

**VALOR PRONOSTICO A LARGO PLAZO DE LA
TOMOGRFIA SINCRONIZADA POR EMISION DE
POSITRONES (GATED-PET) EN PACIENTES CON
MIOCARDIOPATIA ISQUEMICA**

DEPARTAMENT DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

TESIS DOCTORAL, 2006

Dirección y tutoría:

Dr. Jaume Candell Riera

Dr. Ignasi Carrió Gasset

Autora:

Marina Soler Peter

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.	8
2. FUNDAMENTOS.	14
2.1. Tomografía por emisión de positrones (PET).	15
2.1.1. Isótopos emisores de positrones.	15
2.1.2. Tomógrafo.	19
2.1.3. Adquisición y reconstrucción de imágenes.	28
2.1.4. Cuantificación de imágenes.	31
2.1.5. Control de calidad.	35
2.1.6. Sistemas de producción de positrones.	36
2.2. Aplicaciones de la PET en Cardiología.	48
2.2.1. Estudios de perfusión miocárdica.	49
2.2.2. Estudios de metabolismo miocárdico.	56
2.2.3. Evaluación de la viabilidad miocárdica.	61
2.2.4. Implicaciones pronósticas.	81
2.2.5. Gated-PET.	98
3. OBJETIVOS.	100

4. PACIENTES Y METODOLOGIA.	102
4.1. Pacientes.	103
4.2. Metodología.	105
4.2.1. Adquisición, reconstrucción y procesamiento de las imágenes.	105
4.2.2. Interpretación de las imágenes.	112
4.2.2.1. Interpretación cualitativa.	112
4.2.2.2. Interpretación cuantitativa.	113
4.2.3. Seguimiento.	115
4.2.4. Análisis estadístico.	116
5. RESULTADOS.	119
5.1. Análisis descriptivo.	120
5.1.1. Pacientes.	120
5.1.2. Cateterismo.	121
5.1.3. Gated-PET.	121
5.1.3.1. Viabilidad miocárdica.	122
5.1.3.2. Función ventricular izquierda.	123
5.2. Pronóstico.	124
5.2.1. Mortalidad global.	127
5.2.1.1. Variables clínicas.	127
5.2.1.2. Variables coronariográficas.	128
5.2.1.3. Variables de la gated-PET.	128
5.2.2. Mortalidad cardíaca.	138
5.2.2.1. Variables clínicas.	138
5.2.2.2. Variables coronariográficas.	139
5.2.2.3. Variables de la gated-PET.	139

6. DISCUSION.	150
6.1. Características de la población estudiada.	154
6.2. Características de la gated-PET.	155
6.3. Pronóstico.	156
6.3.1. Valor pronóstico de las variables clínicas y angiográficas. . .	157
6.3.2. Valor pronóstico de las variables de la gated-PET.	158
7. CONCLUSIONES.	166
8. BIBLIOGRAFIA.	168

AGRADECIMIENTOS.

Esta tesis doctoral es el resultado de un estudio realizado a caballo entre dos hospitales: el de la Universidad de Emory de Atlanta y el Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona.

Mi primer agradecimiento es para todas las personas que, de forma directa o indirecta, han colaborado en su realización y muy especialmente, a los pacientes que participaron en él. Si los resultados obtenidos pueden ayudar posteriormente a otros enfermos, será gracias a ellos.

La idea de este proyecto surgió durante mi estancia en Emory (Atlanta) junto al Dr. César Santana, exbecario del Hospital Universitari Vall d'Hebron, donde se doctoró, y ahora profesor de la Universidad de Emory. Siempre le estaré agradecida por la amistad incondicional que me brindó, por su confianza en mí y el apoyo logístico que hizo que todo fuese más fácil, siempre con alegría y buen humor.

También quiero dar las gracias al profesor Ernesto V. García, Vice Chairman for Research, por haberme dado la oportunidad de trabajar y moverme libremente por el Servicio de Radiología (Departamento de Medicina Nuclear) de la Universidad de Emory y tener su puerta siempre abierta para cualquier consulta.

Asimismo quiero agradecer la colaboración de Elizabeth Krawczynska, MD, PhD, Tracy L. Faber, PhD, Russell Folks, BS, Leslee J. Shaw, PhD, Raghuveer Halkar, MD, Naomi Alazraki, MD, Andrew Taylor, MD, Liudmila Verdes, MD, Delicia Votaw, CNMT, Margie Jones, CNMT, Michael White, CNMT y Nettie Sutton, miembros del Servicio de Radiología (Departamento de Medicina Nuclear) de la Universidad de Emory.

Quiero resaltar la amistad desinteresada y los buenos consejos que me brindó María del Carmen Santana, Carmita. Mi estancia en Emory fue mucho más llevadera junto a ella.

También me gustaría hacer una mención especial a Pep Alcaraz porque en su día me estimuló y apoyó para iniciar mi contacto y posterior aprendizaje con la Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

Al Servicio de Medicina Nuclear de la Clínica Universitaria de Navarra en Pamplona y en especial al Dr. José Angel Richter y a la Dra. María José García Velloso, les doy las gracias por haberme enseñado las bases y fundamentos de la PET.

La dirección y co-dirección de este trabajo han sido realizadas por los Dres. Jaume Candell e Ignasi Carrió, respectivamente. La capacidad profesional y científica del Dr. Candell han facilitado en gran medida el desarrollo de este estudio. Quiero darle las gracias por su apoyo y la paciencia que ha demostrado tener durante todo el tiempo que ha durado su ejecución.

Al Dr. Ignasi Carrió, de reconocido prestigio en el campo de la Medicina Nuclear, agradecerle la tutoría de esta tesis.

A Aida Ribera y al Dr. Gaietà Permanyer les quiero agradecer su ayuda en el análisis estadístico.

Quiero destacar a todo el personal que formó parte del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitari Vall d'Hebron durante mi residencia: Dr. Francesc Maria Domènech, Dr. Domingo Ortega, Dr. Josep Monné, Dr. Pere Galofré, Dr. Bernat Soriano, Dra. Gloria Encabo, Dr. Francesc Porta, Dr. Santiago Aguadé, Dra. Isabel Roca, con mención especial al Dr. Joan Castell por su colaboración en las fases iniciales de la tesis y posteriores reflexiones. A mis compañeros de residencia: Dra. Amparo García, Dra. Herminia Valenzuela, Dra. Teresa Canela, Dr. Marc Simó, Dra. María Jesús Díez y Dr. Antoni Rubió, así como también al personal de enfermería y secretaría.

Asimismo, el Dr. Guillermo Romero también merece una mención especial. Su experiencia en gated-SPECT y sus comentarios me han ayudado enormemente en la elaboración de la discusión.

A la Sra. Josefina Fernández, bibliotecaria de la Biblioteca Fundació Trenchs-Barba del Servicio de Cardiología del Hospital General Vall d'Hebron, quiero darle las gracias por su colaboración en la búsqueda bibliográfica.

Este trabajo difícilmente hubiera podido finalizarse sin las facilidades brindadas por el centro médico en el que actualmente estoy trabajando, CETIR Grup Mèdic, con mención especial al Dr. Josep Maria Costansa, su Director Médico. De este modo quiero expresarles mi agradecimiento.

También quiero agradecer la complicidad de mis compañeros del Centre PET de Esplugues de Llobregat y muy especialmente a Sergi López y Gumer Pérez, por su apoyo informático en este proyecto.

A Marta Alegre, mi amiga, por entender y compartir los momentos de duda e incertidumbre.

Quiero agradecer a mis padres el poner a mi alcance todo lo que he necesitado para elegir libremente mi futuro, como también a mi madre por su condición de abuela.

Dar las gracias de todo corazón a Clàudia y Adriana, mis hijas. Espero que sepan disculparme el tiempo robado.

Por último, agradezco el cariño, la paciencia y el apoyo incondicional que siempre me ha demostrado Cesc, mi pareja y amigo del alma.

1. INTRODUCCIÓN.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica incruenta de diagnóstico por la imagen de tipo funcional que proporciona información diagnóstica acerca de los procesos bioquímicos y fisiológicos de múltiples entidades clínicas (1-8).

En el campo de la Cardiología, la mayoría de enfermedades cardíacas se manifiestan inicialmente como cambios fisiológicos o bioquímicos, antes de la aparición de cambios estructurales. De este modo, la PET tiene un importante papel en la evaluación y el manejo de los pacientes con miocardiopatía isquémica (2,7,9-24).

Asimismo, la PET posee la habilidad de evaluar la perfusión y el metabolismo cardíaco cuantitativa y cualitativamente, lo que ha motivado su difusión como método complementario a técnicas de diagnóstico estructurales como son la resonancia magnética (RM) y la tomografía computerizada (TC), o a otras modalidades funcionales de la Medicina Nuclear como es la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) (7,25-35).

Resumen histórico.

Las primeras imágenes PET se obtuvieron en 1.951 con radioisótopos emisores de positrones de vida corta como son el ^{11}C , el ^{13}N y el ^{18}F (36), pero no fue hasta finales de la década de los 60 que Kuhl y Edwards, de la Universidad de Pennsylvania, realizaron los primeros estudios con trazadores PET utilizando aparatos de SPECT (37,38). A principios de los 70, investigadores de la Universidad de Washington desarrollaron la PET con imágenes obtenidas de diferentes cortes tomográficos, lo que constituyó el inicio de la época moderna de la PET, caracterizada por su aplicabilidad a la investigación básica y a la práctica clínica (1,39,40).

En los últimos años ha habido un gran avance en el equipamiento utilizado en la PET, lo que ha permitido trabajar con resoluciones intrínsecas aproximadas de 4 mm, con un campo axial de visión de 15 cm. Las nuevas tecnologías, junto al desarrollo de la informática, han permitido mejorar notablemente la manera de reconstruir, presentar y cuantificar las imágenes de la PET

(29,30,41). Asimismo, ha habido un gran avance en la producción de los radionúclidos de la PET. El rango de energía de los ciclotrones médicos modernos permite la producción de la mayoría de los emisores de positrones como son el ^{13}N , el ^{18}F , el ^{15}O y el ^{11}C , con facilidad y reproducibilidad (41,42).

La producción de radiofármacos como la fluorodeoxiglucosa (FDG) o el amonio marcado con ^{13}N se ha simplificado enormemente a través de la utilización de aparatos automatizados, los cuales pueden mantenerse sin grandes complicaciones operacionales, facilitando así la difusión de la PET en instalaciones clínicas de pequeño tamaño (28,29,41,43). Asimismo, en los últimos años, diferentes compañías se han dedicado a la distribución de la FDG, lo que ha permitido el acceso de estos radiofármacos a aquellos centros que no disponen de un ciclotrón.

Lugar actual de la PET cardíaca.

El campo actual de acción de la PET en Cardiología está centrado básicamente en los estudios de:

- Investigación básica, en los que se necesita una alta precisión en las mediciones, con cuantificaciones absolutas o relativas de alta eficiencia.
- En la práctica clínica, en los pacientes cardiológicos en los que la SPECT no puede obtener una alta eficacia diagnóstica debido a sus limitaciones técnicas, o cuando se precisa de información sobre procesos metabólicos del músculo cardíaco (7,30,43-47).

