

ENDOCARDITIS INFECCIOSA: VALORACION DE LAS COMPLICACIONES POR TCMD

Ana Isabel Barrio Alonso, Juan Calvo Blanco, Helena Cigarrán Sexto, Cecilia Corros Martínez, María Martín Fernández, Daniel García Pérez.
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Descripción del protocolo de estudio por TCMD con sincronismo cardiaco utilizado en nuestro centro para el estudio de la endocarditis infecciosa (EI).
- Descripción de los hallazgos radiológicos en TCMD de las complicaciones cardíacas y extracardíacas de la EI sobre válvula nativa y protésica.

REVISIÓN DEL TEMA

1. INTRODUCCION

- La endocarditis infecciosa (EI) es una infección de la superficie del endocardio con afectación de válvulas cardíacas y estructuras adyacentes, causado por bacterias y virus.
- La válvula más frecuentemente afectada es la aórtica (50%), seguida de la válvula mitral.
- Es una enfermedad poco frecuente, aunque su incidencia y mortalidad no han descendido en los últimos 30 años, a pesar de los avances en el diagnóstico y en los tratamientos.
- Afecta más a pacientes mayores, predominantemente varones de entre 70-80 años, con válvulas degeneradas o protésicas.
- En ausencia de tratamiento es una enfermedad mortal. Con tratamiento la mortalidad es de aproximadamente 15-20%.

- El endocardio es resistente a las infecciones normalmente y el continuo flujo sanguíneo hace que los microorganismos no se adhieran fácilmente al endocardio. Existen varias condiciones predisponentes para el desarrollo de una EI:
 - anomalía en la superficie del endocardio: inflamación, lesión yatrogénica por instrumentación quirúrgica, material protésico
 - presencia de bacteriemia
 - características propias de los microorganismos y situaciones que favorezcan el desarrollo de endocarditis: adhesión a proteína y factores de destrucción tisular, reentrada de microorganismos al torrente circulatorio, cantidad de microorganismos en sangre
 - presencia de dispositivos endocavitarios: válvulas protésicas, desfibriladores y marcapasos
 - enfermedad degenerativa o reumática de las válvulas
 - abuso de drogas por vía parenteral
 - inmunodeficiencias
- Etiología:
 - la infección bacteriana es la causa más frecuente:
 - 80% Staphylococcus aureus y Streptococo
 - Grupo HACEK (Haemophilus, actinobacillus, cardiobacterium, eikenella y kingella)
 - Mycobacterium tuberculosis (muy raro)
 - la infección fúngica suele ser por Candida o Aspergillus (válvulas protésicas e inmunodeficientes).

- Diagnóstico: criterios de Duke modificados, basados en resultados clínicos, ecocardiográficos y microbiológicos, con un sensibilidad del 80% (Tabla 1).

CRITERIOS MAYORES Y MENORES, DUKE MODIFICADO

- Criterios mayores:
 - Hemocultivos positivos para EI:
 - Microorganismos típicos y consistentes con EI de dos muestras separadas de hemocultivos: Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, grupo HACEK (Haemophilus spp; Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella spp; Kingella kingae); Staphylococcus aureus ó enterococcus adquirido en la comunidad (en ausencia de primario)
 - Microorganismos consistentes con EI con hemocultivos positivos con 12 horas de diferencia; ó 3 ó más de 4 hemocultivos tomados en momentos distintos (siendo el primero y el último hemocultivo tomado con al menos 1 hora de diferencia); hemocultivo único para Coxiella burnetti ó títulos anticuerpos IgG antifase 1>1:800
 - Evidencia de compromiso ecocardiográfico:
 - Ecocardiograma positivo para EI en el que se observe:
 - ✧ Masa intracardíaca oscilante, dependiente de la válvula ó estructuras de soporte, en la vía del chorro de regurgitación ó en el material implantado en ausencia de una explicación anatómica consistente
 - ✧ Absceso
 - ✧ Dehiscencia parcial de la sutura de una válvula protésica
 - Nuevo soplo (no es suficiente que el soplo previo se haya agravado ó haya cambiado)
- Criterios menores:
 - Comorbilidad médica predisponente; condición cardíaca predisponente o uso de inyecciones intravenosas
 - Fiebre ($T^a > 38^{\circ} C$)
 - Fenómenos vasculares, émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway
 - Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide positivo
 - Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos que no cumplan los criterios mayores anotados ó evidencia serológica de infección activa de organismos consistentes con EI
- Diagnóstico de EI es definitivo en presencia de: 2 criterios mayores ó 1 mayor + 3 menores ó 5 criterios menores ó anatomía patológica o bacterio de lesión valvular
- Diagnóstico de EI es posible en la presencia de: 1 criterio mayor + 1 menor ó 3 criterios menores

Tabla 1. Criterios de Duke modificados para diagnóstico de EI.

- La Ecocardiografía es la técnica de imagen de elección tanto para el diagnóstico como en el seguimiento de la EI por su bajo coste y amplia disponibilidad. En el caso de que la ecografía transtorácica (ETT) esté muy limitada, en portadores de válvula protésica, con alta sospecha de afectación perivalvular o que la ETT sea negativa, está indicada la realización de la ecografía transesofágica (ETE).
- El tratamiento de elección de la EI es el tratamiento antibiótico. Frecuentemente requiere tratamiento quirúrgico, consistente en eliminación total del tejido infectado y reconstrucción morfológica con reparación de valvas con parche, sustitución valvular o reconstrucción perivalvular con parche autólogo o pericardio ovino.
- La cardioTC es la técnica de elección para la planificación quirúrgica por su mayor sensibilidad y especificidad en el estudio del tejido perivalvular. Permite valorar la existencia de pseudoaneurismas y abscesos perivalvulares. En el mismo estudio se pueden valorar las arterias coronarias, la afectación de la aorta y el parénquima pulmonar.
- El uso del PET-TC como herramienta diagnóstica de la EI se está generalizando debido a que en pacientes con prótesis valvulares y dispositivos endocavitarios, tanto los criterios de Duke modificados como la ecocardiografía tienen limitaciones. El PET-TC mejora la precisión diagnóstica y en ocasiones permite la localización de complicaciones extracardíacas (episodios embólicos silentes o episodios infecciosos metastásicos).
- Revisamos y describimos los hallazgos radiológicos por TCMD de 21 pacientes con complicaciones cardíacas y extracardíacas de nuestro hospital, desde febrero de 2016 marzo de 2018.

2. PROTOCOLO DE ESTUDIO

- Todos los estudios se realizan en un TC de doble fuente.
- El protocolo utilizado en nuestro centro consiste en:
 1. TC cardíaco con sincronismo ECG sin contraste (tipo Ca-Score).
 2. TC cardíaco con sincronismo ECG con contraste iv retrospectivo en fase arterial.
 3. TC toracoabdominopélvico con sincronismo ECG prospectivo de alto pitch en fase venosa.
- 1. TC cardíaco con sincronismo ECG sin contraste (tipo Ca-Score)
 - Se realiza para valoración del calcio coronario y la válvula aórtica
- 2. TC cardíaco con sincronismo ECG con contraste iv retrospectivo en fase arterial
 - Este tipo de adquisición permite reconstruir las imágenes tanto en sístole como en diástole. Esto es útil para la valoración prequirúrgica de las arterias coronarias, estudio de los velos valvulares y su movimiento, tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) y valoración de la existencia de pseudoaneurismas paravalvulares.
- 3. TC toracoabdominopélvico con sincronismo ECG prospectivo de alto pitch en fase venosa
 - Estudio de pannus y abscesos paravalvulares.
 - Se valora la existencia de infartos viscerales, lesiones pulmonares y óseas.
- Inyectamos 85 ml de contraste yodado (350 mgI/ml) seguido de 30 ml de suero.

3. HALLAZGOS

A. Complicaciones cardíacas

○ Vegetaciones

La cardioTC tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 88% en el diagnóstico de vegetaciones, similar a la ecocardiografía, cuando las vegetaciones son > 1 cm. En el diagnóstico de las vegetaciones de pequeño tamaño la ecocardiografía es superior.

Se visualizan como una lesiones hipodensas de morfología irregular o redonda, fija o móvil (Fig 1), frecuentemente adherida al endocardio en el borde libre de las valvas, cuerda tendinosa o en la aorta ascendente, en el caso de válvulas nativas (Fig 2 y 5) y prótesis biológicas (Fig 3). En el caso de prótesis mecánicas (Fig 4) se localizan próximas a la sutura del anillo valvular o adheridas al disco.

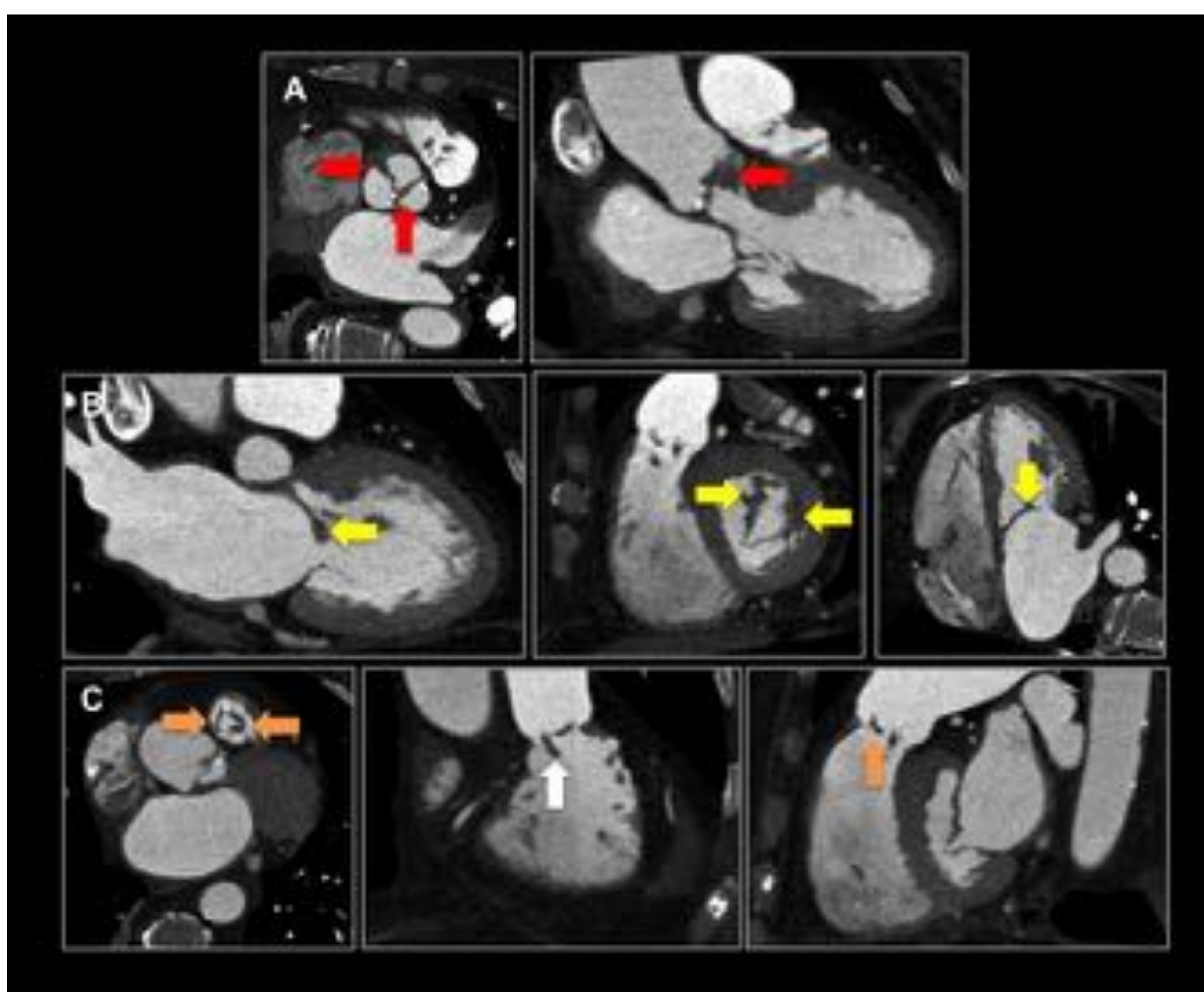


Fig 1. Endocarditis de las válvulas aórtica, mitral y pulmonar nativas de un mismo paciente con engrosamiento de los velos valvulares. (A) Plano valvular y MPR 3 cámaras, (B) MPR 2 cámaras, MPR del TSVD y MPR 4 cámaras, (C) Plano valvular y MPR del TSVD. Presencia de vegetaciones en velos coronarios derecho e izquierdo (flechas rojas) de la válvula aórtica, en los velos anterior y posterior (flechas amarillas) de la válvula mitral y en los velos derecho, izquierdo y posterior (flechas naranjas) de la válvula pulmonar. Prolapso de velo valvular pulmonar (flecha blanca). Hospital Universitario Central de Asturias.

