



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Colaboración especial

¹⁸F-FDG-PET/TC ante la infección por SARS-CoV-2 y sus secuelasB. Rodríguez-Alfonso^{a,*}, S. Ruiz Solís^b, L. Silva-Hernández^c, I. Pintos Pascual^d, S. Aguado Ibáñez^e y C. Salas Antón^f^a Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España^b Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España^c Servicio de Neurología del Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España^d Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España^e Servicio de Neumología del Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España^f Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de julio de 2021

Aceptado el 7 de julio de 2021

On-line el 12 de julio de 2021

Palabras clave:

¹⁸F-Fluorodeoxiglucosa-PET/TC

SARS-CoV-2

COVID-19 persistente

Inflamación

Vacuna

RESUMEN

Durante los últimos meses gran parte de los esfuerzos científicos se han centrado en la investigación sobre el SARS-CoV-2 y las consecuencias de su infección en humanos. Aun así, muchos aspectos siguen siendo desconocidos. Se sabe que la afectación por SARS-CoV-2 es multifactorial y que su extensión va más allá del daño pulmonar y del momento agudo, con aparición de numerosas complicaciones y secuelas. El conocimiento de la utilidad de la ¹⁸F-FDG-PET/TC en el momento agudo se ha limitado, hasta la fecha, a la detección incidental de afectación pulmonar por SARS-CoV-2. En los últimos meses han ido apareciendo trabajos que recogen los hallazgos de la ¹⁸F-FDG-PET/TC en el estado post-COVID, así como las alteraciones provocadas en la imagen metabólica tras la vacunación masiva de la población. Este trabajo pretende revisar la literatura existente sobre estas tres cuestiones y exponer de manera breve la experiencia preliminar propia.

© 2021 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

¹⁸F-FDG-PET/CT in SARS-CoV-2 infection and its sequelae

ABSTRACT

In recent months, much of the scientific efforts have focused on research on SARSCoV-2 infection and its consequences in humans. Still, many aspects remain unknown. It is known that the damage caused by SARS-CoV-2 is multifactorial and that its extension goes beyond lung inflammation and the acute phase, with the appearance of numerous complications and sequelae. To date, knowledge about the usefulness of ¹⁸F-FDG-PET/CT in the acute phase has been limited to the incidental detection of SARS-CoV-2 unsuspected pneumonia. Recent studies have been appearing collecting the findings of ¹⁸F-FDG-PET/CT in long COVID-19 or persistent COVID-19 state as well as the alterations caused after mass vaccination of the population in the metabolic studies. This work aims to review the existing literature focusing on these three issues and to briefly present our own preliminary experience.

© 2021 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

¹⁸F-FDG-PET/CT

SARS-CoV-2

Long COVID-19

Inflammation

Vaccine

Introducción

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. En el momento de la

redacción de este trabajo, el número de casos confirmados en todo el mundo asciende a 169.597.415 (España 3.663.176), con un total de 3.530.582 fallecidos (España 79.888) y una mortalidad global del 2,1%, que puede llegar al 37% entre pacientes hospitalizados^{1,2}.

La información sobre la COVID-19 ha crecido exponencialmente, como el número de casos, con casi 100.000 artículos publicados en un año, el equivalente a lo recogido sobre el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a lo largo de 14 años³. A pesar de ello, aún se desconocen muchos aspectos sobre esta esta nueva enfermedad.

Patogenia

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: brodriguez@salud.madrid.org (B. Rodríguez-Alfonso).

Es un virus ARN monocatenario encapsulado perteneciente al género β 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 neutralizantes⁶. 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 coagulación⁷. 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 vasoconstrictor⁸.

Manifestaciones clínicas

Dado que la vía aérea es la principal puerta de entrada del SARS-CoV-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^{9–11}.

El porcentaje de individuos infectados asintomáticos oscila entre un 15–45%, porcentaje que puede ser superior en niños⁵. 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^{5,12}. 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, D-dímero y enzimas cardíacas también ha demostrado relación con peor pronóstico³.

Diagnóstico

La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) de muestras respiratorias, se considera el estándar de referencia de diagnóstico, con especificidad de casi 100%, pero su sensibilidad oscila entre 60–97% por fallos en la obtención de muestras, por su realización en diferentes estadios de la enfermedad o por baja carga viral³.

La radiografía simple y la TC de tórax tienen un papel fundamental para el diagnóstico de la neumonía por SARS-CoV-2 y sus complicaciones. La radiografía puede ser normal en las fases iniciales o formas leves de la enfermedad^{4,13}. La TC es más sensible y puede demostrar alteraciones hasta en un 50–70% de los individuos asintomáticos¹³. Los hallazgos más habituales son las opacidades pulmonares en vidrio deslustrado (50–98%) o un patrón radiológico reticular (hasta en el 77% de los casos), con una distribución bilateral de predominio periférico y posterior. También pueden aparecer consolidaciones, solas o superpuestas a las opacidades en vidrio deslustrado (24,2–64%). Otros hallazgos como el patrón en empedrado, el derrame pleural o las adenopatías mediastínicas se han observado en una minoría de casos¹⁴. La frecuencia de los hallazgos depende del momento en el que se realice la exploración en el curso de la enfermedad. Las opacidades en vidrio deslustrado generalmente se desarrollan entre los días 0–4 desde del inicio de los síntomas y alcanzan su punto máximo a los 6–13 días. Según avanza la enfermedad, la frecuencia de las consolidaciones aumenta¹⁵. Un meta-análisis reciente ha demostrado que determinados hallazgos se relacionan con mayor severidad del proceso, como adenopatías hiliomediastínicas, bronquiectasias de tracción, engrosamiento septal interlobar, consolidaciones, patrón en empedrado, reticulación o derrame pleural¹⁶.

A pesar de la elevada sensibilidad de las pruebas radiológicas, la Sociedad Fleischner realizó en abril del 2020 una declaración de consenso de carácter internacional que consideraba la limitación de recursos, estableciendo que no hay indicación para pruebas de imagen en pacientes asintomáticos o con síntomas leves, a no ser que exista riesgo de empeoramiento. Tampoco se recomiendan estudios seriados en pacientes intubados estables. Sí considera indicada la realización de estudios de imagen en pacientes con clínica moderada o severa, independientemente del resultado de la PCR, o en pacientes con diagnóstico de COVID-19 y empeoramiento respiratorio. La radiografía de tórax será preferible a la TC, a no ser que exista empeoramiento respiratorio o deterioro funcional y/o hipoxemia tras la COVID-19¹⁷.

Tratamiento

Dada la complejidad de la fisiopatología de la COVID-19 y su versatilidad clínica, no existe un tratamiento estándar y la respuesta a las terapias es variable.

Frente al SARS-CoV-2 se han empleado fármacos antivirales y anticuerpos de plasma de pacientes convalecientes o inmunoglobulinas hiperinmunes. Frente a la respuesta del huésped se han empleado tratamientos antiinflamatorios, inmunomoduladores, anticoagulantes y antifibróticos¹².

Como medida de soporte, más del 75% de los pacientes hospitalizados requieren oxígeno suplementario, que puede variar desde oxigenoterapia en gafas nasales a la ventilación invasiva en los casos graves. La dexametasona se ha asociado a una reducción del riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 grave, recomendando su uso en pacientes con necesidad de oxígeno (evidencia IA), sin ningún beneficio demostrado entre los pacientes sin indicación de oxigenoterapia. El tocilizumab en combinación con la dexametasona reduce el riesgo de progresión a ventilación mecánica invasiva y la mortalidad¹⁸.

En el entorno hospitalario es frecuente asociar antibioterapia de amplio espectro para cubrir las posibles infecciones fúngicas o bacterianas.

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. Aunque no existe

aún una definición universalmente aceptada, ni se han catalogado estos síntomas como enfermedad o síndrome claro. Se ha propuesto diferenciar al menos tres momentos de la enfermedad¹⁹:

- COVID-19 agudo: síntomas y signos causados por SARS-CoV-2 que pueden extenderse hasta las cuatro semanas desde el inicio de la clínica.
- 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. Otros autores han propuesto denominar a este proceso COVID-19 subagudo para diferenciarlo del COVID-19 crónico o síndrome post-COVID-19, que sería aquel en el que los síntomas persisten o aparecen más allá de la semana 12²⁰.

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 desregulación del sistema nervioso simpático son otros de los factores propuestos^{19–21}.

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 casos²⁰. 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 previas²². 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 [DLCO]), 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^{20,21,23–25}. Esta sintomatología se ha descrito en otros coronavirus (SARS, MERS) y en la infección por virus de Epstein-Barr y chikungunya, entre otros, resolviéndose transcurridos unas semanas o meses.

