio mayor como se indicó anteriormente o evidencia serológica de infección activa con organismo consistente con IE
- j. **Criterios ecocardiográficos menores eliminados**

Tabla 3. Definición de endocarditis infecciosa según los criterios de Duke modificados propuestos, con las modificaciones en negrita. Adaptado de Li et al ⁽⁵⁸⁾

Endocarditis infecciosa definitiva
<ul style="list-style-type: none"> a. Criterios patológicos <ul style="list-style-type: none"> 1. Microorganismos demostrados por cultivo o examen histológico de una vegetación, una vegetación que ha embolizado o una muestra de absceso intracardiaco; o 2. Lesiones patológicas; vegetación o absceso intracardiaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa b. Criterios clínicos <ul style="list-style-type: none"> 1. 2 criterios mayores; o 2. 1 criterio mayor y 3 criterios menores; o 3. 5 criterios menores
Possible endocarditis infecciosa
<ul style="list-style-type: none"> 1. 1 criterio mayor y 1 criterio menor; o 2. 3 criterios menores
EI Descartada
<ul style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico alternativo firme que explica la evidencia de endocarditis infecciosa; o 2. Resolución del síndrome de endocarditis infecciosa con terapia antibiótica durante ≤4 días; o 3. Sin evidencia patológica de endocarditis infecciosa en la cirugía o autopsia, con terapia antibiótica durante ≤ 4 días; o 4. No cumple con los criterios para una posible endocarditis infecciosa, como se indicó anteriormente

El mayor desarrollo de las técnicas de imágenes en las últimas décadas ha permitido lograr una mejora en la detección del compromiso endocárdico y de las complicaciones extracardiacas de la enfermedad ^(42, 44). Alcanzando un posicionamiento en el diagnóstico las técnicas de tomografía computada (CT) cardiaca o de cuerpo completo, resonancia magnética cerebral (RM cerebral), PET-CT 18F-FDG y SPECT-CT con leucocitos radiomarcados, los cuales pueden mejorar la identificación de fenómenos vasculares silentes y lesiones endocárdicas ^(45, 46, 47-49, 50, 51, 52-56), añadiendo mejor sensibilidad de los criterios de Duke modificados en los casos de más difícil diagnóstico ⁽²⁾.

Debido a lo anterior es que la Guía Europea ESC del año 2015 ha propuesto añadir otros 3 puntos a los criterios diagnósticos (tabla 4):

1. Considerar como criterio mayor la identificación de lesiones por CT cardíaca.
2. En sospecha de PVE, considerar como criterio mayor la actividad anormal alrededor del lugar del implante detectada por PET-CT 18F-FDG (sólo si la prótesis ha sido implantada durante más de 3 meses) o por SPECT-CT con leucocitos radiomarcados.
3. Considerar como criterio menor la identificación por técnicas de imagen únicamente (episodios silentes) de complicaciones embólicas recientes o aneurismas infecciosos.

Tabla 4. Criterios modificados de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para diagnóstico de Endocarditis Infecciosa ⁽²⁾ destacado en negrita las modificaciones

Criterios Mayores	Criterios Menores
Hemocultivos positivos para EI <ol style="list-style-type: none"> a. Microorganismos típicos compatibles con EI de 2 hemocultivos separados: <i>Streptococcus viridans</i>, <i>S. gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> o <i>enterococos</i> adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario o b. Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos: Al menos 2 hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo > 12 h o En 3 o la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados (al menos 1 h entre la primera y la última muestra) o <ol style="list-style-type: none"> c. Un único hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnetii</i> o un título de anticuerpos IgG de fase I > 1:800 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Predisposiciones como enfermedad cardíaca predisponente o uso de drogas por vía parenteral 2. Fiebre, definida como temperatura > 38 °C 3. Fenómenos vasculares (incluidos los que se detectan solo por imagen): émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma infeccioso (micótico), hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway 4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide 5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio mayor o evidencia serológica de infección activa con un microorganismo compatible con EI
Pruebas de imagen positivas para EI <ol style="list-style-type: none"> a. Ecocardiograma positivo para EI: Vegetaciones Absceso, pseudoaneurisma, fistula intracardiaca Perforación valvular o aneurisma Dehiscencia parcial nueva o valvula protésica b. Actividad anómala alrededor del lugar de implante de la valvula protésica detectada por 18F-FDG PET/TC (solo si la prótesis lleva implantada más de 3 meses) o SPECT/TC con leucocitos marcados con isotopos c. Lesiones paravalvulares definidas por TC cardíaca 	

Cuando el resultado corresponda a diagnóstico “posible” o incluso “descartado”, pero se mantenga una alta sospecha clínica, se recomienda repetir la ecocardiografía, los hemocultivos y realizar otras técnicas de imágenes, tanto para el diagnóstico del compromiso cardíaco o en búsqueda de complicaciones embólicas ⁽²⁾.

Tanto la ecocardiografía, ya sea transtorácica (ETT) o transesofágica (ETE), los hemocultivos positivos y las características clínicas, son las piedras angulares del diagnóstico de endocarditis. Sin embargo, es necesario recalcar

que estos criterios diagnósticos son recomendados como guía y no sustituyen la valoración por un equipo multidisciplinario ⁽²⁾.

Criterios diagnósticos de endocarditis en CIED

En la actualidad, los criterios de Duke modificados y los criterios ESC 2015 son los algoritmos disponibles para el diagnóstico de endocarditis infecciosa, sin embargo, no representan una herramienta estandarizada ni validada para el diagnóstico específico de endocarditis en CIED. El panel de trabajo del consenso internacional del 2019 de la Asociación Europea del ritmo cardiaco (EHRA) sobre infecciones de CIED, con el objetivo de aumentar la sensibilidad diagnóstica, recomienda criterios adicionales y combina los criterios de Duke modificados y los ESC 2015 (Tabla 5)

Tabla 5. Recomendaciones para el diagnóstico de infecciones de CIED y/o Endocarditis infecciosa: The Novel 2019 International CIED Infection Criteria ⁽²⁸⁾

Declaración del Consenso

Infección clínica "definitiva" del bolsillo/generador del CIED = el bolsillo del generador muestra inflamación, eritema, calor, dolor y formación de secreción purulenta o deformación de bolsillo, adherencia y riesgo de erosión o generador expuesto o cables proximales.

CIED/EI "Definitiva" = presencia de 2 criterios mayores o 1 criterio mayor + 3 criterios menores

CIED/EI "Posible" = presencia de 1 criterio mayor + 1 criterio menor o 3 criterios menores

CIED/EI "Descartado" = pacientes que no cumplían los criterios antes mencionados para EI

Criterios mayores

Microbiología:

- a. Cultivos positivos para microorganismos típicos encontrados en infección de CIED y/o EI (*Staphylococcus Coagulasa negativo*, *S. aureus*)
- b. Microorganismos consistentes con EI separados en dos hemocultivos:
 - a. *Streptococcus Viridas*, *Streptococcus gallolyticus* (*S. bovis*), grupo HACEK, *S. aureus*; o
 - b. *Enterococcus* adquirido en la comunidad, en ausencia de un foco primario.
- c. Microorganismos consistentes con EI desde hemocultivos persistentes;
 - a. ≥ 2 hemocultivos positivos de muestras de sangre extraídas con >12 h de diferencia; o
 - b. Los 3 o la mayoría de ≥ 4 cultivos de sangre separados (primera y última muestra extraída con ≥ 1 h de diferencia); o
 - c. Hemocultivo positivo único para *Coxiella burnetii* o título de anticuerpos IgG fase I $>1:800$

Imagen positiva para infección de CIED o EI

- d. Ecocardiograma (incluyendo ecocardiograma intracardiaco) positivo para:
 - a. Infección CIED:
 - i. Infección clínica de bolsillo/generador
 - ii. Vegetación en el cable.
 - b. EI Valvular
 - i. Vegetaciones
 - ii. Absceso, pseudoaneurisma, fistula intracardiaca
 - iii. Perforación valvular o aneurisma
 - iv. Nueva dehiscencia parcial de válvula protésica
- e. **PET/CT 18F-FDG (se debe tener precaución en caso de implantes recientes) o SPECT-CT con leucocitos radiomarcados con detección de actividad anormal en el sitio del bolsillo/generador, a lo largo de los cables o en el sitio de la válvula.**
- f. Fuga paravalvular definitiva por CT cardiaca

Criterios menores

- a. Predisposición, tal como una afección cardíaca predisponente (por ejemplo, insuficiencia de la válvula tricúspide de nueva aparición) o uso de drogas inyectables
- b. Fiebre (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$)
- c. Fenómenos vasculares (incluidos los detectados únicamente por imagen): embolia arterial mayor, embolia pulmonar séptica, aneurisma infeccioso (micótico), hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway

d. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple con un criterio principal como se indicó anteriormente o evidencia serológica de infección activa con organismo consistente con EI o cultivo de bolsillo o cultivo de cables (extraído por bolsillo no infectado)

Diagnóstico microbiológico

a. Endocarditis infecciosa con hemocultivo positivo

Los hemocultivos aportan información importante, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la endocarditis infecciosa, debido a que nos permite identificar el agente patógeno causal y determinar su susceptibilidad a la terapia antibiótica. Acorde a las guías internacionales, se recomienda la realización de al menos 3 muestras sanguíneas a intervalos de 30 minutos las cuales se deben incubar tanto para ambiente aeróbico como anaeróbico ⁽²⁾, las que deben ser obtenidas previo al inicio de la antibiótico terapia. Si el resultado del hemocultivo es positivo, también se sugiere repetirlos después de 48-72 horas para comprobar la eficacia terapéutica.

b. Endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo

Son los casos de endocarditis en los que no se logra identificar el agente causal a través de los métodos habituales de hemocultivos, lo que puede ocurrir hasta en un 31% de los casos y genera dificultades para el diagnóstico y el tratamiento. La principal causa, es haber recibido previamente terapia antibiótica, recomendando retirar la terapia y repetir el hemocultivo ⁽²⁾. Esta situación también puede ser originada por hongos o bacterias de difícil cultivo o lento crecimiento, los cuales necesitan medios más específicos y mayor tiempo de crecimiento, por ejemplo: *Coxiella burnetti*, *legionella*, *Cutibacterium acnes* y *Candida spp*, así como organismos intracelulares: *Bartonella spp*, *Tropheryma whipplei* y *Chlamydia spp* ^(2, 9,59, 61).

Cuando las pruebas microbiológicas son negativas, se debe considerar el diagnóstico de endocarditis no infecciosa y realizar las pruebas moleculares y serológicas correspondientes al contexto epidemiológico del paciente ⁽⁹⁾. El diagnóstico molecular se basa en la amplificación del ácido nucleico por reacción en cadena de polimerasa (PCR) ya sea para especies o género particular o dirigidos para el ARN ribosomal para bacterias u hongos patógenos. Para las pruebas de PCR se han reportado sensibilidad del 33-90% y especificidades del 77-100% ^(59, 60).

Diagnóstico histológico de la endocarditis infecciosa

El estudio histológico directo del tejido valvular comprometido o de sus émbolos, corresponde al estándar de referencia para el diagnóstico de endocarditis infecciosa ⁽²⁾.

TÉCNICAS DE IMÁGENES

Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica o transesofágica, es la técnica de elección para el diagnóstico de endocarditis infecciosa, cumpliendo un rol esencial en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con EI (63,64). La ETT es mejor para definir la presencia de derrame pericárdico, disfunción ventricular y presión vascular pulmonar. La ETE es superior para la detección y medición de las vegetaciones, especialmente en el área de la unión cavo-atrial derecha y en regiones difíciles de visualizar por la ETT (13).

En el año 2011 se publicó por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (68) recomendaciones respecto al uso apropiado de ésta técnica de imagen, en los cuales sugieren realizar ETT en endocarditis infecciosa en válvula nativa o protésica en:

- Evaluación inicial en pacientes con sospecha de EI y hemocultivos positivos o un nuevo soplo cardíaco.
- Fiebre transitoria sin evidencia de bacteriemia o un nuevo soplo.
- Bacteriemia transitoria con un patógeno no típicamente asociado con EI y/o una fuente de infección no endovascular documentada
- Re-evaluación de EI con alto riesgo de progresión o complicación o con cambios en el estatus clínico o en el examen cardiológico.
- Vigilancia de rutina de la endocarditis infecciosa no complicada cuando no se contempla un cambio en el manejo

Además, recomiendan el uso de ETE para evaluación inicial o complementaria de enfermedad valvular:

- Evaluación de la estructura y función valvular para evaluar la idoneidad y ayudar en la planificación de una intervención
- Diagnosticar EI con una baja probabilidad pre-test (por ejemplo, fiebre transitoria, fuente de infección conocida alternativa o hemocultivo negativo/patógeno atípico para EI)
- Diagnosticar EI con una moderada-alta probabilidad pre-test (por ejemplo, bacteriemia por *Staphylococcus*, fungemia, válvula cardíaca protésica o dispositivo intracardiaco).

En el año 2017 los criterios de uso apropiado para multimodalidad de imágenes en enfermedades valvulares cardíacas (69), propone similares criterios a los mencionados previamente y sugiere que la repetición de ETT podría ser apropiado para evaluar cambios de intervalo después de la terapia antibiótica, incluso cuando no se anticipa ningún cambio terapéutico.

Por otro lado, la guía ESC 2015 realiza recomendaciones específicas del uso de ecocardiografía tanto en las etapas de diagnóstico como prueba de imagen de primera línea ante sospecha clínica (ya sea en válvula nativa, protésica o dispositivo intracardiaco); en el seguimiento durante el tratamiento, especialmente, cuando hay sospecha de complicación y monitorizar el tamaño de las vegetaciones; en forma intraoperatoria en los casos que requieran cirugía; y finalmente como control post-tratamiento para evaluar la morfología y función valvular y cardíaca.

En resumen, las indicaciones de ecocardiografía son similares a las propuestas ya desde el 2011, teniendo un rol esencial en el diagnóstico y seguimiento de EI.

Respecto a los hallazgos ecocardiográficos, los criterios mayores de ecocardiografía incluyen la presencia de vegetación, absceso/extensión paravalvular de la infección, nueva dehiscencia de una valvula protésica o nueva regurgitación ⁽⁷⁰⁾.

Las vegetaciones son definidas ecográficas como una masa intracardiaca oscilante o no oscilante en una válvula u otras estructuras endocárdicas/material intracardiaco implantado ⁽²⁾. La ETT ha mostrado sensibilidad de un 70% para el diagnóstico de vegetaciones en válvulas nativas y de un 50% en válvulas protésicas y la ETE ha presentado sensibilidades del 96% y el 92% respectivamente. En cuanto a las especificidades descritas para ambas técnicas es cercana al 90%. La identificación de vegetaciones puede ser compleja cuando existen lesiones valvulares previas, válvulas protésicas, vegetaciones pequeñas menores de 2-3 mm, embolización reciente y en los casos en donde no hay lesiones vegetantes. El diagnóstico es aún más complejo, en los casos de EI en CIED. Los falsos positivos de EI pueden estar dados en el contexto de diferenciación dificultosa de vegetaciones de los trombos, excrecencias de Lambl, prolapso de cúspide, rotura de cuerda, fibroelastoma de valva, valvulopatía degenerativa o mixomatosa, strands valvulares, lesiones de lupus sistémicas (Libman-Sacks), síndrome antifosfolipídico primario, lesiones reumatoides o vegetaciones maránticas ⁽⁶⁵⁾.

