

CARDIOLOGÍA

CARDIOLOGÍA NUCLEAR.

Espinosa Castro, M^a Angeles.

Coordinador: **Francisco Fernández-Avilés Díaz**



1 Breve introducción a la medicina nuclear.

- 1.1 Tomografía computarizada por emisión de fotón único.
- 1.2 Tomografía por emisión de positrones.

2 Medicina Nuclear en cardiopatía isquémica.

- 2.1 Estudios de perfusión miocárdica con SPECT.
 - 2.1.1 Equipos de detección, radiofármacos y tipos de estudios de perfusión.
 - 2.1.2 Interpretación de imágenes.
 - 2.1.3 Eficacia diagnóstica.
- 2.2 Tomografía con emisión de positrones para perfusión y viabilidad.
- 2.3 Indicaciones clínicas de la medicina nuclear en cardiopatía isquémica.
 - 2.3.1 Diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica.
 - 2.3.2 La medicina nuclear como guía para la revascularización miocárdica.

3 Medicina nuclear en amiloidosis cardíaca.

- 3.1 Definición y tipos de amiloidosis cardíaca.
- 3.2 Gammagrafía ósea con bifosfonatos.
 - 3.2.1 Procedimiento, rendimiento diagnóstico e interpretación.
 - 3.2.2 Indicaciones para el diagnóstico de ATTR.
- 3.3 Gammagrafía de innervación adrenérgica cardíaca.
- 3.4 PET en amiloidosis cardíaca.

4 Tomografía por emisión de positrones en cardiopatía no isquémica.

- 4.1 Principios generales.
- 4.2 Sarcoidosis cardíaca.
 - 4.2.1 Valoración de la inflamación con PET en la sarcoidosis cardíaca.
- 4.3 Endocarditis infecciosa.
- 4.4 Infección de dispositivos.

5 Cardiología nuclear en la imagen cardíaca multimodal.

6 Bibliografía.

1. Breve introducción a la medicina nuclear

La Medicina Nuclear (MN) permite el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías mediante el uso de radioisótopos, esto es, átomos inestables que liberan radiación en su proceso de transición hacia un estado más estable. Normalmente, con fines diagnósticos, se utilizan emisores de radiación gamma; los isótopos necesitan unirse a moléculas específicas constituyendo así el denominado radiofármaco (RF). Un RF tiene por tanto dos componentes: el isótopo que libera energía y la molécula que permite la biodistribución del compuesto final en el órgano diana.

La gammacámara es el detector que permite la obtención de imágenes, las cuales representan la distribución en órganos y tejidos del RF emisor de radiación gamma administrado.

Los elementos básicos de una gammacámara son:

Cristal o detector de centelleo de INa(Tl) en forma de lámina. Su función es detectar los fotones gamma emitidos por el RF distribuido en el interior del paciente (previamente "filtrados" por el colimador), determinar la posición de interacción y la energía cedida en la interacción.

Colimador. Estructura formada por una gruesa lámina de plomo o tungsteno con orificios hexagonales o circulares. Está en contacto con el cristal de centelleo por su cara inferior (la enfrentada al paciente) y su misión es seleccionar los rayos gamma o fotones procedentes del paciente que inciden sólo en una determinada dirección sobre el cristal de centelleo.

Tubos fotomultiplicadores en contacto con el cristal de centelleo por su cara superior. Capaces de convertir la señal óptica en una señal eléctrica proporcional a la energía depositada en el cristal por radiación.

Al conjunto de elementos previos se le denomina detector o cabezal de detección el cual está acoplado a un sistema electrónico y digital que permite la obtención de la imagen. (**Ver Imagen 1**).

Las técnicas de imagen de MN se clasifican en dos tipos: la tomografía computarizada por emisión de fotón único (siglas en inglés SPECT) y la tomografía de emisión de positrones (siglas en inglés PET).

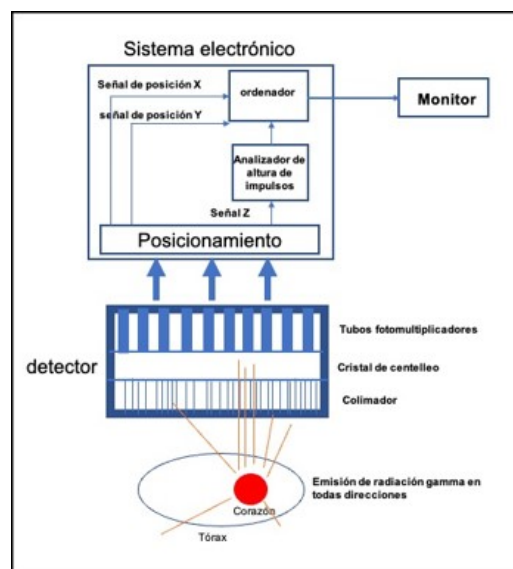


Imagen 1. Esquema de una gammacámara.

1.1. Tomografía computarizada por emisión de fotón único

La tomografía computarizada por emisión de fotón único, comúnmente conocida por sus siglas en inglés SPECT, es una modalidad de gammagrafía que se basa en la detección de fotones con energías comprendidas entre 59 y 364 keV. El término hace referencia a que las imágenes se presentan en cortes o imágenes tomográficas paralelos a cualquier plano del espacio. Esto se logra haciendo que uno o más cabezales detectores giren alrededor del paciente según un eje de giro paralelo al eje longitudinal del paciente que se encuentra estirado en una camilla. Durante la rotación, los cabezales pueden mantener la misma distancia al eje de giro, siguiendo una trayectoria circular alrededor del paciente, elíptica o irregular siguiendo el contorno corporal. Los detectores, a lo largo de la trayectoria, van adquiriendo una secuencia de proyecciones cada cierto ángulo. Se obtienen así imágenes tomográficas tridimensionales de la biodistribución del RF en el interior del paciente. Esta modalidad mejora la capacidad resolutive de la gammagrafía convencional y evita la superposición de estructuras valorando mejor las estructuras profundas de los órganos. La SPECT puede realizarse con gammacámaras de uno o varios cabezales detectores. Las de 2 y 3 cabezales permiten una adquisición más rápida y sus imágenes son de mayor calidad morfológica.

1.2. Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones, comúnmente conocida por sus siglas en inglés PET, es una técnica diagnóstica que aporta información funcional mucho más detallada que la SPECT ya que permite explorar directamente el metabolismo celular. Su principal característica es la utilización de trazadores marcados con emisores de positrones. Suelen ser moléculas precursoras de rutas bioquímicas o análogos de estos. El más utilizado a nivel clínico es la fluorodesoxiglucosa^{18F} (^{18F} FDG) un azúcar simple análogo de la glucosa marcado con flúor 18, un radioisótopo del flúor con una vida media de 110 minutos. La acumulación de ^{18F} FDG en los tejidos es proporcional a su utilización de glucosa y refleja el metabolismo de la glucosa de las células. Una vez que el radiofármaco es administrado, se acumula en los tejidos diana, decae y da lugar a la formación de partículas subatómicas llamadas positrones. Los positrones reaccionan con los electrones de alrededor produciendo fotones de aniquilación que son detectados en el escáner PET y convertidos a su vez en imágenes tridimensionales de muy alta precisión siguiendo la distribución del radiotrazador en un área específica de interés siendo posible además, realizar una cuantificación precisa de la concentración local del RF. Estas imágenes funcionales pueden combinarse con imágenes de tomografía computarizada (PET/TC) y, más recientemente, con imágenes de resonancia cardíaca (PET/RM). (Ver apartado 5 de técnicas híbridas).

En este capítulo se expondrán las características básicas de las distintas técnicas imagen por Medicina Nuclear así como las aplicaciones e indicaciones actuales para el diagnóstico en cardiología, específicamente en cardiopatía isquémica, enfermedades de depósito (amiloidosis) y enfermedad inflamatoria/infecciosa.

2. Medicina Nuclear en cardiopatía isquémica

2.1. Estudios de perfusión miocárdica con SPECT

La repercusión funcional de una lesión coronaria viene determinada no sólo por el grado de estenosis. Otros factores como la presencia de circulación colateral, fenómenos de vasospasmo arterial o "precondicionamiento isquémico" pueden influir en el grado de isquemia final. La valoración funcional de las lesiones coronarias adquiere cada vez mayor relevancia para guiar la estrategia de revascularización.

El estudio de la perfusión miocárdica en condiciones de estrés y reposo con SPECT es un buen método no invasivo para valorar funcionalmente la repercusión de la estenosis coronaria en los pacientes con cardiopatía isquémica. Las imágenes adquiridas con SPECT representan la integración del flujo sanguíneo miocárdico regional y la actividad metabólica de las células musculares cardíacas.

2.1.1. Equipos de detección, radiofármacos y tipos de estudios de perfusión

Equipos de detección cardíacos

La mayoría de las cámaras SPECT para estudios cardíacos están dotadas de dos detectores configurados a 90°, aunque también es posible encontrar sistemas con 3 detectores. Dada la localización anatómica del corazón el paciente se coloca en decúbito supino y los detectores se disponen anteriores al paciente en ángulo oblicuo de 45° donde inician el escaneo hasta completar un arco de 180° alrededor del paciente. Los equipos disponen de colimadores de orificios paralelos de alta resolución y baja energía y su función es limitar los fotones detectados haciendo que solo lleguen a ella los fotones perpendiculares. En la práctica, significa que el 99,9% de los fotones serán despreciados. Los estudios se adquieren en general de forma sincronizada con el ECG del paciente. Este tipo de adquisición permite, entre otras ventajas, calcular los volúmenes y la fracción de eyección ventricular (FEVI) y valorar la contractilidad y el engrosamiento sistólico del VI. Una vez finalizada la adquisición se reconstruye la imagen cardíaca en cortes tomográficos obteniéndose el eje corto, el eje largo vertical y el eje largo horizontal (**Imagen 2**).