Estudios capaces de poner de manifiesto este estado son fundamentales para planificar los tratamientos y cuidados de estos

pacientes y dirigir el enfoque de futuras líneas de investigación. Aún no hay evidencia sobre la eficacia de medidas farmacológicas o no farmacológicas frente a esta sintomatología persistente, pero sí se recomienda un manejo multidisciplinar^{22,26}.

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

Sistema respiratorio

Como se ha referido anteriormente, la neumonía viral activa las células inflamatorias (neutrófilos, monocitos y linfocitos *T-helper*) y la liberación local de citoquinas²⁷. Considerando la avidéz de las células inflamatorias por la glucosa, es esperable que la enfermedad pueda ser evaluada con ¹⁸F-FDG-PET/TC, técnica que ya ha demostrado utilidad en el estudio de las enfermedades infecciosas e inflamatorias, en general, y del aparato respiratorio, en particular²⁸. Estudios previos han mostrado cómo pacientes infectados por MERS mostraban marcada captación pulmonar de ¹⁸F-FDG cuando progresaban a neumonía²⁹. Asimismo, se ha documentado captación patológica de ¹⁸F-FDG en adenopatías mediastínicas y axilares de primates no humanos a los cinco días de ser infectados por MERS, coincidiendo con monocitosis en sangre periférica, sin cambios en la imagen TC ni en la temperatura corporal³⁰. Estudios realizados en camellos y conejos infectados con MERS han demostrado la presencia de virus en ausencia de signos clínicos, especulando que la infección subclínica podría ocurrir también en humanos inmunocompetentes sanos, dado que la mayoría de los pacientes que exhibían una infección grave de vías respiratorias inferiores tenían comorbilidades subyacentes³¹. También se ha revelado mediante ¹⁸F-FDG-PET/TC una activación del tejido linfóide de ganglios axilares, cervicales y mediastínicos de macacos infectados con el virus de la inmunodeficiencia aguda simio-humana, que precede a la replicación fulminante del virus³².

La ¹⁸F-FDG-PET/TC puede demostrar alteraciones radiológicas características y tempranas de la neumonía por COVID-19, a pesar de emplear una TC de baja dosis que, no obstante, también es diagnóstico³³. Numerosos trabajos han recogido la detección fortuita de alteraciones metabólicas en el parénquima pulmonar de pacientes, a menudo asintomáticos, que se realizan una ¹⁸F-FDG-PET/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%^{34–37}. (fig. 1. Caso 1). La aparición de estas alteraciones en pacientes asintomáticos podría reflejar la respuesta inmune precoz a la infección, de manera similar a la descrita en los modelos animales referidos.

Una reciente revisión sistemática documenta los hallazgos observados en 52 pacientes con neumonía por COVID-19 detectada incidentalmente tras la realización de estudio PET/TC con ¹⁸F-FDG en 48 casos, con ¹⁸F-colina en tres y con ⁶⁸Ga-PSMA en uno. Los hallazgos más frecuentes fueron opacidades en vidrio deslustrado bilaterales hipermetabólicas (75%), consolidaciones (34,6%), engrosamiento septal interlobular (7,6%). El rango de SUV_{máx} observado en estudios con ¹⁸F-FDG fue de 2,2-18 (media SUV_{máx} 4,9 ± 2,3), en los casos con ¹⁸F-colina, el SUV_{máx} osciló entre 3- 4 y, en el único caso realizado con ⁶⁸Ga-PSMA, el SUV_{máx} fue de 3,2³⁸. Se ha observado que las lesiones pulmonares con mayor captación de ¹⁸F-FDG podrían correlacionarse con una mayor velocidad de sedimentación globular y con un mayor tiempo hasta la curación, aunque son necesarios estudios de cohorte con un mayor número de pacientes para extraer conclusiones al respecto^{39,40}.

El hallazgo quizá más distintivo de los estudios ¹⁸F-FDG-PET/TC realizados en pacientes con neumonía por COVID-19 es la presencia de adenopatías mediastínicas (27%) e hiliares (19,2%) con captación patológica, hecho que es infrecuente en los estudios radiológicos publicados hasta la fecha^{16,38}. (fig. 1. Caso 2).

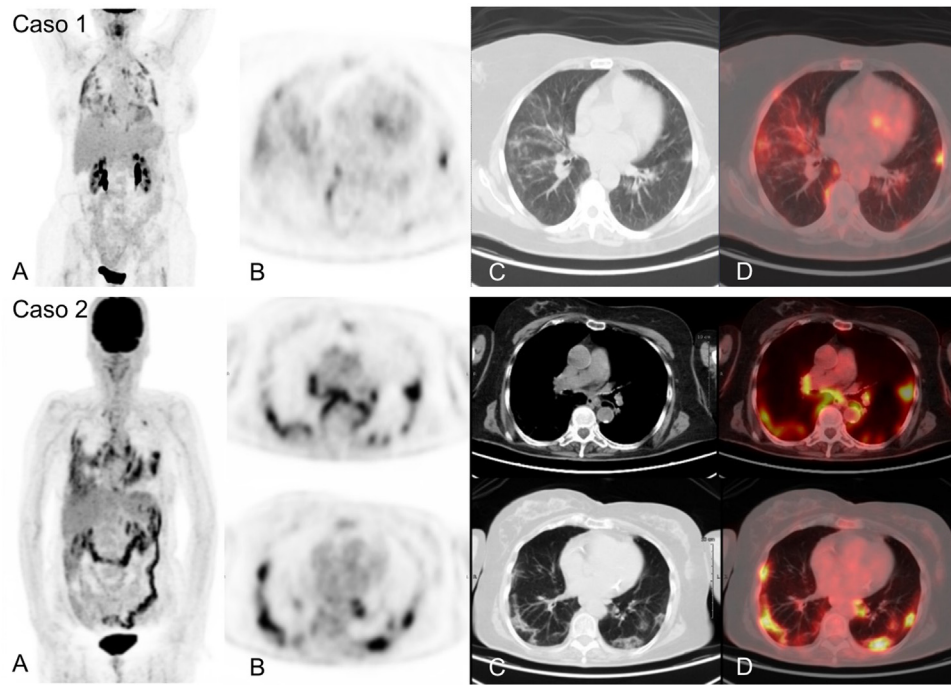


Figura 1. Infección aguda por SARS-CoV-2 detectada durante la realización de ^{18}F -FDG-PET/TC en dos pacientes asintomáticos desde el punto de vista respiratorio e infeccioso, confirmada mediante realización posterior de PCR. Caso 1. MIP (A) de paciente con linfoma B difuso de células grandes en respuesta completa metabólica que muestra múltiples captaciones pulmonares visibles también el corte axial de PET (B) y correspondientes con opacidades en vidrio deslustrado en cortes axiales de TC (C) y PET/TC (D). Caso 2. MIP (A) de paciente en seguimiento por melanoma que muestra intensas captaciones pulmonares e hiliomediastínicas correspondientes con opacidades en vidrio deslustrado bilaterales de predominio periférico y adenopatías mediastínicas e hiliares visibles en los cortes tomográficos de PET (B), TC (C) y PET/TC (D).

A pesar de la capacidad de la técnica para poner de manifiesto la enfermedad pulmonar, en general, se recomienda no emplear la ^{18}F -FDG-PET/TC como procedimiento diagnóstico de la neumonía por COVID-19, dado que parece aportar poco sobre la radiografía y la TC de tórax¹⁴. Además, aunque la ^{18}F -FDG-PET/TC refleja el proceso inflamatorio pulmonar en el supuesto pico de la fase aguda de la COVID-19, no se ha podido demostrar correlación entre el estatus inflamatorio y la evolución de los hallazgos radiológicos o la evolución clínica a corto plazo⁴¹. También hay que considerar que es una exploración que aumenta el tiempo de exposición del personal profesionalmente expuesto y de otros pacientes al virus, con respecto a la TC o la radiografía que son mucho más rápidas.

No se conoce con exactitud el periodo «normal» de resolución de las alteraciones pulmonares en pacientes que han sufrido neumonía. La cohorte más extensa de seguimiento tras el alta hospitalaria incluye 1.733 pacientes, de los cuales, 353 fueron investigados con TC, encontrándose alteraciones radiológicas persistentes en aproximadamente el 50% de los casos, consistentes, sobre todo, en opacidades en vidrio deslustrado.

