



Revisión sistemática del PET-TC con  
18-fluorodeoxyglucosa en enfermedad  
carotídea sintomática frente a  
asintomática.

---

TRABAJO DE FIN DE GRADO, 2023-2024

FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ALEJANDRO RUBIO HUERTA

TUTORA: DRA. M<sup>a</sup> LOURDES DEL RÍO SOLÁ | ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR, HCUV



# Índice

Resumen:.....	3
Introducción:.....	4
Metodología: .....	5
Revisión: .....	7
Búsqueda y selección de estudios: .....	7
Datos de los estudios: .....	9
Diferencias en la captación de 18-FDG en sintomáticos y asintomáticos: .....	11
Discusión:.....	12
Conclusión:.....	17
Bibliografía: .....	18

## **Resumen:**

**Antecedentes:** la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluorodeoxyglucosa (18-FDG) puede valorar la actividad metabólica de las placas ateroscleróticas carotídeas.

**Objetivos:** analizar si el 18-FDG PET es útil en la diferenciación de enfermedad carotídea sintomática y asintomática.

**Métodos:** la búsqueda en bases de datos (PubMed, Cochrane Library y OvidMEDLINE) se completó en febrero de 2024. Los criterios de inclusión fueron: estudios finalizados sobre enfermedad carotídea, uso de 18-FDG PET para el estudio de la enfermedad carotídea; presencia en el estudio de pacientes con enfermedad carotídea sintomática y asintomática, o bien, utilización de arteria carótida contralateral como grupo asintomático; comparación entre grupo sintomático y asintomático, mayores de edad y un mínimo de 5 sujetos, estudios observacionales analíticos, idioma castellano o inglés, y estudios disponibles en su totalidad. Los criterios de exclusión fueron: estudios observacionales descriptivos, estudios experimentales, estudios de metaanálisis, no utilización de 18-FDG PET para el estudio de la enfermedad carotídea, estudios no finalizados, estudios no disponibles en su totalidad, idioma de publicación diferente a los citados, menos de 5 sujetos por estudio, estudios sobre clínica isquémica neurológica no derivada de enfermedad carotídea, y estudios que incluyan enfermedad cardiovascular no cerebrovascular y esta no suponga un grupo diferenciado de la cerebrovascular.

**Resultados:** la búsqueda inicialmente arrojó 36 estudios, y la revisión incluye 9 artículos, obteniendo la mayoría (n=8) una diferencia significativa entre la captación de 18-FDG de las placas carotídeas sintomáticas y las asintomáticas. Solo 1 de los artículos no apoya esta hipótesis con sus resultados.

**Conclusión:** los artículos incluidos en esta revisión presentan una gran heterogeneidad, debido a diferentes protocolos de PET y diferentes medidas para expresar sus resultados, entre otros. Esta heterogeneidad impide enunciar conclusiones claras sobre el tema. En general, se acepta que la captación de 18-FDG es diferente en sintomáticos, y está por superar al grado de estenosis en la indicación de endarterectomía en enfermedad carotídea. Otros radiotrazadores, como el 18-FNa, marcadores séricos o pruebas de imagen pueden complementar la información de las placas carotídeas obtenida por 18-FDG PET.

## Introducción:

La enfermedad carotídea es una patología causada principalmente por aterosclerosis, y esta encierra un proceso fisiopatológico inflamatorio que puede utilizarse para su diagnóstico, clasificación y pronóstico. La enfermedad aterosclerótica carotídea puede provocar una estenosis arterial, y puede diferenciarse entre sintomática, en caso de haber provocado clínica neurológica isquémica ipsilateral a la lesión en los 6 meses previos, y sugestiva de ser causada por esta (como accidentes isquémicos transitorios o ictus); o asintomática, en el supuesto contrario. La aterosclerosis carotídea afecta en la mayoría de los casos al segmento inicial de la carótida interna extracraneal, atañendo al bulbo carotídeo, debido al flujo turbulento propio de este tramo.

La tomografía por emisión de protones (PET) es un método de imagen con un amplio abanico de posibilidades, siendo, en concreto, el PET con 18 fluorodesoxiglucosa (18-FDG), una prueba muy utilizada en el seguimiento de tumores, entre otros. Las medidas que más se usan para fines de caracterización de la inflamación con PET 18-FDG en placas de ateroma son *standard uptake value* (SUV), y *target to background ratio* (TBR), y cabe destacar que los valores considerados como normales en la población general no están definidos con claridad, debido a la heterogeneidad en los protocolos de PET 18-FDG y a la escasez de estudios al respecto.

Cuando una placa de ateroma se vuelve inestable, puede romperse provocando una trombosis aguda y la consiguiente patología cerebrovascular, y es bien conocido que estas presentan una mayor actividad inflamatoria en su interior, con una delgada capa fibrosa(1,2). Las placas vulnerables, con más tendencia a romper, tienen también macrófagos cargados de lípidos en su interior(3–5), con una actividad metabólica aumentada, lo que provoca que capten más glucosa que otras células, siendo entonces las pruebas de PET 18-FDG útiles para valorar la cantidad de macrófagos que hay en la placa, y, por ende, su vulnerabilidad. La correlación positiva entre la captación de FDG y la cantidad de macrófagos en la placa carotídea (término que hace referencia a toda lesión aterosclerótica en la arteria carótida) ha sido demostrada tanto *ex vivo* tras endarterectomía(6), como *in vivo*(7). Parece, además, que la captación vascular de 18-FDG se ve relacionada positivamente con la edad del individuo, pudiendo estar detrás la actividad inflamatoria sistémica al alza(8).

En cuanto al mecanismo subyacente que lleva a las placas a provocar eventos, parece que la inflamación puede ser fomentada en la placa, entre otros, por la presencia de cristales de colesterol, postulado que es apoyado por datos experimentales que los

relacionan con la activación de inflamomas y la inducción de citoquinas proinflamatorias, poniendo en marcha cursos que llevan a la lesión celular, la apoptosis, el daño a la íntima y la degradación de la cubierta fibrosa(9–11).

El tratamiento estándar para la enfermedad carotídea suele ser dirigido en función del grado de estenosis y la sintomatología que conlleva, siendo las características intrínsecas de la placa nada más que una información adyacente y no central en el problema clínico. Actualmente, se trata con antiagregación y estatinas a todas las estenosis carotídeas. La endarterectomía carotídea tiene una amplia evidencia en la estenosis carotídea sintomática de más de 70% de estenosis, siendo una opción a valorar en estenosis carotídeas sintomáticas del 50-70% y en estenosis carotídeas asintomáticas de más del 70%.

Si bien, las particularidades de la placa de ateroma, como un gran centro lipídico, una delgada capa fibrosa exterior, la presencia de numerosas células inflamatorias, las calcificaciones de la placa o la presencia de neovascularización, han sido relacionadas positivamente con la vulnerabilidad de la placa y el riesgo de accidentes cardiovasculares(12–15). Siguiendo esta línea, se ha demostrado que la composición de la placa supone un elemento más influyente en la precipitación de eventos tromboembólicos que el grado de estenosis(16–18).

Así pues, el objetivo de esta revisión sistemática es aunar la evidencia disponible para intentar discernir si existe una diferencia entre la captación de 18-FDG entre las placas carotídeas sintomáticas y asintomáticas, resumiendo la evidencia existente al respecto. Este es un problema que ya ha sido planteado con anterioridad, aunque no hay conclusiones claras acerca de ello. Podría suponer un pilar sólido en la prevención de eventos cerebrovasculares, mediante la definición de placas en función de su grado de vulnerabilidad por su actividad metabólica, pudiendo así indicar endarterectomías carotídeas a aquellas estenosis que sean más sugestivas de dar sintomatología.

