

La inflamación y calcificación de la placa carótida en la imagen PET/TC de los receptores de somatostatina predicen el ictus y eventos cardiovasculares adversos importantes

Xiaoliang Shao , Carola Maria Bregenzer , Jiahui Wang , Yizhou Chen , Yuetao Wang , Luisa Maria Knappe , Axel Rominger , Kuangyu Shi , Federico Caobelli

European Heart Journal - Imagen Cardiovascular, jeag110, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeag110>

Publicado: 28 de abril de 2026

Resumen

Propósito

La aterosclerosis carotídea es un factor de riesgo para el ictus y los grandes eventos adversos cardiovasculares (MACE), y se caracteriza por inflamación y calcificación en diferentes fases. La evaluación simultánea de ambas características puede mejorar la estratificación del riesgo. Por ello, evaluamos si la evaluación combinada de la inflamación y calcificación de la placa carótida en $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTA-TOC}$ PET/CT predice el ictus y la MACE en una población oncológica real.

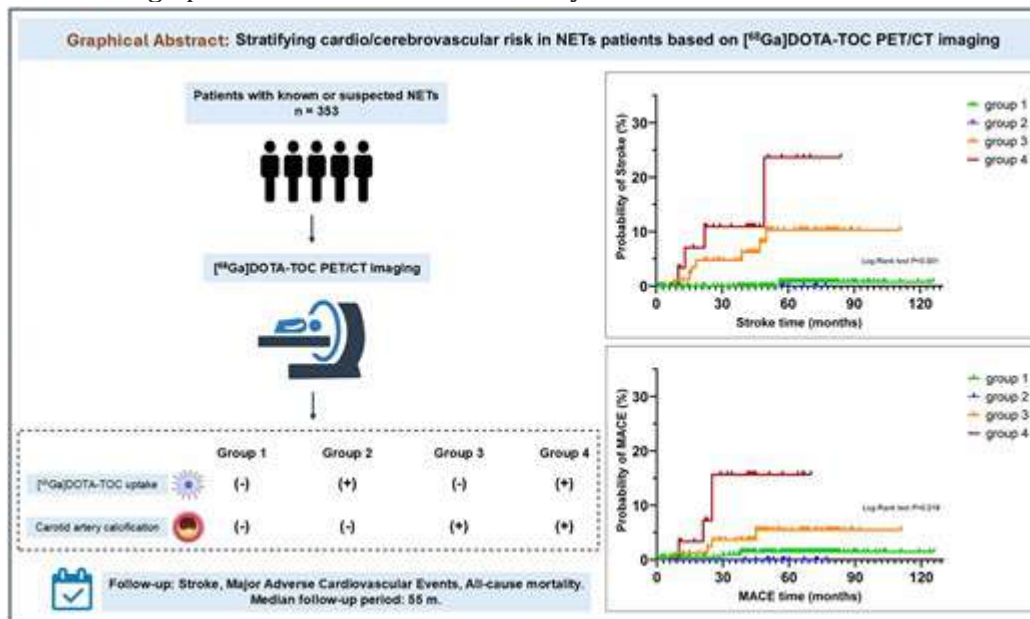
Métodos y resultados

De forma retrospectiva, incluimos a pacientes que se sometieron a $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTA-TOC}$ PET/CT para tumores neuroendocrinos sospechosos o confirmados. Las placas carótidas se evaluaron visual y semicuantitativamente en PET/TC, y *los pacientes se clasificaron en cuatro grupos según la presencia a nivel paciente de calcificación de la arteria carótida y/o captación focal de $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTA-TOC}$* . El seguimiento mediano fue de 55 meses (IQR 42–72). Se registraron ictus y ECM, definidos como infarto de miocardio, hospitalización por isquemia miocárdica, revascularización coronaria y muerte por cualquier causa. Se evaluaron un total de 353 pacientes. *La calcificación de la arteria carótida estuvo presente en 123/353 (34,8%)* pacientes, con un volumen mediano de calcificación de $77,7\text{cm}^3$ (IQR 27,9–169,8). Cuarenta y seis pacientes (13,0%) mostraron 67 focos de absorción de $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTA-TOC}$, con un SUVmax mediano de 1,68 (IQR 1,55–1,93) y una TBR mediana de 2,14 (IQR 1,65–2,79). Los pacientes con placas carótidas

calcificadas e inflamadas tuvieron las tasas más altas de ictus (15,2%) y MACE (12,1%) frente a todos los demás grupos ($P < 0,05$). En el análisis de Cox multivariable, este fenotipo combinado a nivel de paciente se mantuvo asociado de forma independiente con ictus y MACE, y se mantuvo significativo en análisis de riesgo competitivo.

Conclusión

[⁶⁸Ga] DOTA-TOC PET/CT permite la evaluación simultánea de la inflamación y calcificación de la placa carótida relacionada con macrófagos e identifica un subgrupo con un riesgo particularmente alto de ictus y MACE.



Resumen gráfico

[⁶⁸Ga]DOTA-TOC, Placas carótideas, Imagen con receptores de somatostatina, Matrículas culpables, Eventos cerebrovasculares

Antecedentes

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte a nivel mundial, representando casi un tercio de todas las muertes globales.¹ De estos, el 81,8% son causados por cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares.^{1,2} *Las placas ateroscleróticas que afectan a las arterias carótidas no solo son un factor de riesgo bien establecido para el ictus, sino también un marcador sustituto de la aterosclerosis sistémica y un predictor de eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE).*³

La aterosclerosis es una enfermedad arterial inflamatoria crónica compleja, impulsada por lípidos, cuya progresión está regulada por múltiples factores e involucra diversos procesos patológicos, como la disfunción endotelial vascular, la deposición lipídica, la inflamación y el estrés oxidativo, y la calcificación arterial.⁴ Una evaluación exhaustiva de la morfología, composición y características moleculares de la placa carotídea puede predecir la estabilidad y la progresión de la enfermedad, aportando un valor significativo en la estratificación del riesgo, la predicción del pronóstico y la toma de decisiones clínicas personalizadas. Por ello, la imagen no invasiva de la arteria carótida para la identificación temprana de características de alto riesgo de aterosclerosis proporciona información vital para evaluar el ictus y el riesgo cardiovascular general.

Entre los numerosos objetivos de imagen, la *calcificación arterial* representa una característica de las lesiones ateroscleróticas avanzadas y sirve como un indicador fiable de la carga total de placas.⁶ En el estudio PROSPECT, la carga total de placas se identificó como el predictor más fuerte de MACE,⁷ aunque en las primeras etapas de la aterosclerosis, las placas pueden no estar calcificadas. Por otro lado, la *inflamación activa* desempeña un papel clave en la vulnerabilidad de las placas vasculares y en la aparición de complicaciones, que persisten durante todo el curso de la enfermedad.⁸ Por ello, integrar información tanto sobre la calcificación como sobre la inflamación puede permitir una evaluación más precisa de la gravedad de la aterosclerosis, aumentando así aún más la estratificación del riesgo.

