

## Tomografía Computada por Emisión de Positrones en las Enfermedades Cardiovasculares Inflammatorias

Renata Christian Martins Felix<sup>1,2,3</sup>, Clécio Maria Gouvea<sup>1</sup>, Michel Pontes Carneiro<sup>2</sup>, Claudio Tinoco Mesquita<sup>3</sup>

Instituto Nacional de Cardiologia<sup>1</sup>, Instituto Nacional de Câncer<sup>2</sup>, Rio de Janeiro, RJ – Brasil; Universidade Federal Fluminense<sup>3</sup>, Niterói, RJ, Brasil

### Introducción

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una tecnología del campo de la Medicina Nuclear, concebida a fines de la década del 50 con el objetivo de mapear la función cerebral. El desarrollado de la técnica y la producción de nuevos radiofármacos emisores de positrones posibilitaron su empleo incipiente en la práctica clínica a partir de los años 1980-1990<sup>1</sup>. Últimamente, los equipamientos consisten en un sistema que integra la PET y la tomografía computada (CT), trayendo ventajas de mejora de la calidad de la imagen y correlación anatómica de los hallazgos metabólicos<sup>2</sup>. Su aplicabilidad se ha ampliado en todo el mundo en los últimos años.

Fluordesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) es el radiofármaco más utilizado para la realización de exámenes de PET, en razón de la vida media física relativamente larga (110 minutos) en relación a materiales emisores de positrones, mientras algunos otros tienen vida media de poquísimos minutos o hasta segundos; y también por presentar un papel biológico bien definido en el metabolismo glucolítico<sup>1</sup>.

Warburg observó en la década del 30 que células tumorales utilizan preferentemente glucosa como sustrato energético, abriendo camino para que posteriormente nuevas investigaciones demostrasen el potencial del <sup>18</sup>F-FDG como marcador metabólico de actividad tumoral, inclusive con diferencia de captación de acuerdo con el grado de malignidad del tumor<sup>1</sup>.

<sup>18</sup>F-FDG es un derivado de la glucosa ligado al flúor radioactivo que, después de administración intravenosa, es transportado por la membrana celular a través de receptores transportadores de glucosa (GLUT). Existen aproximadamente 13 subtipos de GLUT, pero apenas algunos se destacan, como el GLUT 1, que presenta aumento de su expresión en las células tumorales. En el medio intracelular, el <sup>18</sup>F-FDG es metabolizado por una hexoquinasa, así como la glucosa, la <sup>18</sup>F-FDG-6-fosfatasa, que no continúa en la vía metabólica en razón de la presencia del flúor en su molécula. La membrana celular es impermeable a <sup>18</sup>F-FDG-6-fosfatasa, haciendo que haya

depósito de ese metabolito en las células metabólicamente activas, permitiendo la realización de las imágenes<sup>3</sup>.

La tecnología de la imagen de la PET permite cuantificar la concentración del <sup>18</sup>F-FDG en los tejidos. El parámetro más comúnmente utilizado es el SUV (Standard Uptake Value), sigla en inglés, que puede ser traducida como Valor de Captación Estandarizado. El SUV corresponde a la medida de la concentración del <sup>18</sup>F-FDG realizada por el equipo en un determinado tejido dividido por la dosis inyectada del material, ajustada para el peso. Esa medida ha demostrado implicaciones diagnósticas y pronósticas<sup>4</sup>.

Actualmente, la principal aplicación de la PET-CT es en el campo de la oncología, siendo utilizada para diferenciación entre lesiones benignas y malignas, para estadificación y evaluación de respuesta terapéutica de diversos tumores. El método también ha sido aplicado en el diagnóstico diferencial entre demencias y depresión, en la neuropsiquiatría; en el diagnóstico, ubicación y control de procesos inflamatorios e infecciosos, reflejando el aumento de la demanda energética de las células inflamatorias; y en la cardiología tienen el uso establecido para investigación de viabilidad miocárdica<sup>2</sup>.

Muchos artículos están siendo publicados demostrando el papel de esa tecnología en la evaluación de las enfermedades inflamatorias e infecciosas del sistema cardiovascular<sup>5</sup>.

El objetivo de este artículo es promover una revisión de la literatura acerca de ese tema para identificar en que situaciones clínicas hay evidencias de la utilidad de la PET-CT en la evaluación diagnóstica y terapéutica.

### Metodología

Fue realizada revisión de la literatura de artículos publicados a través de las siguientes bases de datos: PubMed y Medline.

Los términos utilizados fueron: FDG, *fluorodeoxyglucose*, *Positron Emission Tomography*, *PET/CT (AND) cardiovascular inflammation*, *cardiac sarcoidosis*, *endocarditis*, *pericarditis* y *myocarditis*.

Por medio de la evaluación de los resúmenes fueron excluidos artículos que no trataban sobre el tema.

### Resultados

La investigación con la combinación de todos los términos arriba relacionados retornó 1.676 artículos, en consulta realizada hasta 30 de junio de 2014. Después de exclusión de artículos en duplicidad, fueron seleccionados 294 artículos de acuerdo con el análisis

### Palabras clave

Enfermedades Cardiovasculares/etiología; Enfermedades Cardiovasculares/complicaciones; Inflamación; Tomografía por Emisión de Positrones.

Correspondencia: Instituto Nacional de Cardiologia •

Rua das Laranjeiras, 374, 22240-006, Laranjeiras, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: renatafelix@cardiol.br/renata.felix@inc.saude.gov.br

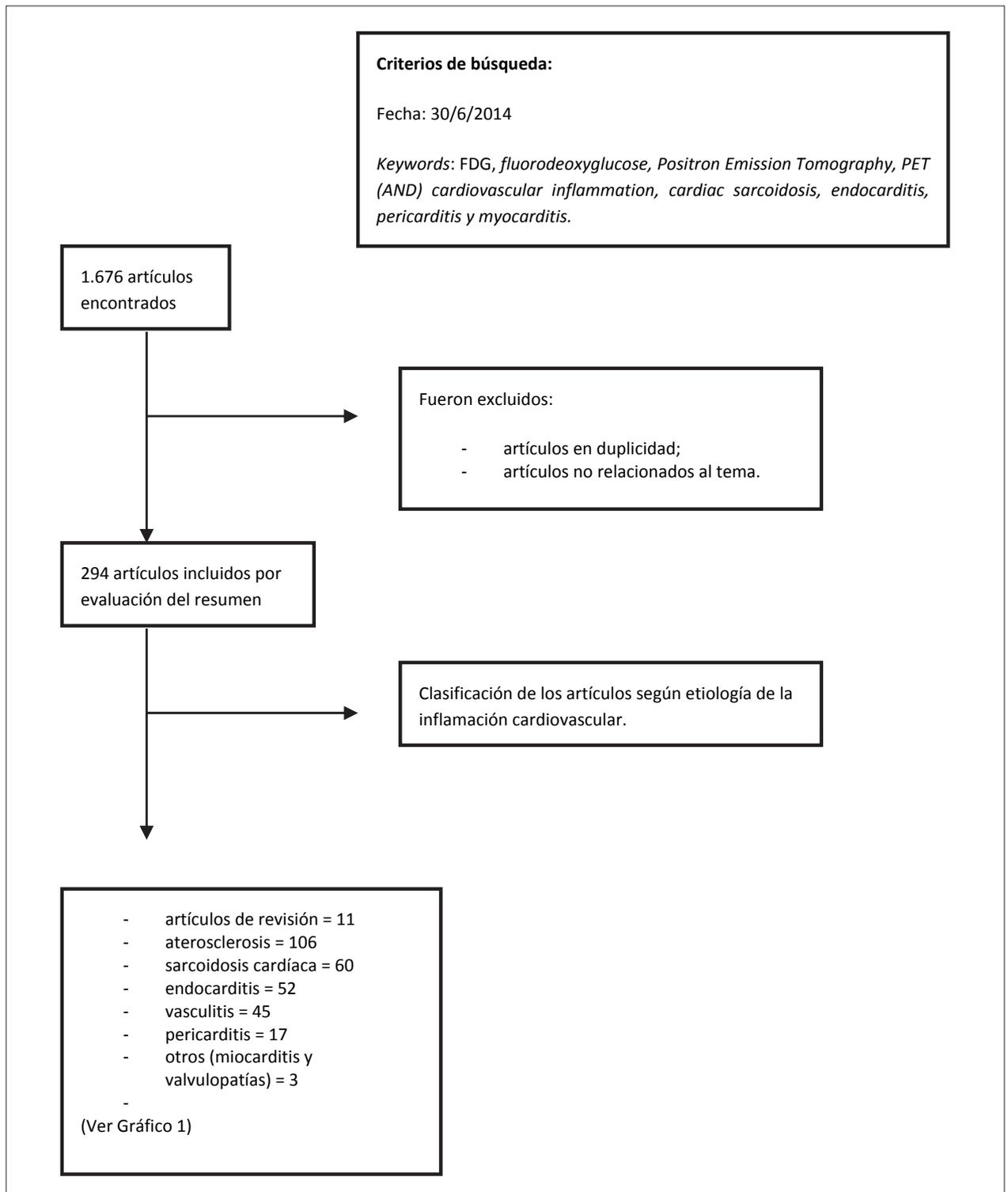
Artículo recibido el 22/8/2014; revisado el 25/8/2014; aprobado el 1/9/2014.

