



HALLAZGOS METABOLICOS PET-TC SECUNDARIOS A VASCULITIS SISTEMICA. IMPORTANCIA EN EL COVID PERSISTENTE (LONG COVID)

Antonio Maldonado Suarez, Eric Alexander Rodriguez Gallo, Mar Jimenez De La Peña, Manuel Recio Rodriguez, Vicente Martinez De Vega Fernandez, Javier Carrascoso Arranz, Francisco Villamea Paraños, Noemi Gonzalez Pulido
Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Pozuelo de Alarcón

OBJETIVO DOCENTE

Describir los hallazgos metabólicos de la imagen molecular PET-TC en diferentes sistemas secundarios a la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) en relación con la vasculitis que produce este patógeno de transmisión principalmente aérea

REVISION DEL TEMA

El 31 de diciembre del 2019, la Comisión Municipal de Salud de Wuhan (Hubei, China) notificó un brote de 27 casos de neumonía.

El 11 de febrero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS), con ya cerca de 32.000 casos confirmados, establece el término Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) para referirse a esta nueva enfermedad causada por el Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), un nuevo virus que recibe su nombre por la similitud con el SARS del año 2003, pero al que se reconoce como entidad diferente.

Patogenia

La fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 aún no está totalmente descifrada.

Es un virus ARN monocatenario encapsulado perteneciente al género de la familia Coronaviridae, junto con el MERS y SARS4. El principal medio de transmisión es a través de partículas líquidas procedentes de la vía aérea de personas infectadas. Una vez en contacto con el huésped, el SARS-CoV-2 penetra en la célula mediante la unión de su glicoproteína de superficie «S» o spike con su receptor principal, la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2).

La endocitosis está facilitada por la proteína transmembrana TMPRSS25. Los receptores ECA-2 están muy expresados en las células epiteliales ciliadas del tracto respiratorio, en los neumocitos tipo II y en los macrófagos alveolares, pero también están presentes en otros tejidos como el cerebro, riñón, intestino, corazón, útero, suprarrenales, sistema gastrointestinal, córneas y paredes vasculares.

La internalización del virus activa el sistema inmune, provocando la liberación de citoquinas proinflamatorias que a su vez activarán la inmunidad natural (monocitos, linfocitos T y macrófagos) produciendo una retroalimentación de la respuesta inflamatoria.

Una respuesta inmune inadecuada producirá un acúmulo excesivo de células inflamatorias con sobreproducción de citoquinas y el consecuente daño tisular y extensión del proceso a distintos territorios del organismo.

A esta extensión viral también contribuyen los linfocitos B productores de anticuerpos no neutralizantes.

Además de esta respuesta inmune e inflamatoria exagerada, la infección por SARS-CoV-2 también se ha asociado con coagulopatía, que tiene un probable origen multifactorial en el que intervienen la endotelitis, la disfunción endotelial, la alteración del flujo sanguíneo y la activación plaquetaria y de factores de la coagulación.

Por último, la unión del SARS-CoV-2 al receptor ECA-2 ocasiona un aumento de angiotensina-2 circulante y una disminución de angiotensinas 1-7, lo que favorece un estado proinflamatorio, profibrótico y vasoconstrictor

Manifestaciones clínicas

Dado que la vía aérea es la principal puerta de entrada del SARSCoV-2, la COVID-19 cursa sobre todo con síntomas de infección del tracto respiratorio, superior en casos leves y neumonía en casos graves, pero se trata de un proceso multisistémico en el que pueden aparecer otras complicaciones agudas como las cardíacas, tromboembólicas, gastrointestinales y neurológicas entre otras.

El porcentaje de individuos infectados asintomáticos oscila entre un 15-45%, porcentaje que puede ser superior en niños. Entre los pacientes sintomáticos, el periodo de incubación medio es de 5 días, siendo poco frecuente la aparición de síntomas más allá de los 11,5 días desde la exposición al virus. La mayoría de los pacientes tendrán síntomas leves (81%) con cefalea, tos, fiebre y/o ligera disnea, pero hay un 14% de pacientes que desarrollarán clínica severa con mayor disnea e hipoxemia y un 5% que entrarán en estado crítico, con insuficiencia o distrés respiratorio, shock y/o fallo multiorgánico.

Los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad son la edad superior a 65 años, el consumo activo de tabaco, la hipertensión arterial, la diabetes y la enfermedad cardiovascular o pulmonar crónica. En cuanto a parámetros analíticos, la elevación de proteína C reactiva, LDH, ferritina, procalcitonina, Dímero D y enzimas cardíacas también ha demostrado relación con peor pronóstico

Síntomas persistentes o estado post-COVID-19

La evidencia clínica y científica sobre los efectos subagudos y a largo plazo de la COVID-19 es cada vez mayor. La OMS definió por primera vez la enfermedad conocida como COVID persistente, post COVID-19 o long COVID, con el objetivo de facilitar el tratamiento de los enfermos. Se trata de una patología que se presenta “normalmente tres meses después del inicio del COVID-19”. Se han propuesto diferenciar 3 fases

COVID-19 agudo: síntomas y signos causados por SARS-CoV-2 que pueden extenderse hasta las 4 semanas desde el inicio

O

Secuelas de COVID-19: secuelas producidas tras afectación aguda por SARS-CoV-2 que frecuentemente ocurren en pacientes que han requerido ingreso hospitalario, a veces en cuidados intensivos (UCI). Son consecuencia del daño estructural de distintos órganos por la infección en sí y/o las complicaciones asociadas. Se incluyen las secuelas propias del estado crítico y la posibilidad de infecciones secundarias.

COVID-19 persistente o Long COVID-19: sintomatología que permanece pasadas las 4-12 semanas tras la infección aguda en pacientes con diagnóstico de COVID-19, sin que sea imprescindible la confirmación por pruebas de laboratorio

Aún se desconoce la patogenia del estado post-COVID-19, pero parece que la persistencia de un estado de inflamación juega un papel fundamental, habiéndose demostrado en estos pacientes proteína C-reactiva e IL-6 y 4 elevadas en sangre.

Probablemente también contribuyen otros factores como la persistencia del virus en tejidos, originando infección latente o crónica, la posibilidad de la reinfección, la regulación a la baja de receptores ECA-2 y la disfunción vascular.

El desacondicionamiento físico por inactividad prolongada, factores neuropsicológicos debidos al estrés postraumático y la desregularización del sistema nervioso simpático son otros de los factores propuestos

La COVID-19 persistente ha sido descrita hasta en el 87% de los pacientes que requirieron hospitalización en el momento agudo de la enfermedad, con presencia de al menos tres síntomas en un 55% de los casos.

El espectro clínico es muy amplio y no se conoce con exactitud por qué algunas personas tardan más en recuperarse. Puede ocurrir tanto en pacientes que han presentado una infección aguda con curso grave, como aquellos que lo han padecido de forma más leve y, aunque puede afectar a personas de cualquier edad y sexo, predomina en mujeres con edades comprendidas entre los 36-50 años sin comorbilidades previas. En general, los síntomas son fluctuantes y cíclicos, alternando días en los que prácticamente han desaparecido con otros en los que reaparecen.