La captación descrita en las lesiones pulmonares residuales de pacientes convalecientes de neumonía por COVID-19 entre la segunda y la cuarta semanas desde el establecimiento de los síntomas es de carácter leve-moderado ($\text{SUV}_{\text{máx}} 3,4 \pm 2,3$) y es aún menor a partir del primer mes ($\text{SUV}_{\text{máx}} 0,85-1,79$)^{42,43}. Desde el inicio de la pandemia hemos realizado estudios PET/TC con ^{18}F -FDG en 24 pacientes por persistencia o empeoramiento de síntomas por COVID-19 sistémicos, con un tiempo transcurrido desde la aparición de síntomas o desde el ingreso hospitalario de al menos un mes. Hemos detectado captación pulmonar de elevada-moderada intensidad en ocho de ellos, coincidente con áreas de alteración parenquimatosa en TC que consistían en infiltrados en vidrio deslustrado con distinto grado de consolidación. Seis pacientes compartían la característica común de haber recibido tratamiento inmunosupresor por patologías previas y manifestaban fiebre o febrícula persistentemente elevada. El lavado bronquialveolar rea-

lizado tras la PET/TC mostró un elevado porcentaje de macrófagos (45-81%) y variable de linfocitos (4-51%). En una paciente se demostró presencia del SARS-CoV-2 mediante PCR del broncoaspirado, a pesar de muestras nasofaríngeas reiteradamente negativas (fig. 2. Caso 1). En otros tres pacientes se realizaron técnicas de inmunohistoquímica en tejido pulmonar y dos de ellos demostraron positividad frente a la subunidad S2 de la proteína *spike* de superficie del SARS-CoV-2 (fig. 2. Caso 2). En el resto de los casos no se llegó a realizar inmunohistoquímica, dado que ocurrieron antes de disponibilidad de la técnica. Estos resultados alertan sobre la posibilidad de permanencia del virus, más allá del momento agudo en pacientes inmunosuprimidos.

Los otros dos pacientes con moderada-elevada captación pulmonar no contaban con antecedentes de inmunosupresión. Uno de los casos, solicitado por fiebre alta persistente correspondió a sobreinfección bacteriana, mostrando el estudio PET/TC una captación claramente dominante en pulmón izquierdo. El segundo caso se realizó por febrícula persistente y disnea significativa discordante con la afectación radiológica. El estudio mostró intensa captación pulmonar coincidente con opacidades nodulares de tamaño variable, así como en múltiples ganglios hiliomediastínicos no aumentados de tamaño. Se realizó una punción-aspiración con aguja fina de adenopatía subcarinal que demostró una reacción sarcoides, por lo que se inició tratamiento con corticoides a altas dosis (fig. 2 Caso 3).

Según nuestra experiencia, en el marco de la investigación del estado post-COVID-19, una captación pulmonar elevada más allá del primer mes desde el proceso agudo, y sin una causa evidente que la justifique, constituye un signo de alarma y justificaría la realización de estudios dirigidos.

Una de las secuelas pulmonares más preocupantes es la fibrosis pulmonar. Según un reciente metaanálisis, aproximadamente el 30% de los pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2 muestran cambios fibróticos que persisten los primeros 12 meses desde el alta⁴⁴. Dado el tiempo transcurrido desde que se inició

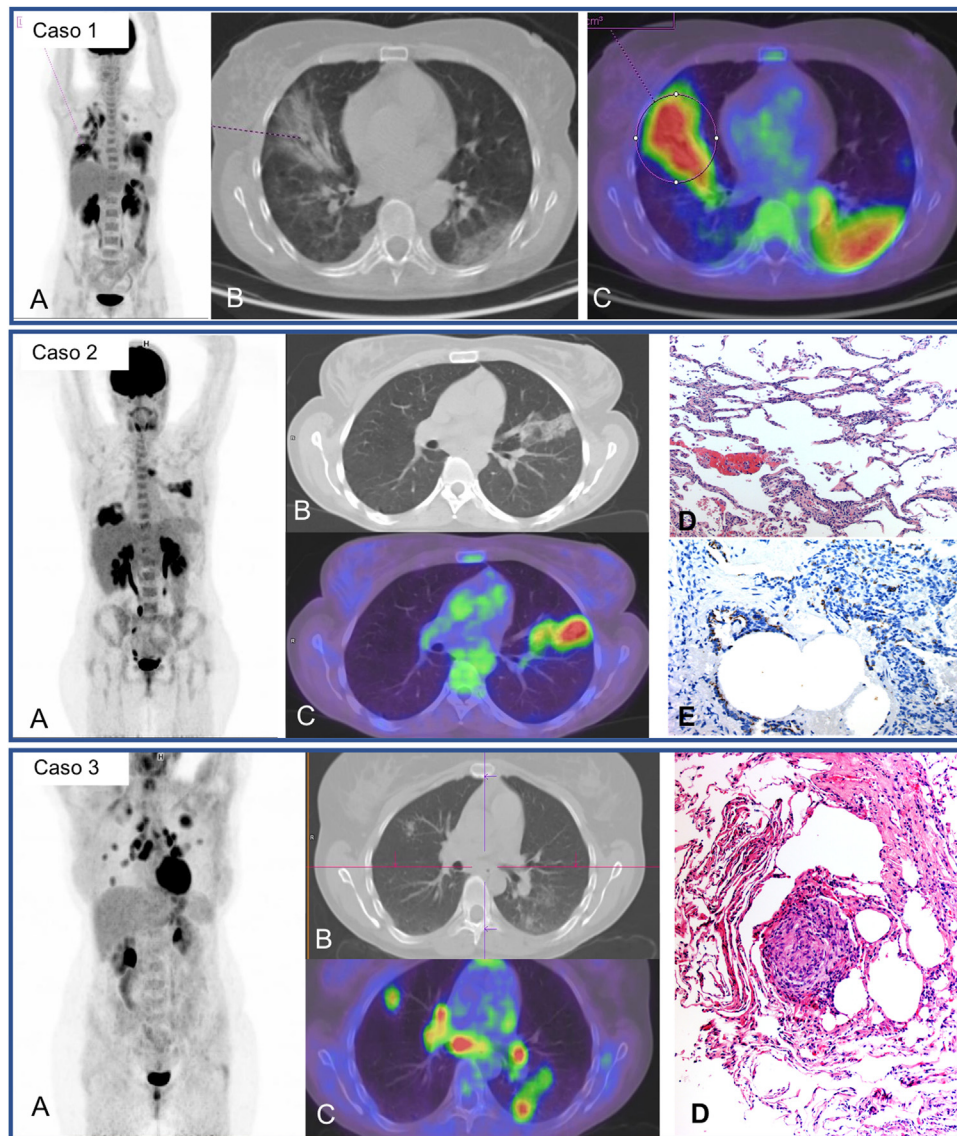


Figura 2. Caso 1. MIP (A) de paciente con fiebre de origen desconocido y síndrome de Sjögren en tratamiento con rituximab. Cuadro clínico compatible con COVID-19 (fiebre y TC con afectación parenquimatosa pulmonar bilateral) desde el 25 de marzo de 2020 con 3 PCR de exudado nasofaríngeo negativas. PET/TC un mes después que muestra intensa captación pulmonar bilateral coincidente alteraciones radiológicas visibles en los cortes axiales de TC (B) y PET/TC (C) y probable reactivación medular. Se realizó un posterior broncoaspirado que confirma, mediante PCR, la infección persistente por SARS-CoV-2. Caso 2. MIP (A) de paciente con esclerosis múltiple en tratamiento con rituximab y fiebre post-COVID de dos meses evolución. Captación patológica de elevada intensidad en ambos parénquimas pulmonares coincidiendo con áreas de opacificación en el TC y PET/TC (B, C). Se realizó posterior biopsia transbronquial con el resultado de neumonitis linfocitaria T (D) y mediante tinción inmunohistoquímica en tejido pulmonar, se evidenció la persistencia del SARS-CoV-2 (E). Caso 3. MIP (A) de paciente joven sin antecedentes de interés con disnea post-COVID de ocho meses de evolución. Muestra múltiples captaciones nodulares en ambos pulmones y captación hiliomediastínica bilateral, coincidentes con áreas de opacificación del parénquima y adenopatías no aumentadas de tamaño (B, C). El estudio histológico ganglionar obtenido por ecobroncoscopia (D) mostró inflamación granulomatosa no necrotizante de tipo sarcoide. La biopsia transbronquial posterior, demostró el mismo tipo de inflamación granulomatosa sin presencia de virus en la inmunotinción.

la pandemia, se desconoce si esta fibrosis será estable o si, como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con la que comparte vías patogénicas comunes, tendrá un carácter progresivo⁴⁵. En la FPI, estudios con ¹⁸F-FDG PET/TC han demostrado una asociación inversa significativa entre el nivel de captación pulmonar y la supervivencia, con independencia de la edad, sexo y variables fisiológicas, mantenida incluso en pacientes con buena función pulmonar. Por tanto, si se demostrara el carácter irreversible y progresivo de la fibrosis post-COVID-19, la PET/TC podría ser útil como biomarcador pronóstico y contribuir al diseño de tratamientos⁴⁶.

