



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**FACULTAD DE MEDICINA**

Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud. Departamento de Medicina Interna y Dermatología. Unidad de Imagen Molecular (CIMES).

**TESIS DOCTORAL**

**VALOR DE LA INFLAMACIÓN Y CALCIFICACIÓN ARTERIAL POR <sup>18</sup>FDG PET/CT  
COMO PREDICTORES DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN UNA POBLACIÓN  
CON CÁNCER DE PULMÓN.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Ana Cristina Villena García**

Directores

Pedro Valdivielso Felices

Antonio Luis Gutiérrez Cardo

**Málaga, 2021**





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Ana Cristina Villena García

 <http://orcid.org/0000-0002-1471-5934>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud. Departamento de Medicina Interna y Dermatología. Unidad de Imagen Molecular (CIMES).

TESIS DOCTORAL

VALOR DE LA INFLAMACIÓN Y CALCIFICACIÓN ARTERIAL POR  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT  
COMO PREDICTORES DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN UNA POBLACIÓN  
CON CÁNCER DE PULMÓN.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana Cristina Villena García

Málaga, 2021





UNIVERSIDAD  
DE MALAGA



## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña ANA CRISTINA VILLENA GARCIA

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada:

VALOR DE LA INFLAMACIÓN Y CALCIFICACIÓN ARTERIAL POR 18FDG PET/CT COMO PREDICTORES DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN UNA POBLACIÓN CON CÁNCER DE PULMÓN.



Realizada bajo la tutorización de DR. PEDRO MANUEL VALDIVIELSO FELICES y dirección de DR. ANTONIO LUIS GUTIÉRREZ CARDO Y DR. PEDRO MANUEL VALDIVIELSO FELICES (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 5 de MAYO de 2021

 Fdo.: ANA CRISTINA VILLENA GARCIA Doctorando/a	 Fdo.: PEDRO MANUEL VALDIVIELSO FELICES Tutor/a
--	---





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

Fdo.: PEDRO MANUEL VALDIVIELSO FELICES // ANTONIO LUIS GUTIÉRREZ CARDO  
Director/es de tesis

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



EFQM AENOR



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.  
29071

Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10

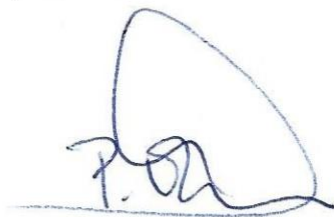
E-mail: doctorado@uma.es

Dr. **Pedro Manuel Valdivielso Felices**, Catedrático del Departamento de Medicina y Dermatología de la Universidad de Málaga y Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga,

**CERTIFICA:** Que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por Ana Cristina Villena García titulado **“VALOR DE LA INFLAMACIÓN Y CALCIFICACIÓN ARTERIAL POR <sup>18</sup>FDG PET/CT COMO PREDICTORES DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN UNA POBLACIÓN CON CÁNCER DE PULMÓN”** ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que reúne las condiciones apropiadas en cuanto a contenido y rigor científico, necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en

Málaga, enero 2021



Dr. Pedro Manuel Valdivielso Felices



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Dr. **Antonio Luis Gutiérrez Cardo**, Profesor colaborador de la Universidad de Málaga, Jefe de Sección de Diagnóstico por Imagen y Medicina Nuclear, Hospital Regional Universitario de Málaga.

**CERTIFICA:** Que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por Ana Cristina Villena García titulado **“VALOR DE LA INFLAMACIÓN Y CALCIFICACIÓN ARTERIAL POR <sup>18</sup>FDG PET/CT COMO PREDICTORES DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN UNA POBLACIÓN CON CÁNCER DE PULMÓN”** ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que reúne las condiciones apropiadas en cuanto a contenido y rigor científico, necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en

Málaga, enero 2021



Dr. Antonio Luis Gutiérrez Cardo



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **DEDICATORIA**

A mis padres

A mi hermana



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. D. Pedro Valdivielso Felices, a quien admiro profundamente, por ser un ejemplo de profesionalidad, capacidad de trabajo y humanidad, por ser un estímulo y apoyo constante para seguir avanzando en el desarrollo de este trabajo, por tu disponibilidad y sobre todo por tu paciencia.

Al Dr. D. Antonio Luis Gutiérrez, a quien agradezco la orientación y ayuda prestada, pero sobre todo el gran apoyo en lo profesional en el transcurso de mi especialidad.

Al Dr. D. José Antonio Ruiz Guijarro, por abrirme las puertas de su unidad de Imagen Molecular en los inicios de mi desarrollo profesional, por su orientación y consejos.

A mis compañeros, médicos, enfermeros, radiofarmacéuticos, radiofísicos, químicos, secretarías y técnicos especialistas de la Unidad de Imagen Molecular, de donde proceden los pacientes de esta tesis doctoral, y donde tuve el honor de iniciar mi carrera profesional como adjunta en Medicina Nuclear. Gracias por tantos años de cariño y experiencias vividas con ustedes en el trabajo diario. Especialmente a mi querida María, junto a Clara y Laura, por haberme ayudado en la ardua recuperación de datos e imágenes; valorando conjuntamente cada uno de los pacientes; sin vosotras no hubiera sido posible la realización de éste trabajo.

En el ámbito personal quiero dar las gracias a mi familia, que han estado presente superando las distancias, cuidándome y animándome. A mis padres y mi hermana, que me han transmitido que a través del esfuerzo y el trabajo se llega a los objetivos y son ejemplo de superación y esfuerzo, gracias por tanto amor.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# Apéndice

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# APÉNDICE

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1: imagen de un ciclotrón.

Figura 2: módulo de síntesis.

Figura 3: esquema de la física de la desintegración  $\beta^+$  y aniquilación del positrón.

Figura 4: ilustración de la detección por coincidencias en un escáner.

Figura 5: Tomógrafo PET/TAC

Figura 6: molécula de glucosa transformada en  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Figura 7: metabolismo de la  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Figura 8: diseño de equipo híbrido PET-TAC y protocolo estándar de adquisición.

Figura 9: biodistribución fisiológica de la  $^{18}\text{F}$ -FDG

Figura 10: clasificación histológica del cáncer de pulmón.

Figura 11: estudio PET/CT de estadificación en un paciente con carcinoma epidermoide pulmonar.

Figura 12: formación del ateroma.

Figura 13: remodelación arterial durante la aterogénesis.

Figura 14: vías inflamatorias que predisponen a la rotura de placas ateroscleróticas y que provocan trombosis.

Figura 15: estrategias clave para la inmunoimagen de la aterosclerosis implementadas hasta la fecha.

Figura 16: cifra final de pacientes disponibles.

Figura 17: imágenes tomográficas en los tres ejes (axial, coronal y sagital) para la realización de la correcta aplicación de los ROIs.

Figura 18: ejemplo del método de cálculo del TBR

Figura 19: ejemplo del sistema de puntuación de placa calcificada.

Figura 20: valores SUVmax y TBR medidos por territorios arteriales.

Figura 21: Score Calcio por territorios.

Figura 22: curva de supervivencia libre de evento.

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1: principales características físicas de los radionúclidos.

Tabla 2: radioisótopos utilizados con mayor frecuencia para la inmuno PET de aterosclerosis.

Tabla 3: FRCV y Comorbilidades

Tabla 4: histología, estadio clínico y tratamientos.

Tabla 5: valores de la captación arterial de  $^{18}\text{F}$ -FDG en los diferentes territorios.

Tabla 6: sexo, edad, FRCV y comorbilidades en relación con el TBR y Calcio Score.

Tabla 7: histología, estadio clínico y tratamientos en relación con el TBR y Calcio Score.

Tabla 8: status vital, causa del fallecimiento y evento durante el seguimiento en relación con el TBR y Calcio Score.

Tabla 9: Eventos cardiovasculares

Tabla 10: Análisis de la Supervivencia (regresión de Cox)

# *Abreviaturas*

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## ABREVIATURAS

$^{18}\text{F}$	flúor-18
$^{14}\text{C}$	carbono-14
$^{15}\text{O}$	oxígeno-15
$^{11}\text{C}$	carbono-11
$^{13}\text{N}$	nitrógeno-13
$^{68}\text{Ge}$	germanio-68
$^{137}\text{Cs}$	cesio-137
$^{18}\text{F}$ -FDG	2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa
$^{18}\text{F}$ -Colina	flúor colina-18
$^{18}\text{F}$ -DOPA	fluorodopa-18
$^{18}\text{F}$ -NaF	Fluoruro sódico-18
PSMA	antígeno prostático específico de membrana
PET	tomografía por emisión de positrones
TAC	tomografía axial computarizada
RM	resonancia magnética
AETS	agencia de evaluación de tecnologías sanitarias
AEMPS	agencia española de medicamentos y productos sanitarios
eV	electronvoltio
MeV	megaelectron voltio

GLUT	transportador de glucosa
ATP	adenosín trifosfato
CO2	dióxido de carbono
H2O	hidróxido de hidrógeno
MBq	megabecquerel
Kg	kilogramo
KV	kilovoltio
mAs	amperes
OSEM	algoritmo de maximización de expectativas de subconjuntos ordenados
FCA	factor de corrección de atenuación
QT	quimioterapia
RT	radioterapia
Cx	cirugía
SUV	valor de captación estandarizado
DUR	ratio de captación diferencial
DAR	ratio de absorción diferencial
ROIs	región de interés
SUVmax	valor de captación máximo estandarizado
SUVbp	valor de captación máximo estandarizado del fondo de sangre
TBR	ratio objetivo-fondo
FRCV	factores de riesgo cardiovascular

ECV	eventos de enfermedad cardiovascular
CI	cardiopatía isquémica
CT	colesterol total
TG	triglicéridos
HTG	hipertrigliceridemia
IAM	infarto agudo de miocardio
HTA	hipertensión arterial
SM	síndrome metabólico
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
ACV	accidente cerebro vascular
EEUU	Estados Unidos
OMS	organización mundial de la salud
SCLC	cáncer de pulmón de células pequeñas
NSCLC	cáncer de pulmón de células no pequeñas
RFA	radiofrecuencia
LSI	lóbulo superior izquierdo
DM	diabetes mellitus
cHDL	lipoproteína de alta densidad
cLDL	lipoproteína de baja densidad
VLDL	lipoproteína de muy baja densidad

IL	interleucina
TNF	factor de necrosis tumoral
IFN- $\gamma$	interferón gamma
PROCAM	estudio prospectivo cardiovascular
ON	oxido nítrico
CIMES	centro de investigación médico sanitarias
CEIC	comité local de ética de investigación clínica



# Índice General

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## ÍNDICE GENERAL

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
1. <i>NOTA HISTÓRICA TOMOGRAFIA POR EMISIÓN DE POSITRONES</i>	3
2. <i>APECTOS FÍSICOS Y TECNOLÓGICOS: PRODUCCIÓN, MARCAJE Y DETECCIÓN.</i>	4
2.1 CICLOTRÓN	4
2.2 MARCAJE Y CONTROL DE CALIDAD: RADIOFARMACIA	5
2.3 DETECCIÓN: CÁMARA DE POSITRONES	6
3. <i>FUNDAMENTOS MOLECULARES DE LA APLICACIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS PET.</i>	9
3.1 <sup>18</sup> F-FDG	10
4. <i>PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE LA IMAGEN FDG-PET/TAC</i>	13
4.1 PREPARACIÓN DEL PACIENTE	13
4.2 POSICIONAMIENTO DEL PACIENTE EN EL TOMÓGRAFO	13
4.3 REALIZACIÓN DE UN TOPOGRAMA	14
4.4 REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO TAC	14
4.5 REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DE EMISIÓN DEL PET	15
4.6 RECONSTRUCCIÓN DEL ESTUDIO PET	15
5. <i>INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES</i>	16
6. <i>APLICACIONES CLÍNICAS DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.</i>	19
7. <i>TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN EL CÁNCER DE PULMÓN</i>	21
7.1. ASPECTOS GENERALES: NEOPLASIA PULMONAR	21
7.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN	21
7.3 ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN	21
7.4 FACTORES DE RIESGO	22
7.5 CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES PULMONARES	23
7.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	25
7.7 PRUEBAS DE IMAGEN: DIAGNÓSTICO DEL TUMOR PRIMARIO	25
8. <i>TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN PATOLOGÍA VASCULAR</i>	28
8.1 DEFINICIÓN DE ATROSCLEROSIS	28
8.2 PATOGENIA	28
8.3 INICIO DE LA ATROSCLEROSIS	29
8.4 EVOLUCIÓN DEL ATEROMA Y COMPLICACIONES	32
8.5 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES	36
8.6 IMÁGENES DE ATROSCLEROSIS POR PET/CT	39
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>47</b>

<b>MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>53</b>
1. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	53
1.1 DISEÑO	53
1.2 ÁMBITO	53
1.3 POBLACIÓN EN ESTUDIO	53
1.4 MUESTREO	54
1.5 PROTOCOLO DE ESTUDIO	55
1.6 ANÁLISIS DE LA IMAGEN. ASPECTOS TÉCNICOS	56
2. FUENTES DE INFORMACIÓN	59
2.1 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	59
3. ANÁLISIS DE LOS DATOS	62
4. ASPECTOS ÉTICOS	63
<b>RESULTADOS</b>	<b>67</b>
1. DATOS GENERALES	67
A. DEMOGRÁFICOS	67
B. FRCV Y COMORBILIDADES	67
C. ONCOLÓGICOS	68
2. CAPTACIÓN DE <sup>18</sup> F-FDG PET/TC POR TERRITORIOS ARTERIALES	70
3. SCORE CALCIO ARTERIAL	72
4. CORRELACIÓN ENTRE TBR Y SCORE CALCIO CON LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	72
5. EVENTO CARDIOVASCULAR DURANTE EL SEGUIMIENTO	76
6. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA	77
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>81</b>
<i>Limitaciones de las imágenes moleculares en la evaluación de la aterosclerosis</i>	86
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>91</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>95</b>

# *Introducción*

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## INTRODUCCIÓN

### 1. NOTA HISTÓRICA TOMOGRAFIA POR EMISIÓN DE POSITRONES

El primer tomógrafo de positrones se desarrolla en 1961, pero éste método diagnóstico no comienza a tener utilidad práctica hasta que Ter- Pogossian describe los algoritmos de reconstrucción de imágenes en los años 70. Louis Sokoloff, bioquímico estadounidense, está considerado como el «padre» de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) porque fue el primero en demostrar la posibilidad de obtener imágenes del metabolismo de la glucosa en un cerebro de ratón utilizando autorradiografía con <sup>14</sup>C desoxiglucosa.

La primera exploración en el hombre data de 1978. Sin embargo, la aceptación de la cámara PET por su seguridad, eficacia, y coste-efectividad en el campo de la oncología, tanto por la comunidad científica como por las agencias de evaluación de las tecnologías sanitarias, es relativamente reciente. Su aplicación en la práctica clínica a finales de la década de los 80, y en España en el año 95, ha supuesto un gran avance dentro del campo del diagnóstico por la imagen, especialmente en el ámbito oncológico.

La PET es una técnica de imagen metabólico-molecular no invasiva que detecta y cuantifica la actividad metabólica de los distintos fenómenos fisiológicos o patológicos, dando una información funcional in vivo de dichos procesos, unas veces complementaria y otras adicional, a las técnicas de imagen estructurales<sup>1</sup>.

En la última década ha experimentado un desarrollo exponencial, secundario a la utilización de nuevos radiofármacos y la aparición de equipos híbridos, tecnológicamente más avanzados, como el PET-TAC (uso clínico en 1998), e inclusive de más reciente aparición la PET-RM para algunas indicaciones específicas<sup>2</sup>.

## 2. APECTOS FÍSICOS Y TECNOLÓGICOS: PRODUCCIÓN, MARCAJE Y DETECCIÓN.

Los tres pasos fundamentales para la realización de un estudio PET son: producción del radionúclido emisor de positrones en un acelerador de partículas (ciclotrón), marcaje del radionúclido en un laboratorio de radioquímica y radiofarmacia, cercano al ciclotrón y detección de la distribución espacial del radionúclido marcado, gracias al tomógrafo de emisión de positrones<sup>1</sup>.

### 2.1 CICLOTRÓN

El ciclotrón (figura 1) es un acelerador de partículas, que suministra un haz de partículas con energía lo suficiente alta para provocar reacciones nucleares que transformen elementos estables en otros excitados o radiactivos.

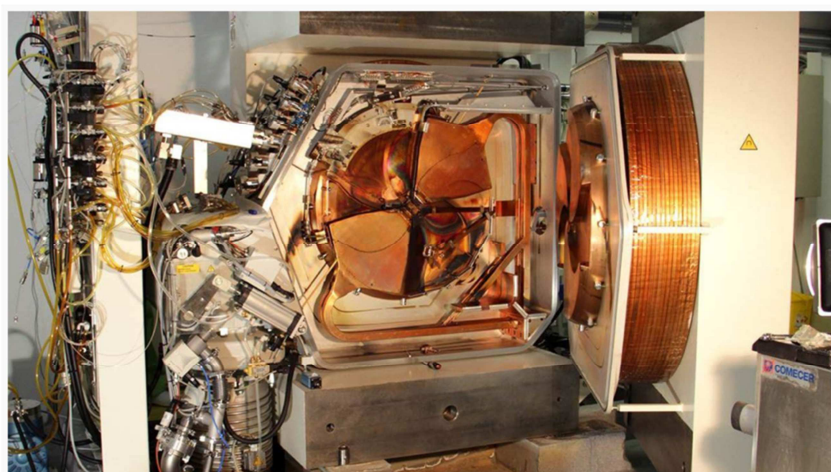


Figura 1: imagen de un ciclotrón.

Los ciclotrones empleados en PET producen haces de protones o deuterones a energías medias de 18 y 9 MeV respectivamente. Los emisores de positrones tienen un comportamiento caprichoso en su interacción con la materia y provocan reacciones de aniquilación en la que se produce radiación electromagnética con características físicas concretas que son capaces de detectar los tomógrafos PET.



El material radiactivo fabricado se envía automáticamente y mediante líneas de transferencia blindadas al laboratorio de Radiofarmacia (figura 2) para incorporarlo a la síntesis química de la que se obtendrá el radiofármaco.

Los ciclotrones pueden ser de alta o baja energía. Los de baja energía (10- 18MeV) permiten la producción de los 4 radionúclidos más utilizados en PET: oxígeno-15 ( $^{15}\text{O}$ ), carbono-11 ( $^{11}\text{C}$ ), nitrógeno-13 ( $^{13}\text{N}$ ) y el flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ). Las características físicas se muestran en la Tabla 1.

Radionúclido	T1/2 (min)	Energía max. $\beta^+$ (MeV)
$^{18}\text{F}$	109,7	0,64
$^{15}\text{O}$	2,0	1,72
$^{13}\text{N}$	10,0	1,20
$^{11}\text{C}$	20,5	0,97

Tabla 1: principales características físicas de los radionúclidos emisores de positrones más comúnmente usados.

## 2.2 MARCAJE Y CONTROL DE CALIDAD: RADIOFARMACIA

En el laboratorio de radioquímica se lleva a cabo el proceso de síntesis y marcaje de las diversas moléculas orgánicas e inorgánicas, por lo que su cercanía al ciclotrón es indispensable dado el corto semiperíodo físico de los elementos. El proceso de síntesis y marcaje ha de ser lo más rápido y automatizado, existiendo módulos de síntesis totalmente automáticos (figura 2) que reducen la exposición del personal a la radiación.



Figura 2: módulo de síntesis.

Además de este proceso, en el laboratorio se realiza un minucioso control de la pureza radionucleídica y radioquímica (esterilidad, ausencia de pirógenos, etc.) de estas moléculas antes de ser administradas.

### 2.3 DETECCIÓN: CÁMARA DE POSITRONES

El tomógrafo PET registra la radiación procedente de la reacción de aniquilación que se ocasiona dentro del paciente. Tras la inyección por vía intravenosa del radiotrazador los positrones emitidos por los radionúclidos son atraídos por su antipartícula, el electrón, y ambos se destruyen. En cada aniquilación de estos positrones con los electrones se generan dos fotones gamma de alta energía (511 Kev) en la misma dirección pero de sentidos opuestos (Figura 3), que impresionan con los cristales detectores de la cámara PET generando la imagen por coincidencia de la distribución corporal del radiofármaco administrado al paciente. Es lo que se denomina, detección por coincidencia (Figura 4).

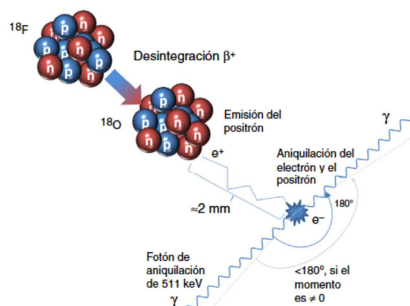


Figura 3: esquema de la física de la desintegración  $\beta^+$  y aniquilación del positrón.

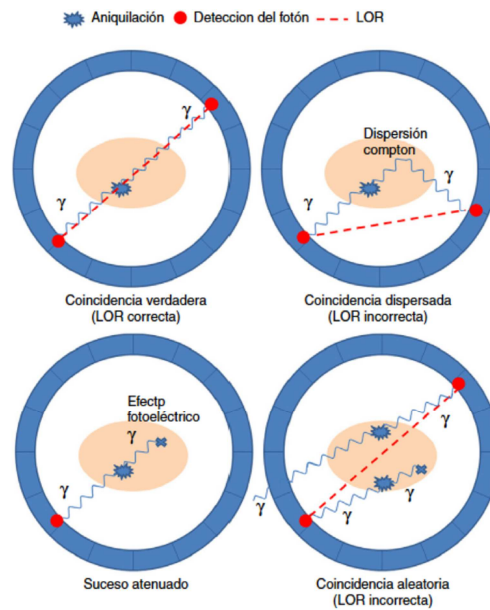


Figura 4: ilustración de la detección por coincidencias en un escáner.

LOR: línea de respuesta.