visual de correlación con el tema estudiado, entre los años 1999 y 2014.

Aproximadamente 65% de los artículos fueron publicados entre los años 2011 y 2014, demostrando la contemporaneidad del asunto.

Fueron identificados 11 artículos de revisión. Pocos abordan el tema de forma amplia, observándose que algunas publicaciones se detienen en la aterosclerosis, y otros, sólo en enfermedades inflamatorias de otras etiologías<sup>5,6</sup>.

Flujograma de ejecución de la investigación:



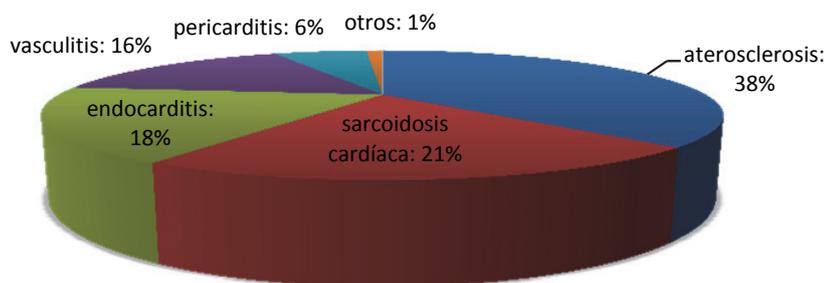


Gráfico 1 – Distribución de los artículos según etiología de la inflamación cardiovascular. (Otros: representa miocarditis y valvulopatías.)

Por ser los asuntos más comunes, analizaremos a partir de ahora algunas evidencias acerca del papel de la PET-CT en la aterosclerosis, en la sarcoidosis cardíaca, en la endocarditis y en las vasculitis. También citaremos de forma breve otros procesos inflamatorios.

### Papel de la PET-CT en la evaluación de la aterosclerosis

Aterosclerosis es un proceso inflamatorio sistémico asociado a la formación de placas lipídicas en la pared de los vasos. La placa aterosclerótica generalmente evoluciona por décadas, comprendiendo lesiones no obstructivas, obstructivas estables y placas vulnerables (o inestables). Estas últimas son susceptibles de ruptura y trombosis arterial aguda, las que son responsables por eventos cardiovasculares, como infarto agudo de miocardio y accidente cerebro vascular<sup>7</sup>.

La placa vulnerable se caracteriza por la presencia de una fina capa fibrótica y un centro rico en lípidos o necrótico. Modalidades de imagen como tomografía computada y resonancia magnética pueden estimar la densidad de los tejidos y demostrar tales componentes; mientras tanto, la identificación de placas que están en la inminencia de inducir eventos agudos constituye un desafío<sup>7</sup>.

PET con <sup>18</sup>F-FDG ha sido evaluado como un método de imagen capaz de desempeñar el papel de marcador molecular de la placa vulnerable por su capacidad de señalar procesos inflamatorios en actividad<sup>8</sup>.

El primer estudio utilizando fluorodesoxiglucosa para identificar la inflamación en placas culpables de evento cardiovascular agudo fue publicado en 2002<sup>9</sup>. Fue demostrada captación de <sup>18</sup>F-FDG en la placa culpable en todos los pacientes con ataque isquémico transitorio reciente y obstrucción de carótida de, como mínimo, 70%. A pesar del pequeño número de individuos, esa fue la primera evidencia directa del proceso inflamatorio aterosclerótico en arterias culpables.

Posteriormente, Tawakol et al.<sup>10</sup> demostraron que es posible correlacionar el grado de captación de <sup>18</sup>F-FDG vascular con el grado del proceso inflamatorio, por el análisis histopatológico de placas ateroscleróticas removidas durante la realización de endarterectomía de carótida, identificando diferencias en el contenido de macrófagos, que están asociados al proceso inflamatorio aterosclerótico<sup>7</sup>.

Una de las aplicaciones más interesantes del <sup>18</sup>F-FDG en la aterosclerosis es la evaluación de la respuesta terapéutica. Tahara et al.<sup>11</sup> demostraron reducción significativa en la intensidad de captación en la carótida después de tres meses de tratamiento con sinvastatina en comparación con el tratamiento dietético, demostrando el efecto antiinflamatorio de la droga asociado a la reducción del colesterol LDL y elevación del colesterol HDL.

Es posible no sólo asociar los factores de riesgo cardiovascular con la captación vascular de <sup>18</sup>F-FDG<sup>12</sup>, sino también prever desenlaces clínicos, según es demostrado en estudio con 513 pacientes oncológicos con factores de riesgo para enfermedad aterosclerótica que realizaron PET-CT con <sup>18</sup>F-FDG y fueron evaluados respecto a la presencia de inflamación en la aorta ascendente<sup>13</sup>. Después de control medio de cuatro años, se observó número superior de eventos cardiovasculares en aquellos con mayor captación del radiotrazador, aun después de ajuste para edad y factores clínicos, demostrando el impacto pronóstico del método.

### Evaluación de la aterosclerosis coronaria

El análisis de las arterias coronarias por la PET-CT es especialmente desafiadora por dos motivos principales: la captación fisiológica del radiotrazador por el miocardio<sup>14</sup>, que vuelve difícil la adecuada identificación de las coronarias y de procesos patológicos del miocardio; y el pequeño tamaño de los vasos coronarios, que están en el límite de la resolución espacial del equipo y sólo tienen buena visualización cuando presentan fuerte intensidad de captación<sup>15</sup>.

Muchos grupos se han dedicado al asunto y parece que una satisfactoria supresión de la captación miocárdica posibilita la evaluación de las coronarias epicárdicas proximales, volviendo la cuestión de la resolución espacial menos significativa. Las estrategias emprendidas para ese objetivo emplean el principio de la desviación metabólica del miocardio para utilización de ácidos grasos en vez de glucosa<sup>15</sup> con éxito satisfactorio<sup>16,17</sup>.