Sistema cardiovascular

La comorbilidad cardiovascular se ha asociado con mayor gravedad de la COVID-19, con evidencia de lesión cardíaca en un 7-28%

de los pacientes hospitalizados, que exhiben una tasa de mortalidad sustancialmente más alta^{47,48}. 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 pacientes⁴⁹, 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^{50,51}. 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 sistémica⁵¹.

En pacientes con elevación significativa de biomarcadores de daño miocárdico, las pruebas de imagen pueden ser útiles para

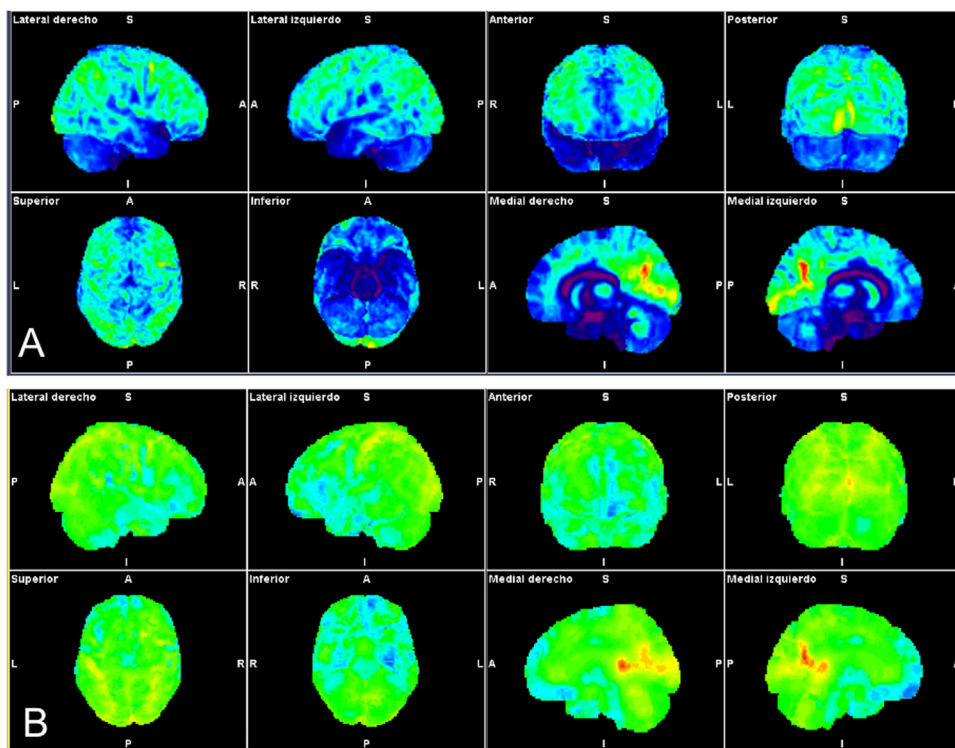


Figura 3. Paciente con perfil de autoinmunidad (antecedentes de sacroileítis, uveítis, sensibilidad al gluten). Infección por SARS-CoV-2 leve con pérdida progresiva de memoria a corto plazo, déficit atencional y astenia importante. Se muestran los mapas estadísticos de superficie cerebral obtenidos mediante análisis automatizado (*Syngo.via Neurology; Siemens*). Imágenes con normalización a cerebro entero (A) y análisis comparativo con la base de datos ajustada a la edad de la paciente (B) que muestran hipometabolismo frontal (frontorbitario, circunvolución recta y circunvolución inferior) temporal bilateral (amígdalas e hipocampos), en ambos tálamos, tronco y relativo de ambos hemisferios cerebelosos.

esclarecer el origen, si bien debe considerarse cuidadosamente la indicación en el momento agudo de la infección, dado el riesgo de exposición al virus para el personal y pacientes. En pacientes hemodinámicamente estables con enfermedad coronaria conocida y dolor torácico de origen incierto, en los que se sospeche síndrome coronario agudo sin elevación de ST son útiles los estudios SPECT o PET/TC de perfusión con estrés farmacológico, pero si existe bajo riesgo, la exploración puede diferirse hasta la resolución de la fase aguda⁵².

Los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen mayor riesgo de asociar infecciones fúngicas o bacterianas, entre ellas endocarditis, donde la ¹⁸F-FDG-PET/TC ha demostrado un impacto del 40% en el manejo del paciente⁵³. Esta indicación debe, por tanto, ser tenida en cuenta incluso en pacientes con infección activa.

La prevalencia de miocarditis asociada a la COVID-19 se desconoce. Una revisión sistemática de los estudios de autopsias publicados la establece en un 1,5% de los casos⁵⁰, aunque otros estudios refieren hasta un 7% de miocarditis fulminantes en la fase aguda de la enfermedad. Los estudios de seguimiento de pacientes hospitalizados por COVID-19 señalan la presencia de alteraciones en RM en el 75% de los casos, con diagnóstico de pericarditis en un 3% de los pacientes, miopericarditis en un 11% y miocarditis en un 26%, en muchas ocasiones de carácter asintomático⁵⁴. La detección de la inflamación persistente es importante, ya que puede conducir al desarrollo de miocardiopatía dilatada y arritmias potencialmente fatales. El realce tardío de gadolinio en RM, signo de inflamación activa en las fases agudas, pierde especificidad en fase avanzada por mayor dificultad para diferenciar inflamación activa de cicatriz o fibrosis. La realización de un ¹⁸F-FDG-PET/TC aporta información adicional al diagnóstico diferencial, con una especificidad del 97%^{49,55}, al demostrar captación en las lesiones correspondientes a inflamación. No hay aún estudios dirigidos a analizar la utilidad

de la ¹⁸F-FDG-PET/TC en miocarditis por SARS-CoV-2, pero ya ha demostrado utilidad en la valoración de disfunciones ventriculares cuando se sospechan otras miocardiopatías inflamatorias⁵⁶. Se ha documentado la detección de inflamación miocárdica y su respuesta al tratamiento corticoideo mediante ¹⁸F-FDG-PET/TC en un paciente pediátrico con síndrome inflamatorio multisistémico tras infección por SARS-CoV-2⁵⁷.

Es de esperar que el estudio COSMIC-19 (CardiOvaScular Mechanisms In Covid-19), recientemente iniciado, esclarezca la presencia y características de la lesión cardiaca asociada a la infección por SARS-CoV-2 y la utilidad de la ¹⁸F-FDG-PET/TC para su caracterización⁵⁸. De momento, y hasta tener mayor información, considerando que se describen palpitaciones y dolor torácico a los seis meses del alta en un 9 y 5% de los pacientes hospitalizados por COVID-19, respectivamente²⁴, y la citada presencia de alteraciones en RM, aun en pacientes asintomáticos, puede ser de interés aplicar un protocolo de preparación de supresión miocárdica⁵⁹ en los estudios ¹⁸F-FDG-PET/TC realizados en el contexto de estado post-COVID-19.

Se han descrito fenómenos embólicos hasta en un 5% de los pacientes tras la infección aguda. La duración del estado protrombótico es desconocida. Estudios preliminares indican menos de un 5% de fenómenos tromboembólicos tras la COVID-19 aguda. Se han identificado factores de riesgo predisponentes como la elevación del dímero D, dos veces por encima de su valor normal, una neoplasia intercurrente, índice de masa corporal mayor de 30, edad superior a 60 años, ingreso reciente en la UCI o episodio tromboembólico previo²⁰. Algunas de estas características están presentes en los pacientes remitidos a estudio PET/TC, por lo que debemos ser especialmente minuciosos en la revisión de la vascularización pulmonar, especialmente en centros que empleen un protocolo de adquisición TC con contraste intravenoso.

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 histológicos⁶⁰. 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^{61,62}. 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 infectados⁶³. 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 trombóticos⁶⁴ (fig. 3A). 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 infarto⁶⁵.

En la fase aguda de la enfermedad, la mayoría de las series clínicas describen la aparición de síntomas neurológicos, la mayoría de ellos en pacientes ingresados por la gravedad del cuadro respiratorio^{62,66}. Hasta un 57,4% de los pacientes, según las series más extensas⁶⁶, presenta síntomas neurológicos inespecíficos como cefalea, disminución del nivel de consciencia, agitación, alteraciones del olfato y/o gusto, mialgias y cuadros más específicos como infartos cerebrales, encefalitis y lesiones de sustancia blanca en pruebas de imagen⁶⁷.