La tecnología PET/TAC (Tomografía por emisión de positrones - Tomografía axial computarizada) consta de un tomógrafo híbrido que combina dos técnicas distintas de imagen, PET y TAC, en un único dispositivo. El primer prototipo PET/TAC se desarrolló en la Universidad de Pittsburgh, en mayo de 1998, y durante los primeros tres años se utilizó con fines de investigación en pacientes con diferentes tipos de tumores. El primer PET/TAC se comercializó a principios del 2001<sup>3</sup>. La principal motivación para el desarrollo de estos equipos, fue la de obtener una imagen clínica fusionada tanto de PET como de TAC, alineadas con precisión, en un mismo tomógrafo. Pero, además, en un estudio PET/TAC los datos de la TAC se emplean para corregir la atenuación fotónica, la dispersión de la radiación y los errores por volumen parcial de la imagen PET. De esta manera se consiguió, además, una reducción del tiempo dedicado al estudio de transmisión, desde 20-30 minutos con una fuente de  $^{68}\text{Ge}$  a menos de un minuto en un equipo TAC.

El combinar ambas técnicas en un sistema integrado de PET y TAC, que registra de forma simultánea ambos tipos de imágenes anatómicas y funcionales, permite suplir las carencias de una con los beneficios de la otra. Las características de los equipos PET/TAC comercializados en la actualidad, son múltiples, y sus prestaciones

dependerán de las aplicaciones a las que se quiera dedicar, siendo los estudios de cuerpo entero en oncología su principal aplicación clínica.

Los datos disponibles en la actualidad indican que la PET/TAC es más sensible y específica que cada uno de sus componentes por separado, incluso cuando las imágenes son evaluadas conjuntamente, además la tecnología existente asegura que no se compromete la eficacia clínica de las dos modalidades de imagen<sup>3</sup>. En los últimos 10 años muchos grupos de trabajo han demostrado la mayor sensibilidad de la PET frente a la TAC, datos que se recogen en una exhaustiva revisión realizada por Gambhir<sup>4</sup>.

En cuanto a la PET/TAC, probablemente el efecto adicional más importante sea el aumento de la especificidad, considerando que el aumento es mutuo ya que la PET también contribuye a la definición de lesiones inespecíficas desde el punto de vista radiológico como pueden ser los ganglios linfáticos de tamaño no claramente patológico (1-2 cm). En un trabajo que ha estudiado la contribución de ambas técnicas, se afirma que en aproximadamente dos tercios de los pacientes con lesiones en la PET los datos de la TAC son necesarios para mejorar la especificidad de los hallazgos<sup>5</sup>.

En términos económicos parece que es una tecnología costo-efectiva, pues disminuye el número de pruebas diagnósticas complementarias, reduce el número de biopsias a ciegas y, además, la corrección de atenuación de la PET se lleva a cabo de forma más breve acortando el tiempo de cada estudio en aproximadamente 25 minutos de exploración (un 25-30% menos que con la corrección por transmisión) lo que permite aumentar el número de exploraciones diarias. Es decir, con un tomógrafo híbrido PET/TAC en una jornada de 8 horas se podrían examinar de 16 a 20 pacientes, casi el doble que con la PET sola, según un meta-análisis de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS, 2004)<sup>6</sup> y con el desarrollo de equipos más rápidos en los últimos años es de esperar que el rendimiento es aún mayor a día de hoy.



Figura 5: Tomógrafo PET/TAC

En la actualidad, la técnica PET/TAC (figura 5) está disponible prácticamente en todas las comunidades autónomas, y en Andalucía se espera la puesta en marcha de cinco nuevos equipos híbridos, en los próximos años.

### 3. FUNDAMENTOS MOLECULARES DE LA APLICACIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS PET.

La PET se basa en la utilización de radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones que permitan visualizar in vivo diversos procesos fisiológicos o fisiopatológicos<sup>7,8</sup>. El número de radiofármacos PET empleados hasta la fecha es muy elevado; no obstante, la mayor parte de ellos se han utilizado en estudios de investigación. Actualmente los más utilizados en la práctica clínica habitual son los siguientes:  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{18}\text{F}$ -Colina, la  $^{18}\text{F}$ -DOPA,  $^{18}\text{F}$ -Fluoruro sódico,  $^{18}\text{F}$ -Amiloide (Florbetapir y Florbetaben),  $^{11}\text{C}$ -Colina,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA y la  $^{11}\text{C}$ -metionina.

Los radiofármacos PET pueden clasificarse en tres grandes grupos:

- Sustratos de vías metabólicas.
- Ligandos que interactúan selectivamente con receptores, como en el proceso de neurotransmisión.
- Radiofármacos para la medida del flujo sanguíneo regional.

Para su aplicación in vivo, las características ideales que debe presentar un radiofármaco PET son:

- Fácil penetración en el tejido diana.
- Baja absorción inespecífica.
- Elevada afinidad por su sitio de unión.
- Disociación suficientemente lenta del lugar de unión como para poderlo detectar durante el tiempo que dura la exploración.
- Metabolización escasa (o nula) para facilitar el modelado matemático.

### 3.1 $^{18}\text{F}$ -FDG

El radiofármaco más utilizado en PET para las aplicaciones oncológicas es un análogo de la glucosa (figura 6), en la que se ha sustituido el grupo hidroxilo del Carbono 2 por un átomo de  $^{18}\text{F}$ , denominado 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG). El enorme incremento en la utilización clínica de la  $^{18}\text{F}$ -FDG se debe, en parte, a su elevada aplicabilidad para el estudio de un gran número de tumores y a su mayor disponibilidad, ya que su período de semidesintegración (110 minutos) permite su transporte a instalaciones alejadas del lugar de su producción (ciclotrón), mientras que esto no es posible con otros radiofármacos de uso clínico.

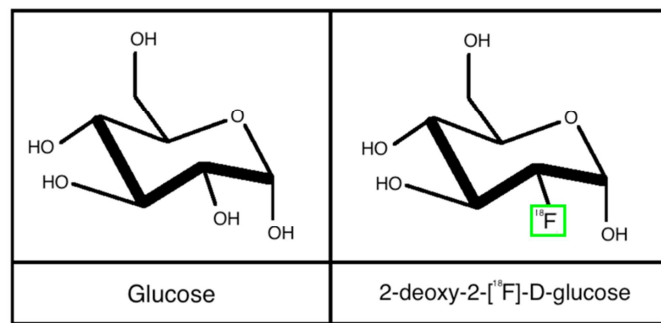


Figura 6: molécula de glucosa transformada en <sup>18</sup>F-FDG.

Tras su administración por vía intravenosa, la <sup>18</sup>F-FDG se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa no marcada, mediante los transportadores sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y por los transportadores específicos de membrana o GLUT, que permiten el paso de glucosa mediante transferencia pasiva y difusión facilitada.

En el interior de la célula, mediante la acción de la hexoquinasa, la <sup>18</sup>F-FDG se fosforila a <sup>18</sup>F-FDG-6-fosfato, que a diferencia de su análogo no marcado, no puede ser metabolizada por las vías de la glicólisis o de la síntesis de glucógeno. Además, la enzima que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa, la glucosa-6-fosfatasa, se encuentra en muy baja concentración en la mayoría de los tejidos, en especial en los neoplásicos<sup>9</sup> (figura 7).

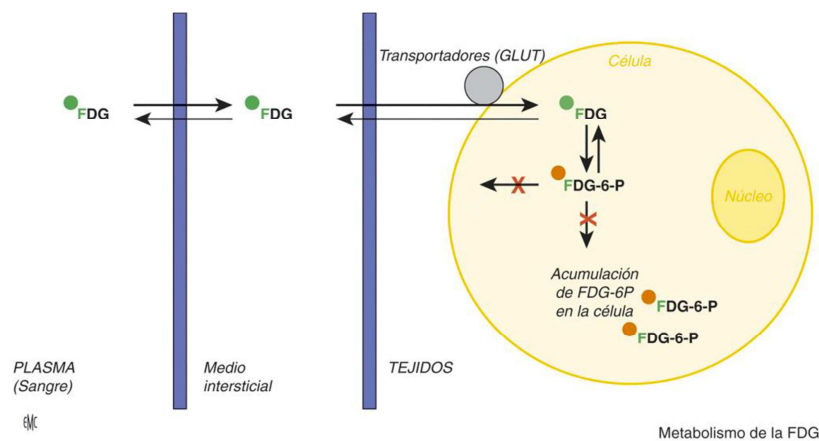


Figura 7: metabolismo de la <sup>18</sup>F-FDG.

Por estas razones, se puede afirmar que la  $^{18}\text{F}$ -FDG sufre un «atrapamiento metabólico en la célula» y éste es el fundamento que posibilita su detección.

Por tanto, la  $^{18}\text{F}$ -FDG es un marcador del metabolismo glicídico celular y no de proliferación celular. La concentración de  $^{18}\text{F}$ -FDG en la célula tumoral es un reflejo del aumento de su metabolismo glicídico para poder mantener una elevada tasa de crecimiento y/o proliferación<sup>10</sup>.

Por otra parte, las células tumorales presentan, respecto a las células normales, una elevada tasa de glicólisis debido a tres factores:

1. Un incremento en el número de transportadores de membrana para la glucosa<sup>11,12</sup>, los denominados GLUT-1 a GLUT-9, originado por un incremento de la expresión de sus genes.
2. El aumento de la actividad de varias enzimas de la vía glicolítica<sup>13</sup>, entre ellas, la hexokinasa, fosfofructokinasa y la piruvato deshidrogenasa, tanto por modificaciones alostéricas como por un incremento de la expresión de sus genes.
3. La degradación de la glucosa en las células tumorales tiene lugar mediante una vía anaeróbica, en la que el rendimiento energético es de únicamente 2 moléculas de ATP por molécula de glucosa, mientras que mediante la oxidación aeróbica de la glucosa a  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  se obtienen 38 ATP. El motivo de que la célula tumoral utilice preferentemente el metabolismo anaeróbico (a pesar de su menor rendimiento energético) se debe fundamentalmente a la velocidad con que se obtiene la energía en uno y otro caso, siendo ésta casi 100 veces mayor en la fermentación que en el catabolismo oxidativo. De este modo, y siempre que el aporte del sustrato energético sea suficiente, una célula tumoral en crecimiento compensa el menor rendimiento energético del proceso anaeróbico con su mayor velocidad, de tal modo que el consumo de glucosa es muy elevado.



#### 4. PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE LA IMAGEN FDG-PET/TAC

El protocolo de un estudio en un tomógrafo PET/TAC es parecido al protocolo PET estándar. Siendo la mayor diferencia la sustitución del estudio de transmisión con fuentes radiactivas ( $^{68}\text{Ge}$  o  $^{137}\text{Cs}$ ) por otro, empleando los rayos X del tomógrafo TAC.

##### 4.1 PREPARACIÓN DEL PACIENTE

La preparación del paciente tiene por objetivo la obtención de un estudio de calidad óptima, maximizando la captación del radiofármaco en los órganos o tejidos de interés y reduciendo al mínimo la actividad en el resto del organismo, mejorando así la relación señal/fondo y la calidad de la imagen.

El paciente deberá: mantener un ayuno de al menos 4-6 horas, no realizar ejercicio físico 24 h previas, una adecuada hidratación con agua (500-1500 ml), controlar sus cifras de glucemia (evitar sueros glucosados), micción previa a las adquisiciones (no suele ser necesario el sondaje) y deshacerse de objetos metálicos. Se administra vía intravenosa (en la extremidad contraria a la sospecha de la patología) una actividad alrededor de 3,70 MBq/Kg de  $^{18}\text{F}$ -FDG; permitiéndose la incorporación del radiotrazador durante un periodo de 45 a 90 minutos de reposo antes de la realización del estudio<sup>14</sup>.

Un aspecto importante y diferenciador en la preparación del paciente para un estudio en un equipo PET/TAC es la instrucción del paciente sobre el protocolo de respiración que deberá seguir durante la realización del estudio TAC. No se recomienda la apnea en la adquisición de la TAC, sino mantener una respiración superficial durante todo el estudio.

##### 4.2 POSICIONAMIENTO DEL PACIENTE EN EL TOMÓGRAFO

La sustitución de las fuentes de transmisión por un equipo de rayos X hace necesario que el paciente se quite cualquier objeto metálico que porte, así como que coloque los brazos extendidos por encima de la cabeza a fin de evitar artefactos (en rayas) que

dificulten la interpretación de las imágenes y que pueden generar alteraciones en la corrección de atenuación. La posición debe ser lo más cómoda posible para evitar movimientos involuntarios durante la realización del estudio, lo que llevaría a errores en el corregistro de imágenes PET y TAC.

#### 4.3 REALIZACIÓN DE UN TOPOGRAMA

El primer paso de una adquisición en un equipo PET/TAC es la realización de un topograma. Esta imagen se obtiene con el tubo de rayos X fijo en una posición, que suele ser anterior, aunque también puede ser posterior, lateral o intermedia. Esta adquisición se realiza con un movimiento continuo de la camilla en un rango predeterminado, con el fin de obtener una imagen anatómica similar a una proyección de rayos X, en la que se aprecian las distintas estructuras, sobre la que el operador definirá la extensión axial del estudio PET/TAC en base a la patología del sujeto.

#### 4.4 REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO TAC

Una vez definido el campo axial del estudio PET/TAC, la camilla del paciente se mueve automáticamente para iniciar el estudio TAC. Este se realiza de manera estándar con la introducción del protocolo específico de respiración, normalmente respiración superficial, durante la adquisición del TAC para hacer coincidir de la mejor manera la imagen del TAC con la del PET (figura 7).

En la práctica clínica habitual, se realiza TAC sin contraste: 140KV, 80 mAs (de baja dosis); como mapa anatómico y para corregir la atenuación del PET. No obstante, actualmente, la tendencia es a realizar estudio conjuntos con el servicio de radiología, e utilizar contraste yodados si resulta recomendado y/o contrastes orales; evitando así, la duplicidad de pruebas de imagen en la estadificación diagnóstica del paciente y la radiación administrada. Se usan preferentemente contrastes orales negativos que generan menos artefactos de corrección de atenuación que los positivos, como el gastrografin.

#### 4.5 REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DE EMISIÓN DEL PET

Una vez finalizado el estudio TAC, la camilla se desplaza para posicionar al paciente en el campo de visión del tomógrafo PET. El operador determina el momento del inicio de la exploración así como la dirección de la camilla durante la exploración, que será caudocraneal cuando se quiera disminuir el artefacto producido por la acumulación del radiofármaco en la vejiga. El estudio de emisión de “cuerpo completo” se realiza adquiriendo los sinogramas o proyecciones en las diversas posiciones de la camilla que cubren el rango explorado por el TAC (figura 8).

El tiempo de adquisición por posición de camilla y el rango explorado determinan el tiempo total de adquisición del estudio de emisión del PET, que dependiendo del equipo utilizado oscila entre los 10 y 30 min. Aunque la calidad de las imágenes mejora con las adquisiciones largas, la información diagnóstica no se compromete con tiempos de adquisición cortos.

#### 4.6 RECONSTRUCCIÓN DEL ESTUDIO PET

Las imágenes se reconstruirán utilizando los algoritmos de reconstrucción disponibles en los tomógrafos PET, (por ej: reconstrucción iterativa; OSEM: 2 iteraciones, 8 subsets) pero con las correcciones de dispersión y atenuación determinadas a partir de las imágenes del TAC.

La reconstrucción de las imágenes del TAC se realiza simultáneamente (en paralelo) a la adquisición del estudio PET. Como el tiempo de reconstrucción de cada corte de TAC es inferior a un segundo, las imágenes TAC están disponibles para determinar la corrección de los fotones dispersos y de los factores de corrección de la atenuación durante la adquisición PET de la primera posición de la camilla; de modo que cuando ésta termina, ya están disponibles los FCA (factor de corrección de atenuación).

Así, a los pocos minutos de terminar la adquisición de la última posición de la camilla, las imágenes PET ya están reconstruidas y disponibles para su análisis.

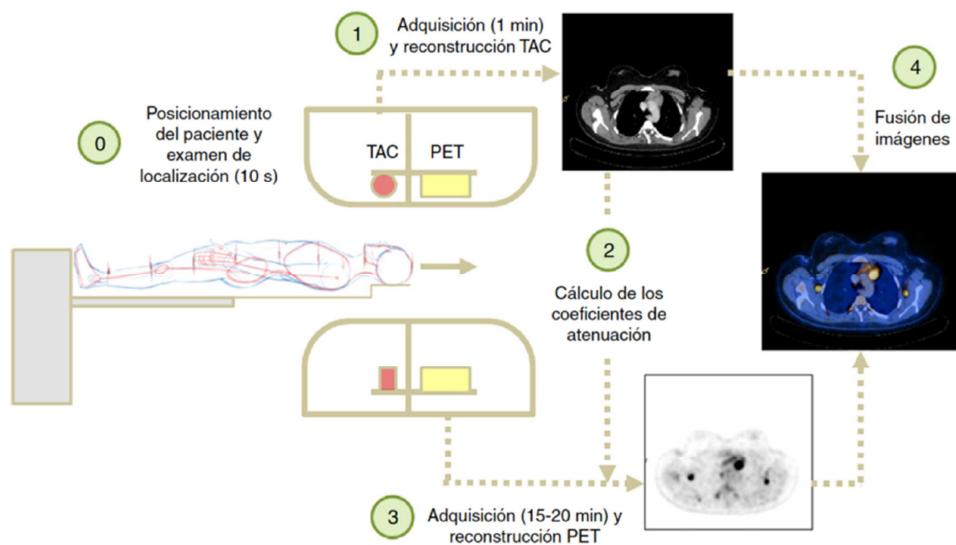


Figura 8: diseño de equipo híbrido PET-TAC y protocolo estándar de adquisición.

## 5. INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES

La evaluación del metabolismo de la  $^{18}\text{F}$ -FDG en las imágenes PET se realiza, habitualmente, de forma visual y semicuantitativa.

La biodistribución en una imagen normal (figura 9):

- Acúmulo importante en el cerebro, en el miocardio y en el sistema genitourinario. La diuresis frecuente ayuda a disminuir considerablemente la actividad circulante.
- Acúmulo en anillo de Waldeyer.
- Grasa parda.
- Mama y pezón en lactantes y hormonoterapia.
- Timo en pacientes jóvenes y en tratamiento QT o con factores estimulantes de colonias granulocíticas.
- Ovario en ovulación, endometrio en menstruación.

- Testículos.
- Distribución heterogénea en hígado y en bazo.
- Actividad aumentada en intestino, esófago y estómago, como variante de la normalidad. Puede existir captación difusa en el marco cólico en relación con la toma de antidiabéticos orales como la metformina. Por eso se recomienda suspender esta medicación 48-72 h antes de la exploración.
- Captación uniforme en la médula ósea, que puede aumentar en pacientes que han recibido tratamiento con QT.
- En los músculos hay mayor captación cuando el paciente se ha movido al momento de la inyección o ha realizado ejercicio previamente: brazos, piernas, diafragma, musculatura paravertebral, músculos laríngeos, motores oculares externos, base de la lengua....

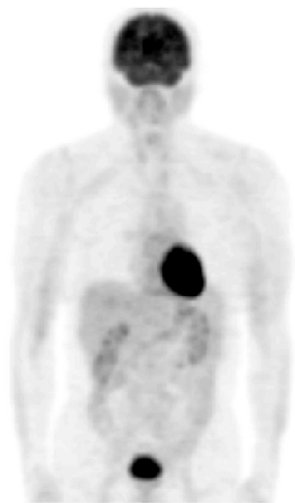
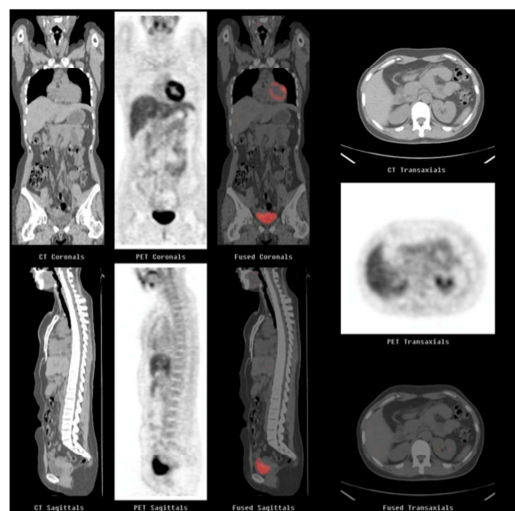


Imagen  
volumétrica de cuerpo entero  
con cámara PET  
 $^{18}\text{F}$ -FDG



PET-CT

Figura 9: biodistribución fisiológica de la  $^{18}\text{F}$ -FDG

El análisis visual de las imágenes estáticas adquiridas después de alcanzarse el plateau (45–60 minutos), es la más usada en la práctica clínica, identificándose los tumores normalmente como áreas de acumulación aumentada de  $^{18}\text{F}$ -FDG. La interpretación de estudios  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET debe realizarse siempre de forma visual.

La obtención de algún índice semicuantitativo (SUV o standardized uptake value, DUR o differential uptake rate, DAR o differential absorption rate...) permite complementar la información diagnóstica y facilita la comparación de los estudios evolutivos.

Entre los índices que relacionan la actividad lesional con la dosis inyectada y el peso corporal, el más usado es el SUV (Standardized Uptake Value). El SUV fue descrito por Haberkorn<sup>10</sup>, y se define por el cociente entre la concentración de  $^{18}\text{F}$ -FDG en el tumor en mCi/g y la dosis inyectada en mCi dividida por el peso corporal en gramos. Es simple, pero dependiente del peso corporal<sup>15</sup>, y puede estar sobreestimado en obesos<sup>16</sup>. No toma en cuenta el dinamismo de la captación, ni el tiempo postinyección, ni la proporción entre formas libres y fosforiladas de  $^{18}\text{F}$ -FDG. A pesar de ello, la variabilidad del método es pequeña, ya que se han observado variaciones menores del 15% en estudios repetidos<sup>15</sup>. Kim y colaboradores proponen calcular el SUV a partir de la superficie corporal en vez de a partir del peso<sup>17</sup>.