Rogers et al., compararon pacientes que realizaron angioplastia con implante de *stent* en cuadro de Síndrome Coronario Agudo (SCA) con los que fueron sometidos al procedimiento de forma electiva. Se demostró captación intensa de <sup>18</sup>F-FDG en los segmentos coronarios que recibieron

stent en SCA en contraste con aquellos que no estaban en proceso agudo. Además de la captación en la "arteria culpable", los pacientes con SCA presentaron mayor captación en la aorta ascendente y en el tronco de la coronaria izquierda, resaltando el aspecto sistémico de la enfermedad<sup>18</sup>. Este estudio corroboró el papel del <sup>18</sup>F-FDG como marcador de actividad inflamatoria en la enfermedad aterosclerótica coronaria.

Además del <sup>18</sup>F-FDG, el <sup>18</sup>F-NaF (fluoruro) ha sido estudiado como marcador de aterosclerosis coronaria y de otros vasos<sup>19</sup>. Su principal aplicación es en la evaluación del esqueleto debido al depósito en la superficie de cristales de hidroxapatita que componen la matriz ósea. Éste es capaz de identificar áreas de calcificación activa<sup>20</sup>. Parece que la captación de fluoruro en los vasos está asociada al proceso de remodelado activo de la placa, identificando su mayor susceptibilidad<sup>19</sup>. Más estudios son necesarios para determinar su papel en ese escenario.

Con el propósito de establecer el valor de los métodos de imagen en la identificación y manejo de pacientes con placa vulnerable, está en curso el estudio *BioImage - High Risk Plaque Initiative*, prospectivo, que pretende incluir 6.500 voluntarios, que serán sometidos a ultrasonido vascular, resonancia magnética, tomografía computada y PET-CT, con control de tres años<sup>21</sup>. Los resultados podrán aportar informaciones que nos auxiliarán en la evaluación del riesgo cardiovascular.

#### **Papel de la PET-CT en la sarcoidosis cardíaca**

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica, de causa desconocida, caracterizada por la presencia de granuloma no caseoso<sup>22</sup>. El involucramiento cardíaco puede ser frecuente, llegando al 76% de los pacientes, como ya fue observado en estudio de autopsia. Mientras tanto, ocurre importante subdiagnóstico en vida. La afectación del miocardio puede ser responsable por la mitad de los casos fatales<sup>23</sup>.

El diagnóstico de la enfermedad es siempre confirmado por la biopsia de un órgano supuestamente envuelto. Entre tanto, como la enfermedad cursa con remisiones y recidivas, es importante identificar si el proceso inflamatorio está en actividad, pues eso determina el manejo clínico, que tiene como su principal pilar la corticoterapia<sup>22</sup>.

El primer relato de utilización de <sup>18</sup>F-FDG para evaluación de sarcoidosis cardíaca fue publicado en 2003<sup>24</sup>. Los criterios de interpretación de las imágenes han variado desde el análisis visual hasta la aplicación del SUV y de índices de la captación de la <sup>18</sup>F-FDG. El análisis visual identifica como enfermedad en actividad estándares en los que hay captación heterogénea del radiotrazador por el miocardio con áreas focales de mayor intensidad, lo que ha demostrado una sensibilidad muy alta, pero una especificidad variable<sup>24</sup>. La semicuantificación, por el SUV en los segmentos miocárdicos o por índices que comparan el SUV del corazón con el de la sangre, tienen sensibilidad elevada y mejor especificidad<sup>25,26</sup>.

Revisión sistemática reciente<sup>27</sup> demostró sensibilidad de 89% y especificidad de 78% para el diagnóstico de sarcoidosis cardíaca por el <sup>18</sup>F-FDG, utilizando como estándar de referencia los criterios del Ministerio de Salud japonés, que son aplicados universalmente.

La comparación con otros métodos de imagen sugiere que el <sup>18</sup>F-FDG tiene sensibilidad superior al citrato de <sup>67</sup>Galio<sup>24,28</sup>, radiotrazador empleado para investigación de procesos inflamatorios. Otra ventaja es la mejor resolución espacial de las imágenes de PET y menor exposición a la radiación<sup>28</sup>.

Respecto a la Resonancia Magnética (RM), el <sup>18</sup>F-FDG ha demostrado sensibilidad superior; mientras tanto, con especificidad menor. Parece que ambos métodos pueden ser utilizados de forma complementaria, pues la PET/CT puede detectar lesiones en actividad inflamatoria mientras la RM puede demostrar áreas de fibrosis y estimar la función cardíaca. Una de las ventajas de la Medicina Nuclear sobre la RM es la posibilidad de su aplicación en pacientes con dispositivos cardíacos implantables<sup>29</sup>.

Mc Ardle et al. demostraron en 2013<sup>30</sup> que puede haber asociación entre el resultado del estudio con <sup>18</sup>F-FDG y la presentación clínica de la sarcoidosis cardíaca. Ellos evidenciaron que pacientes con taquicardia ventricular presentan cuantificación por el SUV con valores más elevados que los que tienen bloqueo atrioventricular. Entre estos últimos, se observa mayor proporción de captación en el septo basal. Ese estudio sugiere que el grado de captación del radiotrazador y su ubicación pueden auxiliar en la comprensión del cuadro clínico del paciente y en su manejo terapéutico. Blankstein et al.<sup>31</sup> demostraron en 118 pacientes que aquellos con defectos de perfusión y captación focal de <sup>18</sup>F-FDG en la misma topografía presentan mayor riesgo de taquicardia ventricular y muerte súbita, demostrando el papel de la PET-CT en la evaluación pronóstica en la sarcoidosis cardíaca.

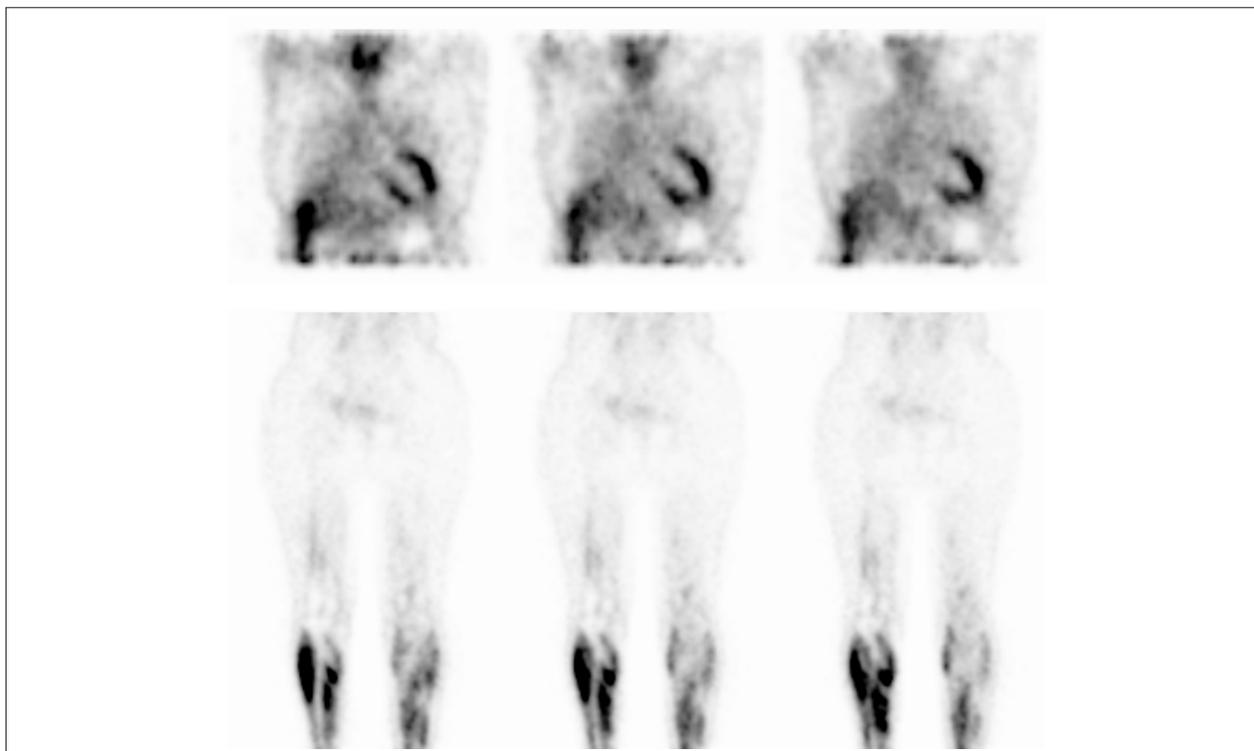
Existen evidencias de que el <sup>18</sup>F-FDG es útil en la evaluación de la respuesta terapéutica<sup>32</sup>, observándose reducción de la captación del radiotrazador después de corticoterapia asociada a elevación en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La Figura 1 demuestra las imágenes de PET con <sup>18</sup>F-FDG en paciente con diagnóstico previo de sarcoidosis cardíaca que presentó empeoramiento de la función cardíaca, levantando la sospecha de reactivación de la enfermedad. La captación heterogénea del radiotrazador en el ventrículo izquierdo, aun después de protocolo de supresión de la captación fisiológica, confirmó la hipótesis clínica. Presentaba también dolor en los miembros inferiores. Se observa captación anómala del radiotrazador en la musculatura de las piernas sugiriendo proceso inflamatorio también en esa topografía.