Una de las principales ventajas de la PET sobre las imágenes convencionales de Medicina Nuclear es su mejor calidad de imagen, lo que permite cuantificar de forma absoluta la perfusión miocárdica, cuantificar la reserva coronaria y obtener una cuantificación relativa de la perfusión miocárdica (15,29,48-50). Asimismo, la PET posee la capacidad de evaluar la densidad y afinidad de receptores cardíacos, así como el control neuronal

miocárdico junto a la valoración de la perfusión miocárdica regional y su relación con el sustrato metabólico (6,28,29,30,46).

Además, técnicamente, la PET presenta 3 ventajas únicas:

- 1- Una gran disponibilidad de trazadores de vida media muy corta, como son el ^{11}C , el ^{13}N , el ^{15}O y el ^{82}Rb , lo que permite la realización de múltiples estudios en un mismo paciente en un período corto de tiempo.
- 2- Una elevada resolución temporal que permite realizar estudios de procesos funcionales regionales de perfusión miocárdica, de metabolismo y de receptores cardíacos in vivo.
- 3- Unas condiciones técnicas ideales para la implementación de la corrección por la atenuación.

Desde el punto de vista clínico, la PET en Cardiología se ha utilizado para valoración de:

- Perfusión miocárdica (cuando ha habido problemas con la SPECT)
- Viabilidad miocárdica

Actualmente tenemos la posibilidad de utilizar el gated PET que nos permite valorar a la vez la perfusión y el metabolismo miocárdicos, así como la función ventricular izquierda.

En la literatura hay estudios pronóstico con PET, pero muy pocos con gated PET (51) y menos aún con un seguimiento a largo plazo.

Abreviaturas.

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

FDG: Fluorodeoxiglucosa

SPECT: Tomografía por Emisión de Fotón Unico

Z: Protón

N: Neutrón

e⁻: Electrón

e⁺: Positrón

keV: Kiloelectronvoltio

MeV: Megaelectronvoltio

min: Minuto

s: Segundo

ns: Nanosegundo ó 10^{-9}

¹⁸F: Flúor-18

¹¹C: Carbono-11

¹³N: Nitrógeno-13

¹⁵O: Oxígeno-15

⁸²Rb: Rubidio-82

^{99m}Tc: Tecnecio-99 metaestable

⁹⁹Mo: Molibdeno-99

²⁰¹Tl: Talio-201

⁶⁸Ge: Germanio-68

⁶⁸Ga: Galio-68

⁸²Sr: Estroncio-82

¹⁸¹Ta: Talio-181

⁶³Cu: Cobre-63

⁶²Zn: Zinc-62

²⁷Al: Aluminio-27

He: Helio

FWHM: Full Width Half Medium

IC: Insuficiencia Cardíaca

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

Tto: Tratamiento

IQ: Intervención Quirúrgica
VI: Ventrículo Izquierdo
FE: Fracción de Eyección
VTS: Volumen Telesistólico
VTD: Volumen Telediastólico
ml: Mililitros
ECTb: Emory Cardiac Toolbox
NYHA: New York Heart Association
DE: Desviación Estandar
ROC: Receiver Operating Curve

2. FUNDAMENTOS.

2.1. Tomografía por emisión de positrones (PET).

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de imagen que permite detectar y cuantificar la distribución de un radionúclido emisor de positrones (e^+) en el interior del organismo (52).

2.1.1. Isótopos emisores de positrones.

Un átomo está formado por un núcleo y una corteza. En el núcleo se encuentran los protones (z) y los neutrones (n) y en la corteza se hallan distribuidos los electrones (e^-) en órbitas concretas (K, L, M...) (Figura 2.1.).

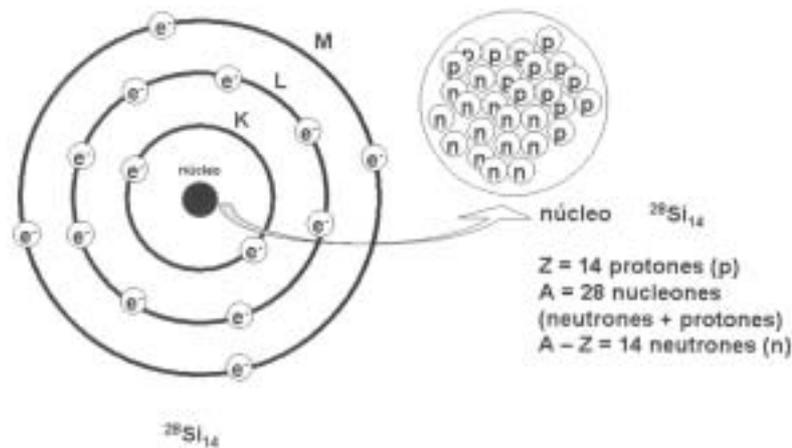


Figura 2.1. Esquema representativo del átomo de silicio-28 ($^{28}\text{Si}_{14}$ ó $^A\text{X}_Z$).

El átomo es estable si la relación entre los neutrones y los protones (n / z) se mantiene dentro de unos límites. Los demás núcleos son inestables, es decir, experimentan transformaciones espontáneas en el transcurso del tiempo para alcanzar un estado de mayor estabilidad. Puede ocurrir que se dé un desequilibrio, o inestabilidad nuclear, por la presencia en el núcleo de “demasiados” protones (z) para el número de neutrones (n) presentes. Si éste es el caso, es posible una transformación nuclear o proceso radiactivo, cuya consecuencia es la emisión espontánea de positrones (e^+) por parte del núcleo atómico, produciéndose una desintegración beta-positiva (β^+) (Figura 2.2.) (52).

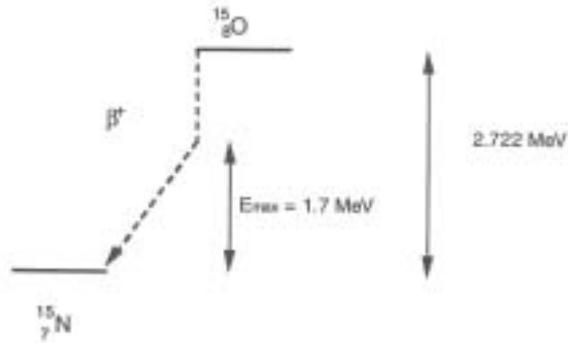
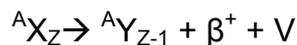


Figura 2.2. Esquema de la desintegración beta-positiva del oxígeno-15 en nitrógeno-15.

En la desintegración β^+ un protón (z) del núcleo se transforma en un neutrón (n), emitiendo el núcleo un positrón (e^+) y un neutrino (ν). De esta emisión, un elemento A_ZX se convierte en ${}^A_{Z-1}Y$. Este proceso se representa mediante la ecuación:



Un ejemplo de este tipo de transición radiactiva es:



Esta desintegración resulta más probable en radionúclidos con un defecto de neutrones (n).

Los positrones (e^+) se consideran la antipartícula de los electrones, es decir, con la misma masa pero con carga eléctrica positiva y un valor absoluto igual al del electrón.

En todo proceso nuclear hay una energía en juego, que en la desintegración beta-positiva se manifiesta como energía cinética, o energía debida al movimiento de los productos finales de la transmutación nuclear. La energía cinética y la velocidad del positrón irán disminuyendo debido a los choques de éste con el medio, produciéndose un proceso de frenado. El valor inicial de la energía cinética determinará la capacidad de movimiento del positrón. El alcance (máxima distancia de penetración en el medio) es de unos pocos milímetros, pudiendo llegar a ser de hasta 1 cm. Por otro lado, la duración del movimiento del positrón

es de unas fracciones de segundo (unos 10^{-9} segundos) hasta llegar a una posición en reposo en la que se aniquila colisionando con un electrón.

Los núcleos emisores de positrones están caracterizados por tener un período de semidesintegración muy corto (de unos minutos a unas pocas horas).

Durante el proceso de aniquilación, el positrón, prácticamente en reposo, se combina (aniquila) con un electrón orbital, convirtiéndose la masa del electrón y del positrón en energía. La equivalencia masa-energía de estas partículas es de 511 keV. La energía que aparece en la aniquilación es en forma de dos fotones de 511 keV cada uno, los cuales se emiten simultáneamente y en sentidos opuestos (180°), pudiendo salir del organismo y ser detectados en el exterior mediante un tomógrafo, constituyendo la base de la tomografía por emisión de positrones (Figura 2.3.).

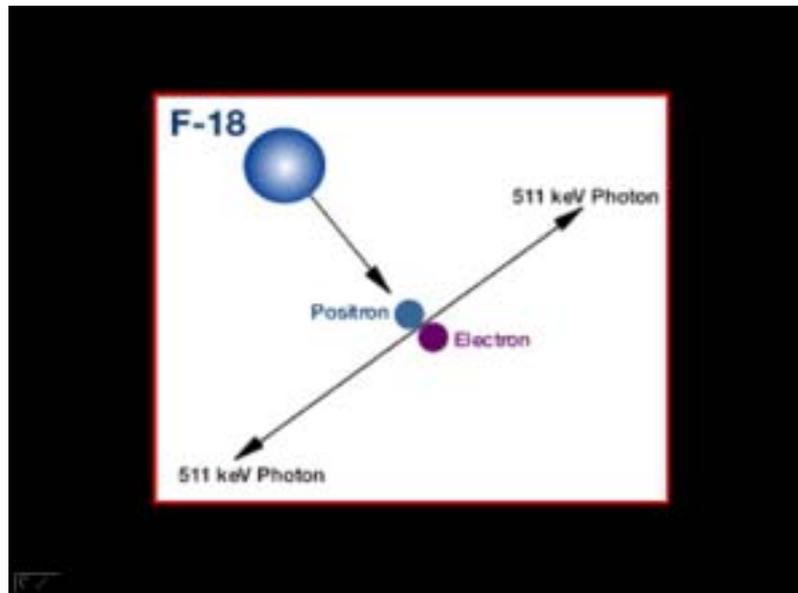


Figura 2.3. Proceso de aniquilación de un positrón.

Los radionúclidos emisores de positrones más utilizados en PET son isótopos de elementos comunes en el organismo y, en consecuencia, los más apropiados para marcar moléculas y realizar estudios in vivo. Se diferencian de los componentes biológicos estables en que, al ser radiactivos, es posible detectarlos desde el exterior.

	Desintegración	Emisión	Energía	T 1/2	Procedencia	Radiofármaco
¹⁸ F	Emisión β ⁺	Gamma	511 KeV	110 min	Ciclotrón	¹⁸ F-Flúor-2-deoxiglucosa
¹³ N	Emisión β ⁺	Gamma	511 KeV	10 min	Ciclotrón	¹³ N-amonio
¹⁵ O	Emisión β ⁺	Gamma	511 KeV	2,07 min	Ciclotrón	¹⁵ O-agua
¹¹ C	Emisión β ⁺	Gamma	511 KeV	20,4 min	Ciclotrón	¹¹ C-acetato
⁸² Rb	Emisión β ⁺	Gamma	511 KeV	75 s	Generador ⁸² Sr- ⁸² Rb	⁸² Rb-cloruro

Tabla 2.1. Características de los radionúclidos más usados en Cardiología Nuclear (52).