El cálculo del SUV está influenciado por multitud de factores. Así, la distribución de la  $^{18}\text{F}$ -FDG a lo largo del organismo no es homogénea, encontrándose una mayor captación en tejido muscular que en tejido graso. Debido a ello, se han realizado modificaciones para el cálculo del SUV que tengan en cuenta estas variaciones, corrigiendo los valores por la superficie corporal o la masa muscular<sup>18</sup>. Otros factores a considerar son: el momento en el que se adquiere el estudio, los niveles de glucosa endógenos, el tamaño de la lesión y el tamaño y la ubicación de la región de interés (ROI) sobre el foco.

Este parámetro es útil para evaluar la respuesta terapéutica en un paciente individual ya que podemos asumir que el error cometido (antes y después), si mantenemos constantes los parámetros de la exploración, está afectado por los mismos factores. Sin embargo, la distinción entre benignidad y malignidad mediante la utilización del SUV (valor de corte de 2,5) u otros índices que relacionan la captación tumoral con la de áreas indemnes, para algunos autores no es satisfactoria<sup>19</sup> ni aporta información adicional a la

obtenida mediante el análisis visual<sup>20</sup>, por lo que, para realizar con más precisión este diagnóstico diferencial, pueden ser necesarias la cuantificación absoluta o la utilización de otros radiofármacos.

La captación de <sup>18</sup>F-FDG varía mucho según la histología de cada tumor, sin embargo, una captación elevada se asocia, generalmente, a una mayor expresión de GLUT-1, a una mayor actividad de las hexoquinasa y a la existencia de un gran número de células viables, factores propios de un alto grado histológico.

No todos los focos que muestran hipercaptación <sup>18</sup>F-FDG de son de origen canceroso ya que dicha hipercaptación no es específica de los tejidos tumorales. Cualquier proceso inflamatorio o infeccioso puede ser visualizado, probablemente con relación al acumulo del trazador en los macrófagos y en el tejido de granulación<sup>21</sup>, como por ejemplo la sarcoidosis<sup>22</sup>.

Por otro lado, podemos encontrar lesiones tumorales que no capten <sup>18</sup>F-FDG. Dentro de las causas de la no visualización de las lesiones malignas, se ha descrito la existencia de niveles elevados de glucosa endógena, que compite con la <sup>18</sup>F-FDG en su incorporación celular, el pequeño tamaño (inferior a límite de resolución de los sistemas detectores), la composición (mucinoso, necrótico, quístico), las características celulares de tumor (muy diferenciados, bajo grado, crecimiento lento) y la localización (periférica por el efecto parcial de volumen, cortical de actividad similar a la sustancia gris cerebral normal).

## 6. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.

Las principales aplicaciones clínicas de la PET-TAC con <sup>18</sup>F-FDG se encuentran dentro del campo de la cardiología, neurología y, sobre todo, de la oncología, que es donde la PET con <sup>18</sup>F-FDG ha demostrado su mayor utilidad hasta el momento<sup>23</sup>.

Las indicaciones están en continua actualización, entre las principales<sup>24</sup>:

- Diagnóstico diferencial benignidad–malignidad

- Estadificación tumoral
- Localización del lugar óptimo para biopsia
- Predicción del grado de malignidad y pronóstico
- Evaluación de la respuesta al tratamiento
- Estudio de la naturaleza de una masa residual
- Diferenciación de recurrencia y necrosis
- Detección de recurrencia tumoral
- Planificación y delimitación de los volúmenes de irradiación en radioterapia
- Localización de un tumor primario desconocido y la detección de un segundo primario
- Otras indicaciones no oncológicas:
  - Valoración metabólica cerebral cortical en traumatismo cráneo-encefálico y enfermedades degenerativas primarias.
  - Valoración de viabilidad miocárdica.
  - Fiebre de origen desconocido.
  - Endocarditis.
  - Infecciones partes blandas, osteomielitis crónica, prótesis vasculares y óseas.
  - Vasculitis.
  - Localización de focos epileptógenos (valoración prequirúrgica de epilepsia temporal).



## 7. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN EL CÁNCER DE PULMÓN

### 7.1. ASPECTOS GENERALES: NEOPLASIA PULMONAR

El cáncer de pulmón es una enfermedad oncológica que aparece en el contexto del tabaquismo. Los pacientes fumadores a menudo padecen comorbilidades, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedades cardiovasculares, hecho que complica el manejo de la neoplasia e incluso su pronóstico<sup>25,26</sup>.

### 7.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón constituye la causa principal de muerte por cáncer en el mundo<sup>27</sup>. Representa el 13% de todos los cánceres y es responsable del 18% de las muertes por esta causa. La supervivencia no ha cambiado en las últimas décadas y apenas alcanza un 15% a los 5 años. Debido a la alta prevalencia de tabaquismo en los países en desarrollo, el número de casos está en crecimiento y el cáncer de pulmón figura entre las 10 causas de muerte más frecuentes<sup>28</sup>.

La neoplasia es rara antes de los 40 años y las cifras aumentan hasta los 80 años, límite después del cual vuelve a disminuir. La probabilidad de que surja cáncer de pulmón calculada para toda la vida es de 8%, en varones, y 6%, aproximadamente, en mujeres<sup>29</sup>.

### 7.3 ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

Aunque las causas del cáncer de pulmón son casi exclusivamente ambientales, hay una considerable variabilidad individual en la susceptibilidad a los carcinógenos respiratorios. El riesgo de enfermedad puede estar influenciada por la coexistencia tanto de:

- Exposición a los factores de riesgo
- Susceptibilidad individual a estos agentes

Debido a la etiología multifactorial del cáncer de pulmón, la interacción sinérgica entre factores de riesgo puede tener importantes consecuencias sobre el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Se ha considerado el efecto sinérgico del tabaco con la exposición a los asbestos. Sin embargo el creciente auge de investigación genética del cáncer de pulmón, apunta hacia una gran relevancia de la interacción entre el medio ambiente y la predisposición genética<sup>30</sup>.

## 7.4 FACTORES DE RIESGO

### 7.4.1 *HÁBITO TABÁQUICO*

El humo de tabaco es el principal factor de riesgo para el cáncer de pulmón, siendo el responsable del 90% de los casos<sup>31</sup>. Entre los fumadores crónicos un 15% desarrollará cáncer de pulmón. Tan sólo el 15% de los casos de cáncer de pulmón no han fumado nunca. El humo de tabaco engloba hasta 4000 sustancias químicas, entre las que se incluye un mínimo de 40 componentes con potencial cancerígeno demostrado, como las nitrosureas y el benzopireno.

### 7.4.2 *TABAQUISMO PASIVO*

El 15% de los casos de cáncer de pulmón se da en no fumadores y el 5% de las muertes por esta enfermedad se atribuye a tabaquismo pasivo. El paciente no fumador incrementa un 20% el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón si se expone al humo de tabaco en el ambiente familiar o laboral<sup>32</sup>.

### 7.4.3 *POLUCIÓN ATMOSFÉRICA*

Existe una diferencia pequeña pero consistente en la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón entre áreas urbanas y rurales, lo que sugiere que la polución atmosférica podría desempeñar un papel carcinogénico en zonas urbanas densamente pobladas.

### 7.4.4 *ENFERMEDADES RESPIRATORIAS E INFECCIONES CRÓNICAS*

La fibrosis pulmonar idiopática, la EPOC y la infección por el VIH se asocian a un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de pulmón.

#### 7.4.5 PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA

El hecho de que sólo el 15% de los fumadores serán diagnosticados de cáncer de pulmón al llegar a los 75 años de edad sugiere que existe una predisposición genética que influye en la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Estudios demuestran una clara agregación familiar, de tal manera que el riesgo de padecer cáncer de pulmón es mayor en fumadores con antecedentes familiares<sup>30</sup>.

#### 7.4.6 FACTORES OCUPACIONALES

El radón es un gas inerte natural derivado de la degradación del uranio. En EEUU, la exposición al radón es la segunda causa de cáncer de pulmón y se da especialmente en fumadores<sup>33</sup>. La exposición al asbesto es la responsable de alrededor del 3%-4% de los casos. Dichos casos aparecen 20 años después del primer contacto. En este grupo de trabajadores, el tabaco supone un riesgo multiplicativo y no aditivo y se especula que el asbesto actuaría como cocarcinógeno del tabaco<sup>34</sup>. Otros factores ocupacionales que incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón son los compuestos de arsénico (por ej., mineros, fundidores, agricultores que utilizan pesticidas), níquel, berilio, cadmio e hidrocarburos policíclicos aromáticos.

### 7.5 CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES PULMONARES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cáncer pulmonar como aquel tumor que se origina en el epitelio respiratorio (bronquios, bronquiolos y alvéolos). El sistema de clasificación de la OMS divide los cánceres pulmonares epiteliales en cuatro tipos celulares principales, tal y como se muestra en la figura 10.

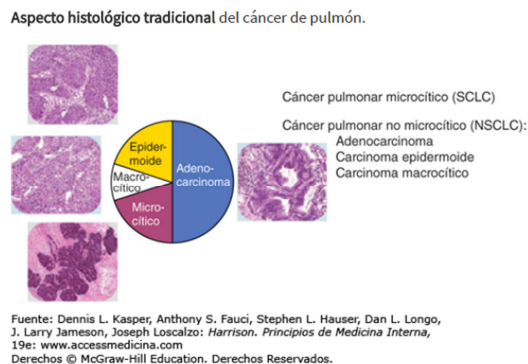


Figura 10: clasificación histológica del cáncer de pulmón.

(Adaptado de L. Dennis: Harrison, Principios de medicina).

En conjunto, estos cuatro tipos histológicos representan casi 90% de todos los cánceres pulmonares epiteliales. Todos los tipos histológicos de cáncer pulmonar pueden desarrollarse en fumadores activos o ex fumadores, aunque los carcinomas epidermoides y microcíticos se relacionan más a menudo con el consumo intenso de tabaco. A lo largo de la primera mitad del siglo XX, el carcinoma epidermoide fue el subtipo más común de NSCLC diagnosticado en Estados Unidos. Sin embargo, con la reducción en el consumo de cigarrillos en los últimos cuatro decenios, el adenocarcinoma se ha vuelto el subtipo histológico más frecuente de cáncer pulmonar en Estados Unidos, mientras se observa una reducción en el carcinoma epidermoide y carcinoma microcítico. En individuos que nunca han fumado a lo largo de su vida o los ex fumadores con tabaquismo leve (<10 cajetillas por año), las mujeres y los adultos jóvenes (<60 años), el adenocarcinoma tiende a ser la forma más común de cáncer pulmonar.

Desde el punto de vista histórico, la principal diferenciación histopatológica fue simplemente entre SCLC y NSCLC, porque los tumores tenían evolución y métodos terapéuticos muy diferentes<sup>35</sup>. Nuestra muestra, se ha clasificado siguiendo dicha clasificación diagnóstica.

## 7.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi el 50% de los pacientes diagnosticados con cáncer pulmonar se presentan con enfermedad localmente avanzada o enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. La mayor parte de ellos tiene un cuadro inicial que comprende signos, síntomas y anormalidades de laboratorio que pueden atribuirse a la lesión primaria, a la proliferación local del tumor, a invasión y obstrucción de estructuras vecinas, la proliferación en sitios metastásicos distantes o algún síndrome paraneoplásico<sup>36</sup>.

El paciente prototípico de cáncer pulmonar es un fumador activo o ex fumador de cualquier género, por lo común en el séptimo decenio de la vida. El antecedente de tos crónica con hemoptisis o sin ella en un fumador activo o que lo fue y que tiene enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de 40 años o más debe ser justificación para emprender una investigación minuciosa en busca de cáncer de pulmón incluso si las radiografías de tórax tienen imágenes normales<sup>37</sup>. La neumonía persistente sin signos generales que no mejora con ciclos repetidos de antibióticos también debe ser motivo para emprender una valoración en busca de la causa primaria oculta. El cáncer de pulmón que se presenta en una persona que nunca ha fumado es más común en mujeres y personas del este asiático. Los pacientes de ese tipo tienden a ser más jóvenes que sus equivalentes fumadores al momento del diagnóstico. En los que nunca han fumado el cuadro inicial de cáncer pulmonar tiende a ser el mismo que tienen los fumadores actuales y los ex fumadores.

## 7.7 PRUEBAS DE IMAGEN: DIAGNÓSTICO DEL TUMOR PRIMARIO

El cáncer de pulmón es una neoplasia maligna bastante común. Un diagnóstico precoz y una estadificación y re-estadificación confiables, con el objetivo de detectar recaídas tanto locales como distantes, son importantes en la planificación del manejo terapéutico. La evaluación diagnóstica de los pacientes con cáncer de pulmón, generalmente incluye imágenes convencionales (radiografía de tórax, TC con contraste, gammagrafía ósea) y, más recientemente, PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG.

Las técnicas de imagen han aportado una información esencial en el diagnóstico inicial del CP. Los métodos de imagen hoy día más utilizados incluyen: la radiografía de tórax (RT), la tomografía axial computarizada (TC), la tomografía por emisión de positrones (PET)<sup>38</sup> y la resonancia magnética (RM)<sup>39</sup>.

En los últimos años, el uso de la PET/CT ha emergido, con una importante utilidad en una gran proporción de pacientes con cáncer de pulmón<sup>38</sup>, formando parte del algoritmo diagnóstico de estos pacientes, modificando el enfoque de estadificación de los ganglios linfáticos mediastínicos<sup>40,41</sup> y las metástasis a distancia. Puede considerarse un método fiable en el manejo diagnóstico del cáncer de pulmón. Ha demostrado ser una herramienta útil para diferenciar los nódulos pulmonares malignos versus benignos y en el diagnóstico inicial (figura 11). Destaca su utilidad en la identificación de la enfermedad recurrente, gracias a su capacidad para diferenciar la recaída local de las masas residuales de células no tumorales (como cambios posquirúrgicos o fibrosis postradiación). Puede además ser particularmente útil en la re-estadificación del tumor para detectar la recurrencia local (después de la cirugía, la radioterapia y la ablación por RFA), mostrando una mejor exactitud que las imágenes convencionales. Además como técnica de cuerpo completo altamente sensible, la PET-CT puede proporcionar información importante en la detección de metástasis a distancia (estadificación M y re-estadificación de la enfermedad) con un alto impacto en el manejo terapéutico. Finalmente la PET-CT parece ser más exacta que la CT en la valoración de la respuesta a la terapia, que es de suma importancia con el fin de continuar el tratamiento en el paciente respondedor y de cambiar la terapia en el paciente no respondedor<sup>42,43</sup>.

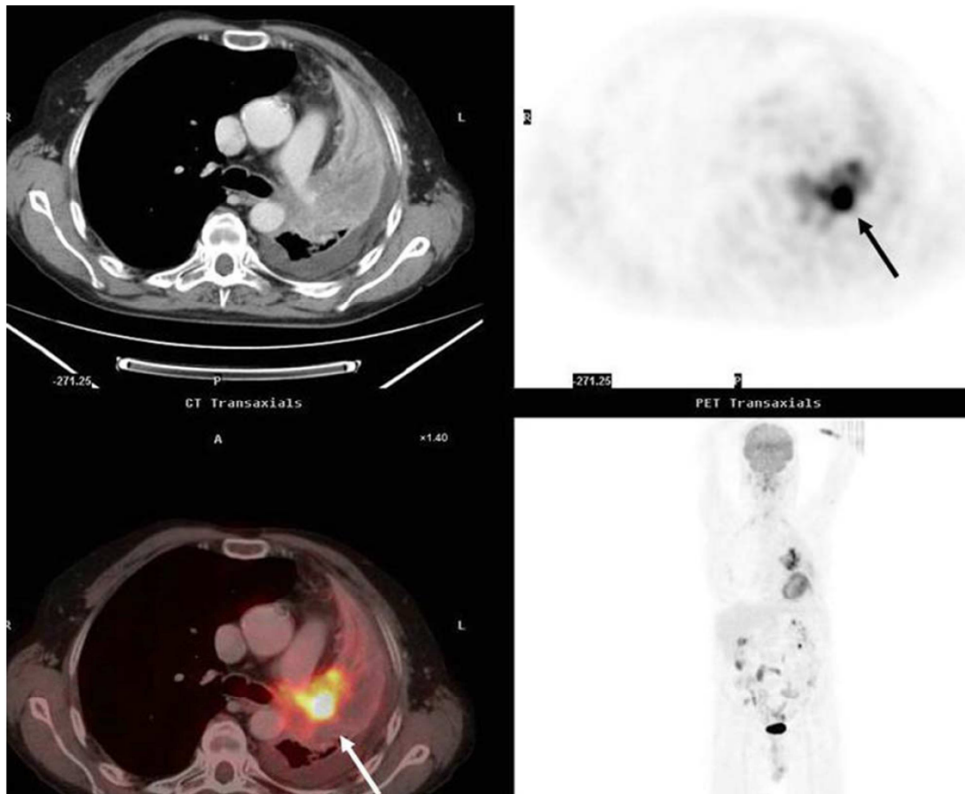


Figura 11: estudio PET/CT de estadificación en un paciente con carcinoma epidermoide pulmonar. Se evidencia el tumor central con intensa captación metabólica que permite diferenciarlo del resto del tejido de atelectasia del LSI.

## 8. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN PATOLOGÍA VASCULAR

### 8.1 DEFINICIÓN DE ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico que se caracteriza por la alteración morfológica y funcional de la pared vascular que en estadios finales tiene como consecuencia la disminución del calibre de la luz arterial<sup>44</sup>. A las alteraciones de la pared arterial se asocian con mayor frecuencia fenómenos de agregación plaquetaria y trombosis que pueden llegar a producir la obstrucción completa de la luz arterial.

Se han reconocido una serie de factores clínicos y epidemiológicos asociados con mayor incidencia de enfermedad isquémica. El aumento de colesterol en sangre ha sido señalado como el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de aterosclerosis. Además el aumento de presión arterial, la alteración del metabolismo hidrocarbonado en la diabetes mellitus (DM), la disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el hábito tabáquico son algunos de los factores señalados como principales modificadores del riesgo individual de sufrir un evento cardiovascular. Estos factores ejercen una acción importante en el inicio y aceleración del proceso inflamatorio implicado en el desarrollo de aterosclerosis<sup>45,46</sup>.

### 8.2 PATOGENIA

La aterosclerosis está considerada la principal causa de muerte y discapacidad prematura en las sociedades desarrolladas y se estima que en los próximos años, las enfermedades cardiovasculares, en particular la aterosclerosis; serán la primera causa de la carga total de enfermedad<sup>47</sup>.

La aterosclerosis coronaria puede provocar infarto de miocardio<sup>48</sup> y angina de pecho; la del sistema nervioso central se relaciona sobre todo a isquemia cerebral transitoria y apoplejía; en la circulación periférica puede desencadenar claudicación intermitente y gangrena. La afección del territorio esplácnico es causa de isquemia mesentérica. La aterosclerosis puede ocasionar daño renal (p. ej., por estenosis de la arteria renal) y, además, el riñón constituye un asiento frecuente de enfermedad ateroembólica. Las lesiones ateroscleróticas habitualmente se forman en puntos de ramificación de las



arterias, regiones que se caracterizan por alteraciones hemodinámicas. No todas las manifestaciones de la aterosclerosis son secundarias a la enfermedad estenótica oclusiva y así, por ejemplo, en la aorta son frecuentes la ectasia y desarrollo de aneurismas<sup>49</sup>.

La aterogénesis es un proceso que generalmente se extiende a lo largo de los años, en forma típica en varias décadas. El crecimiento de las placas ateroscleróticas es discontinuo, con periodos de inactividad relativa interrumpidos por episodios de rápida evolución<sup>50</sup>. Después de una primera etapa “asintomática” habitualmente prolongada; sus manifestaciones clínicas pueden ser de naturaleza crónica, como sucede en la angina de pecho estable asociada al esfuerzo o en la claudicación intermitente; otras veces, sin embargo, provoca episodios clínicos agudos más graves, como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral o muerte súbita de origen cardíaco.

### 8.3 INICIO DE LA ATEROSCLEROSIS

En base a la experimentación en animales y con estudios de aterosclerosis humana, la “estría grasa” constituye la lesión inicial de la aterosclerosis<sup>50</sup>. La formación de estas primeras lesiones se debe a la acumulación localizada de lipoproteínas en la íntima. En concreto, la fracción de lipoproteínas relacionadas con las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que contienen la apolipoproteína B. La acumulación de las partículas lipoproteínicas en la capa íntima arterial durante la primera fase de la aterogénesis no se debe tan sólo a una mayor permeabilidad o “fugas” a través del endotelio suprayacente (figura 12). Las lipoproteínas que se acumulan en el espacio extracelular de la capa íntima arterial a menudo se acompañan de moléculas de proteoglicanos de la matriz extracelular arterial, acción recíproca que facilita la retención de partículas de lipoproteínas al captarlas y obstaculiza su salida de la capa íntima.

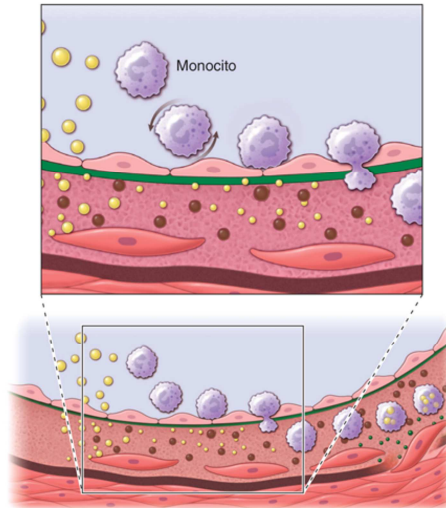


Figura 12: formación del ateroma.