Las indicaciones para utilización de la PET-CT con <sup>18</sup>F-FDG en el escenario de la sarcoidosis<sup>33</sup>, según lo adoptado por el Instituto de Cardiología de la Universidad de Ottawa, en el Canadá, son descriptas en el Cuadro 1.

#### **Papel de la PET-CT en la endocarditis infecciosa e infecciones de dispositivos intracardíacos**

El diagnóstico de endocarditis infecciosa permanece desafiador a pesar del aparato diagnóstico disponible. El hemocultivo positivo y la presencia de vegetación al ecocardiograma son los pilares que confirman la sospecha clínica. Mientras tanto, no siempre esa combinación es fácilmente demostrada. Por su elevada morbilidad y mortalidad, identificar endocarditis infecciosa es imperioso para el adecuado tratamiento<sup>34</sup>.



**Figura 1** – Examen con  $^{18}\text{F}$ -FDG en paciente con diagnóstico de sarcoidosis cardíaca y reactivación de la enfermedad.

### Cuadro 1 – Situaciones clínicas en que se debe considerar el uso de $^{18}\text{F}$ -FDG

Paciente < 55 años, presentando BAV de 2° o 3° grado, de etiología desconocida.

TV monomórfica no explicada, en la ausencia de enfermedad aterosclerótica coronaria y de otras enfermedades miocárdicas conocidas.

Paciente con sarcoidosis extracardíaca, con ECG, ecocardiograma o Holter anormales, con sospecha de sarcoidosis cardíaca; para guiar la biopsia.

Paciente con sarcoidosis cardíaca establecida, para evaluar la respuesta terapéutica.

BAV = bloqueo atrioventricular; TV: taquicardia ventricular; ECG: electrocardiograma. Adaptado de Mc Ardle et al.<sup>33</sup>.

Así, nuevos elementos diagnósticos han sido propuestos en adición a los tradicionales Criterios de Duke<sup>34</sup>. Entre ellos, la sugestión de inclusión de la imagen de PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG<sup>35</sup>.

En 2004, Yen et al.<sup>36</sup> demostraron la captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en seis pacientes que presentaban diagnóstico de endocarditis por los Criterios de Duke, en los mismos sitios demostrados por el ecocardiograma.

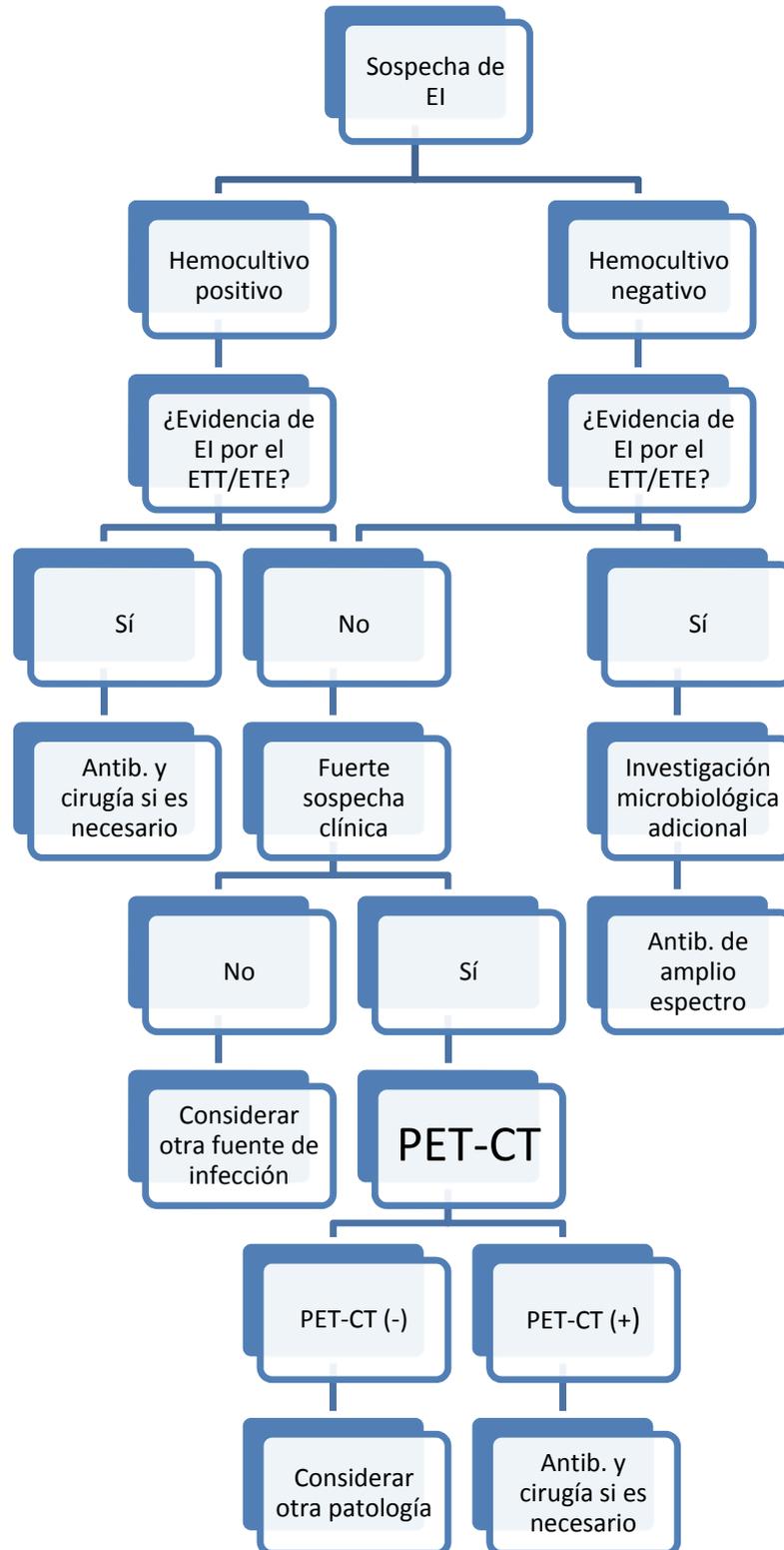
Desde entonces, series de casos han sido publicadas demostrando que PET/CT puede ser útil en el escenario de la endocarditis infecciosa, pudiendo contribuir para el diagnóstico, principalmente cuando hay sospecha clínica; mientras tanto, hemocultivos y ecocardiograma no son conclusivos, en el control del tratamiento, y en la evaluación de embolización séptica, debido a la realización de imágenes de cuerpo entero<sup>37</sup>.