El período de semidesintegración de alguno de ellos llega a ser ultracorto. Así por ejemplo, el período de semidesintegración del ¹⁵O es de 2,07 minutos, de manera que si transcurren 20 minutos (10 períodos de semidesintegración), la actividad remanente en el organismo se habrá reducido en un factor de 1,024, permitiendo realizar estudios sucesivos al no quedar trazas significativas del ¹⁵O del estudio precedente.

La energía máxima del positrón está relacionada con el rango o capacidad de movimiento en el organismo, siendo en todos los casos de unos pocos milímetros.

El átomo producido en el proceso radiactivo es estable en todos los casos (52).

2.1.2. Tomógrafo.

La PET se basa en la detección de los fotones producidos en la aniquilación de los positrones. La evolución de esta técnica tomográfica ha dependido del desarrollo por separado de la aplicación en investigaciones biomédicas de los radionúclidos fisiológicos, de la detección en coincidencia de los fotones de aniquilación y de la reconstrucción tomográfica de las proyecciones. El desarrollo de la PET ha consistido en reunir estos esfuerzos para crear un nuevo sistema (53).

A principios de los años 50 surgió la idea de utilizar radiofármacos marcados con isótopos de período ultracorto para el estudio regional del metabolismo. Paralelamente, en 1.953 apareció la gammacámara, cámara Anger, base de los estudios gammagráficos y posteriormente de la SPECT. En 1.955 se introdujo por primera vez un ciclotrón en un hospital, el Hammersmith Hospital de Londres. A finales de los 60, en la Universidad de Washington, se diseñó un equipo para obtener imágenes de moléculas fisiológicas del cerebro. Sin embargo, el crecimiento fue lento hasta principios de los años 70.

Otros dos hechos fundamentales en el desarrollo de la PET acontecieron a finales de los 60 cuando Anger ideó la disposición de dos cámaras de centelleo para poder detectar en coincidencia los fotones de aniquilación, y Kuhn aportó el método de retroproyección para obtener imágenes transversas.

El primer sistema tomográfico de positrones se desarrolló en 1.973. Consistía en un sistema en disposición hexagonal con 4 detectores de yoduro sódico por lado. Para obtener distintas imágenes era preciso mover la muestra. Una versión moderna fue el sistema computerizado, que permitía girar el sistema detector alrededor del fantoma o de la muestra en estudio. En 1.974 se adaptó el sistema detector para poder obtener imágenes tomográficas por emisión de positrones de un paciente, y fue a finales de 1.976 cuando se dispuso de los primeros sistemas PET comerciales (54).

Los objetivos principales en el diseño del sistema PET incluyen (55):

- Una elevada resolución espacial (alrededor de los 5 mm) para detectar estructuras pequeñas.
- Una elevada eficiencia de detección, minimizándose las incertidumbres estadísticas.

- Optimas características centelleadoras del detector para maximizar la tasa de cuentas y minimizar la incertidumbre, al determinar los sucesos verdaderamente coincidentes.



Figura 2.4. Tomógrafo PET Advance NXi.

Sistema detector.

El sistema detector se basa en las características del proceso de aniquilación: la producción de dos fotones simultáneos de 511 keV cada uno emitidos en sentidos opuestos (180°).

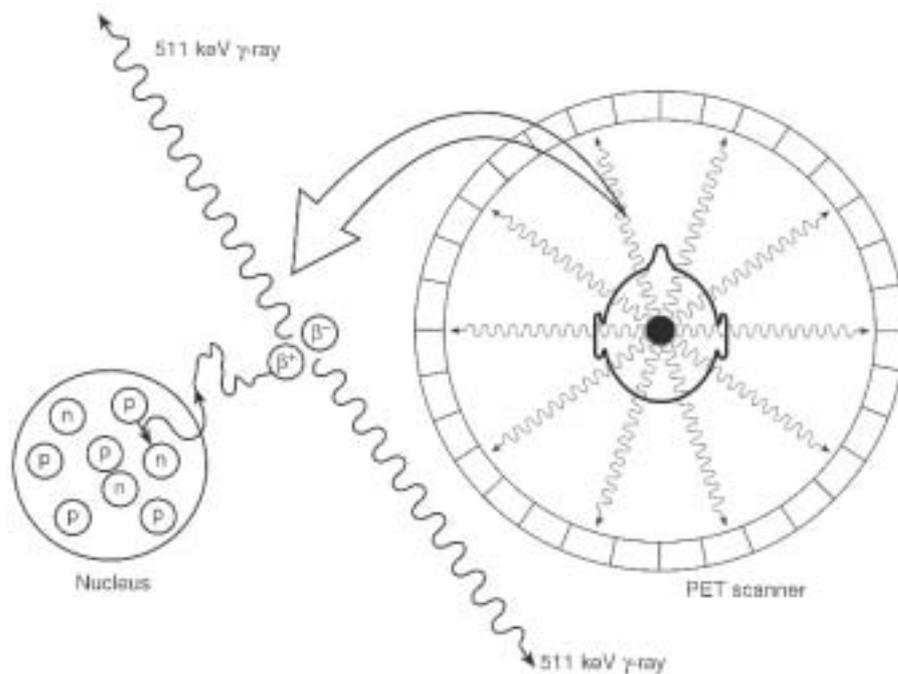


Figura 2.5. Proceso de aniquilación y detección simultánea o en coincidencia.

La disposición de detectores en oposición (39) determina un volumen sensible, cuyo centro es la línea que conecta el centro de los detectores, permitiendo la detección simultánea de los fotones producidos en la aniquilación. Será fundamental disponer de un sistema de coincidencia, es decir, de unos circuitos eléctricos que determinen aquellas detecciones que se produzcan simultáneamente y que presumiblemente proceden de un mismo suceso de aniquilación. Este hecho se denomina también “colimación electrónica”, a diferencia del colimador de agujeros utilizado en SPECT. Un parámetro que deberá ser definido es el tiempo de resolución, tiempo en el cual se aceptarán sucesos simultáneos, o en coincidencia, producidos en detectores dispuestos en oposición y conectados a un circuito de coincidencia.

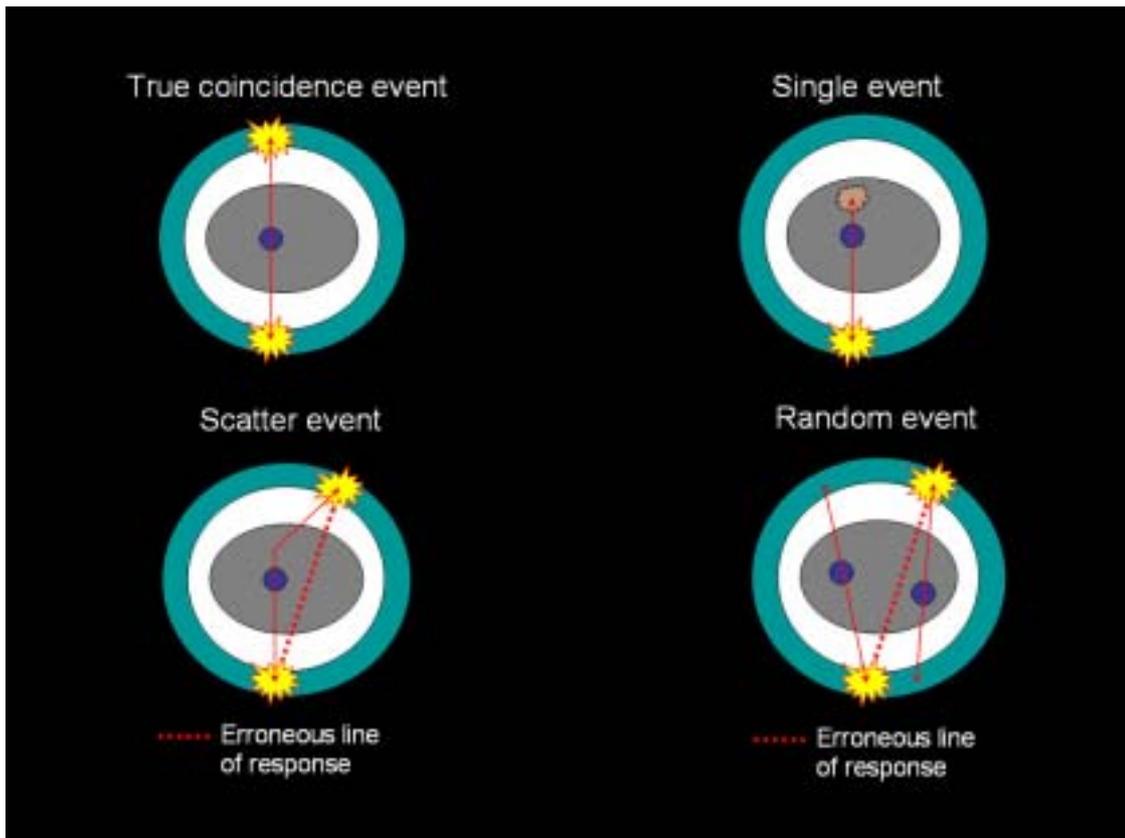


Figura 2.6. Sistemas detectores: detección en coincidencia.

Los detectores utilizados deberán ser de elevada eficiencia, es decir, que la razón entre los fotones detectados y los fotones que alcanzan al detector sea máxima. Los detectores de centelleo se caracterizan por una elevada eficiencia. A continuación se presentan las características físicas de los distintos centelleadores utilizados en la PET.

Material detector	Densidad (g/cm ³)	Nº atómico	Tiempo de decay (ns)	% de luz
Germanato de Bismuto (BGO)	7,13	74	300	12
Ortosilicato de Gadolinio (GSO)	6,71	59	60	16
Fluoruro de Bario (BaF ₂)	4,89	54	0,8	5
Fluoruro de Cesio (CsF)	4,64	53	3	8
Ioduro Sódico (NaI)	3,67	50	230	100

Tabla 2.2. Propiedades de distintos centelleadores utilizados en PET.

El cristal de ioduro sódico (NaI) se emplea comúnmente como centelleador en las gammacámaras, siendo los isótopos utilizados en SPECT emisores de fotones de baja energía (^{99m}Tc, 140 keV). Sin embargo, la energía de los fotones en la PET es de 511 keV, es decir, casi cuatro veces mayor, precisándose un cristal detector de mayor densidad y número atómico medio, es decir, con una mayor eficiencia de detección. En consecuencia, serán pocos los sistemas PET que utilicen cristales de ioduro sódico.

El cristal de germanato de bismuto (BGO) es el más utilizado en PET.

Otro parámetro que caracteriza a los cristales centelleadores es el tiempo de "decay", relacionado con el tiempo que tarda en producirse el pulso (vida media de los estados excitados del cristal). Su orden de magnitud es de fracciones de nanosegundos (ns = 10⁻⁹ s) hasta 200-300 ns. Cuanto menor sea este tiempo, el pulso será más estrecho y podrá ser utilizado en la técnica del *tiempo de vuelo* (time of flight). Esta técnica mide el tiempo entre dos detecciones simultáneas

para determinar la zona, dentro del volumen sensible definido por los dos detectores en coincidencia, en la que se produjo la aniquilación, mejorándose la resolución de las imágenes tomográficas. Errores en la medida del tiempo tan bajos como 300 ns pueden llevar a errores en la posición de 4,5 cm; ello supone una mejora en la sensibilidad del sistema (56).