En la actualidad los equipos convencionales disponen de tecnología híbrida SPECT-TC, permitiendo por tanto adquirir un TC para poder realizar la corrección de atenuación y corregir los artefactos producidos por otros tejidos. En los últimos años se han desarrollado equipos de adquisición ultrarrápida y muy compactos con múltiples detectores que rodean al paciente y toman imágenes del corazón simultáneamente. Todos tienen en común la capacidad de aumentar la sensibilidad sin pérdida de resolución, lo que permite adquirir una exploración en menos de 2 minutos inyectando una actividad estándar. La ganancia de sensibilidad permite además una reducción en la actividad inyectada y por tanto disminuir la exposición de los pacientes a la radiación. Otra variación del diseño tradicional es la posición vertical del paciente que se ofrece en varios equipos de nueva generación.

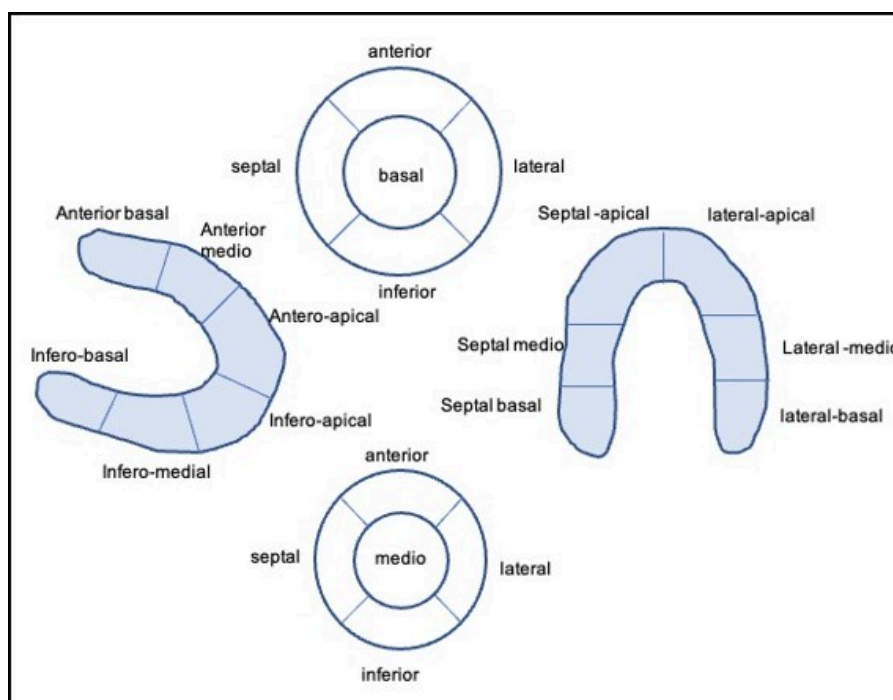


Imagen 2. Representación esquemática de los cortes tomográficos de eje corto (imágenes centrales), eje largo vertical (izquierda) y eje largo horizontal (derecha).

Radiofármacos

Los radiofármacos empleados están marcados con tecnecio-99m (^{99m}Tc) o con talio-201 (^{201}Tl): **Tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi**, **Tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina** y **Cloruro de talio (^{201}Tl)**.

Los **radiofármacos marcados con ^{99m}Tc** son los más utilizados. Difunden pasivamente a través de las membranas capilar y celular. La captación miocárdica aumenta proporcionalmente con el aumento de la perfusión hasta alcanzar una meseta en el momento en el que la perfusión es el doble que los niveles de reposo. Dentro de la célula quedan retenidos en las mitocondrias, reflejando por tanto cardiomiocitos viables. Los trazadores marcados con ^{99m}Tc tienen una redistribución mínima con el tiempo, es decir, una vez que son absorbidos por los cardiomiocitos quedan retenidos a nivel celular, por lo que para obtener imágenes de estrés y de reposo se necesitan inyecciones separadas. Se pueden realizar protocolos de dos días y protocolos en el mismo día aunque debido a la vida media de 6 horas de ^{99m}Tc , idealmente el estrés y el reposo deberían realizarse en días separados para permitir la disminución de la actividad desde la primera inyección. El estudio de estrés suele realizarse primero, ya que el estudio de reposo puede omitirse si el estrés se interpreta como normal. Las imágenes comienzan a adquirirse de 15 a 60 minutos después de la inyección para permitir el aclaramiento hepatobiliar.

El **Cloruro de talio (^{201}Tl)** es un análogo de potasio. Alrededor de un 60% penetra en los cardiomiocitos a través de la bomba de Na-K ATPasa dependiente y el resto pasivamente por gradiente electroquímico. La captación miocárdica aumenta proporcionalmente con el aumento de la perfusión alcanzando meseta en el momento en el que la perfusión es 2-2.5 veces los niveles de reposo. Aproximadamente un 85% es aclarado después del primer paso, y un 4% de la actividad inyectada incorporada al miocardio. Después de la captación inicial, la retención prolongada depende de la integridad de la membrana celular y, por tanto, de la viabilidad. A diferencia de los RF marcados con ^{99m}Tc , el ^{201}Tl no queda retenido a nivel celular, presentando redistribución durante varias horas después de la administración. Esta redistribución conduce a la extracción del ^{201}Tl miocárdico en regiones que tenían isquemia cuando se realizó la inyección en el pico de estrés. Las imágenes de redistribución son por tanto independientes de la perfusión y reflejan principalmente viabilidad. Tras la inyección iv en el estudio de estrés, ^{201}Tl se distribuye en el miocardio de acuerdo a la perfusión y viabilidad del mismo. Las imágenes de estrés comienzan a adquirirse dentro de los 5-10 minutos posteriores a la inyección y deben completarse dentro de los 30 minutos posteriores. Las denominadas imágenes de redistribución que reflejan la perfusión y la viabilidad basal pueden obtenerse de 3 a 4h. más tarde. En pacientes con graves defectos de perfusión en las imágenes de estrés y en casos en los que se considere que la redistribución es incompleta en el momento de la adquisición, se puede administrar una inyección de reposo y adquirir imágenes de reinyección después de otros 60 min de redistribución. Este protocolo es normalmente suficiente para la evaluación de la viabilidad del miocardio. También existen protocolos más tardíos, en los que las imágenes se adquieren 24h tras la inyección utilizando un tiempo de adquisición más largo para la valoración de viabilidad miocárdica.

Con ambos radiotrazadores las inyecciones en reposo idealmente deben administrarse después de la administración de nitrato sublingual para evitar infraestimar la viabilidad miocárdica en áreas con perfusión en reposo reducida.

Ambos radioisótopos son útiles para los estudios de isquemia miocárdica pero los trazadores marcados con ^{99m}Tc producen imágenes de mejor calidad debido a una mayor energía y en consecuencia menor atenuación y dispersión.

Existen protocolos de adquisición de imágenes con ambos isótopos a la vez (protocolos con doble isótopo). Pueden utilizarse para acortar la duración de un protocolo completo de estrés-reposo o de estrés-redistribución, y también para aprovechar la capacidad relativa superior de ^{201}Tl para valorar la viabilidad del miocardio en comparación con los RF marcados con ^{99m}Tc .

Tipos de estudios de perfusión miocárdica

Para el diagnóstico de enfermedad coronaria se utilizan pruebas de provocación de isquemia basadas en:

1. Aumentar el consumo de oxígeno miocárdico (estrés físico o farmacológico con dobutamina).
2. Producir "robo coronario" y redistribución de flujo hacia zonas dependientes de arterias sin lesiones mediante fármacos vasodilatadores (adenosina, dipiridamol y recientemente regadenosón).

En las regiones isquémicas el menor incremento de flujo provocado por estrés o robo coronario da lugar a defectos de perfusión que se pueden visualizar gracias a la distribución del radiofármaco en el miocardio.

La elección del tipo de prueba a viene determinada por las características del paciente. En términos diagnósticos de isquemia no existe diferencia en cuanto a la modalidad utilizada.

El estudio de perfusión con ejercicio (ergómetro de tapiz rodante o bicicleta) es la prueba de elección. El RF se inyecta cerca del pico de ejercicio. Los pacientes deben poder hacer ejercicio con una carga de trabajo de al menos el 85% de la frecuencia cardíaca máxima prevista (FCMP) para su edad. En presencia de bloqueo de rama izquierda (BRI) con el ejercicio pueden aparecer defectos septales con SPECT en ausencia de enfermedad coronaria.

Para pacientes que no pueden realizar una prueba de esfuerzo y en casos de BRI o estimulación con marcapasos la prueba de elección sería con fármacos vasodilatadores. Regadenosón es un estimulador selectivo del receptor de adenosina A_{2A} cuyo uso se ha extendido en los últimos años debido a su mínima incidencia de efectos secundarios y facilidad de administración (un solo bolo i.v). Un efecto adverso poco frecuente pero importante son las convulsiones, por un mecanismo poco claro. En las pruebas de estrés con adenosina y dipiridamol los efectos secundarios pueden exacerbarse en pacientes bajo tratamiento con ticagrelor porque este antiagregante eleva significativamente los niveles plasmáticos de adenosina. Con Regadenosón las interacciones no están claras. Hasta el momento todavía no existen recomendaciones para la adaptación de dosis de vasodilatadores en pruebas de esfuerzo para pacientes que reciben ticagrelor.