## **Metodología:**

Para la búsqueda de estudios (Diagrama 1) acerca del tema, se utilizaron diferentes bases de datos, en concreto, Cochrane Library, PubMed y Ovid MEDLINE. Se hizo uso de ciertos parámetros, como enfermedad carotídea sintomática y asintomática, PET y 18-FDG; con el fin de encontrar la información deseada. Los resultados arrojados se consiguieron en febrero de 2024, sin existir límite temporal por antigüedad. Las

especificaciones de la búsqueda se anexan al final del texto (Anexo 1). Los estudios duplicados se eliminaron antes del cribado.

Los criterios de inclusión para la revisión son: estudios finalizados que versen sobre enfermedad carotídea, uso de 18-FDG PET para el estudio de la enfermedad carotídea; presencia en el estudio de pacientes con enfermedad carotídea sintomática y asintomática, o bien, en defecto de estos últimos, utilización de arteria carótida contralateral asintomática como grupo comparativo; comparación entre grupo sintomático y asintomático, mayores de edad y un mínimo de 5 sujetos por estudio, estudios observacionales analíticos, estudios en castellano o inglés, y estudios disponibles para la lectura en su totalidad.

Mientras, los criterios de exclusión definidos son: estudios observacionales descriptivos, estudios experimentales, estudios de metaanálisis, no utilización de PET 18-FDG para el estudio de la enfermedad carotídea, estudios en curso no finalizados, estudios no disponibles en su totalidad, idioma de publicación diferente a los citados, menos de 5 sujetos por estudio, existencia palpable de defectos en la forma, estudios que versen sobre clínica isquémica neurológica no derivada de enfermedad carotídea, y estudios que incluyan enfermedad cardiovascular no cerebrovascular y esta no suponga un grupo diferenciado de la cerebrovascular.

Inicialmente se pretendía realizar una revisión sistemática y un metaanálisis, pero, por heterogeneidad marcada entre los estudios, no se pudo realizar el metaanálisis. Para realizar la revisión sistemática se han seguido las indicaciones del protocolo PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)(19), lo que homogeneiza la estructura del estudio con los demás de su tipo, habiéndose demostrado que el seguimiento de dichas recomendaciones mejora la calidad de las revisiones sistemáticas.

El cribado realizado consiste en una lectura de los títulos y resúmenes de los artículos hallados, seleccionando aquellos que mejor concordaban con el propósito y criterios de esta revisión. Esta selección fue realizada por el alumno, revisando posteriormente la tutora dicha selección garantizando su adecuación. A continuación, se realizó una búsqueda del texto completo de los artículos cribados, existiendo dificultades no salvables en algún caso. Aquellos encontrados fueron leídos exhaustivamente con el fin de elegir los que se ajustaban al marco de esta revisión.

Con el análisis de cada estudio, se pudieron extraer los datos que más interesaban de los estudios seleccionados para valorar la posibilidad de realizar un metaanálisis, el cual finalmente no pudo tomar forma debido a la heterogeneidad de los estudios, que se

erigió como insalvable para realizar un correcto metaanálisis. Esta heterogeneidad es notable en que, mientras algunos estudios expresan las mediciones del PET con el TBR, otros usan el SUV, ya sea el máximo o la media calculada. La no existencia de unos protocolos ampliamente aceptados para realizar PET 18-FDG en el contexto de la enfermedad carotídea constituye en último término el origen de las discrepancias de datos, con lo que se opta por realizar una revisión sistemática de la información seleccionada con el fin de arrojar algo de luz sobre la cuestión.

La extracción de datos fue realizada por el alumno con la posterior revisión por parte de su tutora, al igual que la selección. Los datos que se extrajeron de cada estudio para la realización de una tabla que los compile son: nombre del autor, país y año de publicación del estudio, número de pacientes y tipo de muestra, naturaleza del estudio y resultados de estos en relación con el objetivo de la revisión sistemática.

Ciertos estudios que a priori cumplían los criterios de selección fueron eliminados de la lista debido a la falta de datos referentes al objetivo de esta revisión, circunstancia advertida por el alumno, con la supervisión de su tutora, durante la lectura de los artículos. Además, tras este proceso, se añadieron a la revisión dos estudios que cumplían con los criterios propuestos por búsqueda de las citas dentro de los artículos.

Los resultados se expresan en diferentes unidades de medida del mismo proceso, la captación de radiotrazador. Hay estudios en la revisión que utilizan más de una unidad de medida, pero otros no llegan a calcular toda la variedad posible, determinando esta heterogeneidad. Los resultados fueron reportados: como SUVmax, la media de SUVmax de los diferentes cortes horizontales de una placa o la media de SUV en un total de 4 estudios; como TBR máximo, medio o media de máximos en 5 estudios; y como la tasa de acumulación cada segundo en 1 estudio.

Para sintetizar la información de los estudios, se han implementado en una tabla comparativa que aúna los principales datos extraídos de cada uno de ellos (Tabla 1), la cual ha sido realizada con el programa *Excel*.