El secuestro dentro de la capa íntima separa a las lipoproteínas de algunos antioxidantes plasmáticos y favorece la modificación oxidativa<sup>51</sup>. Estas lipoproteínas modificadas (esferas oscuras, figura 12) pueden desencadenar una respuesta inflamatoria local que provoca una serie de señales para que prosigan los pasos en la formación de lesiones. La expresión acentuada de varias moléculas de adhesión para leucocitos recluta monocitos hasta el sitio donde se origina la lesión arterial. Una vez que son adheridos, algunos leucocitos migran hasta la capa íntima. Este desplazamiento dirigido de los leucocitos quizá depende de una serie de factores quimiotácticos que incluyen a las lipoproteínas modificadas y citocinas quimiotácticas ilustradas por las esferas más pequeñas verdes, como la proteína 1 quimiotáctica de macrófago producida por las células de la pared vascular en respuesta a las lipoproteínas modificadas. Los leucocitos en la estría grasa<sup>50</sup> en evolución se dividen y muestran una expresión acentuada de receptores para lipoproteínas modificadas (receptores fagocíticos). Estos mononucleares fagocitan lípidos y se convierten en células espumosas, representadas por un citoplasma lleno de gotas de lípido. Conforme la estría grasa evoluciona hasta formar una lesión aterosclerótica más compleja, las células del músculo liso viajan desde la capa media a través de la membrana elástica interna y se acumulan dentro de la capa íntima en expansión, donde forman una matriz extracelular que constituye la base de la lesión avanzada<sup>52</sup>.

*-Reclutamiento de leucocitos*

La acumulación de leucocitos caracteriza a la formación de las lesiones ateroscleróticas incipientes. Por consiguiente, desde el comienzo real, la aterogénesis comprende elementos de inflamación, fenómeno que ha constituido un tema “unificador” en la patogenia de la enfermedad. El tipo de células inflamatorias que típicamente se encuentra en el ateroma en evolución incluye monocitos derivados de macrófagos y células dendríticas, linfocitos T y B y células cebadas<sup>53</sup>.

Una vez adheridos a la superficie de la célula endotelial arterial por su interacción con receptores de adhesión, los leucocitos penetran en la capa endotelial y permanecen en la íntima. Además de los componentes de las lipoproteínas modificadas, las citocinas (un grupo de mediadores proteínicos de la inflamación) también regulan la expresión de las moléculas de adhesión que intervienen en el reclutamiento de los leucocitos. Por ejemplo, las citocinas interleucina (IL) 1 o factor de necrosis tumoral (TNF, tumor necrosis factor) inducen o incrementan la expresión de moléculas de adhesión leucocítica en las células del endotelio.

*-Formación de las células espumosas*

Una vez dentro de la íntima, los fagocitos mononucleares maduran y se transforman en macrófagos<sup>54</sup> y en células “espumosas” lipídóforas, transformación que requiere de la captación de partículas lipoproteínicas por endocitosis mediada por un receptor. Se podría suponer que el receptor “clásico” reconocido de LDL es el que media dicha captación de lípido; sin embargo, los humanos o los animales que no tienen receptores eficaces de LDL, por alteraciones genéticas (como la hipercolesterolemia familiar), muestran abundantes lesiones arteriales y xantomas extraarteriales, ricos en células espumosas provenientes de macrófagos. Además, el colesterol exógeno suprime la expresión del receptor de LDL; el nivel de este receptor superficial celular de LDL, disminuye en condiciones de exceso de colesterol. Otros posibles receptores que podrían mediar la acumulación de lípidos en las células espumosas, son el creciente número de receptores depuradores (o “fagocíticos”), que captan preferentemente, por endocitosis, lipoproteínas modificadas, y otros receptores de LDL oxidadas o de lipoproteínas de muy baja densidad beta (VLDL, beta very low density lipoprotein)<sup>55</sup>. De esta manera, la adherencia de monocitos al endotelio, su migración al interior de la

íntima y su maduración hasta formar macrófagos lipidóforos representan fases fundamentales en la génesis de una estría grasa como la precursora de la placa aterosclerótica totalmente formada.

#### 8.4 EVOLUCIÓN DEL ATEROMA Y COMPLICACIONES

Aunque la estría grasa<sup>50</sup> normalmente precede al desarrollo de una placa aterosclerótica más avanzada, no todas las estrías evolucionan hasta formar ateromas complejos.

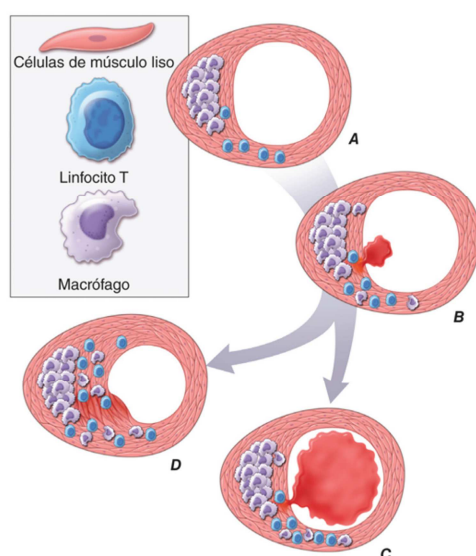


Figura 13: remodelación arterial durante la aterogénesis.

(Adaptado de P Libby: Harrison. Principios de Medicina Interna.)

#### *-Rotura de la placa, trombosis y cicatrización*

Al principio de la formación de un ateroma, el crecimiento es hacia el exterior, conservando el calibre de la luz (figura 13.A). Este fenómeno de “crecimiento compensador” explica en parte la tendencia de la coronariografía a subestimar el grado de aterosclerosis. La rotura del extremo de la placa fibrosa provoca trombosis (figura 13.B). Esta rotura física de la placa aterosclerótica origina trombosis arterial al permitir que una serie de factores coagulantes sanguíneos tengan contacto con la colágena trombógeno encontrado en la matriz extracelular arterial y el factor hístico producido

por las células espumosas derivadas de los macrófagos en el centro lipídico de las lesiones. De esta forma, los sitios donde se rompe la placa forman el nido de los trombos. La pared arterial normal posee una serie de mecanismos fibrinolíticos o antitrombóticos que tienden a resistir la trombosis y lisar los coágulos que empiezan a formarse. Algunas de estas moléculas antitrombóticas o trombolíticas son la trombomodulina, activadores del plasminógeno hístico y similar a urocinasa, proteoglucanos de heparano sulfato, prostaciclina y óxido nítrico<sup>53</sup>.

Cuando el coágulo supera los mecanismos fibrinolíticos endógenos, se propaga originando oclusión arterial (figura 13.C). Las consecuencias de esta oclusión están sujetas a la presencia de vasos colaterales. En el paciente con coronariopatía obstructiva crónica de varios vasos casi siempre ya se ha formado circulación colateral y en estos casos la obstrucción arterial incluso completa no produce un infarto del miocardio o bien origina un infarto moderado sin elevación del segmento ST gracias a la circulación colateral. Por el contrario, en el paciente con coronariopatía menos avanzada y sin lesiones estenóticas suficientes como para estimular la formación de vasos colaterales, la rotura repentina de la placa con obstrucción arterial origina un infarto con elevación del segmento ST. Éstos son los tipos de pacientes que padecen un infarto del miocardio o muerte súbita como primera manifestación de aterosclerosis coronaria<sup>56</sup>.

La fibrosis subsecuente inducida por trombina y cicatrización origina una respuesta fibroproliferativa que causa una lesión más fibrosa, una que puede producir una placa excéntrica que provoca estenosis importante desde el punto de vista hemodinámico (figura 13.D). De esta manera, un trombo mural no obstructivo, a pesar de ser asintomático desde el punto de vista clínico o de producir angina inestable en lugar de un infarto, puede provocar una respuesta cicatricial que fomenta la fibrosis de la lesión y reducción de la luz. Esta secuencia de episodios puede convertir un ateroma “vulnerable” con una capa fibrosa delgada, propensa a romperse, en una placa fibrosa más “estable” con una capa reforzada. La angioplastia de las lesiones coronarias inestables permite “estabilizar” las lesiones a través de un mecanismo similar, produciendo una herida seguida de cicatrización<sup>57</sup>.

*-Microvasculatura*

A medida que avanzan las lesiones ateroscleróticas se forman abundantes plexos microvasculares que tienen comunicación con los vasa vasorum de las arterias. Estas nuevas redes microvasculares pueden favorecer la complicación de la lesión por diversos mecanismos. Los vasos de estas redes ofrecen una generosa superficie para el tránsito de los leucocitos y pueden servir de puerta para la entrada y salida de éstos hacia y desde los ateromas ya establecidos. Estos pequeños vasos también pueden constituir focos de hemorragia dentro de la placa.

*-Calcificación*

Las placas ateroscleróticas, en su evolución también acumulan calcio. Las microvesículas derivadas de las células lesionadas pueden estimular la calcificación y este proceso se localiza con regiones de incremento de la inflamación. La mineralización de la placa aterosclerótica recapitula muchos aspectos de la formación de hueso, lo que incluye la participación reguladora de factores de transcripción como Runx2.

*-Inestabilidad y rotura de la placa*

Los estudios de necropsia han aportado importantes conocimientos sobre el sustrato microanatómico en que se basa la “inestabilidad” de las placas que no originan estenosis críticas. Una erosión superficial del endotelio o una rotura o fisura franca de la placa normalmente producen el trombo que causa los episodios de angina inestable, o el trombo oclusivo y relativamente persistente que causa el infarto agudo de miocardio. La rotura de la capa fibrosa de la placa permite que los factores de coagulación de la sangre entren en contacto con un factor hístico extraordinariamente trombógeno, expresado por las células espumosas derivadas de macrófagos en el núcleo lipídico de la placa. Si el trombo así formado no genera oclusión o sólo produce una obstrucción transitoria, el episodio de rotura de la placa puede no causar ningún síntoma o tan sólo síntomas de isquemia como la angina de reposo<sup>58</sup>.

No todos los ateromas muestran la misma tendencia a la rotura. Los estudios sobre la anatomía patológica de las lesiones causantes del infarto agudo de miocardio muestran diversos rasgos característicos. Estas placas suelen tener una capa fibrosa fina, un

núcleo lipídico bastante grande y gran contenido de macrófagos, remodelamiento hacia el exterior de la luz vascular y calcificación punteada (más que densa). Estudios morfométricos de las lesiones patógenas indican que en sitios de rotura de la placa predominan los macrófagos y los linfocitos T y que contienen relativamente pocas células de músculo liso. Las células que se concentran en las zonas de rotura de la placa poseen marcadores de activación inflamatoria<sup>59</sup>.

Además, los pacientes con aterosclerosis activa y síndromes coronarios agudos presentan signos de inflamación sistemática. Los mediadores inflamatorios regulan procesos que a su vez rigen la integridad de la capa fibrosa de la placa, y por tanto su propensión a la rotura. Por ejemplo, IFN- $\gamma$ , citocina proveniente de linfocitos T identificada en placas ateroscleróticas, inhibe la proliferación y la síntesis de colágena de las células de músculo liso, como se señaló antes. Las citocinas derivadas de macrófagos activados y los linfocitos T lesionales facilitan la expresión de genes que codifican enzimas proteolíticas que descomponen la matriz extracelular de la cubierta fibrosa de la placa. Por consiguiente, los mediadores inflamatorios pueden alterar la síntesis de colágena necesaria para mantener y reparar la capa fibrosa e inducir la degradación de las macromoléculas de la matriz extracelular, procesos que debilitan la capa y favorecen su rotura (también llamadas placas susceptibles a romperse; tal y como se muestra en la figura 14). Por el contrario, las placas con una matriz extracelular densa y una capa fibrosa realmente gruesa, sin un núcleo lipídico considerable, parecen bastante resistentes a la rotura y no suelen provocar trombosis.

Las características funcionales de la placa ateromatosa, además de la magnitud de la disminución del calibre interior, influyen en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los mayores conocimientos de los aspectos biológicos de las placas han permitido entender los mecanismos diversos por los cuales la aterosclerosis puede presentar manifestaciones clínicas y las razones por las que la enfermedad es inactiva o estable por lapsos duraderos, e intercalada por complicaciones agudas en algunos momentos<sup>60</sup>.

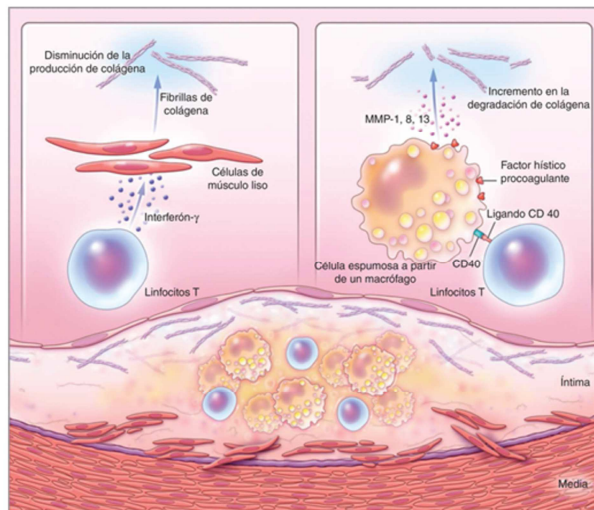


Figura 14: vías inflamatorias que predisponen a la rotura de placas ateroscleróticas y que provocan trombosis. (Adaptado de P Libby: N Engl J Med 368:2004, 2013.)

## 8.5 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES

### 1 DISLIPEMIA, LIPOPROTEÍNAS Y PATOGENIA DE LA ATEROSCLEROSIS

El aumento en las concentraciones de colesterol como factor causante de la progresión de la lesión aterosclerótica fue enunciada por Virchow<sup>61</sup> a mediados del siglo XIX y este paradigma fue ganando aceptación considerando el aumento en sangre de la concentración de cLDL, el principal factor de riesgo de enfermedad aterosclerótica<sup>62,63</sup>.

#### 1.1 HIPERCOLESTEROLEMIA

Los resultados obtenidos en estudios epidemiológicos, con animales de experimentación y en formas genéticas de hipercolesterolemia han demostrado que la concentración elevada de cLDL es uno de los principales factores de riesgo conocidos de ECV<sup>63</sup>. Resulta paradigmática la incidencia de CI en la segunda década de la vida en sujetos con hipercolesterolemia familiar homocigota<sup>64</sup>. Varios estudios de aleatorización mendeliana muestran que aquellas mutaciones en distintas proteínas que elevan desde el nacimiento incrementan la mortalidad cardiovascular y al contrario: aquellas que se acompañan de reducción del LDLc se traduce en reducción de la mortalidad<sup>65</sup>.



Se ha demostrado una asociación positiva entre la concentración de CT y la mortalidad por CI<sup>66</sup>. La disminución en la concentración de cLDL se acompañan de disminución proporcional en la incidencia y mortalidad por ECV, tanto en prevención primaria<sup>66,67</sup> como secundaria<sup>68,69</sup> siendo mayor el beneficio cuanto mayor sea la reducción obtenida en la concentración de cLDL.

No sólo las moléculas de LDL ejercen un efecto sobre la incidencia de ECV. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son moléculas que realizan el transporte reverso del colesterol desde las arterias a los tejidos periféricos siendo capaces de intercambiar ésteres de colesterol y triglicéridos (TG) con moléculas de LDL y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Sus altas concentraciones se han postulado como un factor protector frente al desarrollo de aterosclerosis mientras que la disminución de sus valores en sangre se ha demostrado como un factor de riesgo independiente de ECV<sup>70,71</sup>.

### *1.2 HIPERTRIGLICERIDEMIA*

El aumento de TG en sangre o hipertrigliceridemia (HTG) definido como la concentración de triglicéridos en sangre por encima del percentil 90 de la distribución en la población según edad y sexo, es la alteración en el perfil lipídico más frecuentemente observada en sujetos con IAM precoz<sup>72</sup>. Es además, la dislipemia que con más frecuencia se asocia con otros FRCV como HTA, DM y bajas concentraciones de cHDL<sup>73</sup>. En el estudio PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study)<sup>74</sup> el aumento en la concentración de TG se mostró como un factor de riesgo independiente de ECV en aquellos sujetos con altas concentraciones de cLDL mientras que en la cohorte de Framingham resultó ser un importante predictor independiente de CI<sup>71</sup>.

### *2 PRESIÓN ARTERIAL*

En pacientes hipertensos, la concentración de angiotensina II, el principal metabolito resultante de la estimulación del eje renina-angiotensina, está generalmente elevada. La angiotensina II actúa antagonizando el efecto del ON, aumentando la producción de endotelina por estímulo directo en las células endoteliales y estimulando el crecimiento de las células musculares lisas por lo que se cree que es responsable del engrosamiento de la capa media arterial<sup>75</sup>. Mediante la unión con un receptor específico la angiotensina

II produce un aumento en la síntesis de proteínas dentro de estas células, además de su contracción e hipertrofia<sup>76</sup>.

La HTA tiene actividad proinflamatoria añadida al asociarse con un aumento en la formación de peróxido de hidrógeno y radicales libres. Estas sustancias disminuyen la formación de ON en el endotelio, aumentan la adhesión de leucocitos y las resistencias periféricas<sup>77,78</sup>. En zonas con alteración de la tensión hemodinámica en la pared arterial aumenta la expresión de moléculas de adhesión y genes inflamatorios por parte de las células endoteliales.

### *3 SOBREPESO Y OBESIDAD*

Desde hace dos décadas se ha observado un importante aumento en el número de sujetos con síndrome metabólico (SM) a lo largo de todo el mundo en relación con la epidemia de obesidad y DM<sup>79</sup>. Para el diagnóstico de SM se requiere que en un mismo sujeto confluyan diferentes factores: altas concentraciones de TG, bajas de cHDL, hiperglucemia, HTA y obesidad de distribución abdominal<sup>80</sup>

### *4 TABAQUISMO*

El consumo de tabaco constituye uno de los principales riesgos para la salud cardiovascular y es la principal causa de morbi-mortalidad prematura y prevenible en el mundo desarrollado<sup>81,82</sup>.

La acción proaterogénica de los productos derivados del humo del tabaco se ejerce principalmente en el tejido elástico de la pared arterial disminuyendo la cantidad de elastina y aumentando la actividad elastasa<sup>83</sup> por la activación de proteasas de neutrófilos<sup>84</sup>. En este contexto podría enmarcarse la relación encontrada entre tabaquismo y mayor prevalencia de aneurismas de aorta por la disminución de tejido elástico en la pared aneurismática. También se ha observado alteraciones en la función del endotelio arterial en respuesta a estímulos vasoactivos en fumadores respecto a no fumadores<sup>85</sup>. Los fumadores presentan lesiones más evolucionadas que los no fumadores cualquiera que sea el estadio en que se comparen por lo que se puede concluir que el tabaco influye en la evolución de las lesiones ateroscleróticas desde fases iniciales hasta lesiones avanzadas<sup>86</sup>.

## 5 DIABETES MELLITUS

Los sujetos con DM presentan una evolución más acelerada de la enfermedad aterosclerótica debido a diferentes mecanismos como hiperglucemia, perfil lipídico aterogénico y aumento de la inflamación<sup>87</sup>. La hiperglucemia aumenta la expresión de genes proinflamatorios en células endoteliales, monocitos y células musculares lisas. Además, en estudios *in vitro* se ha comprobado que promueve la oxidación de LDL. En presencia de hiperlipemia, la hiperglucemia estimula la proliferación de macrófagos por un mecanismo dependiente de LDLox. La proliferación de células musculares lisas parece estar implicada en la producción de moléculas de la matriz implicadas en la evolución de la aterosclerosis<sup>87</sup>.

### 8.6 IMÁGENES DE ATEROSCLEROSIS POR PET/CT

La aterosclerosis es una enfermedad vascular caracterizada por la formación de placas y su eventual rotura. La capa endotelial juega un papel crucial en el proceso aterosclerótico. De hecho, la disfunción de las células endoteliales es fundamental en la aparición y progresión de los eventos que la causan<sup>88</sup>.

Dicha disfunción ocurre a través de una secuencia de eventos de señalización que son parte de una cascada inflamatoria compleja e implica el reclutamiento de los monocitos circulantes de la sangre hacia la pared del vaso (íntima), donde se diferencian en macrófagos e internalizan lipoproteínas de baja densidad oxidadas para convertirse en células espumosas, componentes clave de la placa. La remodelación estructural de las células espumosas muertas se produce por su encapsulación por una capa fibrosa delgada, cuya ruptura da como resultado trombosis y oclusión de los vasos.

Actualmente la aterosclerosis y la carga creciente de eventos cardiovasculares resultantes constituyen una epidemia global<sup>89,90</sup>. La aterosclerosis representa la causa número uno de muerte y discapacidad en el mundo desarrollado, como precursora directa de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.

La imagenología molecular ha surgido en las últimas décadas como medio completamente nuevo para investigar la aterosclerosis desde su inicio más temprano en

el curso de la progresión de la enfermedad. Desde una perspectiva fisiopatológica, la aterosclerosis se caracteriza por una inflamación microscópica y microcalcificación que preceden a la acumulación característica de placa en las paredes arteriales. Estos procesos de inflamación y microcalcificación son, por tanto, los principales objetivos para la detección molecular de la carga de enfermedad<sup>91</sup>.

Los dos trazadores más utilizados para detectar y caracterizar la aterosclerosis mediante tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada (PET/CT) son la <sup>18</sup>F-FDG y el <sup>18</sup>F-NaF, que pueden evaluar de forma no invasiva la inflamación arterial y la microcalcificación respectivamente.

La captación de <sup>18</sup>F-FDG que refleja el metabolismo de la glucosa, es de particular interés debido a la alta actividad metabólica que retienen los macrófagos de la placa y sufren estrés hipóxico. Además, las células del músculo liso, que desempeñan un papel en la aterogénesis, son altamente glucolíticas y contribuyen a la visualización de placas mediante PET/CT<sup>92-94</sup>. Los pacientes con mayor captación de <sup>18</sup>F-FDG en placas muestran una mayor tasa de eventos cardiovasculares y un peor pronóstico.