La prueba de estrés con dobutamina queda como tercera opción para pacientes no candidatos a realizar esfuerzo y con contraindicación para administrar vasodilatadores. La dobutamina produce vasodilatación coronaria secundaria al aumentar la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad miocárdica. En áreas irrigadas por arterias coronarias con estenosis significativa se reduce la reserva de flujo. Se administra en infusión continua con incremento progresivo de dosis. El RF se inyecta cuando se alcanza el 85% de la FCMP. Puede complementarse con atropina si no se alcanza la frecuencia cardíaca objetivo.

La **tabla 1** muestra los mecanismos de acción y principales efectos secundarios de los fármacos utilizados en los estudios de SPECT de perfusión miocárdica.

Mecanismo de inducción de isquemia	Fármaco	Efectos secundarios
Simpaticomimético Receptores beta1-adrenérgicos, efecto ligero sobre receptores beta2 y alfa1 Aumento FC, TA y contractilidad	Dobutamina	Frecuentes (75%) Más frecuente: palpitaciones y dolor torácico Efectos graves poco frecuentes: hipotensión, AV Reversión con esmolol o metoprolol iv.
Hiperemia miocárdica por vasodilatación mediada por receptores de adenosina A2A (flujo miocárdico x 5 en arterias coronarias sanas con robo coronario en miocardio isquémico) Todos los vasodilatadores producen leve aumento FC y disminución de TA.	Adenosina No selectivo A2A, A1, A2B, A3	Frecuentes (80%), rápida resolución Más frecuente: enrojecimiento BAV y bloqueo SA en 7% casos Contraindicado en asma y EPOC Ticagrelor puede exacerbar efectos secundarios
	Dipiridamol No selectivo (aumenta niveles tisulares adenosina)	Menos frecuentes que adenosina pero más duraderos Reversión con teofilina o aminofilina Contraindicado en asma y EPOC Ticagrelor puede exacerbar efectos secundarios
	Regadenosón Selectivo A2A	Mínimos efectos 2º s Poco frecuente: convulsiones por mecanismo no bien conocido. Válido para asma leve y EPOC ¿Ticagrelor?

Tabla 1. Principales fármacos empleados en pruebas de provocación de isquemia con SPECT. Mecanismo de acción y efectos secundarios. AV: arritmias ventriculares. BAV: bloqueo aurículo ventricular. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FC: frecuencia cardíaca. SA: seno atrial. TA: tensión arterial.

2.1.2. Interpretación de imágenes

Para la valoración de las imágenes deben tenerse en cuenta una serie de artefactos técnicos o fisiológicos que pueden alterar los resultados:

1. Heterogeneidad del flujo sanguíneo en ausencia de enfermedad arterial coronaria (por ejemplo en casos de miocardiopatía hipertrófica o dilatada o BRI).
2. Atenuaciones en la cara inferior producidas por el diafragma y en la cara anterior por la mama.
3. Zonas de hipercaptación adyacentes al ventrículo: hígado, bazo y pulmón en el caso del Tl201 y vía biliar e intestino delgado para los tecnecios de eliminación hepatobiliar. (Tc99m-sestamibi)
4. Movimiento del paciente durante la adquisición.
5. Hipoactividades correspondientes a variaciones de la normalidad: ápex y zona basal del septum.

Perfusión

Se realiza una valoración visual de los cortes tomográficos y un análisis cuantitativo.

Los defectos en el estudio de estrés que son total o parcialmente reversibles en reposo se consideran criterio de isquemia miocárdica. Los defectos persistentes pueden observarse en zonas de necrosis o de isquemia muy severa. Si los defectos son ligeros normalmente la visualización del defecto en dos proyecciones es indicativo de que la alteración es realmente valorable. Cuando existen defectos en dos paredes opuestas (anterior/inferior, lateral/septal) los cortes de eje largo horizontal y vertical pueden no reflejar la alteración si la hipocaptación es de intensidad parecida. En estos casos las imágenes de eje corto permiten identificar mejor los defectos. Es importante en el caso del Tl201 valorar si existe una captación pulmonar aumentada que traduce una mala función ventricular izquierda y es un factor de mal pronóstico.

La cuantificación de la isquemia en SPECT se realiza mediante los mapas polares (bull's eye) (**Imagen 3**). Se trata de una imagen bidimensional que representa la perfusión del ventrículo izquierdo (VI) facilitando la valoración de la presencia, localización, extensión y severidad de los defectos de perfusión. Se calcula el perfil de actividad de cada uno de los cortes de eje corto, desde el más apical al más basal. El conjunto de valores de cada uno de los cortes se presenta según una escala de color proporcional a la actividad en el que la región apical del VI ocupa el centro de la imagen y la basal la periferia. Sustrayendo digitalmente el mapa polar de reposo del mapa polar de estrés, pueden revisarse fácilmente los defectos de perfusión.

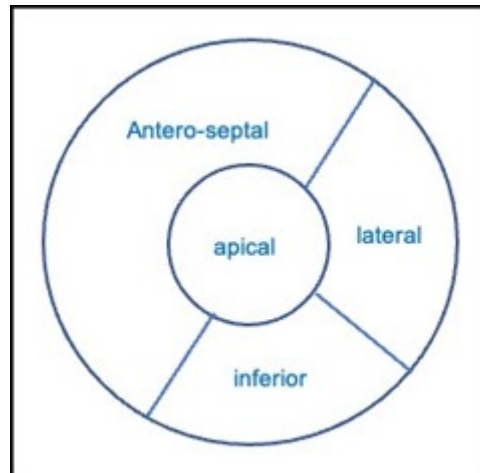


Imagen 3. Mapa polar de la tomografía miocárdica de perfusión. Representación de las regiones anteroseptal, lateral, inferior y apical.

Viabilidad

Los segmentos con severos trastornos de la contractilidad que presentan captación normal, hipocaptaciones de grado ligero o moderado en reposo, y los que presentan engrosamiento sistólico con la adquisición sincronizada con el ECG, son considerados como viables.

Los segmentos con defectos de captación severos en las imágenes de redistribución a las 3-4 h con Tl201 que mejoran tras en las imágenes de reinyección o tardíamente también son considerados viables.

Se ha descrito que los segmentos miocárdicos hipoperfundidos con captación $\geq 55\%$ del pico de actividad y con engrosamiento sistólico tienen una elevada probabilidad de recuperación funcional tras la revascularización coronaria.

2.1.3. Eficacia diagnóstica

Los estudios de perfusión miocárdica con SPECT tienen una sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad coronaria significativa (estenosis $>50\%$) en torno al 90% y 75% respectivamente.

A la baja especificidad contribuyen varios factores como la atenuación de las regiones inferiores por el diafragma o de las regiones anteriores por la mama. Además, existe un sesgo postest ya que los pacientes con resultados positivos son remitidos de una forma preferencial a coronariografía de modo que la gran mayoría de verdaderos negativos no son confirmados mediante cateterismo. Por este motivo, muchos autores prefieren valorar el porcentaje de normalidad (*normalcy rate*) en lugar de la especificidad.

El porcentaje de normalidad representa la fracción de estudios negativos en una población con muy baja probabilidad clínica de cardiopatía isquémica. El porcentaje de normalidad de la interpretación cuantitativa de la SPECT de perfusión miocárdica está en torno al 90%.

2.2. Tomografía con emisión de positrones para perfusión y viabilidad

La PET puede utilizarse para el estudio de perfusión miocárdica, de hecho, es posible hacer una medición absoluta del flujo miocárdico. La mayoría de los trazadores de perfusión miocárdica utilizados en PET se producen in situ en ciclotrones, (por ejemplo el amonio marcado con nitrógeno, $^{13}\text{NH}_3$ o agua marcada con oxígeno-15 $\text{H}_2(^{15}\text{O})$, y se han utilizado ampliamente tanto en investigación como en aplicaciones clínicas. El rubidio-82 (^{82}Rb) también puede utilizarse para la evaluación de la perfusión, con la ventaja de que no es necesario disponer de un ciclotrón in situ. Con ^{82}Rb , la dosis de radiación es baja y la resolución espacial parece ser suficiente para aplicaciones de rutina. El metabolismo cardíaco se valora con las imágenes de ^{18}F -FDG. La combinación de perfusión y metabolismo glucídico permite a su vez el estudio de viabilidad por PET.

En la práctica clínica, sin embargo, el PET no se utiliza de rutina con esta indicación en la mayoría de los centros puesto que suponen un mayor coste en relación a la información clínica relevante que aportan en comparación con otras técnicas no invasivas para valoración de isquemia (SPECT, ETT y RM) o viabilidad (RM).