Hasta la fecha, uno de los cristales más utilizados es el de germanato de bismuto (BGO) caracterizado por una elevada eficiencia de fotopico en coincidencia (41%), una elevada densidad y número atómico, y una resolución energética buena (13% FWHM). Sin embargo la ventana de coincidencia deberá ser grande (12-20 ns), debido a un tiempo lento de caída (300 ns).

El cristal de fluoruro de bario (BaF_2) presenta la ventaja de un tiempo de caída más rápido, válido cuando se utilizan técnicas de vuelo. En caso contrario, la elección es el cristal de BGO (57).

Anillo detector.

Una construcción común del anillo detector es a partir de bloques detectores. Estos están formados por cristales detectores dispuestos en una matriz. Cada bloque detector tiene acoplados tubos fotomultiplicadores con una sola interfase óptica. Otro diseño es con solapamiento de cristales compartidos por varios tubos fotomultiplicadores.

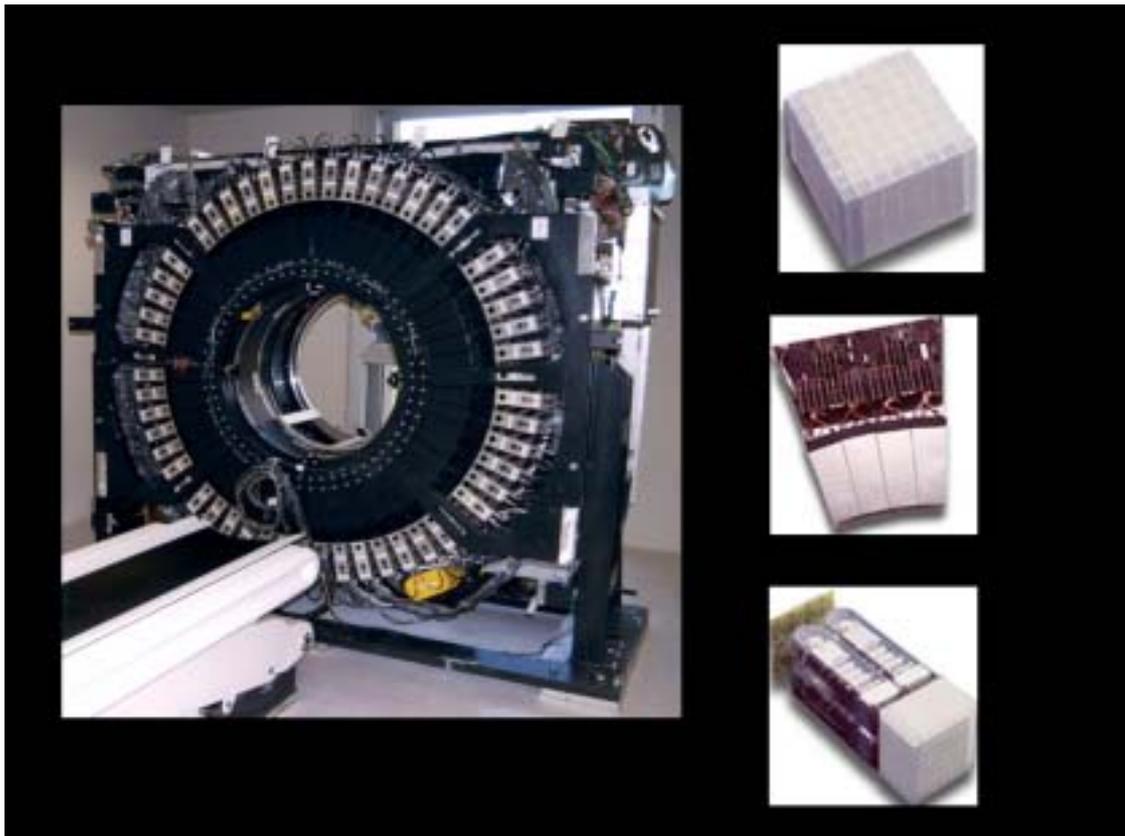


Figura 2.7. Anillo detector, bloque detector y fotomultiplicadores.

Los bloques detectores se agrupan para formar módulos y compartir parte de la electrónica. La disposición de módulos contiguos en un mismo plano permite la formación del tomógrafo, generalmente constituido por 8 anillos de cristales detectores. Asimismo, la disposición de 2 ó 3 bloques contiguos a lo largo del eje del tomógrafo, dobla o triplica el número de anillos detectores.

Las líneas de coincidencia directa incluyen aquellos sucesos en coincidencia dentro del mismo anillo y con los contiguos (uno en cada sentido), mientras que las líneas de los planos cruzados incluyen sucesos coincidentes con detectores que están separados hasta 3 anillos (55). La densidad de la información influye en la calidad de la imagen en los planos directos y cruzados.

El pulso electrónico que se obtiene en los tubos fotomultiplicadores deberá ser analizado para determinar la posición o línea de detección, el momento en que se produce la misma y la energía depositada por el fotón en el detector. La colimación en la tomografía de positrones es electrónica, siendo la que determina si ha habido o no coincidencia de detección.

Los anillos septales o septos (reconstrucción 2D) se utilizan para mejorar la resolución axial. Estos septos son unos discos estacionarios de material absorbente como el tungsteno, de aproximadamente 1 mm de espesor, estando situados en los espacios que hay entre los anillos de cristales detectores. Su función consiste en disminuir el flujo de actividad fuera del plano y los fotones dispersos en cada plano, reduciendo tanto las coincidencias al azar como las de dispersión. Como consecuencia, la eficiencia de detección será menor ya que también se reduce la tasa de coincidencias verdaderas, pero se mejorará la relación de sucesos en coincidencia respecto a los de no coincidencia.

La no utilización de los anillos septales mejora la sensibilidad global al permitir sucesos coincidentes entre detectores de todos los anillos. Esta configuración precisa la utilización de una reconstrucción 3D, en lugar de la 2D o retroproyección filtrada. La relación señal/ruido (en un fantoma cilíndrico), mejora en un factor 2,8 cuando no se utilizan los anillos septales, produciendo asimismo un aumento global de las coincidencias en un factor 5,2. (58). En otros estudios, el aumento de la sensibilidad al quitar los anillos septales es de un factor 7, aunque acompañado de una disminución de la resolución de 6,9 a 7,7 mm (en el centro del campo de visión) (59). El aumento de la sensibilidad, al utilizar la reconstrucción 3D sin septo, conlleva una mejora en la calidad de la imagen. La nueva generación de tomógrafos lleva incorporada la posibilidad de trabajar con anillos septales retráctiles, permitiendo de esta manera la adquisición 3D (60). La retirada del septo estaría indicada en estudios con baja absorción del trazador o con una distribución localizada y para estudios con niños o voluntarios sanos, en los que es esencial limitar la dosis de radiación.

Los sistemas tomográficos disponen también de un movimiento de tambaleo ("wobble"), movimiento en órbita equivalente al doble del tamaño de un detector. La finalidad de este movimiento es doblar la frecuencia de muestreo y mejorar la resolución espacial, importante cuando se quieren visualizar estructuras de pequeño tamaño. Otros métodos para suprimir las no uniformidades de la resolución espacial, para configuraciones centrales, son los movimientos de traslación (dicotómicos y de almeja) (56).

Hay dos factores que limitan la localización de los sucesos de aniquilación en PET: la energía del positrón y las ligeras variaciones en los 180° de la línea de aniquilación:

- El positrón se emite en un punto, donde se desintegra el isótopo radiactivo, pero la aniquilación se produce a una determinada distancia. El espacio recorrido por el positrón depende de su energía cinética, que en el caso del ^{82}Rb llega a ser superior a 10 mm ($E_{\text{máx.}} = 3,35 \text{ MeV}$). Sin embargo, la función de dispersión obtenida es menor que la esperada, si sólo se considera el rango del positrón. La energía más probable es menor que la máxima y sólo se produce imprecisión espacial en la medida en que el positrón se mueve en la dirección perpendicular a la línea que conecta los dos detectores que registran los fotones de aniquilación (61,62).

- En la aniquilación, el electrón y el positrón no están completamente en reposo. Para que se cumpla la ley de conservación de cantidad de movimiento, la dirección de emisión de los fotones debe variar ligeramente de la línea de 180° , obteniéndose una distribución gaussiana con una anchura de $0,3^\circ$. El efecto depende del medio y empeora al separar los detectores (62).

Configuraciones del tomógrafo.

La configuración de los tomógrafos de positrones pretende alcanzar la máxima eficiencia de detección (sin los fotones de dispersión) y minimizar el ruido de fondo, debido a los fotones dispersos y a la actividad fuera del campo de visión (62). El desarrollo de los tomógrafos convencionales ha generado diversas configuraciones (63, 64), siendo básicamente:

- Multicristales paralelos en oposición.
- Multicristales poligonales.
- Multicristales circulares o en anillo.

En la actualidad, la configuración de tomógrafo más utilizada es la circular o en anillo.

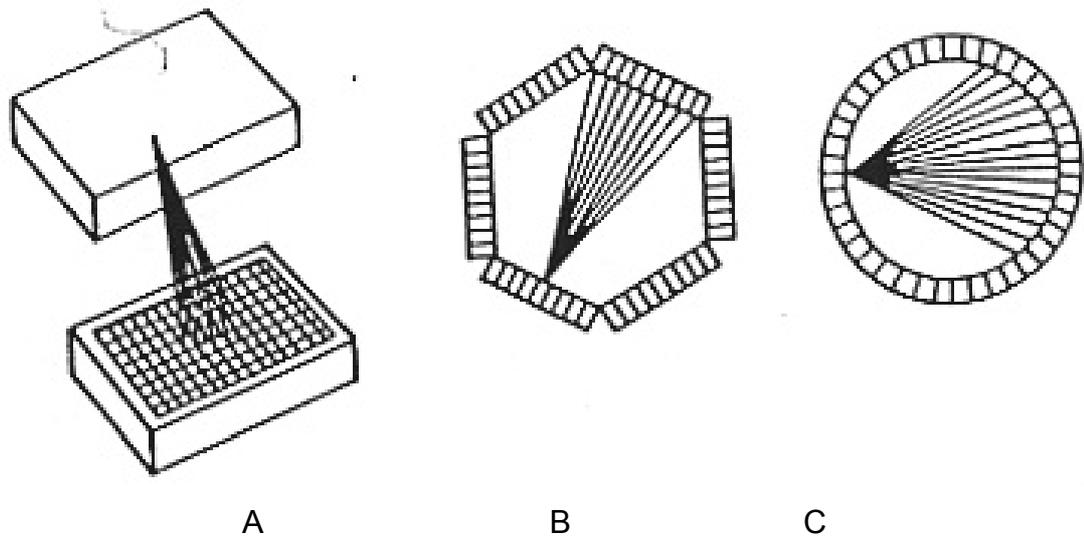


Figura 2.8. Configuración de los cristales detectores en PET. A. Multicristales paralelos en oposición. B. Multicristales poligonales. C. Multicristales circulares o en anillo (63,64).

2.1.3. Adquisición y reconstrucción de imágenes.

Adquisición de las imágenes.