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 disecutivos, 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 ageusia⁶⁸.

La encefalopatía aguda por COVID-19, encefalitis por SARS-CoV-2 o sensible a esteroides, se ha documentado con frecuencia en pacientes hospitalizados que cursan con delirio agudo y otros síntomas neuropsiquiátricos. Los estudios ¹⁸F-FDG-PET/TC realizados precozmente en estos pacientes muestran hipometabolismo prefrontal u orbitofrontal, de la ínsula y cíngulo anterior, y en hemisferios cerebelosos y caudados con menor frecuencia. En esta fase aguda puede además aparecer hipermetabolismo en vermis y estriados que se atribuye a fenómenos compensatorios, electroconvulsivos o inflamatorios^{69,70}. Los estudios PET/TC secuenciales realizados uno y seis meses después de la imagen basal muestran desaparición de las áreas hipermetabólicas y un menor hipometabolismo, en consonancia con la mejoría clínica. Esto indicaría que las alteraciones metabólicas pueden ser el sustrato neuronal de la clínica de los pacientes, que cursan, sobre todo, con síndrome frontal, alteraciones emocionales y alteración en la percepción del fallo respiratorio⁷⁰.

También se ha estudiado mediante ¹⁸F-FDG-PET/TC a dos pacientes con COVID-19 aguda y disociación cognitiva-motora o consciencia encubierta, condición que ocurre en pacientes ingresados por lesiones cerebrales graves y que parecen no responder a

órdenes, pero conservan su capacidad cognitiva, a diferencia de los trastornos reales de la consciencia. Se ha observado un hipometabolismo frontal difuso con respeto del córtex motor y premotor, pero afectando a áreas asociativas responsables de la integración de la iniciación motora y de la coordinación. Estos resultados demostrarían la utilidad de la ¹⁸F-FDG-PET/TC en los casos de pacientes con COVID-19 grave, RM normal, déficit motor aislado en la electromiografía y ausencia de respuesta, confirmando la integridad de las estructuras responsables del movimiento voluntario⁷¹.

Se ha publicado un caso de anosmia aguda con hipometabolismo leve en córtex orbitofrontal izquierdo, que podría sugerir deterioro neuronal por acción directa del SARS-CoV-2⁷². Sin embargo, un estudio más reciente sugiere que la anosmia parece más relacionada con procesos de desaferenciación y reorganización funcional por carencia del estímulo olfativo, que ocasionan cambios metabólicos sutiles en áreas corticales olfativas y asociativas, visible en ¹⁸F-FDG -PET/RM⁷³.

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)⁷⁴. Su incidencia es superior entre pacientes que requirieron hospitalización, especialmente si fue en UCI o desarrollaron encefalopatía. Esta sintomatología es muy variada. Según un registro electrónico del seguimiento de 236.379 pacientes durante los seis primeros meses desde el diagnóstico de COVID-19, las secuelas neuropsiquiátricas aparecen en un 34% de los casos, sin incluir la cefalea. 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%)⁷⁵. La posibilidad de desarrollar parkinsonismo tras la COVID-19 también está generando preocupación, considerando las secuelas de pandemias previas como la gripe de 1918. La afectación del sistema nigroestriatal tras la infección por SARS-CoV-2 se ha documentado mediante estudios de neuroimagen⁷⁶. Sin embargo, no está claro que el riesgo de parkinsonismo sea superior que tras otras infecciones del tracto respiratorio⁷⁵.

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 aguda⁷⁷. 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.

Los estudios PET/TC con ¹⁸F-FDG realizados en pacientes hospitalizados con al menos dos síntomas neurológicos en la fase subaguda de la enfermedad encuentran una disminución del metabolismo con un predominio frontoparietal que se correlaciona con la alteración del MoCA con perfil de disfunción neocortical⁷⁸.

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, que puede ponerse de manifiesto mediante PET/TC con ¹⁸F-FDG, empleando esta técnica como un biomarcador diagnóstico y de seguimiento. En este sentido, el análisis retrospectivo del metabolismo cerebral de 35 pacientes con esta sintomatología ha puesto de manifiesto, en comparación con el grupo control, un hipometabolismo que afecta fundamentalmente a giro recto/orbitario, del lóbulo temporal derecho con extensión al tálamo ipsilateral, de la protuberancia y del cerebelo. Además, estas áreas hipometabólicas se han relacionado con síntomas determinados. Pacientes con mayor número de quejas mostraron más afectación del tronco del encéfalo y del cerebelo. El mayor hipometabolismo frontal fue detectado en pacientes con dolor. Las quejas cognitivas se relacionaron con mayor afectación de los hemisferios cerebelosos⁷⁹.

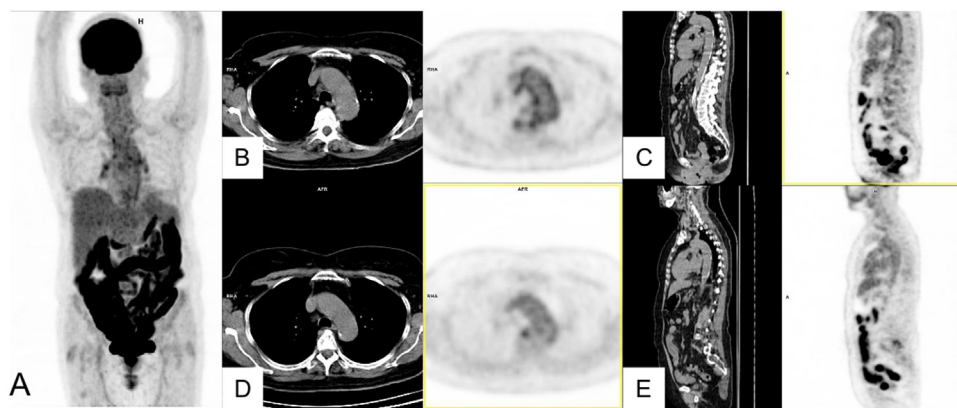


Figura 4. Paciente con malestar general y pérdida de peso y elevación de PCR tras COVID-19 leve. En seguimiento por cuadro polimialgico como presentación de entesopatía HLAB27+. MIP (A) que muestra incremento difuso de la captación intestinal que se atribuye al tratamiento con antidiabéticos orales y leve captación hilar bilateral y de la aorta torácica. Cortes axiales (B) y sagitales (C) de TC y PET que muestran incremento de la captación en pared de aorta, no visible en estudio previo realizado por el cuadro reumatológico (D, E).

Otro estudio en pacientes con sintomatología persistente más allá del mes desde la primoinfección ha encontrado relación entre la hiposmia/anosmia y un hipometabolismo característicamente del giro parahipocampal y córtex orbitofrontal bilateral, y entre la fatiga y el giro parahipocampal derecho, el tronco del encéfalo y el tálamo bilateral⁸⁰.

Según nuestra experiencia preliminar, pendiente de validación, basada en 10 pacientes con niebla mental de nueva aparición tras la COVID-19, en los que prima un déficit atencional y disejecutivo y remitidos desde la consulta específica de neuro-COVID-19, la afectación metabólica en ¹⁸F-FDG-PET/TC muestra un predominio frontal inferior, sobre todo izquierdo, del territorio temporal también con predominio izquierdo, y de ambos hemisferios cerebelosos. Coincidiendo con el estudio de Guedj et al.⁷⁹, los pacientes con más afectación funcional sistémica han mostrado mayor alteración del estudio PET/TC cerebral (fig. 3).

Los astrocitos contribuyen significativamente a la captación cerebral de ¹⁸F-FDG y se sabe que tienen una función principal en la defensa frente a las agresiones inflamatorias. Aunque el sustrato celular del hipometabolismo cerebral persistente con ¹⁸F-FDG-PET/TC aún no está definido, la persistencia de una alteración astrocitaria identificada en los estudios *post mortem* podría ser una causa principal⁸¹.

PET en el estado post-COVID-19

Aún no se han establecido las herramientas del diagnóstico del estado post-COVID-19 y posiblemente dependan de los síntomas dominantes. Considerando su fisiopatología, una técnica como la ¹⁸F-FDG-PET/TC, capaz de poner de manifiesto las áreas de inflamación y/o hipofunción, así como los focos de infección activa, evaluando de manera global el organismo, puede ofrecer ventajas en estos pacientes. Además, la sensibilidad de la técnica puede verse aumentada, ya que la afinidad de los receptores GLUT hacia la ¹⁸F-FDG aumenta en presencia de citoquinas y factores de crecimiento⁸⁰. No obstante, debemos ser cautos, ya que en la práctica diaria resultaría imposible asumir la totalidad de la demanda generada por los pacientes en estado post-COVID-19. Por ello es necesario profundizar en el conocimiento del síndrome, manteniendo una comunicación fluida con los servicios implicados para establecer un marco clínico de mayor utilidad o rendimiento diagnóstico.