Para el diagnóstico de abscesos, la sensibilidad de la ETT es cercana al 50% versus el 90% de la ETE, con especificidades superiores al 90% para ambas técnicas ^(63,64). Son difíciles de identificar en caso de pequeño tamaño, presentación precoz, periodo post-operatorio y en presencia de prótesis valvular.

Cuando exista evaluación inicial negativa, se recomienda repetir ecocardiografía en 5 a 7 días si hay un alto grado de sospecha clínica o en caso de bacteriemia por *S. aureus* ⁽⁶⁶⁾.

En cuanto a la ETE tridimensional adhiere información para la evaluación de la EI y complementa los hallazgos de las ecografías 2D ⁽⁶¹⁾, con una mejor resolución espacial de las estructuras cardiacas, permitiendo una mejor valoración de las vegetaciones, abscesos y deformidades valvulares, así como también, puede tener una mejor predicción del riesgo embólico de la lesión ⁽²⁾. Además, permite la valoración de la extensión de la infección, dehiscencia de la valvula protésica y perforación valvular ⁽⁶⁷⁾, pudiendo ayudar en la planificación quirúrgica de aquellos pacientes que lo requieran.

Respecto a la ETE intraoperatoria se ha convertido en una herramienta ampliamente utilizada en la cirugía cardíaca, pudiendo afectar en el manejo quirúrgico cercano a un 36% de los casos, según lo publicado en el año 2007 por un estudio israelí de 59 pacientes ⁽⁷⁰⁾.

Tomografía computarizada

Las modalidades de imágenes alternativas han desempeñado un rol importante y creciente para el diagnóstico y manejo de EI, en especial el CT cardíaco, el cual corresponde a una técnica que permite la evaluación submilimétrica (aproximadamente 0,5 mm) y realización de reconstrucciones multiplanares (MPR) lo que aumentan la resolución espacial para el estudio de EI. Además, el CT cardíaco entrega información sobre la anatomía coronaria y la presencia de calcificaciones, así como también, puede valorar la enfermedad coronaria obstructiva de manera concomitante al estudio de patología valvular.

Las recomendaciones de su indicación se relacionan directamente con las ventajas que presenta respecto a la ETE, en donde ha mostrado superioridad en la detección de extensión perivalvular de la infección, mejor identificación de abscesos/pseudoaneurismas e información anatómica más precisa lo cual es útil en los casos que se requiera planificación de intervenciones quirúrgicas ^(45,73). En el estudio de Feuchtner et al 2009 en el cual se valora el rendimiento del CT multicorte en comparación con ETE y los hallazgos intraoperatorios, el CT multicorte mostró similar precisión diagnóstica para la detección de vegetaciones valvulares en comparación con ETE, con Sensibilidad de 96%, Especificidad 97%, VPP 96% y VPN 97% para la detección de vegetaciones en pacientes con diagnóstico definido de EI, a pesar de que pequeñas vegetaciones (<4 mm) son más comúnmente no visualizadas en CT. Pese a las ventajas del CT cardíaco, ETE ha demostrado superioridad en la identificación de pequeñas vegetaciones, evaluación de la perforación valvular y en la presencia de fístula intracardiaca ^(61,71).

Tanto en la guía AHA/ACC 2014 y las recomendaciones del 2017 para uso de criterios apropiados de imágenes multimodales para la evaluación de enfermedades valvulares, refieren que el CT cardíaco podría ser útil en caso de sospecha de endocarditis con moderada a alta probabilidad pre-test con ETT negativa y para la re-evaluación de pacientes con cambios en el estado clínico o en el examen cardíaco ^(69,71). CT cardíaco puede identificar grandes vegetaciones e incluso abscesos en pacientes con sospecha de NVE, también ayuda a la identificación de eventos cardioembólicos sospechados en el contexto de EI, ayudando al diagnóstico ⁽⁷²⁾.

En los pacientes que requieran una intervención quirúrgica de reemplazo valvular, el CT cardíaco puede ayudar a la identificación de CAD; para intervenciones a nivel aórtico proporciona información anatómica y de calcificaciones existentes en la válvula, raíz aórtica o en su porción ascendente. Para las EI del lado derecho, CT también puede evaluar la presencia de enfermedad pulmonar concomitante (abscesos e infartos) ⁽⁷¹⁾.

Los hallazgos tomográficos en el contexto de EI se pueden clasificar en alteraciones valvulares (vegetaciones, perforaciones) o perivalvulares (abscesos, pseudoaneurismas, dehiscencia protésica y fístulas) ⁽⁷²⁾:

- Vegetaciones: puede ser visualizadas en cualquier válvula o estructura cardíaca y a menudo muestra movilidad, la cual se puede apreciar en el CT multifase. En un meta-análisis de 10 estudios ⁽⁷⁵⁾ muestra que ETE tiene significativa mejor sensibilidad (96% versus 85% $p = 0.05$) y

VPN (86% versus 62% $p = 0.03$) que CT para la detección de vegetaciones. En el grupo de válvulas protésicas CT tiene mejor especificidad para la detección de vegetaciones respecto a ETE (94% versus 74% $p = 0.02$)

- Perforaciones valvulares: puede ser difíciles de identificar, especialmente cuando son de pequeño tamaño, debido a la limitada resolución temporal.
- Complicaciones perivalvulares: Son típicamente bien visualizadas en CT cardiaco. La extensión perivalvular de la EI está presente en un 35% de los pacientes que van a cirugía por EI y los abscesos son un factor de riesgo de resultados adversos, incluyendo la muerte. En el meta-análisis ya mencionado, mostró que CT cardiaco tiene una mayor sensibilidad que ETE para la detección de complicaciones perianulares (88% versus 70%).
- Absceso: se observa típicamente con baja atenuación de densidad líquida (20-50 UH) o como una colección heterogénea adyacente a la válvula, dependiendo del grado y extensión de la necrosis. Puede presentar o no un hiperrealce externo (“cápsula”) lo que indica inflamación activa.
- Pseudoaneurisma: se observa como una cavidad adyacente a la válvula, la cual se comunica con las estructuras circundantes. Corresponden a cavidades que contienen medio de contraste (200-400 UH) y pueden ser diferenciadas de abscesos periaórticos utilizando la medición de la densidad.

Estos hallazgos pueden ayudar a decidir la indicación del tratamiento quirúrgico o manejo conservador en función del tamaño de la vegetación, movilidad cualitativa (mayor a 1 cm), presencia y extensión de las complicaciones perianulares o periprotésicas ⁽⁷²⁾.

Los estudios comparativos del CT versus ecocardiografía, evalúan el rendimiento diagnóstico de ambas técnicas acorde a los hallazgos y también según el tipo valvular: nativas o protésicas.

- a) Rendimiento diagnóstico del CT cardiaco versus ETE en válvulas nativas: lo principal es determinar la presencia/ausencia de vegetaciones, integridad valvular y presencia de abscesos paravalvulares. Los estudios han demostrado que existe una alta concordancia intermodalidad de imágenes. En un meta-análisis del 2020 que incluye 8 estudios comparando el rendimiento diagnóstico de CT cardiaco y ETE para identificar complicaciones valvulares, validando los resultados con hallazgos quirúrgicos, mostró que CT cardiaco tiene una mayor sensibilidad para el diagnóstico de pseudoaneurismas o abscesos respecto a ETE, 78% versus 79% respectivamente. Para las vegetaciones, perforaciones valvulares y fugas paravalvulares las sensibilidades fueron mayor para ETE. (74) Otro meta-análisis del 2020 por Jain V., et al el cual incluye 10 estudios mostró que CT cardiaco tiene mejor rendimiento que ETE en identificar infección de válvula protésica y en la detección de complicaciones perianulares ⁽⁷⁵⁾.

- b) Rendimiento diagnóstico del CT cardíaco versus ETE en válvulas protésicas: CT permite una mejor evaluación de las prótesis valvulares, principalmente cuando éstas generan sombra acústica durante la evaluación con ecocardiografía, lo cual puede ocultar hallazgos relevantes, como dehiscencia o abscesos. En cuanto a las dehiscencias protésicas, CT ha demostrado en varios estudios que tiene una excelente especificidad y/o VPP en comparación con los hallazgos quirúrgicos, con modesta sensibilidad en comparación con ETE ⁽⁷³⁾. Respecto a la inspección intraoperatoria directa, Hryniewiecki et al, demostraron que la combinación de ecocardiografía y CT cardíaco proveen una sensibilidad superior para todos los hallazgos perivalvulares de EI en comparación con cualquier modalidad por sí sola, lo que apoya fuertemente el enfrentamiento multimodalidad ⁽⁷³⁾.

PET-CT 18F-FDG

Durante los últimos años, las imágenes moleculares multimodales han ido progresivamente incrementando sus indicaciones clínicas en enfermedades cardiovasculares, desde el estudio de enfermedades coronarias hasta el área de infecciones e inflamaciones cardiovasculares. La introducción de la tomografía computada con emisión de positrones con 18F-Fluorodeoxiglucosa/tomografía computada (18F-FDG PET/CT) en el trabajo clínico de pacientes con EI representa una historia exitosa basada en la integración de datos de imágenes a través de diferentes modalidades y fusión de la información disponible ⁽⁷⁷⁾. PET-CT 18F-FDG se realiza tras la administración endovenosa del radiotrazador, con adquisición de imágenes durante 60 minutos aproximadamente, el principio de la técnica es que el 18F-FDG se incorpora de manera activa in vivo por leucocitos activados, monocitos-macrófagos y linfocitos T CD4+, los cuales se encuentran presentes en el lugar de la infección/inflamación y utilizan el metabolismo glucídico ⁽²⁾. Una de las limitaciones más importantes del PET corresponde a su resolución espacial, de 4 mm aproximadamente, por esta razón es que debe realizarse en conjunto con imágenes de CT para la co-localización y confirmación de la posición anatómica de la captación del radioisótopo ⁽⁷¹⁾.

PET-CT 18F-FDG ha mostrado una significativa mejora en el campo diagnóstico de endocarditis en prótesis valvulares y ha sido incorporado en la última guía de la ESC 2015 para el manejo de EI, reduciendo el número de “EI posible” diagnosticados a través de los criterios de Duke modificados ⁽²⁾ aumentando su sensibilidad desde 70 a 97%, también es incluido por la guía de uso de criterios apropiados de multimodalidad diagnóstica de imágenes en enfermedades valvulares 2017 en la cual menciona que PET-CT 18F-FDG podría ser apropiado en la sospecha de EI con moderada a alta probabilidad pre-test y con ETT negativa ⁽⁶⁹⁾. Además, ha emergido como una excelente herramienta en el manejo de infecciones en CIED, en evaluación pronóstica de EI ⁽⁴⁾ y en la detección de embolismo séptico o infecciones metastásicas (a nivel de bazo, hígado, pulmones y riñones), con menor utilidad en la

evaluación de las embolias sépticas cerebrales y/o aneurismas micóticos debido a la alta captación fisiológica del FDG a nivel cerebral para los cuales se recomienda realizar otras técnicas de imágenes como RM o CT cerebral ⁽⁸³⁾.

El consenso internacional de la EHRA del 2017 respecto a CIED ⁽²⁸⁾ recomienda el uso del PET-CT 18F-FDG y/o de la cintigrafía con leucocitos marcados como técnicas de imagen complementarias en los casos de sospecha de CIED con hemocultivos positivos y ecocardiografía negativa, ya sea con clínica o no de infección del bolsillo; en los casos de hemocultivos negativos con una alta sospecha clínica. Además, recomiendan su uso en el contexto de bacteriemia por *S. aureus* en pacientes con CIED, para identificación de localizaciones embolicas no sospechas e infecciones metastásicas y también que se debe considerar para la identificación de la puerta de entrada de la infección, en orden de prevenir una recaída de la EI.

PET-CT 18F-FDG en Endocarditis de válvula nativa

La utilidad del PET-CT en NVE no ha mostrado un mejor rendimiento diagnóstico que ecocardiografía, por lo que su uso rutinario no está recomendado ⁽⁷¹⁾, en un meta-análisis que incluye 26 estudios y analiza el uso del PET-CT para el diagnóstico de EI por subtipo, muestra que tiene un sensibilidad y especificidad agrupada del 31% y 98% respectivamente, para el diagnóstico de NVE ⁽⁷⁶⁾. Un estudio prospectivo por el grupo de Philip et al ⁽⁸⁰⁾ que incluye 75 pacientes con sospecha de NVE, en donde 63 casos fueron confirmados por el gold standard de un consenso de expertos, 11 casos fueron positivos al PET-CT 18F-FDG, mostrando una sensibilidad del 17,5% y especificidad del 100%. La baja sensibilidad de la modalidad de imagen, puede ser explicada por factores técnicos y fisiológicos ⁽⁸⁴⁾, la mayor frecuencia de presencia de vegetaciones valvulares aisladas, raro compromiso paravalvular, menor predominancia de células polimorfonucleares y el incremento de la fibrosis en NVE comparado con PVE resulta en una reducción de la respuesta inflamatoria y por consiguiente, una menor captación del FDG ⁽⁸⁵⁾. Por otro lado, PET-CT 18F-FDG presenta una alta especificidad para la detección de NVE y tiene una muy buena capacidad de detección de émbolos sépticos ⁽⁸⁵⁾.

PET-CT 18F-FDG en Endocarditis de válvula protésica

Respecto a la PVE, el uso del PET-CT radica principalmente en situaciones inciertas con ecocardiografía, con alta-moderada probabilidad pre-test, utilizado como una modalidad de imagen alternativa. Mostrando sensibilidad y especificidad agrupada de 86% y 84% respectivamente, en el meta-análisis de 26 estudios ⁽⁷⁶⁾. En un estudio multicéntrico que incluye 160 pacientes con prótesis valvulares (mecánicas y biológicas) la evaluación visual del PET-CT demostró sensibilidad del 74%, especificidad del 91%, VPP 89% y VPN 78%, valores que aumentan de forma importante cuando se eliminan las variables confundentes más importantes (reciente implantación valvular,

adhesivos quirúrgicos, baja actividad inflamatoria por antibiótico-terapia prolongada, pobre supresión miocárdica, entre otras), con resultados de 81%, 95%, 95% y 91% respectivamente ⁽⁷⁸⁾. Se ha descrito que el mayor rol del PET-CT en PVE es la detección de la extensión paravalvular (presente en un 50% de los casos aproximadamente), en los casos de regurgitación paravalvular, fiebre persistente o nuevo trastorno de la conducción, también se debe considerar su utilidad si la ETE ha sido no diagnóstica ⁽⁷¹⁾.

PET-CT 18F-FDG en Infecciones de CIED

El uso del PET-CT también ha emergido como una herramienta de imagen útil en el estudio de infecciones de CIED, permitiendo evaluar el compromiso de los cables/electrodos, y es la imagen de elección para la evaluación de infección del bolsillo o infección local del dispositivo o diferenciar entre una infección superficial de una profunda. Un meta-análisis de 11 estudios, demostró que la sensibilidad agrupada es del 87% y la especificidad agrupada del 94% para el diagnóstico de infección en CIED ⁽⁸¹⁾, similar con lo evidenciado por otro meta-análisis de Mahomood et al ⁽⁸²⁾ en donde se reporta sensibilidad y especificidad agrupada de un 85% y 90% respectivamente, para infección de CIED y de 96% y 97% para infección del bolsillo.