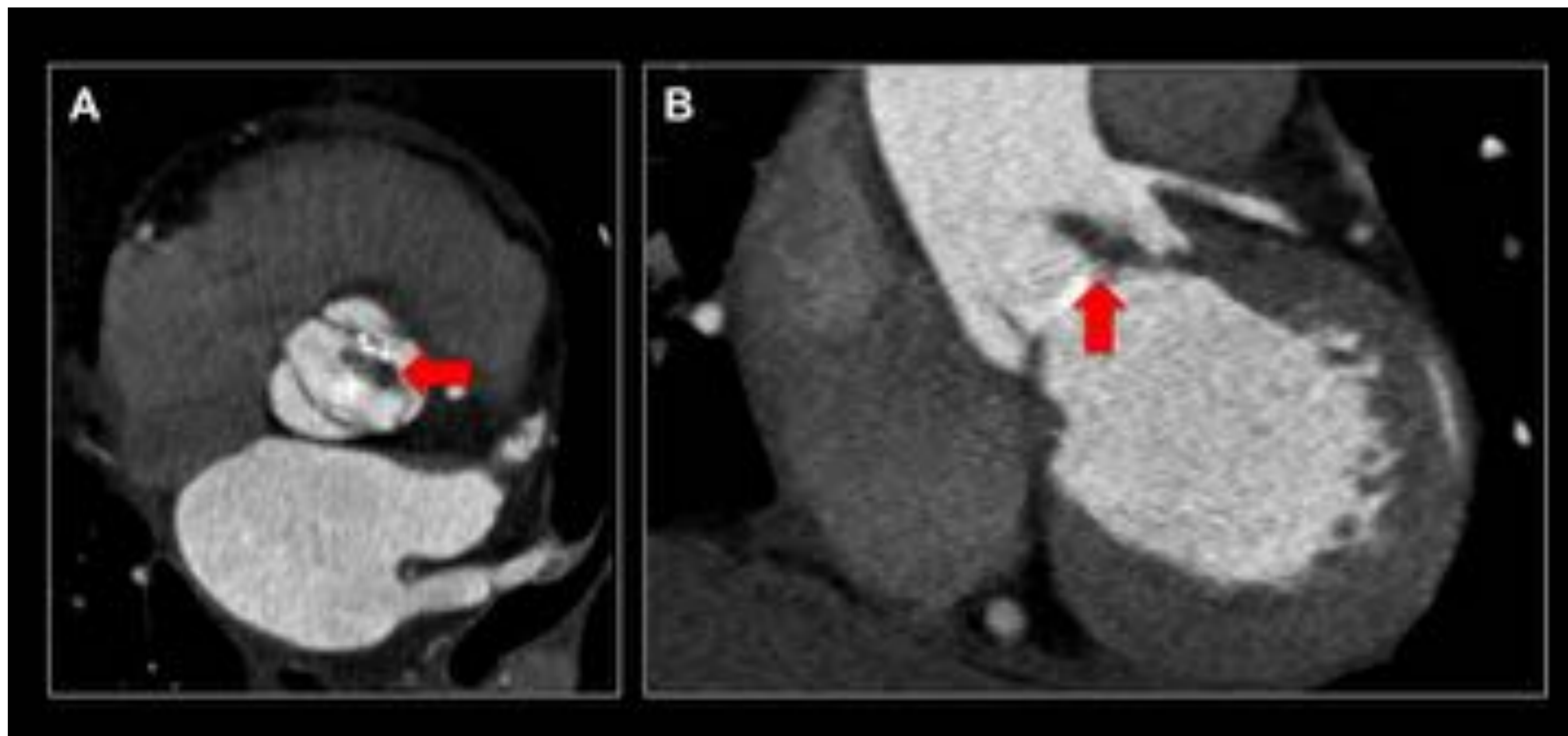


Fig 2. Vegetaciones. (A) Plano valvular, (B) MPR del TSVI. Válvula aórtica nativa bicúspide por fusión de velos derecho e izquierdo con vegetación (flechas rojas). Hospital Universitario Central de Asturias.

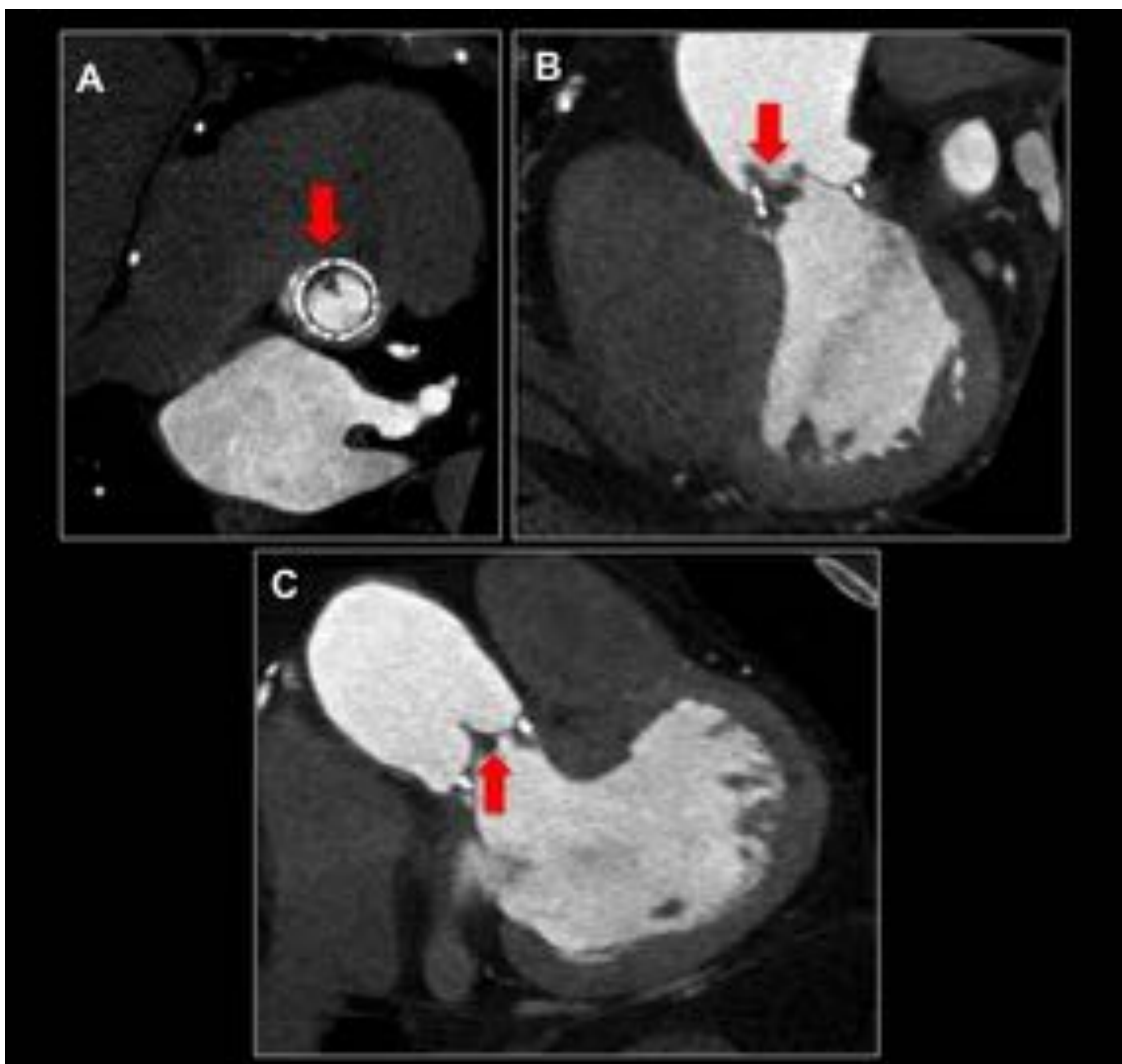


Fig 3. Vegetaciones. (A) Plano valvular, (B) y (C) MPR del TSVI. Prótesis valvular aórtica biológica con vegetaciones en velo coronario derecho (flecha roja). Hospital Universitario Central de Asturias.



Fig 4. Vegetaciones. (A, B) Plano valvular, (C) MPR del TSVI. Prótesis valvular aórtica mecánica con vegetaciones (flechas rojas). Hospital Universitario Central de Asturias.

