

EVALUACIÓN CON MEDICINA NUCLEAR DEL SISTEMA CARDIOPULMONAR EN EL PACIENTE CON COVID-19

Claudia Angélica Mateos Ahuatl, Rocío Nayeli
Sánchez Santillán, David Ricardo Cardoza Ochoa,
Estrella Aguilera Hernández

*El viento pasa y completa la erosión,
de las esquinas –que restan–
el olvido se hizo cargo.
Del otoño,
sólo queda esperar
que el viento aturda de la espera,
el cruel silencio.*

Tomás Uriarte

RESUMEN

La medicina nuclear es una especialidad médica que utiliza radiaciones ionizantes procedentes de radioisótopos o radionúclidos con el fin de evaluar las funciones corporales y diagnosticar enfermedades. Debido a que la gama de manifestaciones clínicas tanto en la fase aguda como crónica en la COVID-19 es extensa, los estudios moleculares por medicina nuclear preceden a la imagen morfológica y permiten la evaluación inicial y el seguimiento de algunas de ellas.

En este capítulo se abordan la fisiopatología y la evaluación de las complicaciones más importantes observadas en los sistemas cardiovascular y pulmonar con los estudios de medicina nuclear.

FISIOPATOLOGÍA DEL SARS-CoV-2 Y ALTERACIONES PULMONARES Y CARDIOVASCULARES

El SARS-CoV-2 es un virus de la familia del coronavirus responsable de la enfermedad llamada COVID-19, causante de la pandemia que comenzó a finales del año 2019. Esta infección tiene un especto de manifestaciones clínicas importantes que abarcan desde síntomas respiratorios, hasta gastrointestinales y complicaciones circulatorias.

La fisiopatología se da debido a la interacción de la proteína S del virus con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) expresados en diferentes órganos. Esta interacción provoca daño tisular, desregulación de los receptores de angiotensina-renina aldosterona, liberación de citocinas y disfunción en la microcirculación.

Los pacientes infectados pueden ser desde asintomáticos, hasta presentar alteraciones del sentido del olfato o del gusto, neumonía o distrés respiratorio agudo. En las vías respiratorias, los receptores de la ACE2 se encuentran en las células alveolares tipo 2 y en los cilios, en donde las manifestaciones son por daño directo. El daño indirecto, por su parte, se produce por la tormenta de citocinas y el daño microvascular por activación del complemento y de los sistemas de coagulación en la microcirculación con formación de microtrombos. Las principales manifestaciones clínicas son neumonía y tromboembolia pulmonar con sus complicaciones por fibrosis pulmonar.

A nivel cardiovascular, las manifestaciones son de origen multifactorial y se encuentran incluso en ausencia de enfermedades respiratorias, causando daño directo a los miocitos e indirecto al endotelio vascular. Las complicaciones más importantes que se han encontrado son cor pulmonale agudo, arritmias, síndromes coronarios agudos, cardiomiopatías y complicaciones trombóticas.¹ Los estudios en medicina nuclear ayudan a evaluar y dar seguimiento a estas manifestaciones (**Figura 1**).

EVALUACIÓN DE LA INFLAMACIÓN PULMONAR

En los pulmones de los pacientes con COVID-19 se observa una infiltración intraalveolar de las células inflamatorias, con aumento secundario de la glicolisis anaerobia, estrés celular inducido y daño celular. El 18F-FDG PET/TC es una modalidad de imagen que permite la evaluación no invasiva del parénquima pulmonar y la actividad intersticial de las células inflamatorias,² cuyos hallazgos obtenidos son el preámbulo de un cuidado anticipatorio de las poblaciones en riesgo con descompensación rápida.

En el 18F-FDG PET/TC la actividad metabólica pulmonar se encuentra aumentada en los infiltrados pulmonares y varía de acuerdo con la fase de daño alveolar y momento de la enfermedad. En las fases aguda y temprana, el análisis cuantitativo $SUV_{máx}$ y cualitativo están relacionados con la categoría de CO-RADS1, siendo mayor en las categorías 5 y 6, que son las opacidades en vidrio despolido con o sin consolidación ($SUV_{máx} 6.17 \pm 0.82$).³

Posterior a esto, se observa disminución de la captación descrita con un carácter leve a moderado ($SUV_{m\acute{a}x} 3.4\pm 2.3$) en las primeras dos semanas y disminución a partir del primer mes ($SUV_{m\acute{a}x} 0.85-1.79$). La captación pulmonar elevada más allá del primer mes, sin causa evidente, constituye un signo de alarma y justificaría la realización de estudios dirigidos, como la angiotomografía (**Figura 1**).