Además de la evaluación de la válvula nativa, hay aplicación del  $^{18}\text{F}$ -FDG en el diagnóstico de infección de prótesis valvular. Saby et al.<sup>35</sup>, en análisis prospectivo de 72 pacientes con

sospecha de infección protética, encontraron sensibilidad de 73% y especificidad de 85% para la PET-CT<sup>35</sup>. En ese importante estudio, la adición de la PET-CT a los Criterios de Duke permitió establecer el diagnóstico definitivo de endocarditis de prótesis en 97% de los casos contra 70% cuando se utilizaron apenas los criterios tradicionales.

Las limitaciones del método en esos casos están asociadas a lesiones pequeñas, especialmente cuando son menores de 4 mm<sup>38</sup>, y uso concomitante de antibioticoterapia que puede reducir la intensidad de la inflamación<sup>39</sup>, además de la necesidad de adecuada supresión de la captación fisiológica miocárdica, que ya comentamos anteriormente. Precocemente después de procedimientos quirúrgicos, la captación del radiotrazador puede ocurrir en razón del proceso inflamatorio cicatricial, lo que puede reducir la especificidad del método<sup>40</sup>.

Millar et al.<sup>37</sup> publicaron revisión sobre el tema, sugiriendo algoritmo que incluye la PET-CT en la investigación de pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa (Algoritmo 1).



**Algoritmo 1** – Algoritmo propuesto para investigación de endocarditis infecciosa.  
Adaptado de Plank et al. *EI: endocarditis infecciosa*. Antib.: antibioticoterapia.

Pacientes con sospecha de infección de aparatos cardiovasculares implantables, como marcapasos o cardioversor desfibrilador, pueden beneficiarse del estudio con fluorodesoxiglucosa, tanto para el diagnóstico como para evaluación de la extensión de la afectación infecciosa, lo que tiene impacto en la decisión terapéutica. Sarrazin et al.<sup>41</sup> encontraron sensibilidad de 88% y especificidad de 100%.

Las indicaciones para la utilización de la PET-CT en la endocarditis infecciosa y en la infección de dispositivos intracardíacos están descritas en el Cuadro 2, según es propuesto por Millar et al.<sup>37</sup>.

Estudios demuestran la utilidad del <sup>18</sup>F-FDG en el diagnóstico de infección de prótesis vascular, con precisión diagnóstica mayor que 95%<sup>42</sup>, superior a la tomografía computada utilizada aisladamente<sup>42,43</sup>. El estándar de captación focal en el lugar de la prótesis demuestra alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección, mientras la presencia de captación lineal difusa puede ser interpretada como reacción inflamatoria a la presencia del material protético<sup>44</sup>.

### Papel de la PET-CT en las vasculitis

Las vasculitis representan un proceso inflamatorio de los vasos sanguíneos, en que hay infiltrado leucocitario y daño estructural de la pared vascular y tejido adyacentes. Son clasificadas de acuerdo con el tamaño de los vasos afectados. Las principales vasculitis de grandes vasos son la arteritis de células gigantes y la arteritis de Takayasu. Las vasculitis de vasos medios comprenden la poliarteritis nudosa, en adultos, y enfermedad de Kawasaki, en niños. Otras vasculitis envuelven vasos de medio y pequeño calibre<sup>45</sup>.

El diagnóstico de esas enfermedades puede ser desafiador, principalmente en los niveles iniciales de la enfermedad, pues generalmente los síntomas no son específicos. La confirmación es realizada por la biopsia; mientras tanto, los exámenes de imagen tienen importante papel en la evaluación de la extensión del proceso inflamatorio y de sus consecuencias, como la estenosis vascular<sup>45</sup>.

Por la limitación de su resolución espacial, la PET-CT con <sup>18</sup>F-FDG se ha mostrado útil en los casos de vasculitis de grandes vasos, aunque haya referencias aisladas de su uso en procesos inflamatorio de vasos menores<sup>45</sup>.

La arteritis de Takayasu afecta la aorta y sus principales ramas torácicas; principalmente en mujeres jóvenes o de edad mediana. Cursa comúnmente con recurrencias.

La identificación de la actividad de la inflamación es esencial para la implementación de la corticoterapia<sup>46</sup>. VHS y proteína-C reactiva son marcadores inespecíficos del recrudescimiento del proceso inflamatorio<sup>47</sup>. La PET-CT puede demostrar si la enfermedad está activa, cuantificar su intensidad, de acuerdo con el grado de captación, y su extensión, debido a su capacidad de realizar imágenes de todo el cuerpo<sup>48</sup>.

En las fases precoces de la enfermedad, la captación vascular presenta estándar lineal, siendo más común la distribución en placas en las fases más tardías<sup>48</sup>.

Tezuka et al.<sup>46</sup>, utilizando evaluación semicuantitativa con SUV, observaron que valores a partir de 2,1 están asociados a sensibilidad de 92,6% y especificidad de 91,7% para diagnóstico y para evaluación de recidiva de Takayasu, probando ser superior a los marcadores séricos inflamatorios.

Metanálisis de seis estudios<sup>49</sup> demostró sensibilidad de 70,1% y especificidad de 77,2% del <sup>18</sup>F-FDG para el diagnóstico de arteritis de Takayasu, resaltando su valor adicional en relación a los métodos diagnósticos actuales. Una de las principales ventajas de la Medicina Nuclear es la capacidad de identificar el proceso inflamatorio antes de la evolución para la estenosis vascular<sup>48</sup>.

La reducción de la captación del radiotrazador está asociada a mejora clínica y reducción del engrosamiento de la pared de la aorta<sup>50</sup>.

En la Figura 2, demostramos el caso de un joven con diagnóstico de arteritis de Takayasu, en que el <sup>18</sup>F-FDG demostró la actividad de la enfermedad y la mejora de la captación después de implementación de la terapia.

La arteritis de células gigantes, o arteritis temporal, afecta personas encima de 50 años; envolviendo la aorta y sus ramas, en especial la arteria temporal. Por su pequeño calibre, normalmente la PET-CT tiene dificultades en evaluar la arteria temporal; mientras tanto, puede analizar las demás ramas envueltas<sup>51</sup>. Típicamente, los vasos demuestran captación lineal y continua, de moderada intensidad<sup>52</sup>.

Metanálisis utilizando seis estudios describió sensibilidad de 80% y especificidad de 89% para el diagnóstico de la enfermedad<sup>52</sup>.

Así como en la enfermedad de Takayasu, la reducción de la captación se correlaciona con la mejora clínica y la PET-CT parece ser más precisa que la resonancia magnética para el seguimiento clínico<sup>53</sup>.

La PET-CT puede ser indicada en el escenario de las vasculitis, según sugestión de Zerizer et al.<sup>54</sup>, demostrada en el Cuadro 3.