Los cristales detectores están conectados a circuitos de coincidencia, con el fin de aceptar o no a los pares de detecciones producidos por fotones de una misma aniquilación. El tiempo típico de coincidencia, dentro del cual se aceptan las detecciones como simultáneas, es de 12 ns. Si dos detecciones son aceptadas, se les asocia una línea geométrica a lo largo de la cual la aniquilación aparentemente ocurrió. Esta línea de respuesta está identificada por el ángulo y el radio de su línea perpendicular hacia el eje del tomógrafo. Así, cada suceso aceptado tiene asociado dos valores de coordenadas polares (radio y ángulo). La información de la adquisición se almacena en los términos de estas dos coordenadas. Si se considera una fuente puntual emisora de positrones, las coordenadas radio y ángulo de sus distintas líneas de detección determinan una onda de seno, cuya fase y amplitud es característica de cada localización en el

plano tomográfico. Las líneas de respuesta de los distintos puntos configuran un sinograma y la intensidad de cada línea indica la actividad de la fuente (65).

La adquisición se considera como la actividad medida por cada detector situado en distintas posiciones a lo largo del anillo. Los datos pueden ser analizados para cada corte, como perfiles de cuentas en función del ángulo del detector. Cada punto en el perfil es proporcional a la suma de actividad a lo largo del volumen sensible definido por cada pareja de detectores en coincidencia, no teniendo información de la profundidad del isótopo en el paciente.

Reconstrucción de las imágenes.

En una primera aproximación al proceso de reconstrucción, las cuentas son distribuidas uniformemente en la matriz de la imagen. El proceso se realiza para todos los ángulos y los datos retroproyectados se suman en una misma matriz de imagen. La imagen obtenida estará distorsionada o artefactada debido al realce de estructuras pequeñas (altas frecuencias) mediante la utilización de filtros. Así se realiza la retroproyección o superposición lineal de proyecciones filtradas, que permite obtener una imagen adecuada cuando los perfiles se miden en un número suficiente de ángulos. Esta técnica es conocida como método de convolución o retroproyección filtrada.

En el proceso de adquisición-reconstrucción, se asume que cada punto en el perfil de la imagen representa la suma de actividad a lo largo de la línea que conecta los dos detectores en coincidencia. Implícitamente se está sugiriendo que:

- La sensibilidad del detector y la forma de la función de dispersión de línea son constantes a lo largo de las líneas de detección.
- No se produce absorción de la radiación.
- No está presente la radiación de fondo (incluida la de dispersión).
- No hay pérdidas por tiempo muerto del detector.

En general estos supuestos son parcialmente ciertos, pero las desviaciones que se produzcan determinarán los límites de precisión en las medidas cuantitativas de la PET (62).

De todos modos, actualmente, se está utilizando otro tipo de reconstrucción: la reconstrucción iterativa o estadística. Este método permite obtener un modelo físico de las imágenes más real para incorporarlo en el algoritmo. El principio

básico es asumir unas cuantas imágenes iniciales de distribución uniforme, proyectarlas y compararlas con las imágenes que se van generando. Posteriormente se aplican los esquemas para modificar la proyección generada para que concuerde más exactamente con las proyecciones medidas. Los factores de corrección se aplican a la imagen obtenida y el proceso se repite para otra proyección en una dirección diferente. El ciclo se va repitiendo hasta alcanzar los criterios de convergencia.

La reconstrucción iterativa produce imágenes de mayor calidad y con menos artefactos que la retroproyección filtrada (Figura 2.9), aunque requiere algo más de tiempo. De todos modos, métodos acelerados como son el OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) permiten obtener imágenes de alta calidad en tiempos aceptables (158).

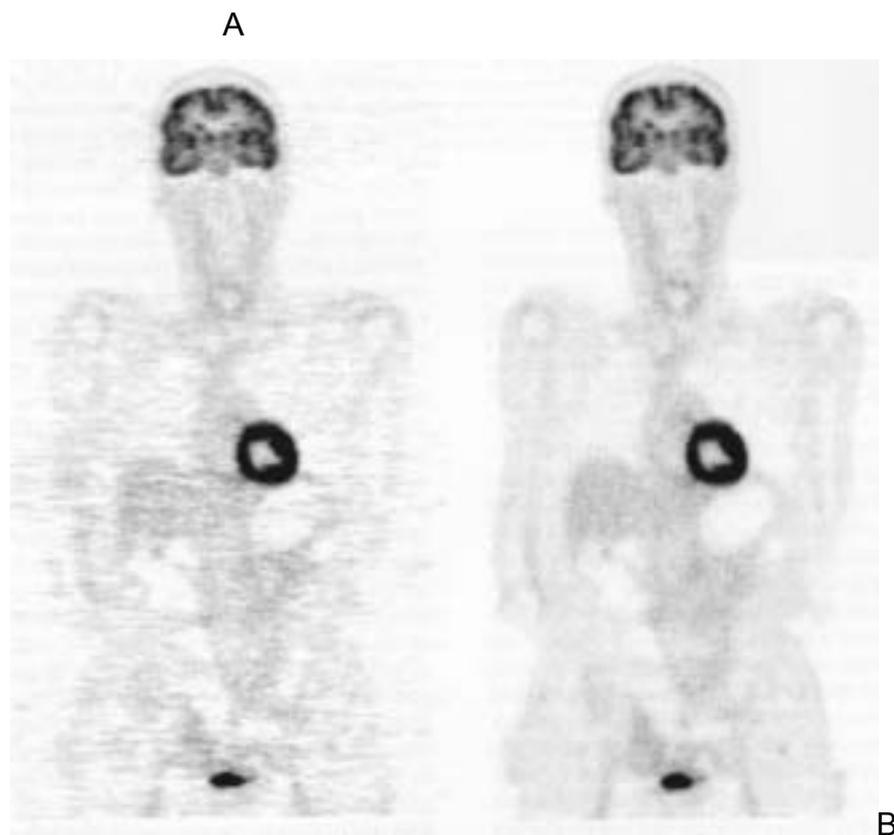


Figura 2.9. Corte coronal de un estudio PET reconstruido con retroproyección filtrada (A) y reconstrucción iterativa (B) (157).

2.1.4. Cuantificación de imágenes.

A partir de las imágenes tomográficas obtenidas con la emisión de positrones es posible realizar medidas cuantitativas de la concentración de un radiofármaco en el interior del organismo con una alta precisión, típicamente con un rango del 5%-10% (66).

Las fuentes de errores están relacionadas básicamente con:

- La resolución del sistema.
- La existencia de coincidencias accidentales y de dispersión.
- El tiempo muerto.
- La atenuación de los fotones.

Resolución.

La resolución espacial de un sistema tomográfico define su capacidad para separar dos fuentes puntuales (o lineales). Una pobre resolución puede afectar a las medidas cuantitativas debido a la dificultad para identificar y resolver estructuras anatómicas cercanas, a la sobrestimación de su tamaño, a la reducción de la concentración del isótopo en estructuras comparables al doble de la resolución del sistema y a la baja sensibilidad en la detección de la imagen en las zonas de bajo contraste. El fenómeno de la aniquilación y el tamaño del detector limitan intrínsecamente la resolución del sistema a 2-3 mm, siendo éste en definitiva el objetivo a alcanzar (62).

Existen parámetros relacionados con el modo de obtener y presentar las imágenes que también repercuten en la resolución: muestreo lineal, angular, estacionario o con tambaleo, la matriz de imagen utilizada, los suavizados y cuántas manipulaciones se hagan sobre la imagen, así como los elementos del sistema (hardware) (67).

Un ejemplo de los problemas relacionados con la resolución y cuantificación de la imagen son los efectos parciales de volumen: la densidad o concentración de actividad en volúmenes pequeños es menor que la real, si bien la actividad total de la zona es correcta ya que se distribuye en un volumen mayor. Estos efectos son mayores para estructuras pequeñas, delgadas e irregulares (68). Un objeto puede llegar a medirse, sin caer en su sobrestimación, cuando su tamaño es el doble de la resolución propia del sistema tomográfico PET (62). Por otro lado, la

resolución medida como la FWHM (Full Width Half Maximum) de la función de dispersión de línea, empeora al alejarse la fuente del centro del campo. Sin embargo, la resolución es mejor cuando la separación de los detectores es mayor (69).

Para realizar análisis cuantitativos será preciso alcanzar la mejor resolución espacial para el sistema PET. Con un muestreo más fino (detectores más pequeños) se disminuye la borrosidad entre las distintas regiones anatómicas. Así, un sistema de alta resolución, con la misma estadística de contaje que uno de baja resolución, proporcionará una distribución más precisa de la actividad. Sistemas tomográficos con una resolución espacial (FWHM) de 2 mm permitirán cuantificar regiones de interés de 4 mm de diámetro, con el desarrollo de detectores de resolución ultraelevada (60).

Coincidencias accidentales y de dispersión.

El objetivo del sistema detector (tomógrafo) es detectar en coincidencia los dos fotones de aniquilación y determinar la línea en la que fueron emitidos. Las coincidencias debidas al azar (accidentales) y a la dispersión, son las dos fuentes principales de ruido de fondo en PET (62).

Existe la posibilidad de detectar fotones que no corresponden a un mismo suceso de aniquilación, es decir, que se hayan producido en distintas aniquilaciones. Si así sucediera, se obtendría una línea de detección mal atribuida a la distribución real de la radiactividad; a estas coincidencias se las denomina coincidencias accidentales. Existen distintos procedimientos para eliminarlas: métodos de cálculo a partir de la medida de la tasa de detección simple, o utilizando circuitos electrónicos paralelos en el tiempo.

Otro tipo de coincidencias son debidas a la dispersión: los dos fotones de aniquilación se producen en una dirección determinada, pero uno de ellos sufre una dispersión (efecto Compton) y cambia de dirección (con ángulo de dispersión pequeño), en cuyo caso se determinará una línea de coincidencia distinta a la original. La dispersión puede ser en el paciente o en el propio detector, dependiendo tanto de la distribución de actividad como del objeto y de la geometría de la cámara. Para eliminar las coincidencias de dispersión se puede actuar sobre los discriminadores de energía, o medir una fuente lineal en distintas posiciones del medio de dispersión y evaluar la distribución de actividad así

obtenida. Las diferencias en la eficiencia de detección entre los sucesos verdaderos, los de dispersión y los accidentales pueden ser fuente de artefactos.

Tiempo muerto.

Cuando se produce una detección hay un tiempo en el que el sistema detector (cristal detector y electrónica asociada) está ocupado en el análisis y procesamiento de los pulsos electrónicos producidos. En este período de tiempo, denominado tiempo muerto, si se produce una nueva detección no se distinguirá de la anterior, produciéndose una pérdida de eventos en el recuento. Las pérdidas por tiempo muerto son función de la tasa de cuentas de sucesos únicos, de sucesos de coincidencia y del diseño analógico y digital del sistema (70).

Respecto a los primeros sistemas PET ha habido mejoras debido a la introducción de detectores de corte único, al septo entre los cortes y a la utilización de una electrónica más rápida. Si no se realizara la corrección del tiempo muerto, se produciría una infravaloración del valor del pixel en la imagen, y en consecuencia de la cantidad de isótopo al realizar la cuantificación. Sin embargo, la corrección supone una pérdida de la precisión estadística (62).

Atenuación.