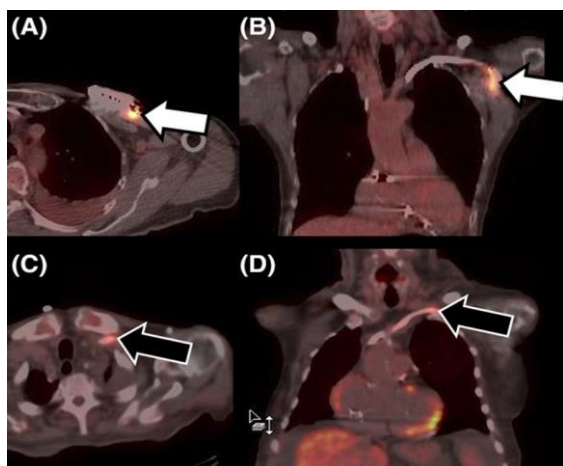


Figura 1. Infección de marcapasos: tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa F-18 (FDG). A y B, Imágenes axiales y coronales de tomografía computarizada (TC) con FDG fusionada PET de sospecha de infección de la bolsa del desfibrilador automático implantable, confirmada por el área ávida de FDG adyacente al dispositivo (flechas blancas). C y D, Imágenes axiales y coronales fusionadas de PET-TC con FDG en un paciente diferente con sospecha de infección del dispositivo. La captación de FDG a lo largo del cable en la vena subclavia izquierda (flechas negras) sugiere infección. Debido a la preparación dietética subóptima, también se observa captación miocárdica. Ref. 71.

Interpretación de PET-CT 18F-FDG

Respecto a la correcta interpretación de los hallazgos del PET-CT, se recomienda que éstos siempre deben estar en correlato con los antecedentes clínicos, otros hallazgos diagnósticos y ser evaluados por un equipo

multidisciplinario de endocarditis. Por lo que se requiere tener el conocimiento previo de sospecha clínica, resultados de hemocultivos, historia de cirugía cardíaca y/o reintervenciones o complicaciones, uso de antibióticos, entre otros, los cuales son considerados como posibles factores que pueden interferir en la intensidad de captación del 18F-FDG ⁽⁷⁸⁾ y de la misma manera, afectar su resultado. Las guías de la ESC sugieren postergar la realización del PET-CT en 3 meses en los pacientes que hayan tenido una intervención quirúrgica ⁽²⁾ en orden de disminuir la tasa de falsos positivos. Por otro lado, otros estudios sugieren que se puede postergar la realización del PET-CT por una menor cantidad tiempo, ya que la cantidad de falsos positivos en este contexto son muy bajos, es así, como el estudio prospectivo de Roque et al ⁽⁷⁹⁾ evalúa a pacientes sin sospecha de infección, con realización de PET-CT al mes, 6 y 12 meses post-cirugía, consignando el patrón de captación y los cambios anatómicos. Los resultados no mostraron diferencias significativas en la distribución del radioisótopo o en los valores de captación entre 1, 6 y 12 meses.

En el año 2020 la ESC publico una guía de recomendaciones del procedimiento de PET/CT cardíaco ⁽⁸³⁾ y entre ellas sugiere para el análisis e interpretación de imágenes para endocarditis de válvula nativa, protésica y en dispositivos cardíacos, como método semi-cuantitativo; la medición del SUV_{máx} en la región valvular y las siguientes consideraciones en la evaluación visual como:

- Hallazgos típicos:
 - Presencia de captación valvular/perivalvular de 18F-FDG, focal, heterogénea, que persiste en imágenes sin corrección de atenuación y corresponde a un área de sospecha de infección por Ecocardiografía o CTA (masa móvil, engrosamiento perivascular, aneurisma o nueva regurgitación perivalvular)
 - Alta captación del 18F-FDG en ausencia de uso previo de adhesivos quirúrgicos.
 - Presencia de captación focal del 18F-FDG en órganos con baja actividad de fondo consistente con embolismo séptico, aneurisma micótico o puerta de entrada.
- Hallazgos atípicos:
 - Señal valvular del 18F-FDG difusa y homogénea, ausente en imágenes sin corrección de atenuación.
 - Baja señal del 18F-FDG

En el contexto de infección de CIED, sabemos que el compromiso podría estar confinado a los cables, al bolsillo o en ambos, lo cual es importante diferenciar clínicamente debido a que las infecciones incisionales superficiales no requieren una extracción sistémica del CIED, como aquellas que se extienden a los cables que suelen asociarse a compromiso sistémico. En infecciones de CIED la presencia de captación del 18F-FDG deberían ser descritas como pertinentes al bolsillo (superficial o profundo) y/o a los cables (intravasculares o en su porción intracardiaca). En adición, los signos de compromiso cardíaco, así como, los signos de infección sistémica, en

particular, el parénquima pulmonar y la puerta de entrada, deberían ser cuidadosamente evaluados y reportados.

La interpretación de las imágenes en infección de CIED debe considerar lo siguiente:

- Moderada captación del 18F-FDG en relación a la inflamación residual post- operatoria puede ser encontrada hasta 2 meses después de la implantación de CIED, pero es usualmente de menor intensidad que en los casos de infección.
- Una captación focal del 18F-FDG se encuentra presente, a menudo, en la puerta de entrada del cable en la vena subclavia que se asemeja a una inflamación local. La relación semicuantitativa de la concentración de actividad máxima del dispositivo de bolsillo sobre la tasa media de parénquima pulmonar o la normalización de la SUV_{máx} alrededor de los CIED con respecto a la actividad media de la acumulación de sangre en el hígado (86) podría ayudar a diferenciar la inflamación residual postoperatoria leve hasta 2 meses después de la implantación del dispositivo frente a la infección.
- La presencia y localización de la hipercaptación y su persistencia en imágenes sin corrección de atenuación, debería ser descritas acorde a la intensidad y localización de la señal

Limitaciones del PET-CT 18F-FDG

Dentro de las limitaciones del PET-CT, se encuentran otras condiciones cardiacas que pueden simular una EI con patrón focal de hiperfijación del 18F-FDG, como la presencia de trombos activos, placas ateroscleróticas blandas, vasculitis, tumores cardiacos primarios, metástasis cardiacas de primario no cardiaco y reacción a cuerpo extraño ⁽²⁾, en la tabla 6 se adjuntan las posibles causas de falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) y sus recomendaciones. Otras de las desventajas descritas para PET-CT es que requiere una preparación dietaria previo a su realización, con el propósito de disminuir la tasa de falsos positivos. La preparación tiene el objetivo de generar una supresión del metabolismo glucídico cardiaco fisiológico, a través de la administración de una dieta alta en grasas y proteínas, baja en carbohidratos durante 12-24 horas previo al examen, ayuno de 12-18 horas y con o sin administración de heparina no fraccionada 50 UI/Kg 15-30 minutos antes de la realización del PET (71, 83).

Tabla 6 . Errores de procedimiento y recomendaciones de imágenes de PET-CT 18F-FDG en endocarditis infecciosa (EI) y la infección por dispositivos electrónicos implantables en el corazón (CIED). Adaptado de Erba et al (77)

<i>PET-CT 18F-FDG en EI y en infección de CIED</i>			
	Factores confundentes	Pitfalls	Recomendaciones
<i>Falsos positivos</i>	<p>Procedimiento quirúrgico</p> <p>Condiciones patológicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Duración del procedimiento • Implantación reciente de válvula • Adhesivos quirúrgicos • Complicaciones • Hipertrofia lipomatosa del septum interatrial, trombo, vasculitis, metástasis tumoral, placas ateroscleróticas y EI marántica 	<ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de información del procedimiento • Exclusión de causas no infecciosas. • Uso apropiado de CT combinado • Curva de aprendizaje
<i>Falsos positivos o Falsos negativos</i>	<p>Preparación del paciente</p> <p>Procedimiento técnico de PET</p> <p>Lectura de imagen de PET</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Captación miocárdica fisiológica: FP o FN (enmascarado) • Artefactos de movimiento • Artefactos metálicos y sobre-corrección debido al endurecimiento del haz. • Mismatch fusión de PET y CT • Método cualitativo o cuantitativo no estandarizado 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación óptima del procedimiento: Ayuno y dieta baja en carbohidratos (± heparina ev) • Adecuado control de calidad de las imágenes • Procedimientos estandarizados (EANM), se requiere reproducibilidad
<i>Falsos negativos</i>	Lectura de imagen de PET	<ul style="list-style-type: none"> • Vegetaciones aisladas, pequeñas o móviles debido a limitada resolución temporal y espacial • NVP 	<ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de un enfoque multimodal en el que cada modalidad de imagen cubra las posibles deficiencias de la otra

MATERIALES Y MÉTODOS

Recolección de datos:

Búsqueda retrospectiva en la base de datos de estudios PET-CT realizado en Clínica Santa María, Santiago de Chile, a través de la revisión de un total de 11.535 reportes de PET-CT desde Enero 2015 hasta diciembre de 2022, disponibles en la plataforma Agfa Medical Imaging. La selección de casos se realizó en base a radiotrazador utilizado “18F-FDG” y la búsqueda de palabras “endocarditis”, “infección de marcapasos” y “usuario de marcapaso” en la sección de antecedentes clínicos del informe final del PET-CT 18F-FDG.

Posteriormente, a través de la revisión de la ficha clínica electrónica (RCE, Medysin 3.0 de TISAL, <http://rce.csm.cl>) de los datos de la hospitalización correspondiente de los pacientes y de la información del reporte del PET-CT 18F-FDG, se obtienen datos de adquisición del PET-CT (hemoglucotest, realización de protocolo de supresión miocárdica) y datos demográficos y antecedentes médicos como edad, sexo, usuario de dispositivo cardiaco y/o válvula protésica, antecedentes de cirugía cardiaca y otras comorbilidades; datos de la hospitalización tal como diagnóstico de ingreso y egreso, duración de hospitalización, uso de antibiótico, tiempo desde ingreso hospitalario a realización de PET-CT, parámetros de laboratorio como resultados de hemocultivos, recuento de leucocitos, PCR, niveles de ácido láctico. Además, se obtienen los reportes de otros estudios imageneológicos tales como Ecocardiografías (transtorácicas y/o transesofágicas), Resonancia magnética cerebro, tomografía computada de cerebro, tórax, abdomen y/o pelvis, en los pacientes que estuvieran disponibles durante la hospitalización.

Los datos de todos los pacientes que se les realizó PET-CT 18F-FDG por sospecha de endocarditis y/o infección de marcapasos, fueron tabulados en Hoja de cálculo Excel, sólo disponible para los Autores del trabajo.

De los estudios PET-CT reportados como compatibles con endocarditis, se obtuvieron los datos del número de focos hipercaptantes, localización de focos y SUVmáx. Además, se registran la presencia/ausencia de embolias sépticas concomitantes en el estudio de PET-CT 18F-FDG.

Previo a la selección final de pacientes, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión

- Pacientes con sospecha diagnóstica de Endocarditis infecciosa o infección de marcapasos/dispositivo cardiaco.
- Disponer de un estudio de ecocardiografía transtorácica o transesofágica.
- Resultado de Hemocultivo.

Criterios de Exclusión

- No disponer de estudio PET-CT 18F-FDG para evaluación de Endocarditis.

El objetivo principal de nuestro estudio es conocer la aplicabilidad clínica de PET/CT 18F-FDG en pacientes con sospecha clínica de Endocarditis infecciosa en Clínica Santa María durante el periodo enero 2015 a diciembre 2022.

Dentro de nuestros objetivos secundarios, podemos mencionar los siguientes:

- Observar la relación entre el resultado del PET-CT 18F-FDG y el diagnóstico de egreso hospitalario.
- Establecer correlación entre el resultado del PET-CT 18F-FDG con el outcome clínico durante el seguimiento.
- Evaluar válvulas más frecuentemente afectadas.
- Reconocer presencia de complicaciones cardiacas.
- Precisar existencia de eventos trombóticos asociados.
- Determinar presencia de infección metastásica extracardiaca.
- Analizar el diagnóstico de otras patologías no relacionadas con Endocarditis infecciosa.
- Concordancia con otras técnicas de imágenes (Ecocardiografía y/o AngioCT de tórax)

Instrumentación

Estudios PET-CT realizados en equipo híbrido Phillips modelo TruFlight Select de 16 canales, con tecnología de Time of Flight –TOF, año 2013. Radiotrazador utilizado corresponde a Flúor-18 fluorodeoxiglucosa (18F-FDG), con rango de dosis administrada de 4,5 – 11,2 mCi (mediana 8,65 mCi) endovenosa periférica. Previo a la administración del radiotrazador, el paciente requiere una preparación dietaria consistente en: Dieta alta en grasas-proteínas y baja en carbohidratos por 12-24 hr; Ayuno de 12-18 hr y administración de heparina no fraccionada 50U/kg peso 15 minutos previo a la administración del radiotrazador. Además, se realiza medición de la glicemia capilar, con valores permitidos de hasta 160 mg/dl.

Una vez administrado el 18F-FDG, a los 45-60 minutos post-inyección se procede a la adquisición de imágenes de cuerpo completo (cabeza-muslos) o sólo de región torácica (PET-CT cardíaco), según indicación del médico tratante.

Se utiliza medio de contraste endovenoso en todo paciente que no tenga contraindicación médica para su uso, el cual es administrado por bomba inyectora según protocolo estándar del servicio de medicina nuclear (Omnipaque 300mg Yodo/ml; 2mL/kg). En el contexto de reporte de alergia previa al medio de contraste o asma, se aplica el protocolo de premedicación con dosis de Clorfenamina y corticoides vía orales o endovenosos, según disposición.

Todo paciente que se realiza un estudio PET-CT debe completar un formulario de solicitud, en donde se registran antecedentes clínicos, alergias, hábitos de consumo, quirúrgicos, traumáticos, terapias endovenosas o intramuscular. Además, debe firmar un Consentimiento Informado en el que se detalla beneficios y riesgos derivados del procedimiento y se autoriza la utilización de las imágenes con fines de investigación.

Los reportes de los estudios PET-CT son realizados por médicos especialistas en medicina nuclear en conjunto con médico radiólogo de Clínica Santa María.

Análisis estadístico

Estudio retrospectivo de tipo reporte de casos. Se utilizó como herramienta la hoja de cálculo Excel para tabulación, cálculos de promedio y mediana, generación de gráficos.

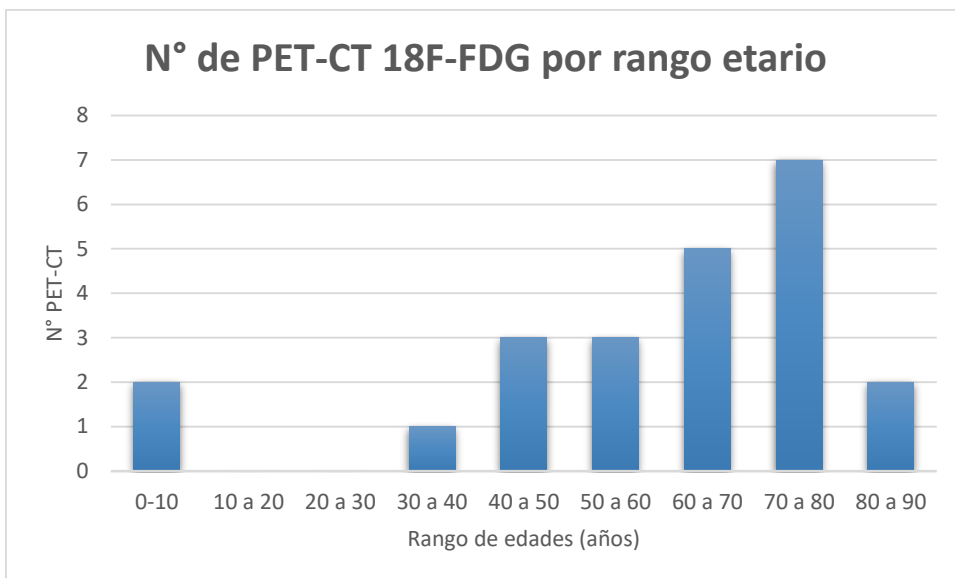
Consideraciones éticas

El proyecto de investigación fue enviado al Comité de ética científico de clínica Santa María el día 16 de marzo de 2023, contando con su aprobación el día 24 de abril de 2023 con el código 072404-23, asegurando el resguardo confidencial de la información clínica y datos utilizados para la realización de este estudio, cumpliendo con los requisitos metodológicos, éticos y legales para su realización, así como, se cumplen las normas científicas, técnicas y éticas nacionales e internacionales que rigen este tipo de investigaciones.