### Cuadro 2 – Indicaciones de utilización de PET-CT en los casos de endocarditis infecciosa e infección de dispositivos intracardíacos

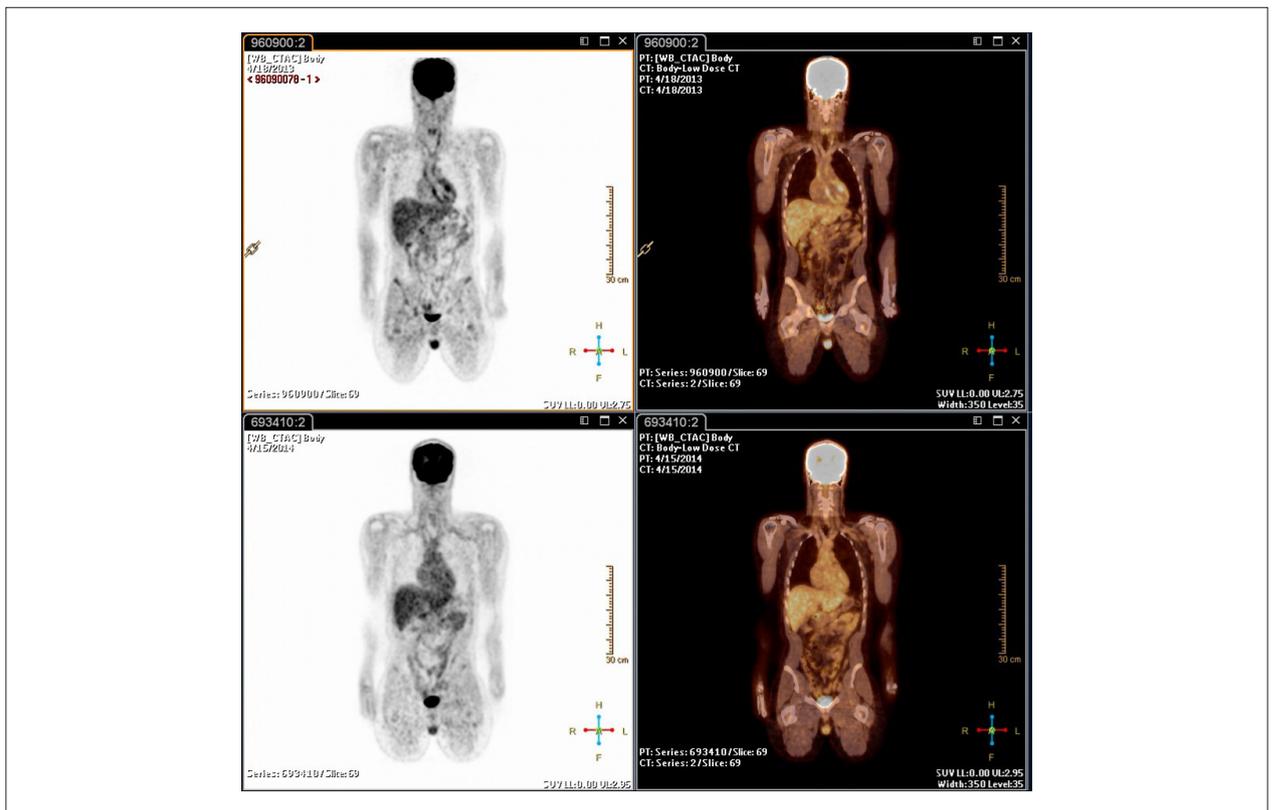
Casos de endocarditis infecciosa o infección de dispositivo intracardíaco, que son de difícil diagnóstico debido a hallazgos negativos en el ecocardiograma y/o hemocultivo.

Casos de fiebre de origen obscura o bacteremia de foco desconocido en pacientes con dispositivos intracardíacos o en pacientes con fuerte sospecha clínica de endocarditis infecciosa.

Detección precoz y evaluación de eventos embólicos e infección metastática en casos de endocarditis infecciosa o infección de dispositivo intracardíaco.

Auxilio en la decisión relacionada a la extracción de dispositivos intracardíacos (fuente generadora y/o cables) con infección.

El: endocarditis infecciosa. Adaptado de Millar et al.<sup>37</sup>.



**Figura 2** – En la línea superior, se observa captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en la aorta torácica y sus ramas. En la línea inferior, hay reducción de la intensidad de captación después de la introducción de la terapia. A la izquierda, imágenes de PET. A la derecha, imágenes de PET-CT correspondientes.

### Cuadro 3 – Indicaciones de $^{18}\text{F}$ -FDG en las vasculitis

Diagnóstico inicial en pacientes con síntomas inespecíficos y fiebre de origen oscuro.
Identificar áreas de captación aumentada que podrían ser usados como sitio para biopsia.
Evaluar la extensión de la enfermedad, que influenciará el tratamiento y para identificar sitios con riesgo de complicaciones.
Evaluar respuesta al tratamiento.

Fuente: Adaptado de Zerizer et al.<sup>54</sup>.

### Papel de la PET-CT en otros procesos inflamatorios cardiovasculares

Afecciones que atacan el pericardio pueden presentar captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Aunque no sea posible identificar con certeza la etiología del proceso, la intensidad de captación del radiotrazador puede ayudar a distinguir entre infección/inflamación y involucramiento neoplásico. Pericarditis por neoplasia demuestra fuerte intensidad de captación, mientras afección no neoplásica generalmente demuestra intensidad leve a moderada<sup>55</sup>.

Ozawa et al.<sup>56</sup> observaron sensibilidad y especificidad de 100% para el diagnóstico de miocarditis aguda con fluorodesoxiglucosa en comparación con la biopsia endomiocárdica cuando el examen era realizado dentro de las dos semanas del inicio de la enfermedad. Después de ese período hay reducción en la

detección del proceso inflamatorio, lo que puede estar asociado a la evolución del mecanismo fisiopatológico.

En nuestra investigación bibliográfica no identificamos ninguna publicación que contemplase la PET-CT en la enfermedad de Chagas, demostrando existir una laguna en el conocimiento en esa área, lo que puede suscitar proyectos de investigación en nuestro país, donde la enfermedad permanece endémica en algunas regiones<sup>57</sup>.

### Papel de la PET-CT en el trasplante cardíaco

Hay poca evidencia sobre el papel del  $^{18}\text{F}$ -FDG en el rechazo después de trasplante cardíaco.

El rechazo es un proceso inflamatorio siempre presente en el trasplante, por la imposibilidad de total compatibilidad

## Artículo de Revisión

genética entre individuos que no son gemelos monocigóticos. Por eso, es realizada vigilancia sistemática a través de biopsia endomiocárdica. Los métodos de imagen no invasivos disponibles aun no son capaces de sustituirla en esta evaluación<sup>58</sup>.

En 1992, Hoff et al.<sup>59</sup> utilizaron <sup>18</sup>F-FDG en la investigación de rechazo agudo de injerto en trasplante cardíaco heterotópico en ratones. Encontraron aumento de captación de <sup>18</sup>F-FDG en los corazones transplantados que presentaban rechazo leve hasta grave, en comparación con el análisis histológico. Se observó que en ratones sometidos a isoinjerto y sin rechazo no hubo captación significativa del radiotrazador. El estudio sugiere un papel diagnóstico del método en el rechazo post-trasplante cardíaco.

En humanos, Rechavia et al.<sup>60</sup> estudiaron 10 hombres, entre 13 y 60 meses post-trasplante cardíaco, sin rechazo, descartado por biopsia endomiocárdica, y los compararon con 9 voluntarios sanos, observando que presentaban mayor intensidad de captación del <sup>18</sup>F-FDG que el grupo control. Ellos sugieren que el corazón transplantado presenta aumento homogéneo del metabolismo de glucosa, posiblemente por ineficiencia en la utilización del metabolito o por estímulo a la captación por el aumento de catecolaminas circulantes relacionado al corazón crónicamente denervado. Esos hallazgos parecen volver más desafiador suprimir la captación fisiológica miocárdica del radiotrazador en ese grupo de pacientes; mientras tanto, los investigadores no utilizaron los protocolos que ya se mostraron eficaces en pacientes no transplantados.