En este sentido, la tomografía por emisión de positrones (PET/TC) de [¹⁸F]FDG es una modalidad sensible para identificar placas inflamadas, pero carece de especificidad para identificar macrófagos activados.⁹ En contraste, la imagen de receptores de somatostatina con [⁶⁸Ga]DOTA-TOC PET/CT identifica la expresión del subtipo 2 del receptor de somatostatina (SSTR2) en macrófagos proinflamatorios, ofreciendo una señal muy específica para la inflamación de placas. Nuestra investigación previa mostró que los pacientes con calcificaciones de las arterias coronarias y la

concomitante absorción de ^{68}Ga DOTA-TOC tenían tasas significativamente mayores de ictus y mortalidad por todas las causas en comparación con aquellos sin ellos⁹ Cabe destacar que nuestro estudio anterior estuvo limitado por una muestra relativamente pequeña de pacientes ($n = 108$) y un seguimiento relativamente corto. Actualmente no está claro si la presencia de placas carótidas calcificadas y/o inflamadas identificadas por ^{68}Ga DOTA-TOC PET/CT puede aportar un valor pronóstico similar en la predicción de ictus y MACE. Por ello, el presente estudio pretendía evaluar esto en una población oncológica real con seguimiento prolongado.

Materiales y métodos

Población de pacientes

*Analizamos retrospectivamente el historial completo de pacientes con tumores neuroendocrinos (NED) conocidos o sospechosos que se sometieron a la imagen de ^{68}Ga DOTA-TOC PET/CT en el Hospital Universitario de Berna, Suiza, entre junio de 2014 y julio de 2023. De estos, excluimos a pacientes con antecedentes previos de ictus, cirugía de la arteria carótida o implantación de stent y radioterapia cervical. También se excluyeron pacientes que se sometieron a imágenes PET/TC solo cerebrales ^{68}Ga , con registros clínicos incompletos, mala calidad de imagen (artefactos metálicos significativos o ganglios linfáticos cervicales agrandados) que impidieron el análisis cuantitativo de la placa carótida o la calcificación. Si un paciente tenía múltiples imágenes de ^{68}Ga PET/TAC en DOTA-TOC, solo se consideraba la primera que se realizó. Se registraron características basales, incluyendo factores de riesgo cardiovasculares, así como datos oncológicos. El estudio se llevó a cabo conforme a la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética local (KEK-Nr. 2022-00486). El esquema del presente estudio se muestra en la *Figura 1*.*

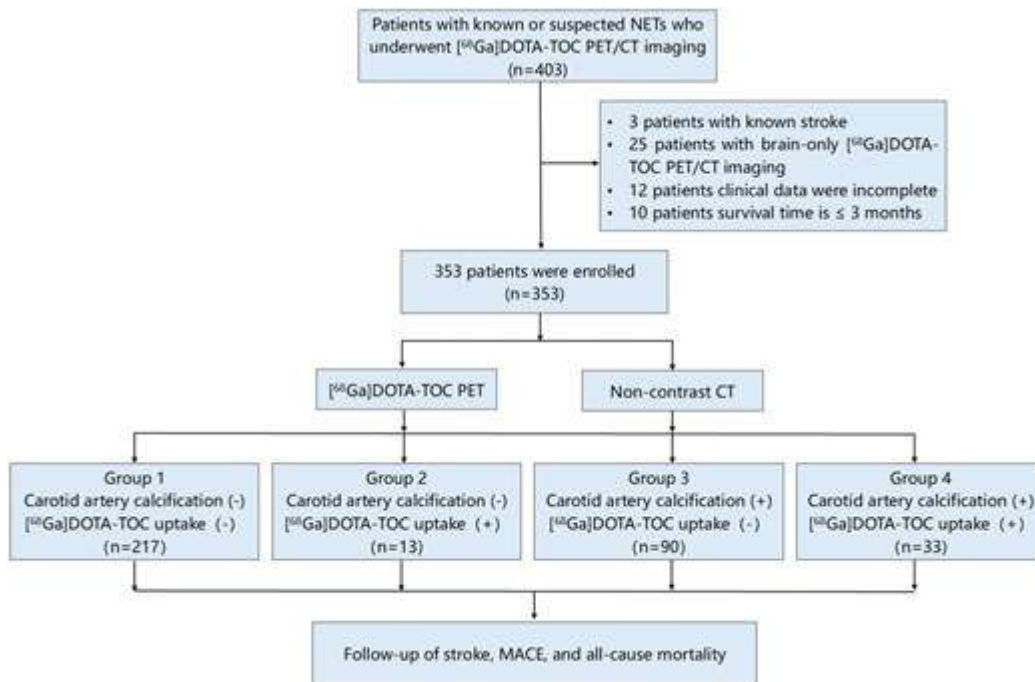


Figura 1

Diagrama de flujo del presente estudio.

Protocolo de imagen

Los pacientes sometidos a $[^{68}\text{Ga}]$ DOTA-TOC PET/CT no requirieron preparación específica. La PET se obtuvo 60 minutos después de la inyección intravenosa de $151,6 \pm 14,0$ MBq $[^{68}\text{Ga}]$ DOTA-TOC. El equipo de imagen incluía escáneres estándar de campo de visión axial (SAFOV, Biograph mCT y Biograph Vision 600, Siemens Healthineers, Knoxville, TN, EE. UU.) o escáneres de campo de visión axial largo (LAFOV, Biograph Vision Quadra Siemens Healthineers, Knoxville, TN, EE.UU.) PET/CT. Como se publicó previamente, [se adquirieron 10](#) imágenes en el escáner SAFOV en movimiento continuo de cama con una velocidad de mesa de 1,1 mm/s (de base del cráneo a fémur medio), equivalente a 2 min/posición de cama, mientras que en LAFOV se adquirieron PET en modo lista durante 10 minutos en una posición de cama única (vértice del cráneo a fémur medio). Los parámetros de escaneo y reconstrucción de las imágenes TC se realizaron tal como se publicó previamente. *Se utilizaron 10 imágenes de TAC de baja dosis* y no mejoradas con contraste para la corrección de

atenuación, identificación y evaluación de la calcificación de la arteria carótida.