## **Revisión:**

## **Búsqueda y selección de estudios:**

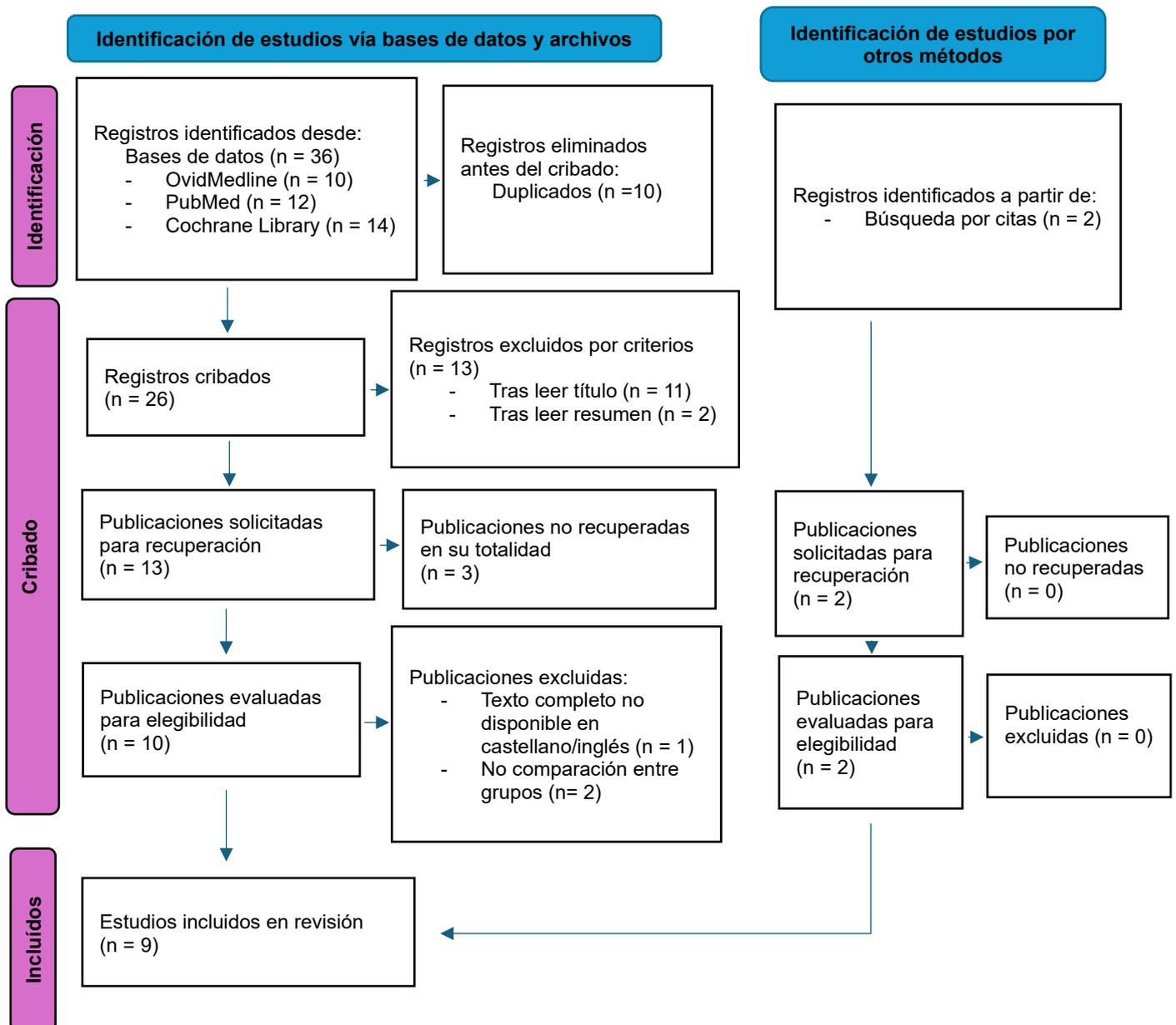


Diagrama 1: diagrama de flujo ilustrativo de la búsqueda y selección de estudios.

Con la búsqueda inicial, un total de 36 artículos fueron encontrados, eliminándose en primer lugar 10 por encontrarse duplicados. Tras la lectura de título y resumen, un total de 13 estudios fueron excluidos, y, más adelante, 3 artículos no pudieron ser recuperados. La revisión finalmente abarca 9 artículos, habiéndose sustraído de la lista 3 estudios que habían sido seleccionados en la última fase, uno de ellos por no encontrarse el texto completo en los idiomas especificados en el protocolo(20), y otro debido a que no comparaba la captación de 18-FDG entre placas sintomáticas y asintomáticas, si no que se limitaba a valorar la utilidad de los valores séricos de

diferentes metaloproteinasas en relación con la sintomatología de la placa(21). Este último estudio parecía tener todos los datos necesarios de captación en pacientes con placas sintomáticas, la arteria carótida contralateral asintomática y pacientes controles, pero no llega a comparar la captación en los diferentes grupos de pacientes puesto que no le es útil su uso para el objetivo de dicho estudio. Algo similar ocurrió con el estudio de *Font et al.*(22), que no llega a realizar una comparación estadística de los datos a pesar de medirlos.

Durante la lectura de los estudios seleccionados para evaluar su elegibilidad, hubo artículos citados que, por su relevancia y posible concordancia con los criterios propuestos para la revisión sistemática, fueron recuperados, analizados y, finalmente, incluidos en la revisión. Son los estudios de *Vesey et al.*(23) y *Rudd et al.*(24), que se encontraron citados en varios de los estudios de la selección, tanto en el caso del primero(25,26), como en el caso del segundo(25,27–30).

#### Datos de los estudios:

Autor	País y año	Muestra	Tipo de muestra	Tipo de estudio	Resultados en relación con revisión sistemática
Bueno et al.(25)	España, 2020	n= 45 individuos	22 pacientes con ECS y 23 con ECA	Estudio observacional analítico transversal, casos y controles.	SUVmax PCS= 2.1(media), SUVmax PCA= 1.5(media), p<0.001
Cocker et al.(29)	Canadá, 2018	n= 54 individuos	54 pacientes con ECS. Arteria carótida asintomática contralateral como grupo asintomático.	Estudio observacional analítico transversal, casos y controles.	TBRmax PCS= 3.58±1.01, TBRmax PCA= 3.1±1.10, p=0.008

Graebe et al.(28)	Dinamarca, 2010	n= 33 individuos	33 pacientes con ECS. Arteria carótida asintomática contralateral como grupo asintomático.	Estudio observacional analítico transversal, casos y controles.	SUVmax PCS= 2.09 (mediana), SUVmax PCA= 1.85 (mediana), p=0.041
-------------------	-----------------	------------------	--	---	---

Kim et al.(26)	Corea del sur, 2019	n= 18 individuos	18 pacientes con ECS. Arteria carótida asintomática contralateral como grupo asintomático.	Estudio observacional analítico transversal, casos y controles.	TBR 18-FDG PCS= 1.17±0.23, TBR 18-FDG PCA= 1.01±0.15, p=0.02
----------------	---------------------	------------------	--	---	--

Rudd et al.(24)	Reino Unido, 2002	n= 8 individuos	8 pacientes con ECS. Arteria carótida asintomática contralateral como grupo asintomático.	Estudio observacional analítico transversal, casos y controles.	Diferencia entre la tasa de acumulación ( $10^{-5}$ , $\text{seg}^{-1}$ ) de PCS y PCA: IC 95% (0.94-3.26), p=0.005
-----------------	-------------------	-----------------	---	---	---

Skagen et al.(27)	Noruega, 2014	n= 36 individuos	18 pacientes con ECS y 18 pacientes con ECA.	Estudio observacional analítico transversal, casos y controles.	SUVmax PCS=1.75 (mediana), SUVmax PCA= 1.43 (mediana), p=0.03
-------------------	---------------	------------------	--	---	---

Tarkin et al.(31)	Reino Unido, 2017	n=42 individuos	14 pacientes con ECS, 10 con SCA y 18 con ECV estable. Arteria carótida asintomática contralateral como grupo asintomático.	Estudio observacional analítico transversal, casos y controles.	TBRmax media 18-FDG PCS diferente estadísticamente ( $p < 0.008$ ) de TBRmax media 18-FDG PCA. TBRmax mds (segmento más afecto) 18-FDG PCA no diferente en PCS y PCA ( $p > 0.05$ ).
-------------------	-------------------	-----------------	---	---	---

Vesey et al.(23)	Reino Unido, 2017	n= 26 individuos	18 pacientes con ECS y 8 pacientes sin EC. Arteria carótida asintomática contralateral y pacientes de grupo control sanos como comparación.	Estudio observacional analítico transversal, casos y controles.	SUVmedia 18-FDG PCS (1.83±0.55) no mayor que SUVmedia 18-FDG PCA (1.81±0.46), p=0.346; o SUVmedia 18-FDG controles (2.08±0.33), p=0.269. Tampoco superioridad con otras unidades de medida de captación de 18-FDG.
Zhang et al.(30)	China, 2023	n= 40 individuos	20 pacientes con ECS y 20 pacientes con ECA.	Estudio observacional analítico transversal, casos y controles.	TBR PCS= 2.56±0.34, TBR PCA= 1.57±0.14, p<0.05

Tabla 1: estudios de la revisión sistemática y su contenido. Acrónimos: EC= enfermedad carotídea. ECS= enfermedad carotídea sintomática, ECA= enfermedad carotídea asintomática, PCS= placa carotídea sintomática, PCA= placa carotídea asintomática. SUVmax= SUV máximo, TBRmax= TBR máximo. SCA= síndrome coronario agudo. ECV= enfermedad cardiovascular.

### Diferencias en la captación de 18-FDG en sintomáticos y asintomáticos:

La mayoría de los estudios(24–31) incluidos arrojan resultados favorables a la existencia de una diferencia estadísticamente significativa y cuantificable entre la captación de 18-FDG en PET entre las placas carotídeas sintomáticas y asintomáticas. Esta información es consistente con la explicación fisiopatológica que dio pie al uso de dicho radiotrazador.