Así, como aun no hay respuesta para la cuestión del uso de fluordesoxiglucosa en el rechazo post-trasplante cardíaco, está en andamiento un proyecto de investigación en el Instituto Nacional de Cardiología ligado al Postgrado de Ciencias Cardiovasculares de la Universidad Federal Fluminense con propósito de estudiar ese escenario.

Presentamos, en la Figura 3, el caso de una paciente con clínica de insuficiencia cardíaca después de trasplante cardíaco, con diagnóstico de rechazo humoral comprobado por biopsia endomiocárdica. Fue realizado estudio con <sup>18</sup>F-FDG. El examen fue ejecutado después de preparación para supresión de la captación fisiológica utilizando dieta pobre en carbohidrato y hiperlipídica. Como no hay aun literatura específica en

ese contexto, las imágenes fueron interpretadas de acuerdo con criterios semejantes a los de la sarcoidosis cardíaca<sup>26</sup>, en que se observa captación heterogénea del radiotrazador por el miocardio, valorizándose las áreas de mayor intensidad. También fue realizada cámara gamma de perfusión miocárdica con <sup>99m</sup>Tc-sestamibi para evaluar posibles áreas de fibrosis miocárdica. Después de la conclusión del proyecto se espera establecer cual es el mejor método de interpretación del examen en el rechazo post-trasplante cardíaco.

### Conclusión

PET-CT con <sup>18</sup>F-FDG ha demostrado ser una herramienta útil en el diagnóstico y control de diversos procesos inflamatorios cardiovasculares.

Esa tecnología ya está ampliamente disponible en nuestro país y puede auxiliar al médico en la evaluación de pacientes en ese escenario clínico.

### Contribución de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Felix RCM; Obtención de datos: Felix RCM, Gouvea CM, Carneiro MP; Análisis e interpretación de los datos: Felix RCM; Análisis estadístico: Felix RCM; Redacción del manuscrito: Felix RCM; Revisión crítica del manuscrito respecto al contenido intelectual importante: Mesquita CT; Supervisión: Mesquita CT.

### Potencial conflicto de intereses

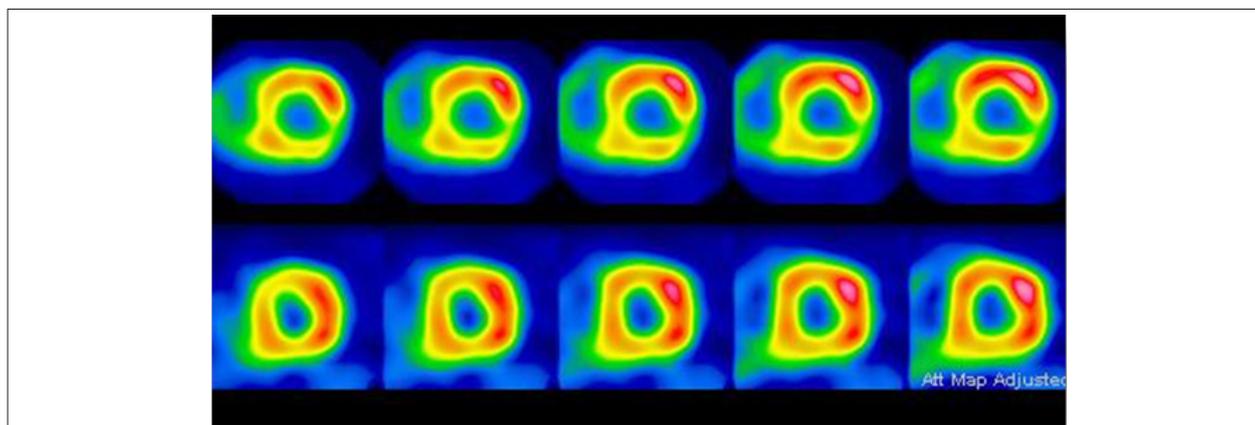
Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de financiamiento

El presente estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Cardiología – Fundacor.

### Vinculación académica

Este artículo es parte de tesis de doctorado de Renata Christian Martins Felix por la Universidad Federal Fluminense.



**Figura 3** – Primera línea = estudio con <sup>18</sup>F-FDG demostrando captación heterogénea del radiotrazador con mayor intensidad en las paredes anterior y ántero-lateral, sugiriendo proceso inflamatorio en esas regiones. No hay captación del radiotrazador en la pared infero-lateral y menor intensidad en las paredes inferior y infero-septal. Segunda línea = estudio con <sup>99m</sup>Tc-sestamibi demostrando perfusión miocárdica preservada, inclusive en la pared infero-lateral, sin áreas de fibrosis miocárdica.