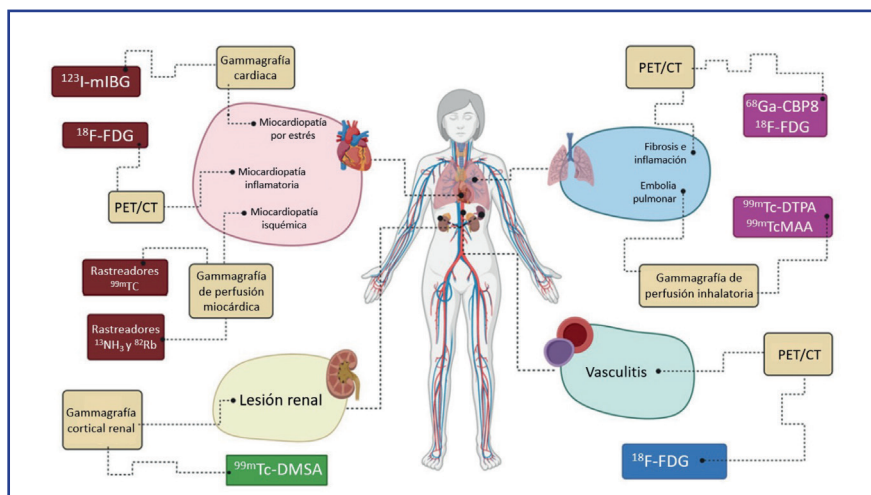


Figura 1: Esquema de las principales manifestaciones cardiopulmonares en la COVID-19 y los estudios que pueden realizarse en el Servicio de Medicina Nuclear.

Fuente: imagen tomada y modificada de Soares Brandão et al, 2020.⁴

Al ser un estudio de cuerpo entero, suele apreciarse captación patológica en adenopatías mediastinales e hiliares, hallazgos relacionados con la enfermedad, captación en aorta, arterias femorales e ilíacas externas, lo que sugiere la presencia de vasculitis³ y otros hallazgos que sugieren una evolución poco favorable, como el aumento del metabolismo en médula ósea relacionada con hiperplasia mieloide y duración de los síntomas por más de tres meses.⁵ A pesar de estos hallazgos, el 18F-FDG PET/TC no está indicado como estudio diagnóstico principal en la evaluación inicial del paciente con SARS-CoV-2 debido a su alto costo, poca disponibilidad y alta radiación ionizante (**Figura 2**).

EVALUACIÓN DE LA TROMBOEMBOLIA PULMONAR

La COVID-19 predispone a complicaciones trombóticas por el proceso inflamatorio, la activación plaquetaria y la endotelitis. Los trombos surgen principalmente en las áreas periféri-

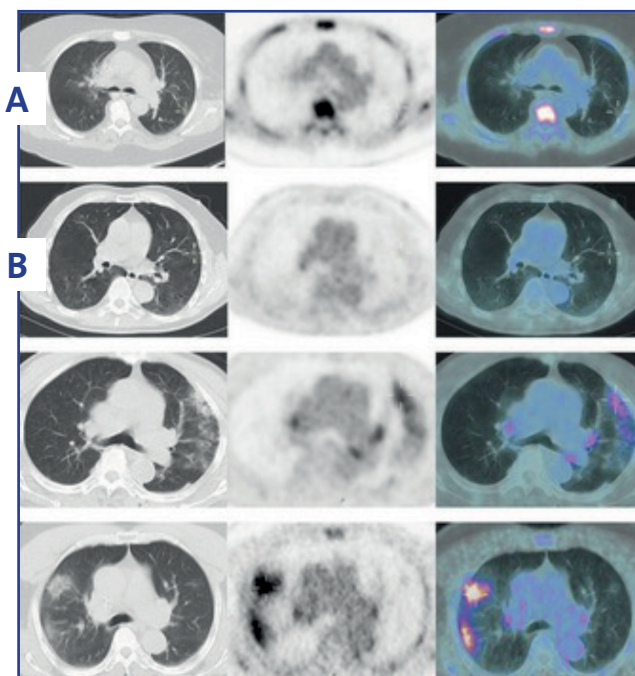


Figura 2: Diferentes categorías de los patrones observados por tomografía simple en ventana para pulmón, PET CT FDG y, posteriormente, la fusión de imágenes. A. Patrón de la COVID-19 temprana (menos de cuatro semanas) con captación difusa del radiofármaco. B. Patrón de la COVID-19 tardía, con aumento del metabolismo de la glucosa y patrón de consolidación en la imagen por tomografía computarizada.