No obstante, *Vesey et al.*(23) determinan que la captación de 18-FDG en placas carotídeas sintomáticas no es mayor que la de aquellas asintomáticas, en ninguna de las unidades de medida usadas. El propio autor da una explicación de este hallazgo, quizá debido al escaso número de placas sintomáticas que fueron utilizadas en la comparación con las asintomáticas y las carótidas del grupo de pacientes sanos. De los 18 pacientes con enfermedad carotídea sintomática incluidos en el estudio, los datos de solo 4 placas sintomáticas pudieron ser tenidas en cuenta en la estadística. Tan solo algunas mostraron captación de 18-FDG, y de ellas, otras tuvieron que ser excluidas debido a la captación excesiva de zonas cercanas como las glándulas submandibulares, el tejido amigdalino y los músculos esternocleidomastoideo y largo del cuello.

Por su parte, *Tarkin et al.*(31) encuentra diferencia en la captación usando la media de TBRmax, pero no con el uso de TBRmax del segmento más afecto de la placa (*most diseased segment, mds*). Esta última medición es escasamente usada en la literatura, por lo que parece coherente incluir este estudio dentro de los que están a favor de la hipótesis alternativa.

En total, la existencia de una diferencia significativa en la captación de 18-FDG es apoyada por 8 artículos de la revisión sistemática(24–31), mientras que, la no superioridad de la captación en placas carotídeas sintomáticas es apoyada de manera directa por *Vesey et al.*(23).

## **Discusión:**

La revisión sistemática determina que la mayoría de la evidencia encontrada demuestra una diferencia significativa entre la captación de 18-FDG en PET en las placas carotídeas sintomáticas y aquellas asintomáticas. La primera es, por el mecanismo fisiopatológico subyacente de inflamación, mayor que la segunda. De cualquier manera, una revisión no puede enunciar resultados firmes puesto que no realiza una comparación estadística adecuada entre los estudios incluidos, como sí que haría un metaanálisis. En el metaanálisis realizado por *Chaker et al.*(32) al respecto de esta misma cuestión, se halló que, efectivamente, las placas carotídeas sintomáticas tienen una mayor captación de 18-FDG que la presente en arterias carótidas sin enfermedad carotídea sintomática. También demuestran una heterogeneidad significativa, lo que encaja con la heterogeneidad vista en esta revisión.

El uso de 18-FDG PET parece superar teóricamente al grado de estenosis de la arteria carótida en cuanto a la indicación quirúrgica de la enfermedad carotídea, actualmente fijada en estenosis mayores del 70% del lumen carotídeo, aunque aún se requiere más investigación comparativa entre ambos.

La naturaleza de los estudios de casos y controles, como los incluidos en la revisión, los expone a ciertos sesgos inherentes a sí mismos, como el de selección de muestras y el de medición. El muestreo en varios de los estudios es consecutivo, y en otros los pacientes pertenecen a un conjunto de enfermos. En cualquier caso, todos los estudios presentan unos criterios de inclusión estrictos y semejantes entre sí, lo que genera muestras de enfermos que, aunque poco representativas de la población de enfermos, son relativamente homogéneas. El uso de la arteria carótida contralateral como grupo

asintomático permite no seleccionar controles, consiguiendo la eliminación de factores de confusión posibles. Los criterios de inclusión y exclusión de los estudios incluidos se basan en datos objetivos almacenados en el sistema de los hospitales en cuestión, lo que disipa la posibilidad de un sesgo de medición que clasifique erróneamente a los pacientes en el grupo de sintomáticos o asintomáticos.

En cuanto a la heterogeneidad en los estudios de la revisión, caben destacar varios aspectos. En primer lugar, solo uno(25) de los estudios tiene una base de población española, estando este a favor de la hipótesis alternativa.

Es especialmente importante mencionar las diferencias existentes en los grupos de comparación con las placas sintomáticas. En algunos estudios, la mayoría, se utilizan las placas carotídeas asintomáticas de la carótida contralateral, las cuales puede que presenten una actividad metabólica aumentada al poder tener una naturaleza similar a sus homólogas sintomáticas, como postula *Font et al.*(22). Hay otros en los que se usa un grupo de pacientes que no presentan enfermedad carotídea sintomática en ninguna de las dos arterias carótidas, siendo notorio que todos, menos *Vesey et al.*(23), hallan una diferencia en la captación de 18-FDG entre placas carotídeas sintomáticas y asintomáticas. Además, algunas de las arterias carótidas contralaterales tomadas presentan un alto grado de estenosis por aterosclerosis, mientras que otras presentan estenosis de bajo grado. Sin embargo, en línea con la probable superioridad de la actividad metabólica sobre el grado de estenosis, parece que estas diferencias no influyen en los resultados.

Una fuente de heterogeneidad entre los estudios radica en las diferencias entre los protocolos de PET y análisis de imagen utilizados en los distintos centros de investigación. En esta línea, el intervalo de tiempo entre la administración del radiotrazador y la adquisición de imágenes PET varía ampliamente entre los diferentes estudios, con valores que oscilan entre 30 minutos y hasta 3 horas. Se ha evidenciado que, para protocolos de adquisición tardía (definidos como 3 horas después de la administración de 18-FDG), el TBR ha demostrado ser útil. Mientras tanto, en protocolos de adquisición temprana (a los 60 minutos), el SUVmax parece ser la medida más efectiva, careciendo de valor el TBR en este contexto temporal(33).

Considerando estas informaciones, sería apropiado unificar relativamente los protocolos de PET existentes en la práctica, lo que permitiría un mejor análisis de los resultados y facilitaría comparaciones más fiables de imágenes en estudios multicéntricos. No es un tema nuevo para la comunidad, dado que ya hay estudios que proponen ciertos

parámetros que sirvan como pilares comunes, como el texto de *Graebe et al.* (33), el cual también postula que un tiempo óptimo de emisión para adquisiciones tempranas debe de ser de más de 8 minutos. Aunque la meta de unos criterios fijos de estandarización aún no se ha alcanzado, la Asociación Europea de Medicina Nuclear ha publicado recomendaciones, aunque no líneas estrictas, para el uso de PET en aterosclerosis(34).

Algunos puntos más que podrían influir en los resultados de los estudios en este contexto son la medicación que tome el paciente y sus comorbilidades.

En relación con la medicación y los lípidos, la evidencia disponible presenta cierta paradoja. *Chrónin et al.* (35) no encontraron una relación entre la captación de 18-FDG y la terapia con estatinas en pacientes con enfermedad carotídea sintomática con más del 50% de estenosis luminal. Sin embargo, observaron una asociación entre los niveles de LDL (lipoproteína de baja densidad) y el colesterol total con las placas sintomáticas. Otro estudio correlacionó positivamente una mayor captación de 18-FDG con niveles más altos de MDA-LDL (lipoproteína de baja densidad modificada por malondialdehído) circulante, así como con el grosor de la placa medido por ecografía (36). Por tanto, parece razonable deducir que el uso de estatinas podría reducir la captación de 18-FDG en placas carotídeas al disminuir los niveles séricos de colesterol, respaldado por estudios que sugieren una asociación dosis-dependiente entre el uso de estatinas y una menor captación de 18-FDG arterial(37,38).