El síntoma más frecuente es la fatiga, presente en el 17-72% de los pacientes que han sufrido ingreso hospitalario, seguido de la disnea, el dolor articular, muscular y torácico. Pero pueden aparecer otros muchos síntomas y afectar a prácticamente cualquier órgano, con otras secuelas o complicaciones pulmonares (tos y disminución de la capacidad de difusión), cardiovasculares (palpitaciones, arritmias, taquicardia, disautonomía y fibrosis miocárdica), hematológicas (fenómenos tromboembólicos), neuropsiquiátricas (cefalea, disautonomía, parestesias, niebla mental, ansiedad, depresión, trastorno del sueño, anosmia y disgeusia), renales (disminución del filtrado glomerular), endocrinológicas (mal control de la diabetes, tiroiditis subaguda, hipotiroidismo, desmineralización ósea), digestivas (diarrea y dolor abdominal, alteración de la microbiota intestinal), dermatológicas, el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico y la fiebre o febrícula

PET-TC con 18F-FDG en la infección por SARS-CoV-2

Sistema respiratorio

La neumonía viral activa las células inflamatorias (neutrófilos, monocitos y linfocitos T-helper) y la liberación local de citoquinas. Considerando la avidéz de las células inflamatorias por la glucosa, es esperable que la enfermedad pueda ser evaluada con 18F-FDG-PET, técnica que ya ha demostrado utilidad en el estudio de las enfermedades infecciosas e inflamatorias

La 18F-FDG-PET puede demostrar alteraciones radiológicas características y tempranas de la neumonía por COVID-19, precediendo en algunos casos a las alteraciones morfológicas de la TC

Numerosos trabajos han recogido la detección no esperada de alteraciones metabólicas en el parénquima pulmonar de pacientes, a menudo asintomáticos, que se realizan una 18F-FDGPET/ TC por cualquiera de las indicaciones clínicas establecidas, confirmándose posteriormente la infección por SARS-CoV-2, con una frecuencia que oscila entre el 4,1-9,2%.

La aparición de estas alteraciones en pacientes asintomáticos podría reflejar la respuesta inmune precoz a la infección. También se han descrito estos hallazgos en pacientes PET con otros radiofármacos como el PSMA, Fluorocolina o DOTATOC entre otros

Sistema cardiovascular

La comorbilidad cardiovascular se ha asociado con mayor gravedad de la COVID-19, con evidencia de lesión cardiaca en un 7-28% de los pacientes hospitalizados, que exhiben una tasa de mortalidad sustancialmente más alta. Además, existe una evidencia cada vez mayor de que la enfermedad respiratoria aguda se asocia significativamente con el daño miocárdico agudo, que aparece hasta un 20-30% de los pacientes, cuyo mecanismo aún no ha sido aclarado.

Las series de autopsias de pacientes con COVID-19 han encontrado partículas virales en el miocardio en el 47% de los casos y más del 7,5% de las células miocárdicas expresan ECA-2. Probablemente también intervienen en el daño miocárdico la hiperinflamación vascular y miocárdica mediada por citoquinas, la disfunción endotelial, la hipercoagulabilidad y los efectos que tenga sobre el corazón la presencia de una infección sistémica.

Hay que considerar la presencia de endocarditis y miocarditis que pueden ser demostradas por la imagen PET. De especial interés en la detección de vasculitis de grandes/pequeños vasos

Sistema nervioso

Se sospecha que el SARS-CoV-2 tiene potencial neuroinvasivo y se han demostrado partículas virales en células endoteliales del córtex frontal en estudios histológicos. Además, existe expresión de receptores ECA-2 en el endotelio vascular y en células nerviosas, tanto en neuronas como en células gliales, particularmente en el territorio ventrolateral de la médula, sustancia negra mesencefálica, giro temporal medio, córtex cingulado posterior y bulbo olfatorio. Se barajan varios mecanismos de entrada del virus al sistema nervioso central, como la diseminación retrógrada transináptica desde el bulbo olfatorio, la invasión vascular directa por adhesión a las células endoteliales atravesando la barrera hematoencefálica o como caballo de Troya en el interior de macrófagos y linfocitos infectados.

Además del daño directo causado por el virus, existen mecanismos de daño indirecto mediado por la hipoxia cerebral, la activación de la microglía secundaria a la elevación de citoquinas, por el bloqueo de receptores o canales iónicos por anticuerpos, por activación del eje hipotálamo-hipofisario y por fenómenos vasculares y trombóticos

Las series post mortem que han analizado el tejido cerebral encuentran presencia del virus en el 53% de los casos, sin relación con la severidad de los cambios neuropatológicos. Los hallazgos dominantes fueron la presencia de astrogliosis, microglía activada y linfocitos T citotóxicos en el córtex frontal, tronco, cerebelo y ganglios basales, así como la presencia de múltiples áreas de infarto

Aunque actualmente se carece de biomarcadores específicos del deterioro cognitivo producido por el SARS-CoV-2, hay pruebas que apoyan que el fenómeno inflamatorio relacionado con la infección podría dirigirse preferente a los lóbulos frontales y/o redes neuronales frontales, como el hecho de que predominen síntomas conductuales y disejecutivos, la hipoperfusión frontotemporal en la RM, la desaceleración del electroencefalograma en las regiones frontales y el hipometabolismo frontal en los estudios 18F-FDG PET/ TC, tanto en pacientes con síndrome frontal como en aquellos sin delirio pero con anosmia o ageusia.

Existe una evidencia creciente de la persistencia de síntomas neurológicos tras la COVID-19 aguda, proceso que se ha denominado recientemente como neurological manifestations of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (Neuro-PACS).

Su incidencia es superior entre pacientes que requirieron hospitalización, especialmente si fue en UCI o desarrollaron encefalopatía.

Esta sintomatología es muy variada. Entre las más habituales se encuentran los trastornos de ánimo y ansiedad y la psicosis (24%), neuropatías (2,1%), infartos isquémicos (2,8%) y demencia (0,67%). Los síntomas más frecuentes en nuestro medio son la cefalea y la queja cognitiva, descritos hasta en el 68 y 81%, respectivamente, de los pacientes con algún síntoma neurológico más allá de la semana 12 desde la infección aguda.

La queja cognitiva que habitualmente se refiere es una falta de concentración, de atención o dificultad para planificar tareas, lo que se ha englobado bajo el término de niebla mental (brain fog), aunque el perfil neurocognitivo no está correctamente descrito aún.

En PET-FDG se observa disminución del metabolismo con un predominio frontoparietal. Se hipotetiza que las quejas funcionales persistentes (fatiga, disnea, alteración del gusto y/u olfato, deterioro mnésico o cognitivo, trastorno del sueño y dolor, entre otras) tras la infección aguda por SARS-CoV-2 pueden estar relacionadas con una afectación central.

Se ha propuesto a la FDG como un biomarcador diagnóstico y de seguimiento.

¿Sabes qué es la COVID persistente o "Long COVID"?



- ✓ Es un síndrome que se caracteriza por la persistencia de síntomas de COVID-19 semanas o meses después de la infección inicial, o por la aparición de los síntomas tras un tiempo sin ellos.
- ✓ Su aparición no está relacionada con la gravedad de la infección inicial, por lo que puede afectar tanto a pacientes leves como a graves hospitalizados.

Afecta a personas de cualquier edad, aunque parece más frecuente en edad media y en mujeres.

Produce un elevado impacto en la calidad de vida, ámbito laboral y social.