Evaluación de imágenes

El registro anatómico conjunto de TC y PET fue cuidadosamente verificado antes de evaluar la captación de ^{68}Ga]DOTA-TOC en las arterias carótidas. Las imágenes fueron analizadas visualmente rebanada a porción por dos médicos experimentados en medicina nuclear que no tenían conocimientos clínicos. Las lesiones que mostraban captación focal de ^{68}Ga]DOTA-TOC visualmente por encima de la actividad de fondo circundante se evaluaron además de forma semicuantitativa y se consideraron positivas para *PET* cuando la relación objetivo-fondo (TBR) era >1 . Se dibujó manualmente una región de interés (ROI) en focos activos en las arterias carótidas para calcular los valores máximos estandarizados de captación (SUVmax). Para normalizar la actividad del charco sanguíneo, se colocaron tres ROI estándar (1 cm de diámetro) en tres cortes consecutivos de la vena cava superior, y se calcularon los SUV como el valor medio de las tres mediciones. TBR se definió como la proporción entre SUVmax en la arteria carótida y SUV media del depósito sanguíneo.^{3,11} Se realizó un análisis visual de imágenes de *TC de la arteria carótida* para evaluar la calcificación, definida como estructuras dentro de la pared arterial que demuestran una densidad superior a 130 HU.¹² El volumen de calcificación en las arterias carótidas bilaterales se cuantificó mediante la delimitación de ROI corte por corte. Para evaluar la reproducibilidad intra e interlectores, el mismo lector y un segundo lector reanalizaron las imágenes PET/TC de ^{68}Ga]DOTA-TOC en una muestra seleccionada aleatoriamente de 100 casos >4 semanas después de la evaluación inicial, y se calcularon los coeficientes de correlación intraclase (ICC) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%.

Seguimiento

Durante el periodo de seguimiento se recopilaron registros clínicos de ictus y ECA (infarto de miocardio, hospitalización por isquemia,

revascularización de las arterias coronarias, muerte por todas las causas). El tiempo hasta la aparición de MACE se registró y definió como el intervalo de tiempo entre [⁶⁸Ga]DOTA-TOC y el primer evento. La duración mediana del seguimiento fue de 55 meses (rango intercuartílico, 42–72).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS (versión 30.0; IBM, EE. UU.). Las variables continuas normalmente distribuidas se expresan como media \pm desviación estándar (SD), y los datos distribuidos no normalmente se reportan como mediana con rango intercuartílico (IQR; P25, P75). Las variables categóricas se presentan como números y porcentajes (*n*, %). Para comparaciones de grupos, las muestras independientes *t*-se aplicó para variables continuas distribuidas normalmente, y la prueba de Mann–Whitney *U* Test se utilizó para variables no normalmente distribuidas. Se realizaron comparaciones de datos categóricos utilizando la prueba del chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondía. Se examinaron las correlaciones entre dos variables continuas utilizando la *R* de Pearson. La tasa de mortalidad y la ECM se compararon utilizando modelos de riesgo proporcional de Cox para estimar razones de riesgo (HR) con IC del 95% y mediante curvas de Kaplan–Meier con la prueba Log-Rank, dividiendo a los pacientes en cuatro grupos según la presencia de placas carótidas calcificadas y/o inflamadas. Debido al número limitado de eventos, se usaron modelos Cox multivariantes parsimoniosos, y las covariables conservadas en los modelos finales diferían para stroke y MACE, como se detalla en [Datos complementarios en línea, Tablas S1 y S2](#). Teniendo en cuenta que las muertes relacionadas con tumores pueden representar un riesgo contrario de ictus y MACE, además realizamos análisis de riesgo competidores utilizando funciones de incidencia acumulada y modelos de riesgo de subdistribución fina-gris. *P* Se consideraron estadísticamente significativos valores $< 0,05$.

Resultados

Características clínicas

De los 403 pacientes inicialmente examinados, **353 cumplieron los criterios de inclusión**. De estos, el 94,3% (333/353) tenía una netografía confirmada. Las características clínicas de referencia se muestran en la *Tabla 1*.

Tabla 1

Características basales de la población estudiada ($n = 353$)

Características	Valor
Edad (años)	60,3 ± 14,5
Hombre, n (%)	190 (53.8)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25,8 ± 5,3
Factores de riesgo, n (%)	
Sobrepeso	113 (19.3)
Obesidad	68 (32.0)
Fumadores actuales	58 (16.4)
Antecedentes familiares de ECV	15 (4.2)
Hipercolesterolemia	72 (20.4)
Hipertensión	136 (38.5)
Diabetes mellitus	74 (21.0)
Enfermedad arterial periférica	3 (0.8)
Eventos cardiovasculares previos	16 (4.5)
Características tumorales, n (%)	
NETs conocidos	333 (94.3)

Características	Valor
Intestino delgado	130 (36.8)
Páncreas	69 (19.5)
Colorrectal	38 (10.8)
Lung	11 (3.1)
Otros	85 (24.1)
NETs sospechosos	20 (5.7)
Terapia PRRT	70 (19.8)

PRRT, terapia con radionúclidos de receptores peptídicos. Datos cualitativos: cifras (porcentajes); datos continuos: media \pm DS.

Relación entre la captación ^{de DOTA-TOC} en las arterias carótidas y la calcificación

Ciento veintitrés pacientes (34,8%) mostraron calcificación de la arteria carótida de cualquier grado en al menos un lado, con un volumen mediano de calcificación de 77,7 (27,9, 169,8)^{cm³}. En 46 pacientes (13,0%), se detectaron un total de 67 focos de aumento ^{de} la captación de [68 Ga]DOTA-TOC en las arterias carótidas (37 izquierdas, 30 derechas). El SUVmax mediano era de 1,68 (1,55, 1,93), mientras que la TBR mediana era de 2,14 (1,65, 2,79). El ICC intralector para el volumen de calcificación y las mediciones TBR fue de 0,97 (IC 95%: 0,95, 0,98) y 0,96 (IC 95%: 0,93, 0,97), y el ICC interlector fue de 0,95 (IC 95%: 0,94, 0,96) y 0,91 (IC 95%: 0,86, 0,94).

Considerando la calcificación y/o expresión de SSTR2, el 38,8% (26/67) de las captaciones focales ^{de DOTA-TOC} [68Ga] se correlacionaron con una calcificación detectable en TAC de dosis bajas. SUVmax [1,76 (1,47, 2,10) vs. 1,66 (1,57, 1,85), $P = 0,837$] y TBR [2,20 (1,53, 2,81) vs. 2,13 (1,71, 2,82), $P = 0,842$] no diferían entre lesiones calcificadas y no calcificadas.