A lo largo del artículo, se ha ido revisando la utilidad o aportación de la ¹⁸F-FDG-PET/TC en las complicaciones o secuelas específicas, pero hasta la fecha, solo un estudio recoge los hallazgos sistémicos

de la imagen ¹⁸F-FDG-PET/TC en pacientes con síntomas inespecíficos, más allá del primer mes, tales como disnea (69%), fatiga (62%), ageusia/anosmia (31%), dolor articular (23%) y taquicardia (15%), entre otros. Los resultados indican que en estos pacientes existe, en comparación con el grupo control, mayor captación multiorgánica, especialmente en médula ósea, vascular y en grandes articulaciones, que sugiere un estado de inflamación sistémica persistente, sin que se haya podido definir un patrón metabólico concreto.

En nuestro medio, la derivación a estudio ¹⁸F-FDG-PET/TC se está produciendo fundamentalmente por febrícula/ fiebre persistente o síndrome constitucional significativo, con o sin el resto de los síntomas descritos. El objetivo del estudio ¹⁸F-FDG-PET/TC ha sido, sobre todo, descartar la existencia procesos patológicos concomitantes.

De los 24 estudios realizados, ocho ya descritos mostraban captación pulmonar significativa (33%). En el resto no encontramos un patrón reproducible, salvo una captación difusa en glándulas salivares mayores en seis casos (25%), junto con captación muscular inespecífica en uno y tímica en otro. Cinco (21%) mostraron distribución fisiológica del radiotrazador, sin hallazgos patológicos reseñables. Probablemente el hecho de no haber detectado el incremento multiorgánico descrito por Sollini et al.⁸⁰ se debe a un mayor tiempo transcurrido entre la infección aguda y la imagen. En dos casos se detectaron adenopatías hiliomediastínicas hipermetabólicas confirmadas histológicamente como reacción sarcoide en un caso (fig. 2. Caso 3) y no investigadas en otro. Se identificó incidentalmente un carcinoma papilar de tiroides y un caso de incremento difuso de la captación que correspondió a un hipotiroidismo. Se ha publicado una prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con COVID-19 del 5,2-5,6%, pero se desconoce aún si existe en estos casos un hipotiroidismo previo o si puede ser un fenómeno secundario a la activación del proceso autoinmune por la infección⁸². Por último, un paciente mostró captación patológica difusa en la pared de la aorta torácica. En este caso, la vasculitis se sospechaba clínicamente con un estudio inicial con ¹⁸F-FDG-PET/TC sin hallazgos de interés. Tras la COVID-19 empeora la clínica, en consonancia con la demostración de captación patológica vascular (fig. 4). Se plantea la posibilidad de que la infección haya actuado como un fenómeno de activación de proceso autoinmune previo.

La principal contribución de la ¹⁸F-FDG-PET/TC en nuestros pacientes post-COVID-19 con evolución desfavorable ha sido confirmar o descartar otro proceso patológico significativo que pueda justificar la clínica.

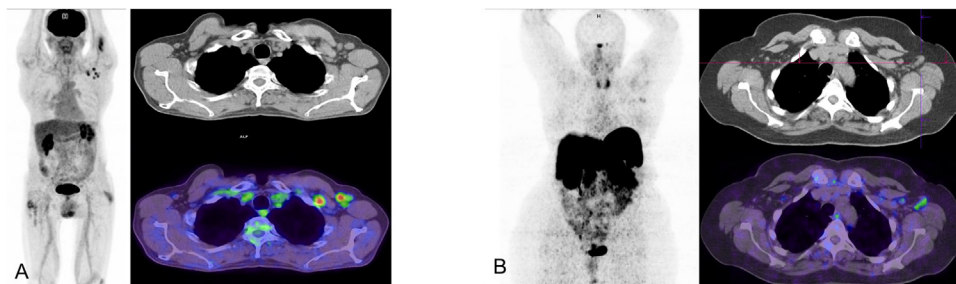


Figura 5. (A) Estudio PET/TC con ^{18}F -FDG en paciente receptor de la primera dosis de vaxzevria cinco días antes. La imagen MIP muestra captación focal en el área de inyección en brazo izquierdo y adenopatías axilares ipsilaterales que se localizan en niveles I y II en los cortes axiales de TC y PET/TC. (B) Estudio PET/TC con ^{68}Ga -edotreotide (Somakit-TOC) en paciente receptora de segunda dosis de vaxzevria 15 días antes. La imagen MIP muestra captación en axila izquierda que se corresponde con adenopatías de nivel I axilar izquierdo, visibles en los cortes axiales de TC y PET/TC.

Cambios en la imagen PET/TC inducidos por la vacunación frente al SARS-CoV-2

La vacunación de la población general se inició en diciembre del 2020 y el 28 de enero del 2021 ya se publicaba el primer caso de captación deltoidea en estudio ^{18}F -FDG-PET/TC, en relación con el punto de administración, y adenopatías axilares ipsilaterales reactivas, alertando del potencial artefacto que la inmunización masiva podría tener en la interpretación de los estudios de imagen⁸³. Posteriormente, un análisis realizado sobre 728 pacientes reveló la presencia de adenopatías hipermetabólicas en un 36,4% de los pacientes que habían recibido una sola dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech (BNT162b2) y en un 53,9% de los que habían completado la pauta. En la mayoría de los casos, los ganglios no mostraban tamaño patológico (86%) y se localizaban en el nivel I axilar ipsilateral al punto de inyección (99%), aunque también se detectaron ganglios en niveles axilares II y III e interpectores y, con menor frecuencia, supraclaviculares. A pesar de la experiencia en la lectura de estudios PET/TC, hasta en un 14,8% de los casos la interpretación de estos ganglios puede no ser concluyente⁸⁴.

Hasta la fecha se ha publicado solo un caso de respuesta inflamatoria sistémica tras la vacuna Moderna mRNA-1273, visualizada con ^{18}F -FDG-PET/TC, en el que se demuestra, además de la captación deltoidea y ganglionar axilar ipsilateral, un aumento difuso del metabolismo glicídico esplénico⁸⁵.

Se ha encontrado una relación inversamente proporcional entre la edad y la existencia de inmunocompromiso o patología hematológica y la presencia de estos ganglios. Así, entre pacientes inmunocomprometidos, el porcentaje de captación ganglionar se reduce a un 33%⁸⁶. Estos son factores sobre los que no se puede actuar, pero también se ha demostrado una relación inversa entre la intensidad de la captación ganglionar y el tiempo transcurrido desde la vacunación. Por ello, para minimizar la posibilidad de artefactos en la interpretación ganglionar, se han propuesto ventanas temporales a considerar para la planificación los estudios de imagen. Se sugiere un periodo de cinco días desde la primera dosis de la vacuna, en el que la probabilidad de captación ganglionar sería baja y, posteriormente, a partir de las dos a tres semanas desde la primera o segunda dosis, siendo preferible dejar pasar cuatro a seis semanas^{84,87}. Aun así, se ha descrito persistencia de captación ganglionar hasta en un 29% de los casos entre las siete y 10 semanas posvacunación⁸⁸. Además del factor tiempo, en aquellos pacientes oncológicos cuyos tumores muestren lateralidad (cáncer de mama, melanoma, sarcoma, tumores de cabeza y cuello y pulmón, entre otros) resulta obviamente beneficioso vacunar en el brazo contralateral al teórico territorio de drenaje del tumor. Y, por supuesto, el acceso a la información sobre la fecha y lugar de la vacuna contribuye a una mejor interpretación de los hallazgos. En caso de que persista incertidumbre, la realización de una ecografía axilar transcurridas cuatro semanas desde el estudio PET/TC puede contribuir a la caracterización ganglionar⁸⁹.

Por último, no solo los estudios PET/TC con ^{18}F -FDG muestran ganglios axilares hipermetabólicos. Hasta el 50% de los estudios con ^{68}Ga -DOTATATE resultan positivos a nivel axilar y, con mucha menor frecuencia, con ^{11}C -colina, ^{18}F o ^{68}Ga -PSMA y ^{18}F -DOPA^{86,90} (fig. 5).

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 de los pacientes tanto en el momento agudo como en el estado post-COVID-19.

El papel de la ^{18}F -FDG-PET/TC en el momento agudo se ve limitado por el riesgo de exposición al virus que supone realizar estudios prolongados en pacientes con carga viral. No obstante, en esta fase puede aportar información fundamental en el estudio de complicaciones asociadas, como la endocarditis infecciosa.