Aproximadamente 1 de cada 5 personas tiene algún síntoma tras 5 semanas de la infección



Aproximadamente 1 de cada 10 personas tiene algún síntoma tras 12 semanas de la infección

Se ha descrito **un gran número** de síntomas asociados a la COVID persistente

Generales

Cansancio, malestar general, dolor muscular y articular, mareos, fiebre, trastornos del sueño

Respiratorios

Tos, sensación de falta de aire

Digestivos

Diarrea, pérdida de apetito, dolor de estómago

Dermatológicos

Erupciones, caída del pelo, debilidad en las uñas



Neurológicos

Dolor de cabeza, "niebla mental", dificultad para concentrarse, pérdida de gusto y olfato, parestesias y alteraciones del estado de ánimo.

Oídos, ojos, garganta

Dificultad para tragar, pitidos en los oídos, ojos secos o conjuntivitis.

Cardiovasculares

Palpitaciones, cambios de la tensión arterial

Los síntomas pueden:

- Fluctuar o persistir en el tiempo
- Empeorar con el esfuerzo físico y mental
- Provocar limitación de la capacidad funcional

Si tienes alguno de estos síntomas de manera prolongada tras el diagnóstico o la sospecha de haber pasado la COVID-19 puedes consultar con tu médica/o de Atención Primaria

Consulta fuentes oficiales para informarte

www.mscbs.gob.es

@sanidadgob

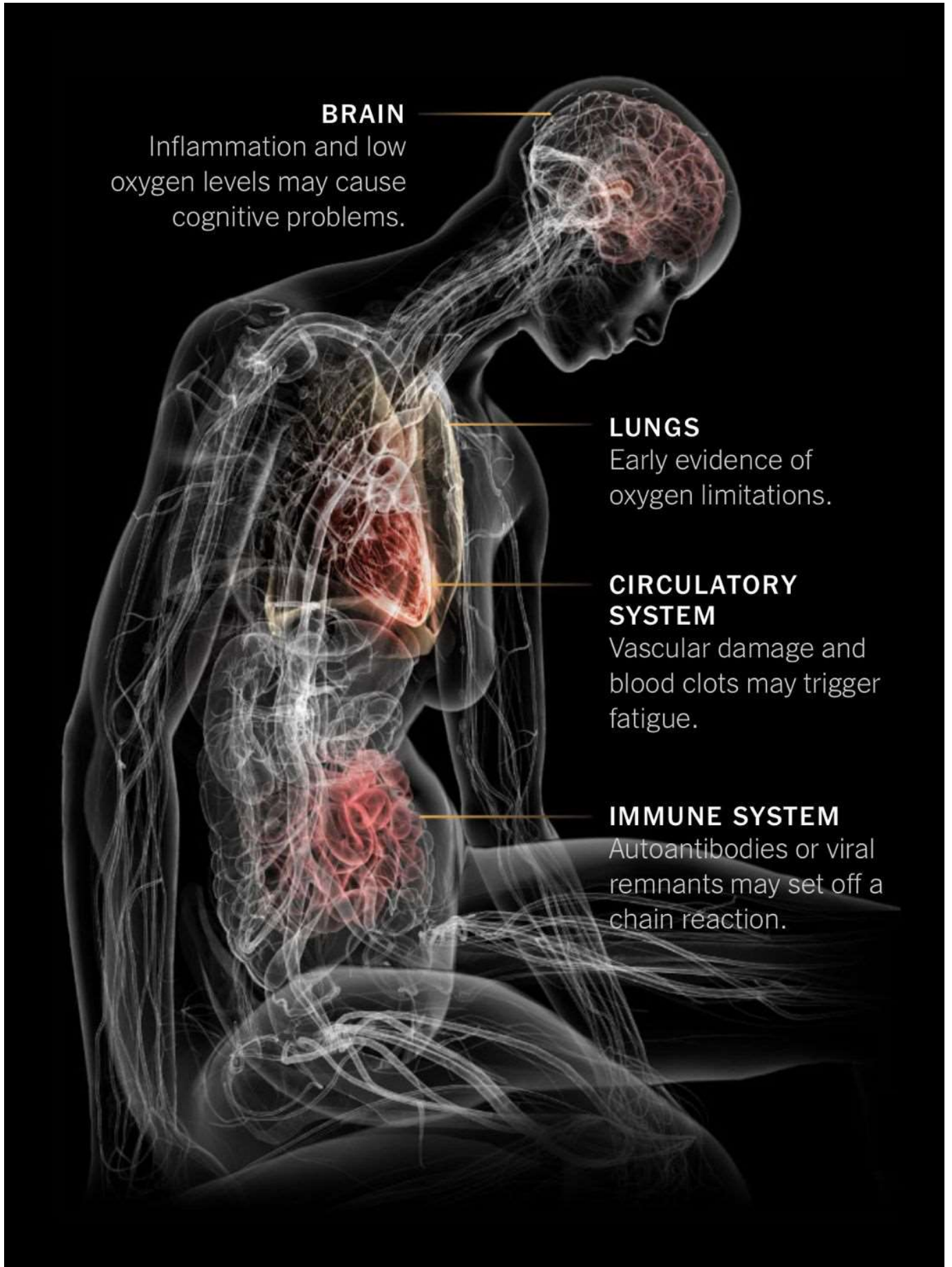
12 Marzo 2021

BRAIN
Inflammation and low oxygen levels may cause cognitive problems.