Por el contrario, la captación de <sup>18</sup>F-NaF refleja el intercambio de grupos hidroxilo de cristales de hidroxiapatita por fluorapatita productora de fluoruro, un paso bioquímico clave en la calcificación de placa aterosclerótica<sup>95</sup>. Joshi y colaboradores informaron de los resultados en un ensayo clínico prospectivo de imágenes con <sup>18</sup>F-NaF arterial; con dos grupos de pacientes, 40 con IAM y 40 con angina estable, sometidos a estudio con PET-CT y a una coronariografía invasiva. En los sitios de rotura de la placa carotídea, se observó una captación significativa de <sup>18</sup>F-NaF, que se asoció con evidencia histológica de calcificación activa, infiltración de macrófagos, apoptosis y necrosis. Estos resultados indican que las imágenes de PET podrían ser un método sensible para identificar y localizar placas coronarias rotas y de alto riesgo<sup>95</sup>.

## Direcciones futuras

El papel del sistema inmunológico en la aterosclerosis es un tema de investigación importante, con fines terapéuticos y de diagnóstico. Por lo tanto, la obtención de imágenes no invasivas de órganos hematopoyéticos y células inmunes mejorará el fenotipado de la aterosclerosis y servirá como un método de seguimiento para tratamientos inmunoterapéuticos.

La inmunoimagen de aterosclerosis por PET-CT es un enfoque valioso para evaluar cuantitativamente la carga de enfermedad, de manera focal y sistémica. Se han evaluado nuevos trazadores<sup>96</sup> (tabla 2) para obtener imágenes de las características biológicas de la aterosclerosis.

Isotope	$t_{1/2}$ , h	Production	Decay	$R_{\text{mean}}$ , mm	Probe
<sup>11</sup> C	0.34	<sup>14</sup> N(p, $\alpha$ ) <sup>11</sup> C [C]	>99% $\beta^+$	1.27	<sup>11</sup> C-choline
					<sup>11</sup> C-acetate
					<sup>11</sup> C-PK11195
<sup>18</sup> F	1.83	<sup>18</sup> O(p,n) <sup>18</sup> F [C]	96.9% $\beta^+$ 3.1% EC	0.66	<sup>18</sup> F-FDG
					<sup>18</sup> F-FDM
					<sup>18</sup> F-FLT
					<sup>18</sup> F-choline
					<sup>18</sup> F-macroflor
<sup>68</sup> Ga	1.13	<sup>68</sup> Ge/ <sup>68</sup> Ga [G]	89.1% $\beta^+$ 10.9% EC	3.56	<sup>68</sup> Ga-DOTATATE
					<sup>68</sup> Ga-DOTATOC
					<sup>68</sup> Ga-nanobodies
					<sup>68</sup> Ga-pentixafor
<sup>64</sup> Cu	12.7	<sup>64</sup> Ni(p,n) <sup>64</sup> Cu [C]	17.9% $\beta^+$ 38.4% $\beta^-$ 43.1% EC	0.56	<sup>64</sup> Cu-DOTATATE
					<sup>64</sup> Cu-nanobodies
<sup>89</sup> Zr	78.4	<sup>89</sup> Y(p,n) <sup>89</sup> Zr [C]	22.3% $\beta^+$ 76.6% EC	1.27	<sup>89</sup> Zr-HDL
					<sup>89</sup> Zr-hyaluronan
					<sup>89</sup> Zr-LA25

Tabla 2: radioisótopos utilizados con mayor frecuencia para la inmuno PET de aterosclerosis.

El  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (figura 15) se dirige al receptor de somatostatina 2, que se sobreexpresa en macrófagos activados y células endoteliales responsables de la inflamación y la angiogénesis, con la ventaja de no ser captado por el miocardio.

Los trazadores que se dirigen a los macrófagos incluyen  $^{11}\text{C}$ -PK11195 (dirigido al receptor TSPO, proteína translocadora mitocondrial) y se ha demostrado que la  $^{18}\text{F}$ -FMCH (dirigido a la membrana celular de los macrófagos) se localiza en áreas de inflamación activa. También es interesante la aportación de la  $^{18}\text{F}$ -FMISO en la detección de la hipoxia dentro de la placa y la detección de la neoangiogénesis, utilizando un marcadores  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-RGD Y  $^{18}\text{F}$ -Galacto-RGD dirigidos a la expresión de las integrinas<sup>97</sup>.

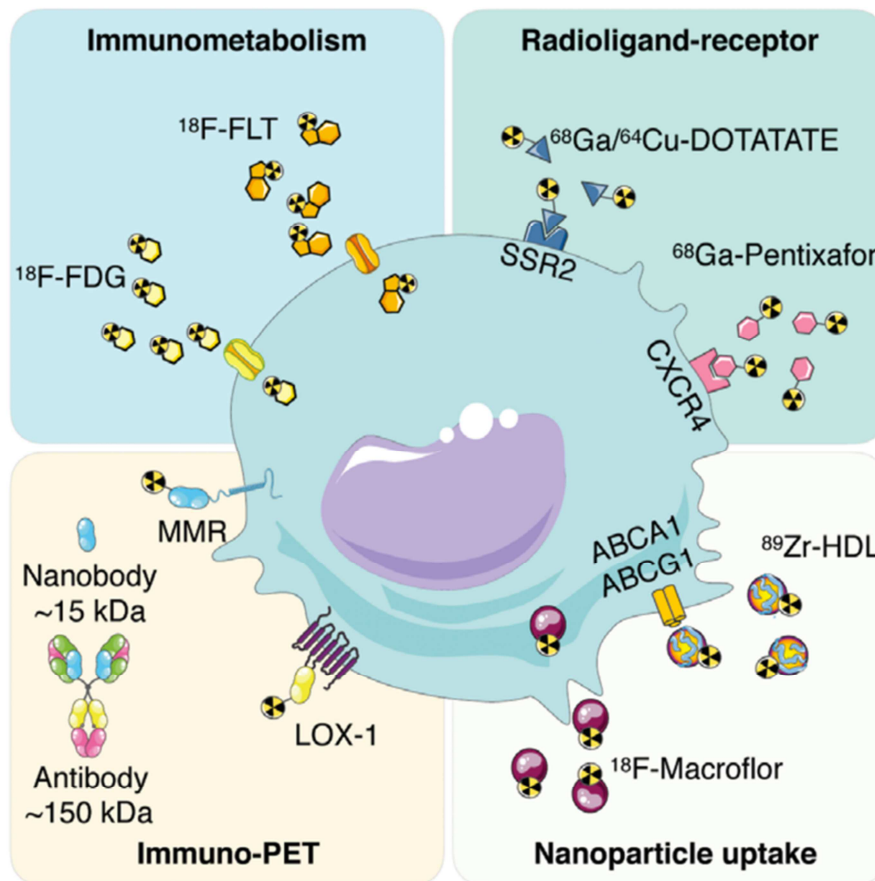


Figura 15 : estrategias clave para la inmunoimagen de la aterosclerosis<sup>96</sup>.

La inmunoimagen PET de aterosclerosis madurará y se convertirá en una plataforma poderosa que se puede integrar en el desarrollo temprano de fármacos y en la medicina de precisión de las enfermedades cardiovasculares para decidir futuras opciones de tratamiento personalizadas.

Más allá de los nuevos trazadores, se han logrado importantes avances en la tecnología de las cámaras, con el tiempo de vuelo y los nuevos sistemas de detección más sensibles para cuantificar la señal PET.

La tecnología híbrida PET-CT permite la localización de los órganos principales en un paciente, pero pueden ser insuficientes para identificar con precisión las estructuras tisulares en algunas situaciones clínicas. Dichas limitaciones han estimulado el desarrollo de sistemas combinados PET-RM, cuya principal ventaja es asocial el alto contraste tisular de la RM con la PET en la obtención de imágenes de las arterias y/o placa arterial. La PET-RM ofrece la posibilidad de detectar simultáneamente características morfológicas y biológicas de las placas ateroscleróticas con la implementación de protocolos de adquisición y bobinas de superficie dedicadas. En resumen se prevén la aparición de nuevas aplicaciones clínicas prometedoras en el campo de la formación de imágenes de placa aterosclerótica<sup>98</sup>.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# *Hipótesis y Objetivos*

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La arteriosclerosis es una enfermedad sistémica e inflamatoria de la pared arterial, que puede ser cuantificada mediante la captación del radiotrazador  $^{18}\text{F}$ -FDG en estudios PET/CT. Se ha demostrado que una actividad inflamatoria de la pared arterial elevada está asociada a una mayor prevalencia e incidencia de eventos cardiovasculares mortales y no mortales<sup>99-101</sup>

En las fases más avanzadas, las lesiones arterioscleróticas sufren calcificación que pueden ser detectadas fácilmente mediante TC. La presencia de calcificación vascular está asociada de forma independiente con un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular no sólo en población con patología renal crónica o con diabetes, sino en la población general<sup>102</sup>

Existen pocos estudios que analicen el valor predictivo de la inflamación y calcificación de la pared arterial identificadas mediante  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/TC en pacientes oncológicos<sup>103,104</sup>. Actualmente, la identificación temprana de los pacientes en riesgo plantea un desafío para la comunidad médica dadas las limitaciones de las herramientas de evaluación utilizadas tradicionalmente; por ejemplo el puntaje de Framingham cuantifica el riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica en función de FRCV como dislipemia, hipertensión y diabetes, pero no ofrece ningún medio para visualizar o predecir el desarrollo de la placa.

Las modalidades de imágenes convencionales como la angiografía por TAC y RM permiten a los médicos visualizar los cambios que ocurren en las etapas posteriores de la aterosclerosis, como la morfología y la estenosis; pero no brindan información sobre la detección temprana de la formación de la placa; por lo tanto localizar y prevenir la ruptura de las placas vulnerables supone un nuevo reto.

El cáncer de pulmón, la primera neoplasia en orden de frecuencia en todo el mundo<sup>105</sup>, tiene en común varios de sus factores de riesgo con la arteriosclerosis, como son la edad, la mayor prevalencia en el sexo masculino y el hábito de fumar.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## OBJETIVOS

Evaluar de forma retrospectiva la presencia de depósitos de  $^{18}\text{F}$ -FDG en la pared de las principales arterias mediante PET/TC en pacientes con cáncer de pulmón con los siguientes objetivos:

- [1] Conocer la prevalencia de arterioesclerosis evaluando el grado de captación de la  $^{18}\text{F}$ -FDG y la calcificación en los distintos territorios arteriales.
- [2] Analizar la relación entre FRCV y el grado de captación de la  $^{18}\text{F}$ -FDG y la calcificación en los distintos territorios arteriales.
- [3] Valorar el impacto del grado de arteriosclerosis sobre la supervivencia media y el valor predictivo de aparición del evento cardiovascular.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# *Material y Métodos*

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## MATERIAL Y MÉTODO

### 1.METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

#### 1.1 DISEÑO

Estudio retrospectivo, analítico, observacional.

#### 1.2 ÁMBITO

##### *1.2.1 Geográfico*

Los pacientes de nuestro estudio proceden del área sanitaria de la que es referencia el Hospital Universitario Virgen de la Victoria, remitidos para diagnóstico inicial o estadificación de cáncer de pulmón, a la Unidad de Imagen Molecular del Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES) de la Universidad de Málaga.

##### *1.2.2 Temporal*

Los pacientes han sido recogidos desde Enero del 2008 hasta Mayo de 2016.

#### 1.3 POBLACIÓN EN ESTUDIO

Se han revisado las imágenes PET/TC de los pacientes derivados para valoración diagnóstica de cáncer de pulmón, pertenecientes al Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Se evaluó la calidad de los estudios para posteriormente cumplir los criterios de selección de la muestra.

##### *1.3.1 Criterios de Inclusión*

- Hombres o mujeres > 18 años.
- Realización de estudio PET-TAC para estadificación de cáncer de pulmón en la Unidad de Imagen Molecular del CIMES desde enero 2008 hasta el 1 de Mayo 2016.

- Acceso a la historia de Oncología Médica de Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga<sup>106</sup>

### *1.3.2 Criterios de Exclusión*

- Neoplasia pulmonar no primaria
- Neoplasia torácica no pulmonar
- Falta de información básica sobre factores de riesgo o comorbilidades
- Los estudios con unas significativas diferencias técnicas o artefactos de imagen.

## 1.4 MUESTREO

Se revisaron los PET/TC de 832 pacientes de los cuales se excluyeron (Figura 16):

- Ciento noventa por ser estudios anteriores a 2010 con imágenes adquiridas en 2D. La adquisición en 2D mostraba menor información, por la radiación dispersa, disminuyendo la sensibilidad de la imagen.
- Treinta por enfermedad inflamatoria/infecciosa, ciento veintitrés por procesos benignos, cincuenta y siete con diagnóstico indeterminado, y treinta y siete por neoplasia no pulmonar, recidivas y metástasis.
- Diez pacientes por mala calidad de las imágenes y
- Ciento once por no disponer de información clínica suficiente en la plataforma Galén<sup>106</sup>.

La cifra final de pacientes disponible para el análisis ha sido de 274.

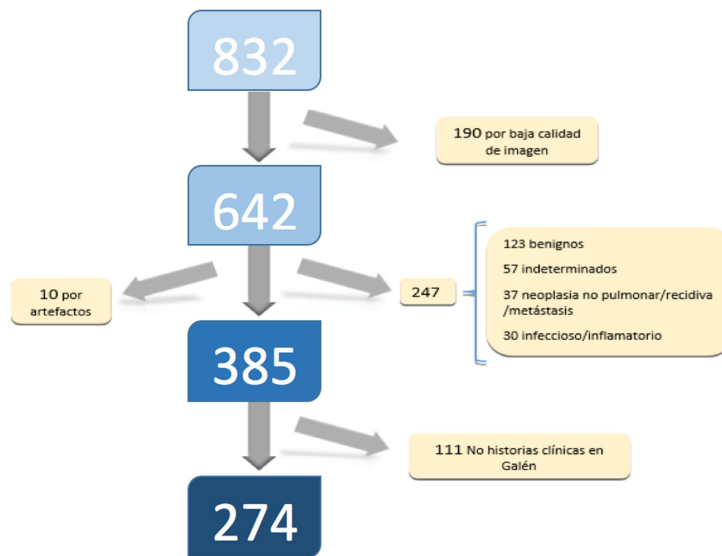


Figura 16: cifra final de pacientes disponibles.

### 1.5 PROTOCOLO DE ESTUDIO

La adquisición de las imágenes se realizó en un tomógrafo híbrido PET/TC General Electric Discovery ST, a los 45 minutos aproximadamente de la administración intravenosa de una dosis de 4,7 MBq/Kg de  $^{18}\text{F}$ -FDG de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear<sup>107</sup>. Antes de ser escaneados, los pacientes ayunaron durante al menos 4 horas para asegurar un nivel de glucosa sérica por debajo de 160 mg/ml. La adquisición incluyó un estudio TAC de baja dosis para corrección de atenuación, localización anatómica y evaluación de calcificación.

Los datos fueron reconstruidos con el algoritmo de reconstrucción iterativa (VUEpoint) implementado en el software del tomógrafo, con corrección de atenuación y la medición de las variables a estudio en un soporte iMac con el software OsiriX 5.8.5.

## 1.6 ANÁLISIS DE LA IMAGEN. ASPECTOS TÉCNICOS

La inflamación de la pared arterial se ha evaluado mediante procedimiento estándar de acuerdo a las recomendaciones de un panel de expertos europeos<sup>108</sup>

[1] SUVmax (valor de captación máximo estandarizado) para cada una de las arterias estudiadas,

[2] SUVbp (valor de captación máximo estandarizado del fondo de sangre), resultados de tres ROIs de 1 cm en el lumen de las cavas superior e inferior y

[3] TBR (target-to-background ratio) que es el resultado de la división de cada SUVmax de cada segmento arterial por el SUVbp.

La estimación precisa de la captación del trazador en las lesiones arteriales es difícil dado el pequeño tamaño de las lesiones en comparación con la resolución espacial de la PET. En particular, las mediciones de captación en las paredes arteriales se ve fuertemente afectadas por los efectos del volumen parcial. El SUVmax (actividad de vóxel más intensa dentro de una región de interés) es el parámetro más comúnmente utilizado para cuantificar la captación de FDG en placas ateroscleróticas<sup>108</sup>.

Un parámetro único que se analiza en imágenes vasculares es la TBR, que se utilizó por primera vez en imágenes de PET con <sup>18</sup>F-FDG arterial en 2006 y que desde entonces se ha implementado en otros estudios<sup>109</sup>. La TBR se calcula como la relación de SUVmax medido en placas ateroscleróticas o la pared del vaso arterial y la acumulación de sangre venosa media para corregir la absorción del lumen arterial. Se ha demostrado que la TBR medida en placas ateroscleróticas se correlaciona con la densidad de macrófagos de la placa en las secciones histológicas correspondientes<sup>100,109</sup>.

TBR es un parámetro robusto, reproducible, que compensa los errores en el peso del paciente y la dosis de trazador inyectado en las diferentes configuraciones de exploración (tiempos de adquisición y filtros de reconstrucción)<sup>100</sup>.

La medición se realizó en el plano axial para las arterias carótidas comunes, aorta ascendente, descendente, abdominal e ilíacas comunes y en el plano coronal para el arco aórtico.

Se tomaron como base las imágenes corregistradas PET/TC sobre la que se dibujaron regiones de interés (ROIs) circulares que cubrieran la pared y lumen de las arterias medidas. En las arterias de mayor calibre se dibujaron ROIs de 1 cm de diámetro y se repasó el trayecto de la misma, para localizar el punto con el mayor valor de SUVmax y también se midió el grado de calcificación.

La figura 17 muestra un ejemplo del método de aplicación de las ROIs y SUVmáx en arco aórtico.

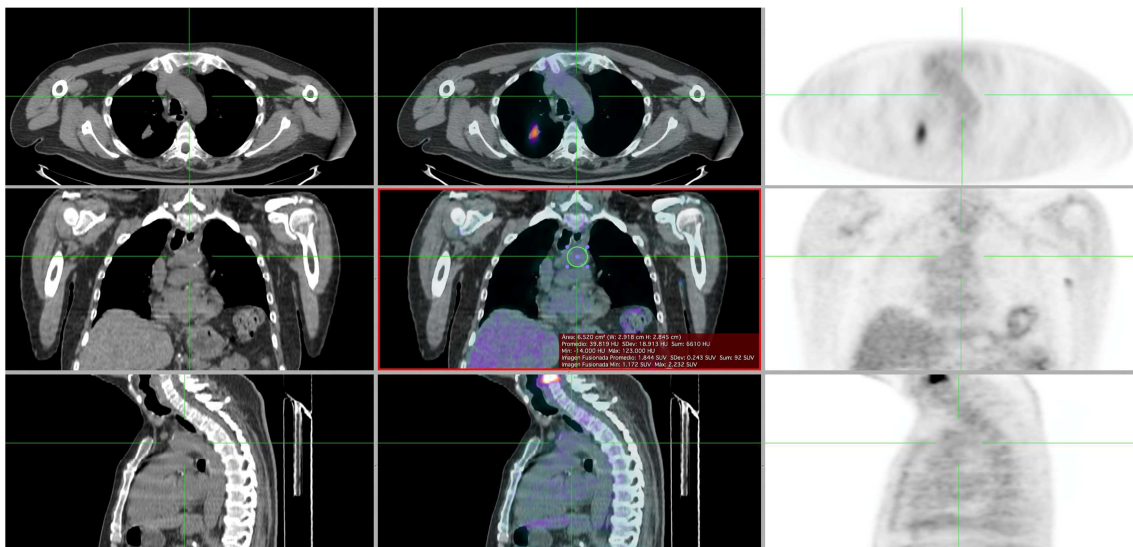


Figura 17: Imágenes tomográficas en los tres ejes (axial, coronal y sagital).

Para la medición de los niveles de SUV de fondo en sangre (SUVbp) se dibujaron tres ROIs de 1 cm de diámetro de localización central en el lumen de la vena cava inferior y de la vena cava superior y la media de las 6 mediciones se tomó como una representación de la actividad de la acumulación de sangre<sup>104</sup>. Además se calculó el TBR de cada segmento arterial (SUVmax/ SUVbp).

Para el análisis estadístico se utilizaron la media de todos los TBRs de cada segmento arterial estudiado. Se consideró anormal cuando al menos un territorio arterial<sup>108</sup> analizado tenía un  $TBR \geq 1.6$  (Figura 18).

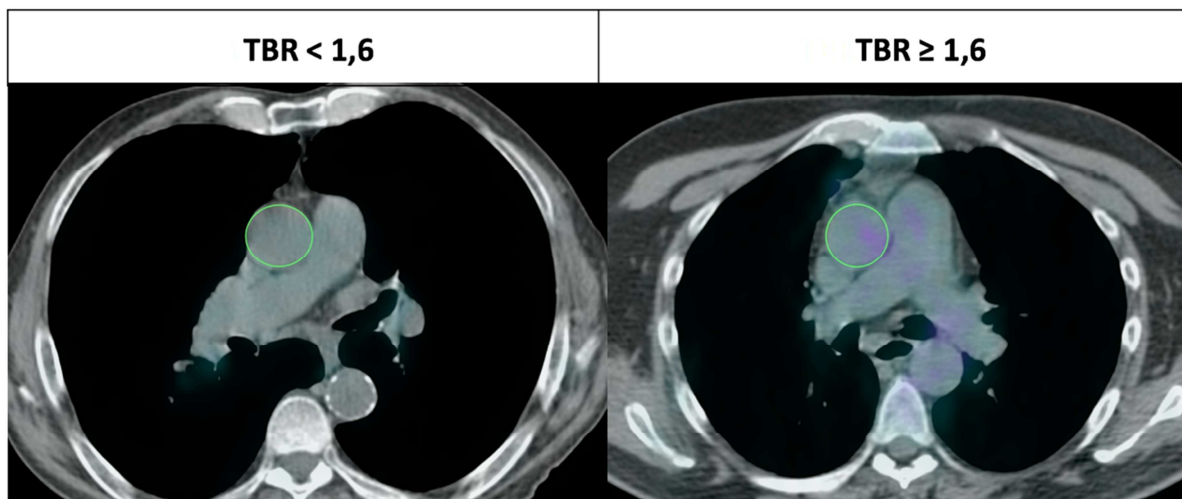


Figura 18 muestra un ejemplo del método de cálculo del TBR

Con la intención de evaluar la presencia de calcificación para cada segmento arterial analizado, se establecieron índices semicuantitativos para Score Calcio (Figura 19):

- 0: ausencia de calcificación de la placa;
- 1: calcificación pequeña que ocupa menos del 10% de la circunferencia del vaso;
- 2: calcificación que afecta del 10 al 25% de la circunferencia del vaso;
- 3: calcificación que afecta del 25 al 50% de la circunferencia del vaso y
- 4: calcificación de más del 50% de la circunferencia del vaso.