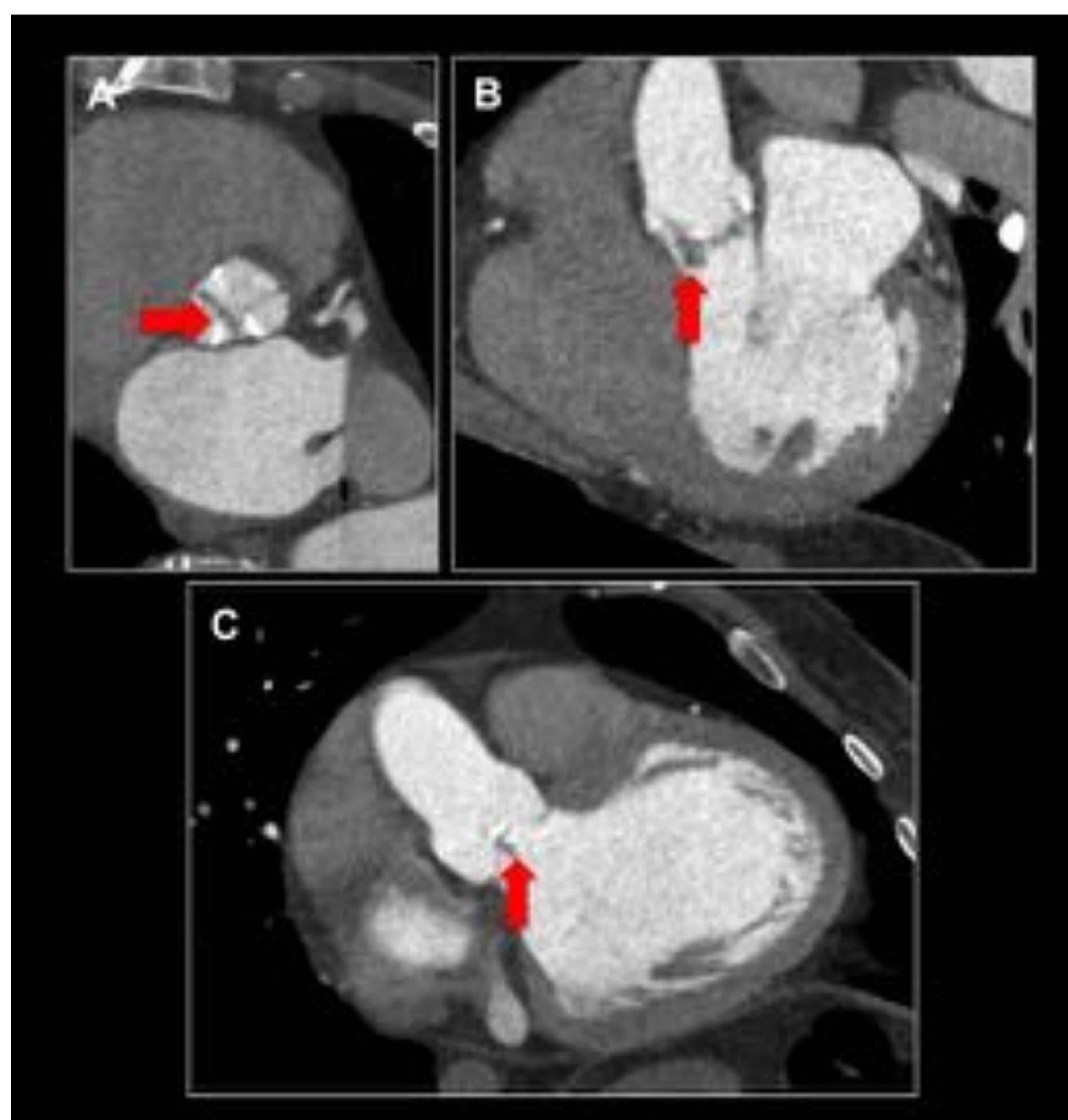


Fig 5. Vegetaciones. (A) Plano valvular, (B) MPR 3 cámaras y (C) MPR del TSVI. Válvula aórtica nativa con vegetaciones en velo no coronario (flechas rojas). Hospital Universitario Central de Asturias.

○ Perforación o rotura de los velos valvulares

Las vegetaciones pueden producir perforaciones en los velos valvulares que aparecen como defectos o soluciones de continuidad (Fig 6,7 y 8).

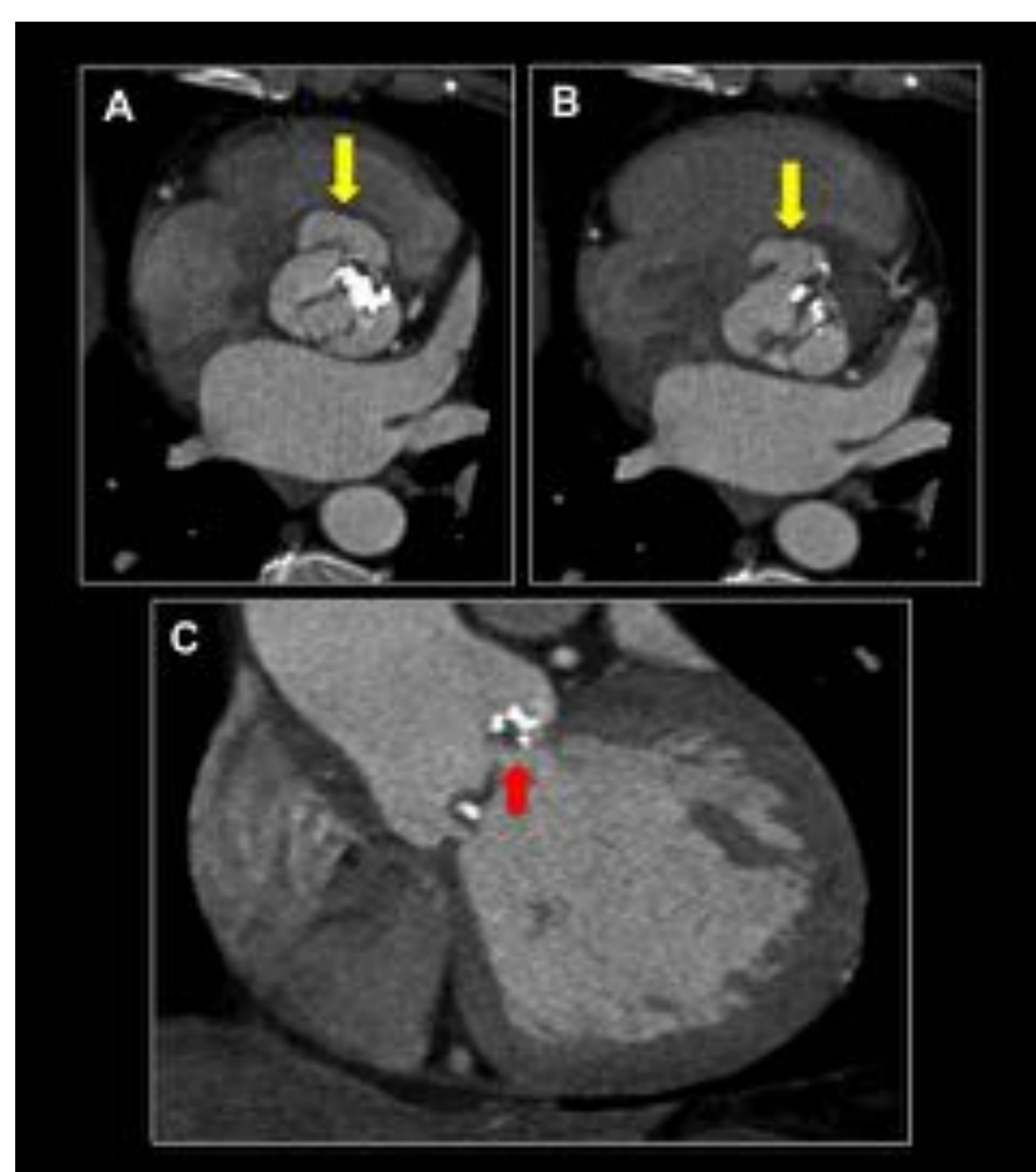
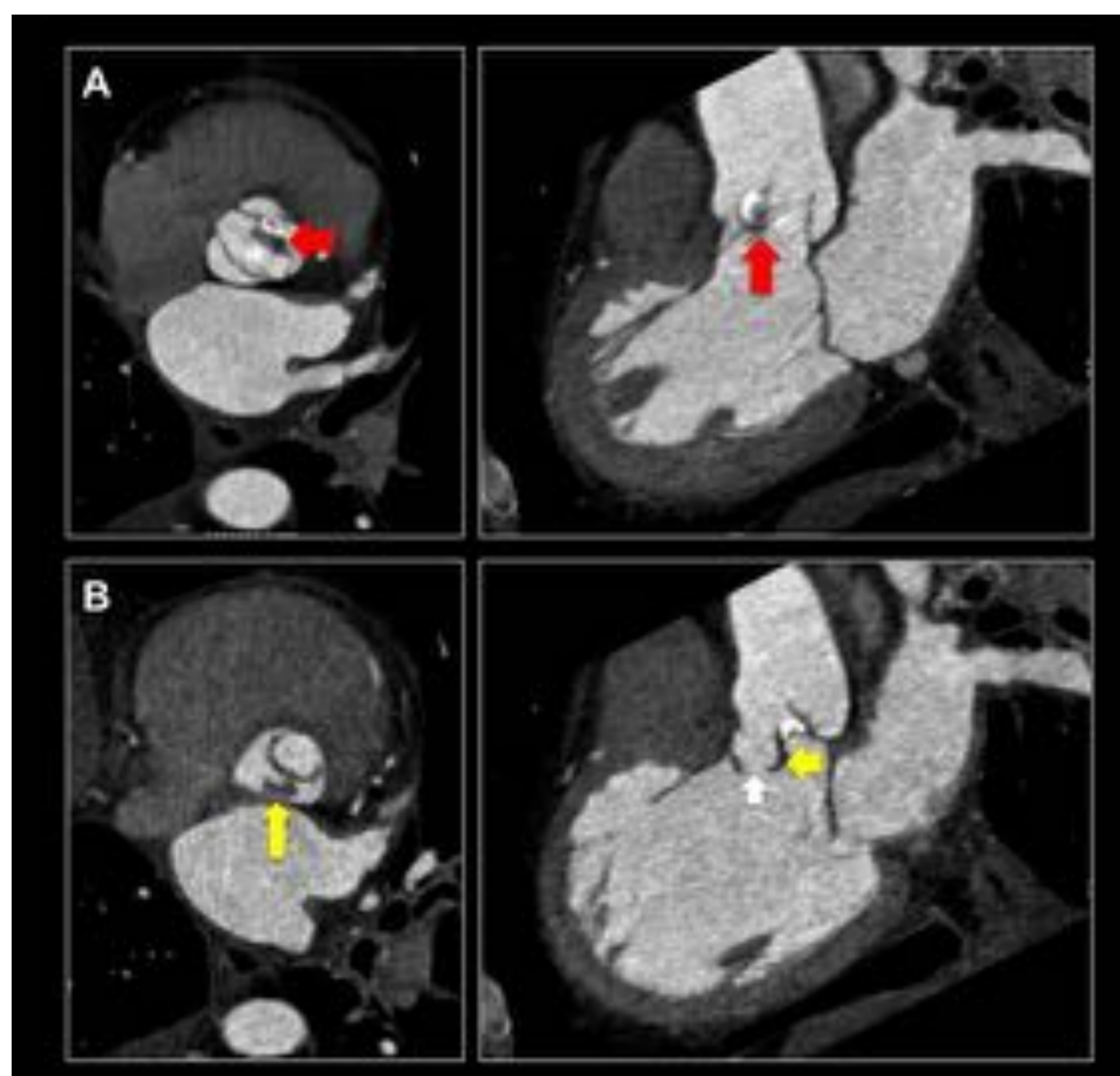


Fig 7. (A) Plano valvular en sístole, (B) Plano valvular en diástole, (C) MPR del TSVI en diástole. Valvula aórtica bicúspide (fusión de velos coronarios derecho y no coronario) con calcificación de los velos valvulares y velo perforado (flecha roja) con fallo en la coaptación de los velos en diástole. Pseudoaneurisma adyacente al seno coronario derecho (flecha amarilla). Hospital Universitario Central de Asturias.