El cuarto aspecto conflictivo en la cuantificación de las imágenes es el fenómeno de la atenuación. Si bien en la SPECT este problema no está satisfactoriamente resuelto, en la PET es uno de los aspectos más atractivos. La compensación de la atenuación es el factor de corrección a aplicar más importante, en el caso que se pretenda cuantificar las imágenes PET (71). La magnitud del factor de corrección depende de la zona estudiada. Una evaluación inadecuada llevaría a grandes errores a la hora de cuantificar la concentración de actividad (72).

Los fotones son capaces de salir del cuerpo o atravesar determinados espesores, pero debido a la interacción con la materia se produce una atenuación. Si se fija la línea definida por dos detectores, que determinarán la coincidencia de los fotones de aniquilación, la suma de los recorridos de los dos fotones en el organismo es independiente del punto donde se haya producido la aniquilación, es decir, la atenuación total (de los dos fotones), sólo depende de la

línea de coincidencia y es independiente del punto donde se produzca dentro de la propia línea.

Las técnicas empleadas para determinar los factores correctores de la atenuación pueden ser agrupados en tres grupos: métodos de cálculo, técnicas de transmisión y técnicas híbridas.

- 1) Dentro de las técnicas de cálculo están las que utilizan un perfil geométrico (se posiciona interactivamente una elipse alrededor del perfil) o un perfil ajustado (actuando sobre la imagen no corregida y en los sinogramas durante la reconstrucción). Las técnicas de cálculo son útiles para objetos sencillos, donde el coeficiente de atenuación es constante. Además, son de fácil aplicación, no requiriendo medidas adicionales ni el reposicionamiento del paciente.
- 2) Las técnicas de transmisión utilizan una fuente de ^{68}Ge para obtener la imagen de transmisión, con y sin paciente, cuyo cociente proporciona los factores de atenuación. El ^{68}Ge se desintegra con un período de 9 meses y su hijo, el ^{68}Ga es emisor de positrones. Las técnicas de transmisión utilizan un coeficiente más realista y se delimita automáticamente el perfil del paciente. Para reducir las cuentas aleatorias (ruido), al utilizar las imágenes de transmisión de fuentes en anillo, se han introducido fuentes lineales (73) y puntuales (74), en cuyo caso se puede incluso realizar simultáneamente las adquisiciones tomográficas de emisión y transmisión (75).

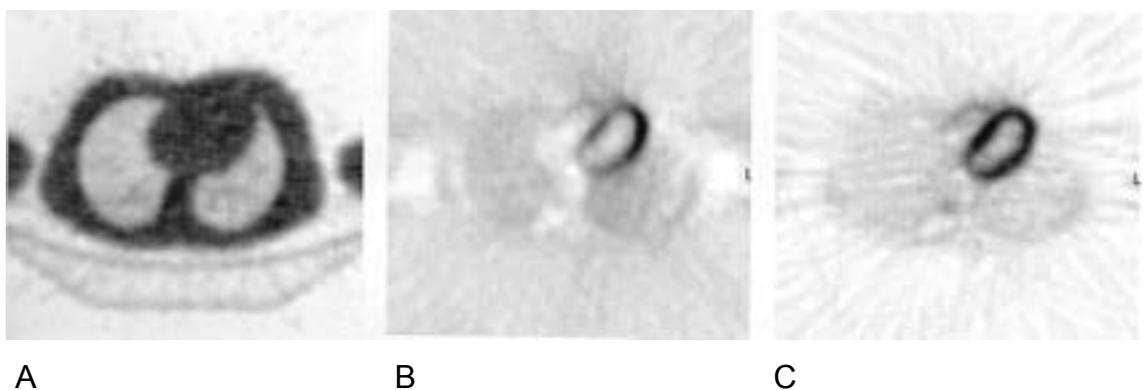


Figura 2.10. Corrección de atenuación. A. Imagen de transmisión. B. Imagen de emisión sin corregir por atenuación. C. Imagen de emisión corregida por atenuación.

- 3) Los métodos híbridos, que combinan las correcciones de cálculo y medida, tratan de obtener los beneficios de ambas técnicas y minimizar las desventajas (76).

2.1.5. Control de calidad.

Los parámetros fisiológicos se obtienen relacionando la densidad de las cuentas por pixel, en la imagen tomográfica, con la tasa de cuentas de una muestra de sangre por unidad de actividad de volumen. La calidad de la evaluación de los parámetros fisiológicos dependerá de la correcta calibración de los distintos sistemas de medida utilizados.

El control de calidad del tomógrafo depende de (77):

- La estabilidad del detector.
- La uniformidad de las fuentes de calibración y de normalización.
- La reproducibilidad de los procedimientos para la corrección de atenuación.

Recientemente se ha propuesto una estandarización de los métodos y parámetros que caracterizan a los tomógrafos de positrones (78), incluyendo medidas intrínsecas de:

- Sensibilidad.
- Fracción de dispersión.
- Sensibilidad verdadera.
- Tasa de cuentas perdidas y accidentales.

Un segundo grupo de medidas está relacionado con las correcciones de efectos físicos:

- Corrección de uniformidad.
- Corrección de dispersión.
- Corrección de atenuación.
- Corrección de la linealidad de la tasa de cuentas.

Por otro lado, un grupo de trabajo de la Comunidad Europea ha diseñado un fantoma y unos procedimientos para evaluar el funcionamiento intrínseco del

tomógrafo, pero con el propósito de que los parámetros medidos sean lo más próximos posibles a las condiciones utilizadas en los estudios in vivo con personas (79).

2.1.6. Sistemas de producción de isótopos emisores de positrones.

En Medicina Nuclear se utilizan radionúclidos emisores de radiaciones ionizantes de origen artificial. Los radionúclidos se obtienen bombardeando núcleos de átomos estables con partículas subatómicas (neutrones, protones, etc.) causando reacciones nucleares y convirtiendo núcleos estables en inestables (radiactivos). Los métodos o dispositivos utilizados para producir radionúclidos son: los reactores nucleares, los aceleradores de partículas (lineales, ciclotrones...), el fenómeno de fotodesintegración y los denominados generadores (52).

En la PET los radionúclidos se desintegran emitiendo positrones, en cuya aniquilación se obtienen dos fotones. Su detección permite obtener una imagen tomográfica de la distribución del radiofármaco en el organismo. Los radionúclidos de interés se pueden clasificar en dos grupos:

- Aquellos producidos directamente por el bombardeo de átomos estables (isótopos de nitrógeno, carbono, flúor o boro) con protones o deuterones (cuyo núcleo está constituido por un protón y un neutrón). El dispositivo utilizado será el ciclotrón.

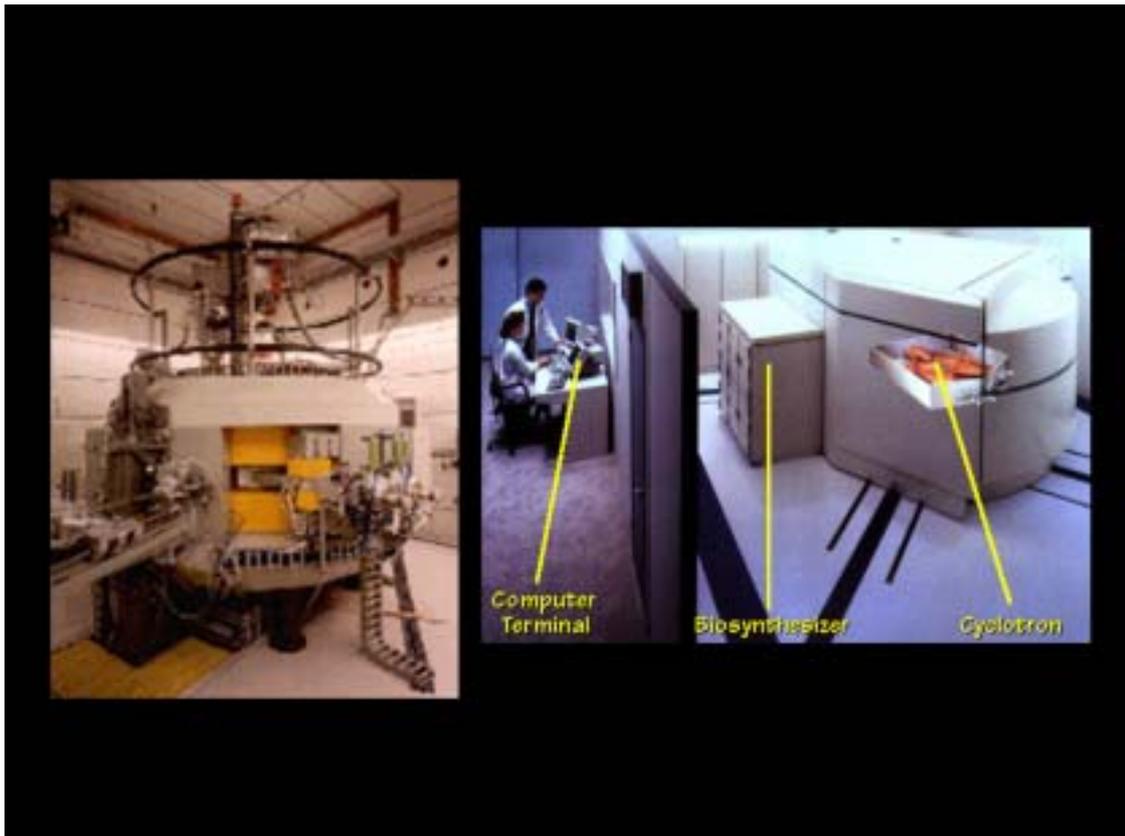


Figura 2.11. Ciclotrones.

- Y los producidos en un generador, es decir, a partir de una pareja de radionúclidos padre-hijo que permite la separación y extracción del hijo, el cual se genera continuamente a partir de la desintegración del radionúclido padre.



Figura 2.12. Generador de ^{82}Rb .

Los emisores de positrones están caracterizados por un período de semidesintegración ultracorto, que oscila entre los 75 s del ^{82}Rb y las casi 2 horas (110 minutos) del ^{18}F . Este hecho determina la proximidad entre el centro productor de isótopos (ciclotrón y/o generador) del tomógrafo (1).

Características del ciclotrón.

El ciclotrón es un acelerador de partículas cíclico, en el cual una partícula cargada puede recibir una serie de aceleraciones pasando muchas veces a través de una diferencia de potencial relativamente pequeña y mantener una trayectoria circular al aplicar un campo magnético. El primer ciclotrón fue diseñado por el físico Ernest O. Lawrence en 1.931 (80).

El ciclotrón está constituido por una cavidad cilíndrica dividida en dos mitades en forma de "D", aisladas eléctricamente una de otra y situadas en un campo magnético paralelo a su eje. Las "des" están conectadas a un oscilador de radiofrecuencia y en el espacio que queda entre ellas se aplica una diferencia de potencial alterna. En el centro de dicho espacio se encuentra una fuente de iones

que habitualmente se producen al ionizar un gas por medio de un arco eléctrico (por ejemplo, protones ionizando el gas H_2).