No se parte de cero en cuanto al uso de PET 18-FDG para el estudio de placas ateroscleróticas carotídeas. Una base importante de estos estudios es la comprensión de su reproducibilidad, como demostraron *Rudd et al.*(39) en un estudio donde compararon imágenes de los mismos pacientes con 14 días de diferencia. Además, *Font et al.* (22) obtuvieron resultados no diferentes en la captación de 18-FDG en arterias carótidas no sintomáticas en mediciones separadas por 3 meses. Esto sugiere que el PET 18-FDG puede ser reproducible a largo plazo, lo que fortalece su papel en el contexto de la enfermedad carotídea.

Acerca de los umbrales de captación de 18-FDG considerados normales, aunque no hay un consenso claramente definido, varios autores han generado artículos al respecto. Un estudio encontró un TBRmax de 1.84 como el límite superior de captación fisiológica de 18-FDG en la arteria carótida, y además mostró diferencias estadísticamente significativas en la captación entre tres grupos: pacientes sanos, con riesgo cardiovascular aumentado y con enfermedad cardiovascular establecida(40). Por otro

lado, otra investigación logró establecer valores fisiológicos de captación de 18-FDG en territorios carotídeos, coronarios y aorta, considerando el sexo y la edad de los pacientes(41). Este estudio citado no encontró una correlación entre la captación en las arterias carótidas y la edad, ni una influencia clara del sexo del paciente en la captación. A pesar de que estos estudios alcanzaron significancia estadística, sus autores reconocen un solapamiento entre los valores extremos de los grupos, lo que plantea un debate sobre si se debe priorizar la sensibilidad o la especificidad al utilizar PET 18-FDG en pacientes con enfermedad carotídea.

Dentro de las placas sintomáticas, se ha observado que una mayor captación medida como SUVmax se correlaciona estadísticamente de manera positiva con la recurrencia sintomatológica de la misma placa carotídea en un intervalo de 90 días(35). Sin embargo, otro estudio encontró que la captación de 18-FDG en placas carotídeas más allá de los 90 días posteriores a la sintomatología no muestra diferencias significativas con la captación de placas asintomáticas(29). Estos datos sugieren la posible existencia de un intervalo de tiempo, posterior al período sintomatológico, en el que las placas tienen una actividad inflamatoria más elevada de lo esperado.

Esta idea podría fundamentar un posible futuro uso sistemático del PET 18-FDG en pacientes con enfermedad carotídea, especialmente en aquellos con sintomatología. Esto podría ayudar a establecer un riesgo de recurrencia que guíe hacia un manejo únicamente farmacológico o añadir uno más agresivo con técnicas quirúrgicas como la endarterectomía, seleccionando así a los pacientes de manera más óptima que los criterios actuales, que se basan en el grado de estenosis que ejerce la placa en el lumen carotídeo.

Es interesante vislumbrar los horizontes del diagnóstico temprano de la enfermedad carotídea, ya que algunos estudios han demostrado la viabilidad de nuevos radiotrazadores o modelos de análisis de imagen para el estudio de placas carotídeas. Por ejemplo, el análisis de las texturas de las imágenes ofrecidas por el PET 18-FDG en las placas carotídeas ha demostrado ser útil para su caracterización(42), al igual que el uso de 18-fluoruro de sodio (18FNa) como radiotrazador en PET, que presenta una asociación positiva con la sintomatología de la placa y con la morfología de riesgo de las placas mediante TC (tomografía computerizada) (23). El uso de 18FNa en el estudio por PET de placas carotídeas es fisiopatológicamente llamativo, ya que se une especialmente a las microcalcificaciones, que parecen ser un marcador de inestabilidad de la placa(43).

El uso potencial de DOTATATE marcado con el isótopo 68-Galio en PET se erige como una alternativa más allá del 18-FDG y del 18-FNa. Este radiotrazador se une específicamente al receptor de somatostatina subtipo 2 (SST-2) (44), marcando así la presencia específica de macrófagos M1 en las placas ateroscleróticas(45). En el caso de las placas carotídeas, el 68-Ga-DOTATATE ha mostrado capacidad para diferenciar placas sintomáticas de las contralaterales asintomáticas, utilizando tanto la captación media como la captación máxima, mientras que el 18-FDG solo pudo diferenciar ambas placas cuando se utilizó la captación media(31). Aunque el uso de 68-Ga-DOTATATE conlleva un mayor gasto económico, parece tener una mayor especificidad por la lesión aterosclerótica, lo que lo convierte en una herramienta útil en pacientes con resultados inconcluyentes o dudosos en PET con 18-FDG.

Al agregar la información morfológica proporcionada por la resonancia magnética nuclear (RMN), es posible caracterizar la placa con mayor profundidad. La combinación de PET-RMN puede distinguir una placa carotídea sintomática vulnerable de una asintomática(46). Una medida identificada por la imagen PET, el índice normalizado de la pared del vaso (NWI), ha demostrado ser mayor en placas sintomáticas que asintomáticas(30), lo que sugiere que podría ser un índice de referencia en la morfología aterosclerótica y podría usarse para evaluar los cambios que sufre una placa con el tiempo. La tomografía axial computerizada (TAC) también es útil para la caracterización morfológica de las placas, especialmente cuando se realiza en conjunción con PET para combinar el metabolismo con la morfología de la enfermedad aterosclerótica y realizar correcciones de atenuación y posición. Esta última juega con la ventaja de su mayor disponibilidad.

La ecografía de la carótida, una prueba muy accesible debido a su bajo coste, ha sido estudiada por su potencial para analizar la vulnerabilidad de las placas carotídeas. La ecolucencia de las placas se debe a componentes que no reflejan excesivamente las ondas de ecografía, como los restos lipídicos, hemorrágicos o necróticos. Uno de los problemas de la ecografía es la dependencia del operador y la imagen en solo dos dimensiones. Esto puede superarse con el uso de unidades generadas por análisis de imagen, como la mediana de escala de grises estandarizadas en la placa (*gray scale medians*, GSM). Como es de esperar, las placas más ecolucientes presentan un valor de GSM menor. Se ha demostrado una correlación negativa entre los valores de GSM y la captación de 18-FDG(28), lo que subraya la importancia potencial de la ecografía no solo en la detección de placas carotídeas, sino también en la caracterización de su vulnerabilidad.

Otra vía, menos estudiada pero que puede complementar la información sobre la vulnerabilidad de las placas ateroscleróticas carotídeas existentes, es la medición de ciertos parámetros circulantes en sangre. La proteína C reactiva (PCR) cuantificada por métodos de alta sensibilidad (hsCRP) ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para la inestabilidad aterosclerótica(30). Sin embargo, otros estudios no encuentran una asociación significativa entre los niveles de hsCRP y el TBR de las placas carotídeas(36), lo que sugiere que los factores locales pueden tener un papel más importante en la vulnerabilidad aterosclerótica que los sistémicos. Esta aparente paradoja no favorece el uso de hsCRP en este contexto, y aunque el primer resultado corresponde a un artículo más reciente que se supone ha investigado la literatura previa, no se puede llegar a una conclusión clara sobre este marcador.

Un segundo parámetro teorizado en la literatura es la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA2), que revela disfunción endotelial con una especificidad considerable por los vasos sanguíneos y no se ve afectada por la inflamación sistémica(47). Se ha encontrado asociación entre los niveles de este marcador y el riesgo de ictus(48), pero cuando se ha intentado encontrar una asociación independiente entre la sintomatología de la placa y los niveles de Lp-PLA2 mediante regresión multivariable, no se ha encontrado significación estadística(49). Sin embargo, sí se ha constatado una superioridad de los niveles de Lp-PLA2 en pacientes con enfermedad carotídea sintomática respecto a asintomáticos(25,49). Considerando la información disponible, parece que los valores de Lp-PLA2 pueden ser útiles en la evaluación del riesgo de las placas carotídeas.