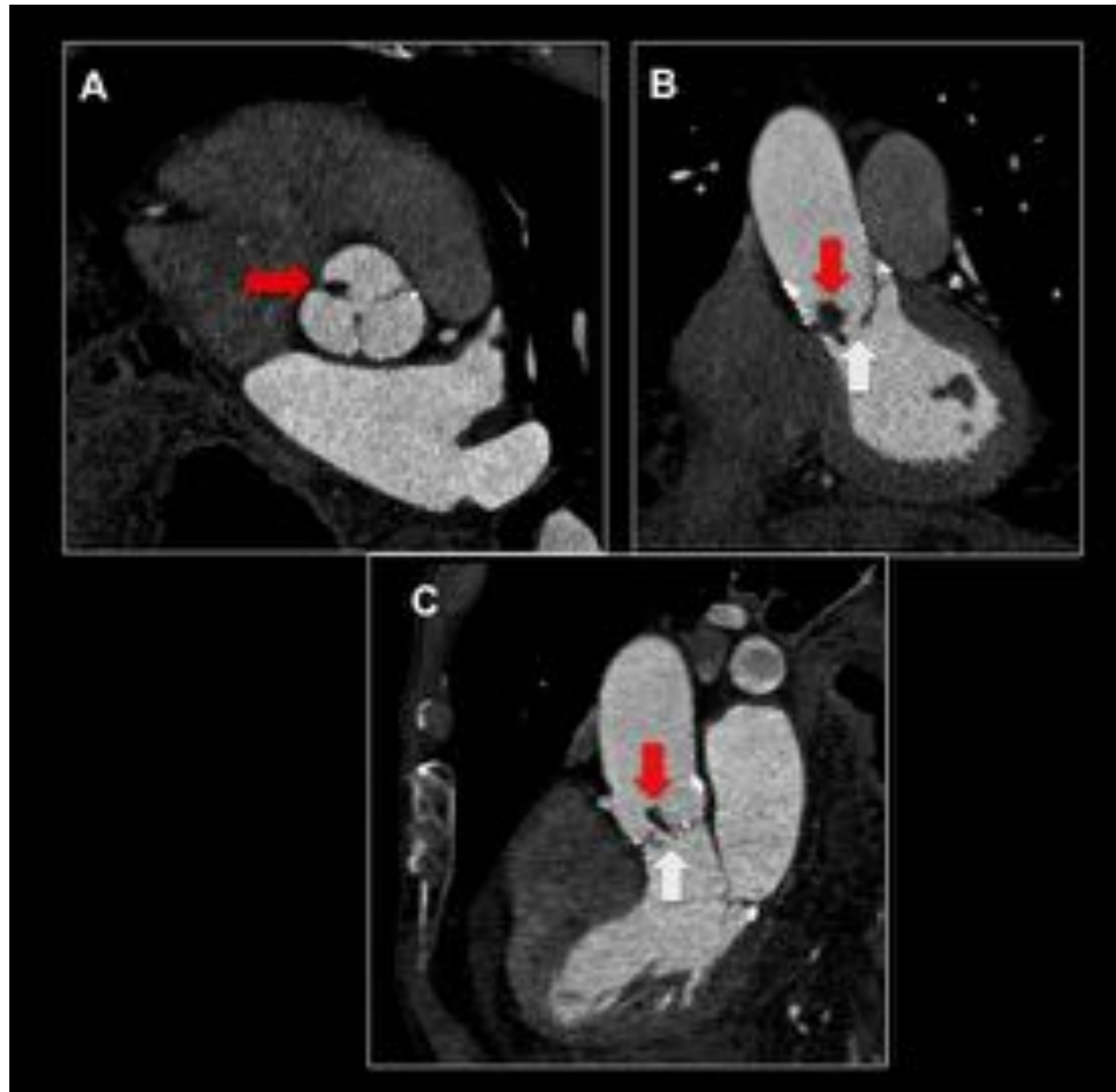


Fig 8. (A) Plano valvular en diástole, (B) MPR del TSVI y 3 cámaras (C) en diástole. Vegetación en velo coronario derecho (flechas rojas). Perforación del velo coronario derecho y falta de coaptación de los velos valvulares en diástole (flechas blancas). Hospital Universitario Central de Asturias.

- Fístulas intracardiácas

Comunicaciones entre cavidades próximas. Se detectan mejor con el ETE salvo que sean de gran tamaño.

- Abscesos perivalvulares

Aparecen en el 30% de los pacientes con EI. Es una complicación grave porque indica infección avanzada y tiene mal pronóstico. Puede presentarse en el tejido perivalvular, en el miocardio o en el epicardio. Lo más frecuente es que afecte al tejido perianular y a la raíz aórtica.

Requiere tratamiento agresivo y cirugía.

En la TC se visualizan como colecciones perivalvulares o periaórticas de baja densidad rodeadas de tejido inflamatorio que realzan en anillo tras la administración de contraste (Fig 9). En ocasiones puede observarse burbujas de aire en su interior.



Fig 9. Absceso perivalvular. (A) Plano valvular en sístole en fase arterial, (B) Plano valvular en diástole en fase arterial, (C) Plano valvular en diástole en fase venosa, (D) MPR TSVI en fase arterial, (E) MPR TSVI en fase venosa. Vegetaciones en velos aórticos (flechas rojas). Colección hipodensa adyacente al plano valvular aórtico que capta contraste en la periferia en fase venosa (flechas blancas). Hospital Universitario Central de Asturias.

Como diagnóstico diferencial hay que considerar la existencia de pannus, que es un tejido fibroso compuesto por fibras de colágeno y fibroblastos que se forma después de implantar cualquier prótesis en las zonas de éstasis hemática. Puede desarrollarse en exceso, tanto infra como supra valvular, siendo causa de disfunción extrínseca de la prótesis e incluso convertirse en foco embolígeno simulando una trombosis valvular o una endocarditis (Fig 10).

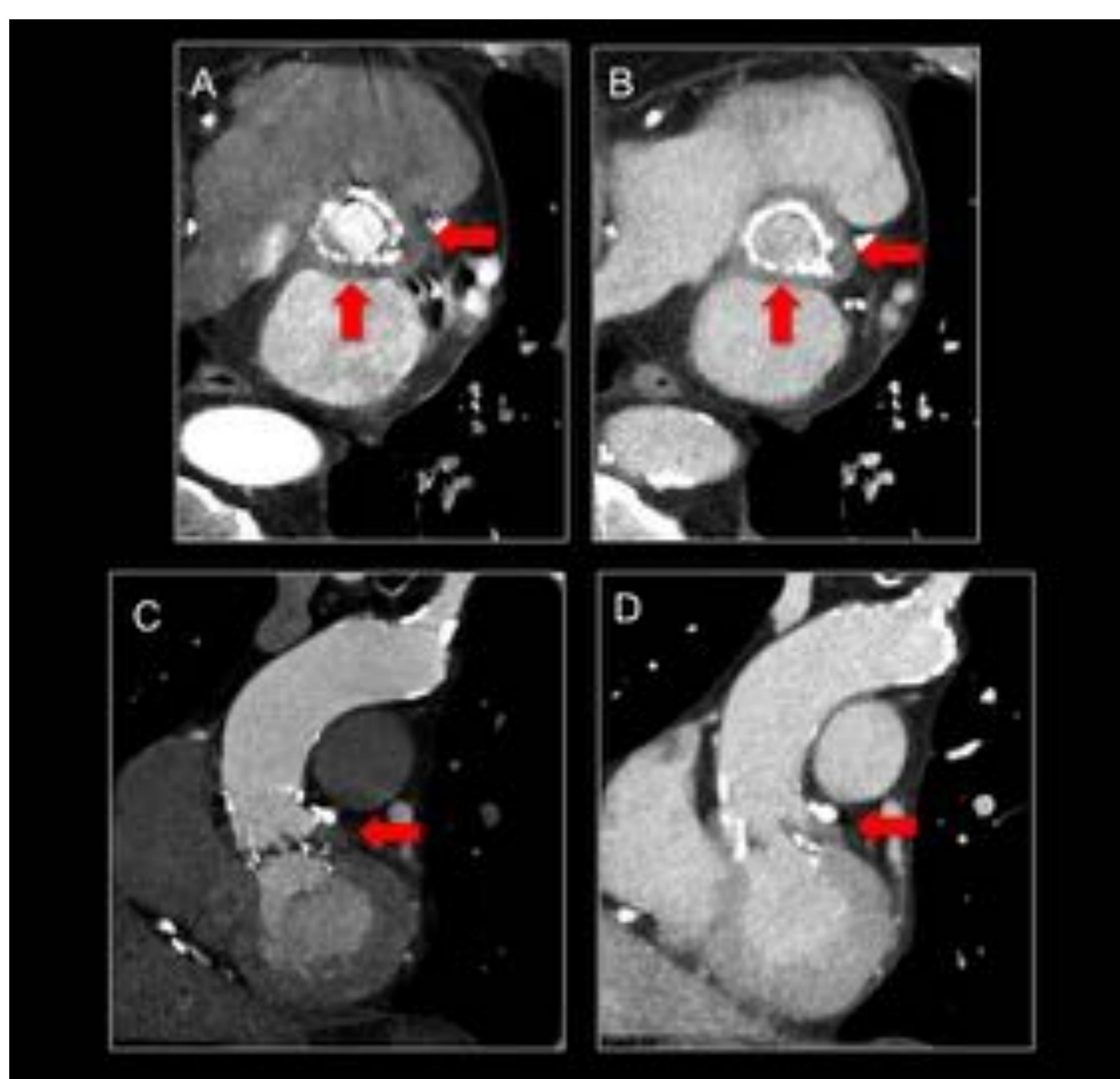


Fig 10. Pannus subvalvular. (A) Plano valvular en fase arterial, (B) Plano valvular en fase venosa, (C) MPR del TSVI en fase arterial, (D) MPR del TSVI en fase venosa. Prótesis valvular mecánica. Masa de plano blando subvalvular que no realza tras la administración de contraste intravenoso (flechas rojas). Hospital Universitario Central de Asturias.

- Dehiscencia de la válvula protésica

Rotura de la sutura entre la válvula protésica y el anillo valvular. Cursa con insuficiencia cardíaca congestiva.

En la cardioTC se visualiza como una separación entre la prótesis y el anillo valvular que permite ver una comunicación, rellena de contraste, entre el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la raíz aórtica (Fig 11).

Las reconstrucciones multiplanares con el modo cine permiten ver el desplazamiento anómalo de la válvula protésica.

