

Artículo original

PET/TC con ¹⁸F-FDG en la sospecha de infección asociada a dispositivos intracardiacos: rendimiento y utilidad diagnóstica



Begoña Rodríguez-Alfonso^{a,*}, Mercedes Mitjavila Casanovas^a, Víctor Castro Urda^b, Marta Cobo Marcos^b, Isabel Sánchez Romero^c y Antonio Ramos-Martínez^d

^a Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^d Servicio de Medicina Interna (Infectología), Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 12 de junio de 2019

Aceptado el 24 de enero de 2020

On-line el 5 de marzo de 2020

Palabras clave:

PET/TC

Endocarditis

Marcapasos

Desfibrilador

Infección de dispositivo intracardíaco

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las infecciones relacionadas con dispositivos intracardiacos (i-DIC) son potencialmente graves y requieren un diagnóstico precoz y certero. Los objetivos del estudio son analizar el rendimiento de la tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET/TC) ante sospecha de i-DIC y los cambios que induce sobre el diagnóstico inicial e identificar el escenario con mayor beneficio de uso.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes valorados mediante PET/TC por sospecha de i-DIC desde 2011 a 2018. Se calcularon valores de rendimiento diagnóstico de la PET/TC y la concordancia entre diagnóstico inicial y post-PET y el diagnóstico definitivo. Se analizaron los cambios diagnósticos considerando la sospecha clínica inicial para identificar a los pacientes con mayor beneficio.

Resultados: Se incluyó a 44 pacientes. La prevalencia de endocarditis fue del 57%. La sensibilidad y la especificidad de la ¹⁸F-FDG-PET/TC para el diagnóstico de endocarditis fueron 0,84 y 0,95. El diagnóstico tras la PET mejoró el inicial un 45%. De los pacientes con sospecha de infección local, la PET/TC reclasificó adecuadamente al 57% por detección de infección profunda.

Conclusiones: La PET/TC muestra elevado rendimiento diagnóstico ante la sospecha de i-DIC y mejora significativamente el diagnóstico convencional, sobre todo en el grupo de pacientes con sospecha de infección limitada al bolsillo.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

PET/CT with ¹⁸F-FDG in suspected intracardiac device-related infections: analysis of performance and diagnostic usefulness

ABSTRACT

Introduction and objectives: Cardiac device-related infections (CDRI) may be life-threatening and require early and accurate diagnosis. The aims of this study were to analyze the performance of positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) in suspected CDRI, to assess changes to the initial diagnosis, and to identify a clinical subgroup deriving the greatest benefit from this imaging modality.

Methods: Retrospective study including patients evaluated by PET/CT for suspected CDRI from 2011 to 2018. We assessed PET/CT performance and the agreement between the initial, post-PET and definitive diagnoses. We also assessed changes in the diagnosis, depending on initial clinical suspicion, to identify patients deriving the greatest benefit from PET/CT.

Results: We included 44 patients. The prevalence of endocarditis was 57%. The sensitivity and specificity of PET/CT for the diagnosis of infective endocarditis were 0.84 and 0.95, respectively. Post-PET diagnosis improved the initial diagnosis by 45%. PET/CT correctly reclassified 57% of patients with initial suspicion of generator pocket infection by detecting lead infection.

Conclusions: PET/CT showed high diagnostic performance in suspected of CDRI and significantly improved the conventional diagnostic approach, especially in patients with initial suspicion of focal infection.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

PET/CT

Endocarditis

Pacemaker

Defibrillator

Cardiac device-related infection

* Autor para correspondencia: Servicio de Medicina Nuclear, Planta –1, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Manuel de Falla 1, 28222 Majadahonda, Madrid, España. Correo electrónico: brodriguez@salud.madrid.org (B. Rodríguez-Alfonso).

Abreviaturas

DIC: dispositivos intracardiacos
 EI: endocarditis infecciosa
 FOD: fiebre de origen desconocido
 i-DIC: infecciones asociadas a dispositivos intracardiacos
 PET/TC: tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada

INTRODUCCIÓN

Según los registros españoles de marcapasos y desfibriladores^{1,2}, los usos e indicaciones de dispositivos intracardiacos (DIC) están en aumento, así como la media de edad y la comorbilidad de sus receptores, lo cual está ligado a una mayor incidencia de infecciones de DIC (i-DIC), estimada en un 0,5-2,2%³. Las i-DIC comprenden desde infección superficial del bolsillo del generador a endocarditis infecciosa (EI) con o sin embolias. Subestimar una i-DIC o retrasar su tratamiento pueden desencadenar desde disfunción del DIC hasta la muerte. Pero sobrestimarla con base en síntomas poco específicos puede generar extracciones innecesarias, aumento de la morbimortalidad y gestión inadecuada de recursos⁴.

El diagnóstico de EI se basa en los criterios modificados de Duke⁵. Sobre estos se han propuesto adaptaciones específicas para DIC, que incluyen considerar la evidencia clínica de infección del bolsillo o la detección ecocardiográfica de vegetación adherida a electrodos como criterios mayores⁶. Aun así, su sensibilidad en portadores de DIC es menor que en otros contextos (52-70%)⁴. La ecocardiografía es la técnica de imagen de elección, pero en estos pacientes presenta limitaciones, como el artefacto de sombra acústica producido por los componentes del DIC⁴, el movimiento de los electrodos y la semejanza entre trombos o hebras de fibrina y verdaderas vegetaciones. Esto da lugar a un 15-30% de resultados inciertos⁷. Actualmente, una ecocardiografía negativa no permite descartar EI en portadores de DIC⁸.

La búsqueda de mejora en el diagnóstico de las i-DIC ha generado un interés creciente hacia la tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET/TC) con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG-PET/TC). La guía de la Sociedad Europea de Cardiología incorpora la captación patológica en PET/TC sobre válvula protésica como criterio mayor de Duke. Pero en portadores de DIC, limita su uso a la sospecha de EI con hemocultivos positivos y ecocardiografía negativa⁸.

El objetivo principal del estudio es analizar el rendimiento diagnóstico de la PET/TC ante sospecha de i-DIC en condiciones de práctica clínica, no estrictamente limitadas a las recomendaciones de las guías. Los objetivos secundarios son valorar su repercusión en el diagnóstico convencional e identificar el espectro de pacientes que más se benefician de su uso.