En el estado post-COVID-19 es pronto para extraer conclusiones, pero el estudio con ^{18}F -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.

Por último, en los próximos meses vamos a convivir con la respuesta inmunológica local provocada por la vacuna, por lo que será fundamental conocer los antecedentes de cada paciente en cuanto a fecha y lugar de inyección para programar e interpretar adecuadamente los estudios ^{18}F -FDG-PET/TC.

Financiación

No hay fuente de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet] [consultado 31 May 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
2. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, Kirsch C, Kuzniecky RI, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation*. 2020;17:231.
3. Afshar-Oromieh A, Prosch H, Schaefer-Prokop C, Bohn KP, Alberts I, Mingers C, et al. A comprehensive review of imaging findings in COVID-19 - status in early 2021. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:2500–24. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-021-05375-3>.
4. Fernández-Pérez GC, Oñate Miranda M, Fernández-Rodríguez P, Velasco Casares M, Corral de la Calle M, Franco López Á, et al. SARS-CoV-2: cómo es, cómo actúa y cómo se expresa en la imagen. *Radiología*. 2020;63:115–26.

5. Revzin MV, Raza S, Warshawsky R, D'agostino C, Srivastava NC, Bader AS, et al. Multisystem imaging manifestations of covid-19, part 1: Viral pathogenesis and pulmonary and vascular system complications. *Radiographics*. 2020;40:1574–99, <http://dx.doi.org/10.1148/rq.202000149>.
6. Zirui Tay M, Meng Poh C, Rénia L, MacAry PA, Ng PLF. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:363–74, <http://dx.doi.org/10.1038/nature01096>.
7. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;15:1–14, <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>.
8. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126:1456–74, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>.
9. Behzad S, Aghahazvini L, Radmard AR, Gholamrezaezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin Imaging*. 2020;66:35–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.05.013>.
10. Katal S, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A. Neuroimaging and neurologic findings in COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review in 116 patients. *J Neuroradiol*. 2021;48:43–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2020.06.007>.
11. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:667–78.
12. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC, Joost Wiersinga W. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324:782–93.
13. Landete P, Loaiza CAQ, Aldave-Orzaiz B, Muñiz SH, Maldonado A, Zamora E, et al. Clinical features and radiological manifestations of COVID-19 disease. *World J Radiol*. 2021;12:247–60.
14. Fields BKK, Demirjian NL, Dadgar H, Gholamrezaezhad A. Imaging of COVID-19: CT MRI, and PET. *Semin Nucl Med*. 2021;51:312–20, <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.11.003>.
15. Simpson S, Kay FU, Abbasa S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;2020:e52.
16. Zheng Y, Wang L, Ben S. Meta-analysis of chest CT features of patients with COVID-19 pneumonia. *J Med Virol*. 2021;93:241–9.
17. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest*. 2020;158:106–16.
18. Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19 [Internet] [cited 2021 Jun 23]. Available from: <https://covid19.seimc.org/index.php/recomendaciones-de-tratamiento/>.
19. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness beyond Acute Infection and Public Health Implications. *JAMA*. 2020;324:2251–2.
20. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27:601–15, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
21. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:497, <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9050497>.
22. Guía Clínica para la atención al paciente Long COVID/COVID Persistente [Internet] [consultado 23 Jun 2021]. Disponible en: https://www.sen.es/attachments/article/2906/GUI%CC%81A%20CLINICA_COVID%20Persistente.pdf.
23. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324:603–5.
24. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–32.
25. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Internet]*. 2021.01.27.21250617.
26. Greenhalgh T, Knight M, Court CA, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
27. Deng Y, Lei L, Chen Y, Zhang W. The potential added value of FDG PET/CT for COVID-19 pneumonia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:1634–5.
28. Capitanio S, Nordin AJ, Noraini AR, Rossetti C. PET/CT in nononcological lung diseases: Current applications and future perspectives. *Eur Respir Rev*. 2016;25:247–58.
29. Das KM, Lee EY, Langer RD, Larsson SG. Middle east respiratory syndrome coronavirus: What does a radiologist need to know? *Am J Roentgenol*. 2016;206:1193–201.
30. Chefer S, Thomasson D, Seidel J, Reba RC, Bohannon JK, Lackemeyer MG, et al. Modeling [18F]-FDG lymphoid tissue kinetics to characterize nonhuman primate immune response to Middle East respiratory syndrome-coronavirus aerosol challenge. *EJNMMI Res*. 2015;5:65.
31. Haagmans BL, van den Brand JMA, Provacia LB, Raj VS, Stittelaar KJ, Getu S, et al. Asymptomatic Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in Rabbits. *J Virol*. 2015;89:6131–5.
32. Wallace M, Pyzalski R, Horejsh D, Brown C, Djavani M, Lu Y, et al. Whole body positron emission tomography imaging of activated lymphoid tissues during acute simian-human immunodeficiency virus 89.6 PD infection in Rhesus Macaques. *Virology*. 2000;274:255–61.
33. Alberts I, Vollberg B, Sachpekidis C, Mingels C, Weidner S, Afshar-Oromieh A, et al. Incidental SARS-CoV-2-related findings in asymptomatic patients in [18F]-FDG-PET/CT—potential insights. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:2068–9.
34. Wakfie-Corieh CG, Ferrando-Castagnetto F, Blanes Garcia AM, Garcia-Esquinas MG, Ortega Candil A, Rodriguez Rey C, et al. Incidental findings suggestive of COVID-19 pneumonia in oncological patients undergoing 18F-FDG PET/CT studies: association between metabolic and structural lung changes. *J Nucl Med*. 2021 Jun 4, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.121.261915>.
35. Albano D, Bertagna F, Bertoli M, Bosio G, Lucchini S, Motta F, et al. Incidental findings suggestive of COVID-19 in asymptomatic patients undergoing nuclear medicine procedures in a high-prevalence region. *J Nucl Med*. 2020;61:632–6.
36. Mucientes Rasilla J, Jimeno Pernet R, Cardona Arboniés J. Diagnosis of COVID-19 pneumonia in asymptomatic patients after an oncological PET/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2020;39:299–302.
37. Albano D, Bertagna F, Alongi P, Baldari S, Baldoncini A, Bartolomei M, et al. Prevalence of interstitial pneumonia suggestive of COVID-19 at 18F-FDG PET/CT in oncological asymptomatic patients in a high prevalence country during pandemic period: a national multi-centric retrospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;9:1–12, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-021-05219-0>.
38. Rafee F, Keshavarz P, Katal S, Assadi M, Nejati SF, Ebrahimi Sada-bad F, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Molecular Imaging: A Systematic Review of Incidental Detection of SARS-CoV-2 Pneumonia on PET Studies. *Semin Nucl Med*. 2021;51:178–91, <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.10.002>.
39. Qin C, Liu F, Yen TC, Lan X. 18F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:1281–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-020-04734-w>.
40. Lütje S, Marinova M, Kütting D, Attenberger U, Essler M, Bundschuh RA. Nuclear medicine in SARS-CoV-2 pandemia: 18 F-FDG-PET/CT to visualize COVID-19. *Nuklearmedizin*. 2020;59:276–80.
41. Dietz M, Chironi G, Claessens YE, Farhad RL, Rouquette I, Serrano B, et al. COVID-19 pneumonia: relationship between inflammation assessed by whole-body FDG PET/CT and short-term clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:260–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-020-04968-8>.
42. Bai Y, Xu J, Chen L, Fu C, Kang Y, Zhang W, et al. Inflammatory response in lungs and extrapulmonary sites detected by [18F] fluorodeoxyglucose PET/CT in convalescing COVID-19 patients tested negative for coronavirus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:2531–42, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-020-05083-4>.
43. Sollini M, Morbelli S, Ciccarelli M, Cecconi M, Aghemo A, Morelli P, et al. Long COVID hallmarks on [18F]FDG-PET/CT: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;1–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-021-05294-3>.
44. Fabbri L, Moss S, Khan F, Chi W, Xia J, Robinson K, et al. Post-viral parenchymal lung disease of COVID-19 and viral pneumonitis: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Internet]*. 2021 March 17, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.15.21253593>.
45. John AE, Joseph C, Jenkins G, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev*. 2021;10, <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12977>.
46. Win T, Sreanot NJ, Porter JC, Ganeshan B, Maher TM, Fraioli F, et al. Pulmonary 18F-FDG uptake helps refine current risk stratification in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:806–15.
47. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:811–8.
48. Dhakal BP, Sweitzer NK, Indik JH, Acharya D, William P. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart Lung Circ*. 2020;29:973–87.
49. Sanghvi SK, Schwarzman LS, Nazir NT. Cardiac MRI and Myocardial Injury in COVID-19: Diagnosis, Risk Stratification and Prognosis. *Diagnostics*. 2021;11:130.
50. Roshdy A, Zaher S, Fayed H, Coghlan JG. COVID-19 and the Heart: A Systematic Review of Cardiac Autopsies. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:626975, <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2020.626975>.
51. Caballeros Lam M, de la Fuente Villena A, Hernández Hernández A, García de Yébenes M, Bastarrica Alemañ G. Cardiac magnetic resonance characterization of COVID-19 myocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:863–4.
52. Rudski L, Januzzi JL, Rigolin VH, Bohula EA, Blankstein R, Patel AR, et al. Multimodality Imaging in Evaluation of Cardiovascular Complications in Patients With COVID-19. *JACC*. 2020;76:1345–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.080>.
53. Duval X, Le Moing V, Tubiana S, Esposito-Farèse M, Ilic-Habens E, Leclercq F, et al. Impact of Systematic Whole-body 18F-Fluorodeoxyglucose PET/CT on the Management of Patients Suspected of Infective Endocarditis: The Prospective Multicenter TEPvENDO Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 3, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cia666>.
54. Eiros R, Barreiro-Perez M, Martín-García A, Almeida J, Villacorta E, Perez-Pons A, et al. Pericarditis and myocarditis long after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in health-care workers. *medRxiv [Internet]*. 2020 Jul 14, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.07.12.20151316>.
55. Kirkbride RR, Rawal B, Mirsadraee S, Galperin-Aizenberg M, Wechalekar K, Ridge CA, et al. Imaging of Cardiac Infections: A Comprehensive Review and