2.3. Indicaciones clínicas de la medicina nuclear en cardiopatía isquémica

2.3.1. Diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica

Las guías clínicas de 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología acerca del diagnóstico y manejo de los síndromes coronarios crónicos establecen las siguientes recomendaciones:

1. Deben realizarse **pruebas de imagen funcionales no invasivas** (incluyendo SPECT/PET de perfusión) **o TC coronario en pacientes sintomáticos** en los que la enfermedad arterial coronaria (EAC) obstructiva no pueda excluirse sólo por evaluación clínica. (**Nivel de recomendación IB**). *(Se excluyen los pacientes con probabilidad pretest elevada, pacientes con angina con bajo umbral de esfuerzo o aquellos identificados como de alto riesgo tras la valoración basal en los que se puede ser razonable realizar directamente angiografía coronaria invasiva).*
2. El **tipo de prueba** diagnóstica no invasiva (imagen funcional o anatómica) inicial se elegirá en base a la probabilidad clínica de EAC y otras características del paciente que influyen en el rendimiento de la prueba, la experiencia local y la disponibilidad del test en concreto. (**Nivel de recomendación IC**). En líneas generales, cuando la **probabilidad clínica de EAC es moderada o moderada-alta** se prefiere realizar un **estudio funcional de imagen no invasivo. TC coronario** se prefiere en aquellos casos en los que la **probabilidad clínica** tras la valoración inicial tiende a ser **baja**.
3. Se recomienda la obtención de imágenes funcionales para el estudio de isquemia miocárdica si el TC coronario muestra EAC con significado funcional incierto o no es diagnóstico. (Nivel de recomendación IB)

Se anteponen por tanto las pruebas de imagen funcional en cualquiera de sus modalidades a la realización de la ergometría convencional. Sólo en el caso de no disponer de pruebas de imagen no invasivas (funcionales o TC) se recomienda realizar una ergometría para diagnóstico de EAC (Nivel de evidencia IIb).

RECUERDA



Las guías clínicas no recomiendan una modalidad de prueba funcional sobre otras, siendo todas (ecocardiografía, resonancia magnética y medicina nuclear) válidas. **La selección de la prueba específica dependerá de las características del paciente, la experiencia local y la disponibilidad del test.**

2.3.2. La medicina nuclear como guía para la revascularización miocárdica

En pacientes con EAC, la detección de una región grande de isquemia mediante pruebas funcionales de imagen se asocia con mal pronóstico e identifica por tanto a los pacientes que se benefician de revascularización.

Las guías europeas de revascularización miocárdica de 2018 especifican que, en términos pronósticos, debe optarse por revascularización en pacientes con angina estable o isquemia silente cuando se detecta una región de isquemia significativa en una prueba funcional no invasiva (Nivel de recomendación IB). En MN (SPECT y PET) se considera región significativa un área afectada >10% del miocardio total.

Con respecto a la viabilidad, cabe mencionar que no existe una correlación clara entre viabilidad miocárdica y beneficio de la revascularización. Por tanto aunque las guías clínicas (ver referencia 12) consideran posible (nivel de evidencia IIb,B) la estrategia de evaluar la viabilidad miocárdica para seleccionar a los pacientes que mayor beneficio obtengan de la revascularización, no debe prestarse únicamente atención a la presencia de miocardio viable para decidir el mejor tratamiento. El ensayo PARR-2 (PET and Recovery following Revascularization) incluyó pacientes con disfunción ventricular severa candidatos a revascularización o manejo de IC avanzada/trasplante que se aleatorizaron a manejo estándar o guiado por FDG-PET. No se observó diferencia en el evento primario combinado a 1 año de muerte por causa cardíaca, infarto de miocardio o ingreso hospitalario por causa cardíaca en el grupo guiado por FDG-PET, aunque conviene destacar que la tasa de cumplimiento del tratamiento guiado por FDG-PET fue variable (ref. 1). El subestudio de viabilidad del ensayo STICH (tratamiento quirúrgico para la insuficiencia cardíaca de causa isquémica) encontró miocardio viable en el 81% de los pacientes del estudio. La asociación entre viabilidad miocárdica y pronóstico fue significativa en el análisis univariable pero no en el multivariable.

RECUERDA



La valoración de isquemia mediante pruebas de imagen funcionales no invasivas está indicada en pacientes sintomáticos con una probabilidad pretest moderada o moderada-alta que no sean de alto riesgo.

Puede utilizarse cualquier tipo de modalidad (SPECT, PET, ecografía, resonancia) en función del paciente, experiencia local y disponibilidad de la prueba.

Un área de isquemia >10% del total de miocardio detectada por SPECT es indicación de revascularización.

La valoración de la viabilidad miocárdica por SPECT/PET no ha demostrado aportar beneficio a la estrategia de revascularización.

3. Medicina nuclear en amiloidosis cardíaca

3.1. Definición y tipos de amiloidosis cardíaca

La amiloidosis cardíaca (AC) es un tipo de miocardiopatía restrictiva-hipertrófica producida por el depósito de "amiloide" en el miocardio extracelular. Las fibrillas de amiloide son "proteínas mal plegadas", polímeros insolubles que provienen de precursores solubles que adquieren una estructura secundaria anómala acumulándose en el espacio extracelular. El trastorno depende de un plegamiento anómalo de la secuencia de aminoácidos independientemente, por tanto, de la proteína original. La mayoría de los casos de AC (>98%) son el resultado de dos tipos de proteínas precursoras:

Amiloidosis AL (AL). Las fibrillas de amiloide provienen de una cadena ligera de inmunoglobulina monoclonal producida por las células plasmáticas de la médula ósea. Es una enfermedad sistémica asociada con discrasias sanguíneas en la que la afectación cardíaca es frecuente. El curso clínico es rápidamente progresivo y la mediana de supervivencia es menor de 6 meses sin tratamiento.

Amiloidosis por transtiretina (ATTR). La proteína mal plegada es transtiretina (TTR), una proteína de transporte sérico para la hormona tiroidea y el retinol que es sintetizada principalmente en el hígado. Existen dos subtipos de ATTR: una forma hereditaria, rara, ocasionada por mutaciones en el gen TTR (ATTRv) y una forma "salvaje" o "wyld type" (ATTRwt). La ATTRv también se considera una enfermedad sistémica, con afectación predominante neurológica (polineuropatía y disautonomía) y cardiológica en distintos grados. En la ATTRwt la miocardiopatía es la característica clínica dominante en todos los casos. Este subtipo se manifiesta >60 años (excepcionalmente antes). Su prevalencia aún es incierta pero actualmente se considera una enfermedad infradiagnosticada, siendo posiblemente el tipo más frecuente de AC y una causa no infrecuente de insuficiencia cardíaca con FEVI preservada en población añosa y/o asociada a estenosis aórtica, estimándose entre un 7-19% de casos con las características mencionadas.

3.2. Gammagrafía ósea con bifosfonatos

3.2.1. Procedimiento, rendimiento diagnóstico e interpretación

El diagnóstico de AC tradicionalmente ha sido difícil y a menudo tardío ya que requería en todos los casos confirmación histopatológica. Sin embargo, en la actualidad, la gammagrafía cardíaca con radio-trazadores con afinidad ósea permite diagnosticar el subtipo ATTR sin necesidad de biopsia endomiocárdica.

Los compuestos DPD (ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico), HMDP (hidroxi-metileno-difosfonato) y PYP (pirofosfato) marcados con Tc99m son radiotrazadores óseos que muestran una gran avidéz por las fibrillas de amiloide a nivel cardíaco, con una captación preferencial del amiloide tipo transtiretina. El RF usado generalmente es el compuesto difosfonato 99mTc-DPD. La sensibilidad y especificidad de los radiotrazadores óseos para el diagnóstico de ATTR es muy alta. El valor predictivo positivo es prácticamente del 100% en pacientes con un ecocardiograma o RM cardíaca compatible y ausencia de proteína monoclonal de cadenas ligeras en plasma y orina, lo que permite diagnosticar la enfermedad sin necesidad de confirmación histológica (ref. 7). En pacientes con estadios más precoces de la enfermedad (NYHA I-II) el rendimiento diagnóstico tan alto de la gammagrafía aún no se ha confirmado.

El procedimiento consiste en realizar una gammagrafía planar de tórax/cardíaca o incluso de cuerpo entero además de adquirir cortes tomográficos del corazón con SPECT tras la inyección del RF, (^{99m}Tc -DPD). Las imágenes se obtienen de 2 a 3 h. después de la inyección. La gammagrafía planar es útil para la interpretación visual, especialmente cuando es negativa, y cuando son positivas para la cuantificación del grado de captación miocárdica mediante comparación visual con la captación costal. El estudio de cuerpo entero permite además identificar captación en otros órganos, muy útil para la ATTR sistémica. La imagen tomográfica con SPECT es necesaria en todos los casos, sobre todo si la gammagrafía planar es positiva para:

- ▮ Evitar la superposición de captación ósea.
- ▮ Distinguir la actividad del miocardio de la actividad en el pool de sangre.
- ▮ Evaluar la distribución regional del RF.
- ▮ Cuantificar el grado de captación miocárdica en comparación con la captación costal.

Para la cuantificación del grado de captación la escala más utilizada es la semicuantitativa visual de Perugini (**ver tabla 2 y ejemplos en Imagen 4**) que asigna una puntuación en función de la captación cardíaca en relación con la captación ósea. Un grado visual ≥ 2 con ^{99m}Tc -DPD es 100% sensible para identificar ATTR y altamente específica. No obstante, alrededor del 20% de pacientes con AL pueden tener captación moderada o severa (grados 2 y 3). Se puede observar además una captación leve de ^{99m}Tc -DPD (Grado 1) en pacientes con otros subtipos de amiloidosis cardíaca (AL, amiloide A y apolipoproteína A1). Incluso pueden coexistir los dos tipos de AC (AL y ATTR) en un mismo paciente. Por lo tanto, las imágenes siempre deben interpretarse conjuntamente con el estudio de cadenas ligeras en suero e inmunofijación en orina y suero para excluir la amiloidosis AL. Cuando esta posibilidad no puede excluirse, debe considerarse la realización de estudios complementarios mediante RMN cardíaca y/o biopsia. La **Imagen 5** muestra en un esquema el algoritmo para el diagnóstico de AC basado en el trabajo original de Gillmore y en el reciente documento de posicionamiento europeo sobre amiloidosis cardíaca (ref. 5 y 6).