Como se ilustra en la Figura 2, los pacientes con captación focal de [⁶⁸Ga]DOTA-TOC mostraron volúmenes de calcificación carotídea significativamente mayores que aquellos sin captación. Y aquellos con calcificación carotídea mostraron valores significativamente mayores de captación de DOTA-TOC (tanto SUVmax como TBR) en [⁶⁸Ga]en comparación con pacientes sin calcificación. Apoyando esta relación bidireccional, el volumen de calcificación se correlacionó moderadamente tanto con SUVmax ($r = 0,322$) como con TBR ($r = 0,310$), con $P < 0,001$ para ambos.

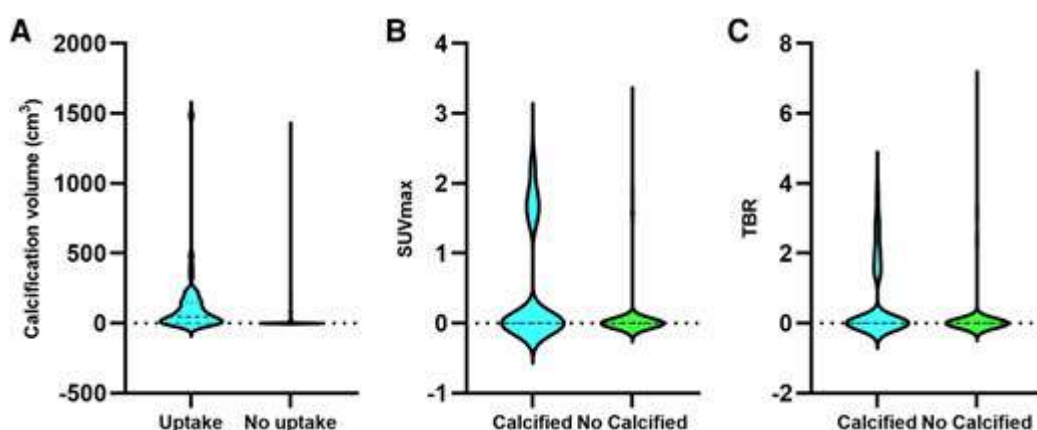


Figura 2

Correlación entre la calcificación de la arteria carótida y la captación focal de [⁶⁸Ga]DOTA-TOC. (A) El volumen de calcificación de la arteria carótida fue significativamente mayor en pacientes con captación focal de [⁶⁸Ga]DOTA-TOC que en aquellos sin ella, 47,2 (0, 149,1) cm³ frente a 0 (0, 13,4) cm³, $P < 0,001$; (B,C) [⁶⁸Ga]La captación de DOTA-TOC (SUVmax y TBR) fue significativamente mayor en pacientes con calcificación de la arteria carótida que en aquellos sin ella, (B) SUVmax: 0 (0, 1,44) frente a 0 (0, 0), $P < 0,001$, (C) TBR: 0 (0, 1,38) vs. 0 (0, 0), $P < 0,001$.

[Abrir en una nueva pestaña](#) [Descargar diapositiva](#)

Relación entre la calcificación de la arteria carótida, la absorción focal de DOTA-TOC y los factores de riesgo cardiovascular

Como se muestra en la Figura 3, el tabaquismo, la hipercolesterolemia, la hipertensión, la diabetes y eventos cardiovasculares previos se correlacionaron con una mayor tasa de calcificación de la arteria carótida [odds ratio (OR): 1,95–8,94, $P < 0,05$,

Figura 3A]. Además, una captación focal de $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTA-TOC}$ en la arteria carótida se observó con mayor frecuencia en pacientes con hábitos de tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares (ECV), hipercolesterolemia e hipertensión (OR: 2,39–4,97, $P < 0,05$, Figura 3B).

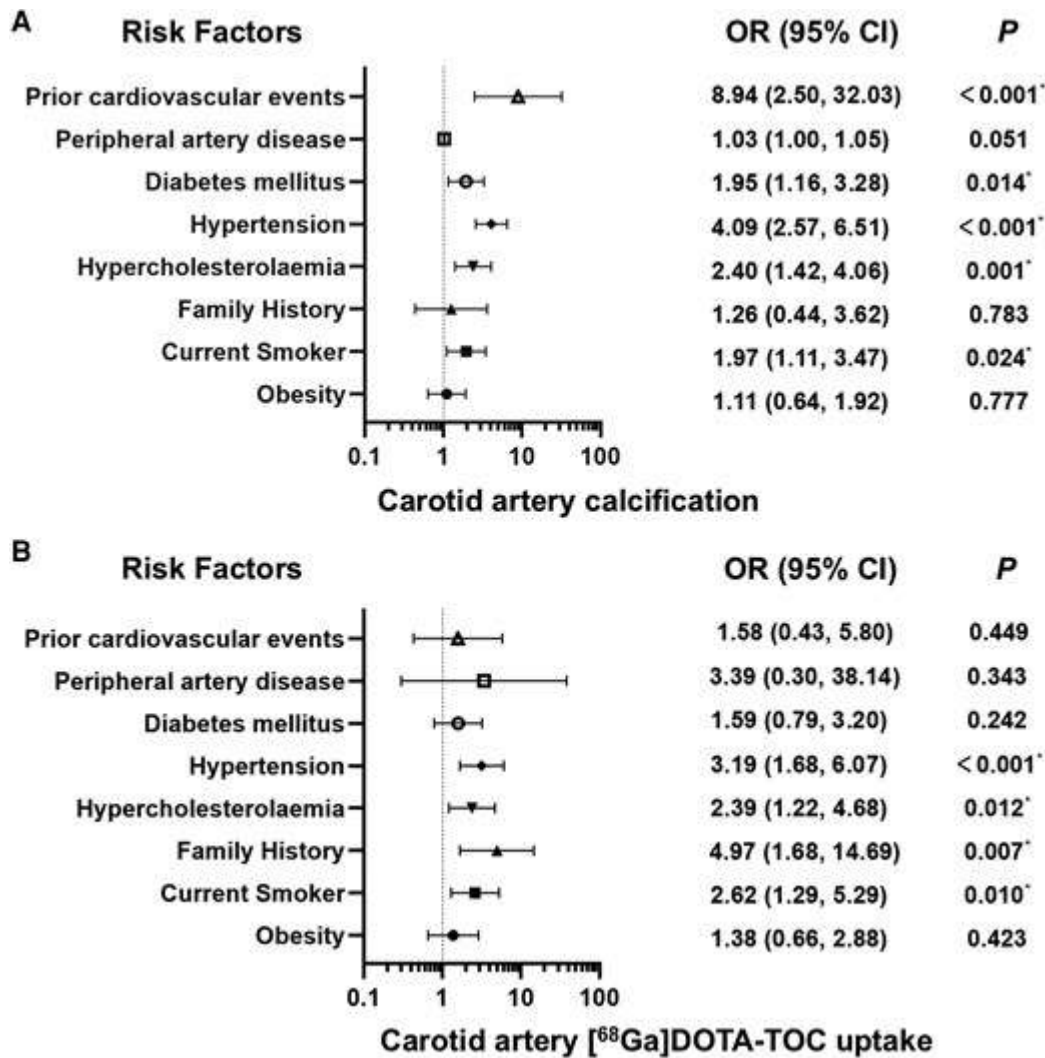


Figura 3

La relación entre factores de riesgo cardiovascular y la calcificación de la arteria carótida (A), la captación focal de $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTA-TOC}$ (B) en $[^{68}\text{Ga}]$. * indica una indicación estadísticamente significativa.