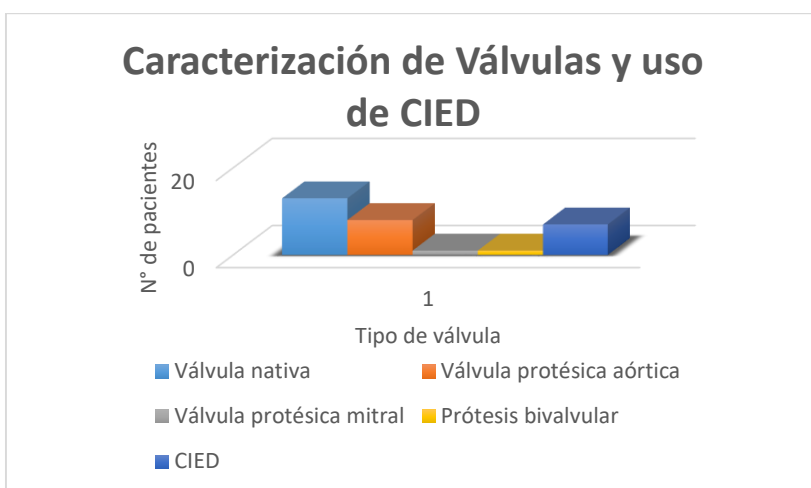
RESULTADOS

Características demográficas y clínicas

De los 11535 reportes de PET-CT 18F-FDG revisados retrospectivamente entre Enero 2015 y Diciembre 2022, 23 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Con una mediana de edad de 65 años (rango 9 - 80 años), 82,6% de sexo masculino (19 hombres, 4 mujeres). 22/23 pacientes se encontraban hospitalizados al momento del estudio PET-CT; en donde 3/23 pacientes fueron derivados desde otro centro. 13 de los 23 estudios fueron realizados durante el año 2021 y 2022, con promedio de 1,5 estudios por año para el rango entre 2015 al 2020.



De los 23 pacientes, 43% (10/23) tenían prótesis valvulares, 8 a nivel aórtico, 1 a nivel mitral y 1 paciente con doble prótesis (mitral y aórtica); 57% (13/23) de los pacientes poseen válvula nativa al momento del estudio PET-CT. Se constata que un 30% (7/23) eran portadores de dispositivos cardiacos.



El 61% (14/23) manifiesta episodio(s) febril al ingreso o durante hospitalización. 61% (14/23) tiene resultados de Hemocultivos positivos, 39% con resultados de hemocultivos negativos; patógeno más frecuentemente aislado corresponde a *S. aureus* (3/14), seguido por *S. Viridans* (2/14); se reporta un caso de grupo HACEK y un caso de *Fusarium Solani complex*. Recibiendo terapia antibiótica endovenosa combinada el 74% de los pacientes (17/23), de un paciente no se dispone de antecedente de uso de antibiótico previo a la realización del PET-CT, 70,5% (12/17) recibió ceftriaxona, 65% (11/17) vancomicina y 41% (7/17) gentamicina y 18% (3/17) ciprofloxacino, entre otros.

Entre las comorbilidades más frecuentemente reportadas se encuentra Hipertensión Arterial (HTA) en 11 pacientes (48%), fibrilación auricular (FA) en 7 pacientes (30%), episodio previo de endocarditis infecciosa en 5 pacientes

(22%), diabetes mellitus (DM) y enfermedad renal crónica en 5 pacientes cada enfermedad (22%), cardiopatía coronaria en 4 (17%) e insuficiencia cardiaca (IC) en 3 pacientes (13%). Además, un paciente padece de mieloma múltiple en quimioterapia, 1 paciente tiene antecedente de Leucemia mieloide aguda tratada y dos pacientes cuentan con antecedentes de CC operadas (Trasposición de grandes vasos y el otro paciente con hipoplasia del arco aórtico, coartación aórtica y comunicación interventricular).

En el 52% (12/23) de los pacientes, al menos uno de sus diagnósticos de egreso hospitalario correspondió a Endocarditis infecciosa. El detalle de las características clínicas, demográficas e imagenológicas se encuentran en la Tabla A.

Características de imágenes

PET-CT 18FDG

De los 23 estudios realizados con PET-CT 18F-FDG, en 12 pacientes se realizó el protocolo de supresión miocárdica. 83% (19/23) de los pacientes recibieron medio de contraste endovenoso. 2/23 se realizó estudio PET-CT cardíaco (área de adquisición focalizada en región torácica).

El 30% (7/23) de los estudios PET-CT 18F-FDG realizados por sospecha de endocarditis o infección de dispositivo cardiaco tuvieron resultado positivo para Endocarditis infecciosa, 6 de ellos determinado por focos hipermetabólicos y 1 por hallazgos de la tomografía computada. De los 7 estudios positivos; 29% (2/7) correspondieron a pacientes con válvula nativa y 71% (5/7) a pacientes con válvula protésica. De los 7 pacientes usuarios de CIED, en 2 se reportaron estudios PET-CT 18F-FDG positivo para endocarditis infecciosa, pero a nivel valvular, sin compromiso de los componentes del dispositivo.

De los 7 PET-CT 18F-FDG interpretados como estudios positivos para endocarditis infecciosa, todos fueron concordantes con el diagnóstico de egreso hospitalario o de interconsulta. El paciente que se informó PET-CT 18F-FDG concordante con EI por hallazgos tomográficos, fue manejado clínicamente como EI tratada, por no presentar actividad metabólica. En 6/7 la localización del hipermetabolismo correspondió a válvula aórtica (2 válvula nativa, 4 válvula protésica) y 1/7 el compromiso fue a nivel aorto-pulmonar en válvula protésica. El promedio del número de lesiones focales hipermetabólicas fue de 1,4 lesiones por paciente, con una mediana del SUV_{máx} de 4,5 (rango: 2,6 – 6,5).

70% (16/23) de los PET-CT 18F-FDG fueron reportados como negativos para Endocarditis Infecciosa; en 38% (6/16) no se aplicó protocolo de supresión miocárdica y en 8% (2/16) el estudio se realiza sin uso de medio de contraste endovenoso. El resultado negativo de PET-CT para EI fue concordante con 11 pacientes (69%) en los que se descartó la sospecha, con diagnósticos de egreso hospitalario de Accidente cerebrovascular (2), infección urinaria (2), colecistitis aguda operada (1), strand valvular aórtico (1), adenitis (1), insuficiencia cardiaca (1), neumonía COVID-19 (1), fibrilación auricular (1) y

1 paciente que se realiza PET-CT de control por EI tratada 1 mes previo del estudio.

El 31% (5/16) fueron egresados con diagnóstico de Endocarditis infecciosa (3 prótesis valvulares, 2 válvula nativa), 1/5 no se aplicó el protocolo de supresión miocárdica, todos recibieron medio de contraste endovenoso. Los 5 pacientes habían presentado clínica de fiebre al ingreso o durante hospitalización, realizándose el estudio PET-CT a los 7, 19, 19, 102 y 37 días desde del ingreso hospitalario. Todos los pacientes habían recibido terapia antibiótica combinada endovenosa previo a la realización del estudio. 2/5 pacientes fueron operados antes de la realización del PET: 1 retiro de cables de marcapaso infectado (16 días previo a PET-CT); 1 con reemplazo valvular por destrucción valvular secundaria a infección con instalación de bioprótesis, procedimiento realizado 13 días previo al estudio PET-CT. En 2/5 pacientes corresponden a derivados de otros centros, referidos por EI tratada con antibiótico-terapia y solicitud de PET-CT para descartar el compromiso infeccioso y definir conducta. Un paciente con diagnóstico definitivo de EI por criterios de Duke modificados, con solicitud de PET-CT por resultado indeterminado de ETE (cuerda tendínea versus vegetación).

En 78% (18/23) de los casos el motivo de solicitud del estudio PET-CT 18F-FDG fue con objetivo diagnóstico ante sospecha por hallazgos ecocardiográficos: no concluyentes en 6 pacientes, compatibles con EI en 5 pacientes, negativos con hemocultivos positivos en 2 pacientes; sospecha de un nuevo episodio de EI en 3 pacientes y en dos casos desconocemos el motivo real de la indicación; y en el 22% (5/23) de los casos el estudio fue solicitado con objetivo de control de respuesta a tratamiento antibiótico en 3 pacientes y/o post-quirúrgico en otros 2 pacientes, con el objetivo de decisiones terapéuticas, tales como: continuidad de terapia antibiótica y necesidad de resolución quirúrgica. Además, como se describió previamente, 5 pacientes tenían antecedente de EI previa diagnosticada con una mediana de tiempo de 2 meses (rango: 1 – 7 meses) antes de la realización del PET-CT, cuya indicación en dos pacientes es por sospecha de un nuevo episodio de EI y en los otros 3 es con el fin de control de respuesta a tratamiento.

Tabla A. Características demográficas, clínicas e imagenológicas

Nº caso	Edad	Sexo	Fiebre	Rcto leucocitos	PCR (mg/L)	Hemocultivo	Válvula nativa/protésica	CIED	ETT	ETE	PET-CT 18F-FDG	Dg egreso
1	80	M	No	22600	41.3	<i>E. Coli</i>	VN	Sí	N	I	N	Colecistitis Aguda
2*	69	M	Sí	-	-	<i>S. viridans</i>	VP	Sí	-	-	P	Endocarditis
3	9	M	Sí	6900	44.5	<i>S. sanguinis</i>	VN	No	I	-	N	Endocarditis
4	71	M	Sí	15700	144	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	VP	No	N	-	P	Endocarditis
5	73	M	Sí	7400	56	<i>S. aureus</i>	VN	Sí	-	P	N	Endocarditis
6	38	M	Sí	8300	84	<i>S. gallolyticus</i>	VP	No	P	P	N	Endocarditis
7	67	M	Sí	20200	89	<i>E. faecalis</i>	VP	Sí	P	P	P	Endocarditis
8	63	M	No	10700	73	<i>Fusarium solani complex</i>	VN	No	P	P	P	Endocarditis
9	57	M	No	6800	9.37	N	VP	Sí	-	-	N	Control
10	75	F	Sí	6900	8	N	VN	No	I	N	P	Endocarditis
11	49	M	No	8600	48.7	N	VN	No	-	P	N	ACV
12	58	M	No	7400	44.7	<i>S. epidermidis</i>	VP	No	I	I	N	ACV
13	10	M	Sí	-	72	N	VP	No	P	P	P	Endocarditis
14	78	M	Sí	6900	6.15	<i>S. capitis</i>	VN	No	N	-	N	Infección urinaria
15*	62	M	Sí	-	-	<i>K. pneumoniae</i>	VP	No	N	P	N	Endocarditis
16	46	F	No	6700	<2,8	N	VN	No	-	P	N	Strand Valvular
17	77	M	Sí	6100	147.8	N	VN	No	-	N	N	Adenitis
18	80	M	Sí	19100	214.2	<i>S. aureus</i>	VP	No	N	P	P	Endocarditis
19	76	F	No	1500	1.1	<i>S. epidermidis</i>	VN	No	I	N	N	Sepsis foco urinario
20	41	M	No	15700	37	<i>S. aureus</i>	VN	No	N	I	N	Insuficiencia cardiaca
21*	65	F	Sí	13280	277	N	VP	No	N	N	N	Endocarditis
22	56	M	No	8600	2.7	N	VN	Sí	N	I	N	Fibrilación auricular
23	77	M	Sí	9000	-	N	VN	Sí	I	I	N	Neumonía

*pacientes derivados de otros centros. VN: válvula nativa. VP: válvula protésica. N: negativo. P: positivo. I: indeterminado. Signo (-): no disponible.

Ecocardiografía transtorácica (ETT)

Se dispone del resultado de ecocardiografía transtorácica del 74% (17/23) de los pacientes, 9/17 con válvula nativa y 8/17 con válvula protésica. Del total de ETT disponibles 24% (4/17) informadas como sugerente de EI por hallazgo de vegetaciones (1 en válvula nativa; 3 en válvula protésica), 75% (3/4) concordantes con reporte de PET-CT 18F-FDG. Todos los pacientes fueron egresados con diagnóstico de EI.

El 47% (8/17) de las ETT fueron reportadas como negativas para endocarditis infecciosa (4 en válvula nativa y 4 en válvula protésica); 75% (6/8) concordantes con informe de PET-CT que no observa EI. El 50% (4/8) fueron egresados con diagnóstico de Endocarditis infecciosa.

El 29% (5/17) de las ETT fueron de resultados no concluyentes, estableciendo la duda diagnóstica entre engrosamiento versus infiltrados y entre vegetación versus cuerda tendínea y/o trombos, o clasificándose de etiología incierta. El 80% (4/5) de los casos fueron en válvula nativa, 1 en caso en válvula protésica. PET-CT descarta la presencia de EI en el 80% (4/5) de los éstos casos, confirmando EI tratada en 1 paciente, por hallazgos tomográficos del PET-CT.

Ecocardiografía transesofágica (ETE)

Se dispone de la información del ETE de 78% (18/23) pacientes; 12 con válvula nativa y 6 con válvula protésica. El 50% (9/18) fueron reportados como compatibles con Endocarditis infecciosa, determinado principalmente por presencia de vegetaciones. 4 pacientes poseen válvula nativa y 5 con válvula protésica. El 44% (4/9) fueron concordantes con hallazgos informados con PET-CT 18F-FDG, compatibles con EI. De los 9 pacientes, se dispone de 6 informes de ETT, en donde 44% es concordante con ETE.

El 22% (4/18) de los reportes fueron negativos para endocarditis infecciosa, 3/4 en pacientes con válvula nativa y 1 en paciente con prótesis de válvula mitral. 75% (3/4) mostraron concordancia con informe de PET-CT 18F-FDG. Se dispone de la ETT de 2 pacientes, ambos reportados como indeterminados.

EL 28% (5/18) fueron informados como hallazgos “indeterminados”, estableciendo la duda diagnóstica si el hallazgo descrito corresponde a trombo versus vegetación. 1 paciente es portador de válvula protésica y los 4 restantes poseen válvula nativa. El 40% (2/5) es concordante con informe de ETT, el 60% (3/5) la ETT había sido reportada como negativa. En los 5 pacientes el informe de PET-CT descarta la presencia de EI.