La variable resultante fue el sumatorio del calcio score de todos los territorios. Consideramos patológico<sup>104</sup> un calcio score  $\geq 15$



Figura 19 muestra un ejemplo del sistema de puntuación de placa calcificada.

## 2. FUENTES DE INFORMACIÓN

### 2.1 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Para cada caso se recogieron

- datos demográficos:
  - Edad
  - Sexo
    - Mujer
    - Hombre
- fecha de realización del PET/TC
- fecha de la última visita clínica
- estado vital en la fecha de la última revisión clínica:
  - Vivo
  - Fallecido

- los factores de riesgo cardiovascular (cualitativa, múltiple):
  - Ninguno
  - Tabaco
  - Hipertensión arterial
  - Diabetes
  - Dislipemia
  - Obesidad
- las comorbilidades:
  - Ninguna
  - Cardiopatía isquémica
  - Accidente cerebro vascular (ACV)
  - Arteriopatía periférica
  - EPOC
  - Neoplasia de laringe
  - Otras (neoplasias y enfermedades)
- el tipo histológico del tumor y su extensión tumoral<sup>110</sup>
  - Carcinoma no Microcítico
    - Estadio IA
    - Estadio IB
    - Estadio IIA
    - Estadio IIB



- Estadio IIIA
- Estadio IIIB
- Estadio IV
- Carcinoma Microcítico
  - Enfermedad limitada
  - Enfermedad extendida
- el tipo de tratamiento de la neoplasia pulmonar:
  - Ninguno
  - Cirugía
  - Quimioterapia (QT)
  - Radioterapia (RT)
- la causa del fallecimiento si lo hubo:
  - Neoplasia relacionada
  - Cardiovascular
- y el primer evento cardiovascular aparecido en el seguimiento y su fecha de aparición.

Los eventos de enfermedad cardiovascular (ECV) se identificaron de forma independiente a los análisis de imagen, mediante la revisión de las historia clínicas de Oncología (Galén), con la colaboración del personal facultativo del centro hospitalario Virgen de Victoria (Málaga). Se consideró que un paciente había padecido un evento CV si tras la realización del PET había presentado alguna de las complicaciones siguientes:

- el accidente cerebrovascular incidente,
- ataque isquémico transitorio,
- síndrome coronario agudo,
- revascularización,
- angina de nuevo inicio,
- enfermedad arterial periférica,
- insuficiencia cardíaca,
- nuevo episodio de fibrilación auricular o
- muerte por ECV

### 3. ANÁLISIS DE LOS DATOS

#### 3.1 ESTADÍSTICA ANALÍTICA

El análisis estadístico se efectuó con el programa IBM SPSS 22.0.

Las variables se muestran como media  $\pm$  SD o mediana (rango intercuartílico) para variables cuantitativas o como número (%) para las cualitativas. Para comparar entre los distintos grupos, utilizamos el test de la *t de Student* independiente en caso de variables numéricas y el test de la  $\chi^2$  para las variables categóricas. Al objeto de analizar qué variables aumentaban la probabilidad de desarrollar un evento cardiovascular mortal o no mortal, empleamos un análisis de regresión de Cox, tomando el evento cardiovascular compuesto como variable dependiente.

Como independientes, analizamos la edad, el sexo, el número de factores de riesgo cardiovascular, las comorbilidades cardiovasculares, el Score de calcio y el TBR.

#### 4. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio obtuvo el informe favorable del Comité local de Ética de Investigación Clínica (CEIC). Los datos obtenidos fueron anonimizados y se cumplieron los postulados de Helsinki<sup>111</sup>.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# *Resultados*

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## RESULTADOS

### 1.DATOS GENERALES

#### A. DEMOGRÁFICOS

De los 274 pacientes , 223 (81%) eran hombres y 51 (19%) mujeres. La media de edad del total de la muestra era de  $67 \pm 10$  años.

#### B. FRCV Y COMORBILIDADES

Dentro de la muestra, sólo 11 pacientes (4%) no presentaban ningún FRCV. Mientras que 255 (93%) de los pacientes eran fumadores, 143 (52%) tenían HTA, 74 pacientes (27%) tenían diabetes mellitus, 83 (30%) dislipemia y 13 pacientes (5%) presentaban obesidad.

En el momento del diagnóstico destaca que 88 (32%) de los pacientes con neoplasia de pulmón presentaban EPOC, 35 pacientes (13%) arteriopatía periférica y 34 (12%) cardiopatía isquémica, frente a 107 pacientes (39%) que no presentaban comorbilidades.

Adicionalmente en la tabla 3 se muestran los resultados del resto de las variables a estudio y la prevalencia de pacientes que presentaban más de un FRCV y/o comorbilidad cardiovascular o no asociada.

<b>Variable</b>	<b>Población Total n=274</b>
<b>Factores de Riesgo CV</b>	
Ninguno	11 (4)
Tabaco	255 (93)
HTA	143 (52)
Diabetes Mellitus	74 (27)
Dislipemia	83 (30)
Obesidad	13 (5)
Ninguno	11(4)
1	68 (25)
2	80 (29)
3	63 (23)
4 o más	52 (19)
<b>Comorbilidades</b>	
Ninguna	107 (39)
Cardiopatía isquémica	34 (12)
ACV	18 (7)
Arteriopatía periférica	35 (13)
EPOC	88 (32)
Neoplasia de laringe	3 (1)
Otros	40 (20)
Ninguna	107 (39)
Cardiovascular	22 (8)
No cardiovascular	145 (53)

Tabla 3: FRCV y comorbilidades

### C. ONCOLÓGICOS

La neoplasia de pulmón más frecuente del estudio fue el cáncer de pulmón no microcítico (91%) con 248 pacientes. El 19% de éstos se encontraban en estadio IIIB y el 33% en estadio IV en el momento del diagnóstico. Del subtipo microcítico (SCLC) sólo 17 pacientes se encontraban en estadio de enfermedad localizada y 9 pacientes presentaban enfermedad extendida.



La tabla 4 muestra las características de la neoplasia pulmonar, en relación al tratamiento recibido, destacando que la forma más común de tratamiento fue la quimioterapia seguido de la radioterapia; y que un 36% del total de los pacientes recibieron una combinación de dos tipos de tratamiento (QT+RT).

<b>Variable</b>	<b>Población Total</b> n=274
<b>Histología</b>	
No microcítico	248 (91)
Microcítico	26 (9)
<b>Estadio</b>	
No microcítico	
IA	16 (6)
IB	20 (8)
IIA	14 (6)
IIB	20 (8)
IIIA	46 (18)
IIIB	49 (19)
IV	83 (33)
Microcítico	
Enf. localizada	17 (6)
Enf. extendida	9 (3)
<b>Tratamiento</b>	
Ninguno	16 (6)
Quimioterapia	71 (26)
Radioterapia	30 (11)
Cirugía	25 (9)
QT+RT	98 (36)
RT+Qx	6(2)
QT+Qx	13 (5)
QT+RT+Qx	15(6)

Tabla 4: Histología, estadio clínico y tratamientos.

QT=quimioterapia; RT=radioterapia; Qx=cirugía.

## 2. CAPTACIÓN DE $^{18}\text{F}$ -FDG PET/TC POR TERRITORIOS ARTERIALES

Se analizaron un total de 2192 segmentos arteriales. Como muestra la Tabla 5, el territorio que presentó mayor captación fue la aorta torácica en el arco aórtico seguido de aorta ascendente. Los territorios que menor captación presentaron fueron la carótida izquierda: SUVmax de 1,30 (1,11-1,52) y TBR de 0,88 (0,77-1,10) y la arteria iliaca izquierda: SUVmax 1,28 (1,09-1,50) y TBR 0,89 (0,76-1,04).

Arteria	SUVmax.	TBR cava
Carótida derecha	1,35 (1,12-1,60)	0,93 (0,78-1,10)
Carótida izquierda	1,30 (1,11-1,52)	0,88 (0,77-1,10)
Aorta ascendente	1,7 (1,5-2,00)	1,2 (1,08-1,32)
Arco aórtico	1,77 (1,50-2,04)	1,1 (1,08-1,35)
Aorta descendente	1,68 (1,41-1,92)	1,15 (0,98-1,30)
Aorta abdominal	1,5 (1,34-1,76)	1,06 (0,90-1,22)
Iliaca derecha	1,40 (1,20-1,60)	0,98 (0,83-1,12)
Iliaca izquierda	1,28 (1,09-1,50)	0,89 (0,76-1,04)

Tabla 5: valores de la captación arterial de  $^{18}\text{F}$ -FDG en los diferentes territorios.

En la Figura 20 se muestran los valores SUVmax y TBR medidos por territorios arteriales.

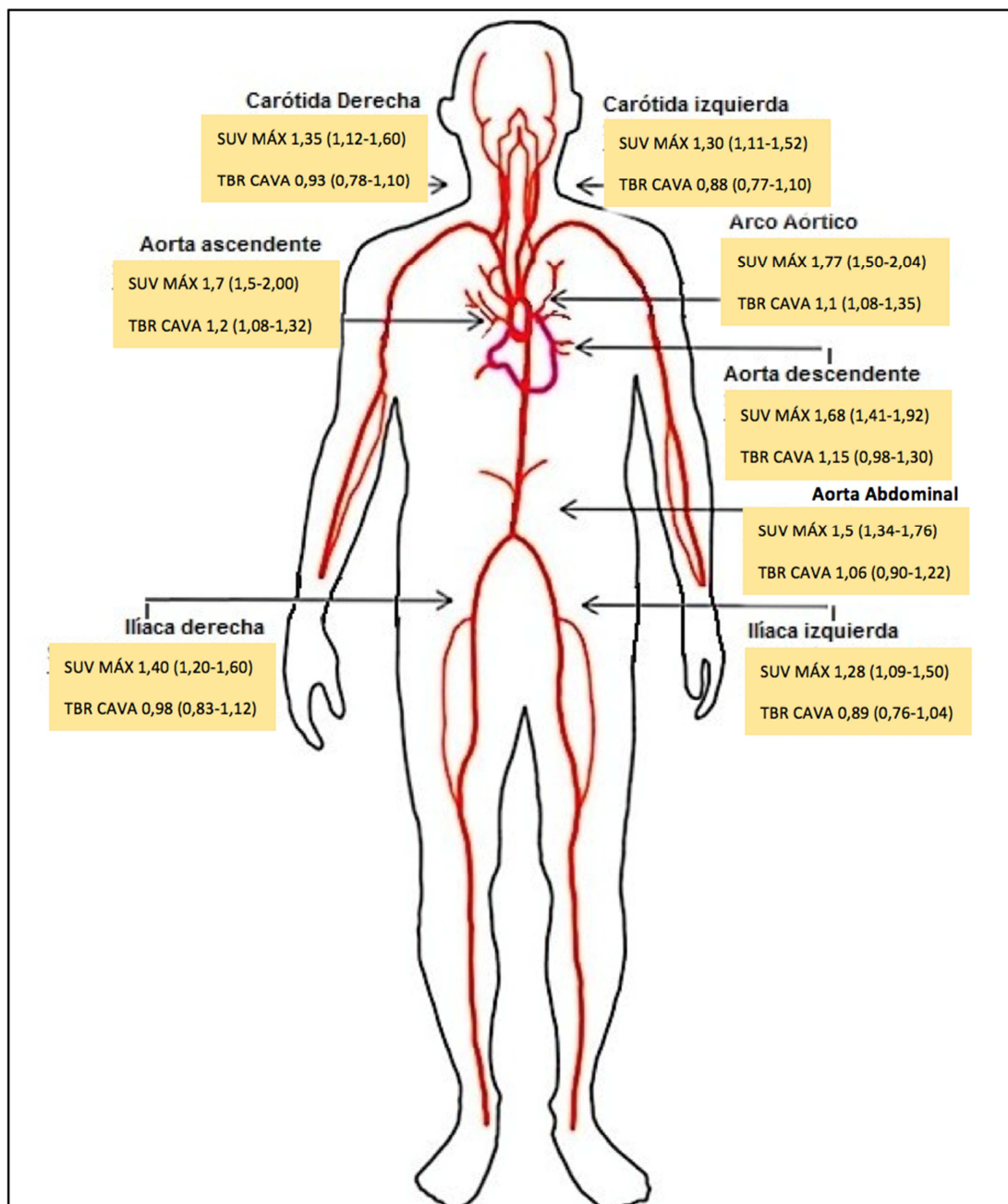


Figura 20: Territorios arteriales y correlato TBR / SUVmax

### 3. SCORE CALCIO ARTERIAL

Como muestra la Figura 21, el mayor grado de calcificación se observó en la aorta abdominal con un score calcio de 3 (48%) y un score calcio de 4 en el 27% de los segmentos de dicha arteria. Le siguen los territorios de las arterias ilíacas derecha (34%) e izquierda (31%) con un score calcio de 3 y el arco aórtico (26%). Por el contrario, destaca un gran porcentaje de Score Calcio 0 en ambas carótidas derecha e izquierda, aproximadamente el 80%.

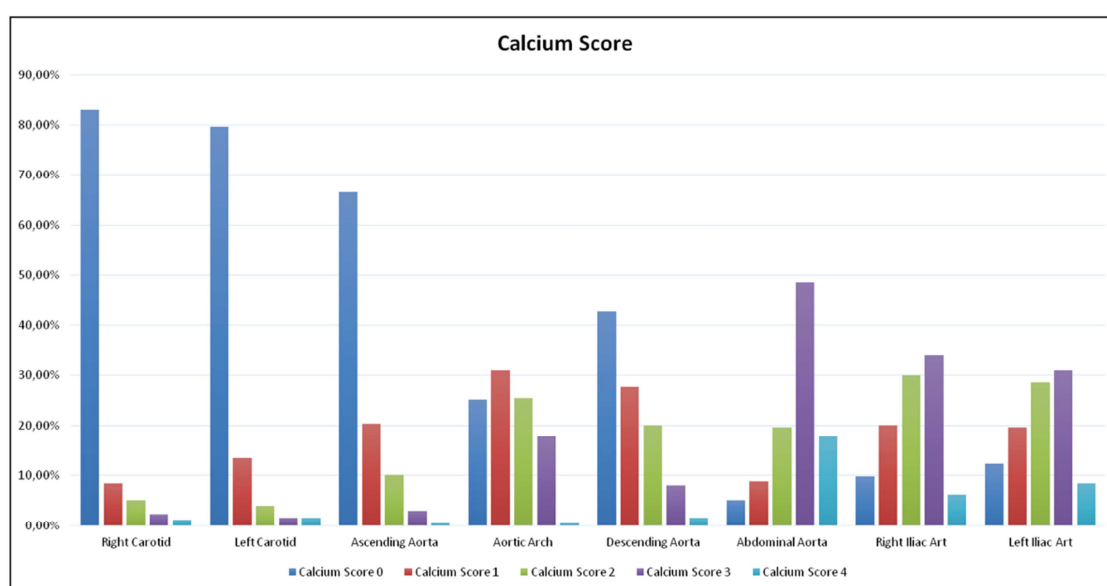


Figura 21: Score Calcio por territorios.

### 4. CORRELACIÓN ENTRE TBR Y SCORE CALCIO CON LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

La Tabla 6 muestra la relación de las variables (sexo, edad, FRCV y comorbilidades) con el TBR y Calcium Score. Destaca que el 94% de la muestra eran varones con un Score Calcio  $\geq 15$  con una media de edad de  $74 \pm 6$  años, presentaban 4 o más factores de riesgo cardiovascular (predominantemente ser fumadores e hipertensos).

<b>Variable</b>	TBR < 1,6 n=227(83)	TBR ≥ 1,6 n=47 (17)	Score Calcio < 15 n=208 (76)	Score Calcio ≥ 15 n=66 (24)
<b>Sexo</b>				
Mujer	43 (19)	8 (17)	47 (22)	4 (6)
Hombre	184 (81)	39 (83)	161 (77)	62 (94)*
<b>Edad (años)</b>	67 ± 10	65 ± 11	66 ± 11	74 ± 6*
<b>Factores de Riesgo</b>				
<b>CV</b>				
Ninguno	10 (4)	1 (2)	10 (5)	1 (1)
Tabaco	207 (91)	47 (100)	191(92)	64 (97)
HTA	119 (52)	24 (51)	94 (45)	49 (74)
Diabetes Mellitus	62 (27)	12 (26)	49 (24)	25 (38)
Dislipemia	68 (30)	15 (32)	51 (25)	32 (49)
Obesidad	11 (5)	2 (4)	11 (5)	2 (3)
<b>Ninguno</b>	10 (4)	1 (2)	10 (5)	1 (1)
<b>1</b>	55 (24)	13 (27)	59 (28)	9 (14)
<b>2</b>	67 (29)	13 (27)	66 (32)	14 (21)
<b>3</b>	53 (23)	10 (21)	37 (18)	26 (39)
<b>4 o más</b>	42 (18)	10 (21)	36 (17)	16 (24)*
<b>Comorbilidades</b>				
Ninguna	92 (40)	15 (32)	100 (48)	7 (10)
Cardiopatía isquémica	29 (13)	5 (11)	18 (9)	16 (24)
ACV	15 (7)	3 (6)	5 (2)	13 (20)
Arteriopatía periférica	29 (13)	6 (13)	16 (8)	19 (29)
EPOC	75 (33)	13 (34)	63 (30)	25 (38)
Neoplasia de laringe	3 (1)	0	2 (3)	1 (2)
Otros	30 (13)	10 (21)	9 (4)	31 (47)
<b>Ninguna</b>	92 (40)	15 (32)	100 (48)	7 (10)
<b>Cardiovascular</b>	52 (23)	12 (25)	31 (15)	35 (53)*
<b>No cardiovascular</b>	83 (37)	20 (42)	77 (37)	24 (36)

\* p &lt; 0.05

Tabla 6: características de la población (sexo, edad, factores de riesgo vascular y comorbilidades ) en relación con el TBR y Calcium Score.

<b>Variable</b>	TBR < 1,6 n=227 (83)	TBR ≥ 1,6 n=47 (17)	Score Calcio < 15 n=208 (76)	Score Calcio ≥ 15 n=66 (24)
<b>Histología</b>				
No microcítico	203 (89)	45 (95)	187 (90)	61 (92)
Microcítico	24 (10)	2 (4)	21 (10)	5 (8)
<b>Estadio</b>				
No microcítico				
IA	15 (7)	1 (2)	11 (6)	5 (8)
IB	20 (10)	0 (0)	17 (9)	3 (5)
IIA	11(5)	3 (6)	11 (6)	3 (5)
IIB	18 (9)	2 (4)	17 (9)	3 (5)
IIIA	37 (18)	9 (20)	32 (17)	14 (23)
IIIB	38 (18)	11 (24)	38 (20)	11 (18)
IV	64 (31)	19 (42)	61 (32)	22 (36)
Microcítico				
Enf. localizada	16 (7)	1 (2)	13 (6)	4 (6)
Enf. extendida	8 (3)	1 (2)	8 (4)	1 (1)
<b>Tratamiento</b>				
Ninguno	12 (5)	4 (8)	9 (4)	7 (44)
Quimioterapia	58 (25)	13 (28)	52 (25)	19 (28)
Radioterapia	26 (11)	4 (8)	19 (9)	11 (16)
Cirugía	25 (11)	0 (0)	20 (9)	5 (7)
QT+RT	77 (34)	21 (44)	78 (37)	20 (30)
RT+Qx	6 (3)	0 (0)	4 (2)	2 (3)
QT+Qx	11 (5)	2 (4)	11 (5)	2 (3)
QT+RT+Qx	12 (5)	3 (6)	15 (7)	0 (0)

Tabla 7: características de la población (histología, estadio y tratamiento) en relación con el TBR y Calcium Score.

<b>Variable</b>	TBR < 1,6 n=227 (83)	TBR ≥ 1,6 n=47 (17)	Score Calcio < 15 n=208 (76)	Score Calcio ≥ 15 n=66 (24)
<b>Status</b>				
Vivo	146 (64)	26 (55)	132 (64)	40 (61)
Fallecido	81 (35)	21 (45)	76 (36)	26 (39)
<b>Causa del fallecimiento</b>				
Neoplasia relacionada	77 (95)	20 (95)	72 (95)	25 (96)
Cardiovascular	4 (5)	1 (5)	4 (5)	1 (4)
<b>Evento cardiovascular en el seguimiento</b>				
Ninguno	201 (88)	43 (91)	192 (92)	52 (78)
1 o más	26 (11)	4 (9)	16 (8)	14 (21)*
Coronario	3	0	1	2
ACV	2	1	1	2
Arteriopatía periférica	12	2	10	4
Otros	7	2	3	6

\* p < 0.05

Tabla 8: características de la población (status vital, causa del fallecimiento y evento cardiovascular) en relación con el TBR y Calcium Score.

En su conjunto, sólo 47 (17%) pacientes tuvieron al menos un territorio con TBR ≥ 1,6 y 66 (24%) un Score Calcio ≥ 15. En sólo 6 (3%) se presentó un TBR y calcio elevado de forma simultánea.

No encontramos diferencias cuando comparamos las variables analizadas según el grado de inflamación arterial de acuerdo al TBR.