Basándose en la presencia a nivel de paciente de calcificación de la arteria carótida y la captación focal de $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTA-TOC}$, los pacientes se dividieron en cuatro grupos (Grupo 1: Calcificación(-) y $[^{68}\text{Ga}]$ absorción de $\text{DOTA-TOC}(-)$; Grupo 2: Calcificación(-) y absorción de $\text{DOTA-TOC}(+)$; Grupo 3: Calcificación(+) y captación de $\text{DOTA-TOC}[^{68}\text{Ga}]$; Grupo 4: Calcificación(+) y captación de $\text{DOTA-TOC}[^{68}\text{Ga}](+)$). Esta clasificación

refleja un fenotipo de imagen a nivel de paciente y no implica que la calcificación y la captación de trazadores estuvieran colocalizadas dentro de la misma placa. Como se muestra en *la Tabla 2*, los pacientes con tabaquismo, antecedentes familiares de ECV, hipercolesterolemia e hipertensión mostraron una mayor tasa tanto de calcificaciones como de captación focal de [⁶⁸Ga]DOTA-TOC en las arterias carótidas, consistente con placas inflamadas y calcificadas. Si hay más factores de riesgo presentes (prevalencia de ≥ 4 factores de riesgo cardiovascular), esta tendencia se vuelve aún más clara (Grupo 1-4: 5,5%, 15,4%, 17,8% y 24,2%, $P = 0,002$).

Tabla 2

Comparación de la proporción de pacientes con factores de riesgo cardiovascular entre grupos ($n = 353$)

Factores de riesgo	Grupo 1 (n = 217)	Grupo 2 (n = 13)	Grupo 3 (n = 90)	Grupo 4 (n = 33)	P
Porcentaje de obesidad (n)	17.1 (37)	46.2 (6)	22.2 (20)	15.2 (5)	0.053
Porcentaje de fumadores actuales (n)	12.4 (27)	23.1 (3)	18.9 (17)	33.3 (11)	0,018a
Antecedentes familiares de ECV % (n)	3.7 (8)	7.7 (1)	1.1 (1)	15.2 (5)	0,010a
Hipercolesterolemia % (n)	14.7 (32)	23.1 (3)	26.7 (24)	39.4 (13)	0,004a
Hipertensión % (n)	25.8 (56)	46.2 (6)	56.7 (51)	69.7 (23)	<0,001a
Diabetes mellitus % (n)	16.6 (36)	23.1 (3)	27.8 (25)	30.3 (10)	0.073
Porcentaje de enfermedad arterial periférica (n)	0 (0)	0 (0)	2.2 (2)	3.0 (1)	0.087
Porcentaje de eventos cardiovasculares previos (n)	1.4 (3)	0 (0)	11.1 (10)	9.1 (3)	<0,001a

Factores de riesgo	Grupo 1 (n = 217)	Grupo 2 (n = 13)	Grupo 3 (n = 90)	Grupo 4 (n = 33)	P
Alto riesgo (≥ 4 factores de riesgo) % (n)	5.5 (12)	15.4 (2)	17.8 (16)	24.2 (8)	<0,001 ^a

Las proporciones entre los cuatro grupos se compararon utilizando el qui-cuadrado o la prueba de Fisher, con el *valor P* indicando la diferencia global entre los cuatro grupos.

^aindica un valor P estadísticamente significativo ($P < 0,05$).

Riesgo de eventos cardiovasculares/cerebrovasculares

Durante el seguimiento, se registraron eventos cardiovasculares/cerebrovasculares no fatales en 23 pacientes (ictus: 12 pacientes, 3,4% y MACE: 11 pacientes, 3,1%), mientras que se documentaron 83 muertes por todas las causas (23,5%). La incidencia de ictus y EMAC en cada grupo fue la siguiente: Grupo 1: 0,5%, 1,4%; Grupo 2: 0%, 0%; Grupo 3: 6,7%, 4,4%; Grupo 4: 15,2%, 12,1% ($\chi^2 = 19,090$, 9,241; $P < 0,001$, 0,018, *Figura 4*). La *Figura 5* muestra el análisis de supervivencia por KM que demuestra una mayor tasa de MACE y ictus en pacientes del Grupo 4.