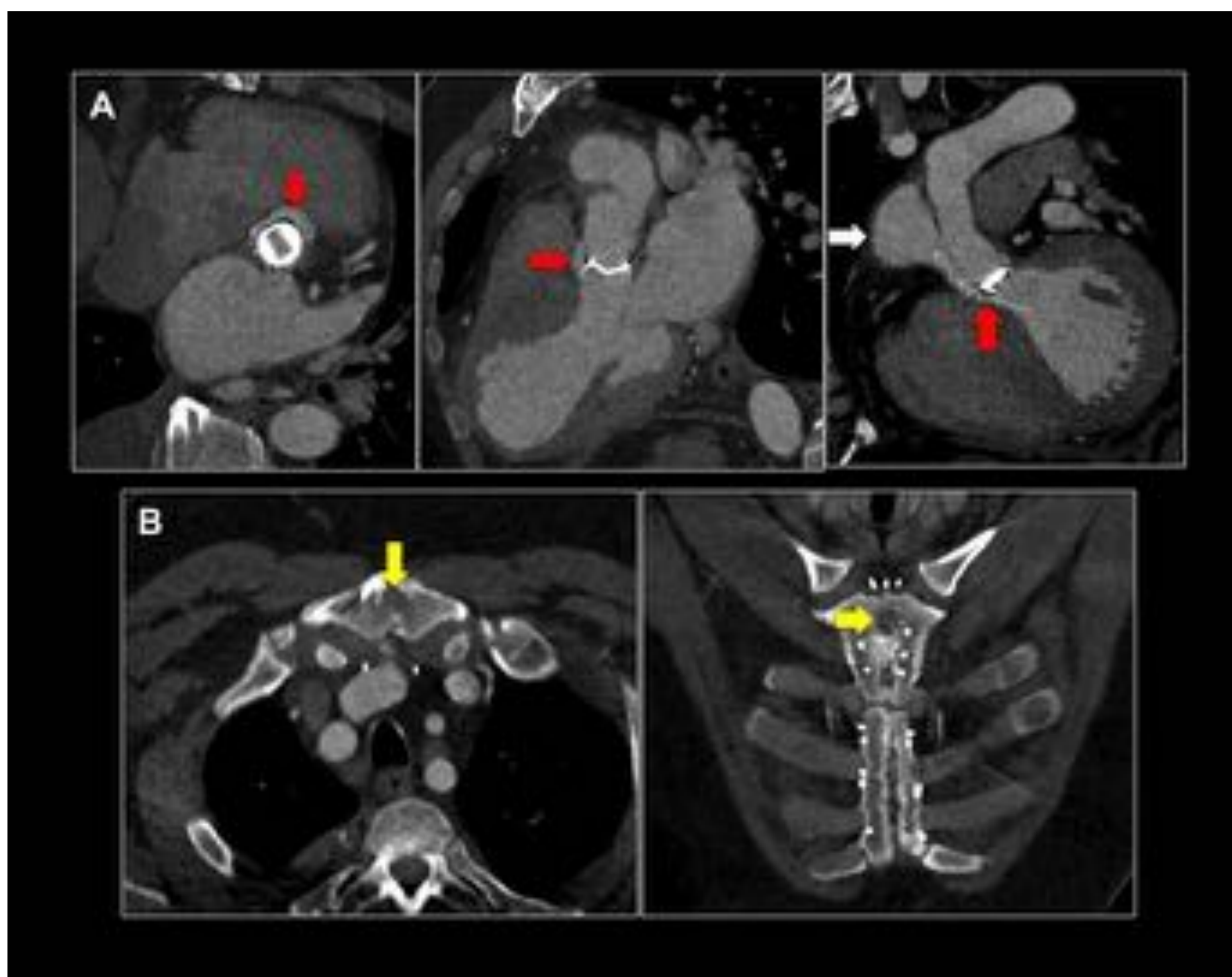


Fig 11. (A) Plano valvular, MPR 3 cámaras y TSVI, (B) Axial y coronal TC tórax CIV. Endocarditis en válvula mecánica (Bentall Bono) con leak o fuga perivalvular (flecha roja) y pseudoaneurisma (flecha blanca). Esternotomía media con falta de consolidación y área de osteomielitis en manubrio esternal (flecha amarilla). Hospital Universitario Central de Asturias.

○ Pseudoaneurismas

Cavidad rellena de contraste que comunica con las cavidades cardiacas o con la raíz aórtica (Fig 12). Al igual que los abscesos, empeoran el pronóstico del paciente aumentando la resistencia al tratamiento antibiótico, se acompaña de arritmias y bloqueos y de un mayor porcentaje de dehiscencias valvulares (Fig 13, 14 y 15).

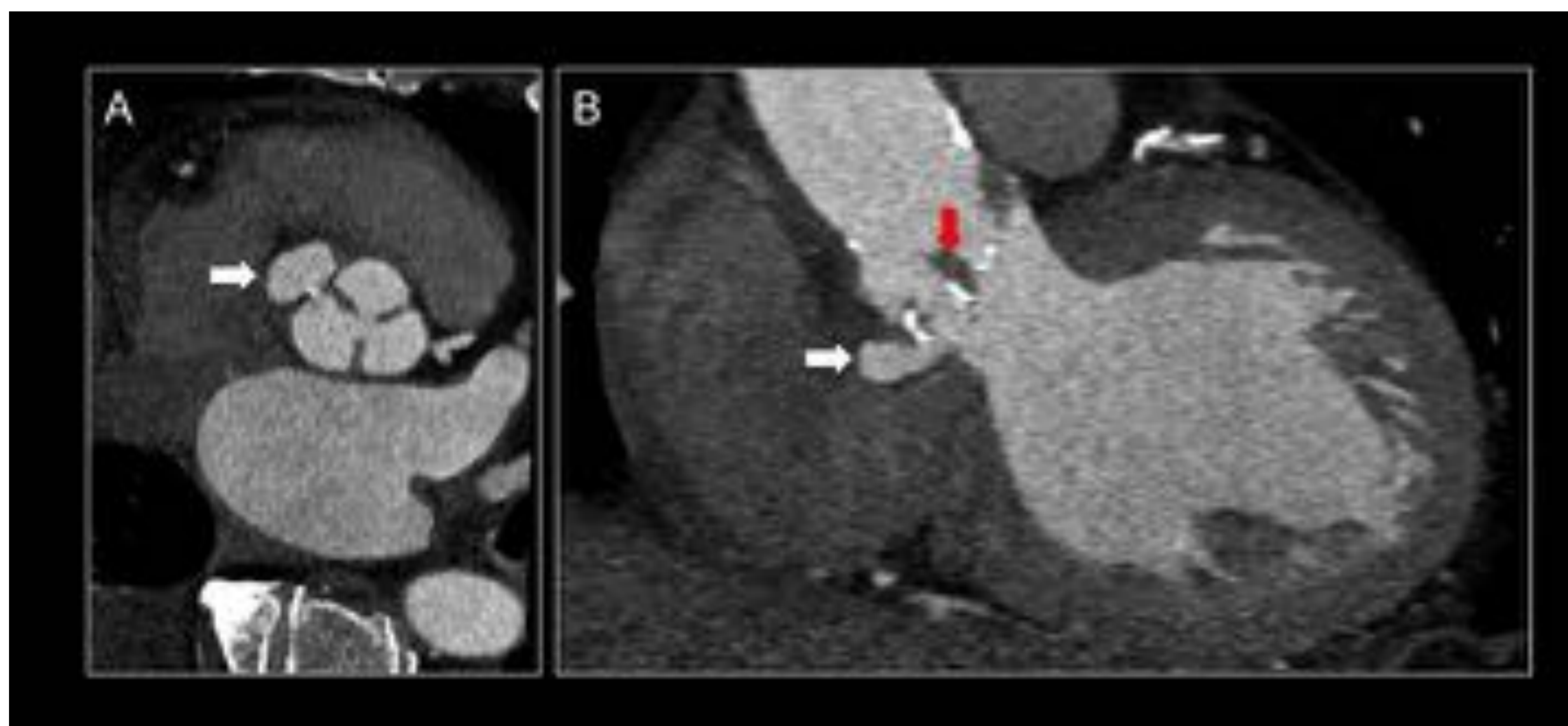


Fig 12. (A) Plano valvular, (B) MPR del TSVI. Válvula aórtica tricúspide con engrosamiento de los velos. Vegetación (flecha roja) y desestructuración del velo coronario derecho con rotura. Pseudoaneurisma subvalvular (flecha blanca). Hospital Universitario Central de Asturias.

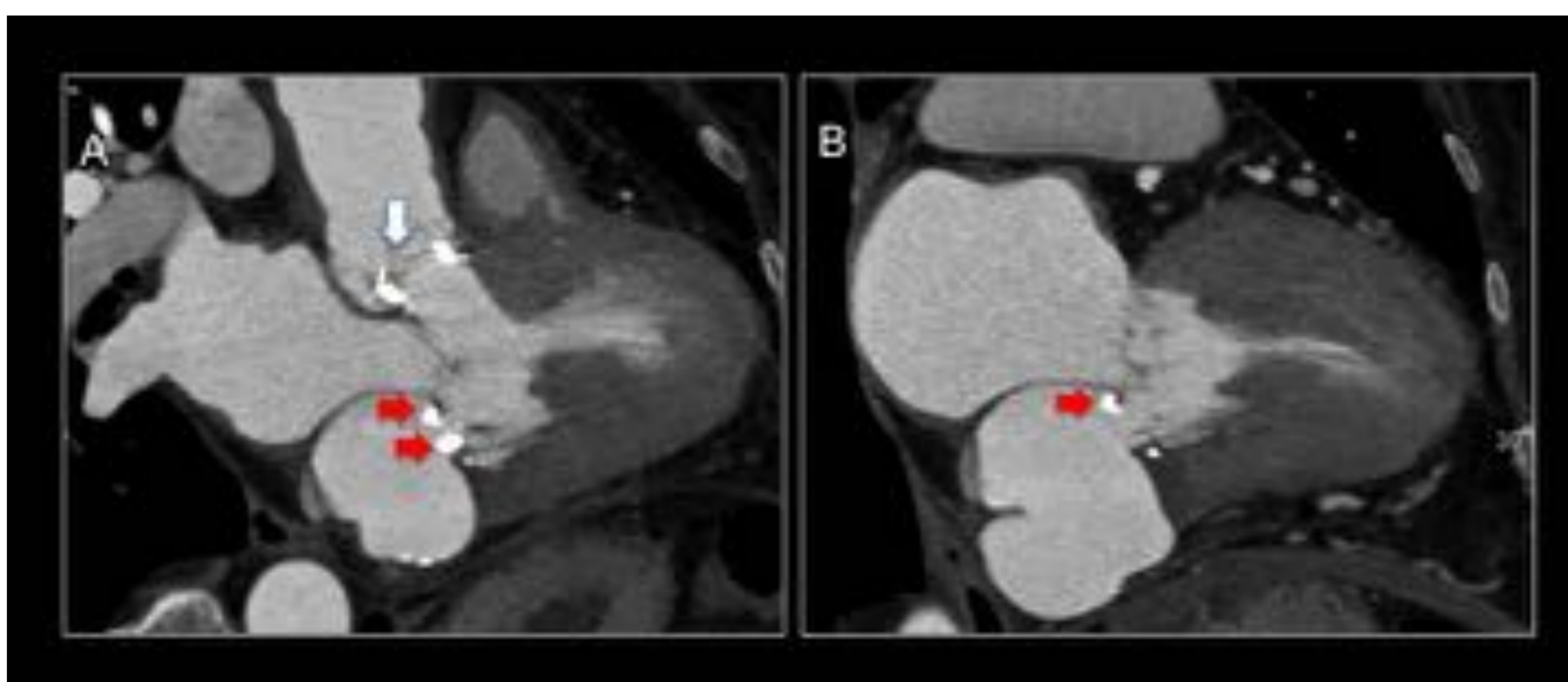


Fig 13. MPR 3 cámaras en diástole (A) y 2 cámaras en sístole (B). Endocarditis de válvula mitral con pseudoaneurisma ventricular por rotura del anillo valvular parcialmente calcificado (flecha roja). Prótesis aórtica biológica sin alteraciones (flecha blanca). Hospital Universitario Central de Asturias.