## **Conclusión:**

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática se encuentran, en su mayoría, a favor de la existencia de una diferencia estadísticamente significativa entre la captación de 18-FDG entre placas carotídeas sintomáticas y asintomáticas. Aunque se acepta esta diferencia, queda supeditada a una amplia heterogeneidad. La literatura al respecto concuerda con estos resultados.

En el contexto de la caracterización de las placas carotídeas y su clasificación según el riesgo de ruptura, surge la posibilidad de utilizar diferentes pruebas de imagen, pudiendo superar así el criterio hasta ahora basado únicamente en el grado de estenosis. Por lo tanto, parece apropiado combinar información morfológica, derivada de tomografías

computarizadas (TC) o resonancias magnéticas (RMN), con la información metabólica proporcionada por la tomografía por emisión de positrones (PET). Aún falta evidencia comparativa entre las diferentes pruebas, por lo que no se puede determinar que unas sean mejores que otras en este momento. A ello se puede asociar también la medición de marcadores séricos.

Por ello, en el futuro podría considerarse el uso de la tomografía por emisión de positrones con varios radiotrazadores, como el 18-FDG, que parece demostrar una captación mayor en placas carotídeas sintomáticas que asintomáticas, o el 18-FNa, para establecer de manera más precisa la inestabilidad y la tendencia a provocar sintomatología de una placa aterosclerótica carotídea. El PET 18-FDG podría establecerse como el criterio para indicar cirugía en estenosis carotídea, sin tener tan en cuenta el grado de estenosis de la placa en el lumen de la arteria carótida, aunque para ello se requieren más estudios al respecto.

## **Bibliografía:**

1. Carotid Plaques Increase the Risk of Stroke and Subtypes of Cerebral Infarction in Asymptomatic Elderly [Internet]. [citado 29 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/01.CIR.0000018650.58984.75>
2. Cao JJ, Barzilay JI, Peterson D, Manolio TA, Psaty BM, Kuller L, et al. The association of microalbuminuria with clinical cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 1 de agosto de 2006;187(2):372-7.
3. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 19 de diciembre de 2002;420(6917):868-74.
4. Davies MJ, Woolf N, Rowles P, Richardson PD. Lipid and cellular constituents of unstable human aortic plaques. *Basic Res Cardiol*. 1994;89 Suppl 1:33-9.
5. Græbe M, Pedersen SF, Borgwardt L, Højgaard L, Sillesen H, Kjær A. Molecular Pathology in Vulnerable Carotid Plaques: Correlation with [18]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET). *J Vasc Surg*. 1 de junio de 2009;49(6):1630.
6. 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*. 7 de noviembre de 2006;48(9):1818-24.
7. Tang TY, Howarth SPS, Miller SR, Graves MJ, Patterson AJ, U-King-Im JM, et al. The ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects on Reduction of Macrophage Activity) Study. Evaluation using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in carotid disease. *J Am Coll Cardiol*. 2 de junio de 2009;53(22):2039-50.

8. Bural GG, Torigian DA, Chamroonrat W, Houseni M, Chen W, Basu S, et al. FDG-PET is an effective imaging modality to detect and quantify age-related atherosclerosis in large arteries. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. marzo de 2008;35(3):562-9.
9. Abela GS, Aziz K. Cholesterol crystals cause mechanical damage to biological membranes: a proposed mechanism of plaque rupture and erosion leading to arterial thrombosis. *Clin Cardiol*. septiembre de 2005;28(9):413-20.
10. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 29 de abril de 2010;464(7293):1357-61.
11. Rajamäki K, Lappalainen J, Oörni K, Välimäki E, Matikainen S, Kovanen PT, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One*. 23 de julio de 2010;5(7):e11765.
12. Faggioli GL, Pini R, Mauro R, Pasquinelli G, Fittipaldi S, Freyrie A, et al. Identification of carotid «vulnerable plaque» by contrast-enhanced ultrasonography: correlation with plaque histology, symptoms and cerebral computed tomography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1 de febrero de 2011;41(2):238-48.
13. Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, Sauter G, Cathomas G, Krapf R, et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis. *Circulation*. 2 de noviembre de 2004;110(18):2843-50.
14. Vöö S, Kwee RM, Sluimer JC, Schreuder FHBM, Wierdsma R, Bauwens M, et al. Imaging Intraplaque Inflammation in Carotid Atherosclerosis With 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography-Computed Tomography: Prospective Study on Vulnerable Atheroma With Immunohistochemical Validation. *Circ Cardiovasc Imaging*. mayo de 2016;9(5):e004467.
15. Zavodni AEH, Wasserman BA, McClelland RL, Gomes AS, Folsom AR, Polak JF, et al. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology*. mayo de 2014;271(2):381-9.
16. Schwartz SM, Galis ZS, Rosenfeld ME, Falk E. Plaque rupture in humans and mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. abril de 2007;27(4):705-13.
17. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1 de agosto de 1995;92(3):657-71.
18. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 7 de octubre de 2003;108(14):1664-72.
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de marzo de 2021;372:n71.
20. Benedetto R, Carneiro MP, Junqueira FA, Coutinho Jr. A, von Ristow A, Fonseca LMB da. 18F-FDG na diferenciação da placa aterosclerótica: inovação com a tecnologia PET/RM. *Arq Bras Cardiol*. diciembre de 2009;93:e97-100.
21. Moreno-Ajona D, Irimia P, Rodríguez JA, García-Velloso MJ, López-Fidalgo J, Fernández-Alonso L, et al. Elevated circulating metalloproteinase 7 predicts recurrent cardiovascular events in patients with carotid stenosis: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 26 de febrero de 2020;20(1):93.