Fuente: imágenes tomadas y modificadas de Thornton et al., 2022⁶ y Gutte et al., 2009.⁷

cas, afectando el nivel microvascular por daño endotelial vascular directo. El gammagrama ventilatorio y perfusorio V/P, ya sea en modalidad planar o SPECT, puede identificar defectos de perfusión en la tromboembolia pulmonar (TEP) aguda o crónica, así como evaluar la extensión y la afectación del parénquima pulmonar. Actualmente, la mayoría de los centros realizan dicho estudio en conjunto con la tomografía computarizada (TC).

La interpretación del gammagrama para el diagnóstico de tromboembolia se encuentra en el reconocimiento de un patrón no concordante entre el gammagrama ventilatorio y el perfusorio V/P, en cualquiera de sus dos modalidades, en donde la sensibilidad de la prueba se basa en la detección de defectos en la imagen de perfusión. Existen causas no trombóticas de enfermedad pulmonar que pueden causar defectos perfusorios, por lo que la comparación de la concordancia con el estudio ventilatorio y la TC permiten diferenciar

estos defectos de otras etiologías. La modalidad SPECT es superior para detectar defectos subsegmentarios respecto a la planar.⁷

El estudio perfusorio en pacientes con SARS-CoV-2 se realiza en aquellos sintomáticos, con probabilidad pretest alta para TEP y radiografía sin infiltrados.^{8,9} Sin embargo, debe señalarse que los pacientes infectados desarrollan un estado de hipercoagulabilidad sin importar la gravedad de la enfermedad, por lo que, a pesar del puntaje de baja probabilidad, estos pacientes pueden sufrir tromboembolia pulmonar. Otra indicación son pacientes sintomáticos con contraindicaciones para la realización de angiotomografía pulmonar (azoemia o alergia al medio de contraste con base en yodo) o un resultado no diagnóstico.

En la fase aguda de la enfermedad, la ausencia de defectos segmentarios y subsegmentarios en el gammagrama perfusorio se considera un estudio negativo. Cuando los defectos están presentes en ausencia de defectos concordantes con la TC simple, se refiere a un estudio indeterminado y se requiere, entonces, la realización de un estudio ventilatorio. Esto debido al riesgo de infección por aerosoles en los trabajadores, pues al principio de la pandemia en muchos centros no se realizaban estos estudios.⁹ Otros estudios alternativos al gammagrama ventilatorio son la angiotomografía computarizada y el estudio Doppler en miembros inferiores.

Los criterios modificados (SPECT/CT) del gammagrama perfusorio utilizados por la Sociedad Europea durante la pandemia, aún en debate por el riesgo de falsos positivos en 15%, son:¹⁰ la presencia de defectos periféricos en cuña, mayores a 50% del segmento sin anormalidades en la imagen con tomografía e identificables en los tres planos ortogonales, a diferencia de los criterios normalmente utilizados en el escaneo V/Q, que son ≥ 1 o 2 de sus segmentos con defectos perfusorios sin hallazgos tomográficos. Las lesiones pulmonares observadas con la TC simple de tórax no interfieren en el diagnóstico de tromboembolia pulmonar en el gammagrama V/Q.

En la COVID-19 temprana, las imágenes observadas por TC (opacidades en vidrio despolido) representan defectos ventilatorios con perfusión conservada. En estadios avanzados de neumonía, se observan anormalidades parenquimatosas de neumonía organizada, en donde la perfusión se encuentra afectada con hallazgos concordantes a la ventilación. Los émbolos pulmonares pueden encontrarse en áreas con infiltrados y son de difícil diagnóstico, por lo que la imagen de correregistro es importante. El tejido adyacente sano desarrolla un mecanismo adaptativo de redistribución, con captación aumentada del trazador en el gammagrama perfusorio y ventilatorio.¹¹ En ausencia de una enfermedad pulmonar previa, el patrón de captación en el árbol traqueo bronquial en el estudio ventilatorio sugiere bloqueo en la vía aérea (bronquio, bronquios y bronquiolos).