Por el contrario, los sujetos con Score Calcio elevado ≥ 15 (66 pacientes), presentaban mayor edad (74±6 vs 66±11), eran más frecuentemente hombres (94%), presentaban mayor número de factores de riesgo cardiovascular (24%), más morbilidad cardiovascular (53%) y eventos cardiovasculares en el seguimiento (21%) (p<0.05 para todas ellas).

## 5. EVENTO CARDIOVASCULAR DURANTE EL SEGUIMIENTO

Los pacientes fueron seguidos por una mediana de 7 meses (rango intercuartílico 4-16 meses). Tal y como recoge la Tabla 9, en el momento del estudio 102 (37%) pacientes habían fallecido, siendo la causa más frecuente la relacionada con la neoplasia. Tan sólo en un 5%, la causa del fallecimiento se debió a un evento cardiovascular. Durante el seguimiento, 30 pacientes (11%) tuvieron un evento cardiovascular, siendo la forma más frecuente la arteriopatía periférica [14 (7%)], mientras que la causa coronaria y cerebrovascular (2%) fueron menos frecuentes.

<b>Variable</b>	<b>Población Total n=274</b>
<b>Status</b>	
Vivo	172 (62)
Fallecido	102 (37)
<b>Causa del fallecimiento</b>	
Neoplasia relacionada	97 (95)
Cardiovascular	5 (5)
<b>Evento cardiovascular en el seguimiento</b>	
Ninguno	244 (89)
1 o más	30 (11)
Coronario	3 (2)
ACV	3 (2)
Arteriopatía periférica	14 (7)
Otros	9 (5)

Tabla 9: Eventos cardiovasculares



## 6. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA

La siguiente Tabla 10 muestra el análisis de regresión de Cox, considerando el evento cardiovascular compuesto como variable dependiente. El análisis muestra que el Score Calcio fue el único predictor independiente de eventos cardiovasculares, mientras que la edad, el sexo, inflamación arterial medida por TBR y la comorbilidad cardiovascular no tuvieron relación.

VARIABLE	ANALISIS UNIVARIANTE		ANALISIS MULTIVARIANTE	p
	SCORE	p	OR (IC al 95%)	
Score Calcio $\geq 15$	18,20	<0,01	4,907 (2,18-9,11.01)	<0,01
Edad	5,29	0,02		
FRCV	1,04	0,306		
Sexo	1,61	0,204		
CV Comorbilidades	0,01	0,978		
TBR $\geq 1,6$	0,81	0,775		

Tabla 10: Análisis de la Supervivencia (regresión de Cox)

En la Figura 22 muestra la curva de supervivencia libre de evento cardiovascular durante el periodo de seguimiento. Aproximadamente a las 150 semanas de seguimiento, los que tenían un Score Calcio  $\geq 15$ , prácticamente el 100% habían sufrido un evento cardiovascular; al contrario que los que presentaban un score calcio  $<15$ , sólo el 50% de ellos presentaron el evento.

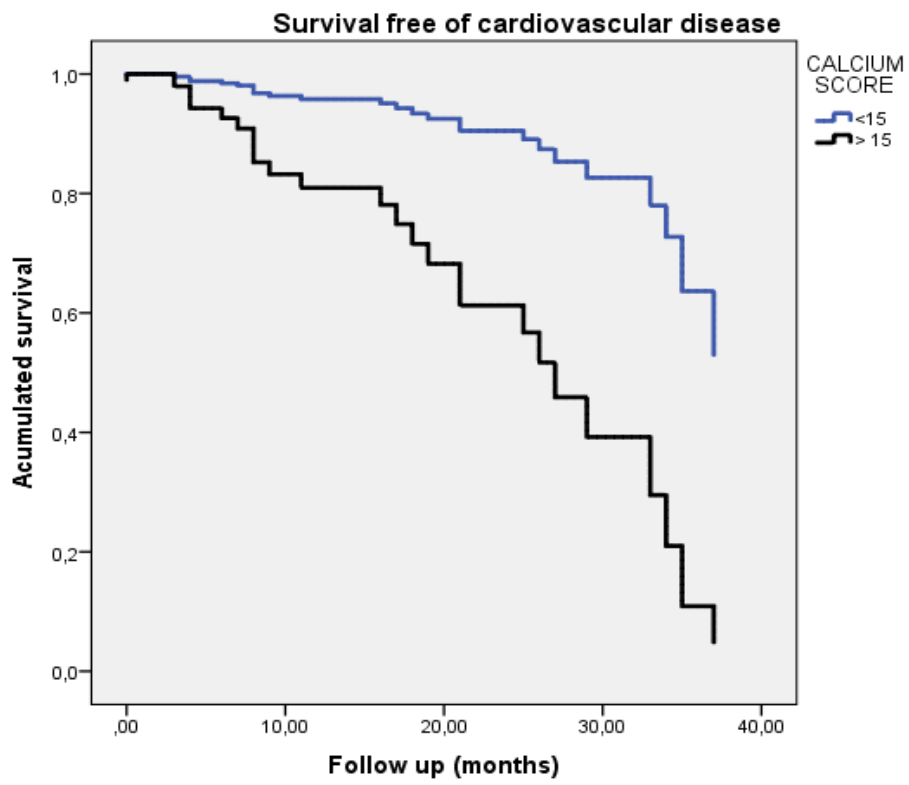


Figura 22: curva de supervivencia libre de evento.

# *Discusión*

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## DISCUSIÓN

La necesidad de establecer un procedimiento de cribado racional para detectar aterosclerosis preclínica es un tema de investigación en la comunidad médica. Una proporción importante de eventos cardiovasculares ocurren en individuos asintomáticos y parece probable que dichos sucesos estén precedidos por cambios vasculares no detectados, como calcificación o infiltración inflamatoria de los grandes vasos. La  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT tiene una fiabilidad probada para detectar placas inflamadas en las paredes de arterias grandes y al mismo tiempo, proporciona los medios para cuantificar el calcio score de la placa.

En nuestro estudio, del total de una muestra de 274 pacientes, se confirma que el 17% (47) de los pacientes, que se someten a un estudio tomográfico PET/TC para el diagnóstico de neoplasia pulmonar, tienen arterioesclerosis con un alto grado de inflamación arterial o captación de  $\text{TBR} \geq 1,6$ , mientras que el 24% (66) de los pacientes presentan un sumatorio Score Calcio  $\geq 15$  y únicamente un 3% (6) de los pacientes presentó ambas anomalías a la vez.

Esta prevalencia es mayor que las obtenidas en estudios anteriores<sup>103,104,112</sup> y puede estar justificada porque la mayoría de pacientes eran varones (223), fumadores (255) y de edad avanzada ( $67 \pm 10$ ), tres factores que son también coincidentes con el riesgo vascular.

En la serie de Rominger et al. (realizada en pacientes con diferentes tipos de neoplasias) se observó que la prevalencia de arterioesclerosis fue de un 8,4% para un TBR medio  $\geq 1,7$  o para un sumatorio score  $\geq 15$  y un 2% para ambas.

Estas discrepancias pueden estar justificadas por múltiples factores, entre ellos el distinto tamaño muestral (334 pacientes vs 274 de nuestro estudio), la diferente proporción de varones (39% vs 81%), fumadores (10% vs 93%) y enfermos de Diabetes Mellitus (5% vs 27%). La edad media de nuestra muestra resultó ser ligeramente mayor, siendo la asociación de la captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG más prevalente e intensa en poblaciones de mayor edad.

Además, en nuestro estudio incluimos 64 pacientes (23%) que habían desarrollado eventos cardiovasculares anteriores al procedimiento del PET/TC, como Paulmier et al, mientras que en Rominger et al. fueron criterios de exclusión.<sup>104</sup> Todo justifica que nuestra prevalencia haya resultado ser mayor a la esperada.

La distribución de calcio y del trazador <sup>18</sup>F-FDG en la pared arterial no es homogénea. Estudios anteriores ya habían apreciado esta heterogeneidad, llegando a la conclusión de que la inflamación vascular, definida por la captación de la <sup>18</sup>F-FDG, y el depósito de calcio en la pared arterial, se identifican como fases diferentes de la aterogénesis, actividad aguda frente a actividad crónica.<sup>113-115</sup>

Los resultados apoyan la teoría de que la inflamación de la placa y la calcificación raramente se solapan en el tiempo, confirmando la teoría de que la calcificación de la placa representa un estadio más tardío y avanzado en la aterosclerosis.<sup>116-119</sup>

Otro aspecto relevante de nuestro estudio es que la arteriosclerosis medida por grado de inflamación (depósito del radiotrazador) o por grado de calcificación no es homogénea entre los diversos segmentos arteriales.

Así, nuestro estudio muestra que el arco aórtico es el segmento que más inflamación arterioesclerótica presenta (1,77 [1,50-2,04]), seguido de aorta ascendente (1,7 [1,5-2,00]), aorta descendente (1,68 [1,41-1,92]) y aorta abdominal (1,5 [1,34-1,76]), mientras que los segmentos que menos captan son las arterias carótidas comunes (izquierda 1,30 [1,11-1,52], vs derecha (1,35 [1,12-1,60]), junto con las arterias ilíacas (encontrando en la iliaca izquierda el menor grado de inflamación (1,28 [1,09-1,50]).

Estos hallazgos se asemejan a los obtenidos en otros estudios en población oncológica<sup>104,117</sup> y no oncológica<sup>120</sup>. En el estudio de Rominger et al, las TBR más altas, se documentaron en la aorta descendente y abdominal, así como en el arco aórtico. Así, en el estudio de Ben-haim et al., en una muestra de 122 pacientes oncológicos, de ambos sexos y 66 años de edad, el depósito patológico del radiotrazador fue más frecuente en la aorta torácica seguida de la abdominal, siendo excepcional el depósito en la carótidas.

En relación al sumatorio Score Calcio, el territorio que presentó mayor calcificación fue la aorta abdominal (Score calcio de 3 en el 50% de los casos), seguido de las arterias ilíacas en torno al 30%. Hallazgo similar a los obtenidos en el estudio Kurata et al., con la diferencia de que utilizaron un radiotrazador distinto ( $^{18}\text{F-NaF}$ ) más relacionado con las fases iniciales de los depósitos de calcio en la pared arterial, no interfiere en la medición de los depósitos de calcio en la pared apreciables mediante TC.<sup>113</sup>

Nuestros datos son relevantes desde el punto de vista clínico, puesto que la presencia de calcio en la aorta abdominal se asocia con mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular<sup>114,115</sup> y con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, enfermedades cardiovasculares y eventos cardiovasculares mortales.<sup>102,121</sup>

Se sabe que algunos factores de riesgo cardiovasculares como el tabaco influyen más en la arteriopatía periférica, mientras que otros como la hipertensión arterial afectan más al territorio carotídeo. Nuestra muestra presenta un 51% de pacientes hipertensos y un 93% fumadores. Estas diferencias podrían explicar porque se encuentra menor grado de calcificación (Score calcio 0 en el 80% de los casos) y TBR en las carótidas (SUVmax entre el 1,30-1,35 [1,11-1,60]), así como una mayor prevalencia de arteriopatía periférica que de accidente cerebro vascular (15% vs 7%) antes del diagnóstico.

Así mismo, durante el seguimiento la aparición de eventos relacionados con arteriopatía periférica fue mayor a la de otro tipo de eventos cardiovasculares.

Con respecto a los datos oncológicos, la mayoría de los pacientes tenían diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico con estadio avanzado, por lo que la aparición de eventos cardiovasculares durante el seguimiento fue menor en comparación a otros estudios como el de Rominger et al. donde la supervivencia media de los pacientes era mayor a la nuestra; es de esperar que los nuevos tratamientos de inmunoterapia prolonguen la supervivencia y den mayor relevancia al riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes.<sup>122</sup>

Por otro lado, la razón por la que hay un 91% de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón no microcítico en nuestro estudio, además de que es un 80% más frecuente que el carcinoma microcítico<sup>99</sup>, se debe a que el papel de la PET/TC en el CPM no está autorizado para su diagnóstico inicial por la AEMPS (Agencia Española de

Medicamentos y Productos Sanitarios), ya que no existe evidencias significativas en la exactitud diagnóstica. Sin embargo, hay cierta evidencia de que la PET/TC es útil en la estadificación y re-estadificación complementando a otros métodos diagnósticos habituales<sup>123</sup>.

Nuestro estudio muestra que los dos parámetros que identifican en una PET/TC la arteriosclerosis de los grandes vasos; TBR y calcio score, muestran una asociación distinta con los diversos factores de riesgo cardiovascular y que sólo el Score Calcio se asocia de manera independiente con los eventos cardiovasculares.

Un  $TBR \geq 1,6$  se ha considerado el umbral necesario para identificar a pacientes con aumento de la inflamación de la pared arterial y/o riesgo cardiovascular<sup>108</sup>; en nuestra serie 47 (17%) sujetos mostraron al menos un territorio vascular con un valor de TBR máximo superior o igual a dicho dintel; estos resultados están lejos de la prevalencia de TBR máx del 67% reportada en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.<sup>120,123</sup>

Varias publicaciones en pacientes oncológicos han encontrado una asociación positiva entre la edad, presencia de hipertensión arterial, comorbilidades vasculares y el sexo masculino con la captación de <sup>18</sup>F-FDG en la pared arterial.<sup>104,117</sup> En estos estudios, el aumento de la captación de <sup>18</sup>F-FDG se correlacionó más fuertemente con la edad del paciente. Además, Ben Haim et al<sup>117</sup> también encontraron correlaciones significativas con el sexo masculino y la HTA. En nuestro estudio, sin embargo no encontramos asociación con la presencia de comorbilidad vascular.

Además, tampoco encontramos relación entre tener un TBR elevado y la aparición de un evento cardiovascular durante el seguimiento, pese a ser una serie de pacientes de alto riesgo, únicamente el 9% de los pacientes presentaron uno o más de un evento. Esto puede deberse a que estamos estudiando pacientes con cáncer de pulmón, más del 60% en estadios III y IV, cuya supervivencia media no supera el 18% a los 5 años según la literatura<sup>124</sup>, lo que no lo hace comparable a otras series donde se incluyeron pacientes con neoplasias de mayor supervivencia, como mama, ovario, cáncer colorrectal, entre otros<sup>104</sup>.



Como cabría esperar no hubo diferencias entre el nivel de TBR y la histología del tumor, el estadio de la enfermedad, el tratamiento y status vital del paciente en el momento del estudio.

Un Score Calcio en la TC  $\geq 15$  está considerado un factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos cardiovasculares<sup>104</sup>. En nuestro estudio, los pacientes con Score Calcio elevado (24%), tuvieron significativamente más edad ( $74 \pm 6$ ), más factores de riesgo cardiovascular (24% de los sujetos con cuatro o más) y más comorbilidades (53% vs 15%) que los sujetos con un valor  $< 15$ .

Además hubo proporcionalmente más hombres que mujeres en el grupo con score calcio patológico (94% vs 6%). Hallazgos que no son de extrañar, ya que como se han descrito en estudios anteriores, el depósito de calcio en el árbol arterial se relaciona con el sexo masculino y la edad avanzada. De la misma forma la calcificación vascular se relaciona con los factores de riesgos y comorbilidades que influyen en la arterioesclerosis.<sup>113,117,125</sup>

Como consecuencia de ello, la incidencia de evento cardiovascular durante el seguimiento fue tres veces mayor en el grupo con Score Calcio elevado frente al no elevado (21% vs 8%),  $p < 0.05$ . Al igual que con el TBR, no hubo relación del Score Calcio con la histología, el estadio, el tratamiento, el estatus y la causa del fallecimiento.

Durante el seguimiento, un 11 % de pacientes presentaron al menos un evento cardiovascular, siendo la arteriopatía periférica (7%) la forma más común, en detrimento de la afectación coronaria o cerebrovascular (2%). Muy probablemente la alta prevalencia de tabaquismo y de diabetes sean el motivo fundamental.<sup>126</sup>

Se sabe que algunos factores de riesgo cardiovascular como el tabaco influyen más en la arteriopatía periférica que en otras localizaciones. Por lo tanto, la causa de que haya una mayor enfermedad vascular periférica puede deberse a que la gran mayoría de nuestros pacientes eran fumadores como ya se ha mencionado.

Cuando analizamos qué variables eran capaces de predecir el desarrollo de evento cardiovascular en el seguimiento a través del estudio multivariante (Tabla 7, Figura 21), sólo el Score Calcio  $\geq 15$  fue predictor independiente (OR 4,9 (IC al 95% 2,1-9,11).

Es decir, tener un score calcio alto multiplica por casi por cinco la probabilidad de padecer un evento cardiovascular en estos pacientes.

El depósito de calcio en el territorio arterial se mostró como un factor independiente, siendo más importante incluso que haber padecido un evento previo.

Estos datos no son sorprendentes, ya que un estudio prospectivo en relación con la calcificación de la aorta torácica<sup>127</sup> y un meta-análisis relacionado con la calcificación de la aorta abdominal<sup>128</sup> ya habían indicado que ambas mediciones se asocian a mayor riesgo vascular de modo independiente de otros FRCV, comorbilidades y del calcio coronario. Nuestros datos, además apoyan el valor predictivo del calcio score también en población oncológica<sup>104</sup>.

#### Limitaciones de las imágenes moleculares en la evaluación de la aterosclerosis

Una limitación importante de la <sup>18</sup>F-FDG como medio para investigar la aterosclerosis ha sido su captación inespecífica por el tejido miocárdico, así como por la pared arterial; lo cual es preocupante en las arterias coronarias, por el desbordamiento de la actividad fisiológica del corazón que influye sobre la detección de la inflamación aterosclerótica<sup>129</sup>. En otras palabras, las células del músculo liso en la pared arterial, que se sabe son altamente glicolíticas, pueden tener altos niveles de captación de <sup>18</sup>F-FDG y esto disminuye la especificidad de la formación de imágenes con PET/CT para la detección de placas ateroscleróticas. Se han realizado estudios con métodos para eludir esta limitación, mediante el consumo de una dieta rica en grasas, baja en carbohidratos y permitida en proteínas, 3-6 horas antes de la adquisición de la imagen. La utilidad del protocolo de dieta demostró una supresión miocárdica adecuada.<sup>130-131</sup>

Otra desventaja importante es la resolución espacial subóptima, ya que la visualización de la captación en el rango milimétrico supera los límites físicos de las imágenes de PET (en el rango de 5-8 mm)<sup>132</sup>. Actualmente se han hecho esfuerzos para corregir los efectos del volumen parcial para cuantificar con precisión el grado de inflamación en las placas. Esto requiere la administración de contrastes añadidos, que no se emplean de forma rutinaria.

Es necesario mencionar que la adquisición de los estudios, en la mayoría de los casos, se realiza a los 45-60 minutos después de la administración del trazador; teniendo en cuenta que el grado de eliminación de la  $^{18}\text{F}$ -FDG es lento, los niveles de actividad del marcador intravascular podrían dar como resultado una sobreestimación de la reacción inflamatoria en la placa. En este sentido también se han realizado estudios para minimizar este efecto indeseable en la cuantificación óptima de la aterosclerosis, mediante protocolos de imagen con retraso óptimo de hasta 3 horas tras la inyección del radiotrazador, favoreciendo la fiabilidad en la relación objetivo/fondo y la cuantificación del TBR<sup>133-135</sup>.

Nuestros hallazgos deben ser tomados con cautela por contar nuestro estudio con varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo de prevalencia por lo que debe sujetarse a la calidad de los datos disponibles en cuanto a las variables clínicas recogidas, sin que pueda desprenderse una relación causal.

En segundo lugar, algunos de los resultados obtenidos en nuestro estudio difieren de los presentados en estudios anteriores. Esto puede deberse entre otras causas al tamaño muestral. Se han perdido pacientes al no quedar registradas sus historias clínicas en el programa Galén, por lo que el tamaño muestral se ha visto reducido.

En tercer lugar, no se ha tenido en consideración que el paciente pudiera estar en tratamiento con fármacos que puedan alterar el grado de inflamación dentro del territorio vascular como pueden ser las estatinas y los corticoides, de forma que el TBR de estos pacientes quede alterado y sea menor del registrado<sup>136-137</sup>. Existe abundante literatura en la que se indica que el uso habitual de estatinas reduce la captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Esto no es un tema menor puesto que un 14% de la muestra en el momento del diagnóstico ya había sufrido una cardiopatía isquémica, un 15% sufría arteriopatía periférica y un 7% ACV. Condiciones en las cuales, es frecuente que los pacientes estén tratados con estatinas<sup>138</sup>.

Además, en nuestro estudio no se ha tenido en cuenta el nivel de glucemia en sangre de los pacientes diabéticos, hecho importante ya que la captación del radiotrazador es más baja con el incremento de los niveles de glucosa, al competir esta por el transportador de membrana. Sin embargo, se ha de señalar que por protocolo los estudios PET/TC se hacen en pacientes con un nivel de glucemia  $<160$  mg/dL, cuando los niveles de glucosa

pre-escaneo superiores a 126 mg/dL se asocian con valores de TBR más bajos<sup>108</sup>. Finalmente, la frecuencia de TBR patológico en nuestra serie no fue mayor en la población sin diabetes que en la que padece de diabetes tipo 2, por lo que pensamos que el efecto de la glucemia de la población diabética no alteró de forma relevante nuestros resultados.

Por último, otra limitación es no haber podido calcular el riesgo coronario con las ecuaciones de Framingham o el riesgo de muerte vascular del sistema SCORE Europeo, puesto que no se pudieron recoger ni los niveles de presión arterial ni el colesterol total, en un número no despreciable de pacientes.

# *Conclusiones*

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## CONCLUSIONES

Las conclusiones del trabajo que se derivan finalmente del objetivo general y de sus objetivos específicos son:

[1] Nuestro trabajo demuestra que de los pacientes con cáncer de pulmón, sometidos a un PET/TC, el 17% presentan lesiones compatibles con arterioesclerosis con un TBR patológico; el 24% tienen un Score calcio  $\geq 15$  y el 3% de la muestra presentaban ambas anomalías.