Se han desarrollado también otros índices diagnósticos como el índice corazón/cuerpo completo (H/WB, siglas en inglés de "Heart" y "whole body") o corazón/pulmón contralateral (H/CL, de "Heart" y "contralateral lung") para la diferenciación ATTR/AL aunque no están tan validados como la clasificación de Perugini. Estos índices sí han demostrado valor como predictores de eventos cardíacos adversos y de supervivencia.

La valoración visual de la captación no ha demostrado ninguna implicación pronóstica. Importante, ninguna de las escalas o índices diagnósticos parece predecir la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad. En este sentido parecen prometedores los resultados con trazadores de PET, que permiten cuantificar la carga de amiloide con exactitud.

Grado	Captación miocárdica de ^{99m}Tc -DPD/HMPD
Grado 0	No captación y captación costal normal
Grado 1	Captación miocárdica < captación costal
Grado 2	Captación miocárdica = captación costal
Grado 3	Captación miocárdica > captación costal con leve o ausencia de captación costal

Tabla 2. Gradación visual semicuantitativa de la captación miocárdica de ^{99m}Tc -DPD/HMPD para la valoración de amiloidosis cardíaca. (Grados de Perugini).

3.2.2. Indicaciones para el diagnóstico de ATTR

Como ya se ha comentado la ATTR es una enfermedad infradiagnosticada, en concreto el subtipo ATTRwt, ya que se estima que podría suponer entre un 7-19% total de casos de insuficiencia cardíaca con FEVI normal en población >65 años. También se ha encontrado una asociación importante en sujetos con estenosis aórtica, especialmente pacientes que son remitidos a implante de prótesis aórtica transcáter (TAVI). El diagnóstico precoz es importante debido a la posibilidad de tratamientos dirigidos, tanto más efectivos cuanto más precozmente se instauren.

Recientemente se han publicado documentos de consenso tanto a nivel europeo como americano (ref 6 y 3-4) que establecen qué pacientes son candidatos a realizar una gammagrafía ósea con bifosfonatos para diagnóstico de ATTR.

El reciente documento de posicionamiento sobre amiloidosis cardíaca del Grupo de Trabajo Europeo de Miocardiopatías y Enfermedades del Pericardio (ref. 6) recomienda screening de ATTR mediante una gammagrafía ósea con bifosfonatos en todos los pacientes con HVI (≥ 12 mm) que presenten insuficiencia cardíaca con FEVI preservada y/o estenosis aórtica >65 años. También estaría indicado en presencia de cualquiera de los "datos de alarma" o "red flags" que se exponen en la **tabla 3**.

Actualmente no se recomienda la realización de gammagrafías - SPECT 99mTc-DPD/PYP/HMDP seriadas para evaluar la progresión de la enfermedad o la respuesta a la terapia.

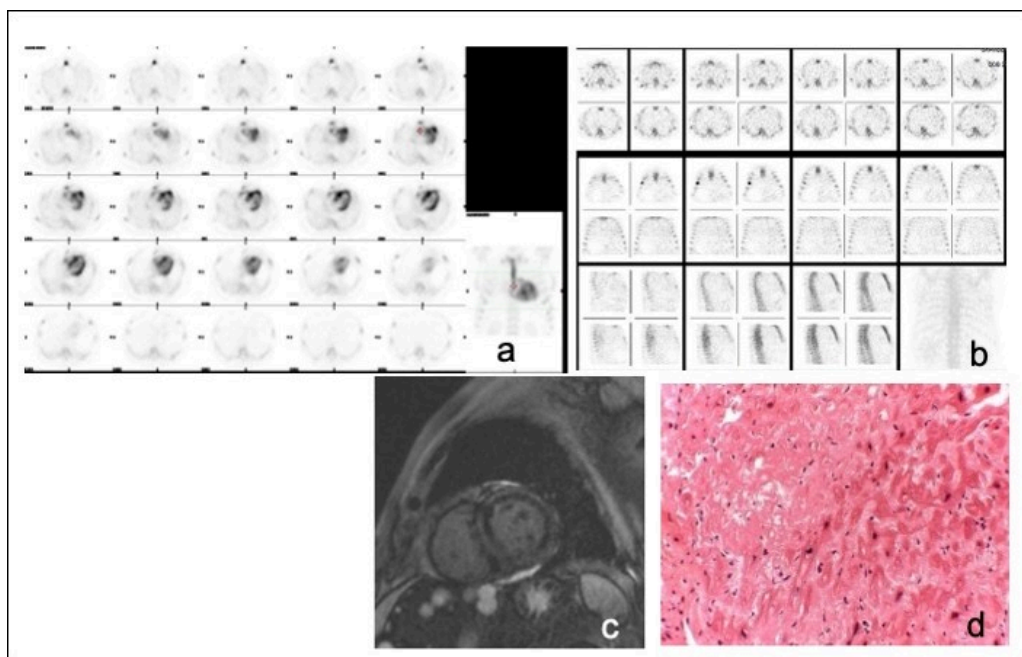


Imagen 4. Utilidad de la gammagrafía ósea con bifosfonatos para el diagnóstico de la ATTR. a) gammagrafía planar y SPECT 99mTc-DPD de paciente de 78 años con HVI y clínica de insuficiencia cardíaca. El estudio muestra un grado de captación 3 (captación miocárdica muy elevada y supresión de captación costal). Se descartó componente monoclonal de cadenas ligeras. El diagnóstico es por tanto ATTR. b) gammagrafía planar y SPECT 99mTc-DPD de paciente de 82 años en estudio por HVI e insuficiencia cardíaca. El estudio muestra ausencia de captación. Se demostró la presencia de una gammapatía monoclonal por cadenas ligeras lambda. c) RMN cardíaca del paciente b) que muestra patrón subendocárdico difuso típico de amiloidosis cardíaca. Se realizó biopsia endomiocárdica en la que se observan depósitos de amiloide con H/E (d) e hiperrefringencia verde bajo luz polarizada tras tinción con rojo congo (imagen no disponible). El diagnóstico final fue amiloidosis cardíaca AL.

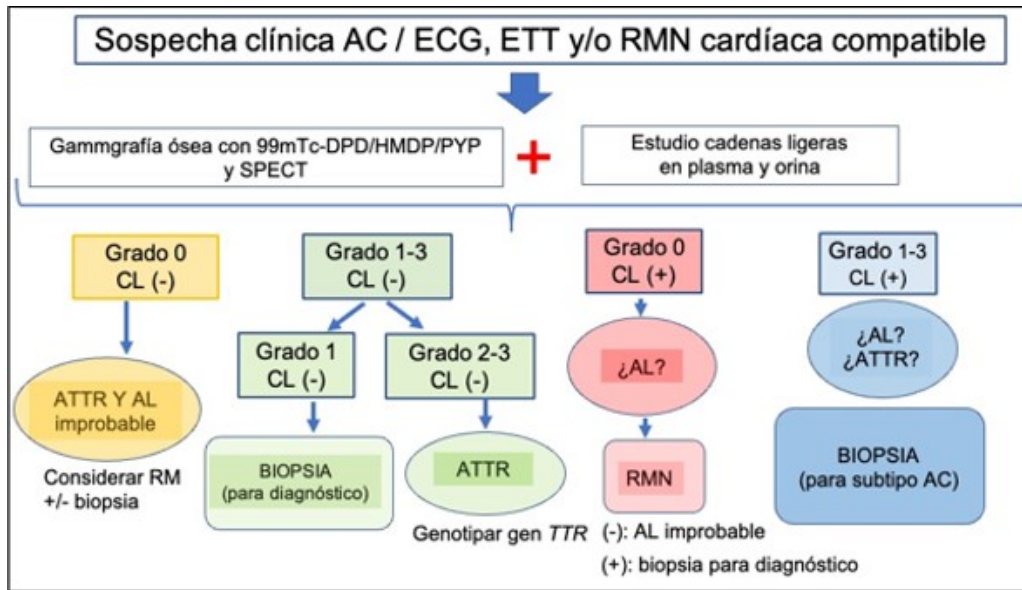


Imagen 5. Algoritmo diagnóstico de la amiloidosis cardíaca. CL: cadenas ligeras.

"Red flags" para sospechar ATTR
Insuficiencia cardíaca en pacientes >= 65 años
Estenosis aórtica en pacientes >= 65 años
Hipotensión o normotensión en pacientes previamente hipertensos
Disautonomía
Polineuropatía periférica
Proteinuria
Hematomas cutáneos frecuentes
Síndrome de túnel del carpo bilateral
Rotura del tendón bíceps
Patrón de realce tardío en RM tipo subendocárdico difuso transmural o incremento VEC
Reducción del strain longitudinal con "apical sparing" (mayor reducción segmentos basales/ápex)
Disminución ratio Voltaje QRS/masa
Patrón de "pseudoinfarto" en el ECG.
Trastornos de conducción
Sospecha de historia familiar

Tabla 3. "Red flags" para sospechar ATTR. Cualquiera de ellos, en presencia de HVI, es indicación para solicitar una gammagrafía con bifosfonatos.

3.3. Gammagrafía de inervación adrenérgica cardíaca

Una aplicación menos conocida pero importante de la MN en amiloidosis (sobre todo en la ATTR hereditaria) es la posibilidad de realizar una gammagrafía de inervación adrenérgica cardíaca. Estos estudios se realizan con 123I-meta-yodobencilguanidina (123I-mIBG), un RF que se concentra y acumula en tejidos que presentan importante inervación simpática como el corazón.