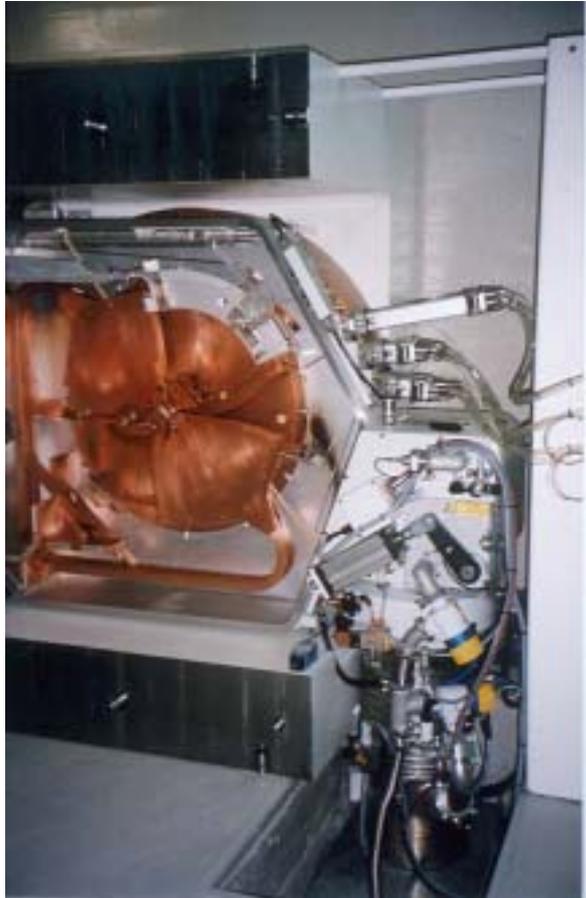


Figura 2.13. Interior de un ciclotrón.

El campo eléctrico (diferencia de potencial) acelera las partículas cargadas en el espacio "inter-de", pero no en el interior de las "des" debido a que en ellas no hay campo eléctrico (las paredes metálicas son conductoras y protegen a las partículas de las fuerzas eléctricas). El campo magnético hace que los iones describan órbitas circulares con un radio que depende de la velocidad lineal, pero con una velocidad angular constante. Posteriormente será necesario que cuando los iones salgan de la "D" se encuentren el campo eléctrico con la polaridad invertida, es decir, en resonancia con el propio movimiento circular de los iones. La diferencia de potencial entre las "des" deberá oscilar con una frecuencia angular igual a la frecuencia de giro de los iones. La partícula volverá a recibir una

pequeña aceleración en el espacio "inter-de". La semicircunferencia que describirá a continuación será el radio mayor (al tener una velocidad o energía cinética), pero con la misma velocidad angular. El proceso se repite sucesivas veces hasta alcanzar un radio máximo y una energía cinética máxima. La condición de resonancia (frecuencia de giro = frecuencia de oscilación del campo) hace que la energía de la partícula aumente. Por otro lado, el campo magnético disminuye abruptamente en el borde de las "des", permitiendo que las partículas escapen a través de una abertura y de un deflector eléctrico.

La radiofrecuencia y el campo magnético requeridos para acelerar las partículas dependen de la masa de éstas. Al aumentar la velocidad de la partícula se produce un aumento de su masa relativista, precisándose una variación del campo magnético o de la frecuencia, lo cual no es posible en ciclotrones convencionales. Así, los protones no se aceleraran a más de 20 MeV (81).

Las partículas utilizadas en el ciclotrón serán básicamente protones, deuterones, ^3He (helio) y ^4He , aceleradas a distinta energía para bombardear un blanco de un isótopo estable de distintos elementos, produciéndose la reacción nuclear deseada. La elección del ciclotrón determinará la partícula acelerada, así como su energía máxima. Al aumentar ésta, el número de reacciones nucleares aumenta, al abrirse nuevas vías, y la producción del radionúclido es mayor.

Hay distintos aspectos prácticos y de interés en el diseño de los ciclotrones: la elección de ión positivo o negativo, cambio de partícula acelerada, accesibilidad para reparaciones, disipación de calor, sistema de vacío, forma del haz, multiplicidad de blancos, corriente y blindajes (82):

- El ciclotrón puede acelerar iones positivos o negativos. Los ciclotrones de ión negativo tienen un diseño, operación y mantenimiento más sencillo, siendo considerados "máquinas frías", al no precisar un campo magnético focalizador para la extracción del haz. Además, permite obtener dos haces simultáneos e integrar módulos de radioquímica, aunque precisan de un vacío superior (83).
- En los aceleradores de partícula múltiple es necesario la interrupción de la producción para realizar el cambio de tipo de partícula acelerada, especialmente cuando la demanda de productos radiofarmacéuticos es variada.

- Los fabricantes suelen especificar el tiempo necesario para acceder a determinadas partes del ciclotrón y realizar las reparaciones necesarias, teniendo como objetivo el minimizarlo.
- La disipación de calor en las láminas de extracción del haz impone restricciones en su diseño; aquellas también sirven para aislar el vacío. Por otro lado, el sistema de vacío debe estar protegido contra la rotura de las laminillas, siendo el vacío superior para los ciclotrones de ión negativo.
- La forma del haz que emerge del ciclotrón (aproximadamente rectangular), debe ser optimizada. Asimismo, la forma del blanco se diseñará para maximizar el uso del haz. Sin embargo, formas cilíndricas o cónicas son más ventajosas, precisándose de focalizadores magnéticos cuya complejidad determina la calidad de la forma del haz. El haz deberá ser de sección uniforme, ya que variaciones en el flujo de 10 a 10^4 pueden causar la rotura de las laminillas al no ser suficientemente rápida la disipación de calor.
- Un parámetro que caracteriza los ciclotrones es la corriente del haz. Su aumento permite una mayor capacidad de producción. La medida del perfil del haz se suele realizar midiendo la activación de las laminillas. El haz debe estar centrado en el volumen del blanco y la óptica del mismo deberá ser especificada.
- La optimización del rendimiento de un blanco depende de su química, siendo ésta sensible a la dosis/unidad de volumen y a la tasa de dosis/unidad de volumen durante la irradiación. Por otro lado, es deseable una variación del tamaño de la sección del haz para optimizar el rendimiento.
- La multiplicidad de blancos puede requerir un campo magnético que direcciona el haz entre las distintas puertas. La disponibilidad de blancos simultáneos permite mayor flexibilidad en la producción, pudiéndose bombardear y producir dos radionúclidos a la vez.
- La dosis de radiación recibida en operaciones de mantenimiento puede ser más importante que las dosis recibidas en operaciones normales.
- El blindaje del ciclotrón puede condicionar el local donde se sitúa. Existen ciclotrones con blindajes incorporados, otros requerirán la construcción de

un bunker, aunque al estar libres de blindajes presentarán otras ventajas como puede ser una mayor accesibilidad.

En cuanto a la capacidad de producción de un ciclotrón, la preparación de un radiofármaco depende de varios factores, siendo el más obvio la demanda del propio radionúclido o compuesto marcado. Al considerar la cantidad que puede ser preparada hay que distinguir entre la teoría y la práctica. Las limitaciones del propio proceso nuclear establecen la cantidad máxima teórica (actividad de saturación) que se puede obtener.

La actividad de saturación es aquella para la cual el ritmo de producción en el ciclotrón es igual al ritmo de desintegración del isótopo considerado, estableciéndose un equilibrio secular. Si se considera que las fracciones de la actividad de saturación del 50%, 75% 87,5% y 93,5% se alcanzan con 1, 2, 3 y 4 períodos de semidesintegración, resulta práctico el bombardeo a saturación para el ^{15}O (vida media de 2 minutos), no siéndolo para el ^{18}F (vida media de 2 horas).

El programa de bombardeo en el ciclotrón deberá ajustarse a la demanda general de radionúclidos. Las producciones de emisores de positrones se dan considerando tiempos racionales de bombardeo (igual al tiempo de vida media y menor de 90 minutos), la energía probable en un blanco grueso y una corriente de 50 microA, pero no se ha tenido en cuenta la fracción de producción a partir del blanco, que puede variar del 10 al 95%, dependiendo del material del blanco bombardeado (84). La producción del radionúclido depende de la energía de la partícula acelerada y en consecuencia la elección del ciclotrón deberá ser evaluada en términos de las necesidades de cada programa. Otros factores de producción entrarán en juego cuando se precise el radionúclido en una forma química determinada.

Radionúclido y reacción de producción	Tiempo máximo de bombardeo (min)
¹⁸ F	90
¹¹ C	40
¹³ N	30
¹⁵ O	>15

Tabla 2.3. Valores aproximados de producción de emisores de positrones en mCi a 50 microA.

Tipos de ciclotrón.

Existen distintos términos para caracterizar a los ciclotrones. Una clasificación debe estar en relación a su utilidad, coste y capacidad de producción. Este es el caso de clasificar a los ciclotrones en función de la energía máxima de los protones (82,85). Esta clasificación parece la más lógica si se tiene en cuenta que:

- 1) La partícula incidente colisiona con el núcleo del blanco, depositando en él toda su energía.
- 2) El núcleo excitado emite protones y neutrones hasta que la energía de excitación es emitida, produciéndose así distintos radionúclidos.
- 3) Cada reacción nuclear que produce un isótopo concreto tiene un umbral de energía. Dicha energía debe ser aportada por la partícula incidente.

El campo de aplicación de los ciclotrones, tanto en programas de investigación biomédica como en programas clínicos de investigación y aplicación, determinará la demanda de radionúclidos, y en definitiva la elección de un modelo determinado de ciclotrón (84). Las aplicaciones abarcan desde la producción de radionúclidos hasta la terapia.

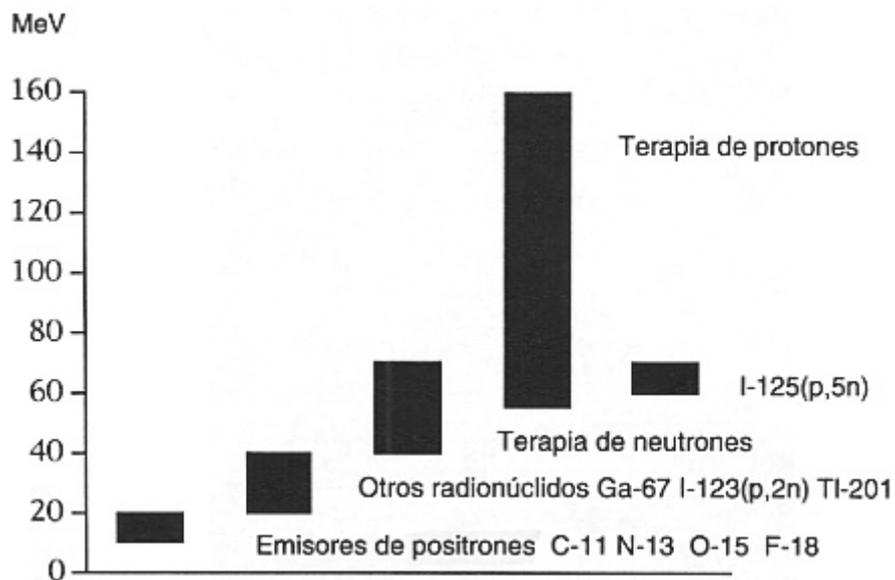


Figura 2.14. Aplicación de los ciclotrones según su energía (52).

Disponemos de:

- Ciclotrones de nivel 1:

El ciclotrón utiliza como haz un único tipo de partículas, protón o deuterón, a una energía menor de 10 MeV. Para producir cantidades apreciables de ^{15}O y ^{18}F es necesario que el blanco esté enriquecido de isótopos estables, siendo un punto importante la eficiencia del blanco y del sistema de recuperación. Un ciclotrón con una energía de 8 MeV para protones sería útil en investigación básica, pero su uso clínico, al requerir suficiente cantidad de isótopos, quedaría limitado.