MÉTODOS

Diseño y pacientes

Se ha realizado un análisis retrospectivo, desde agosto de 2011 hasta enero de 2018, de los pacientes evaluados mediante PET/TC por sospecha i-DIC, establecida previamente según signos o síntomas locales y sistémicos de infección, hallazgos microbiológicos (hemocultivos o cultivo inicial del exudado del bolsillo) y ecocardiográficos (transtorácicos y transeofágicos).

Se clasificó a los pacientes aplicando las categorías diagnósticas propuestas por Sandoe et al.¹² (tabla 1) en 3 momentos: según las

pruebas diagnósticas convencionales (diagnóstico previo a la PET), tras incluir los resultados de la PET/TC (diagnóstico tras la PET) y según el estándar de referencia (diagnóstico definitivo). Se consideró necesario añadir 2 categorías más, fiebre de origen desconocido (FOD) y bacteriemia sin criterios microbiológicos de endocarditis según criterios modificados de Duke (bacteriemia no Duke), dado que constituyeron motivo de realización de PET/TC por sospecha de i-DIC en nuestro medio. Para la clasificación diagnóstica tras la PET, en caso de discordancia entre la ecocardiografía y la PET/TC, prevaleció el resultado de esta. Se consideró estándar de referencia la decisión consensuada del equipo multidisciplinario de endocarditis tras revisar todos los resultados, incluido el cultivo del material extraído, y los datos del seguimiento en consulta a los 10-14 días del alta o del fin de la antibioterapia, con nuevos hemocultivos y vigilancia de signos de infección. Además, se tuvo en cuenta la información obtenida de la revisión de historias clínicas a lo largo del primer año en busca de consultas o reingresos con sospecha de infección.

Las muestras microbiológicas se mantuvieron en incubación 14 días, y se realizó sonicación de los componentes de DIC extraídos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación.

Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada

Los protocolos de adquisición de PET/TC se ajustaron a las recomendaciones de las guías⁹⁻¹¹. Se utilizó un protocolo de supresión de la captación fisiológica miocárdica de ¹⁸F-FDG consistente en ayuno prolongado (16 h) y, desde 2016, un bolo intravenoso (i.v.) de heparina sódica (50 UI/kg) 15 min antes de la inyección del radiotrazador. Tras comprobar la glucemia < 200 mg/dl, se administró una dosis estándar de 370 MBq de ¹⁸F-FDG i.v. Tras 60 min, se adquirieron las imágenes desde el vértice craneal al tercio superior de los muslos en un equipo Biograph 6 PET/CT (Siemens, Alemania).

Las imágenes se analizaron cualitativamente en estaciones Siemens Leonardo versión Syngo 2002A_R1.0 y Syngo.via; se consideró sugestiva de infección la captación focal o heterogénea superior al *pool* vascular o tejido sano adyacente en el bolsillo del generador (infección local), electrodos o territorio valvular (EI). Además, se evaluaron los hallazgos compatibles con embolias sépticas, enfermedad infecciosa/inflamatoria no relacionada con el DIC o enfermedad tumoral.

Variables y análisis estadístico

Para el análisis de rendimiento diagnóstico, se calcularon la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivo y negativo y los cocientes de probabilidad positivo y negativo de la ecocardiografía y la PET/TC, mediante tablas de contingencia que consideraban el estándar de referencia.

Para posibilitar la construcción de tablas, las categorías del diagnóstico definitivo según el estándar de referencia se agruparon:

- No EI: inflamación superficial, infección no complicada del bolsillo, FOD y bacteriemia no Duke.
- EI: infección complicada del bolsillo, posible o definitiva del electrodo y EI-DIC/ valvular definitiva.

Para las pruebas de imagen se consideró:

- EI: masa móvil ecogénica (ecocardiografía) o captación patológica (PET/TC) en electrodos o superficie endocárdica.

Tabla 1Tipos de infección asociada con dispositivos intracardiacos según las definiciones propuestas por Sandoe et al.¹²

Tipo de infección	Síntomas o signos
<i>Inflamación tras implante precoz</i>	Eritema que afecta al área de incisión del bolsillo. No presenta exudado purulento, dehiscencia o síntomas sistémicos de infección
<i>Infección del bolsillo no complicada</i>	Uno de los siguientes signos o síntomas presentes: <ul style="list-style-type: none"> • Celulitis que se extiende al bolsillo del generador • Exudado purulento (> 1 cm de extensión) en el área incisional del bolsillo • Dehiscencia de la herida de sutura • Erosión cutánea con exposición del generador o electrodos • Absceso o fistula en el área del bolsillo, sin síntomas ni signos de afección sistémica y con hemocultivos negativos
<i>Infección del bolsillo complicada</i>	Reúne las condiciones de la infección no complicada del bolsillo y asocia al menos una de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de afección del electrodo o la superficie endocárdica • Signos o síntomas sistémicos de infección • Hemocultivos positivos
<i>Infección del electrodo del DIC</i>	Hay síntomas o signos sistémicos de infección sin signos de afección del bolsillo
<i>Infección definitiva del electrodo</i> Se considerará en cualquiera de los 2 supuestos	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiografía que concuerda con vegetaciones en el electrodo y criterios mayores microbiológicos de Duke modificados • Evidencia de infección en el electrodo explantado, ya sea por cultivo, histología o análisis molecular
<i>Infección posible del electrodo</i> Se considerará en cualquiera de los 2 supuestos	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiografía que concuerda con vegetaciones en el electrodo sin criterios mayores microbiológicos de Duke modificados • Se cumplen criterios mayores microbiológicos de Duke modificados, pero no hay evidencia ecocardiográfica de vegetación
<i>Endocarditis infecciosa relacionada con el DIC</i>	Paciente portador de DIC <i>in situ</i> y se cumplen los criterios de Duke modificados para EI definitiva

DIC: dispositivo intracardiacos; EI: endocarditis infecciosa.

- No EI: por ausencia de vegetación (ecocardiografía) o por ausencia de captación o captación limitada al bolsillo o no relacionada con el DIC (PET/TC).

Los resultados dudosos en pruebas de imagen se consideraron positivos favoreciendo la S, por la gravedad del proceso en estudio. Se realizó un segundo análisis en el que se consideraron los resultados dudosos como negativos, teniendo en cuenta que esto sería menos asumible en la práctica clínica.