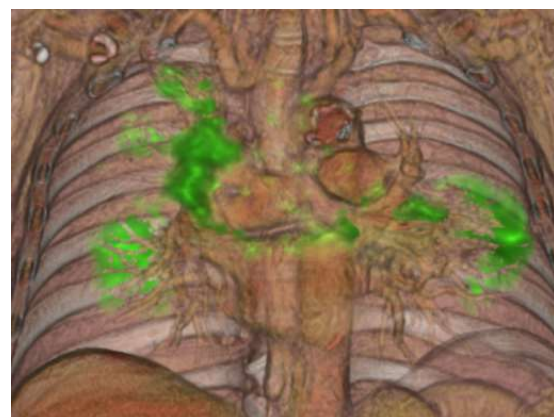
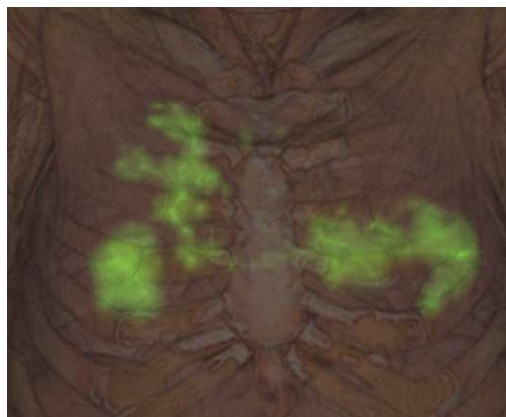
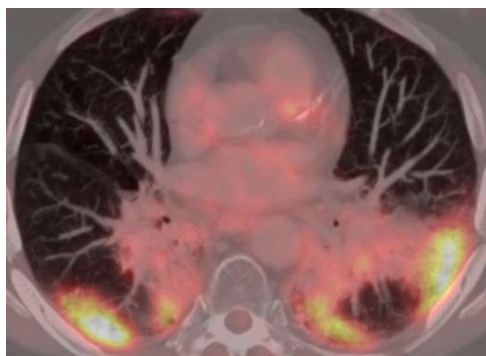
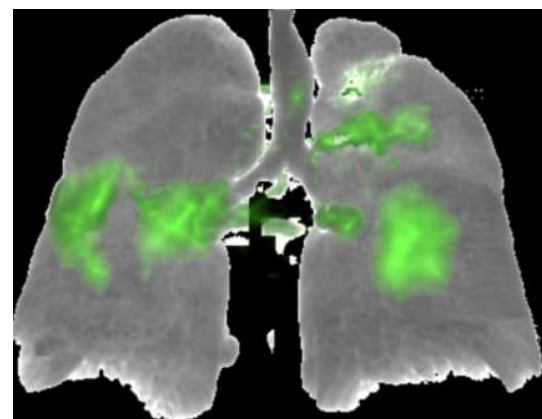
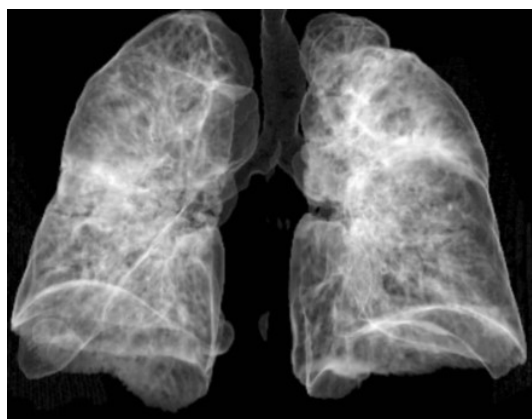
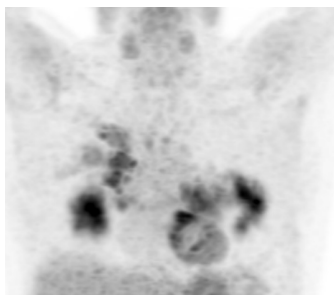
LUNGS
Early evidence of oxygen limitations.

CIRCULATORY SYSTEM
Vascular damage and blood clots may trigger fatigue.

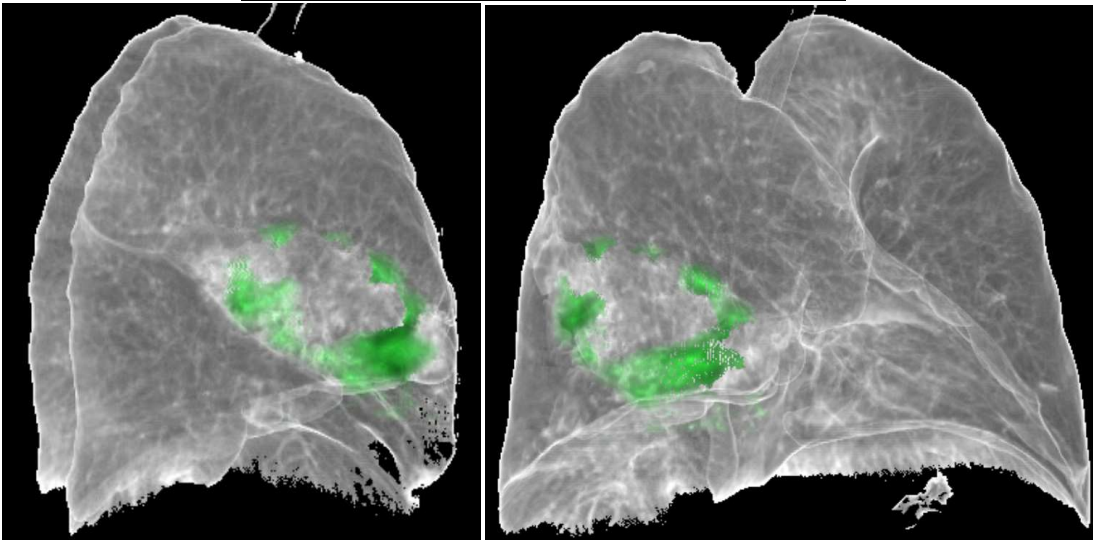
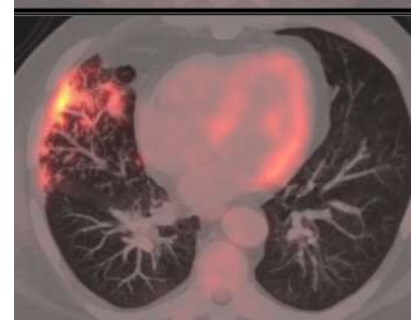
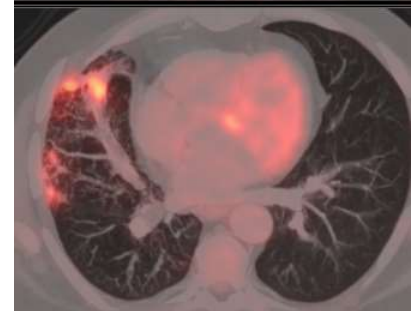
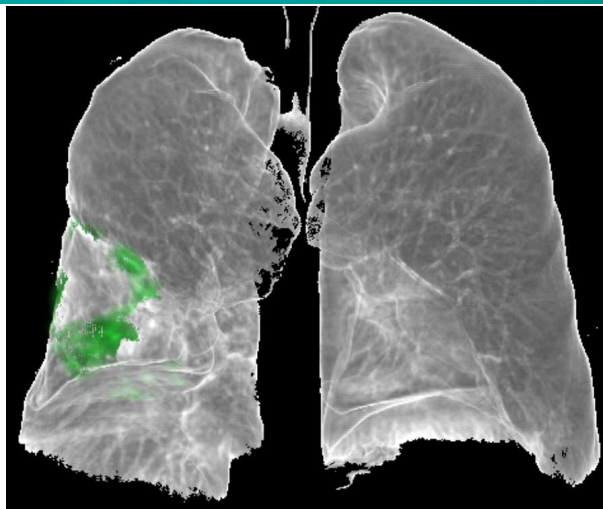
IMMUNE SYSTEM
Autoantibodies or viral remnants may set off a chain reaction.