	<i>PET-CT 18F-FDG positivo</i>	<i>PET-CT 18F-FDG negativo</i>
<i>Válvula nativa</i>	2	11
<i>Válvula protésica</i>	5	5
<i>Uso de Medio de contraste</i>	5	14
<i>Aplicación de protocolo de supresión miocárdica</i>	2	10
<i>Concordante con ETT</i>	3	6
<i>Concordante con ETE</i>	4	2

DISCUSIÓN

La endocarditis infecciosa es una entidad que genera importantes tasas de mortalidad y morbilidad, así como también, se asocia a un alto costo en salud, debido a hospitalizaciones prolongadas y en algunos casos, el requerimiento de intervenciones cardioquirúrgicas ⁽¹³⁾. El diagnóstico, la sospecha oportuna y el tratamiento precoz son los enfoques primordiales en los estudios realizados en las últimas décadas y corresponden a los grandes desafíos que se enfrentan en la práctica clínica. Dado a los cambios en los criterios diagnósticos y las distintas estrategias utilizadas según el centro hospitalario, es difícil tener una tasa real de la incidencia de Endocarditis Infecciosa en nuestro país, así como en el resto del mundo. Por el estudio de Oyonarte et al 2003 ⁽⁹¹⁾ conocemos el impacto de la enfermedad en nuestra población chilena, con incidencias de 1,7-6,2 casos/100.000 habitantes/año y una mortalidad hospitalaria registrada del 29%. Se espera que esta incidencia haya variado durante el último periodo, debido al incremento de la esperanza de vida, el aumento de las indicaciones de dispositivos cardiacos permanentes, uso de drogas endovenosas y la incidencia de enfermedad reumática, entre otras variables. Por estas razones, es importante conocer los factores de riesgo que predisponen a EI como el ser portador de prótesis valvulares o dispositivos cardiacos, tener antecedente previo de endocarditis y pacientes con cardiopatías congénitas ⁽²⁾. En este estudio, se seleccionaron 23 pacientes con sospecha diagnóstica de endocarditis infecciosa y/o infección de dispositivo cardiaco, correspondiendo en un 82,6% a pacientes de sexo masculino, con una mediana de edad de 65 años, el 43% eran portadores de prótesis valvulares y el 30% de dispositivos cardíacos. El 61% de los pacientes presentó fiebre al ingreso o durante la hospitalización, un 22% tenía antecedente de episodio previo de endocarditis infecciosa y un 9% antecedente de cardiopatía congénita operada.

Respecto a la endocarditis de válvula nativa, sus principales síntomas corresponden a la fiebre y el soplo cardiaco, con formas de presentación aguda, subaguda y crónicas, siendo estas últimas con clínica más insidiosa. Cada vez son menos frecuentes de observar los signos clínicos derivados de los fenómenos microembólicos o inmunológicos, principalmente, por la detección de enfermedad en etapas más tempranas. En la actualidad, el diagnóstico se establece en base a parámetros clínicos, microbiológicos e imagenológicos, con la disposición de los Criterios de Duke modificados (2000) y con los criterios diagnósticos propuestos por la ESC 2015, que agregan principalmente dos criterios mayores y uno menor, en donde se consideran los resultados del CT cardíaco y de los estudios de medicina nuclear (SPECT-CT con leucocitos radiomarcados y/o PET-CT 18F-FDG), debido a que han demostrado que aumentan la sensibilidad de los criterios de Duke modificados (desde un 70% a un 97%), sobretodo en casos de más difícil diagnóstico ⁽²⁾, y se ha demostrado su rol como técnicas complementarias para el diagnóstico, identificación de fenómenos vasculares silentes, lesiones endocárdicas y en el seguimiento de los casos de endocarditis infecciosas, principalmente en la serie de endocarditis de prótesis valvulares y de CIED que discutiremos más adelante. Como sabemos, la ecocardiografía sigue siendo la primera técnica de imagen

para la aproximación diagnóstica, siendo mandatorio su modalidad transtorácica con una sensibilidad del 70% para el diagnóstico de vegetaciones en válvula nativa, así como la técnica transesofágica con mejor sensibilidad, cercana al 92%, para la detección de vegetaciones, evaluación de estructura y función valvular, indicada en los pacientes con moderada y alta probabilidad pre-test ⁽⁶⁸⁾. En nuestra cohorte de estudio, 13 pacientes con válvula nativa fueron derivados a estudios PET-CT 18F-FDG por sospecha diagnóstica de endocarditis infecciosa determinada por ecocardiografías no concluyentes en 54% de los casos (7/13), en 23% (3/13) por resultados de ecocardiografía compatibles con EI, en 1 paciente el estudio PET fue requerido por presentar bacteriemia por *S. aureus* (caso n°20), otro caso por control de terapia de EI ya diagnosticada (caso n°5) y en un paciente por sospecha de un nuevo episodio de EI (caso n° 17). El 46% (6/13) de ellos no presentan crecimiento bacteriano en los hemocultivos realizados. Se dispone del resultado de ETT de 9 pacientes, 1 con resultado positivo para EI, 4 con resultado “no concluyente” y 4 con reporte negativo; respecto a los reportes de ETE se encuentran disponibles en 11/13 pacientes con resultado positivo para EI en 4 casos; 4 resultados “no concluyentes” y 3 negativos para EI. En este subgrupo, los resultados del PET-CT 18F-FDG descartan la presencia de EI en 11 pacientes, en 2 de los cuales se confirmó el diagnóstico de Endocarditis; uno correspondiente a un paciente de 9 años (caso n° 4) con antecedentes de trasposición de grandes vasos operada en el periodo neonatal, con hemocultivo positivo para *Streptococcus Sanguinis* y resultado de ecocardiograma como “no concluyente”, inicia terapia antibiótica vía oral por 14 días de forma ambulatoria y luego de hospitalización recibe antibióticos endovenosos combinados al menos 7 días previos de la realización del estudio PET razón por la que podríamos explicar el resultado falso negativo de la técnica, siendo diagnosticado como EI por cumplir con 1 criterio mayor y 3 menores. En el caso n° 5 el estudio PET descarta EI, corresponde a un hombre de 73 años el cual tenía el diagnóstico confirmado por ETE positiva para EI en cable de marcapasos, hallazgos intraoperatorios de extracción de marcapasos y por una muestra del isopado del marcapasos positiva para *S. Aureus*, realizando el estudio PET a los 18 días post-operatorios con el objetivo de control de terapia post-quirúrgica y antibiótica endovenosa, por lo que el resultado del PET evidencia la buena respuesta a tratamiento de EI, pese a las recomendaciones internacionales de diferir el estudio ante una intervención quirúrgica reciente.

Por otra parte, de los 13 estudios PET-CT 18F-FDG realizados en pacientes con válvula nativa, el reporte del estudio fue compatible con EI en dos pacientes: caso n° 8 un hombre de 63 años con ETT y ETE sugerentes de EI, con hemocultivo positivo para *Fusarium solani complex* en terapia antibiótica durante 5 días previos al estudio PET, el cual confirma el diagnóstico de EI y además reporta una bronquiolitis en el lóbulo superior izquierdo, un aneurisma de la arteria torácica ascendente y una oclusión trombótica de la bifurcación de arterias ilíacas y A. mesentérica inferior, asociado a actividad metabólica, por lo que se interpreta como compromiso inflamatorio, contribuyendo no sólo en la confirmación diagnóstica de EI, sino también, aportando información sobre fenómenos trombóticos a distancia y

otras complicaciones concomitantes. El caso n° 10 es una mujer, 75 años, con válvula nativa y reporte de PET-CT sugerente de EI, se realiza estudio PET por estudio de patología colónica (engrosamiento del sigmoides), en el cual, como hallazgo incidental tomográfico se reporta un defecto de llenado en plano valvular aórtico sugerente de vegetación, además de reportar infartos esplénicos y renales, paciente evoluciona con síndrome febril, por lo que se hospitaliza con resultado de ETT “no concluyente”, ETT negativa y hemocultivos negativos, por lo que se considera un cuadro de EI tratada.

Dentro de las formas de presentación de la enfermedad, se conoce que cuando compromete válvulas protésicas - las cuales representan cercano a un 20% del total de EI ⁽²⁴⁾- se asocian a mayor gravedad y mal pronóstico con tasas de mortalidad hospitalaria de hasta un 20-40%^(20,21), pudiendo presentarse tanto en el post-operatorio temprano, así como también, manifestarse tardíamente, generando diferencias en los gérmenes patógenos y las complicaciones derivadas de la infección. El diagnóstico de endocarditis infecciosa en válvula protésica (PVE) es difícil, por presentar clínica insidiosa, sobretodo en el post-operatorio temprano, además, la sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica (ETT) se ha reportado cercana a un 50%, la cual es mejorada con el uso de ecocardiografía transesofágica (ETE) ^(63,64). Como se ha descrito, el desarrollo y mejora de técnicas de imágenes como CT cardiaco, RM cerebral, SPECT-CT leucocitos radiomarcados y PET-CT 18F-FDG han mostrado un incremento en la sensibilidad de los criterios de Duke modificados, por lo que son considerados dentro de los criterios diagnósticos propuestos por la ESC 2015, especialmente en situaciones en las que los resultados ecocardiográficos son inciertos y en pacientes con una alta probabilidad pre-test, mostrando sensibilidad y especificidad agrupada de un 86% y 84% respectivamente para el PET-CT. En nuestro estudio, se incluyen 10 pacientes con prótesis valvulares, predominantemente a nivel aórtico, 70% presentan resultados de hemocultivos positivos, se dispone del resultado de 8 ETT (3 compatibles con EI; 4 negativas y 1 no concluyente) y de 7 ETE (5 compatibles con EI; 1 negativa y 1 no concluyente). Las indicaciones de PET-CT 18F-FDG en estos pacientes se deben en un 40% para confirmación diagnóstica y definir conducta terapéutica con resultados de ecocardiograma positivos para EI; en el 30% se utilizó para control de terapia post-quirúrgica y/o antibiótica; en un paciente para confirmación diagnóstica por ecocardiografía no concluyente y en otro paciente por sospecha de un nuevo episodio de EI. El 50% de los resultados del PET-CT 18FDG confirmaron presencia de EI compatibles con los diagnósticos de egreso hospitalario de los 5 pacientes; 3 de ellos eran concordantes con resultados entregados por ETE, 1 era discordante con informe de ETT y de un paciente se desconocen los resultados ecocardiográficos, el 80% (4/5) presentó hemocultivos positivos. En 2/5 casos se confirma la presencia de infartos esplénicos, en 2 pacientes se reportan signos de inflamación/infección a nivel de esternotomía y en un caso se evidencian signos de neumopatía secundaria a COVID-19. El impacto clínico del resultado positivo de PET-CT consiste en que en 1 paciente confirmó la sospecha de un segundo episodio de EI por grupo HACEK (caso n°4), el cual fue posteriormente a resolución quirúrgica con extracción de prótesis valvular infectada e instalación de bioprótesis; en el caso n° 7 el PET-

CT confirma la EI en prótesis aórtica, sin compromiso del dispositivo cardiaco, por lo que ayudó a definir la planificación quirúrgica, realizando un recambio valvular, sin remoción del CIED; en el paciente n° 13 PET-CT confirmó el diagnóstico de EI, descartó la presencia de embolias sépticas y ayudó a la decisión clínica del equipo multidisciplinario de no realizar intervención quirúrgica; y en el caso 18 confirma la presencia de EI posterior a la cirugía de recambio valvular y además, informa cambios inflamatorios/infecciosos en esternotomía. Se desconoce el impacto en el manejo clínico de un paciente (caso n° 2), que se encontraba hospitalizado en otro centro.

El otro 50% de los estudios PET-CT en portadores de prótesis valvulares, fueron informados como negativos; 40% (2/5) con hemocultivos negativos, 40% (2/5) con ETE positiva para EI; 1 caso con ETE negativa y otro con ETE no concluyente. De los 5 pacientes, en un 40% se descarta el origen infeccioso y en uno de ellos se establece como diagnóstico de egreso ACV isquémico y trombosis de prótesis mitral (caso n° 12). En los otros 3 pacientes tienen dentro de sus diagnósticos Endocarditis infecciosa, en los cuales se realizó el estudio con objetivo de control de terapia post-quirúrgica en 1 paciente (caso 6) y control de respuesta antibiótica en los otros 2 (casos 15 y 21), realizándose el estudio a los 19, 102 y 37 días posterior al ingreso hospitalario bajo terapia antibiótica endovenosa combinada. En el caso n° 21, se disponía de ETT y ETE de control post-tratamiento informadas como negativas para EI y se solicita el PET para definir conducta y comprobar la eficacia de la terapia antibiótica; en los otros dos pacientes los resultados de la ETE y los hemocultivos fueron positivos para EI, en ambos casos, habían sido tratados con terapia antibiótica endovenosa y uno con resolución quirúrgica, por lo que consideramos que los resultados de descarte de EI del PET-CT son concordantes con buena respuesta terapéutica y muestran su utilidad como técnica para seguimiento y control de terapia.

En cuanto a las infecciones de dispositivos cardiacos, han aumentado durante las últimas décadas, se cree que es debido al aumento de su indicación clínica. Es importante reconocer que existen dos mecanismos que pueden originarla, ya sea, durante la implantación o manipulación posterior de los cables y/o bolsillo en donde se puede generar una contaminación y posterior diseminación sistémica; o también se puede generar desde una infección de sitio distante ⁽³²⁾. Además, se debe diferenciar entre las infecciones locales del bolsillo y las infecciones de CIED, que suele generar mayor compromiso sistémico. Similar a lo que sucede en el contexto de PVE, el diagnóstico de infección en CIED es complejo, y la introducción del PET-CT 18F-FDG dentro de los criterios diagnósticos ha significado un aumento de la sensibilidad, ayudando a la diferenciación entre infección superficial o profunda del bolsillo y al diagnóstico definitivo de CIED, mostrando sensibilidad y especificidad agrupada del 87% y 94%, respectivamente ⁽⁸¹⁾. En nuestro grupo 7 pacientes eran portadores de dispositivos cardiacos, principalmente de tipo marcapaso, 43% (3/7) además tenían prótesis valvulares. En el 71% (5/7) se sospechaba una infección a nivel del dispositivo cardíaco (casos n° 1, 5, 7, 22 y 23), siendo confirmada en el caso n° 5 mediante hemocultivos, ecocardiografías y hallazgos intraoperatorios, previos a la realización del PET-CT. En este subgrupo de estudio, los resultados del PET-

CT 18F-FDG no evidencian signos de compromiso inflamatorio-infeccioso en los dispositivos cardiacos o en sus componentes, sólo 2/7 PET-CT fueron informados como compatibles con EI a nivel protésico. En los otros 5 pacientes, PET-CT fue una herramienta de imagen útil para descartar infección en los dispositivos cardiacos, evitando su remoción (casos n° 1), evaluando la respuesta a tratamiento quirúrgico (caso n° 5) y antibiótico (caso n° 5 y 10).