22. Font MAMA, Fernandez A, Carvajal A, Gamez C, Badimon L, Slevin M, et al. Imaging of early inflammation in low-to-moderate carotid stenosis by 18-FDG-PET. *Front Biosci Landmark Ed.* 1 de enero de 2009;14(9):3352-60.
23. Vesey AT, Jenkins WSA, Irkle Agnese, Moss A, Sng Greg, Forsythe RO, et al. 18F-Fluoride and 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography After Transient Ischemic Attack or Minor Ischemic Stroke. *Circ Cardiovasc Imaging.* marzo de 2017;10(3):e004976.
24. Rudd JHF, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation.* 11 de junio de 2002;105(23):2708-11.
25. Bueno A, March JR, Garcia P, Cañibano C, Ferruelo A, Fernandez-Casado JL. Carotid Plaque Inflammation Assessed by 18F-FDG PET/CT and Lp-PLA2 Is Higher in Symptomatic Patients. *Angiology.* marzo de 2021;72(3):260-7.
26. Kim JM, Lee ES, Park KY, Seok JW, Kwon OS. Analysis of 18F-Fluorodeoxyglucose and 18F-Fluoride Positron Emission Tomography in Korean Stroke Patients with Carotid Atherosclerosis. *J Lipid Atheroscler.* septiembre de 2019;8(2):232-41.
27. Skagen K, Johnsrud K, Evensen K, Scott H, Krohg-Sørensen K, Reier-Nilsen F, et al. Carotid plaque inflammation assessed with (18)F-FDG PET/CT is higher in symptomatic compared with asymptomatic patients. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* julio de 2015;10(5):730-6.
28. Graebe M, Pedersen SF, Højgaard L, Kjaer A, Sillesen H. 18FDG PET and ultrasound echolucency in carotid artery plaques. *JACC Cardiovasc Imaging.* marzo de 2010;3(3):289-95.
29. Cocker MS, Spence JD, Hammond R, deKemp RA, Lum C, Wells G, et al. [18F]-Fluorodeoxyglucose PET/CT imaging as a marker of carotid plaque inflammation: Comparison to immunohistology and relationship to acuity of events. *Int J Cardiol.* 15 de noviembre de 2018;271:378-86.
30. Zhang Y, Cui B, Yang H, Ma J, Yang Y, Yang B, et al. Morphological feature and mapping inflammation in classified carotid plaques in symptomatic and asymptomatic patients: A hybrid 18F-FDG PET/MR study. *Front Neurosci [Internet].* 21 de marzo de 2023 [citado 17 de abril de 2024];17. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2023.1144248/full>
31. Tarkin JM, Joshi FR, Evans NR, Chowdhury MM, Figg NL, Shah AV, et al. Detection of Atherosclerotic Inflammation by 68Ga-DOTATATE PET Compared to [18F]FDG PET Imaging. *J Am Coll Cardiol.* 11 de abril de 2017;69(14):1774-91.
32. Chaker S, Al-Dasuqi K, Baradaran H, Demetres M, Delgado D, Nehmeh S, et al. Carotid Plaque PET Imaging and Cerebral Ischemic Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Stroke.* agosto de 2019;50(8):2072-9.
33. Graebe M, Borgwardt L, Højgaard L, Sillesen H, Kjaer A. When to image carotid plaque inflammation with FDG PET/CT. *Nucl Med Commun.* septiembre de 2010;31(9):773-9.
34. Bucerius J, Hyafil F, Verberne HJ, Slart RHJA, Lindner O, Sciagra R, et al. Position paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) on PET imaging of atherosclerosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* abril de 2016;43(4):780-92.
35. Chróinín DN, Marnane M, Akijian L, Merwick Á, Fallon E, Horgan G, et al. Serum lipids associated with inflammation-related PET-FDG uptake in symptomatic carotid plaque. *Neurology.* 13 de mayo de 2014;82(19):1693-9.

36. Kaida H, Tahara N, Tahara A, Honda A, Nitta Y, Igata S, et al. Positive correlation between malondialdehyde-modified low-density lipoprotein cholesterol and vascular inflammation evaluated by 18F-FDG PET/CT. *Atherosclerosis*. 1 de diciembre de 2014;237(2):404-9.
37. Wu YW, Kao HL, Huang CL, Chen MF, Lin LY, Wang YC, et al. The effects of 3-month atorvastatin therapy on arterial inflammation, calcification, abdominal adipose tissue and circulating biomarkers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. marzo de 2012;39(3):399-407.
38. Tawakol A, Fayad ZA, Mogg R, Alon A, Klimas MT, Dansky H, et al. Intensification of statin therapy results in a rapid reduction in atherosclerotic inflammation: results of a multicenter fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 3 de septiembre de 2013;62(10):909-17.
39. Rudd JHF, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Rafique A, Farkouh M, et al. (18)Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of atherosclerotic plaque inflammation is highly reproducible: implications for atherosclerosis therapy trials. *J Am Coll Cardiol*. 28 de agosto de 2007;50(9):892-6.
40. van der Valk FM, Verweij SL, Zwinderman KAH, Strang AC, Kaiser Y, Marquering HA, et al. Thresholds for Arterial Wall Inflammation Quantified by 18F-FDG PET Imaging: Implications for Vascular Interventional Studies. *JACC Cardiovasc Imaging*. octubre de 2016;9(10):1198-207.
41. Blomberg BA, Thomassen A, de Jong PA, Lam MGEH, Hess S, Olsen MH, et al. Reference values for fluorine-18-fluorodeoxyglucose and fluorine-18-sodium fluoride uptake in human arteries: a prospective evaluation of 89 healthy adults. *Nucl Med Commun*. noviembre de 2017;38(11):998-1006.
42. Kafouris PP, Koutagiar IP, Georgakopoulos AT, Spyrou GM, Visvikis D, Anagnostopoulos CD. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based textural features for prediction of event prone carotid atherosclerotic plaques. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. octubre de 2021;28(5):1861-71.
43. Tawakol A, Osborne MT, Fayad ZA. Molecular Imaging of Atheroma. *Circ Cardiovasc Imaging*. marzo de 2017;10(3):e006183.
44. Dalm VASH, van Hagen PM, van Koetsveld PM, Achilefu S, Houtsmuller AB, Pols DHJ, et al. Expression of somatostatin, cortistatin, and somatostatin receptors in human monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. agosto de 2003;285(2):E344-53.
45. Armani C, Catalani E, Balbarini A, Bagnoli P, Cervia D. Expression, pharmacology, and functional role of somatostatin receptor subtypes 1 and 2 in human macrophages. *J Leukoc Biol*. 1 de marzo de 2007;81(3):845-55.
46. Saito H, Kuroda S, Hirata K, Magota K, Shiga T, Tamaki N, et al. Validity of Dual MRI and 18F-FDG PET Imaging in Predicting Vulnerable and Inflamed Carotid Plaque. *Cerebrovasc Dis*. 30 de abril de 2013;35(4):370-7.
47. Epps KC, Wilensky RL. Lp-PLA2- a novel risk factor for high-risk coronary and carotid artery disease: Review: Lp-PLA2. *J Intern Med*. enero de 2011;269(1):94-106.
48. Madjid M, Ali M, Willerson JT. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a novel risk marker for cardiovascular disease: a systematic review of the literature. *Tex Heart Inst J*. 2010;37(1):25-39.
49. Musialek P, Tracz W, Tekieli L, Pieniazek P, Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, et al. Multimarker approach in discriminating patients with symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid artery stenosis. *J Clin Neurol Seoul Korea*. julio de 2013;9(3):165-75.

## **ANEXO 1: CRITERIOS DE BÚSQUEDA DE DATOS**

**-Términos de búsqueda en OVID MEDLINE:** *(PET and FDG and carotid stenosis and symptomatic and asymptomatic).af*. Dieron como resultado 10 estudios, los cuales también se encontraban embebidos en los hallazgos de Cochrane Library y PubMed.

**-Términos de búsqueda en PubMed:** *((((PET) AND (FDG)) AND (CAROTID STENOSIS)) AND (SYMPTOMATIC)) AND (ASYMPTOMATIC)*. La búsqueda arrojó 12 resultados en bruto.

**-Términos de búsqueda en Cochrane Library:** *(FDG): ti,ab,kw AND (PET):ti,ab,kw AND (carotid stenosis):ti,ab,kw*. La búsqueda arrojó 14 resultados en bruto.

# Revisión sistemática del PET-TC con 18-fluorodeoxyglucosa en enfermedad carotídea sintomática frente a asintomática

Autor: Alejandro Rubio Huerta. Tutora: M<sup>a</sup> Lourdes del Río Solá

**Resumen:** esta revisión se ha fundamentado en la búsqueda de estudios en bases de datos y su análisis, en el ámbito del uso de PET-TC con 18-FDG para la caracterización de placas carotídeas. La mayoría de los estudios incluidos encuentran diferencias significativas entre la captación de sintomáticos y asintomáticos, aunque la heterogeneidad es evidente.

**Introducción:** la enfermedad carotídea se considera sintomática en casos de clínica isquémica aguda ipsilateral en los 6 meses previos. Las placas carotídeas, cuán más activas metabólicamente, más sugestivas son de provocar clínica por su rotura. Así, las placas más activas metabólicamente, captan más 18-FDG, pudiendo el PET caracterizarlas y superar al criterio actual para indicar endarterectomía, que está basado en el grado de estenosis de la arteria carótida por la placa.