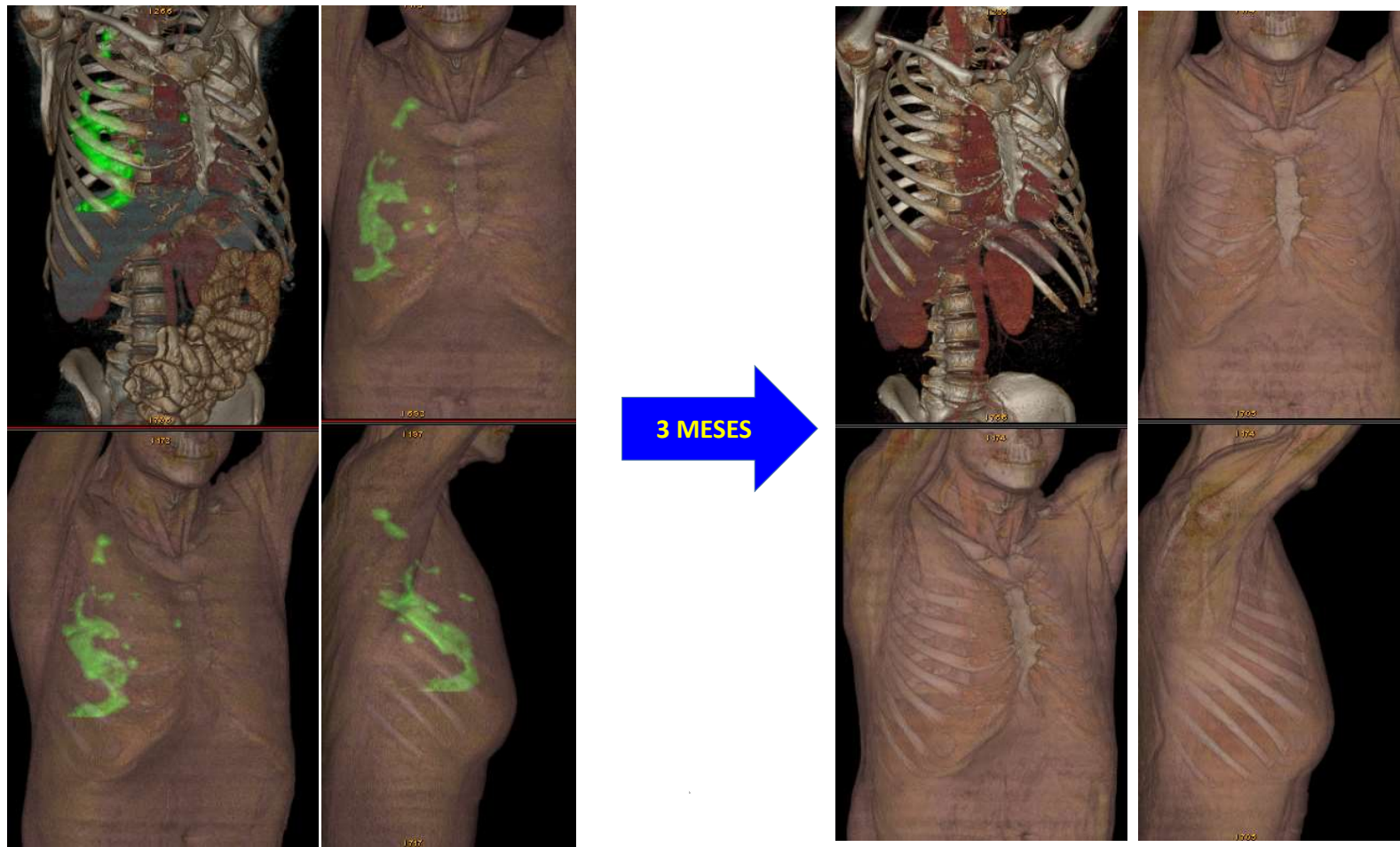
PET-CT FDG. COVID-19. PCR +



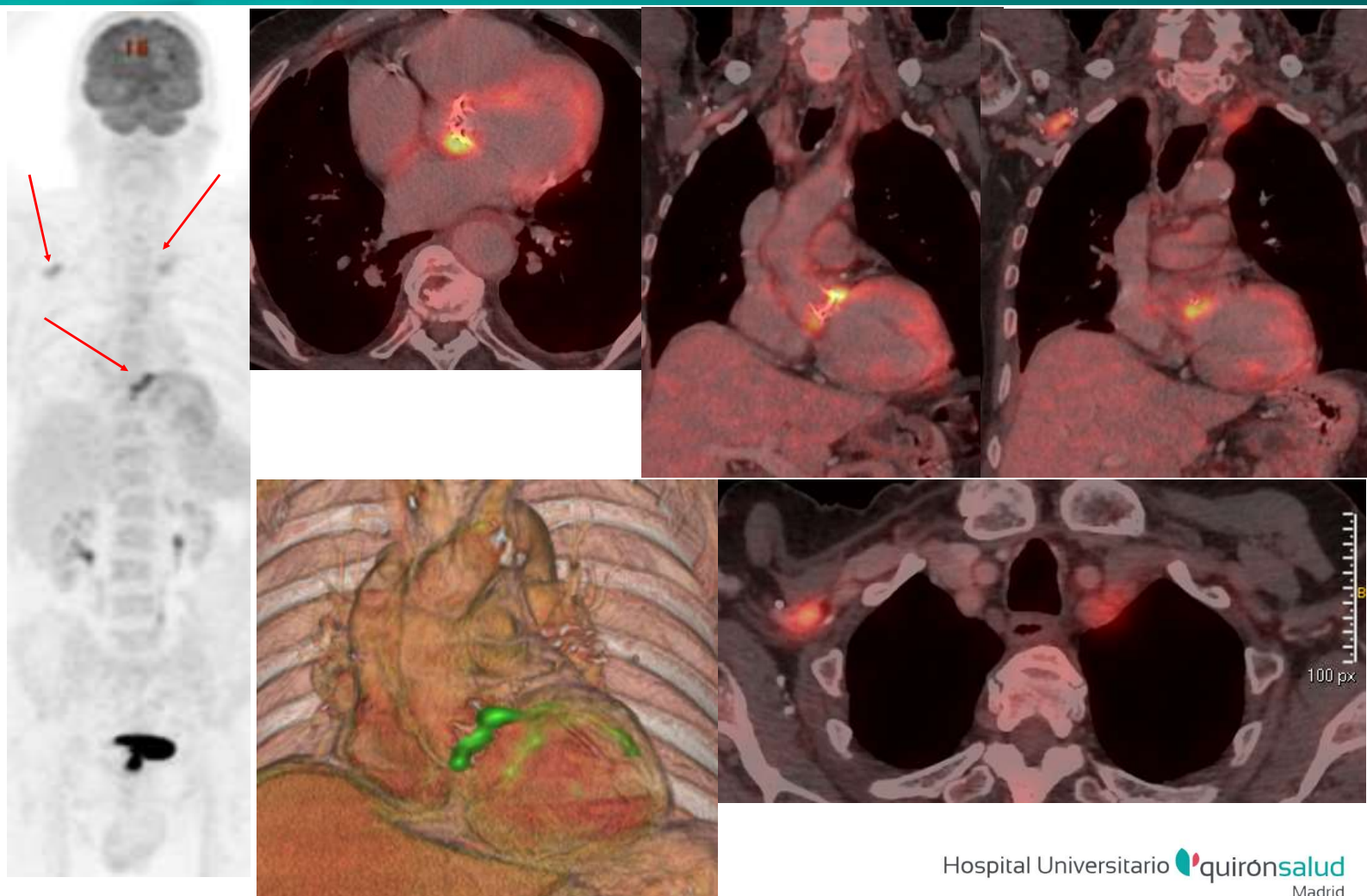
PET-CT FDG. COVID-19. PCR -



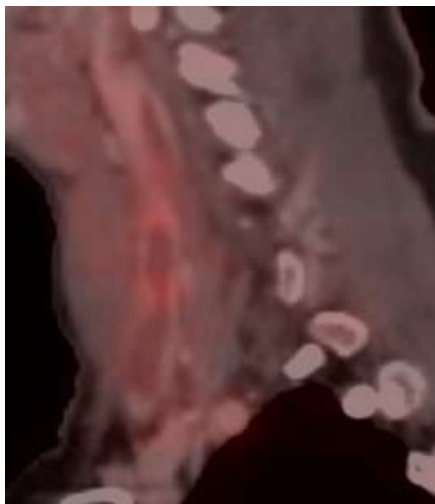
PET-CT & COVID-19. EVOLUCION +