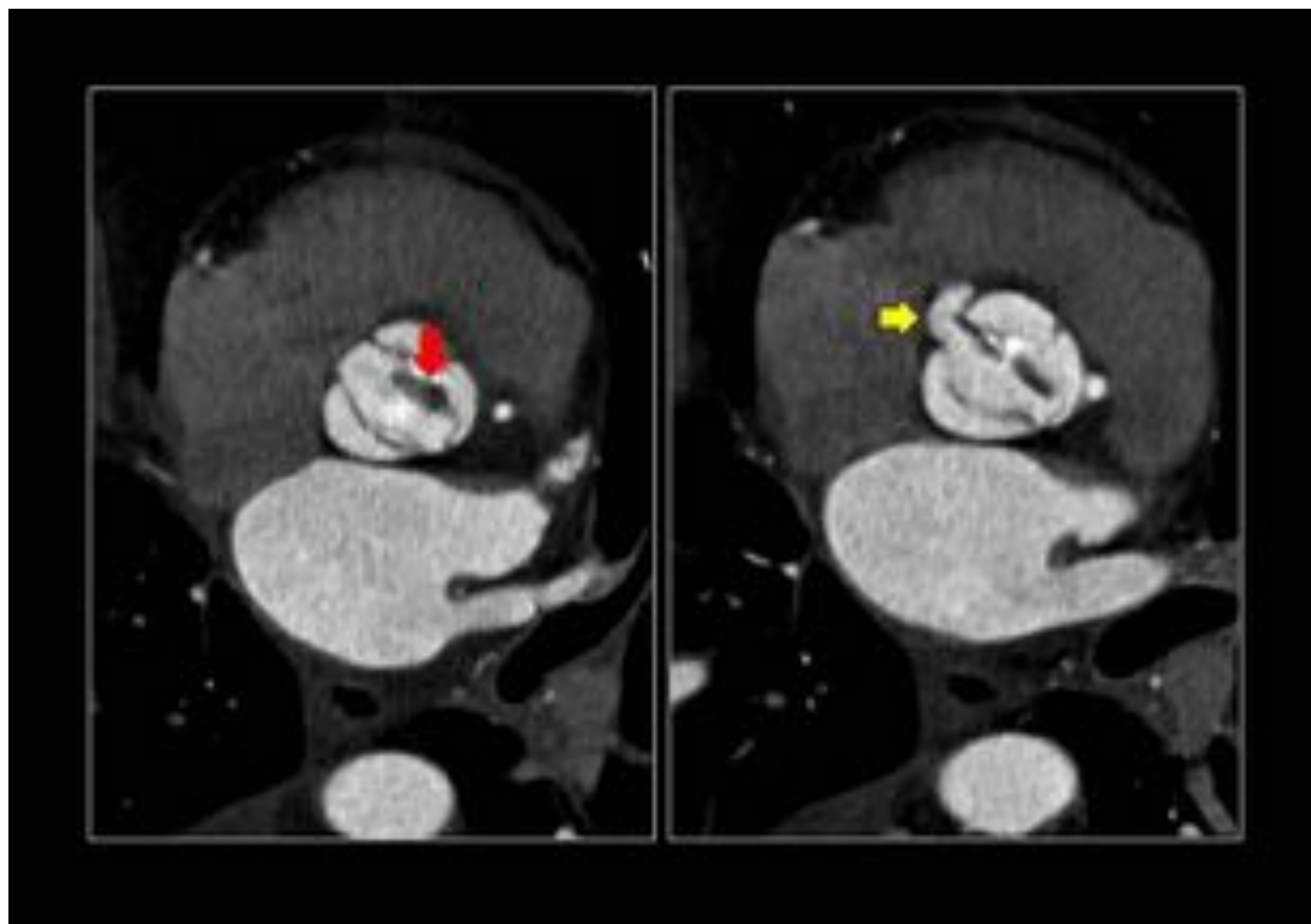


Fig 14. Válvula aórtica bicúspide con fusión de velos coronarios derecho e izquierdo. Verruga en velo fusionado (flecha roja). Pseudoaneurisma en el rafe entre los velos (flecha amarilla). Hospital Universitario Central de Asturias.

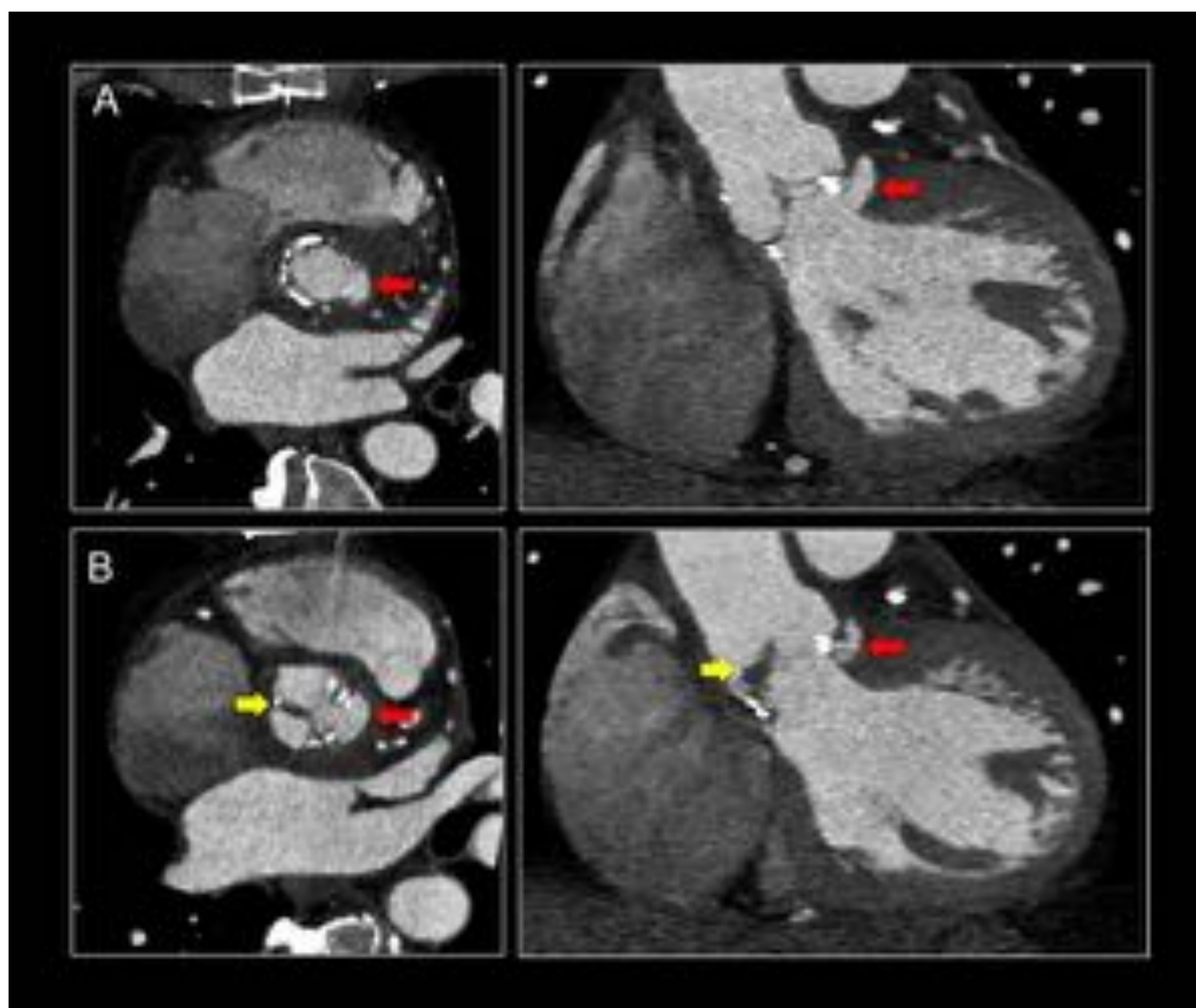


Fig 15. Plano valvular y MPR de TSVI en diástole (A) y sístole (B). Prótesis valvular aórtica biológica con engrosamiento del velo no coronario (flecha amarilla) y pseudoaneurisma subvalvular (flecha roja) por debajo de la inserción del velo coronario izquierdo. Hospital Universitario Central de Asturias.

B. Complicaciones extracardíacas

Las vegetaciones pueden fragmentarse y enviar émbolos sépticos por el sistema circulatorio ocasionando ictus isquémicos, complicaciones hemorrágicas cerebrales, infartos viscerales y formación de aneurismas micóticos, éstos últimos cada vez menos frecuentes gracias a los tratamientos antibióticos.

Otras complicaciones menos frecuentes son los abscesos esplénicos, osteomielitis, espondilodiscitis y mediastinitis.

○ Neurológicas

Los ictus isquémicos son secundarios a la oclusión de arterias cerebrales por émbolos sépticos, típicamente múltiples y en territorios frontera. Son frecuentes en endocarditis de cavidades izquierdas con afectación de la válvula mitral.

Las hemorragias intracraneales están asociadas a la rupturas de aneurismas micóticos o a la transformación hemorrágica de un ictus isquémico por émbolos sépticos.

Menos frecuente es la formación de abscesos cerebrales que aparecen como lesiones hipodensas intraaxiales que realzan en anillo tras la administración de contraste (Fig 16).

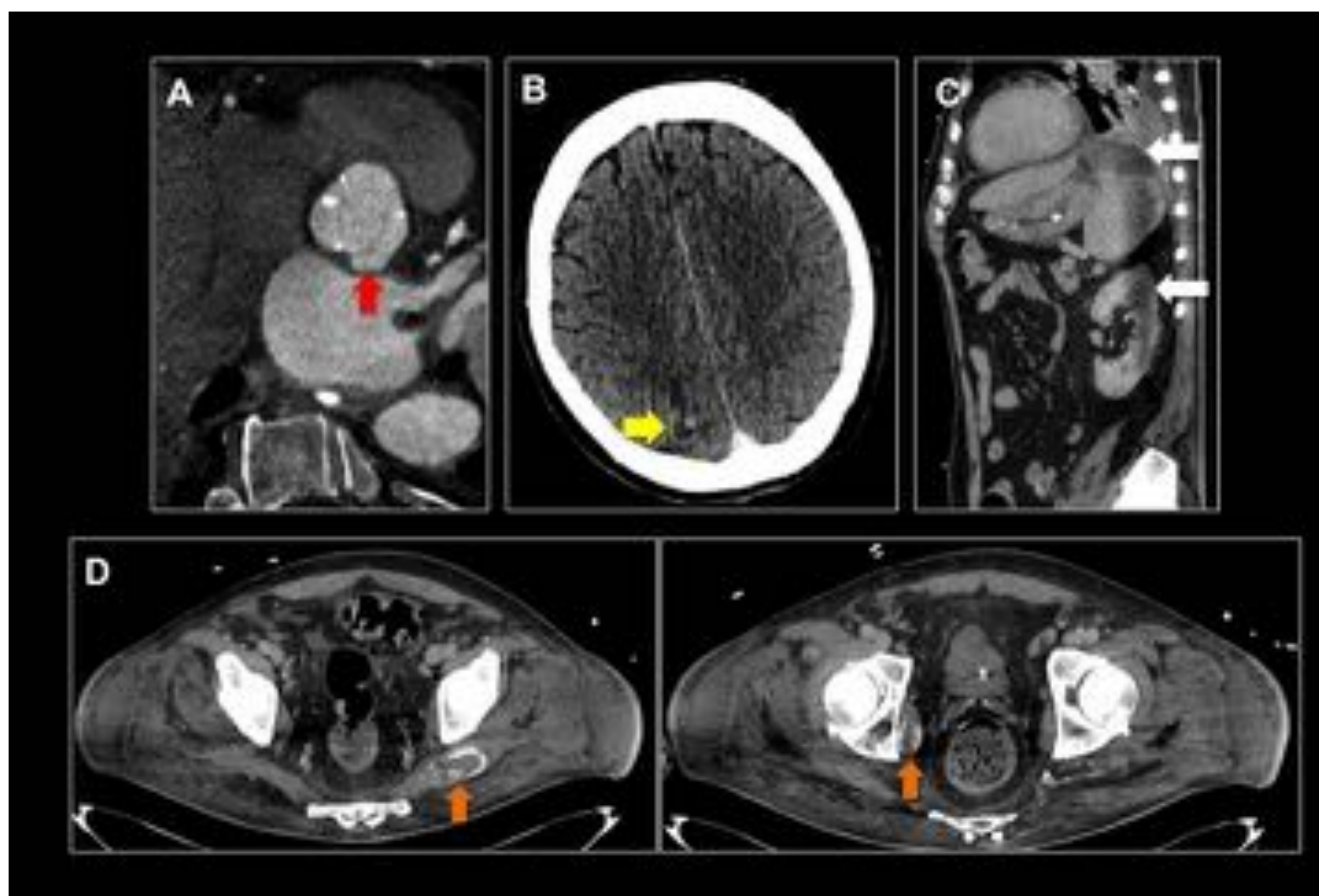


Fig 16. (A) Plano valvular, (B) Axial TC cráneo con CIV, (C) Sagital TC abdominopélvico CIV y (D) Axial TC abdominopélvico CIV. Endocarditis de válvula aórtica nativa. Pseudoaneurisma dependiente del seno coronario izquierdo (flecha roja). Absceso cerebral parietal derecho (flecha amarilla). Infartos renal y esplénico (flechas blancas). Infartos musculares en glúteo mediano izquierdo y obturador interno derecho (flechas naranjas).