En el análisis de las imágenes de inervación cardíaca se cuantifican parámetros como el índice de captación miocardio-mediastino (HMR en inglés, normal >1,6) y la tasa de lavado miocárdico, que compara la cantidad de RF eliminado en fases tardías (4 horas post-inyección) respecto a las imágenes que se adquirieron en fase temprana. En las regiones con depleción de depósitos de noradrenalina y por tanto, con anomalías de la función nerviosa, se observarán defectos de captación y aceleración de la tasa de lavado.

La gammagrafía con ¹²³I-mIBG se ha evaluado en la ATTR hereditaria ya que es en este subtipo de amiloidosis donde la disautonomía es más relevante. En portadores de mutaciones en TTR se ha observado por esta técnica que la denervación cardíaca ocurre antes que los depósitos de amiloide detectados por la gammagrafía con bifosfonatos. Algunos trabajos sugieren que podría ser por tanto un marcador de enfermedad precoz en portadores.

Por otro lado, la denervación simpática cardíaca se asocia con peor supervivencia en pacientes con ATTRv. Un valor HMR reducido a las 4 horas de la inyección (HMR <1,6) implica peor pronóstico y se ha utilizado para identificar pacientes con ATTRv potenciales candidatos a trasplante hepático.

3.4. PET en amiloidosis cardíaca

Los estudios con PET en amiloidosis cardíaca son prometedores:

Algunos RF marcados con ¹⁸F son altamente específicos para visualizar depósitos de amiloide uniéndose tanto a fibrillas de AL como de ATTR. ¹¹C-PIB, ¹⁸F-florbetapir y ¹⁸F-florbetaben se han evaluado en pacientes con amiloidosis cardíaca AL y ATTR observando en estudios iniciales que la captación de estos RF está significativamente aumentada en sujetos afectados con AC en comparación con controles.

También se ha observado que la captación del radiofármaco ¹¹C-PIB es menor en pacientes con amiloidosis AL bajo tratamiento con quimioterapia que en pacientes afectados sin tratamiento lo que sugiere que este radiotrazador podría utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Por otro lado los estudios con PET permiten visualizar depósitos de amiloide en otros órganos aparte del corazón y ofrecen la posibilidad de cuantificar la carga de amiloidosis total lo que puede ser muy interesante para los casos de amiloidosis sistémica.

RECUERDA



La gammagrafía cardíaca con ^{99m}Tc- DPD/HMDP/PYP, en el contexto clínico apropiado, es altamente sensible y específica para diagnosticar ATTR y puede ayudar en su detección precoz.

En ausencia de un clon de cadenas ligeras, la captación miocárdica grado ≥ 2 es diagnóstica de ATTR, obviando la necesidad de biopsia endomiocárdica.

Para facilitar el diagnóstico precoz de la ATTR, la gammagrafía cardíaca con ^{99m}Tc-DPD/PYP/HMDP debe considerarse en pacientes >65 años con HVI e IC con FEVI normal y/o estenosis aórtica.

La gammagrafía con ¹²³I-mIBG puede detectar la denervación cardíaca en pacientes con ATTR hereditaria.

4. Tomografía por emisión de positrones en cardiopatía no isquémica

La Medicina Nuclear desempeña un papel fundamental y cada vez más relevante en el diagnóstico de patología cardíaca infecciosa, inflamatoria, infiltrativa y trastornos de inervación. (Conjunto de patologías al que se ha denominado las "4Is"). Con la excepción de la amiloidosis por transtirretina (en la que la gammagrafía planar y SPECT son las principales técnicas con aplicación clínica, ver apartado 3), la mayor parte de los estudios se hacen con PET utilizando como marcador el 18F-FDG ya que el metabolismo de la glucosa se incrementa en los procesos infecciosos e inflamatorios. La información funcional suele completarse con información anatómica y morfológica derivada de la combinación con TC (PET/TC) mejorando así la localización, extensión y caracterización de las lesiones detectadas por FDG PET.

4.1. Principios generales

Las indicaciones generales de la PET/TC cardiovascular (cardiopatía no isquémica) incluyen: diagnóstico no invasivo, guía para biopsia, respuesta a la terapia, seguimiento y pronóstico.

La **tabla 4** muestra las principales patologías y procesos para los que está indicado la realización de PET/TC en patología cardiovascular.

Más allá de la utilización de [18F]FDG, se encuentran disponibles y en investigación otros trazadores PET para la obtención de imágenes de enfermedades cardiovasculares (**tabla 5**). Los más prometedores incluyen la aplicación de trazadores ya existentes como [18F]NaF en la aterosclerosis y el uso de compuestos radiomarcados PET para la detección de amiloidosis cardíaca.

En los estudios realizados con FDG es fundamental para una adecuada visualización e interpretación de las imágenes suprimir la captación fisiológica de glucosa del miocardio. (**Imagen 6**). Se recomiendan protocolos que incluyan una adecuada preparación del paciente con una dieta rica en grasas y sin carbohidratos durante 12-24 horas antes de la exploración, un ayuno de 12-18 horas y/o el uso de heparina intravenosa 15 minutos antes de la inyección de 18F-FDG. El paciente debe permanecer en ayunas y con actividad física limitada después de la inyección y hasta la adquisición de imágenes.

Al final de la adquisición y antes de la interpretación es fundamental verificar la calidad de la imagen valorando, entre otros, si se ha producido una supresión miocárdica adecuada. El patrón de imagen de FDG de un miocardio normal debe ser ausencia de captación salvo captaciones de FDG de baja intensidad en la pared lateral que a menudo pueden ser un hallazgo normal. (Sobre todo si es homogénea y no asocia defectos de perfusión).

Las imágenes de FDG-PET se analizan visualmente evaluando la posible captación miocárdica de [18F]FDG y el patrón de distribución (focal, focal sobre difuso, lineal, difuso), la intensidad y la comparación con áreas anatómicas cercanas. La información funcional siempre debe correlacionarse con la información morfológica que aporta la TC, incluso en el caso de que el PET sea negativo. El valor de captación estándar o SUV (Standardized Uptake Value por sus siglas en inglés) es una herramienta cuantitativa que permite evaluar y caracterizar las lesiones mediante PET en estudios con [18F]FDG. Los SUV se definen como la concentración de radiactividad en la región de interés. No obstante, aunque es un método ampliamente utilizado en oncología, está sólo parcialmente validado en patología infecciosa e inflamatoria por lo que debe usarse con precaución en la práctica clínica. Otro aspecto a valorar en la interpretación final es la posible existencia de factores que condicionen falsos negativos o falsos positivos (**tabla 6**).

Patología	Indicación actual
Sarcoidosis cardíaca	clínica
Endocarditis infecciosa sobre válvula nativa y protésica	clínica
Infección de dispositivos intracardíacos	clínica
Infección del injerto vascular	clínica
Vasculitis de grandes vasos	clínica
Amiloidosis cardíaca	Investigación, clínica
Aterosclerosis	Investigación, clínica
Valvulopatías	Investigación, clínica
Inervación del miocardio	Investigación, clínica

Tabla 4. Indicaciones actuales de la tomografía por emisión de positrones (PET) en patología cardiovascular.

Radiotrazador PET	Indicación
[18F]-FDG	Vasculitis, endocarditis, CIED, injerto vascular, sarcoidosis, amiloidosis AL, aterosclerosis
[18F]-NaF	Amiloidosis, aterosclerosis, enfermedad valvular
[18F]-Fluorocholine	aterosclerosis
[18F]-PEG-folate	aterosclerosis
[18F]-FLT	sarcoidosis
[18F]-florbetapir	amiloidosis
[18F]-florbetaben	amiloidosis
[18F]-flutemetamol	amiloidosis
[18F]-flubrobenguane	inervación regional
[68Ga]-SST	sarcoidosis, aterosclerosis
[11C]-mHED	inervación regional
[11C]-PiB	amiloidosis

Tabla 5. Trazadores PET con indicación clínica y potenciales para patología cardiovascular.

Falsos negativos	Falsos positivos
Tamaño de la lesión	Artefactos de inyección y contaminación externa
Tasa metabólica baja	Artefactos de reconstrucción por corrección de atenuación
Hiper glucemia	Pegamento quirúrgico
Lesiones enmascaradas por una alta captación fisiológica adyacente	Captación fisiológica normal
Uso de fármacos que interfieren con la captación (ej esteroides)	Captación patológica no relacionada con infección o inflamación

Tabla 6. Causas de resultados falsos positivos y falsos negativos en los estudios FDG-PET cardíacos.