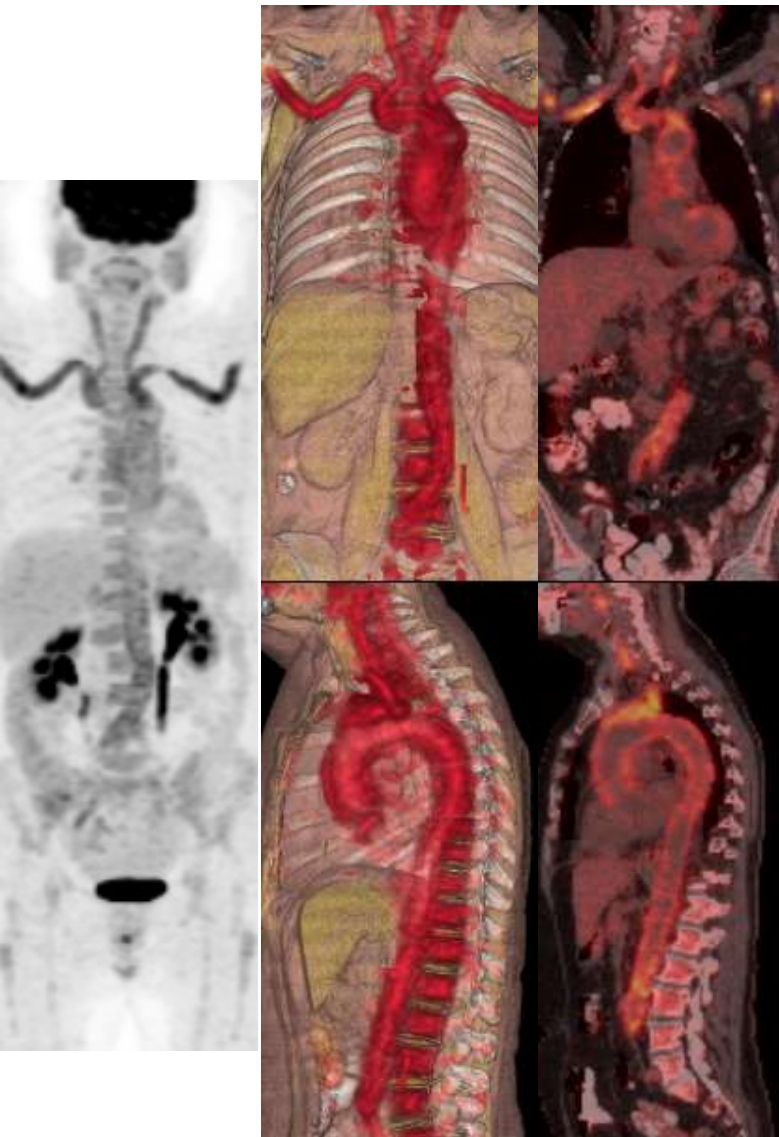
Endocarditis aórtica (*Staphylococcus epidermidis*) con trombos sépticos en ambas arterias subclavas



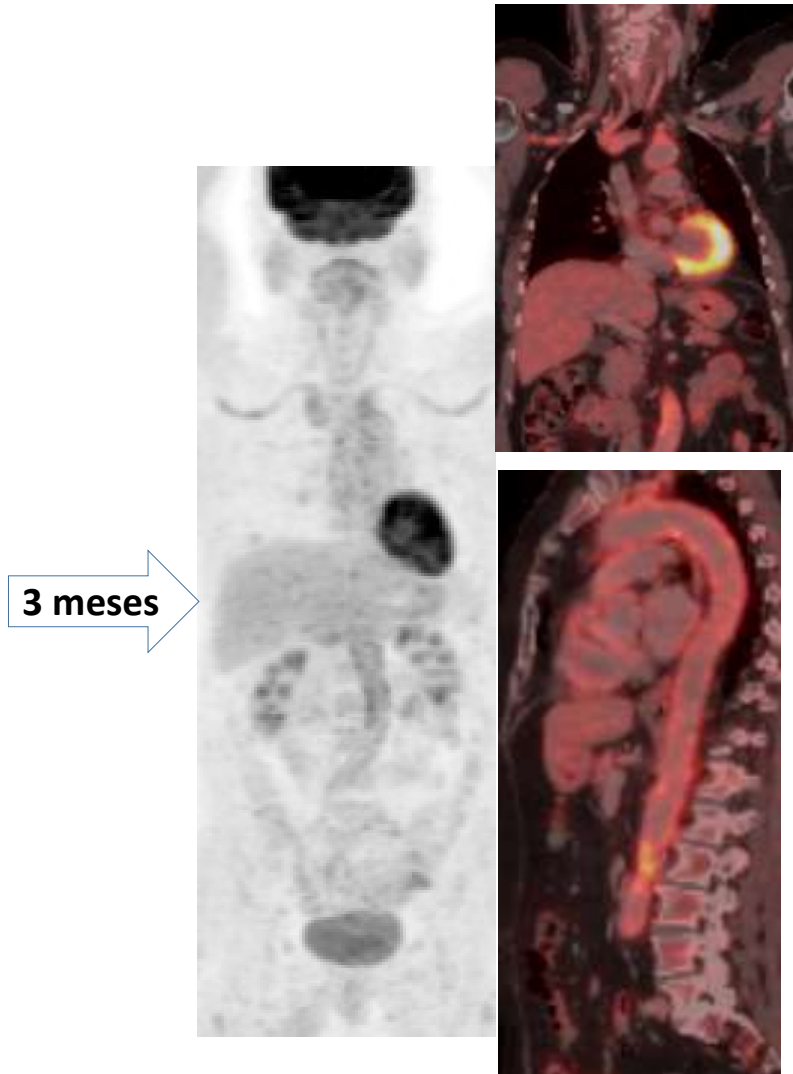
Trombosis de la vena yugular derecha con actividad inflamatoria