En la recuperación y en el seguimiento de los pacientes se han observado defectos funcionales con disminución de la capacidad tanto de difusión como pulmonar. El gammagrama V/Q es útil para diagnosticar la obstrucción de pequeños vasos, al identificar el daño parenquimatoso en el seguimiento de pacientes con disnea persistente o hipertensión pulmonar.¹² La información de perfusión precede a los estudios de imagen anatómicos ya que, en caso de estar presente, es indicación realizar otros estudios, como la angiotomografía.

En el gammagrama de perfusión, el patrón depende del segmento del árbol vascular comprometido. La afección a pequeños vasos se describe como un patrón no concordante de tipo moteado periférico, el cual no conforma la geometría segmentaria. El patrón mixto con afección segmentaria y subsegmentaria se encuentra como resultado de la afección a medianos y grandes vasos. La TC simple identifica patrones postCOVID-19 intersticiales con largos espacios císticos en donde la perfusión se ve afectada (**Figura 3**). Los patrones previamente descritos no tienen relación con el Dímero D.¹³

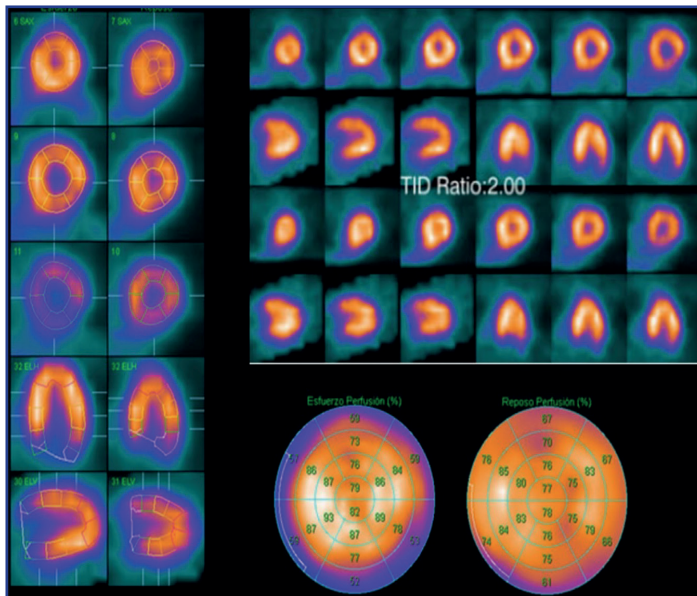


Figura 3: Gammagrafía por perfusión cardíaca de síndrome postCOVID-19. Refiere disnea de mayores esfuerzos, diaforesis y dolor torácico sin hallazgos relevantes en el electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico o enzimas cardíacas. La imagen muestra datos relacionados con problemas en la microcirculación con dilatación transitoria del ventrículo izquierdo en el estudio de estrés (FIGA) y caída de la FEV1 > 10 puntos, comparativamente con el estudio de reposo.

Fuente: imagen cortesía del Servicio de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS PULMONAR

Para la evaluación de la fibrosis pulmonar con medicina nuclear, se utilizan actualmente radiofármacos como el [⁶⁸Ga]Ga-FAPI 46, que marca la activación de la proteína de fibroblastos

(FAP) sobreexpresada en fibroblastos activados presentes en el estroma tumoral y en procesos benignos de fibrosis. En pacientes postCOVID-19, se ha propuesto como un radiotrazador que puede estimar la fibrosis y discriminar la inflamación para, de esta forma, predecir los efectos de la enfermedad a largo plazo; sin embargo, aún faltan estudios al respecto.¹⁴

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Aunque las enfermedades respiratorias son la primera causa de muerte en pacientes con COVID-19, las complicaciones cardiovasculares, como el infarto agudo al miocardio, miocarditis, fibrosis cardíacas, arritmias, disfunción endotelial, disautonomía y eventos trombóticos pueden contribuir a la morbimortalidad de este tipo de pacientes.¹⁵

INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

El infarto agudo al miocardio ha sido reportado como una de las primeras complicaciones de la COVID-19, y ha sido definido por elevación de biomarcadores cardíacos. Se estima que su incidencia oscila entre 7 y 17% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 grave, en tanto que la mortalidad en pacientes con complicaciones cardiovasculares asciende 11% más.¹⁶ Para evaluar la disfunción microcirculatoria, la extensión y el daño isquémico, se sugiere la gammagrafía de perfusión miocárdica (MPI) con talio-201 (²⁰¹Tl), trazadores unidos a tecnecio-99m (^{99m}Tc) o técnicas de tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) que utilizan radiofármacos emisores de positrones como rubidio-82 (⁸²Rb) o 13N-amonio (¹³NH₃).¹⁷