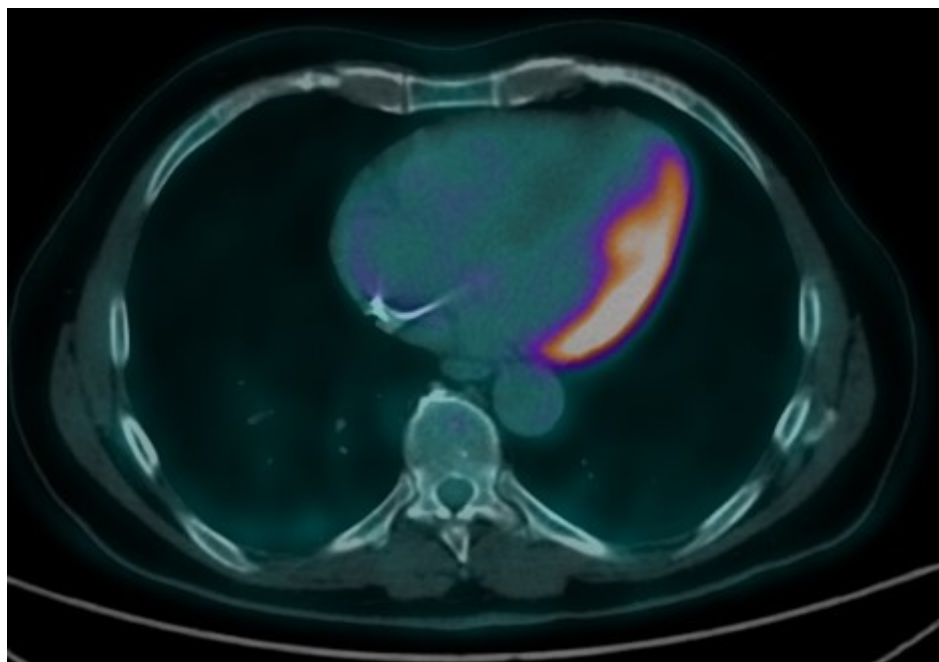


Imagen 6. 18F FDG PET realizado en un paciente de 50 años con BAV completo sin causa aparente que precisó implante de marcapasos. Se observa una adecuada supresión del miocardio y una región de hipercaptación muy intensa patológica en la cara lateral compatible con inflamación aguda.

4.2. Sarcoidosis cardíaca

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa inflamatoria multisistémica de origen desconocido. La principal afectación es a nivel pulmonar y ganglionar, aunque cualquier órgano puede estar afectado. La afectación cardíaca clínica se identifica en el 2-5% de los pacientes con sarcoidosis sistémica, aunque series de autopsias muestran una prevalencia mucho mayor, en torno al 30%. También existen formas aisladas de sarcoidosis cardíaca. Clínicamente la sintomatología varía desde granulomas miocárdicos silentes hasta trastornos de la conducción, arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca progresiva y muerte súbita. Esta última supone entre el 13% y el 25% de las muertes relacionadas con la enfermedad.

El diagnóstico de sarcoidosis cardíaca (sobre todo las formas aisladas) es complicado ya que para su confirmación se requiere confirmación anatomopatológica cardíaca o extracardíaca. Confirmar histológicamente la enfermedad cardíaca puede ser muy difícil debido a que los granulomas afectan a todo el corazón pero de forma focal. Además, pueden coexistir en el mismo paciente en distintas regiones miocárdicas granulomas con inflamación aguda y granulomas en estado fibrótico. La biopsia endomiocárdica no dirigida (habitualmente del lado derecho del septo) tiene un rendimiento diagnóstico muy bajo, (20-30%) y no permite valorar además la inflamación y/o fibrosis global. La biopsia endomiocárdica guiada por imágenes (PET-TC, RMN y o técnicas híbridas) puede mejorar el rendimiento diagnóstico.

La tomografía por emisión de positrones con 18F-FDG proporciona información muy útil para detectar inflamación aguda en la sarcoidosis. Además las imágenes pueden utilizarse para guiar la biopsia endomiocárdica y mejorar así el rendimiento diagnóstico de la anatomía patológica. En cualquier caso, conviene señalar que ninguna técnica diagnóstica de imagen (ni el PET ni la RMN) pueden proporcionar un diagnóstico definitivo sin histología por muy típicos que sean los hallazgos. En estos pacientes con sospecha de enfermedad no probada, la decisión con respecto al tratamiento de inmunosupresión a largo plazo es muy difícil y debe individualizarse.

4.2.1. Valoración de la inflamación con PET en la sarcoidosis cardíaca

La 18FDG-PET es la técnica más comúnmente utilizada para evaluar la sarcoidosis sistémica y la extensión y actividad de la afectación miocárdica. La FDG-PET permite evaluar el corazón completo y obtener imágenes moleculares del aumento de la actividad metabólica en los granulomas identificando por tanto regiones miocárdicas con inflamación activa. Ello es debido a que los macrófagos y linfocitos T del granuloma tienen una alta actividad glucolítica y por tanto pueden ser visualizados in vivo debido a la acumulación de FDG a nivel intracelular.

Además, estudios recientes han demostrado la importancia de identificar defectos de perfusión, ya que estos pacientes tienen mayor riesgo de muerte o arritmias ventriculares. Los defectos de perfusión en la sarcoidosis se deben inicialmente a alteración de la microcirculación y típicamente no coinciden con los territorios coronarios. En estos casos pueden ser reversibles y mejorar con la terapia inmunosupresora. En la fase crónica, cuando los granulomas han sido reemplazados por fibrosis, los defectos de perfusión se vuelven fijos y pueden asociarse con anomalías de la contracción segmentaria.

En la actualidad, la **FDG-PET asociada a la valoración de la perfusión miocárdica en reposo** es el método recomendado para la evaluación no invasiva de la sarcoidosis cardíaca.

Interpretación

La clave para una adecuada interpretación de las imágenes es diferenciar la captación patológica de glucosa, sello distintivo de la inflamación relacionada con la sarcoidosis, de la captación fisiológica del miocardio.

Visualmente se pueden identificar 4 patrones de imagen:

1. Sin captación de FDG.
2. Captación difusa de FDG.
3. Captación focal de FDG.
4. Captación focal sobre difusa.

La presencia de captación de FDG 'focal' o 'focal sobre difusa' es anormal y puede ser compatible con inflamación cardíaca activa por sarcoidosis. La captación difusa es compleja ya que puede estar relacionada con una supresión deficiente del miocardio normal o puede representar múltiples granulomas sarcoides con captación heterogénea de FDG en una distribución difusa.

Además de la valoración visual de la captación en VI, debe valorarse la posible captación focal de FDG en el ventrículo derecho, que se asocia con peor pronóstico.

Evaluación combinada de perfusión e inflamación

Para la evaluación de la perfusión, pueden utilizarse protocolos estándar PET o SPECT, siempre combinados con FDG-PET/TC. Los defectos de perfusión son inespecíficos por lo que es obligatorio descartar otros diagnósticos como enfermedad arterial coronaria (EAC) antes de interpretar las imágenes. Los defectos en reposo pueden reflejar tanto inflamación activa como áreas de cicatriz como ya se ha comentado. La captación anormal de FDG representa inflamación. El uso de FDG-PET combinado con perfusión será de especial ayuda para interpretar la imagen cuando sólo se presente captación focal de FDG.

Se han descrito distintos sistemas de estadificación para la sarcoidosis de acuerdo a los patrones combinados de FDG y perfusión con el objetivo de reflejar el estado de la enfermedad (más o menos aguda o crónica) aunque debe tenerse en cuenta que no están validados histológicamente. (Ver ref.15)

En los casos de sarcoidosis confirmada, la presencia de regiones hipermetabólicas miocárdicas detectados con FDG-PET es un criterio para iniciar tratamiento. Los estudios con PET también son útiles para monitorizar la respuesta inmunosupresora. Los parámetros cuantitativos basados en SUV y la valoración de cambios en la extensión y gravedad de los defectos de perfusión son preferibles al análisis visual. Se desconoce si los cambios metabólicos de la glucosa inducidos por esteroides influyen en la captación de FDG por el miocardio. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y puede guiarse por la actividad de la enfermedad en la FDG-PET. Se desconoce el momento óptimo para repetir las imágenes de FDG-PET aunque lo más aceptado es repetir el estudio aproximadamente en 4-6 meses después del inicio de la terapia.

Precisión diagnóstica y pronóstico

La FDG-PET tiene una sensibilidad para detección de afectación cardíaca en la sarcoidosis en torno al 90% y una especificidad más variable, con un metaanálisis reciente que la estima en un 78%.

Los pacientes que presentan aumento de la inflamación del miocardio (captación focal de FDG) y defectos de perfusión en reposo tienen un alto riesgo de muerte y/o arritmias ventriculares (riesgo 4 veces mayor), independientemente de la FEVI, clínica y de la presencia de enfermedad extracardíaca activa., La presencia de captación focal de FDG por el ventrículo derecho se asocia con una alta tasa de eventos. De forma relevante la presencia o ausencia de sarcoidosis extracardíaca activa no parece asociarse con eventos adversos cardíacos.

4.3. Endocarditis infecciosa

Se incluye aquí la endocarditis de válvula nativa y la endocarditis valvular protésica (incluyendo todo tipo de válvulas protésicas, clips, anillos de anuloplastia, parches intracardíacos y shunts).

Las indicaciones para solicitar un PET 18F FDG incluyen sospecha de infección protésica o sobre válvula nativa, valorar la presencia de embolias sépticas, estudio de la posible diseminación de la infección y estudio de la puerta de entrada.

Se consideran hallazgos típicos de una endocarditis sobre material protésico:

- ▮ La presencia de captación 18F FDG focal, heterogénea, valvular o perivalvular que persiste en imágenes PET sin corrección de atenuación y que se corresponde con un área sospechosa identificada en TC o ecocardiografía (masa móvil, engrosamiento perivalvular, aneurisma o regurgitación perivalvular de nueva aparición).
- ▮ Alta intensidad de la señal 18F FDG en ausencia de material quirúrgico.
- ▮ Presencia de captación focal en otros órganos que tienen captación fisiológica baja y consistente con embolias sépticas, aneurismas micóticos o puerta de entrada.