En múltiples estudios se ha demostrado la aplicabilidad del PET-CT 18F-FDG como buena herramienta diagnóstica y de seguimiento en el contexto de EI, principalmente, en pacientes con prótesis valvulares y CIED, mostrando menor sensibilidad que otras técnicas para el diagnóstico de NVE. En nuestra cohorte de estudio, el 57% de los pacientes tenían válvulas nativas y el diagnóstico de Endocarditis infecciosa fue confirmado en un 52% del total de pacientes, por lo tanto, tenemos una cohorte pequeña en tamaño (23 pacientes) y con distintas características clínicas, ya sea, por poseer válvula nativa o protésica, ser portador de dispositivo cardiaco y también presentan diferencias en el estado clínico de la enfermedad, como se describió anteriormente, algunos pacientes se estudiaron con PET-CT ante la sospecha de EI, otros para ayuda a decisiones terapéuticas (continuar terapia antibiótica, remoción de marcapaso) y otros como monitoreo de tratamiento quirúrgico y/o antibiótico, esta variabilidad dentro del grupo, no nos permite realizar análisis estadísticos significativos, por esa razón el estudio de características descriptivas. Sin embargo, nos otorga una visión en perspectiva de los distintos escenarios clínicos a los que se ven enfrentados los pacientes y las distintas aplicaciones que puede tener el PET-CT en estos distintos escenarios de una misma enfermedad, ante lo cual, se demuestra la gran utilidad de la técnica como herramienta para el diagnóstico, control y seguimiento de los pacientes. Además, que realiza el aporte de descartar o confirmar la presencia de complicaciones embólicas y de otras enfermedades. Así como también, se debe considerar que el PET-CT es una técnica de imagen híbrida, que requiere un protocolo de preparación para el estudio de enfermedades cardíacas y que en nuestro medio, significa un alto costo económico la realización del estudio, razones por las cuales asumimos que limita en cierto punto su indicación o realización. También conocemos que las indicaciones del uso del PET-CT están dirigidas a un cierto contexto clínico, ya definido por las Guías ESC y EHRA, por lo cual, es importante dar a conocer su utilidad en estos distintos escenarios que pueden beneficiar a los pacientes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al ser un estudio de tipo descriptivo, no podemos realizar análisis estadísticos que nos entreguen el valor diagnóstico del PET-CT 18F-FDG en Endocarditis infecciosa, sin embargo, es el primer estudio a nivel nacional que expone la aplicabilidad del PET-CT 18F-FDG en distintos contextos clínicos y puede ser utilizado como primer enfoque para futuras investigaciones. A su

vez, el pequeño tamaño de la muestra y su variabilidad, no permite que los resultados obtenidos sean representativos de la población general.

CONCLUSIONES

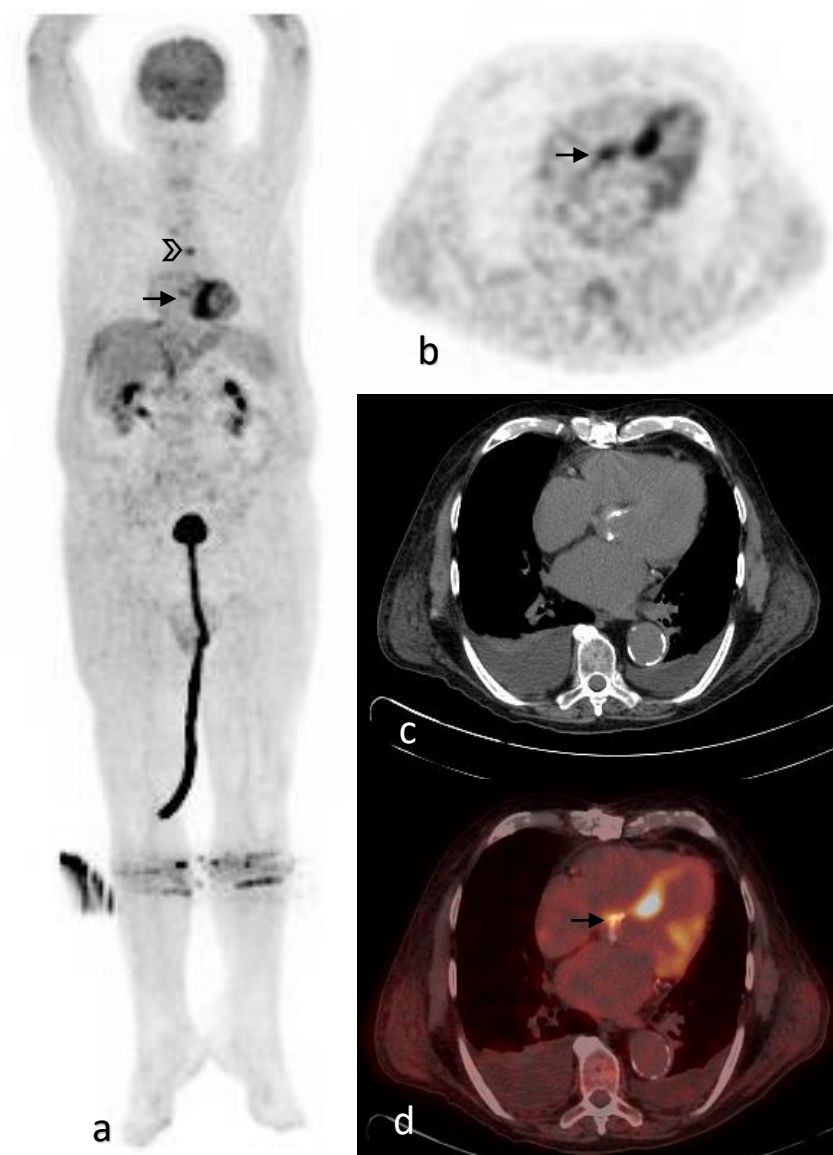
La endocarditis infecciosa es una enfermedad grave, que genera alta morbi-mortalidad, largas estadias hospitalarias y que puede requerir de intervenciones cardioquirúrgicas. Es de difícil diagnóstico, debido a su variabilidad clínica, por lo que es relevante conocer los factores que predisponen a la enfermedad para poder sospecharla oportunamente.

Durante los últimos años, se han realizado grandes investigaciones en el campo diagnóstico, desde técnicas moleculares a imagenológicas, dentro de ellas, el estudio con PET-CT 18F-FDG ha mostrado resultados prometedores en el área diagnóstica, de seguimiento y pronóstica.

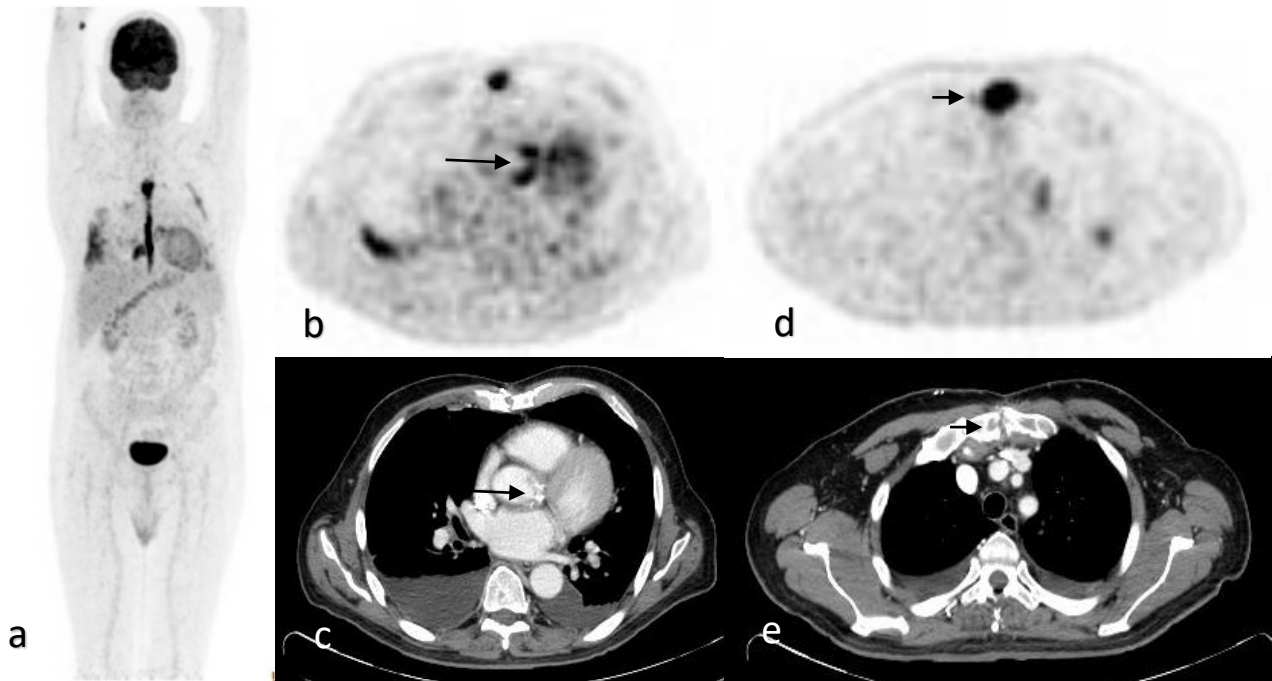
Los resultados obtenidos en nuestro estudio, pese a corresponder a una cohorte muy pequeña, nos muestran la aplicabilidad clínica del PET-CT 18F-FDG como una buena herramienta tanto para confirmación o descarte del diagnóstico de EI, como para el control de respuesta a terapia (quirúrgica y/o antibiótica) y guiar decisiones terapéuticas importantes, principalmente en pacientes con prótesis valvulares y resultados de estudios inciertos.

Con este estudio esperamos demostrar que es una técnica cada vez más disponible en nuestro país, que tiene un impacto positivo al ser utilizado en el contexto de Endocarditis infecciosa y no sólo debe ser considerada en patología oncológica, se requieren de más estudios con mayor número de pacientes y de carácter prospectivo, para establecer su valor diagnóstico en nuestra población. Sin embargo, hacemos un llamado a los clínicos para que consideren su uso, el cual se encuentra respaldado por guías internacionales, sobretodo en pacientes con dificultades diagnósticas y posibilidad de acceso, ya que puede ser de utilidad para confirmar la sospecha y ayudar al equipo multidisciplinario en la decisión del tratamiento más óptimo para el paciente.

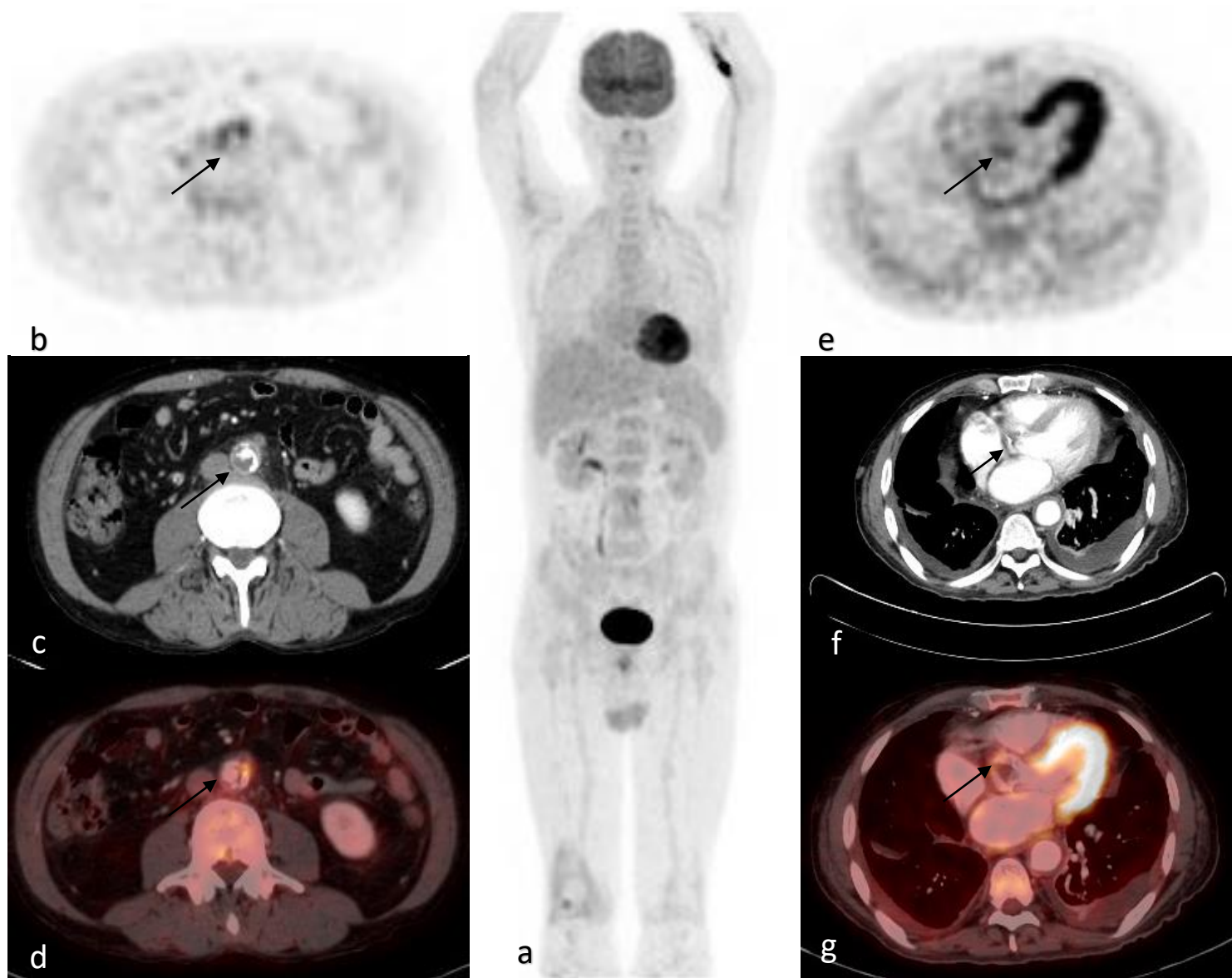
CASOS CLÍNICOS



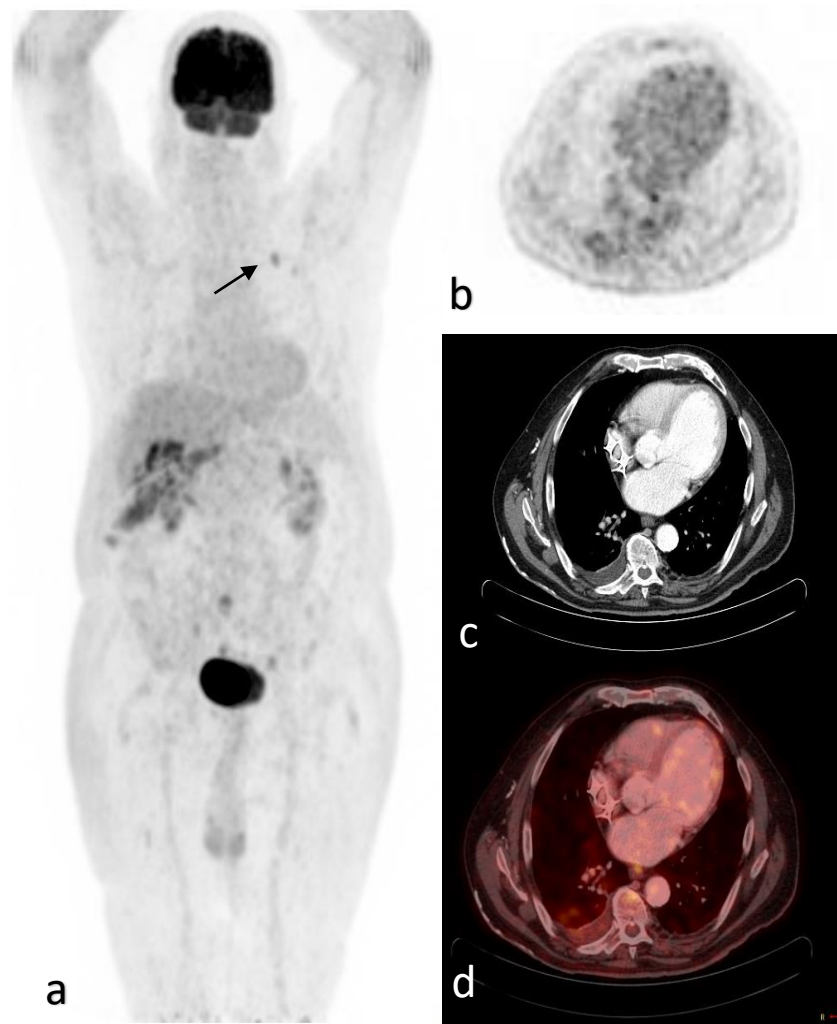
Caso N° 18: Paciente masculino de 80 años, con antecedentes de recambio valvular aórtico biológico (3 meses previo a hospitalización), cursa hospitalización por eritrodermia en estudio, al 4° día post-alta hospitalaria, presenta síndrome febril, dispone de resultados de hemocultivos positivos para *S. aureus*, se inicia terapia antibiótica y estudios en búsqueda de foco primario. ETE reporta endocarditis de prótesis valvular con vegetación móvil de 11 mm, el mismo día se realiza estudio PET-CT 18F-FDG sin protocolo de supresión miocárdica que informa válvula aórtica protésica con hipermetabolismo focal peri-prótesis, alcanzado SUVmáx 4,5 en su cara anterior (flecha negra imagen a, b y d), cambios de esternotomía media con SUVmáx de 4,8 de aspecto inflamatorio- infeccioso (punta de flecha imagen a) y edema pleural bilateral visible en imágenes de CT. (a) MIP de PET. (b, c y d) cortes transaxiales torácicos de PET, CT e imagen de fusión respectivamente.