Con vegetaciones mayores de 10 mm, la probabilidad de desarrollar aneurismas cerebrales micóticos aumenta. En más del 90% de los casos se afectan ramas distales de la arteria cerebral media (Fig 17). Los aneurismas micóticos son múltiples en el 29% de los casos. Asocian una mortalidad del 60% y si se rompen, la mortalidad asciende al 80%.

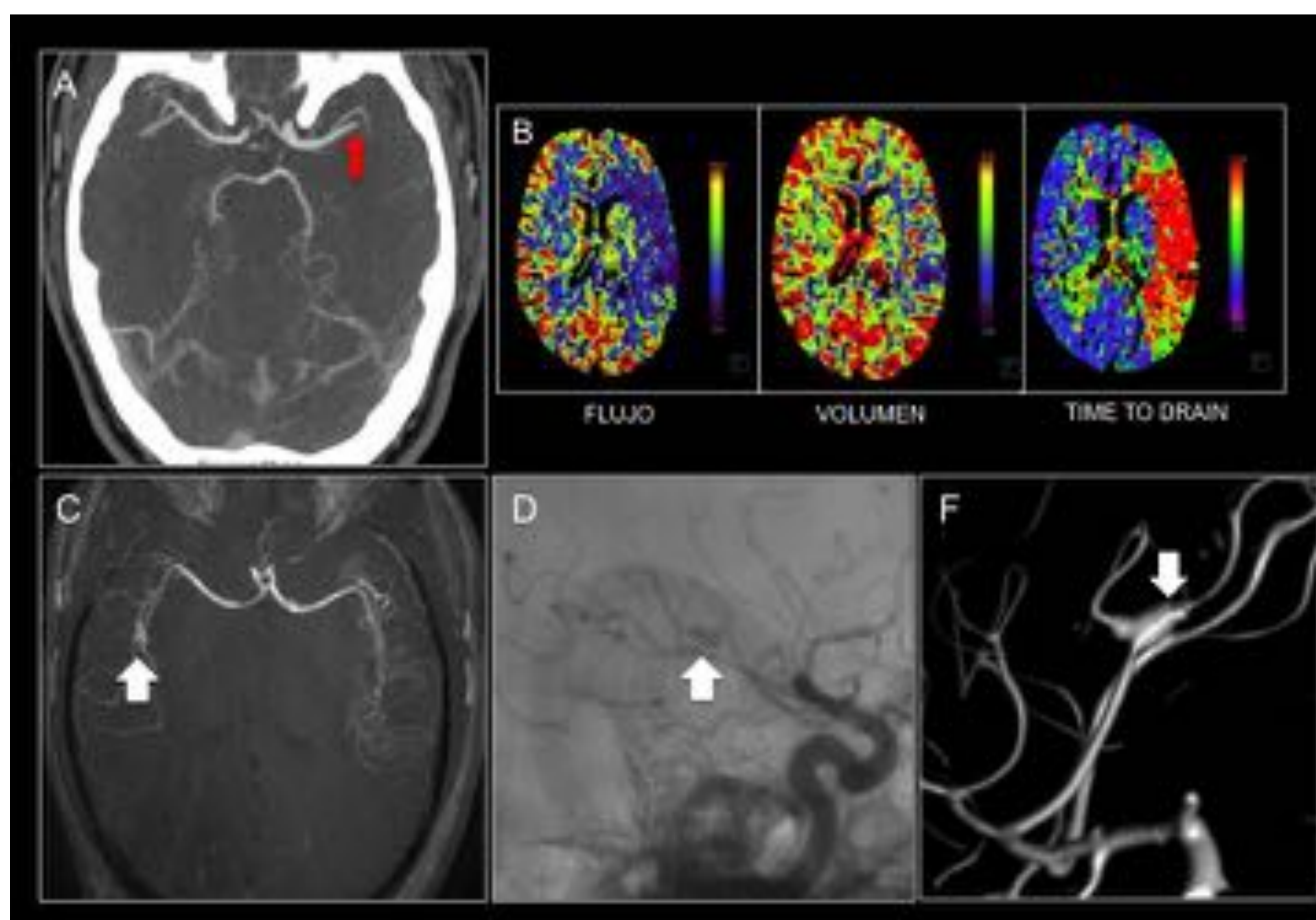


Fig 17. Paciente con endocarditis valvular aórtica. (A) AngioTC de polígono de Willis: Ictus isquémico con trombo en segmento M1 distal izquierdo (flecha roja). (B) TC de perfusión cerebral: disminución de flujo y del Time to Drain en el territorio superficial de la arteria cerebral media izquierda, con mismatch > 50%. (C) AngioRM cerebral de control, (D) arteriografía cerebral con reconstrucción 3D (E): pequeño aneurisma micótico en M2 dcha (flechas blancas). Hospital Universitario Central de Asturias.

○ Embolismos pulmonares

Los embolismos pulmonares ocurren en el 65-75% de los pacientes con endocarditis de cavidades derechas. En ocasiones asientan sobre cables de marcapasos. Pueden dar lugar a lesiones nodulares bilaterales que, a menudo, muestran paredes engrosadas y se cavitan.

También pueden ocasionar infartos pulmonares, que aparecen como lesiones de morfología triangular y con aumento de densidad con patrón “en miga de pan”, acompañados de defectos de repleción en arterias pulmonares segmentarias (Fig 18).



Fig 18. Endocarditis de la válvula pulmonar con engrosamiento de los velos valvulares y vegetaciones en los velos (flechas blancas). TEP subsegmentario con infarto pulmonar en segmento lateral del LID (flecha roja). Hospital Universitario Central de Asturias.

- Infartos viscerales

Se visualizan como lesiones hipodensas de morfología triangular y base en la periferia, localizados frecuentemente en riñón y bazo. Los infartos renales ocurren en el 66% de los casos y se manifiestan clínicamente con dolor en fosa renal y hematuria. Pueden progresar a abscesos.

Los infartos esplénicos ocurren en el 55% de las EI y especialmente en los casos donde el *Staphylococcus* es el agente patógeno. Raramente progresan a abscesos (Fig 19).

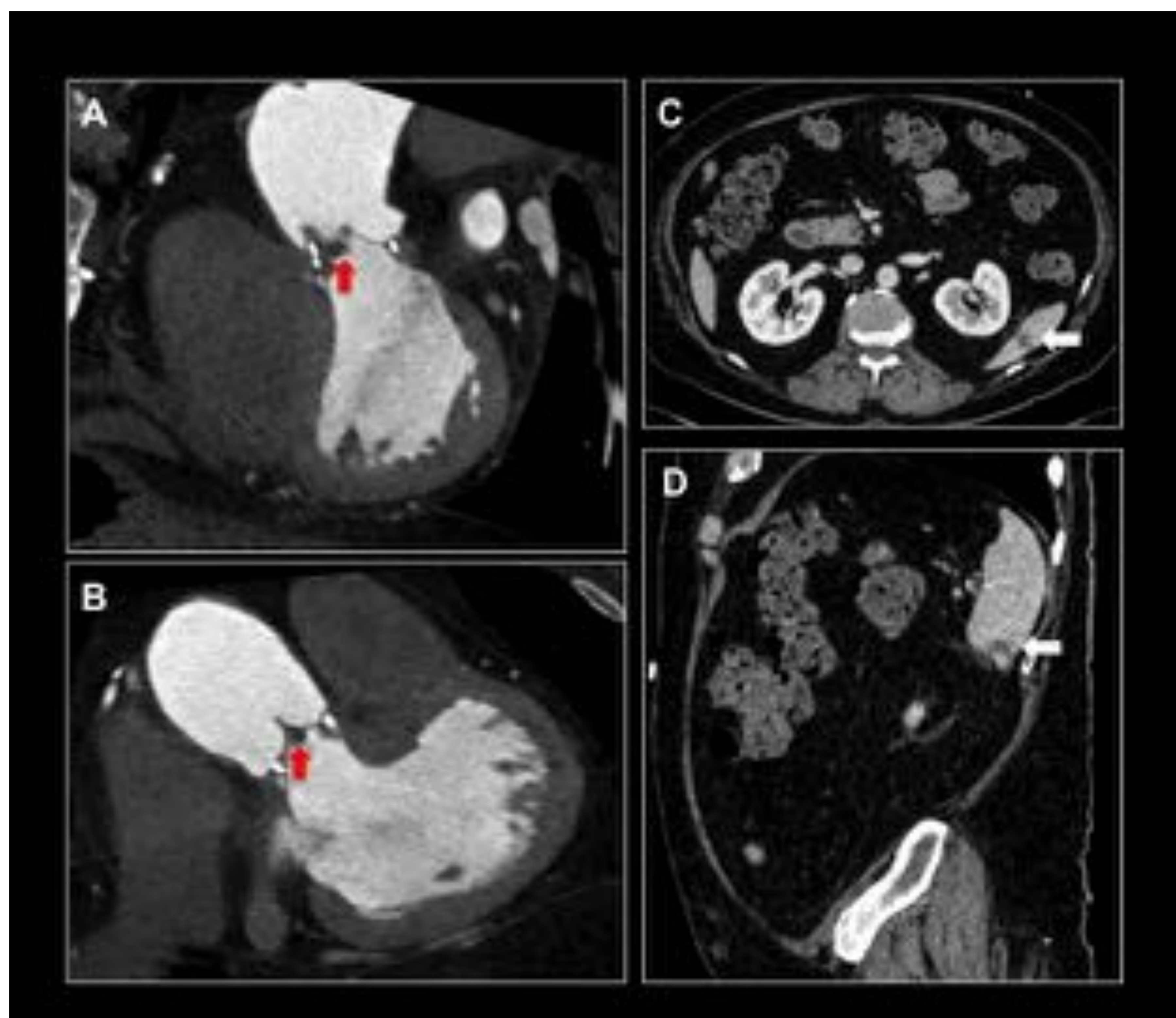


Fig 19. (A, B) MPR TSVI. (C) Axial y sagital (D) TC abdominopélvico CIV. Vegetación en prótesis valvular aórtica biológica (flecha roja) e infarto esplénico (flecha blanca). Hospital Universitario Central de Asturias.

- Isquemia mesentérica

Complicación infrecuente de la EI. Está asociada a una alta mortalidad, aproximadamente 70% (Fig 20).