Arteritis de grandes vasos



Respuesta parcial tras corticoterapia



Linfadenitis granulomatosa

PET-CT

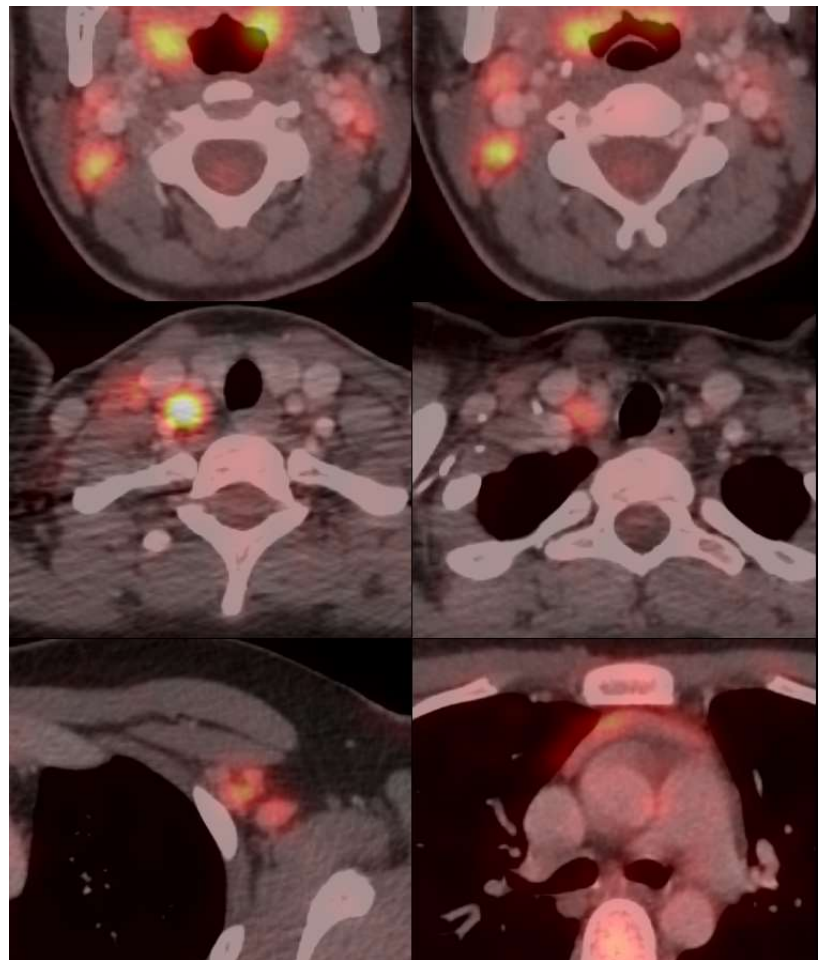
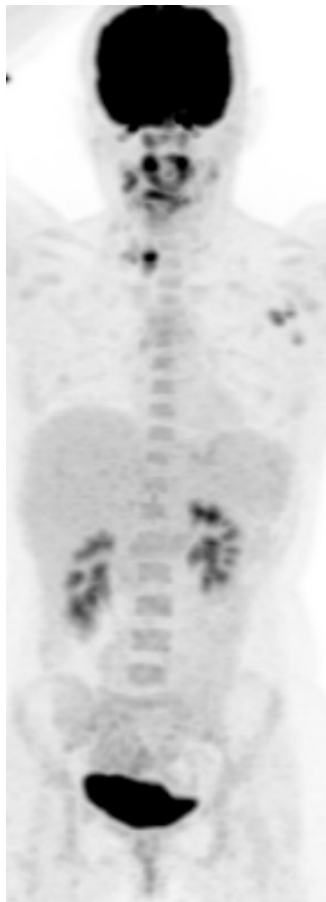
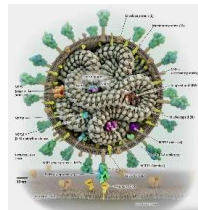


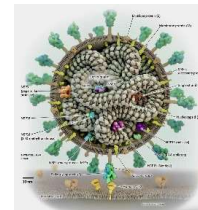
Imagen molecular PET y COVID-19



^{68}Ga -DOTATOC



^{18}F -Fluoro-Methyl-CHOLINE



^{18}F -FDG

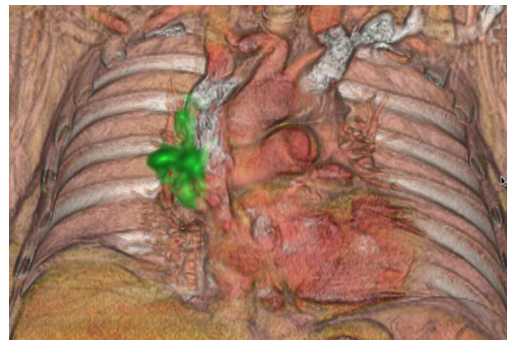
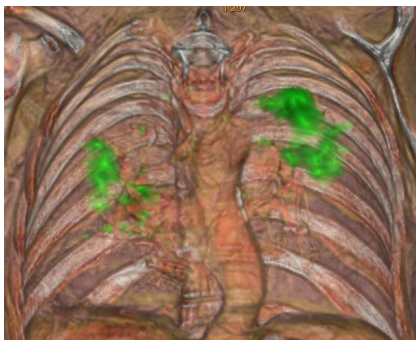
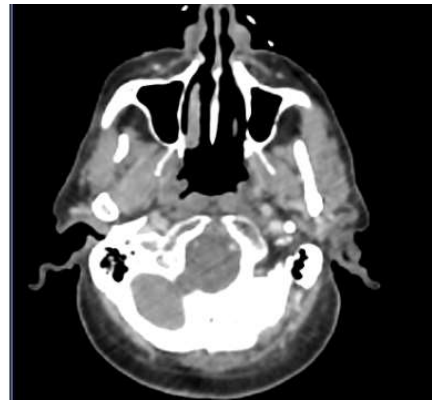
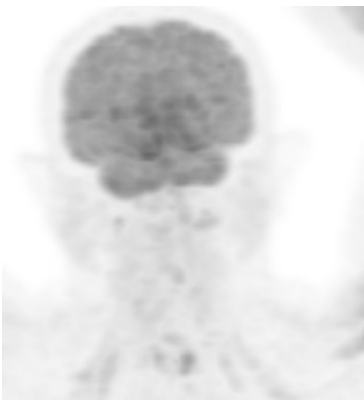


Imagen molecular. DELTA vs OMICRON

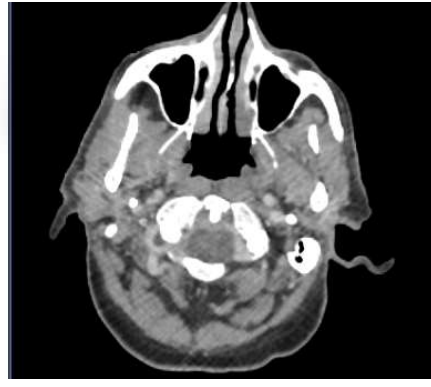
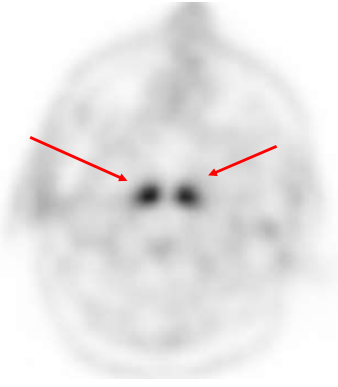
Septiembre 2021