El gammagrama de perfusión miocárdica permite valorar el daño miocárdico con información diagnóstica, estratificación del riesgo y evaluación de la función ventricular. Con técnicas de PET/TC o gammacámaras puede estudiarse la microcirculación y reserva del flujo coronario, lo que arroja información valiosa para la planeación de terapia y riesgo cardiovascular.¹⁸ Un gammagrama de perfusión miocárdica normal se asocia con una baja probabilidad de eventos cardiovasculares al año, mientras que hallazgos sugestivos de isquemia se asocian con alto riesgo, orientando a los médicos hacia tratamientos más apropiados.

MIOCARDITIS

Una de las anomalías más observadas en COVID-19 es la miocarditis. Aunque no se conocen sus efectos en el largo plazo, se estima que esta condición puede convertirse en una enfermedad crónica, cuya incidencia irá aumentando progresivamente.¹⁹ En el largo plazo, la hiperactivación del sistema inmune puede causar fibrosis cardíaca y enfermedad microvascular, caracterizadas por cardiomiopatía residual, pérdida de función y aumento del riesgo cardiovascular.²⁰

En la resonancia magnética cardíaca (RMC), el realce tardío es el signo de inflamación activa en las fases agudas; sin embargo, pierde especificidad en fases tardías al mostrar mayor

dificultad para diferenciar inflamación activa de zonas con cicatriz o fibrosis. La realización del ^{18}F -FDG PET/TC aporta información adicional al diagnóstico diferencial: en un estudio prospectivo realizado en 65 pacientes con sospecha de miocarditis, se comparó el uso del ^{18}F -FDG PET/TC contra la RMC, encontrándose una sensibilidad de 74% y especificidad de 97% del primero, en tanto que la segunda, utilizando los criterios actualizados de Lake Louise, reporta una sensibilidad de 67% y especificidad de 91%.^{21,22} Así mismo, se sugiere que el ^{18}F -FDG PET/TC puede desempeñar un papel importante en el diagnóstico oportuno y en el seguimiento de este síndrome inflamatorio.²³

El ^{18}F -FDG PET/TC en miocarditis aguda permite determinar si los síntomas cardiacos están relacionados con inflamación miocárdica residual, aunque en pacientes asintomáticos recuperados de COVID-19 se han encontrado zonas de inflamación miocárdica con biomarcadores inflamatorios sanguíneos elevados; también ayuda a pronosticar el riesgo de enfermedad cardiovascular en el largo plazo²⁴ y a detectar miocarditis aguda posterior a la vacunación contra la COVID-19 de ARN mensajero (ARNm).²⁵ En caso de miocarditis, la sobreexpresión de los receptores de somatostatina en las células inflamatorias (linfocitos, macrófagos o monocitos activados), permite la utilización de PET/CT Ga68-DOTATOC.²⁶

EVALUACIÓN DE LA INERVACIÓN CARDIACA SIMPÁTICA

Entre las secuelas de la COVID-19 se han descrito lesiones al sistema nervioso autónomo, con síntomas como hipotensión ortostática, síndrome de taquicardia postural ortostática, arritmias cardiacas y taquicardia sinusal inapropiada.²⁷ La metayodobencilguanidina (MIBG) es una molécula similar a la norepinefrina que se deposita en las terminaciones nerviosas presinápticas simpáticas cardiacas y se utiliza en la evaluación de la función simpática del corazón. Se ha propuesto para la evaluación de estos casos, ya que el análisis de la gammagrafía cardiaca con ^{123}I -MIBG permite observar defectos en su captación por el miocardio con mayor tasa de aclaramiento del radiofármaco en el corazón y con un posible desajuste entre la perfusión y la inervación miocárdica, lo que podría señalar áreas con denervación transitoria con incremento en el riesgo de arritmias ventriculares.⁴

CONCLUSIONES

La COVID-19 es una enfermedad multisistémica que afecta en diversos niveles. La medicina nuclear como estudio fisiológico de imagen ayuda en el mapeo de los desórdenes de inflamación, micro- y macrocirculación, viabilidad celular, fibrosis y actividad simpática, dependiendo del radiofármaco y la técnica utilizados, por lo que facilita tanto el diagnóstico como el seguimiento de estos pacientes.