Se calculó el rendimiento de la PET/TC en la valoración de infección del bolsillo, aislada o asociada a infección profunda, y se consideró:

- Infección de bolsillo: infección no complicada y complicada del bolsillo.
- Infección no de bolsillo: inflamación superficial, infección posible o definitiva del electrodo, EI-DIC/valvular definitiva, FOD y bacteriemia no Duke.

Se calculó la concordancia en la distribución de pacientes en las categorías diagnósticas entre diagnóstico previo a la PET y diagnóstico definitivo y entre diagnóstico tras la PET y diagnóstico definitivo mediante el índice kappa ponderado. Para ello, las categorías infección posible o definitiva del electrodo y EI-valvular definitiva se agruparon como «EI-DIC/valvular» y las categorías FOD y bacteriemia no Duke, como «no i-DIC». Aplicando esta misma agrupación, se analizó el porcentaje de cambio diagnóstico correcto dentro de cada categoría del diagnóstico previo a la PET tras incluir el resultado de la PET/TC para identificar aquellas con mayor beneficio.

Se utilizó el programa estadístico SPSS (Versión 22.0) y calculadoras para evaluación de pruebas diagnósticas de la Unidad de Investigación del Hospital Ramón y Cajal de Madrid¹³.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se incluyó a 44 pacientes. La [tabla 2](#) recoge sus principales características. La mayoría de los DIC (79%) tenían al menos

2 electrodos. Todos los generadores estaban implantados en la pared torácica anterior izquierda. El cultivo inicial del área del bolsillo solo se realizó ante exudado de la herida, mediante muestra directa con torunda.

Diagnóstico definitivo

La [tabla 3](#) recoge información de las pruebas realizadas y la clasificación de los pacientes en función de sus resultados. La [tabla 4](#) añade detalles sobre los hemocultivos según diagnóstico definitivo

En 25 pacientes (57%) se estableció EI según el estándar de referencia, que fue superior entre los pacientes remitidos con clínica exclusivamente local (el 64 frente al 53%).

Se realizó extracción y cultivo del DIC en 19 pacientes (43%), cuyos resultados se recogen en las [tabla 2](#) y [tabla 3](#). La decisión de extraer el DIC fue más habitual entre los pacientes en los que finalmente se confirmó EI que entre aquellos con diagnóstico definitivo de infección no complicada del bolsillo o ausencia de i-DIC (el 61,5 frente al 10,5%; $p = 0,01$).

Se implementó tratamiento conservador en 25 pacientes (57%), 7 de ellos con diagnóstico definitivo de EI pero elevado riesgo quirúrgico, a los que se trató con antibioterapia i.v. durante 4-6 semanas, seguida de oral crónica en 4 casos y antibioterapia i.v. durante 6 semanas, y se asumió EI-valvular sin afectación del DIC en los otros 3. Durante el seguimiento demostraron adecuado control de la infección, salvo 1 paciente que falleció a los 8 meses por sepsis de origen intestinal. Un octavo paciente con diagnóstico definitivo de infección complicada se trató inicialmente como infección no complicada (antibioterapia oral de 4 semanas). La evolución desfavorable condujo a extracción del DIC meses más tarde.

Se trató a los 5 pacientes con diagnóstico definitivo de infección limitada al bolsillo con antibioterapia oral de 4 semanas, sin que tuvieran recaída infecciosa durante el seguimiento. En 14 pacientes (32%) se descartó una i-DIC y en 9 de ellos se alcanzó un diagnóstico específico alternativo ([tabla 3](#)).

Tabla 2

Características de los pacientes

Pacientes, n	44
Edad (años)	67,0 ± 14,2; 69,6 [56,4-77,1]
Varones	35 (80)
Tipo de DIC	
Marcapasos	22 (50)
Desfibrilador	10 (23)
Terapia de resincronización	10 (23)
Cable retenido	2 (4)
Antigüedad del DIC (meses)	97,9 ± 92,8; 71,5 [26-158,7]
Última manipulación del DIC (meses)	27,4 ± 26,5; 22,2 [3,5-41,1]
Presentación clínica	
Exclusivamente sistémica	27 (60)
Exclusivamente local	14 (32)
Mixta	3 (7)
Hemocultivos (+)/extraídos	19/42
Staphylococcus aureus	8
Enterococcus spp.	4
Pseudomonas aeruginosa	3
Estafilococo coagulasa-negativo	3
Actinobacillus actinomycetemcomitans	1
Cultivo inicial del área del bolsillo (+)/extraídos	4/5
Staphylococcus aureus	1
Pseudomonas aeruginosa	1
Estafilococo coagulasa-negativo	1
Finegoldia magna	1
Cultivo del DIC (+)/extraído	16/19
Estafilococo coagulasa-negativo	8
Staphylococcus aureus	2
Pseudomonas aeruginosa	2
Propionibacterium acnes	2
Streptococcus oralis	1
Serratia marcescens	1

(+): resultado positivo, con crecimiento de microorganismos; DIC: dispositivo intracardiaco.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Rendimiento diagnóstico para endocarditis infecciosa

Los hallazgos de ecocardiografía y PET/TC se resumen en la [tabla 3](#). Se realizó al menos 1 ecocardiografía a todos los pacientes (34 transeofágica, 34 transtorácica y 25 ambas). En caso de discordancia primó el resultado de la transeofágica. La exploración ecocardiográfica se consideró positiva en 9 pacientes (20%), dudosa en 6 (14%) y negativa en el resto.

La PET/TC y la ecocardiografía fueron concordantes en 19 pacientes (43%), 13 sin hallazgos y 6 con hallazgos de EI. La [tabla 5](#) muestra los valores de rendimiento diagnóstico. La sensibilidad de la PET/TC resultó significativamente superior, demostró captación patológica en 15 de los 16 falsos negativos (FN) de la ecocardiografía, localizada en el trayecto extracameral de los electrodos en 14 pacientes y en válvula aórtica en 1.

La especificidad de la PET/TC resultó superior, aunque no estadísticamente significativa. Ninguno de los 7 pacientes con resultado falso positivo (FP) en ecocardiografía mostró captación patológica. La resolución del proceso tras tratamiento conservador no dirigido a EI en 5 pacientes y la ausencia de datos de infección durante y tras la extracción del DIC en los otros 2 respaldan los resultados de la PET/TC.