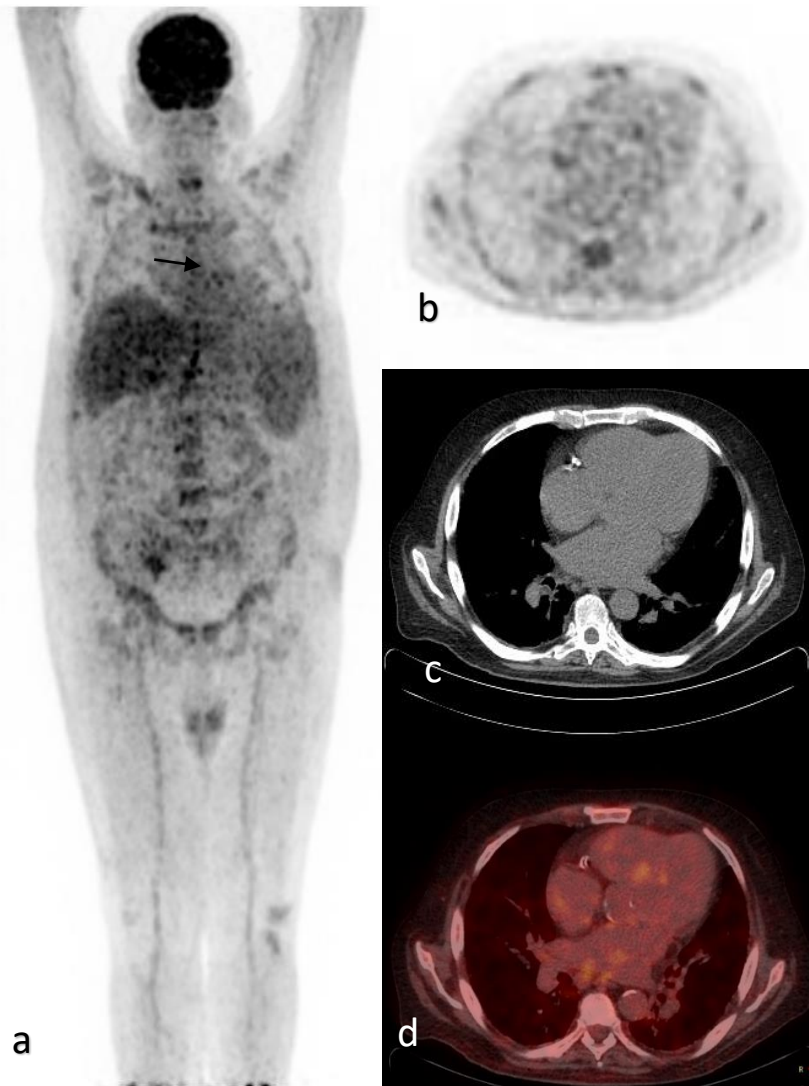
Caso N° 7: Paciente 67 años, sexo masculino, con antecedentes de HTA, reemplazo valvular aórtico biológico y anuloplastía mitral posterior por insuficiencia mitral-aórtica severa, usuario de DAI/TRC por BCRI. Presenta síndrome febril, recibe terapia antibiótica empírica ambulatoria durante 7 días, por lo que se hospitaliza para estudio por sospecha de endocarditis: Hemocultivos, inicia antibiótico empírico ev con vancomicina, gentamicina y rifampicina. ETE informa prótesis biológica aórtica disfuncionante, con vegetación de 9 mm en cara ventricular y velos engrosados. Resultados de hemocultivos compatibles con *E. faecalis*. Se decide terapia quirúrgica, la cual debe ser postergada por presentar COVID-19. Se realiza estudio PET-CT 18F-FDG para definir enfrentamiento quirúrgico y conocer si existe compromiso infeccioso de DAI, en el cual se evidencian signos de EI de válvula protésica aórtica, con focos hipermetabólicos de SUVmáx 6,5 (flecha imagen b y c), sin compromiso de electrodos de DAI. Además, se observa aumento intenso del metabolismo en relación a esternotomía con erosión de márgenes óseos (flecha imagen d y e), sugerentes de sobre-infección. Neumonía multifocal, derrame pleural bilateral. (a) MIP de PET. (b y c) cortes transaxial de tórax en PET y CT que muestran las alteraciones de prótesis valvular aórtica. (d y e) cortes transaxial de tórax en PET y CT que evidencian compromiso de esternotomía.



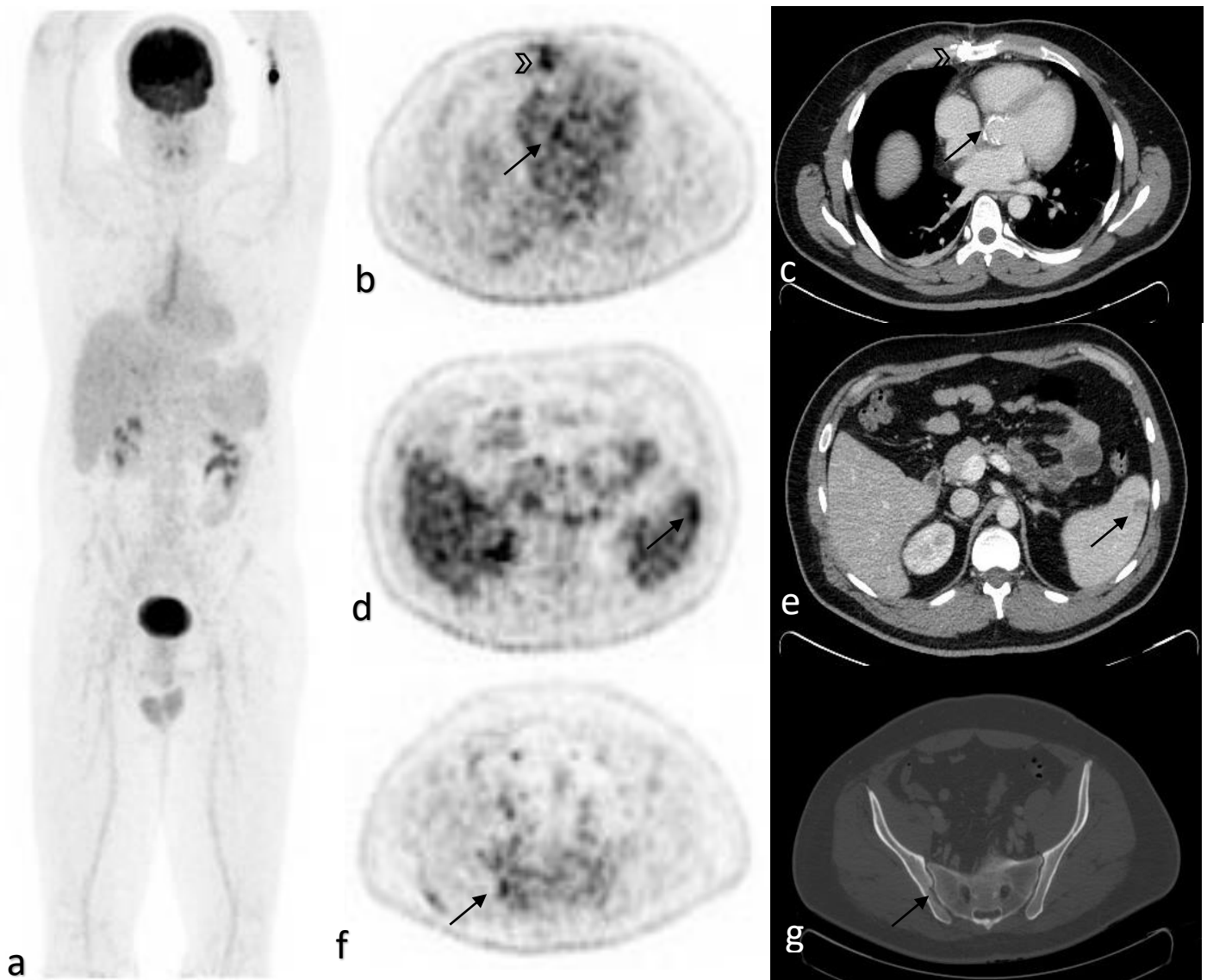
Caso N° 8. Paciente masculino de 63 años, con antecedente de Leucemia mieloide aguda tratada con trasplante de medula ósea. Consulta por cuadro de hemiparesia de extremidades, se sospecha isquemia lacunar la cual es descartada por RM cerebro, se hospitaliza para estudio en donde se pesquisa soplo aórtico, iniciando estudio con CT que evidencia aneurisma sacular de la aorta torácica y trombo oclusivo de la aorta infrarrenal. Se realiza ETT que revela vegetación en válvula aórtica, realizando PET-CT 18F-FDG para confirmación diagnóstica, el cual se realiza sin protocolo de supresión miocárdica e informa engrosamiento severo de velos valvulares aórticos con SUVmáx 2,6 (flecha negra imagen e, f y g), signos de aortitis toracoabdominal y compromiso inflamatorio de vasos supra-aórticos, oclusión trombótica de la bifurcación de las arterias iliacas (flecha negra imagen b, c y d) y mesentérica inferior, aneurisma de aorta ascendente. Se inicia terapia antibiótica endovenosa. Paciente evoluciona con isquemia crítica de extremidades inferiores requiriendo trombectomía. Resultados de hemocultivos positivos para *Fusarium solani complex*



Caso N° 1. Paciente sexo masculino de 80 años, con antecedentes de cardiopatía coronaria por IAM, insuficiencia cardíaca, HTA y usuario de marcapasos. Se hospitaliza por cuadro de Colecistitis Aguda alitiásica asociado a septicemia, la cual fue resuelta quirúrgicamente en forma electiva, después de terapia antibiótica. En ecocardiografía transesofágica por control de dispositivo cardíaco se informa resultado inconcluso con engrosamiento de cable de marcapaso, que podría corresponder a una vegetación. Se realiza estudio PET-CT 18F-FDG, con protocolo de supresión miocárdica a los 14 días desde el ingreso hospitalario, sin evidencias de focos hipermetabólicos a nivel cardiovascular. Se observan opacidades pulmonares en vidrio esmerilado, una de ellas asociadas a hipermetabolismo en lóbulo superior izquierdo con SUVmáx 5,2 (flecha negra). (a) MIP de estudio PET. (b) corte transaxial de PET y (c) corte transaxial de CT a nivel valvular aórtico y con visualización de electrodos, sin focos metabólicos ni hallazgos tomográficos sugerentes de infección. (d) imágenes fusionadas.



Caso N° 5. Paciente masculino, 73 años, antecedentes de cardiopatía coronaria, DM2, Enfermedad renal crónica en hemodiálisis, Fibrilación auricular y usuario de marcapaso. Se hospitaliza por infección de cable de marcapaso, diagnosticada por Ecocardiografía transesofágica la cual identifica una vegetación de 9 mm hipermóvil en cable de marcapaso, por lo que se indica terapia antibiótica endovenosa y resolución quirúrgica con retiro del dispositivo y cultivos del isopado del marcapaso compatibles con *S. aureus*. Paciente evoluciona con signos de vasculitis dérmica, estudiada con biopsia que confirma nódulos de Osler y lesiones de Janeway. Se realiza estudio PET-CT 18F-FDG a los 17 días post-operatorios en que se informa sin evidencias morfológicas ni metabólicas de un proceso infeccioso activo a nivel cardiovascular, adenopatías mediastínicas probablemente reactivas, cardiomegalia, signos de edema pulmonar y de daño hepático crónico con esplenomegalia. (a) MIP de PET, en donde se aprecian adenopatías mediastínicas (flecha negra). (b, c y d) Corte transaxial cardiaco de PET, CT e imagen fusionada en donde no se observan signos metabólicos ni morfológicos sugerentes de Endocarditis.



Caso N° 6. Paciente masculino de 38 años con antecedentes de HTA. Se hospitaliza por síndrome febril con diagnóstico de sacroileitis y nefritis derecha, iniciando terapia antibiótica ev, se realiza ecocardiografía transesofágica que evidencia vegetaciones a nivel aórtico de hasta 15 mm. Hemocultivos positivos para *S. Gallolyticus*. Se decide realizar tratamiento quirúrgico con hallazgo de destrucción valvular, se instala bioprótesis aórtica. A los 14 días post-operatorio, se realiza control con PET-CT 18F-FDG con protocolo de supresión miocárdica, en donde se evidencia leve actividad metabólica en sitio de recambio valvular, interpretado como cambios post-quirúrgicos (flecha negra imagen b), destaca aumento de metabolismo en relación a esternotomía. Además, se identifica infartos esplénicos (flecha negra imagen e), infarto renal e hipermetabolismo en sacroiliaca derecha sugerente de proceso inflamatorio-infeccioso en evolución concordante con antecedentes clínicos. **(a)** imagen MIP de PET. **(b y c)** corte transaxial cardiaco de PET y CT correspondiente que evidencian cambios post-quirúrgicos recientes en prótesis valvular aórtica (flecha negra) y en esternotomía (punta de flecha). **(d y e)** corte transaxial hemiabdomen

superior con visualización de infarto esplénico. **(f y g)** corte transaxial de sacroiliacas, evidenciando cambios metabólicos y tomográficos de sacroileitis derecha (flecha negra).

AGRADECIMIENTOS

Primero que todo debo agradecer a los docentes del Hospital Clínico Universidad de Chile, Dr. Patricio González Espinoza y Dra. Teresa Massardo Vega, por la preocupación constante para nuestro aprendizaje y las exigencias demandas durante el período de formación que nos permiten desarrollarnos como profesionales íntegros y participativos de la comunidad clínica, siempre incentivando la orientación hacia el paciente. Así mismo, debo agradecer al Equipo de Medicina Nuclear de Hospital Clínico Universidad de Chile y de Clínica Santa María, por el apoyo brindado y buena disposición para lograr un trabajo en equipo, mención especial para los tecnólogos médicos Rita Alay, Francisca Venega y Michael Valenzuela.

Por último, agradecer a mi familia Jorge Reyes, Susana Cea y Alexis Reyes, por su apoyo incondicional durante toda mi vida y más aún, durante el periodo de formación, por su comprensión y cariño que incentivan la perseverancia y superación que es característica de nuestra familia.