FUENTES CONSULTADAS

1. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-1032.
2. Casali M, Lauri C, Altini C et al. State of the art of ^{18}F -FDG PET/CT application in inflammation and infection: a guide for image acquisition and interpretation. *Clin Transl Imaging.* 2021;9(4):299-339.
3. Sollini M, Ciccarelli M, Cecconi M et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [^{18}F]FDG-PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(5):1460-1466.
4. Soares Brandão SC, de Oliveira Xavier Ramos J, Freitas Alves de Arruda G et al. Mapping COVID-19 functional sequelae: the perspective of nuclear medicine. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;10(6):319-333.
5. Sollini M, Morbelli S, Ciccarelli M et al. Long COVID hallmarks on [^{18}F]FDG-PET/CT: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(10):3187-3197.
6. Thornton A, Fraioli F, Wan S et al. Evolution of ^{18}F -FDG PET/CT findings in patients after COVID-19: an initial investigation. *J Nucl Med.* 2022;63(2):270-273.
28. Zuckier LS, Moadel RM, Haramati LB, Freeman LM. Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. *J Nucl Med.* 2020;61(5):630-631.
9. Karimzadeh S, Raut A, Huy NT. COVID-19 and Pulmonary Embolism: Diagnostic Imaging Trends. *J Nucl Med.* 2020;61(8):1102.
10. Lu Y, Macapinlac HA. Perfusion SPECT/CT to diagnose pulmonary embolism during COVID-19 pandemic. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(9):2064-2065.
11. Rabiee B, Eibschutz LS, Asadollahi S et al. The role of imaging techniques in understanding and evaluating the long-term pulmonary effects of COVID-19. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(12):1525-1537.
12. Dhawan RT, Gopalan D, Howard L et al. Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2021;9(1):107-116.
13. Sajal D, Mudalsa R, Tinu L et al. Lung perfusion scintigraphy early after COVID-19: a single-center retrospective study. *J Nucl Med Technol.* 2021;49(4):320-323.
14. Telo S, Farolfi A, Castellucci P et al. A case of [^{68}Ga]Ga-FAPI-46-avid and [^{18}F]FDG-negative COVID-19 pneumonia sequelae. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(7):2452-2453.
15. Dhakal BP, Seitzer NK, Indik JH et al. SARS-CoV-2 infection and cardiovascular disease: COVID-19 disease. *Heart Lung Circ.* 2020;29(7):973-987.
16. Farshidfar F, Koleini N, Ardehali H. Cardiovascular complications of COVID-19. *JCI Insight.* 2021;6(13):e148980.
17. Medical Advisory Secretariat. Single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2010;10(8):1-64.
18. Douckky R, Hayes K, Frogge N et al. Impact of appropriate use on the prognostic value of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Circulation.* 2013;128(15):1634-1643.
19. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-1273.
20. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020;142(1):68-78.
21. Adeboye A, Alkhatib D, Butt A et al. A review of the role of imaging modalities in the evaluation of viral myocarditis with a special focus on COVID-19-related myocarditis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(2):549.
22. Rodríguez-Alfonso B, Ruiz Solís S, Silva-Hernández L et al. ^{18}F -FDG PET/TC ante la infección por SARS-CoV-2 y sus secuelas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2021;40(5):299-309.
23. Satapathy S, Kumar R, Kavanal AJ et al. COVID-19 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Role of ^{18}F -FDG PET/CT to assess myocardial involvement. *J Nucl Cardiol.* 2022;29(6):3546-3547.
24. Hanneman K, Houbouis C, Schoffel A et al. Combined cardiac fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/magnetic resonance imaging assessment of myocardial injury in patients who recently recovered from COVID-19. *JAMA Cardiol.* 2022;7(3):298-308.
25. Lee CH, Kong EJ. FDG PET/MRI of acute myocarditis after mRNA COVID-19 vaccination. *Clin Nucl Med.* 2022, 47(5):e421-e422.
26. Boursier C, Chevalier E, Filippetti L et al. ^{68}Ga -DOTATOC digital-PET imaging of inflammatory cell infiltrates in myocarditis following COVID-19 vaccination. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(4):1433-1434.
27. Aranyó J, Bazan V, Lladós G et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. *Sci Rep.* 2022;12(1):298.