La PET/TC mostró 1 resultado FP para EI consistente en captación patológica proximal en electrodo de un DAI bicameral recambiado 35 días antes. Ante la clínica exclusivamente local y el ecocardiograma negativo, se decidió antibioterapia oral de 1 mes. La PET/TC tras el tratamiento mostró persistencia de captación, aunque de menor intensidad. Sin embargo, no hubo nuevos episodios infecciosos durante el año de seguimiento, y el diagnóstico definitivo fue infección no complicada del DIC.

Se detectaron 4 FN de la PET/TC, 3 en pacientes con clínica sistémica y ecocardiografía y hemocultivos positivos. Se los trató con antibioterapia i.v. de 6 semanas por riesgo de extracción del DIC. En 2 de ellos, el comité estableció un diagnóstico definitivo de posible infección del electrodo. El tercero recibió trasplante tras la antibioterapia inicial, por insuficiencia cardíaca grave; la ecocardiografía previa al trasplante mostró una imagen compatible con vegetación tratada. El cuarto paciente mostraba clínica exclusivamente local y ecocardiografía negativa y no se extrajeron hemocultivos. Se asumió infección superficial y se inició antibioterapia oral. La respuesta desfavorable condujo a la extracción del DIC, y por cultivo de generador y electrodos se confirmó la infección por *Staphylococcus epidermidis*. La supresión miocárdica fue óptima en 3 pacientes y subóptima en 1. El tiempo de antibioterapia previo a la PET/TC fue de 0, 1, 4 y 8 días.

La [tabla 6](#) muestra el rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía y la PET/TC en función de la presentación clínica. La PET/TC mostró una sensibilidad especialmente superior en pacientes con síntomas exclusivamente locales. La captación patológica en componentes profundos del DIC o la superficie endocárdica en pacientes con clínica sistémica se correlacionó con el diagnóstico definitivo de EI en todos los casos.

Rendimiento diagnóstico para infección del bolsillo

Las [tabla 3](#) y [tabla 5](#) muestran los resultados de la PET/TC en la valoración del bolsillo. El único FP ocurrió en un paciente con clínica exclusivamente sistémica sometido a trasplante cardíaco por miocardiopatía hipertrófica con extracción incompleta del DAI 3 meses antes. Se realizó PET/TC por bacteriemia intermitente por *Pseudomonas aeruginosa*, que demostró captación en el electrodo retenido en vena cava y la raíz aórtica. La sustitución de la raíz aórtica y la extracción del electrodo confirmaron, tras cultivo de ambos, infección por *P. aeruginosa*. Además, la PET/TC mostró leve captación en el área del bolsillo. Sin otros datos clínicos o microbiológicos que confirmaran la infección local, esta se atribuyó finalmente a inflamación posquirúrgica.

Dos de los 3 FN de la PET/TC presentaban clínica exclusivamente local. El tratamiento fue conservador, con evolución desfavorable que condujo a extracción y cultivo del DIC, que confirmó i-DIC no complicada y complicada respectivamente. El tercero cursaba con infección local e insuficiencia cardíaca. Tras 2 semanas de antibioterapia oral, se consiguió mejoría local, por lo que se asumió un diagnóstico definitivo de infección no complicada del bolsillo. Ninguno había iniciado antibioterapia antes del estudio con PET/TC.

Mejora en la clasificación diagnóstica

La [tabla 7](#) muestra la distribución de pacientes según los 3 momentos diagnósticos. La concordancia entre el diagnóstico tras la PET y el diagnóstico definitivo fue excelente ($\kappa = 0,81$) y entre diagnóstico previo a la PET y el diagnóstico definitivo fue baja ($\kappa = 0,36$).

Tomando como modelo la publicación de Graziosi et al.¹⁴, la [figura 1](#) ilustra los cambios entre la clasificación diagnóstica inicial y la definitiva, especificando individualmente el resultado de la

Tabla 3

Clasificación diagnóstica inicial y definitiva de los pacientes y resultados de las pruebas realizadas

		Diagnóstico previo a la PET			
		No i-DIC (n=9)	Infección limitada al bolsillo (n=14)	Infección del bolsillo complicada (n=3)	El-DIC/valvular (n=18)
Clínica	Exclusivamente local	0	14	0	0
	Sistémica/mixta	9	0	3	18
Hemocultivos: +/realizados (n=42)		3/8	0/14	1/2	15/18
Cultivo exudado local: +/realizados (n=5)		0/0	2/3	2/2	0/0
Ecocardiografía (+) y dudosa		0	0	2	13
PET	(-)	3	3	0	9
	(+) Bolsillo	0	2	0	0
	(+) Electrodo/válvula	2	0	0	5
	(+) Bolsillo y electrodo/válvula	0	9	3	3
	(+) No relacionado con DIC	4	0	0	1
Cultivo del DIC extraído: +/extraídos (n=19)		1/1	8/8	3/3	4/7
Diagnóstico definitivo	No i-DIC (n=14)*	7			7
	Infección limitada al bolsillo (n=5)		5		
	Infección del bolsillo complicada (n=14)		9	3	2
	El-DIC/valvular (n=11)	2			9

(+): resultado patológico; (-): sin hallazgos patológicos; DIC: dispositivo intracardiaco; El: endocarditis infecciosa; i-DIC: infección asociada con dispositivo intracardiaco; no i-DIC: comprende las categorías de fiebre sin foco y bacteriemia que no cumple criterios de Duke; PET: tomografía por emisión de positrones. Infección del bolsillo complicada corresponde a afección del bolsillo del generador y de los electrodos. El-DIC/valvular comprende las categorías de infección posible o definitiva del electrodo, El-DIC o El-valvular.

* Bacteriemia de origen no filiado por *Enterococcus faecalis* (n=3) y *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (n=1), bacteriemia asociada con catéter por *S. aureus* (n=3), foco infeccioso pulmonar (n=2), neumonitis activa (n=1), pericarditis (n=1), fiebre de origen tumoral (n=1), posible colangitis (n=1) y fiebre de origen desconocido (n=1).

Tabla 4

Distribución de los resultados de los hemocultivos en según el diagnóstico definitivo

Diagnóstico definitivo	Hemocultivos extraídos ^a	Hemocultivos (+)	Hemocultivos (-) con/sin antibioterapia
No i-DIC (n=14)	13	7 (54%) ^b	2/4
Infección del bolsillo no complicada (n=5)	5	0	1/4
Infección del bolsillo complicada o infección profunda (n=25)	24	12 (50%)	1/11

i-DIC: infección asociada con dispositivo intracardiaco.