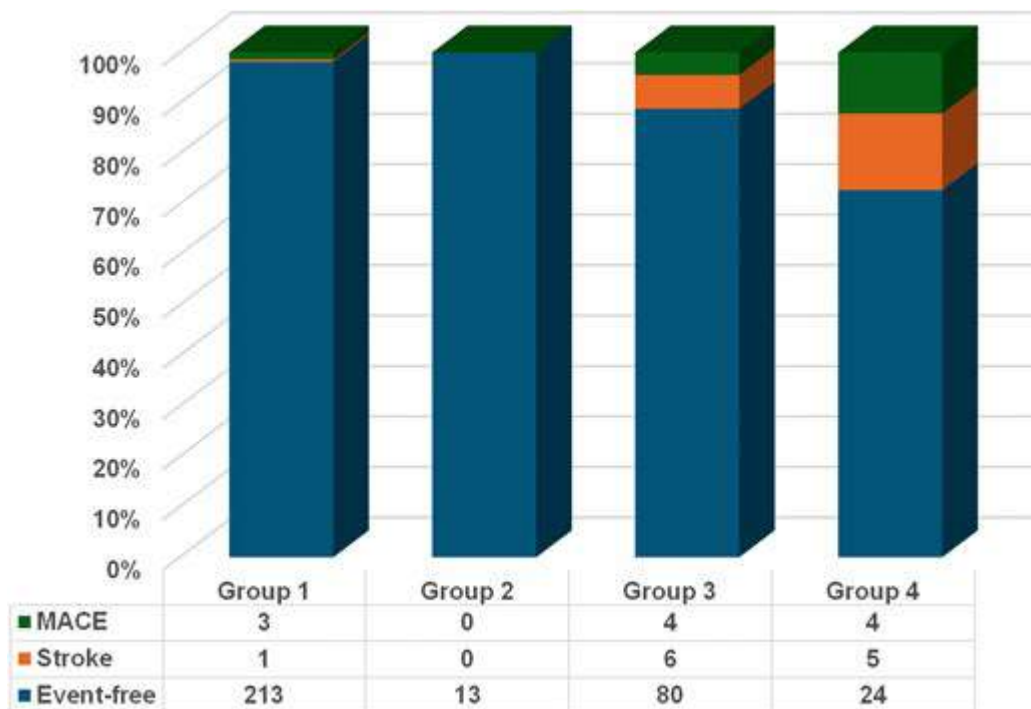


Figura 4

La incidencia de ictus y MACE en cada grupo. La incidencia de ictus en los Grupos 1-4 fue del 0,5%, 0%, 6,7% y 15,2%, respectivamente; $\chi^2 = 19,090$, $P < 0,001$. La incidencia de EMAC en los Grupos 1-4 fue del 1,4%, 0%, 4,4% y 12,1%; $\chi^2 = 9,241$, $P = 0,018$.

[Abrir en una nueva pestaña](#) [Descargar diapositiva](#)

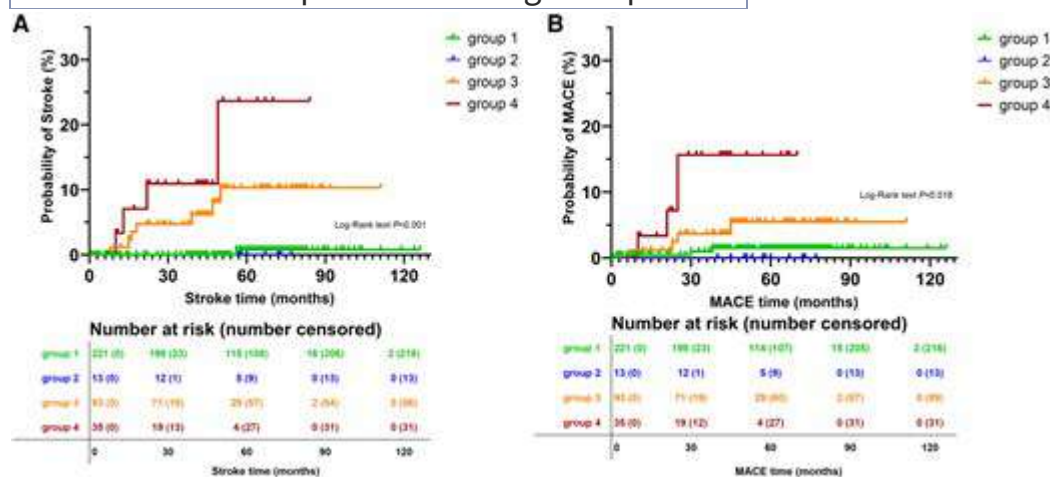


Figura 5

Kaplan-Meier estima la probabilidad de evento para el ictus (A) y MACE (B) en los cuatro grupos. La presencia tanto de calcificación de la arteria carótida como de la captación de DOTA-TOC de $[^{68}\text{Ga}]$ se asoció con un riesgo significativamente mayor de ictus y MACE en comparación con otras presentaciones. Grupo 1: calcificación de la arteria carótida (-) $[^{68}\text{Ga}]$ Captación DOTA-TOC (-), Grupo 2: captación de calcificación (-) (+), Grupo 3: captación de calcificación (+) (-), Grupo 4: captación de calcificación (+).

El análisis de regresión de Cox univariante identificó edad, antecedentes familiares de ECV, hipertensión, eventos cardiovasculares previos, enfermedad de las arterias periféricas, coexistencia de la calcificación de la arteria carótida y $[^{68}\text{La}]$ adopción de $[^{68}\text{Ga}]$ DOTA-TOC como factores de riesgo para ictus (HR = 1,08-58,31, P todas $< 0,05$), el tabaquismo y la coexistencia de la calcificación de la arteria carótida y $[^{68}\text{La}]$ adopción de $[^{68}\text{Ga}]$ DOTA-TOC fueron factores de riesgo para el MACE ($P = 0,009$ y $< 0,001$). El análisis multivariable de COX confirmó que la coexistencia de la calcificación de la arteria carótida y $[^{68}\text{La}]$ adopción de $[^{68}\text{Ga}]$ DOTA-TOC fue el factor de riesgo independiente para el ictus (HR: 29,98, IC 95%: 3,22, 279,18, $P = 0,017$) y MACE (FC: 10,47, IC 95%: 2,24,

48,90, $P= 0,003$) en pacientes con NETs (véase [Datos complementarios en línea, Tablas S1 y S2](#)). A través de los análisis de riesgo en competencia, la coexistencia de la calcificación de la arteria carótida y [^{68}La adopción de Ga]DOTA-TOC se mantuvo significativamente asociada con ambos accidentes cerebrovasculares (subdistribución HR: 93,03, IC 95%: 9,47, 913,61, $P < 0,01$) y MACE (HR subdistribución: 11,91, IC 95%: 2,42, 58,71, $P < 0,01$). En el análisis de subgrupos, el Grupo 4 tuvo una tasa significativamente mayor tanto de ictus como de MACE en comparación con el Grupo 3 ($\chi^2 = 4.058, 4.397; P = 0,044, 0,036$).

Discusión

En nuestro estudio, demostramos que la carga de calcificación dentro de las placas carótidas se correlaciona con la presencia de inflamación. Lo más importante es que el fenotipo combinado a nivel de paciente caracterizado tanto por calcificación carotídea como por la absorción focal de [^{68}Ga]DOTA-TOC se asoció de forma independiente con ictus y MACE tras ajustar por factores de riesgo clínicos, identificando un subgrupo distinto con riesgo sustancialmente elevado.

La formación y progresión de la placa aterosclerótica está impulsada por un proceso patológico multifactorial que evoluciona de forma intermitente a lo largo del tiempo.¹³ Entre los mediadores celulares clave de este proceso se encuentran los macrófagos proinflamatorios, que desempeñan un papel central en la progresión y desestabilización de la placa.¹⁴ Cuando los macrófagos activados se acumulan dentro de la placa, pueden debilitar la integridad estructural de la capa fibrosa, aumentando así el riesgo de rotura de placa.¹⁵ Dada su alta sensibilidad a la detección de inflamación, se utilizó primero la [f]fdg PET/CT para evaluar el impacto pronóstico de pacientes con placas carótidas inflamadas. En un estudio de Moon *et al.* [hicieron seguimientos de 16.1089](#) adultos asintomáticos durante 4,2 años, y 19 individuos (1,74%) desarrollaron eventos cardiocerebrovasculares. En la regresión de Cox multivariable, tanto la captación de FDG de la carótida [^{18}F] como el grosor íntimo-medio emergieron como predictores independientes de los eventos (HR 2,98 y 2,82, respectivamente). Estos

hallazgos son direccionalmente consistentes con nuestros resultados, aunque nuestro estudio evaluó imágenes de inflamación dirigidas a SSTR2 y además una evaluación integrada de calcificación de placas.