NO afectación oro-nasofaríngea. Predominio **Variante Delta**



Enero 2022

Patrón de afectación oro-nasofaríngea. Predominio **Variante Omicron**

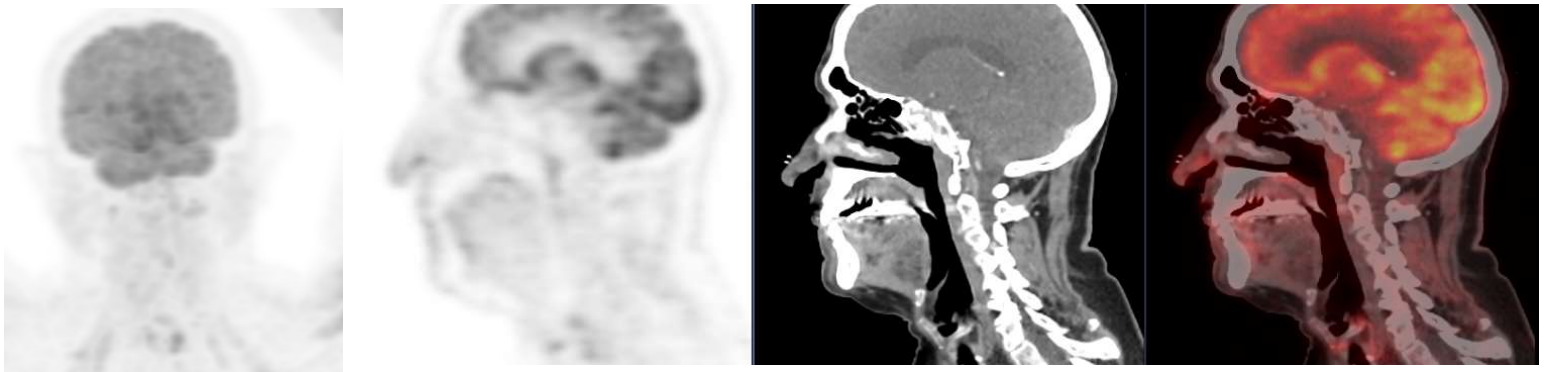


PET-CT ^{18}F -FDG

Imagen molecular. DELTA vs OMICRON

Septiembre 2021

NO afectación oro-nasofaríngea. Predominio **Variante Delta**



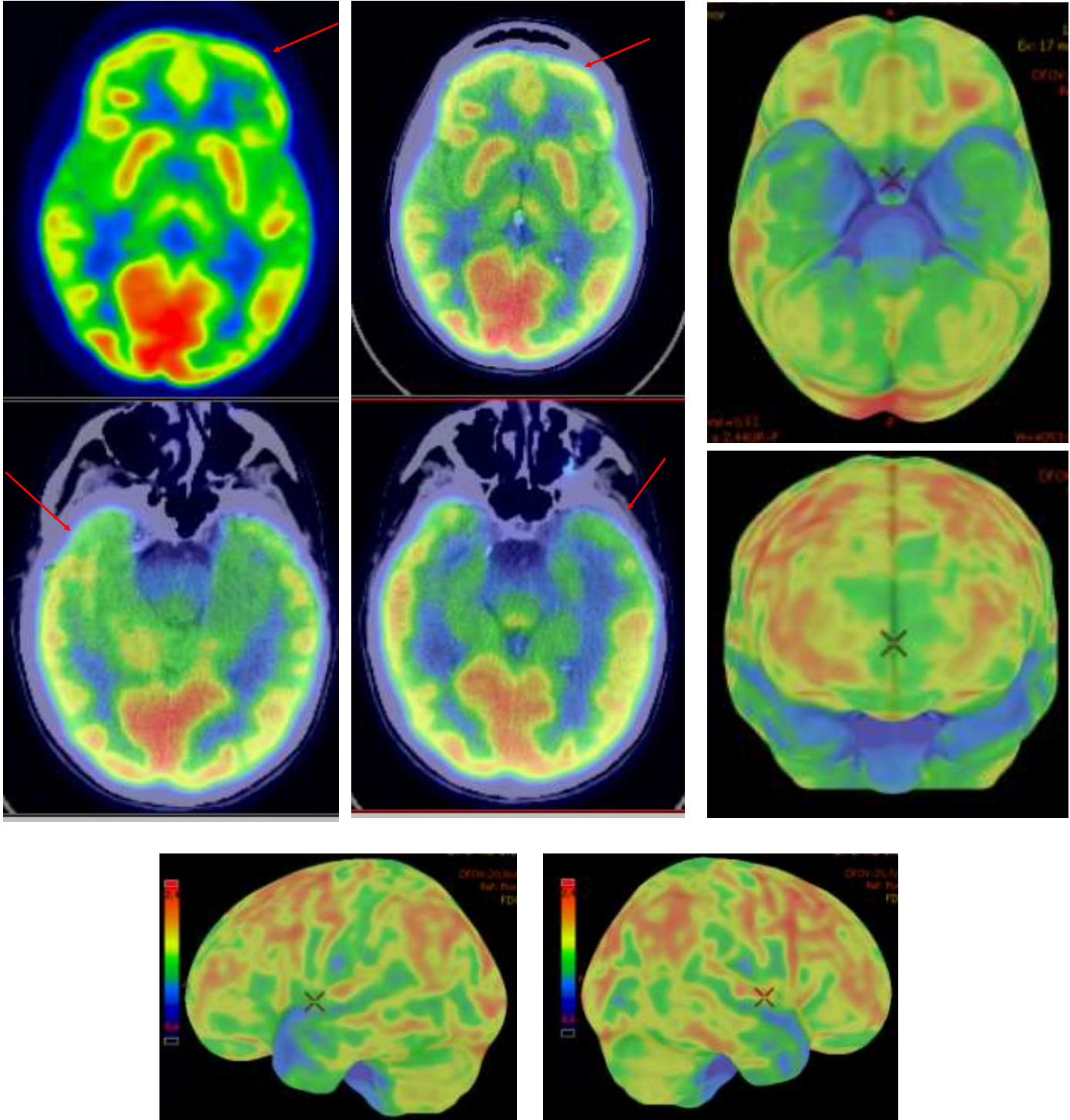
Enero 2022

Patrón de afectación oro-nasofaríngea. Predominio **Variante Omicron**



PET-CT ^{18}F -FDG

Paciente de 41 años de edad. En marzo de 2020 cuadro de SARS-CoV-2. Tras esto cuadro vertiginoso, sensación de disnea, cefalea, malestar general, imposibilidad de caminar por disnea y astenia importante. Refiere demás deterioro cognitivo. Se ha diagnosticado de COVID-19 persistente.



PET-FDG: Hipoactividad neuronal temporal bilateral de predominio izquierdo con afectación prefrontal izquierda

CONCLUSIONES

La infección por SARS-CoV-2 es un proceso sistémico que va más allá de la afectación del tracto respiratorio. Las complicaciones y secuelas de la COVID-19 son muy variadas y cada vez más numerosas, y se requiere un abordaje multidisciplinar.

En el estado post-COVID-19 el estudio con 18F-FDG-PET/TC puede ser una herramienta útil para detectar o descartar procesos concomitantes graves. Las alteraciones del metabolismo cerebral objetivadas mediante esta técnica pueden ser un marcador del proceso sistémico.

BIBLIOGRAFIA

Positron-emission tomography-computed tomography appearance of COVID-19 infection. Padmanabhan A, Neeloth N, Rijju G. Lung India. 2022 Mar-Apr;39(2):199-200

Molecular imaging findings on acute and long-term effects of COVID-19 on the brain: A systematic review. Meyer PT, Hellwig S, Blazhenets G, Hosp JA. J Nucl Med. 2022 Feb 17

Beyond the AJR: Cardiac PET/MRI for the Assessment of Myocardial Injury After COVID-19. Kravchenko D, Luetkens JA. AJR Am J Roentgenol. 2022 Feb 9

18F-FDG-PET Imaging for Post-COVID-19 Brain and Skeletal Muscle Alterations. Rudroff T, Workman CD, Ponto LLB. Viruses. 2021 Nov 15;13(11).

Long-term Neuropsychiatric Complications and 18F-FDG-PET Hypometabolism in the Brain From Prolonged Infection of COVID-19.

Yu AT, Absar NM. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2021 Dec 30.