^a Se realizan 3 extracciones basales, de 2 frascos (aerobios/anaerobios), separadas un máximo de 1 h. En caso de cultivo positivo, se realizan determinaciones seriadas cada 24-48 h hasta obtener 2 determinaciones negativas seguidas.

^b En los 7 casos correspondientes a bacteriemia, cuyos agentes patógenos se especifican en la tabla 3, todos los hemocultivos se negativizaron a las 48 h del inicio del tratamiento antibiótico.

Tabla 5

Rendimiento diagnóstico de la ecografía y la PET/TC para la detección de endocarditis infecciosa y de la PET/TC en la infección del bolsillo del generador

	ECO-EI, % (IC95%)	ECO ^a -EI, % (IC95%)	PET/TC-EI, % (IC95%)	PET/TC-bolsillo, % (IC95%)
Sensibilidad	33,3 (18,0-53,3)	25,0 (12,0-44,9)	84,0 (65,3-93,6)	84,2 (62,4-94,5)
Especificidad	65,0 (43,3-81,9)	85,0 (64,0-94,8)	94,7 (75,4-99,1)	96,0 (80,5-99,3)
VPP	53,3 (30,1-75,2)	66,7 (35,4-87,9)	95,5 (78,2-99,2)	94,1 (73,0-99,0)
VPN	44,8 (28,4-62,59)	48,6 (33,0-64,4)	81,8 (65,7-97,9)	88,9 (71,9-96,1)
CPP	0,95 (0,42-2,17)	1,67 (0,29-3,40)	15,96 (2,35-108,36)	21,05 (3,06-145,08)
CPN	1,03 (0,64-1,64)	0,88 (0,74-1,35)	0,17 (0,07-0,42)	0,16 (0,06-0,47)

CPN: cociente de probabilidad negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; ECO: ecocardiografía; ECO-EI: rendimiento de la ecocardiografía para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa; EI: endocarditis infecciosa; IC95%: intervalo de confianza del 95%, calculado por el método Wilson; PET/TC: tomografía por emisión de positrones con TC; PET/TC-bolsillo: rendimiento de la PET/TC para el diagnóstico de infección de bolsillo del generador; PET/TC-EI: rendimiento de la PET/TC para el diagnóstico de endocarditis infecciosa; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

^a Los resultados ecocardiográficos dudosos se consideran negativos.

Tabla 6

Rendimiento de las pruebas de imagen para el diagnóstico de EI considerando la sospecha clínica inicial

	Clínica local (n = 14)		Clínica sistémica o mixta (n = 30)	
	ECO-EI (IC95%)	PET/TC-EI (IC95%)	ECO-EI (IC95%)	PET/TC-EI (IC95%)
Sensibilidad	20,0 (5,7-51,0)	90,0 (59,6-98,2)	42,9 (21,4-67,4)	80,0 (54,8-93,0)
Especificidad	100,0 (51,0-100,0)	75,0 (30,1-95,4)	56,3 (33,2-76,9)	100,0 (56,6-100,0)
VPP	100,0 (34,2-100,0)	90,0 (59,6-98,2)	46,2 (23,2-79,9)	100,0 (75,7-100,0)
VPN	33,3 (13,8-60,9)	75,0 (30,1-95,4)	52,9 (31,0-73,8)	83,3 (60,8-94,2)

ECO-EI: rendimiento de la ecocardiografía para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa; EI: endocarditis infecciosa; IC95%: intervalo de confianza del 95%, calculado por el método Wilson; PET/TC: tomografía por emisión de positrones con TC; PET/TC-EI: rendimiento de la PET/TC para el diagnóstico de endocarditis infecciosa; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 7

Distribución de los pacientes según el momento diagnóstico

	Diagnóstico previo a la PET, n (%)	Diagnóstico tras la PET, n (%)	Diagnóstico definitivo, n (%)
Ausencia de i-DIC (FOD, bacteriemia no Duke)	9 (20)	15 (34)	14 (32)
Infección limitada al bolsillo	14 (32)	5 (11)	5 (11)
Infección del bolsillo complicada	3 (7)	14 (32)	14 (32)
EI-DIC/valvular (infección posible o definitiva del electrodo y EI asociada con el DIC)	18 (41)	10 (23)	11 (25)

DIC: indicaciones de dispositivos intracardiacos; EI: endocarditis infecciosa; EI-DIC: endocarditis infecciosa asociada a dispositivo intracardiacos; FOD: fiebre de origen desconocido, i-DIC: infección asociada a dispositivo intracardiacos; n: número de pacientes, PET: tomografía por emisión de positrones.

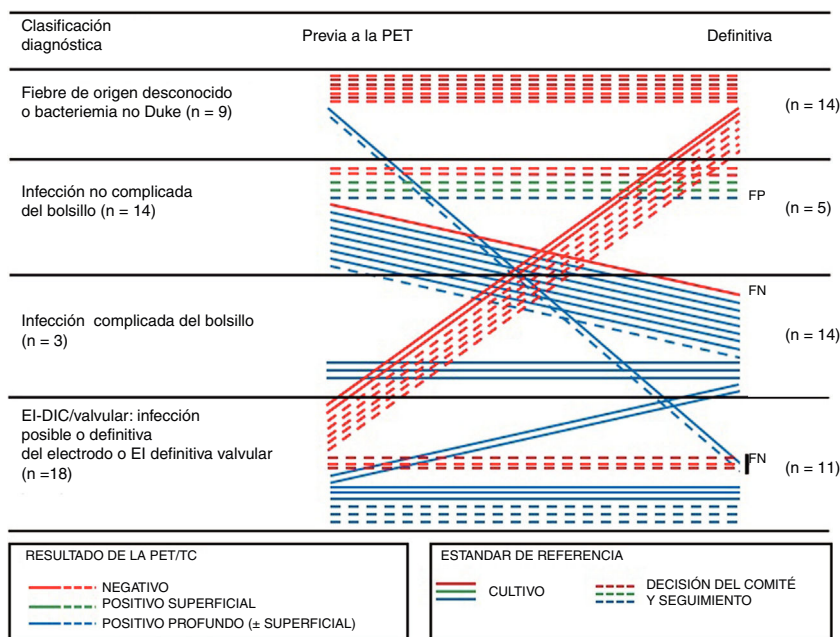


Figura 1. Cambios individuales entre la clasificación diagnóstica inicial y la definitiva considerando los resultados de la tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET/TC). EI: endocarditis infecciosa; EI-DIC: endocarditis infecciosa asociada a dispositivo intracardiacos; FN: falso negativo; FP: falso positivo.