Bibliografía

1. Guha S., et al. The Emerging Role of FDG PET/CT in Diagnosing Endocarditis and Cardiac Device Infection, *Curr Probl Cardiol*, February 2023.
2. Habib, G., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European heart journal*, 36(44), 3075–3128
3. Ghanem-Zoubi N., FDG PET/CT in Cardiac Infection: Does It Matter? A Narrative Review. *Infect Dis Ther* (2022) 11:1769–1777.
4. San S, Ravis E, Tessonier L, et al. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(8):1031–40
5. Primus C., et al. 18F-FDG PET/CT improves diagnostic certainty in native and prosthetic valve Infective Endocarditis over the modified Duke Criteria. *Journal of Nuclear Cardiology*. Septiembre/octubre 2022. <https://doi.org/10.1007/s12350-021-02689-5>
6. Lazzeri E., Bartoli F., Erba P., Nuclear Medicine in infectious cardiac pathology. *Tratado de Medicina nuclear en la practica clínica*. 3º edición, 2019
7. Lalani T, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1495–504.
8. Chu VH, et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis*. 2005;41:406–9.
9. Chambers H. y Bayer A. Native-Valve Infective Endocarditis. *The New England Journal of Medicine*. 6 Agosto de 2020.
10. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2016; 387: 882-93.
11. Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990-2010: a systematic review of the literature. *Glob Heart* 2014; 9: 131-43.
12. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med*. 1996;335:407–16.
13. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004;363:139–49.
14. Wang A, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007;297:1354–61.
15. Lopez J, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*. 2007;28:760–5.
16. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart*. 2001;85:590–3.
17. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1151–8.
18. Amat-Santos IJ, et al. Infective endocarditis following transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation*. 2015;131:1566–74.
19. Pericas JM, et al. Infective endocarditis in patients with an implanted transcatheter aortic valve: Clinical characteristics and outcome of a new entity. *J Infect*. 2015;70:565–76.
20. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med*. 1996;335:407–16.

21. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50:274–81.
22. Østergaard, L., et al. Incidence of infective endocarditis among patients considered at high risk. 2018. *European heart journal*, 39(7), 623–629. <https://doi.org/uchile.idm.oclc.org/10.1093/eurheartj/ehx682>
23. Carpenter J. L. (1991). Perivalvular extension of infection in patients with infectious endocarditis. *Reviews of infectious diseases*, 13(1), 127–138. <https://doi.org/uchile.idm.oclc.org/10.1093/cnids/13.1.127>
24. Stassano, P., et al (2009). Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(20), 1862–1868. <https://doi.org/uchile.idm.oclc.org/10.1016/j.jacc.2009.07.032>
25. Calderwood, S. B., Swinski, L. A., Waternaux, C. M., Karchmer, A. W., & Buckley, M. J. (1985). Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation*, 72(1), 31–37. <https://doi.org/uchile.idm.oclc.org/10.1161/01.cir.72.1.31>
26. Oxenham, H., Bloomfield, P., Wheatley, D. J., Lee, R. J., Cunningham, J., Prescott, R. J., & Miller, H. C. (2003). Twenty year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *Heart (British Cardiac Society)*, 89(7), 715–721. <https://doi.org/uchile.idm.oclc.org/10.1136/heart.89.7.715>
27. Hammermeister, K., Sethi, G. K., Henderson, W. G., Grover, F. L., Oprian, C., & Rahimtoola, S. H. (2000). Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(4), 1152–1158. [https://doi.org/uchile.idm.oclc.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00834-2](https://doi.org/uchile.idm.oclc.org/10.1016/s0735-1097(00)00834-2)
28. Blomström-Lundqvist, C., Traykov, V., Erba, P. A., Burri, H., Nielsen, J. C., Bongiorni, M. G., et al & ESC Scientific Document Group (2020). European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 22(4), 515–549. <https://doi.org/10.1093/europace/euz246>
29. Eggimann P, Waldvogel F. Pacemaker and defibrillator infections. In: *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*, Waldvogel FA, Bisno AL (Eds), American Society for Microbiology Press, Washington, DC 2000. p.247.
30. Johansen JB, Jorgensen OD, Moller M, Arnsbo P, Mortensen PT, Nielsen JC. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J* 2011;32:991–8.
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;58:1001–6.
32. Da Costa A, Lelievre H, Pha D, Kirkorian G, Ce'lard M, Chevalier P et al. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections. *Circulation* 1998;97:1791–5.
 33. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167:669–75.
 34. Essebag V, Verma A, Healey JS, Krahn AD, Kalfon E, Coutu B et al.; BRUISE CONTROL Investigators. Clinically significant pocket hematoma increases longterm risk of device infection: BRUISE CONTROL INFECTION study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1300–08
 35. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1851–9.
 36. 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;18:484–8.
 37. Bongiorno MG, Tascini C, Tagliaferri E, Di Cori A, Soldati E, Leonildi A, Zucchelli G, Ciullo I, Menichetti F. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. *Europace*. 2012;14:1334–9.
 38. Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, Doonan AL, Hu T, Schmitt S, Fraser TG, Kim A, Gordon SM, Wilkoff BL. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. *Heart Rhythm*. 2010;7:1043–7.
 39. Perez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vazquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology*. 2007;53:245–9.
 40. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15. 61. YuCW, Juan LI, Hsu SC, Chen CK, WuCW, Lee CC, WuJY. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2013;31:935–41.
 41. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, Garcia M, Lefevre J, Biou F, Maximovitch-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JG, Cribier A, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:2023–9.
 42. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J*. 2007;154:923–8.
 43. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart*. 2004;90:1020–4.
 44. Thuny F, Gaubert JY, Jacquier A, Tessonnier L, Cammilleri S, Raoult D, Habib G. Imaging investigations in infective endocarditis: current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:52–62.
 45. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plass A, Mueller L, Bartel T, Wolf F, Alkadhi H. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:436–44.
 46. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinck A, Lamm C,

- Olaison L, Svensson G. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol*. 2012;22:2407–14.
47. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsio A, Ackerholm P, Andersson R, Olaison L. 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.
 48. Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, Goldstein SA. 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;120:585–91.
 49. Duval X, Iung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, Lepage L, Laissy JP, Wolff M, Leport C. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med*. 2010;152:497–504, W175.
 50. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonnier L, Casalta JP, Gouriet F, Riberi A, Avierinos JF, Collart F, Mundler O, Raoult D, Thuny F. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2374–82.
 51. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, Sollini M, Doria R, De Tommasi SM, Bandera F, Tascini C, Menichetti F, Dierckx RA, Signore A, Mariani G. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med*. 2012;53:1235–43.
 52. Gahide G, Bommart S, Demaria R, Sportouch C, Dambia H, Albat B, Vernhet-Kovacsik H. Preoperative evaluation in aortic endocarditis: findings on cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:574–8.
 53. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, Brahim A, Nadji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2007;28:1155–61.
 54. Hyafil F, Rouzet F, Lepage L, Benali K, Raffoul R, Duval X, Hvass U, Iung B, Nataf P, Lebtahi R, Vahanian A, Le Guludec D. Role of radiolabelled leucocyte scintigraphy in patients with a suspicion of prosthetic valve endocarditis and inconclusive echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:586–94.
 55. Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F, Mainardi JL, Latremouille C, Maunoury C, Lepillier A, Le Heuzey JY, Faraggi M. 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;17:836–44.
 56. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, Guimond J, Molin F, Champagne J, Nault I, Blier L, Nadeau M, Charbonneau L, Trottier M, O'Hara G. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1616–25.
 57. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart* 2004; 90: 611-3.

58. Li, J. S., Sexton, D. J., Mick, N., Nettles, R., Fowler, V. G., Jr, Ryan, T., Bashore, T., & Corey, G. R. (2000). Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 30(4), 633–638. <https://doi.org/10.1086/313753>
59. Fournier P-E, Gouriet F, Casalta J-P, et al. Blood culture-negative endocarditis: improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(47): e8392.
60. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2017; 55: 2599-608.
61. Hubers, S. A., DeSimone, D. C., Gersh, B. J., & Anavekar, N. S. (2020). Infective Endocarditis: A Contemporary Review. *Mayo Clinic proceedings*, 95(5), 982–997. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.12.008>
62. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus AM, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Muller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30:2369–413
63. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, Voigt JU, Sicari R, Cosyns B, Fox K, Aakhus S. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:202–19.
64. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:631–8.
65. Sanchez-Enrique C, Vilacosta I, Moreno HG, Delgado-Bolton R, Perez-Alonso P, Martinez A, Vivas D, Ferrera C, Olmos C. Infected marantic endocarditis with leukemoid reaction. *Circ J*. 2014;78:2325–7.
66. 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:e26–8
67. Liu YW, Tsai WC, Lin CC, Hsu CH, Li WT, Lin LJ, Chen JH. Usefulness of realtime three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43:318–23.
68. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force American Society of Echocardiography; American Heart Association; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Rhythm Society; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Critical Care Medicine; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; American College of Chest Physicians, Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American

- Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(3):229-267.
69. Doherty JU, Kort S, Mehran R, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging in Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(4):381-404.
 70. Shapira, Y., Weisenberg, D. E., Vaturi, M., Sharoni, E., Raanani, E., Sahar, G., Vidne, B. A., Battler, A., & Sagie, A. (2007). The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 9(4), 299–302.
 71. Stephen J. Horgan, MB, BCh, PhD, Anuj Mediratta, MD, Linda D. Gillam, MD, MPH. Cardiovascular Imaging in Infective Endocarditis. A Multimodality Approach. 20 Jul 2020. *Circulation: Cardiovascular imaging* 2020.
 72. Khalique, O. K., Veillet-Chowdhury, M., Choi, A. D., Feuchtner, G., & Lopez-Mattei, J. (2021). Cardiac computed tomography in the contemporary evaluation of infective endocarditis. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 15(4), 304–312. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2021.02.001>
 73. Hryniewiecki T, Zatorska K, Abramczuk E, et al. The usefulness of cardiac CT in the diagnosis of perivalvular complications in patients with infective endocarditis. *Eur Radiol.* 2019;29(8): 4368-4376.
 74. Oliveira M., Guittet L., Hamon M., and Hamon M., Comparative Value of Cardiac CT and Transesophageal Echocardiography in Infective Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020 2:3
 75. Jain, V., Wang, T. K. M., Bansal, A., Farwati, M., Gad, M., Montane, B., Kaur, S., Bolen, M. A., Grimm, R., Griffin, B., & Xu, B. (2021). Diagnostic performance of cardiac computed tomography versus transesophageal echocardiography in infective endocarditis: A contemporary comparative meta-analysis. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 15(4), 313–321. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.11.008>
 76. Wang TKM, Sanchez-Nadales A, Igbinomwanhia E, et al. Diagnosis of infective endocarditis by subtype using 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography a contemporary meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imag.* 2020;13, CIRCIMAGING.120.010600.e010600. <https://doi.org/10.1161/>
 77. Erba P., Slart R. Pattern recognition on fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis: within the normal limits?. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2020)

- 21,34–35 EDITORIAL
doi:10.1093/ehjci/jez254
78. Swart LE, Gomes A, Scholtens AM, Sinha B, Tanis W, Lam Metal. Improving the diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography in prosthetic heart valve endocarditis. *Circulation* 2018;138:1412–27.
 79. Roque A, Pizzi MN, Fernández-Hidalgo N, Permanyer E, Cuellar-Calabria H, Romero-Farina G et al. Morpho-metabolic post-surgical patterns of non-infected prosthetic heart valves by [18F] FDG PET/CTA: “normality” is a possible diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:24–33.
 80. Philip M, Delcourt S, Mancini J, Tessonier L, Cammilleri S, Arregle F, Martel H, Oliver L, Hubert S, Renard S, Camoin L, Casalta A, Casalta J, Gouriet F, Riberi A, Lepidi H, Collart F, Raoult D, Drancourt M, Habib G. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the diagnosis of native valve infective endocarditis: A prospective study, *Archives of Cardiovascular Diseases*, Volume 114, Issue 3, 2021, Pages 211-220, ISSN 1875-2136, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.10.005>.
 81. Juneau, D., Golfam, M., Hazra, S., Zuckier, L. S., Garas, S., Redpath, C., Bernick, J., Leung, E., Chih, S., Wells, G., Beanlands, R. S., & Chow, B. J. (2017). Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging in the Diagnosis of Cardiac Implantable Electronic Device Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 10(4), e005772. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005772>
 82. Mahmood M, Kendi AT, Farid S, Ajmal S, Johnson GB, Baddour LM, Chareonthaitawee P, Friedman PA, Sohail MR. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device infections: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2019; 26:958–970. doi: 10.1007/s12350-017-1063-0
 83. Slart, R. H. J. A., Glaudemans, A. W. J. M., Gheysens, O., Lubberink, M., Kero, T., Dweck, M. R., Habib, G., Gaemperli, O., Saraste, A., Gimelli, A., Georgoulas, P., Verberne, H. J., Bucerius, J., Rischpler, C., Hyafil, F., Erba, P. A., & 4Is Cardiovascular Imaging: a joint initiative of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM) (2020). Procedural recommendations of cardiac PET/CT imaging: standardization in inflammatory-, infective-, infiltrative-, and innervation- (4Is) related cardiovascular diseases: a joint collaboration of the EACVI and the EANM: summary. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 21(12), 1320–1330. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa299>
 84. Pelletier-Galarneau M, Abikhzer G, Harel F, Dilsizian V. Detection of native and prosthetic valve endocarditis: incremental attributes of functional FDG PET/CT over morphologic imaging. *Curr Cardiol Rep* 2020;22:93-w.
 85. De Camargo RA, Sommer Bitencourt M, Meneghetti JC, Soares J, Goncalves LFT, Buchpiguel CA et al. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of left-sided endocarditis: native vs prosthetic valves endocarditis. *Clin Infect Dis* 2020; 70:583–94
 86. Memmott MJ, James J, Armstrong IS, Tout D, Ahmed F. The performance of quantitation methods in the evaluation of cardiac implantable electronic device (CIED) infection: a

- technical review. *J Nucl Cardiol* 2016;23:1457–66.
87. Slipczuk, L., Codolosa, J. N., Davila, C. D., Romero-Corral, A., Yun, J., Pressman, G. S., & Figueredo, V. M. (2013). Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PloS one*, 8(12), e82665. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082665>
88. Pant, S., Patel, N. J., Deshmukh, A., Golwala, H., Patel, N., Badheka, A., Hirsch, G. A., & Mehta, J. L. (2015). Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(19), 2070–2076. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.518>
89. Correa de Sa, D. D., Tleyjeh, I. M., Anavekar, N. S., Schultz, J. C., Thomas, J. M., Lahr, B. D., Bachuwar, A., Pazdernik, M., Steckelberg, J. M., Wilson, W. R., & Baddour, L. M. (2010). Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clinic proceedings*, 85(5), 422–426.
90. Shah, A. S. V., McAllister, D. A., Gallacher, P., Astengo, F., Rodríguez Pérez, J. A., Hall, J., Lee, K. K., Bing, R., Anand, A., Nathwani, D., Mills, N. L., Newby, D. E., Marwick, C., & Cruden, N. L. (2020). Incidence, Microbiology, and Outcomes in Patients Hospitalized With Infective Endocarditis. *Circulation*, 141(25), 2067–2077. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044913>
91. Oyonarte G, Miguel, Montagna M, Rodrigo, Braun J, Sandra, Maiers P, Emilio, Rojo S, Pamela, & Cumsille G, José Francisco. (2003). Endocarditis Infecciosa: Morbimortalidad en Chile. Resultados del Estudio Cooperativo Nacional de Endocarditis Infecciosa (ECNEI: 1998-2002). *Revista médica de*

Chile, 131(3), 237-250.
<https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872003000300001>