Las captaciones de señal difusas, homogéneas, de localización valvular que persisten en las imágenes sin corrección de atenuación así como la intensidad de señal baja son hallazgos atípicos pero no excluyentes de infección.

El PET 18F FDG tiene una baja sensibilidad y alta especificidad para detectar endocarditis sobre válvula nativa. La baja sensibilidad se debe a que, en relación con la infección de material protésico, la respuesta inflamatoria es más reducida y por tanto la captación es menor.

4.4. Infección de dispositivos

El estudio está indicado en casos de sospecha de infección, para evaluar la extensión en casos de infección probada y cuando se detectan hemocultivos positivos en pacientes portadores de dispositivos.

Dispositivos electrónicos intracardíacos

La presencia de señal 18F FDG focal o lineal localizada sobre o a lo largo del cable del dispositivo que persiste en las imágenes sin corrección de atenuación es característica de infección. (**Imagen 7**). Debe prestarse atención a la localización (cables, bolsillo, o ambos) y a los posibles signos de afectación valvular o pericárdica así como afectación sistémica (embolias sépticas, en particular embolias sépticas pulmonares).

A la hora de valorar el patrón e intensidad de señal debe tenerse en cuenta que pueden observarse captaciones moderadas de 18F FDG hasta dos meses después del implante de dispositivos en relación con actividad inflamatoria residual post intervención, aunque normalmente la intensidad de la señal es inferior a los casos de infección. También es frecuente encontrar señal focal de captación no patológica en el punto de entrada del cable en la vena subclavia.

Dispositivos de asistencia ventricular

Debe evaluarse por separado la posible afectación del punto de salida del cable conductor, el cable conductor tunelizado en su recorrido subcutáneo, la propia bomba de asistencia y las cánulas de entrada y salida.

El análisis de la señal de la bomba y cánulas es complejo por los artefactos que ocasiona el dispositivo. La asociación de captación en imágenes sin corrección de atenuación con infiltración alrededor de la bomba en el TC sin contraste es altamente sugestivo de infección.

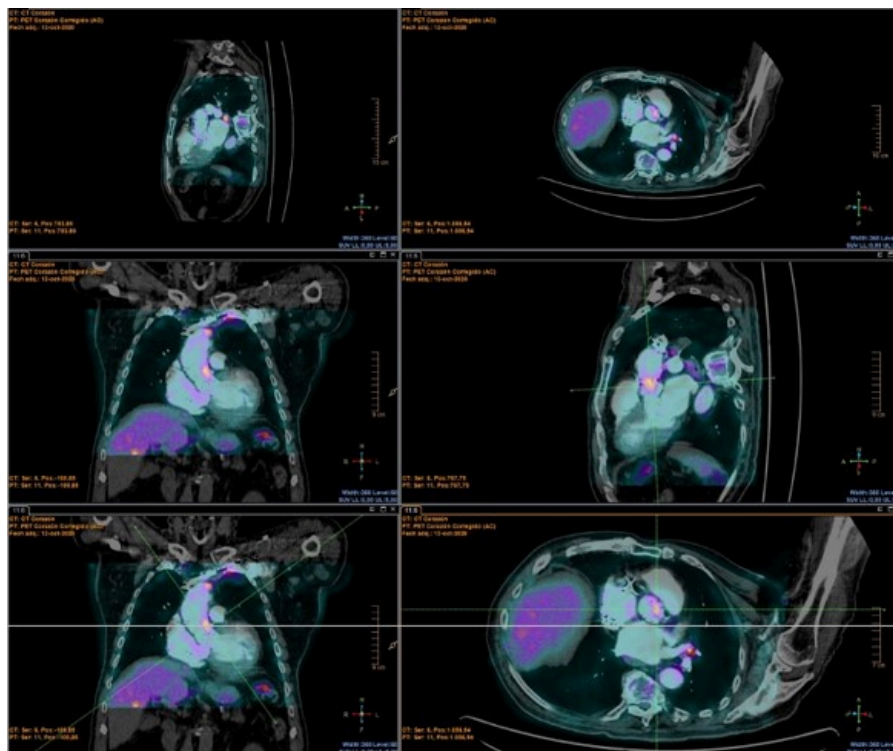


Imagen 7. 18F FDG PET/TC en paciente portador de prótesis aórtica percutánea (TAVI) y marcapasos con bacteriemia por *S. Epidermidis*. Se observa actividad metabólica en el cable del marcapasos a nivel de su paso por clavícula izquierda (SUVmax. 4,50) y a la altura de la aorta ascendente (SUVmax. 4,32). La actividad se mantiene en imagen no corregida. Los hallazgos sugieren infección del cable. Además se observa aumento de la actividad metabólica en pared lateral izquierda de la TAVI en contacto con la salida de la arteria pulmonar (SUVmax. 4,54) que se mantiene en la imagen no corregida. Este hallazgo estaba en relación con insuficiencia aórtica periprotésica observada en la ecocardiografía.

5. Cardiología nuclear en la imagen cardíaca multimodal

El concepto de imagen multimodal se ha desarrollado rápidamente en los últimos años en cardiología. Actualmente existen equipos híbridos SPECT/TC, PET/TC y PET/RMN con la suficiente calidad de imagen y la potencia de software necesaria para integrar la información en imágenes híbridas funcionales y anatómicas en el mismo equipo.

Un buen ejemplo con aplicación clínica habitual es el uso de los equipos PET/TC para el estudio de las vasculitis y la endocarditis infecciosa. En estas afecciones la integración de la información anatómica con la funcional del metabolismo de glucosa local es fundamental para valorar correctamente la localización, grado y la extensión de la infección/inflamación. (**Ejemplo en Imagen 7**).

En cardiopatía isquémica, la evaluación completa de la lesión coronaria requiere de información morfológica sobre la localización de la estenosis e información sobre su repercusión funcional. La fusión de imágenes en 3D basada en software capaz de fusionar la información de la perfusión de la SPECT con la anatómica de la TC ofrece información diagnóstica superior a la identificación aislada de la lesión culpable. El uso de las imágenes de fusión mejora la sensibilidad y en particular la especificidad para diagnosticar enfermedad coronaria significativa en comparación con el análisis aislado de la perfusión miocárdica con SPECT. En pacientes con enfermedad multivaso y elevada carga de calcio coronario la fusión de imágenes mejora la interpretación de la TC coronaria y permite la identificación de la lesión causal. El uso de estas imágenes híbridas aún está limitado a pocos centros debido en parte al coste tan elevado de los equipos. Por otro lado, en casos de cardiopatía isquémica crónica estable en los que se ha realizado una SPECT de perfusión como primer estudio no invasivo y con indicación de coronariografía, la obtención de imágenes de fusión SPECT/TC en un segundo paso no parece indicado, ya que no se va a cambiar el manejo del paciente. A nivel de investigación, la fusión mediante PET/TC parece tener un papel relevante en la caracterización de la placa aterosclerótica vulnerable con riesgo de rotura.

Se han desarrollado también equipos híbridos PET/RMN. Son una buena herramienta para valorar de forma conjunta la viabilidad miocárdica y la inflamación (metabolismo de glucosa con 18F-FDG-PET, realce tardío de gadolínico, valoración de edema y mapas paramétricos en RM). Aunque los equipos híbridos PET/RMN tienen muchas potenciales indicaciones, desde el punto de vista clínico lo más relevante en la actualidad parece el estudio combinado de zonas de fibrosis y actividad inflamatoria en casos de miocarditis o sarcoidosis. En esta última, el uso combinado de 18F-FDG PET/RMN ha demostrado mejorar el rendimiento diagnóstico en comparación con el uso aislado de cualquiera de las dos técnicas.

6. Bibliografía

1. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(20):2002-12.
2. Dorbala S, Ananthasubramaniam K, Armstrong IS, Chareonthaitawee P, DePuey EG, Einstein AJ, et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *J Nucl Cardiol*. 2018; 25(5):1784-846.
3. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*. 2019; 26(6):2065-123.

4. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol*. 2020; 27(2):659-73.
5. Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, Marcassa C, Bengel FM, Kaufmann PA, et al. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38(1):201-12.
6. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021; 42(16):1554-68.
7. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016; 133(24):2404-12.
8. Gimelli A, Liga R, Agostini D, Bengel FM, Ernst S, Hyafil F, et al. The role of myocardial innervation imaging in different clinical scenarios: an expert document of the European Association of Cardiovascular Imaging and Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021; 22(5):480-90.
9. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *Circulation*. 2009; 119(22):e561-87.
10. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41(3):407-77.
11. Nensa F, Bamberg F, Rischpler C, Menezes L, Poeppel TD, la Fougere C, et al. Hybrid cardiac imaging using PET/MRI: a joint position statement by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Radiol*. 2018; 28(10):4086-101.
12. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. [2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization]. *Kardiol Pol*. 2018; 76(12):1585-664.
13. Saraste A, Barbato E, Capodanno D, Edvardsen T, Prescott E, Achenbach S, et al. Imaging in ESC clinical guidelines: chronic coronary syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; 20(11):1187-97.
14. Slart R, Glaudemans A, Gheysens O, Lubberink M, Kero T, Dweck MR, et al. Procedural recommendations of cardiac PET/CT imaging: standardization in inflammatory-, infective-, infiltrative-, and innervation (4Is)-related cardiovascular diseases: a joint collaboration of the EACVI and the EANM. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021; 48(4):1016-39.
15. Slart R, Glaudemans A, Lancellotti P, Hyafil F, Blankstein R, Schwartz RG, et al. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol*. 2018; 25(1):298-319.
16. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(12):1929-40.