PET/TC y el estándar de referencia. El mayor impacto del resultado del PET/TC ocurrió en pacientes remitidos inicialmente por infección no complicada del bolsillo, pues se reclasificó correctamente 8 de 14 pacientes (57%) por detección de captación patológica en electrodos, que indica infección complicada. En 7 de 21 pacientes (33%) con sospecha de infección profunda, la ausencia de captación patológica contribuyó a su correcta exclusión. Entre los 9 pacientes remitidos por FOD o bacteriemia

no Duke, detectó infección profunda en 2 y aumentó la certeza en la exclusión de i-DIC, aportando diagnósticos alternativos, en 4.

Contribución adicional de la ¹⁸F-FDG-PET/TC

En 6 pacientes (14%) la PET/TC mostró, además de la captación en componentes profundos del DIC, captaciones pulmonares

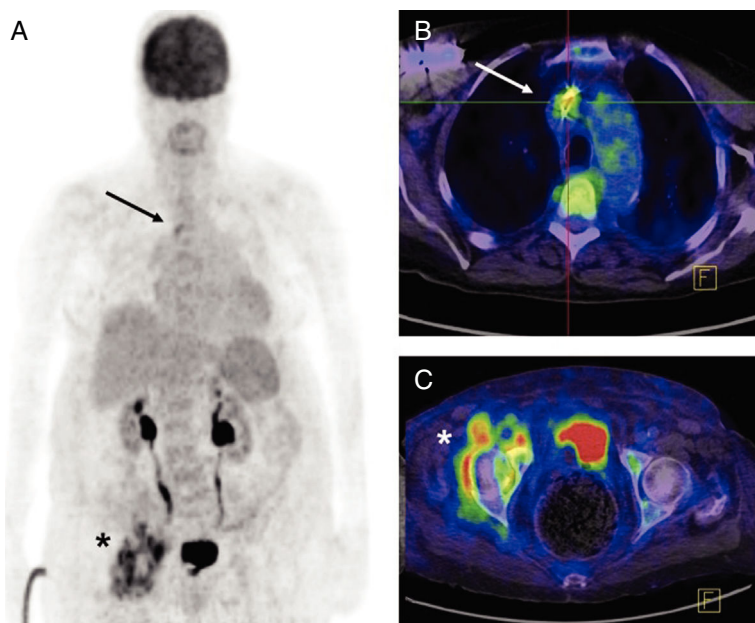


Figura 2. Paciente de 84 años portadora de marcapasos con última manipulación 3 años antes. Se realizó tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET/TC) por fiebre y bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina que muestra en imagen volumétrica (A) captación en electrodo en cava superior según fusión de PET/TC (B, flecha) y un foco séptico no sospechado en la cadera derecha con colecciones periarticulares (C, asterisco). Considerando la situación basal, se decidió tratamiento conservador con cefazolina i.v. y rifampicina oral durante 6 semanas, con hemocultivos negativos al quinto día, seguido de cefalosporina oral indefinidamente sin nuevos episodios de reagudización infecciosa durante el año posterior. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

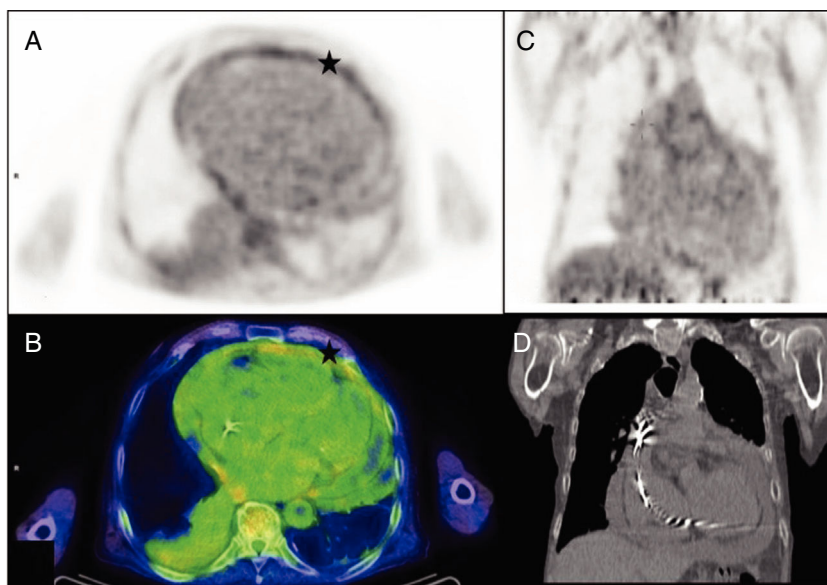


Figura 3. Paciente de 76 años, portador de desfibrilador automático implantable con última manipulación 3 años antes. Se realizó tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET/TC) por malestar general, fiebre de origen desconocido y hemocultivos negativos que ponían de manifiesto captación patológica pericárdica (A: imágenes transaxiales de PET; B: PET/TC, asterisco) y ausencia de captación en el recorrido del electrodo (C y D: imágenes coronales). Con el diagnóstico de pericarditis, se inició tratamiento con colchicina, con remisión clínica. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

indicativas de origen embólico. En 2 pacientes (4%) con infección del electrodo y bacteriemia, detectó afección infecciosa osteoarticular concomitante (figura 2). En otro paciente, ya descrito, detectó infección no sospechada de raíz aórtica.

En 4 de los 14 pacientes (29%) en los que el diagnóstico definitivo descartó i-DIC, la PET/TC facilitó un diagnóstico alternativo por detección de neumonitis intersticial, neumonía activa, carcinoma papilar de tiroides y pericarditis (figura 3).

En 4 pacientes (9%) se detectaron captaciones intestinales, confirmadas como adenomas tubulares con neoplasia de bajo

grado en 2 y de alto grado en 1. Del cuarto paciente no pudo realizarse estudio complementario por fallecimiento precoz.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio indican que se puede obtener mejora importante en el diagnóstico y la valoración de la extensión de las i-DIC incluyendo la PET/TC. Este beneficio es especialmente notable en pacientes con sospecha de infección local. Además, una PET/TC

negativa o con hallazgos que indiquen otra enfermedad aumenta la certeza en la exclusión de EI.