Estudios adicionales de carótidas [¹⁸F]FDG proporcionan un contexto biológico y clínico importante para la interpretación de nuestros hallazgos. En una cohorte prospectiva de 49 pacientes sometidos a endoarterectomía carotídea, Cocker *et al.*¹⁷ mostraron que la captación de FDG carotídea [¹⁸F] correlacionó con la expresión de placas CD68 y CD45 y fue más alta en placas sintomáticas que asintomáticas, especialmente en pacientes imagados dentro de los 90 días posteriores a un evento cerebrovascular. Del mismo modo, Giannotti y *otros.*¹⁸ informaron en 25 pacientes con estenosis carótida recientemente sintomática que ^{la absorción} de FDG [¹⁸F] se asoció positivamente con marcadores de vulnerabilidad a placas por resonancia magnética, incluyendo núcleo necrótico rico en lípidos, e inversamente asociada con el grosor de la capa fibrosa y el volumen de calcio. Aunque estos estudios no evaluaron directamente el ictus futuro ni el MACE, refuerzan la plausibilidad biológica de nuestras observaciones al mostrar que el aumento de la señal PET carotídea identifica placas con características inflamatorias y morfológicas de inestabilidad. En comparación con estos estudios basados en FDG, nuestros datos amplían la literatura sugiriendo que la PET/CT dirigida a SSTR2, especialmente cuando se combina con una evaluación de calcificación basada en TC, puede ayudar a identificar un subgrupo con un riesgo particularmente alto de ictus y MACE. Estudios previos también investigaron la utilidad de otras modalidades de imagen, como la angiografía CT¹⁹ o la imagen de doble trazador utilizando [¹⁸F]FDG y [¹⁸F]NaF ²⁰ en la evaluación de inflamación y calcificación en placas ateroscleróticas. Sin embargo, debe señalarse que los índices de atenuación de la grasa perivascular derivados de la angiografía por TC solo ofrecen una medida indirecta de la actividad inflamatoria, y la PET de doble trazador suele requerir un protocolo de 2 días y puede causar una mayor exposición a la radiación.

Por el contrario, la imagen SSTR2 PET/CT representa un enfoque metodológico más eficaz para esclarecer la interacción entre inflamación y calcificación, como ya han demostrado Rominger *et al.*,¹¹ Malmberg *et al.*,²¹ y Mingels *et al.* De hecho, la imagen PET/TC de SSTR2 puede evaluar la presencia de inflamación en lesiones objetivo, aprovechando la expresión de SSTR2 en macrófagos activados. Tarkin *y otros.*²² demostró que la expresión génica de SSTR2 está estrechamente asociada con macrófagos de tipo M1. En su trabajo se observaron fuertes correlaciones entre los niveles de ARNm de SSTR2/ARNm CD68 y el TBRmax [⁶⁸Ga]DOTA-TATE PET EN PLACAS CARÓTIDAS ($R = 0,89$ y $0,84$, respectivamente), lo que indica que la captación focal de carótidas en la imagen PET dirigida a SSTR2 refleja directamente la actividad inflamatoria y puede representar un factor de riesgo para eventos cardiocerebrovasculares.

En este sentido, estudios previos han explorado el papel de la imagen por PET SSTR2 en la aterosclerosis, vinculando el aumento de la captación de trazadores de placas carótidas o coronarias con factores de riesgo cardiovasculares convencionales,^{9,11,21} o en la identificación de placas vulnerables de alto riesgo,^{22,23} y en la evaluación de la gravedad de las enfermedades cardiovasculares.²⁴ Sin embargo, la evidencia sobre una asociación directa entre los hallazgos de la TEP de SSTR2 y los criterios clínicos duros como el ictus y el MACE sigue siendo limitada.²⁵

Basándonos en el hallazgo previo de nuestro grupo sobre un aumento de la incidencia de ictus en sujetos con captación de [⁶⁸Ga]DOTA-TOC en placas calcificadas de las arterias coronarias,⁹ ampliamos ahora las placas carótidas, aumentando también el tamaño de la muestra y la duración del seguimiento.

Aunque confirmamos que la captación focal de carótida [⁶⁸Ga]DOTA-TOC está asociada a múltiples factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia e antecedentes familiares, etc.), nuestros resultados sugieren que el valor pronóstico añadido de la PET reside en

identificar, entre pacientes con placas carótidas calcificadas, un subgrupo con riesgo particularmente alto de ictus y MACE.

La calcificación es una característica distintiva de la enfermedad aterosclerótica avanzada,²⁶ y la relación entre la calcificación carotídea, la vulnerabilidad de la placa y los eventos clínicos sigue siendo objeto de debate. La puntuación de calcio carotídeo ha sido identificada como un marcador independiente de estenosis carotídea y síntomas isquémicos ¹² y predice MACE y mortalidad cardiovascular tras endarterectomía carotídea.^{26,27} Yang *et al.*²⁸ reportaron fuertes asociaciones entre la calcificación carotídea (presencia, multiplicidad, tipo superficial) y la hemorragia intraplacara (OR = 3,0–3,9), una característica reconocida de placas de alto riesgo y un biomarcador para eventos cerebrovasculares isquémicos.²⁹ En un metaanálisis que abarca 89 estudios y 22.683 pacientes, Bytyçi *et al.*³⁰ demostraron que la calcificación carotídea y una mayor carga de placa calcificada son más prevalentes entre pacientes con enfermedad coronaria significativa. Sin embargo, la mera presencia de calcificación no proporciona información precisa sobre la estabilidad de la placa; más bien, características específicas de calcificación, como el tamaño, el número, la ubicación, la morfología y la composición, son más propensas a proporcionar marcadores útiles para predecir un resultado peor. [Un metaanálisis de Homssi³³ no encontró una relación significativa entre la carga/morfología del calcio carotídeo y el ictus isquémico, mientras que el estudio ANTIQUE³⁴ informó de una fuerte asociación entre grandes calcificaciones carótidas con enfermedad coronaria y fibrilación auricular.](#) Estos hallazgos inconsistentes subrayan la considerable heterogeneidad de las placas calcificadas arteriales, y la relación clara entre la calcificación carotídea y el ictus o MACE sigue siendo incierta. En nuestro estudio, incorporar la evaluación de la inflamación permitió identificar un subgrupo de pacientes con un riesgo aún mayor de resultados adversos en comparación con pacientes con placas calcificadas e inactivas (15,2% frente a 6,7%). Estos hallazgos parecen contrastar con lo que han reportado estudios basados en el análisis de placas coronarias, en los que las microcalcificaciones y las calcificaciones irregulares (pero no las