[2] El territorio que presentó mayor captación metabólica fue la aorta torácica y el de mayor calcificación en la aorta abdominal.

[3] Nuestro estudio muestra que en pacientes con carcinoma broncogénico, aunque observamos un elevado grado de inflamación de la pared arterial éste no tuvo impacto en la enfermedad cardiovascular; la elevada mortalidad y el corto periodo de seguimiento, no permitió confirmar la asociación entre inflamación arterial e incidencia de eventos.

[4] Por el contrario, confirmamos que un elevado Score Calcio es un factor independiente para eventos cardiovasculares; estos datos enfatizan en añadir al informe clínico el grado de calcificación vascular en pacientes oncológicos, especialmente aquellos con buen pronóstico vital.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# *Bibliografía*

---



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## BIBLIOGRAFIA

1. Ruiz Guijarro JA, Carreras Delgado JL. Bases de la tomografía por emisión de positrones. In: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, editores. PET en Oncología. First ed. Madrid: Nova Sidonia; 2002. p 7–31.
2. Bailey DL, Antoch G, Bartenstein P et al. Combined PET/RM: The Real Work Has Just Started. February 17-21,2014, Germany. Mol Imaging Biol. 2015; 17 (3): p297-312.
3. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. Eur Radiol 2001; 11:1968-74.
4. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med 2001;42 (suppl 5):1S–93S.
5. Reinartz P, Wieres FJ, Schneider W, Schur A, Buell U. Side-by-side reading of PET and CT scans in oncology: which patients might profit from integrated PET/CT? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31:1456–1461.
6. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. «PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis» Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Junio de 2004.
7. Phelps ME. Inaugural article: positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97(16):9226-33.
8. Phelps ME. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. JNucl Med 2000; 41(4):661-81.

9. Weber G, Cantero A. Glucose-6-phosphatase activity in normal, precancerous and neoplastic tissues. *Cancer Res* 1955; 15:105-8.
10. Haberkorn U, Ziegler SI, Oberdorfer F, Trojan H, Haag D, Peschke P, et al. FDG uptake, tumor proliferation and expression of glycolysis associated genes in animal tumor models. *Nucl Med Biol* 1994; 21(6):827-34.
11. Zierler K. Whole body glucose metabolism. *Am J Physiol* 1999; 276:E409-26.
12. Aloj L, Caraco C, Jagoda E, Eckelman WC, Neumann RD. Glut-1 and hexokinase expression: relationship with 2-fluoro- 2-deoxy-D-glucose uptake in A431 and T47D cells in culture *Cancer Res* 1999;59(18):4709-14.
13. Smith TA. FDG uptake, tumour characteristics and response to therapy: a review. *Nucl Med Commun* 1998;19(2):97-105. Haberkorn U, Strauss LG, Knopp MV, et al. PET studies of FDG metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med.* 1991; 32:1485–1490.
14. Gámez Cenzano C, Cabrera Villegas A, Sopena Monforte R, Garcia Velloso MJ. La tomografía por emisión de positrones en oncología (Parte I). *Rev Esp Med Nucl* 2002; 21:41-60.
15. Zasadny KR, Quint LE, Wahl RL. Precision of repeated quantitative FDG-PET scans in patients with untreated lung cancer (Abstract). *J Nucl Med.* 1994; 35:75P.
16. Kenneth RZ, Richard LW. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology.* 1993; 189:847–850.
17. Kim CK, Gupta NC, and Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction. *J Nucl Med.* 1994; 35:164–167.
18. Kim CK, Gupta NC. Dependency of standardized uptake values of fluorine-18 fluorodeoxyglucose on body size: comparison of body surface area correction and lean body mass correction. *Nucl Med Commun* 1996; 17:890-4.

19. Keyes JW. SUV:Standard uptake or silly useless value?J Nucl Med 1995;36:1836-9.
20. Schmidt KC, Lucignani G, Sokoloff L. Fluorine-18-fluoro-deoxyglucose utilization: a re-examination. J Nucl Med 1996; 37: 394-9.
21. Kubota K, Yamada S, Kubota R, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of <sup>18</sup>F-fluoro-deoxy-glucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by micro-autoradiography. J Nucl Med 1992; 33:1972-80.
22. Lewis PJ, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in Sarcoidosis. J Nucl Med 1994; 35(10):1647-9.
23. Abdel-Dayem HM, Scott A, Macapinlac H, Larson S. Tracer imaging in lung cancer. Eur J Nucl Med 1994;21:57-81
24. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. “Uso tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con <sup>18</sup>F-FDG”. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Noviembre de 2005.
25. Parrón Collar D, Pazos Guerra M, Rodríguez P, Gotera C, Mahillo-Fernández I, Peces-Barba G, et al. COPD is commonly underdiagnosed in patients with lung cancer: results from the RECOIL study (retrospective study of COPD infradiagnosis in lung cancer). Int J Chron Obstructor Pulmon Dis. 2017; 12: 1.033-1.038.
26. Kravchenko J, Berry M, Arbeev K, Lyerly HK, Yashin A, Akushevich I. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data-based analysis. Lung Cancer. 2015; 88(1): 85-93.
27. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer. 2019; 144(8): 1.941-1.953.

28. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel- Rahman O, et al.; Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2019; 5(12): 1.749-1.768.
29. Zang EA, Wynder EL: Differences in lung cancer risk between men and women: Examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 88: 183, 1996.
30. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143 Supl 5: e1-e29.
31. Peto R, López AD, Borreham J, Thun M, Heath CW. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000: indirect estimates from national vital statistics. Oxford, UK: Oxford University Press, 1994.
32. Thun MJ, Henley SJ, Burns D, Jemal A, Shanks TG, Calle EE. Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(10): 691-699.
33. Organización Mundial de la Salud (OMS). Manual de la OMS sobre el radón en interiores: una perspectiva de salud pública [consultado el 8 de agosto de 2020]. Disponible:[https://www.who.int/phe/publications/indoor\\_randon\\_handbook/es](https://www.who.int/phe/publications/indoor_randon_handbook/es)
34. Warnock ML, Isenberg W. Asbestos burden and pathology of lung cancer. *Chest* 89; 20, 1986.
35. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. 3<sup>a</sup> ed. World Health Organization. Berlin: Springer; 1999.
36. Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR. Lung Cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970; 73: 1003-1024.
37. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of haemoptysis in patients with a normal chest radiograph. *Chest* 1997; 111: 877-884.

38. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non- small-cell lung cancer with integrated positron- emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500–7.
39. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, et al. Whole- body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 2003;290: 3199–206.5.
40. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s meta-analytic comparison of PET and TC. *Radiology* 1999; 213 (2):530-6.
41. Kernstine KH, McLaughlin KA. Menda Y: Can FDG.PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer? *Annals of Thoracic Surgery* 2002; 73:394-402.
42. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343(4)254-61.
43. Goldsmith SJ, Kostakoglu L. Nuclear medicine imaging of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(3); 511-24.
44. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
45. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035-38.
46. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
47. Libby P. Capítulo 291e: Patogenia , prevención y tratamiento de la aterosclerosis. *Harrison Principios Med Interna*. 2002:1-12.

48. Antman EM, Loscalzo J. Infarto del miocardio con elevación del segmento ST. *Harrison Principios Med Interna*, 20e. 2018:1-34.
49. Creager MA, Loscalzo J. Anomalías congénitas de la aorta. 2020:1-17.
50. Hernández MM, Alonso VR, Gutiérrez JM, Obach J V, Botey BA, Hernández MM. *Capítulo 68 - Enfermedades Arteriales*. 18th Editi. Elsevier Espa8#241;a, S.L.U.; 2019. doi:10.1016/B978-84-9022-996-5/00068-5
51. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2045-2051. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179705
52. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: writing group III: path- ophysiology. *Circulation* 2004;109:2617–25.
53. Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK. Leukocytes link local and systemic inflammation in ischemic cardiovascular disease an expanded cardiovascular continuum. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(9):1091-1103. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.048
54. Johnson JL, Newby AC. Macrophage heterogeneity in atherosclerotic plaques. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20:370–8.
55. Kruth HS. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:483–8.
56. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res*. 2014;114(12):1867-1879. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302699
57. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the “vulnerable plaque.” *Eur Heart J*. 2015;36(43):2984-2987. doi:10.1093/eurheartj/ehv349
58. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med*. 2015;278(5):483-493. doi:10.1111/joim.12406



59. Newby AC, George SJ, Ismail Y, et al. Vulnerable atherosclerotic plaque metalloproteinases and foam cell phenotypes. *Thromb Haemost* 2009;101: 1006–11.
60. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
61. Lozano Sanchez F.S. Salamanca HU De. *Angiología*. 2014;66(4):218-220.
62. Schewenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in Cholesterol-fed rabbits, II. selective retention of LDL vs. Selective increases of LDLc permeability insusceptible sites of arteries. *Atherosclerosis*. 1989;9:908- 18.
63. Rosenfeld ME RR. Macrophage and smooth muscle cell proliferation in atherosclerotic lesions of WHHL and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis*. 1990; 10: 680-87.
64. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2004; 291:1071-80.
65. Jansen H, Samani NJ, Schunkert H. Mendelian randomization studies in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2014;35(29):1917-1924. doi:10.1093/eurheartj/ehu208
66. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al. for The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-07.
67. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615-22.

68. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*, 1998;339:1349-57.
69. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352:1425-35.
70. Barter P, Gotto AM, La Rosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
71. Gordon T, Castelli WP, Hjortland M, et al. High Density lipoprotein as a protective factor against coronary artery disease: The Framingham Study. *Am J Med*. 1977;62:707-14.
72. Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HG, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest*. 1973;52:1533-43.
73. Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes*. 1996;45:27-30.
74. Assmann G, Schulte H. Relation of High-density cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol*. 1992;70:733-37.
75. Dobrin PB. Mechanical factors associated with the development of intimal and medial thickening in vein grafts subjected to arterial pressure: a model of arteries exposed to hypertension. *Hypertension*. 1995;26:38-43.
76. Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs hyperplasia: autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest*. 1992;90:1419-24.

77. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation*. 1997;16:831-42.
78. Lacy F, O'Connor DT, Schmidt-Schönbein GW. Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensives subjects at genetic risk of hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:291-303.
79. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-87.
80. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
81. Services. UDoHaH. The health consequences of smoking: a report on the surgeon general. In. Atlanta. GA.
82. Centro de investigaciones sociológicas. Tabaquismo y nueva normativa antitabaco, 2006. Estudio 2665. In. Madrid: CIS; 2006.
83. Francès C, Boismic S, Hartmann DJ, et al. Changes in the elastic tissue of the non-sun-exposed skin of cigarette smokers. *Br J Dermatol*. 1991;125:43-47.
84. Weitz JI, Crowley KA, Landman SL, et al. Increased neutrophil elastase activity in cigarette smokers. *Ann Intern Med*. 1987;107: 680-82.
85. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340: 1111-15.
86. Tracy RE, Toca VT, Strong JP, et al. Relationship of raised atherosclerotic lesions to fatty streaks in cigarette smokers. *Atherosclerosis*. 1981;38:347-57.
87. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008;371:1800- 09.

88. Gimbrone, M. A. Jr., and Garcia-Cardena, G. (2016). Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ. Res.* 118, 620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
89. Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 352, 1685–1695. doi: 10.1056/NEJMra043430
90. Lozano, R. P., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., et al. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 380, 2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12) 61728-0
91. Mallika, V., Goswami, B., and Rajappa, M. (2007). Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 58, 513–522. doi: 10.1177/0003319707303443
92. Feil, S., Fehrenbacher, B., Lukowski, R., Essmann, F., Schulze-Osthoff, K., Schaller, M., et al. (2014). Transdifferentiation of vascular smooth muscle cells to macrophage-like cells during atherogenesis. *Circ. Res.* 115, 662–667. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304634
93. Basatemur, G. L., Jorgensen, H. F., Clarke, M. C. H., Bennett, M. R., and Mallat, Z. (2019). Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 16, 727–744. doi: 10.1038/s41569-019-0227-9
94. Liu, M., and Gomez, D. (2019). Smooth muscle cell phenotypic diversity. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 39, 1715–1723. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312131
95. Joshi N V., Vesey AT, Williams MC, et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: A prospective clinical trial. *Lancet.* 2014;383(9918):705-713. doi:10.1016/S0140-6736(13)61754-7

96. Pérez-Medina C, Fayad ZA, Mulder WJM. Atherosclerosis immunoimaging by positron emission tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;(April):865-873. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313455
97. Hammad B, Evans NR, Rudd JHF, Tawakol A. Molecular imaging of atherosclerosis with integrated PET imaging. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(3):938-943. doi:10.1007/s12350-016-0766-y
98. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Vascular Inflammation in Subclinical Atherosclerosis Detected by Hybrid PET/MRI. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(12):1371-1382. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.075
99. Tawakol A, Ishai A, Takx RA, Figueroa AL, Ali A, Kaiser Y, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet [Internet]. Elsevier Ltd;* 2017;389(10071):834–45. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31714-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31714-7)
100. Figueroa AL, Abdelbaky A, Truong QA, Corsini E, MacNabb MH, Lavender ZR, et al. Measurement of arterial activity on routine FDG PET/CT images improves prediction of risk of future CV events. *JACC Cardiovasc Imaging [Internet]. Elsevier Inc;* 2013;6(12):1250–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.006>
101. Moon SH, Cho YS, Noh TS, Choi JY, Kim B-T, Lee K-H. Carotid FDG Uptake Improves Prediction of Future Cardiovascular Events in Asymptomatic Individuals. *JACC Cardiovasc Imaging [Internet]. Elsevier;* 2015 Aug 1 [cited 2018 Nov 30];8(8):949–56.
102. Juutilainen A, Lehto S, Suhonen M, Rönnemaa T, Laakso M. Thoracoabdominal calcifications predict cardiovascular disease mortality in type 2 diabetic and nondiabetic subjects: 18-year follow-up study. *Diabetes Care [Internet].* 2010;33(3):583–5.

103. Paulmier B, Duet M, Khayat R, Pierquet-Ghazzar N, Laissy JP, Maunoury C, et al. Arterial wall uptake of fluorodeoxyglucose on PET imaging in stable cancer disease patients indicates higher risk for cardiovascular events. *J Nucl Cardiol*. 2008;15(2):209–17.
104. Rominger A, Saam T, Wolpers S, Cyran CC, Schmidt M, Foerster S, et al. 18F-FDG PET/CT Identifies Patients at Risk for Future Vascular Events in an Otherwise Asymptomatic Cohort with Neoplastic Disease. *J Nucl Med* [Internet]. 2009;50(10):1611–20.
105. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2018 Mar 31];136(5):E359-86.
106. Ribelles N, Jerez JM, Urda D, Subirats JL, Márquez A, Quero C, et al. Galén : Sistema de Información para la gestión y coordinación de procesos en un servicio de Oncología. 2010;6.
107. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb;42(2):328–54.
108. 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*. 2016;43(4).
109. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, et al. In Vivo 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging Provides a Noninvasive Measure of Carotid Plaque Inflammation in Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1818-1824. doi:10.1016/j.jacc.2006.05.076

110. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol* [Internet]. Springer Milan; 2015 Dec 21 [cited 2018 Mar 12];17(12):1020-9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-015-1455-z>
111. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [http:// www.wma.net/s/policy/17-c\\_s.html](http://www.wma.net/s/policy/17-c_s.html) Editorial. A fifth ammendment for the Declaration of Helsinki. *Lancet* 2000, 356: 1123.
112. Rudd, J. H. F., Warburton, E. A., Fryer, T. D., Jones, H. A., Clark, J. C., Antoun, N., et al. (2002). Imaging atherosclerotic plaque inflammation With [18F]- Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 105, 2708– 2711. doi: 10.1161/01.CIR.0000020548.60110.76
113. Kurata S, Tateishi U, Shizukuishi K, Yoneyama T, Hino A, Kaida H, et al. Assessment of atherosclerosis in oncologic patients using 18F-fluoride PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2013;27(5):481–6.
114. Hetterich H, Rominger A, Walter L, Habs M, Volpers S, Hacker M, et al. Natural history of atherosclerotic disease progression as assessed by 18F-FDG PET/CT. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. Springer Netherlands; 2016;32(1):49–59. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10554-015-0660-8>
115. Strobl FF, Rominger A, Wolpers S, Rist C, Bamberg F, Thierfelder KM, et al. Impact of cardiovascular risk factors on vessel wall inflammation and calcified plaque burden differs across vascular beds: A PET-CT study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(8):1899–908.
116. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y WR. Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/CT: possible finding for active atherosclerosis. *Radiology*. 2003;229(3):831–7.

117. Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir A, Israel O. Evaluation of 18 F-FDG Uptake and Arterial Wall Calcifications Using 18 F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2004;45(11):1816–21.
118. Dunphy MPS, Freiman A, Larson SM, Strauss HW. Association of Vascular 18F-FDG Uptake with Vascular Calcification. *J Nucl Med.* 2005;46(8):1278–84.
119. Rudd JHF, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Woodward M, Fuster V, et al. Relationships among regional arterial inflammation, calcification, risk factors, and biomarkers: a prospective fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. American Heart Association, Inc.; 2009 Mar 1 [cited 2018 Mar 28];2(2):107–15.
120. 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.* 2016;9(10):1198–207.
121. Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM, et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation.* 2001;103(1524–4539):1529–34.
122. Leal TA, Ramalingam SS. Immunotherapy in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Dis* [Internet]. 2018;10(S3):S422–32. Available from: <http://jtd.amegroups.com/article/view/18966/14848>
123. Bucierius J, Duivenvoorden R, Mani V, Moncrieff C, Rudd JHF, Calcagno C, et al. Prevalence and risk factors of carotid vessel wall inflammation in coronary artery disease patients: FDG-PET and CT imaging study. *JACC Cardiovasc Imaging.* Elsevier Inc.; 2011;4(11):1195–205.
124. Pinilla I, Gómez León N. Utilidad de la PET/TC en el cáncer de pulmón. *Radiologia.* 2009;51(3):248–60.



125. Lahoz C, Mostaza JM. La Aterosclerosis como enfermedad sistémica. *RevEspañola Cardiol.* 2007;60(2):184–95.
126. Criqui MH. Peripheral arterial disease - epidemiological aspects. *Vasc Med [Internet]*. 2001 Feb 2 [cited 2018 Mar 27];6(1\_suppl):3–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11789963>
127. Santos RD, Rumberger JA, Budoff MJ, Shaw LJ, Orakzai SH, Berman D, et al. Thoracic aorta calcification detected by electron beam tomography predicts all- cause mortality. *Atherosclerosis.* 2010;209(1):131–5.
128. Bastos Gonçalves F, Voûte MT, Hoeks SE, Chonchol MB, Boersma EE, Stolker RJ, et al. Calcification of the abdominal aorta as an independent predictor of cardiovascular events: a meta-analysis. *Heart [Internet]*. 2012 Jul 1 [cited 2018 Mar28];98(13):988–94.
129. McKenney-Drake, M., Moghbel, M., Paydary, K., Alloosh, M., Houshmand, S., Moe, S., et al. (2018). 18F-NaF and 18F-FDG as molecular probes in the evaluation of atherosclerosis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 45, 2190–2200. doi: 10.1007/s00259-018-4078-0
130. Williams, G., and Kolodny, G. M. (2008). Suppression of myocardial 18F- FDG uptake by preparing patients with a high-fat, low-carbohydrate diet. *Am. J. Roentgenol.* 190, W151–W156. doi: 10.2214/AJR.07. 2409
131. Wykrzykowska, J., Lehman, S., Williams, G., Parker, J. A., Palmer, M. R., Varkey, S., et al. (2009). Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18F-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation. *J. Nucl. Med.* 50, 563–568. doi: 10.2967/jnumed.108.055616
132. Bural, G. G., Torigian, D. A., Chamroonrat, W., Alkhaldeh, K., Houseni, M., El- Haddad, G., et al. (2006). Quantitative assessment of the atherosclerotic burden of the aorta by combined FDG-PET and CT image analysis: a new concept. *Nucl. Med. Biol.* 33, 1037–1043. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2006.08.005

133. Blomberg, B. A., Thomassen, A., Takx, R. A., Vilstrup, M. H., Hess, S., Nielsen, A. L., et al. (2014b). Delayed sodium 18F-fluoride PET/CT imaging does not improve quantification of vascular calcification metabolism: results from the CAMONA study. *J. Nucl. Cardiol.* 21, 293–304.
134. Blomberg, B. A., Bashyam, A., Ramachanan, A., Gholami, S., Houshmand, S., Salavati, A., et al. (2015a). Quantifying [F-18]fluorodeoxyglucose uptake in the arterial wall: the effects of dual time-point imaging and partial volume effect correction. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 42, 1414–1422. doi: 10.1007/s00259-015-3074-x
135. Moghbel, M., Al-Zaghal, A., Werner, T. J., Constantinescu, C. M., Hoiland- Carlsen, P. F., and Alavi, A. (2018). The Role of PET in evaluating atherosclerosis: a critical review. *Semin. Nucl. Med.* 48, 488–497. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2018.07.001
136. Kim, C. J., Han, E. J., Chu, E. H., Hwang, B. H., Kim, J. J., Seung, K. B., et al. (2018). Effect of moderate-intensity statin therapy on plaque inflammation in patients with acute coronary syndrome: a prospective interventional study evaluated by 18F-FDG PET/CT of the carotid artery. *Cardiol. J.* doi: 10.5603/CJ.a2018.0069
137. Choo, E. H., Han, E. J., Kim, C. J., Kim, S. H., Jh, O., Chang, K., et al. (2018). Effect of pioglitazone in combination with moderate dose statin on atherosclerotic inflammation: randomized controlled clinical trial using serial FDG-PET/CT. *Korean Circ. J.* 48, 591–601. doi: 10.4070/kcj.2017.0029
138. Tahara N, Kai H, Ishibashi M, Nakaura H, Kaida H, Baba K, et al. Simvastatin Attenuates Plaque Inflammation. Evaluation by Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(9):1825–31.