La sospecha de infección en portadores de DIC supone un reto diagnóstico basado en criterios clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos. En nuestra serie, el porcentaje de EI fue superior en pacientes con sospecha de infección local, lo que pone de manifiesto la baja especificidad de la clínica. Los hemocultivos resultaron negativos en 12 (48%) de 25 pacientes con diagnóstico final de EI. Aunque está en consonancia con cifras previamente publicadas, que estiman un 25-70% de EI-DIC con hemocultivos negativos¹⁵, hay que considerar que el 75% de los resultados negativos se obtuvieron en pacientes con diagnóstico de infección no complicada previo a la PET. La ecocardiografía se considera la técnica de imagen de primera línea ante la sospecha de i-DIC. En este estudio, la PET/TC mostró más sensibilidad y especificidad y contribuyó a caracterizar los hallazgos no concluyentes en la ecocardiografía. Los valores de sensibilidad de la ecocardiografía fueron inferiores a los de las series publicadas (82-96%)¹⁶. La diferencia es posiblemente multifactorial. En primer lugar, solo se han analizado los resultados de las ecocardiografías realizadas a pacientes valorados posteriormente mediante PET/TC. Probablemente no se haya incluido a los pacientes con hallazgos ecocardiográficos patológicos inequívocos. También ha podido influir la localización extracardíaca de las captaciones y la capacidad de la PET/TC para detectar el proceso más precozmente⁴. Por otro lado, los FP de la ecocardiografía deben interpretarse con cautela dado que, en la mayoría de estos casos, el tratamiento fue conservador, lo que genera una mayor incertidumbre en el diagnóstico definitivo.

Las imágenes de PET/TC se han interpretado cualitativamente, y se han obtenido valores de rendimiento diagnóstico similares a los de un reciente metanálisis. De él se extrae que la sensibilidad de estudios que emplean análisis cualitativo (87% [64-100%]) es similar a la obtenida por los que utilizan criterios semicuantitativos (85% [65-95%]). La especificidad en estos últimos sí resulta superior (el 97% [80-100%] frente al 90% [86-100%])¹⁶. Aunque parece que una intensa captación sería más indicativa de infección¹⁷, la evidencia actual no permite establecer un valor umbral discriminatorio entre inflamación e infección. Esto se debe, en parte, a la variedad de protocolos y criterios para analizar imágenes¹⁸. Son necesarios más estudios estandarizados para recomendar una valoración frente a otra.

Los FN de la PET/TC en la literatura oscilan entre 0 y el 43%¹⁶. Resultados de sensibilidad más bajos, como los de Cautela et al., se relacionan con mayor número de pacientes en tratamiento antibiótico en el momento del estudio. En su serie, el 89% de los pacientes con resultado FN estaban en tratamiento antes de la PET/TC¹⁹. En cambio, Amraoui et al. reportan 14 de 16 FN y 13 de 19 VP en tratamiento antibiótico, sin diferencias significativas entre grupos ($p = 0,24$)²⁰. Nuestro estudio incluye a 36 pacientes (82%) en tratamiento y solo 3 (8%) resultaron FN. Hasta mayor conocimiento, lo ideal sería realizar la PET/TC lo antes posible¹⁸.

Los FP de la PET/TC en las series publicadas oscilan entre 0 y el 8%¹⁶. Resultados FP se relacionan con cambios inflamatorios por manipulación reciente, sin un margen temporal claro, aunque parece que el riesgo de FP en DIC de más de 6 meses de antigüedad es muy bajo¹⁷. El único FP objetivado en nuestro estudio ocurrió en un DIC con recambio reciente.

Una inadecuada preparación del paciente, que no garantice la correcta supresión de la captación fisiológica del miocardio, afecta al rendimiento diagnóstico de la PET/TC y puede ser causa de FP y FN¹⁶. Los protocolos empleados varían entre series; se ha descrito ayuno prolongado (4-12 h), administración de heparina, dieta rica en grasas y protocolos combinados¹⁸. En este estudio se consiguieron supresiones completas en 31 pacientes (70%) con una metodología similar a la de Pizzi et al., que en su serie de

92 pacientes alcanzan un 53% de supresiones completas y un 23% de supresiones parciales²¹.

El amplio espectro de pacientes incluidos ha permitido evidenciar una especial utilidad de la PET/TC para detectar infección profunda en pacientes con sospecha inicial de infección local. Series previas demuestran cultivos de electrodos positivos en un 50-72% de las extracciones realizadas en pacientes con clínica de infección exclusivamente local^{22,23}. Nuestra serie muestra hallazgos de infección profunda por PET/TC en el 57% de los pacientes con sospecha inicial de infección local. En el grupo de pacientes con menor sospecha de i-DIC (bacteriemia no Duke o FOD) la PET/TC detectó infección profunda en 2 pacientes (22%). Ploux et al. obtuvieron un porcentaje de positividad aún superior (60%) en pacientes de baja sospecha, con FOD y hemocultivos y ecocardiografía negativos, lo cual respalda la utilidad de la PET/TC en este subgrupo²⁴.

Entre los 14 pacientes cuyo diagnóstico definitivo excluyó cualquier forma de i-DIC, los hemocultivos fueron positivos en 7 (50%) y la ecocardiografía, en 6 (43%). La PET/TC resultó negativa en relación con el DIC en todos los casos.

La capacidad de la PET/TC para detectar embolias, otros focos de origen infeccioso o neoplasias no sospechadas ha sido analizada recientemente por Amraoui et al., con detección de embolias en el 29% de sus pacientes y neoplasias en el 9%. Los autores señalan la importancia de estos hallazgos para diseñar una estrategia terapéutica adecuada. En su caso, conduce generalmente al aumento del tiempo de antibiótico²⁰. En nuestra serie, los hallazgos embólicos o infecciosos no asociados con el DIC, en casi un tercio de los casos, y de enfermedad posiblemente neoplásica, en aproximadamente un 11%, redujeron la incertidumbre diagnóstica aumentando la certeza de infección profunda o aportando diagnósticos alternativos.