macrocalcificaciones) están más estrechamente relacionadas con placas vulnerables y eventos cardiovasculares. Las diferencias en los patrones de calcificación pueden surgir de variaciones específicas del lecho vascular en la estructura, composición celular, entorno molecular y fuerzas hemodinámicas.³⁷ El hecho de que se haya encontrado una fuerte asociación entre placas carotídeas macrocalcificadas y eventos duros sugiere que se puede usar la imagen combinada de tomografía computada a baja dosis y la imagen ^{combinada de [68 Ga] DOTA-TOC PET para la evaluación del riesgo cardio-cerebrovascular.}

Curiosamente, nuestros datos sugieren que la captación focal aislada de [⁶⁸Ga]DOTA-TOC sin calcificación concomitante no predice un mayor riesgo de ictus o MACE. Desde una perspectiva fisiopatológica, la inflamación se observa más temprano en la aterogénesis¹³ y persiste de forma inconsistente a lo largo de su progresión, mientras que la calcificación puede representar un desenlace resultante de una inflamación sostenida y excesiva.^{31,38} Los fenotipos de inflamación de la placa carótida, calcificación y combinación de inflamación-calcificación probablemente reflejan etapas distintas dentro del continuo aterosclerótico, siendo el patrón de 'captación solo focal' que sugiere una enfermedad más temprana. Esto es coherente con un estudio que incluyó angiografía coronaria por TC y tomografía de coherencia óptica en 578 pacientes con enfermedad coronaria, en el que Fujimoto *et al.*¹⁹ observó que la inflamación vascular en la aterosclerosis temprana a intermedia suele ocurrir sin calcificación concomitante. Durante la acumulación de calcificación, las placas, macrófagos y microvasos ricos en lípidos aumentan inicialmente antes de disminuir posteriormente, lo que indica que la relación inflamación-calcificación no es simplemente lineal. Estos conocimientos pueden ayudar a explicar los resultados cardiovasculares diferenciales entre los subgrupos fenotípicos de nuestro estudio y reforzar el concepto de aterosclerosis como un proceso de progresión intermitente caracterizado por ciclos de 'inflamación—curación—calcificación—inflamación recurrente'.¹³ Sin embargo, dado el tamaño muy pequeño de este subgrupo, la falta de una asociación estadísticamente significativa

también puede reflejar una potencia estadística insuficiente más que un hallazgo verdaderamente negativo. Por tanto, la significación pronóstica del fenotipo PET(+)/CT(-) debe considerarse inconclusa y no negativa. Por ello, se necesitan estudios prospectivos más amplios con tamaños de muestra adecuados para clarificar la importancia biológica de la captación aislada focal de [⁶⁸Ga]DOTA-TOC sin calcificación, así como su relación con el ictus y el MACE.

Limitaciones

Algunas limitaciones en nuestro estudio deben ser reconocidas. En primer lugar, este estudio tiene un diseño retrospectivo, y la población estudiada consistía en pacientes oncológicos con NEDs confirmadas o sospechosas, la tasa de mortalidad relacionada con NETs es relativamente alta. Aunque hemos realizado los análisis de riesgo en competencia, los mismos resultados pueden no transferirse completamente a una población general de pacientes libres de enfermedad.

En segundo lugar, la angiografía carotídea invasiva o basada en TC no se realizó de forma rutinaria para evaluar el grado de estenosis carotídea. Esto representa un posible factor de confusión que podría estar asociado a una tasa diferente de ictus y MACE. Además, dado que las placas blandas no calcificadas no se caracterizaron sistemáticamente con TAC mejorado con contraste, algunas captaciones focales de [⁶⁸Ga]DOTA-TOC sin una lesión TC correspondiente pueden ser inespecíficas. Estudios previos han informado de una asociación entre la captación de trazadores dirigidos a SSTR2 y las características de la placa coronaria no calcificada,^{11,19} por lo que no podemos excluir que parte del patrón de 'solo captación' en nuestra cohorte refleje sustrato de placa no calcificado que no fue detectable en TAC de dosis bajas, o alternativamente en captación inespecífica. Esto pudo haber contribuido a la falta de significación pronóstica observada en pacientes con captación aislada de [⁶⁸Ga]DOTA-TOC.

En tercer lugar, el número total de ictus y ECM registrados fue relativamente bajo, reflejando la tasa de incidencia de una población sin

enfermedad cerebrovascular conocida. Esto limitaba la evaluación de umbrales fiables para los parámetros de absorción de DOTA-TOC de [68 Ga] (como SUVmax o TBR) o el volumen de calcificación para predecir estos eventos. En consecuencia, no fue factible construir un modelo pronóstico robusto basado en estas características cuantitativas de la placa. Dado el número limitado de eventos stroke y MACE, los modelos de Cox multivariantes corren el riesgo de sobreajuste y deben interpretarse como exploratorios. Además, solo 26 sitios focales de captación de [68 Ga]DOTA-TOC en la arteria carótida coincidieron con la calcificación, y debido al número relativamente pequeño de eventos, no pudimos explorar la relación entre placas inflamatorias calcificadas y eventos cardiovasculares a nivel de lesión.

Finalmente, los exámenes de imagen de los sujetos inscritos se realizaron durante un periodo de tiempo considerable. Durante este periodo, la instrumentación de imagen fue mejorada. Las diferencias en la sensibilidad de detección y la resolución espacial entre las diferentes generaciones de escáneres pueden introducir variabilidad en los parámetros cuantitativos del PET.^{9,10}

Conclusiones

Las placas carótidas calcificadas representan un factor de riesgo para el inicio de eventos duros cardiocerebrovasculares. La presencia combinada a nivel de paciente de calcificación carotídea e inflamación relacionada con macrófagos tipo M1, detectada por [68Ga]DOTA-TOC PET/CT, identifica un subgrupo con un riesgo particularmente alto de eventos cardiocerebrovasculares duros. Por ello, [68Ga] DOTA-TOC PET/CT puede utilizarse eficazmente para planificar un inicio temprano de una terapia preventiva eficaz.