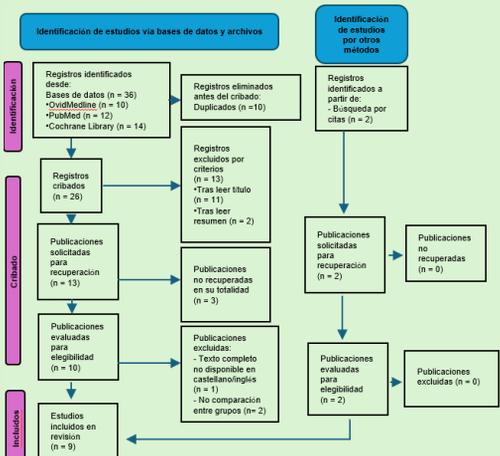
**Objetivo:** valorar si el PET-TC con 18-FDG puede diferenciar placas carotídeas sintomáticas de asintomáticas.

**Métodos:** las bases de datos usadas han sido PubMed, Cochrane Library y OvidMEDLINE. Se ha seguido la estructura de las guías PRISMA 2020.

**Criterios de inclusión:** estudios finalizados y disponibles, estudios observacionales analíticos, uso de 18-FDG PET-TC en arteria carótida; pacientes con enfermedad carotídea sintomática y asintomática, o utilización de arteria carótida contralateral como grupo asintomático; comparación de datos entre ambos grupos, mayores de edad y un mínimo de 5 sujetos, e idioma castellano o inglés.

**Criterios de exclusión:** estudios observacionales descriptivos, estudios experimentales, estudios de metaanálisis, no utilización de PET 18-FDG la enfermedad carotídea, estudios en curso no finalizados, estudios no disponibles en su totalidad, idioma de publicación diferente a los citados, menos de 5 sujetos por estudio, existencia de defectos en la forma, estudios sobre clínica isquémica neurológica no derivada de enfermedad carotídea y estudios sobre enfermedad cardiovascular no cerebrovascular que no suponga un grupo diferenciado de la cerebrovascular.

**Revisión:** 9 estudios en la revisión sistemática. 8 con resultados a favor de la existencia de una diferencia estadísticamente significativa en la captación entre placas carotídeas sintomáticas y asintomáticas, 1 con resultados en contra.



Autor	Muestra	Tipo de muestra	Medida	¿Diferencia en captación entre PS y PA?
Bueno et al. (1)	n = 45	22 ECS y 23 ECA.	SUVmax	Sí (p<0.05)
Cocker et al. (2)	n = 54	54 ECS, a. carótida contralateral control.	TBRmax	Sí (p<0.05)
Graebe et al. (3)	n = 33	33 ECS, a. carótida contralateral control.	SUVmax	Sí (p<0.05)
Kim et al. (4)	n = 18	18 ECS, a. carótida contralateral control.	TBRmax	Sí (p<0.05)
Rudd et al. (5)	n = 8	8 con ECS, a. carótida contralateral control.	Tasa de acumulación	Sí (p<0.05)
Skagen et al. (6)	n = 36	18 ECS y 18 ECA.	SUVmax	Sí (p<0.05)
Tarkin et al. (7)	n = 42	14 ECS, 10 SCA y 18 con ECV estable. Carótida contralateral control.	TBRmax	Sí (p<0.05)
Vesey et al. (8)	n = 26	18 ECS y 8 sin EC. Carótida contralateral y pacientes sanos como controles.	SUV y TBR (todas las variantes)	NO (p>0.05) para todas las medidas.
Zhang et al. (9)	n = 40	20 ECS y 20 ECA.	TBRmax	Sí (p<0.05)

Modificación de Tabla 1: estudios de la revisión sistemática y su contenido. EC= enfermedad carotídea, ECS= enfermedad carotídea sintomática, ECA= enfermedad carotídea asintomática, SCA= síndrome coronario agudo, ECV= enfermedad cardiovascular, SUV= standard uptake value, TBR= target to background ratio.

**Discusión:** los artículos incluidos en esta revisión presentan una gran heterogeneidad, debido a diferentes protocolos de PET y diferentes medidas para expresar sus resultados, entre otros. Esta heterogeneidad se puede encontrar en muchos de los artículos al respecto en la literatura, e impide enunciar conclusiones claras sobre el tema. Otros radiotrazadores, como el 18-FNa o el 68-Ca-DOTATATE; marcadores séricos, o pruebas de imagen como la RMN, pueden complementar la información de las placas carotídeas obtenida por 18-FDG PET y mejorar la caracterización de estas.

**Conclusión:** teniendo en cuenta la literatura existente, se cree, a pesar de la heterogeneidad, que el PET-TC con 18-FDG diferencia enfermedad carotídea sintomática de asintomática. Se requiere más investigación para valorar la posible superioridad de PET-TC 18-FDG sobre la estenosis de la arteria carótida como indicación quirúrgica.

### Bibliografía:

- Bueno A, March JR, García P, Cañibano C, Ferruelo A, Fernández-Casado JL. Carotid Plaque Inflammation Assessed by 18F-FDG PET/CT and Lp-PLA2 Is Higher in Symptomatic Compared with Asymptomatic Patients. *Int J Stroke*. 2023;23(3):260-7.
- Cocher MS, Spence JD, Hammond R, deKemp RA, Lum C, Walls G, et al. [18F]-Fluorodeoxyglucose PET/CT Imaging as a marker of carotid plaque inflammation: Comparison to immunohistochemistry and relationship to acuity of events. *Int J Cardiol*. 15 de noviembre de 2018;271:378-86.
- Graebe M, Pedersen SF, Højgaard L, Kjaer A, Silleisen H. 18F-DG PET and ultrasound echolucency in carotid artery plaques. *JACC Cardiovasc Imaging*. marzo de 2010;3(3):289-95.
- Kim JM, Lee ES, Park KY, Seok JW, Kwon OS. Analysis of 18F-Fluorodeoxyglucose and 18F-Fluoride Positron Emission Tomography in Korean Stroke Patients with Carotid Atherosclerosis. *J Lipid Atheroscler*. septiembre de 2019;8(2):232-41.
- 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*. 11 de junio de 2002;105(23):2708-11.
- Skagen K, Johnsrud K, Evensen K, Scott H, Krohga-Serensen K, Reier-Nilsen F, et al. Carotid plaque inflammation assessed with (18)F-FDG PET/CT is higher in symptomatic compared with asymptomatic patients. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. julio de 2016;10(5):730-6.
- Tarkin JM, Joshi FR, Evans NR, Choudhury MM, Figg NL, Shah AV, et al. [18F]-Fluorodeoxyglucose PET/CT Imaging of Atherosclerotic Plaque Inflammation by 68Ga-DOTATATE PET Compared to [18F]FDG PET Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 11 de abril de 2017;69(14):1774-91.
- Vesey AT, Jenkins USA, Ishii Agnese, Moss A, Smi Greg, Forsythe RO, et al. 18F-Fluoride and 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography After Transient Ischemic Attack or Minor Ischemic Stroke. *Circ Cardiovasc Imaging*. marzo de 2017;10(3):e004976.
- Zhang Y, Cui B, Yang H, Mo J, Yang Y, Yang B, et al. Morphological feature and mapping inflammation in classified carotid plaques in symptomatic and asymptomatic patients: A hybrid 18F-FDG PET/MR study. *Front Neurosci* [Internet]. 21 de marzo de 2023 [citado 17 de abril de 2024];17. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2023.1144248/full>