Limitaciones

Existen varias limitaciones del estudio. La principal es su diseño retrospectivo, que dificulta la identificación y el control de factores de confusión y, por lo tanto, limita la extrapolación de resultados. En segundo lugar, posiblemente haya un sesgo de selección, ya que pacientes con clara indicación quirúrgica o en situación clínica grave o inestable pueden no haber sido derivados a PET/TC. Este sesgo muy probablemente afecte a los valores de rendimiento de la ecocardiografía en nuestra serie, que por lo tanto no reflejan el rendimiento ecocardiográfico real en pacientes portadores de DIC. Los pacientes remitidos a PET/TC con clínica sistémica abarcan un amplio espectro y por ello la EI era una más entre sus posibilidades diagnósticas. En cambio, los pacientes con clara infección del bolsillo tienen mayor probabilidad de afección de componentes profundos del DIC. Esto explicaría por qué, en nuestra población, el porcentaje de EI fue superior en pacientes remitidos por síntomas locales. Por último, se debe considerar que las imágenes de PET/TC se analizaron cuando ya se conocía el resultado de las demás pruebas. Asimismo, el equipo de endocarditis estableció el diagnóstico definitivo tras conocer el resultado de la PET/TC, por lo que este influyó en la decisión. En ambos casos puede existir un sesgo diagnóstico.

CONCLUSIONES

La PET/TC muestra elevadas sensibilidad y especificidad ante la sospecha de i-DIC, tanto en la valoración de infección local como de EI relacionada con el DIC. La inclusión del resultado de la PET/TC mejora significativamente la clasificación diagnóstica de los pacientes con sospecha de i-DIC con respecto al diagnóstico

convencional. El mayor impacto diagnóstico del uso de la PET/TC se observa en el grupo de pacientes con sospecha de infección local. Estos resultados deben ser validados en estudios prospectivos con mayor número de pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La incidencia de i-DIC está en aumento y son procesos potencialmente mortales.
- La infección puede afectar a distintas partes del DIC, con o sin focos hematógenos. El diagnóstico de extensión es clave para su correcto tratamiento.
- La ¹⁸F-FDG-PET/TC es una técnica de imagen morfofuncional que permite una detección rápida de focos infecciosos/inflamatorios.
- Los estudios publicados sobre su uso ante la sospecha de i-DIC muestran, en general, resultados satisfactorios, pero su lugar en los algoritmos diagnósticos no se ha definido.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio refleja el rendimiento y la utilidad de la ¹⁸F-FDG-PET/TC en condiciones reales de práctica clínica.
- Pone de manifiesto que tanto los síntomas como el grado de sospecha de i-DIC y su extensión son muy variables. La indicación de PET/TC, por lo tanto, debería ser flexible y basada en la comunicación entre los servicios implicados.
- El enfoque práctico ha permitido identificar al subgrupo de pacientes que mayor beneficio diagnóstico obtienen, que son aquellos con sospecha de infección local, indicación no recogida en las guías de tratamiento de la i-DIC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cano Pérez Óaue, Pombo Jiménez M, Fidalgo Andrés ML, Lorente Carreño D, Coma Samartín R. Registro Español de Marcapasos XIV Informe Oficial de la Sección de Estimulación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (2016). *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:1083–1097.
2. Alzueta J, Fernández-Lozano I. Registro Español de Desfibrilador Automático Implantable XIII Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2016). *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:960–970.

3. Sławiński G, Lewicka E, Kempa M, Budrejko S, Raczak G. Infections of cardiac implantable electronic devices: Epidemiology, classification, treatment, and prognosis. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28:263–270.
4. Chen W, Sajadi MM, Dilsizian V. Merits of FDG PET/CT and functional molecular imaging over anatomic imaging with echocardiography and CT angiography for the diagnosis of cardiac device infections. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1679–1691.
5. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633–638.
6. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *May Clin Proc*. 2008;83:46–53.
7. Lancellotti P, Habib G, Oury C, Nchimi A. Positron emission tomography/computed tomography imaging in device infective endocarditis. *Circulation*. 2015;132:1076–1080.
8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, 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) Eur Heart J*. 2015;36:3075–3128.
9. Vaidyanathan S, Patel CN, Scarsbrook AF, Chowdhury FU. FDG PET/CT in infection and inflammation-current and emerging clinical applications. *Clin Radiol*. 2015;70:787–800.
10. Dorbala S, Carli MFD, Delbecke D, et al. SNMMI/ASNC/SCCT Guideline for Cardiac SPECT/CT and PET/CT 1.0*. *J Nucl Med*. 2013;54:1485–1507.
11. Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, et al. Usefulness of fasting ¹⁸F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med*. 2004;45:1989–1998.
12. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint working party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society, British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:325–359.
13. Unidad de Bioestadística Hospital Ramón y Cajal. Disponible en: http://www.hrc.es/investigacion/unidadbio_software.htm. Consultado 15 Mar 2019.
14. Graziosi M, Nanni C, Lorenzini M, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis in patients with an implanted cardiac device: A prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1617–1623.
15. Golzio PG, Magnano S, Lio M, Bongiorno MG. Occult bacteraemia in cardiac implantable electronic device patients. *J Cardiovasc Med*. 2019;20:271–277.
16. Juneau D, Golfam M, Hazra S, et al. Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography imaging in the diagnosis of cardiac implantable electronic device infection. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005772>.
17. Blankstein R, Miller EJ. Quantifying FDG uptake to diagnose cardiac device infections: When and how should we do it? *J Nucl Med*. 2016;23:1467–1469.
18. Mahmood M, Kendi AT, Farid S, et al. 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.
19. Cautela J, Alessandrini S, Cammilleri S, et al. Diagnostic yield of FDG positron emission tomography/computed tomography in patients with CEID infection: a pilot study. *Europace*. 2013;15:252–257.
20. Amraoui S, Tlili G, Sohal M, et al. Contribution of PET Imaging to the Diagnosis of Septic Embolism in Patients with Pacing Lead Endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:283–290.
21. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with ¹⁸F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography angiography: initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation*. 2015;132:1113–1126.
22. Gutiérrez Carretero E, Arana Rueda E, Manuel Lomas Cabezas J, et al. Infections in cardiac implantable electronic devices: diagnosis and management in a referral center. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:355–362.
23. Klug D, Wallet F, Lacroix D, Marquié C, Klug D. Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection. *Heart*. 2004;90:882–886.
24. Ploux S, Riviere A, Amraoui S, et al. Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases. *Heart Rhythm*. 2011;8:1478–1481.