- Investigation Flowchart for Diagnostic Workup. *J Thorac Imaging*. 2020 Aug 25, <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0000000000000552>.
56. Chareonthaitawee P, Beanlands RS, Chen W, Dorbala S, Miller EJ, Murthy VL, et al. Joint SNMMI-ASNC expert consensus document on the role of 18F-FDG PET/CT in cardiac sarcoid detection and therapy monitoring. *J Nucl Cardiol*. 2017;24:1741–58.
 57. Satapathy S, Kumar R, Kavanal AJ, Subramanian Krishnaraju V, Ramachandran A, Deo P, et al. COVID-19 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Role of 18 F-FDG PET/CT to assess myocardial involvement. *J Nucl Cardiol*. 2021;1–2, <http://dx.doi.org/10.1007/s12350-021-02540-x>.
 58. Alam SR, Shah ASV, Ombati KO, Nganga E, Gitau S, Makhdomi K, et al. Cardiac Mechanisms In Covid-19: methodology of a prospective observational multimodality imaging study (COSMIC-19 study). *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21:1–6.
 59. Harisankar CNB, Mittal BR, Agrawal KL, Abrar ML, Bhattacharya A. Utility of high fat and low carbohydrate diet in suppressing myocardial FDG uptake. *J Nucl Cardiol*. 2011;18:926–36.
 60. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;92:699–702, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25915>.
 61. Steardo L, Steardo L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol*. 2020;229:77:683–90.
 62. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77:683–90.
 63. Gupta R, Garg A, Sapra H, Gurnani A, Kakkar G, Khatib KI, et al. Pathophysiological Mechanisms and Neurological Manifestations in COVID-19. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24:975–80.
 64. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38:1549e3–1549e7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.024>.
 65. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020;19:919–29.
 66. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology*. 2020;95:e1060–70, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000009937>.
 67. Kremer S, Lersy F, De Sèze J, Ferré JC, Maamar A, Carsin-Nicol B, et al. Brain MRI findings in severe COVID-19: A retrospective observational study. *Radiology*. 2020;297:E242–51, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.20202222>.
 68. Toniolo S, Di Lorenzo F, Scarioni M, Frederiksen KS, Nobili F. Is the Frontal Lobe the Primary Target of SARS-CoV-2? *J Alzheimers Dis*. 2021;81:75–81, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-210008>.
 69. Delorme C, Paccoud O, Kas A, Hesters A, Bombois S, Shambrook P, et al. COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. *Eur J Neurol*. 2020;27:2651–7.
 70. Kas A, Soret M, Pyatigorskaya N, Habert MO, Hesters A, Le Guennec L, et al. The cerebral network of COVID-19-related encephalopathy: a longitudinal voxel-based 18F-FDG-PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:2543–57, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-020-05178-y>.
 71. Vijjala S, Epiney J-B, Jöhr J, Pincherle A, Meyer MM, Du Pasquier R, et al. Case Report: Behavioral Unresponsiveness in Acute COVID-19 Patients: The Utility of the Motor Behavior Tool-Revised and 18F-FDG PET/CT. *Front Neurol*. 2021;12:659.
 72. Karimi-Galoughi M, Yousefi-Koma A, Bakhshayeshkaram M, Raad N, Haseli S. 18FDG PET/CT Scan Reveals Hypoactive Orbitofrontal Cortex in Anosmia of COVID-19. *Acad Radiol*. 2020;27:1042–3.
 73. Niesen M, Trotta N, Noel A, Coolen T, Fayad G, Leurkin-Sterk G, et al. Structural and metabolic brain abnormalities in COVID-19 patients with sudden loss of smell. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:1890–901, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-020-05154-6>.
 74. Moghimi N, Di Napoli M, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD, et al. The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21:44, <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-021-01130-1>.
 75. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano SH, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236,379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021;8:416–27, [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5).
 76. Méndez-Guerrero A, Laespada-García MI, Gómez-Grande A, Ruiz-Ortiz M, Blanco-Palmero VA, Azcarate-Diaz FJ, et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Neurology*. 2020;95:e2109–18, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000010282>.
 77. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 «long haulers». *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8:1073–85, <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.51350>.
 78. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*. 2021;144:1263–76, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awab009>.
 79. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;1–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4>.
 80. Sollini M, Morbelli S, Ciccarelli M, Ceconi M, Aghemo A, Morelli P, et al. Long COVID hallmarks on [18F]FDG-PET/CT: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;1–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-021-05294-3>.
 81. Fontana IC, Souza DG, Pellerin L, Souza DO, Zimmer ER. About the source and consequences of 18 F-FDG brain PET hypometabolism in short and long COVID-19. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Apr;4:1–2, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-021-05342-y>.
 82. Giovanella L, Ruggeri RM, Petranović Ovcariček P, Campenni A, Treglia G, Deandrei D. SARS-CoV-2-related thyroid disorders: a synopsis for nuclear medicine thyroidologists [Internet]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:1719–23, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-021-05316-0>.
 83. Eifer M, Eshet Y. Imaging of COVID-19 Vaccination at FDG PET/CT. *Radiology*. 2021;299, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020210030>.
 84. Cohen D, Krauthammer SH, Wolf I, Even-Sapir E. Hypermetabolic lymphadenopathy following administration of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine: incidence assessed by [18F]FDG PET-CT and relevance to study interpretation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:1854–63, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-021-05314-2>.
 85. Steinberg J, Thomas A, Iravani A, Steinberg J. 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT findings in a systemic inflammatory response syndrome after COVID-19 vaccine. *Lancet*. 2021;397(10279), [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00464-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00464-5).
 86. Eifer M, Tau N, Alhoubani Y, Kanana N, Domachevsky L, Shams J, et al. Covid-19 mRNA Vaccination: Age and Immune Status and its Association with Axillary Lymph Node PET/CT Uptake. *J Nucl Med*. 2021, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.121.262194>.
 87. McIntosh LJ, Bankier AA, Vijayaraghavan GR, Licho R, Rosen MP. COVID-19 Vaccination-Related Uptake on FDG PET/CT: An Emerging Dilemma and Suggestions for Management. *Am J Roentgenol*. 2021 Mar 1, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.21.25728>.
 88. Eshet Y, Tau N, Alhoubani Y, Kanana N, Domachevsky L, Eifer M. Prevalence of Increased FDG PET/CT Axillary Lymph Node Uptake Beyond 6 Weeks after mRNA COVID-19 Vaccination. *Radiology*. 2021 Apr;27, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2021210886>.
 89. Brown AH, Shah S, Groves AM, Wan S, Malhotra A. The Challenge of Staging Breast Cancer With PET/CT in the Era of COVID Vaccination. *Clin Nucl Med*. 2021 Apr 1, <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000003683>.
 90. Schroeder DG, Jang S, Johnson DR, Takahashi H, Navin PJ, Broski SM, et al. Frequency and Characteristics of Nodal and Deltoid FDG and 11C-Choline Uptake on PET Imaging Performed After COVID-19 Vaccination. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 May 19, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.21.25928>.