## Referencias

1. Alavi A, Reivich M. Guest Editorial: The Conception of FDG-PET Imaging. *Semin Nucl Med.* 2002;32(1):2-5.
2. Mittra E, Quon A. Positron emission tomography/computed tomography: the current technology and applications. *Radiol Clin N Am.* 2009;47(1):147-60.
3. Plathow C, Weber WA. Tumor cell metabolism imaging. *J Nucl Med.* 2008; 49(Suppl 2):43S-63S.
4. Singh D, Miles K. Multiparametric PET/CT in oncology. *Cancer Imaging.* 2012;12:336-44.
5. Ben-Haim S, Gacinovic S, Israel O. Cardiovascular infection and inflammation. *Semin Nucl Med.* 2009; 39(2):103-14.
6. Joshi F, Rosenbaum D, Bordes S, Rudd JH. Vascular imaging with positron emission tomography. *J Intern Med.* 2011; 270(2):99-109.
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420(6917):868-74.
8. Dunphy MP, Strauss HW. Molecular imaging of atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep.* 2008; 10 (2):121-7.
9. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation.* 2002;105(23):2708-11.
10. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermylen D, Cury RC, et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(9):1818-24.
11. Tahara N, Kai H, Ishibashi M, Nakaura H, Kaisla H, Baba K, et al. Simvastatin Attenuates Plaque Inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(9):1825-31.
12. Antonopoulos AS, Margaritis M, Lee R, Channon K, Antoniades C. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Curr Pharm Des.* 2012;18(11):1519-30.
13. Figueroa AL, Abdelbaky A, Truong QA, Corsini E, MacNabb MH, Lavender ZR, et al. Measurement of arterial activity on routine FDG PET/CT images improves prediction of risk of future CV events. *JACC: Cardiovasc Imaging.* 2013;6 (12):1250-9.
14. Fukuchi K, Ohta H, Matsumura K, Ishida Y. Benign variations and incidental abnormalities of myocardial FDG uptake in the fasting state as encountered during routine oncology positron emission tomography studies. *Br J Radiol.* 2007;80(949):3-11.
15. Dunphy MP, Freiman A, Larson SM, Strauss HW. Association of vascular 18F-FDG uptake with vascular calcification. *J Nucl Med.* 2005;46(8):1278-84.
16. Wykrzykowska J, Lehman S, Williams G, Parker JA, Palmer MR, Varkey S, et al. Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18F-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation. *J Nucl Med.* 2009; 50(4):563-8.
17. Couden R, Chung P, Sonnex E, Ibraim Q, Maguire C, Abele J. Suppression of myocardial <sup>18</sup>F-FDG uptake with a preparatory "Atkins-style" low-carbohydrate diet. *Eur Radiol.* 2012;10(10):2221-8.
18. Rogers IS, Nasir K, Figueroa AL, Cury RC, Hoffmann U, Vermylen DA, et al. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *J Am Coll Cardiol Img.* 2010;3(4):388-97.
19. Chen W, Dilsizian V. Targeted PET/CT imaging of vulnerable atherosclerotic plaques: microcalcification with sodium fluoride and inflammation with fluorodeoxyglucose. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(6):364.
20. Hawkins RA, Choi Y, Huang SC, Hoh CK, Dahlbom M, Schiepers C, et al. Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET. *J Nucl Med.* 1992;33(5):633-42.
21. Muntendam P, McCall C, Sanz J, Falk E, Fuster V. The BioImage Study: novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease - study design and objectives. *Am Heart J.* 2010; 160(1):49-57.
22. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997;336(17):1224-34.
23. Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis: a morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med.* 1995;119(2):167-72.
24. Yamagishi H, Shirai N, Takagi M, Yoshiyama M, Akioka K, Takeuchi K, et al. Identification of cardiac sarcoidosis with (13)N-NH(3)/(18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2003;44(7):1030-6.
25. Langah R, Spicer K, Gebregziabher M, Gordon L. Effectiveness of prolonged fasting 18f-FDG PET-CT in the detection of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol.* 2009;16(5):801-10.
26. Tahara N, Tahara A, Nitta Y, Kodama N, Mizaguchi M, Kaida H, et al. Heterogeneous myocardial FDG uptake and the disease activity in cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2010;3(12):1219-28.
27. Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K, Wisenberg G, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: A systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med* 2012;53(2):241-8.
28. Ohira H, Tsujino I, Yoshinaga K. 18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011; 38(9):1773-83.
29. Ishimaru S, Tsujino I, Sakaue S, Oyama N, Takei T, Tsukamoto E, et al. Combination of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in assessing cardiac sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005; 22(3):234-5.
30. Mc Ardle BA, Birnie DH, Klein R, de Kemp RA, Leung E, Renaud J, et al. Is there an association between clinical presentation and the location and extent of myocardial involvement of cardiac sarcoidosis as assessed by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography? *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):617-26.
31. Blankstein R, Osborne M, Naya M, Waller A, Kim CK, Murthy VL, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):329-36.
32. Osborne MT, Hulten EA, Singh A, Waller AH, Bittencourt MS, Stewart GC, et al. Reduction in <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose uptake on serial cardiac positron emission tomography is associated with improved left ventricular ejection fraction in patients with cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol.* 2014;21(1):166-74.
33. Mc Ardle BA, Leung E, Ohira H, Cocker MS, de Kemp RA, Da Silva J, et al. The role of F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in guiding diagnosis and management in patients with known or suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol.* 2013; 20(2):297-306.
34. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart.* 2006; 92(7):879-85.
35. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonier C, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis - Increased Valvular 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake as a Novel Major Criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(23):2374-82.

## Artículo de Revisión

36. Yen RF, Chen YC, Wu YW, Pan MH, Chang SC. Using 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in detecting infectious endocarditis/endoarteritis: a preliminary report. *Acad Radiol* 2004;11(3):316–21.
37. Millar C, Prendergast BD, Alavi A, Moore JE. 18FDG-positron emission tomography (PET) has a role to play in the diagnosis and therapy of infective endocarditis and cardiac device infection. *Int J Cardiol*. 2013; 167(5):1724-36.
38. Plank F, Mueller S, Uprimny C, Hangler H, Feuchtnr G. Detection of bioprosthetic valve infection by image fusion of (18) fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14(3):364–6.
39. Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, Dymarkowski S, Herregods MC, Herygers P. 18F-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(6):1189–97.
40. Abidov A, D'agnolo A, Hayes S, Kerman DS, Waxman AD. Uptake of FDG in the area of a recently implanted bioprosthetic mitral valve. *Clin Nucl Med*. 2004;29(12):848.
41. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, Guimond J, Molin F, Champagne J, et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol* .2012;59(18):1616–25.
42. Spacek M, Belohlavek O, Votrubova J, Sebesta P, Stadler P, et al. Diagnostics of “non-acute” vascular prosthesis infection using 18F-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(5):850–8.
43. Fukuchi K, Ishida Y, Higashi M, Tsunekawa T, Ogino H, Minatoya K, et al. Detection of aortic graft infection by fluorodeoxyglucose positron emission tomography: comparison with computed tomography findings. *J Vasc Surg*. 2005;42(5):919–25.
44. Keidar Z, Pirmisashvili N, Leiderman M, Nitecki S, Israel O. 18F-FDG uptake in noninfected prosthetic vascular grafts: incidence, patterns, and changes over time. *J Nucl Med*. 2014; 55(3):392-5.
45. Pipitone N, Versari A, Hunder GG, Salvarani C. Role of imaging in the diagnosis of large and medium-sized vessel vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2013; 39(3):593–608.
46. Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, Ohigashi H, Inagaki H, Suzuki J, et al. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis - sensitive detection of recurrences. *J Am Coll Cardiol Img*. 2012; 5(4):422–9.
47. Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis: a preliminary report from the International Network for the Study of the Systemic Vasculitis (INSSYS). *Int J Cardiol* 1998; 66(Suppl 1):S191–4.
48. Webb M, Chambers A, AL-Nahhas A, Mason JC, Maudlin L, Rahman L, et al. The role of 18F-FDG PET in characterizing disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(5):627–34.
49. Cheng Y1, Lv N, Wang Z, Chen B, Dang A. 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1 Suppl 75):S22-7.
50. Derdelinckx I, Maes A, Bogaert J, Mortelmans L, Blockmans D. Positron emission tomography scan in the diagnosis and follow-up of aortitis of the thoracic aorta. *Acta Cardiol* 2000;55(3):193-5.
51. Glaudemans AWJM, de Vries EFJ, Galli F, Dierckx RA, Slart RH, Signore A. The use of 18F-FDG-PET/CT for diagnosis and treatment monitoring of inflammatory and infectious diseases. *Clin Dev Immunol*. 2013; 2013:1-14.
52. Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B, Prior JC, Costa S, Bouvard G, et al. Diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38(9):1764-72.
53. Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahman CO, Lehmann K, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [18F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30(5):730–6.
54. Zerizer I, Tana K, Khan S, Barwick T, Marzola MC, Rubello D, et al. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. *Eur J Radiol*. 2010;73(3):504–9.
55. Erba PA, Sollini M, Lazzeri E, Mariani G. FDG-PET in cardiac infections. *Semin Nucl Med*. 2013;43(5):377-95.
56. Ozawa K, Funabashi N, Daimon M, Takaoka H, Takano H, Uehara M, et al. Determination of optimum periods between onset of suspected acute myocarditis and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of inflammatory left ventricular myocardium. *Int J Cardiol*. 2013;169(3):196–200.
57. Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos AN Jr, Heukelbach J. Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1508.
58. Dec GW. Heart failure after cardiac transplantation: diagnostic evaluation and treatment options. *ACC Curr J Rev*. 2002;11(4):61-6.
59. Hoff SJ, Stewart JR, Frist WH, Kessler RM, Sandler MP, Atkinson JB, et al. Noninvasive detection of heart transplant rejection with positron emission scintigraphy. *Ann Thorac Surg*. 1992; 53(4):572-7.
60. Rechavia E, De Silva R, Kushwaha SS. Enhanced myocardial 18F-2-Fluoro-2-Deoxyglucose uptake after orthotopic heart transplantation assessed by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):533–8.