- Aneurismas micóticos

Los aneurismas micóticos son dilataciones vasculares de morfología sacular. A menudo afectan a la aorta abdominal, arteria mesentérica superior y arteria esplénica.

- Émbolos en el sistema arterial periférico
 Pueden condicionar isquemias arteriales agudas con defectos de repleción en las arterias en la AngioTC (Fig 20).

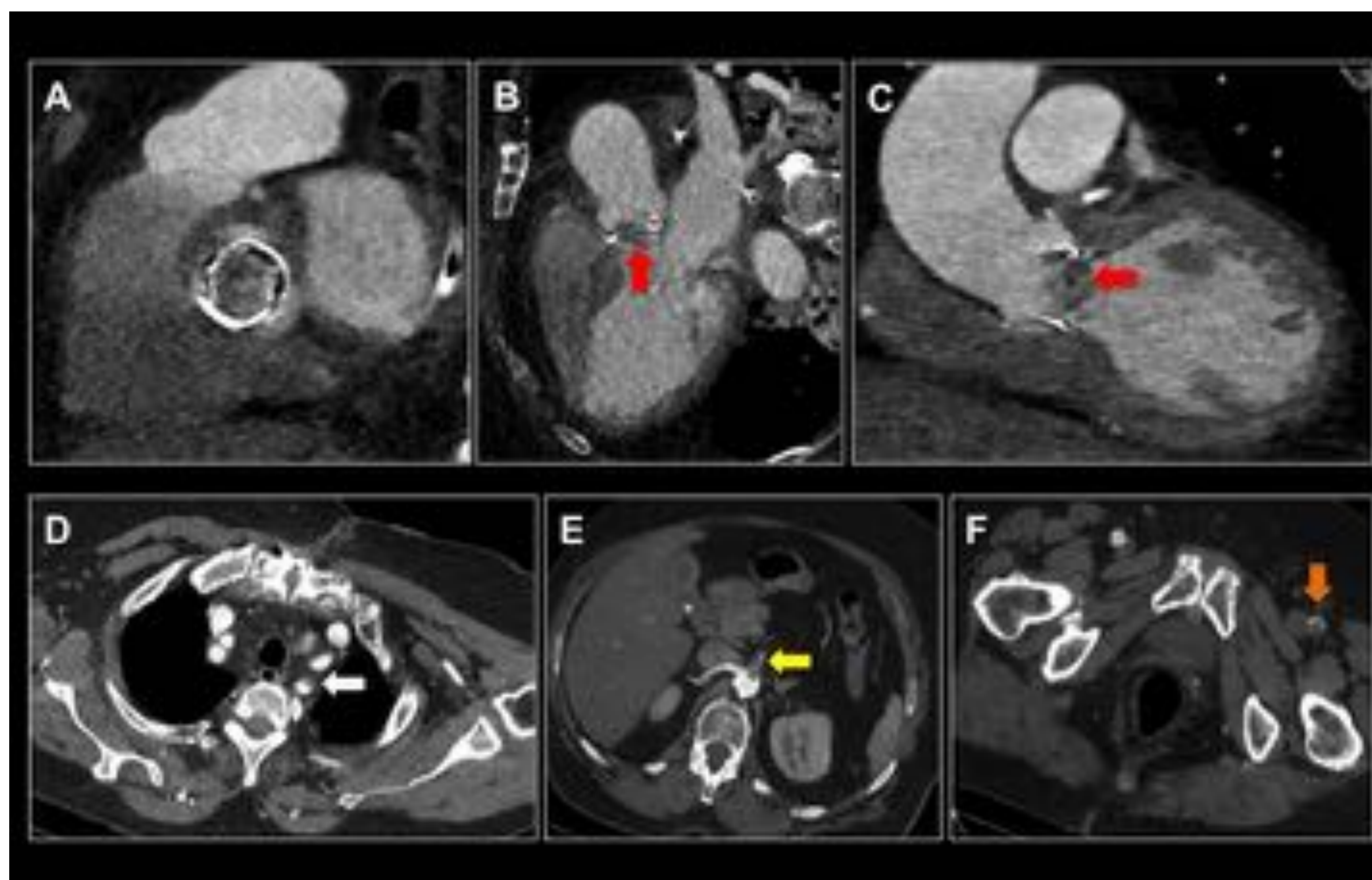


Fig 20. (A) Plano valvular aórtico, (B) MPR 3 cámaras y TSVI (C). (D) Axial TC tórax CIV, (E, F) Axial TC abdominopélvico CIV. Endocarditis de prótesis aórtica biológica con vegetaciones que ocupan la luz valvular (flecha roja). Trombosis en arteria subclavia izquierda (flecha blanca), arteria mesentérica superior (flecha amarilla) y arteria femoral común izquierda (flecha naranja). Hospital Universitario Central de Asturias.

- Espondilodiscitis

Aunque la técnica de elección para el diagnóstico de las espondilodiscitis es la resonancia magnética, en la TC podemos visualizar la afectación ósea y formación de masa de partes blandas en torno al espacio discal afectado (Fig 21).



Fig 21. (A) Plano valvular y MPR 3 cámaras. (B) Sagital TC abdominopélvico CIV. Endocarditis de válvula nativa tricuspídea. Pseudoaneurisma de seno coronario izquierdo (flecha rojas). Espondilodiscitis L5-S1 (flechas amarillas). Hospital Universitario Central de Asturias.

- Osteomielitis y artritis sépticas

Ocurren en el 4% de los casos y más frecuentemente en adictos a drogas por vía parenteral. Se suelen afectar grandes articulaciones como la cadera, rodilla, tobillo, hombro y sacroilíacas (Fig 22).

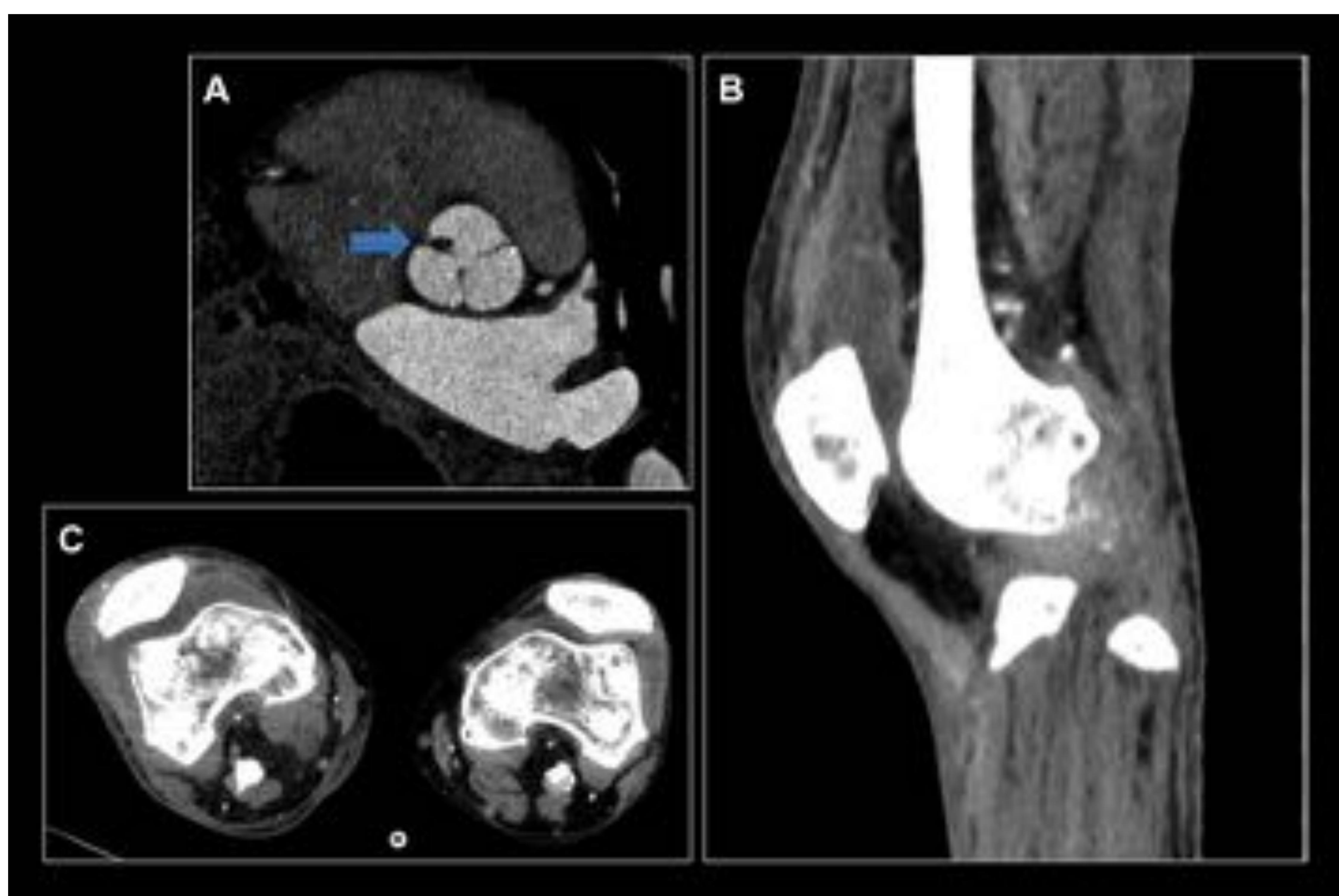


Fig 22. (A) Plano valvular. (B) Sagital TC rodilla derecha CIV. (C) Axial TC ambas rodillas CIV. Endocarditis de válvula aórtica con vegetación en velo coronariano derecho (flecha azul). Artritis séptica de rodilla derecha como complicación extracardíaca. Hospital Universitario Central de Asturias.

CONCLUSIONES

- El diagnóstico de la endocarditis se realiza fundamentalmente con ecocardiografía. La TCMD y el PET-TC son técnicas que complementan a la ecocardiografía y con uso cada vez más extendido.
- La TCMD con sincronismo ECG tiene un papel muy importante en la detección de complicaciones cardíacas y sistémicas.

BIBLIOGRAFIA

- Grupo de Trabajo de Endocarditis Infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología. Guía de práctica clínica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. Versión resumida. Rev Esp Cardiol 2004;57(10):952-62
- Heuer A, González L, Gutiérrez F, Bigalli D, Blanco R. Endocarditis infecciosa complicada. Insuficiencia mitral, oclusión arterial de miembro inferior, absceso esplénico. Rev Urug Cardiol 2005;20:98-101
- Colen T.W., Gunn M., Cook E., Dubinsky T. Radiologic manifestations of extra-cardiac complications of infective endocarditis. Eur Radiol 2008;18:2433-2445
- Bennett C.J., Maleszewski J.J., Araoz P.A. CT and MR imaging of the aortic valve: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2012;32:1399-1420
- Entrikin D.W., Gupta P., Kon N.D., Carr J.J. Imaging of infective endocarditis with cardiac CT angiography. Journal of Cardiovascular Computed Tomography 2012;6:399-405
- 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. Circulation 2015;132:1113-1126

- Murillo H, Restrepo CS, Marmol-Velez JA, Vargas D, Ocazonez D, Martinez-Jimenez S, Reddick RL, Baxi AJ. Infectious diseases of the heart: pathophysiology, clinical and imaging overview. Radiographics 2016;36:963-983
- Lindsey M.E., Holley C.T., Ramaswamy A., Kelly R.F. Infective endocarditis, embolic stroke and splenic abscess: a case report. Journal of Surgical Case Reports 2017;8,1-3