- Ciclotrones de nivel 2*:

Los ciclotrones podrán ser de partícula única o múltiple (protón, deuterón, ^3He , ^4He), con una energía del protón menor de 20 MeV, soportando mejor un programa clínico y de investigación. La disponibilidad tanto de protones como de neutrones permite una mayor flexibilidad en la utilización de distintos blancos y en la química asociada:

- El número de reacciones nucleares aumenta, al igual que su capacidad de producción.
- La corriente del haz está en el rango de los 50 microA.

- El tiempo requerido para cambiar la fuente de protones a deuterones y reajustar el haz no suele exceder los 5-10 minutos, siendo el proceso realizado desde la consola de control.
 - Es posible que el ciclotrón disponga de múltiples blancos, facilitando la producción de radionúclidos.
 - La elección entre energía fija o variable no es muy trascendente aquí, ya que se gana poco y se aumenta la complejidad en el diseño.
 - La simplicidad del diseño, permitiendo el acceso a sus componentes y facilitando las reparaciones, es una característica de este tipo de ciclotrones.
 - La forma del haz elíptica alcanza un compromiso entre la cilíndrica y cónica. Variaciones de la sección entre 0,5 y 4 cm de diámetro son deseables para optimizar el rendimiento.
- Ciclotrones de nivel 3:
 Los ciclotrones de este nivel, con energía del protón menor de 45 MeV, se enmarcan en un amplio programa de Medicina Nuclear, permitiendo obtener isótopos como el ^{67}Ga , ^{111}In , ^{201}Tl y ^{123}I , y una gran producción de ^{18}F y ^{11}C , pudiendo ser enviados a otros centros hospitalarios. La gamma baja de este nivel se contempla en un hospital universitario, mientras que los otros son para centros distribuidores (52).

Protección radiológica.

La radiación es debida a las reacciones nucleares de obtención de los isótopos requeridos (con componente neutrónica y gamma) y como un subproducto de la operación del acelerador. Ésta se minimiza tanto con el uso de ión negativo como con el adecuado diseño y la elección de materiales (86).

Las reacciones de activación (protones, neutrones) se dan en isótopos tales como ^{181}Ta (100%), ^{63}Cu (31%), ^{13}C (1%) y ^{27}Al (100%), con emisión de positrones y fotones gamma de hasta 1,1 MeV y vidas medias de pocos segundos a 224 días. La baja energía (6 KeV) del fotón producido como consecuencia de la activación del ^{181}Ta hace que los peligros radiológicos derivados de su uso sean mínimos.

El cobre y acero que constituyen el magnetón contribuyen a la moderación de los neutrones a energías por debajo de los 2 MeV. El blindaje deberá moderarlos más y absorberlos por captura térmica, utilizándose materiales de bajo número atómico como el polietileno y el cemento borado.

Las reacciones nucleares producirán emisión inmediata de radiación gamma. El núcleo del blanco no cambia, pero queda en un estado excitado. La energía del primer estado excitado de los isótopos comúnmente utilizados como blanco (^{12}C , ^{13}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{16}O y ^{18}O) oscila entre 2 y 6 MeV. Para blindar adecuadamente se requerirá unos 20 cm de un material de elevado número atómico como es el plomo.

La energía de las partículas aceleradas en el ciclotrón es el factor determinante de los blindajes utilizados. Así, en el diseño del ciclotrón se tiene en cuenta la posibilidad de incorporar blindajes, escogiéndose una energía intermedia (13 MeV para el protón), que permite una producción adecuada de los radionúclidos emisores de positrones y el autoblandaje es práctico.

Generadores.

Un generador es una pareja de radionúclidos padre-hijo que permite la separación y extracción del hijo, el cual se obtiene continuamente a partir de la desintegración del radionúclido padre. Este es un radionúclido natural o bien se produce en un reactor o ciclotrón, con un período de semidesintegración suficientemente largo. El generador más conocido y usado (en un 70% de las aplicaciones clínicas) es el $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Molibdeno/Tecnecio) (87).

Los generadores más utilizados cuyo hijo es emisor de positrones son $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ y principalmente el $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$. Las aplicaciones tomográficas vendrán limitadas por los radiofármacos que se puedan marcar con estos radionúclidos.

Radionúclido padre			Radionúclido hijo		
Isótopo	T1/2	Desintegración	Isótopo	T1/2	Desintegración
⁶² Zn	9,13 h	β ⁺ (18%) EC (82%)	⁶² Cu	9,74 min	β ⁺ (97%) EC (2%)
⁶⁸ Ge	288 días	EC (100%)	⁶⁸ Ga	1,13 h	β ⁺ (88%) EC (12%)
⁸² Sr	25,5 días	EC (100%)	⁸² Rb	75 s	β ⁺ (6%) EC (94%)

Tabla 2.4. Características de los generadores de positrones. EC: Captura electrónica.

El ¹⁵O puede ser sustituido en algunas aplicaciones por el ⁸²Rb, pero la calidad de las imágenes es subóptima debido al corto período de semidesintegración del ⁸²Rb (75 s) (88), siendo utilizado básicamente en estudios de perfusión miocárdica. Este generador deberá compaginarse con el de ⁶²Zn/⁶²Cu para estudios de pool sanguíneo, formando ambos una buena combinación ya que el generador de ⁶²Cu tampoco es ideal debido al corto período de semidesintegración del radionúclido padre (la vida media del ⁶²Zn es de 9,1 horas) (89). Los generadores de ⁶²Zn/⁶²Cu (90) más recientes han mejorado las condiciones de elución y los procedimientos de marcaje; incluso se han diseñado de manera que la columna del generador puede volver a ser rellenada con actividad nueva de ⁶²Zn, sin tener necesidad de renovar todo el sistema generador, reduciéndose los costos (91).

2.2. Aplicaciones de la PET en Cardiología.

Más que reemplazar las técnicas diagnósticas convencionales en Cardiología Nuclear, como por ejemplo la SPECT, la PET aumenta las posibilidades diagnósticas como una modalidad de imagen más avanzada en Medicina Nuclear, basándose en dos grandes razones:

- La primera es la capacidad de cuantificar de forma regional la perfusión miocárdica en unidades absolutas (mililitros de sangre o micromoles de sustrato por minuto y gramo de miocardio).
- La segunda es que la PET posee la capacidad de evaluar la densidad y afinidad de los receptores cardíacos, así como el control neuronal miocárdico, junto a la valoración del flujo sanguíneo regional miocárdico y su relación con el sustrato metabólico.

Además, técnicamente, la PET presenta 2 ventajas únicas:

- Una gran disponibilidad de trazadores de vida media muy corta, como puede ser el ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F y el ^{82}Rb .
- Una elevada resolución temporal que permite realizar estudios de procesos funcionales regionales (flujo sanguíneo, metabolismo, receptores...) in vivo.

Estos avances han supuesto una mejor detección de la enfermedad coronaria y la identificación del miocardio viable pero, aunque estos conocimientos se han difundido ampliamente, la PET sigue percibiéndose como una técnica costosa y todavía en expansión.

Básicamente existen dos aplicaciones de la PET en Cardiología:

- Estudios de perfusión miocárdica.
- Estudios de metabolismo miocárdico.

2.2.1. Estudios de perfusión miocárdica.

La PET ofrece varias ventajas para la detección de los defectos del flujo sanguíneo miocárdico, ya sea en reposo o inducidos por estrés. Entre ellas destaca la corrección de la imagen emitida al medir la atenuación del fotón, lo cual elimina los artefactos relacionados con dicha atenuación. En segundo lugar, la mayor resolución espacial y temporal de la PET se traduce en una mejor visualización del detalle anatómico del miocardio al existir un mayor contraste. Esto permite visualizar defectos de flujo más sutiles.

Existen múltiples protocolos en los que se han utilizado diferentes tipos de trazadores. Los principales trazadores de perfusión miocárdica se pueden clasificar en dos grupos:

- a) Los trazadores que difunden libremente, entre los que se encuentra el agua marcada con ^{15}O y el butanol marcado con ^{15}O ó ^{11}C .
- b) Los trazadores que son parcialmente extraídos y retenidos en la célula cardíaca por un determinado período de tiempo a su paso por el lecho capilar. Entre éstos destaca el amonio marcado ^{13}N , el ^{82}Rb , las microesferas o macroagregados de albúmina marcadas con ^{11}C o con ^{68}Ga y el ^{38}K .

De los múltiples trazadores de perfusión miocárdica disponibles, los que han sido ampliamente validados experimentalmente o en la práctica clínica son:

- Oxígeno-15-agua (^{15}O -agua)
- Nitrógeno-13-amonio (^{13}N -amonio)
- Rubidio-82 (^{82}Rb)

Estos tres trazadores se caracterizan por poseer un tiempo de vida media ultracorto, permitiendo estudios consecutivos, como son reposo-ejercicio o reposo-dipiridamol, en un pequeño espacio de tiempo, lo que no es posible con otros trazadores utilizados en Medicina Nuclear como son el tecnecio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) o el talio-201 (^{201}Tl) que poseen una vida media más larga (92).

Oxígeno-15-agua:

Se obtiene directamente del ciclotrón. Su vida media es de 2 minutos. Difunde libremente por el miocardio, por lo que es virtualmente extraído en su primer paso por el corazón, siendo su extracción independiente del estado metabólico y del nivel de flujo sanguíneo. Este hecho hace que sea teóricamente superior al resto de trazadores de flujo sanguíneo.

Su uso ha sido extensamente validado en estudios experimentales, pero en la práctica clínica se ve limitado debido a que la calidad de imagen no es óptima. Esto se debe a que el trazador se distribuye a través del corazón y de las estructuras adyacentes a éste, tales como los pulmones y la sangre, por lo que es necesaria la corrección de las imágenes por la actividad de estos órganos, necesiéndose de otro estudio que permita definir el espacio vascular y así visualizar el miocardio. Para esto se usan generalmente los hematíes marcados con monóxido de carbono-¹⁵O. Además, el hecho de que la vida media del ¹⁵O sea de 2 minutos ocasiona imágenes con baja densidad de conteo, lo que, añadido a la sustracción de cuentas del estudio con hematíes marcados, ocasiona imágenes con alta presencia de ruido y por tanto de calidad diagnóstica subóptima (93-96).

Nitrógeno-13-amonio:

El ¹³N-amonio también es un producto que se obtiene directamente del ciclotrón. Su vida media es de 10 minutos. Es un catión que es extraído activamente por el miocardio en su primer paso con una alta fracción de extracción (entre el 70 y el 80%). Sin embargo, hay que tener en cuenta que su extracción disminuye a flujos altos, presentando una meseta en su curva de extracción a flujos mayores de 2,6 ml/min/g. Asimismo, la distribución del trazador no es homogénea, encontrándose menor captación relativa del trazador en la cara lateral del ventrículo izquierdo.

Las imágenes obtenidas con el ¹³N-amonio son mejores que las de ¹⁵O-agua, por lo que es el trazador de flujo sanguíneo producido en ciclotrón más utilizado en la práctica clínica. El ¹³N ha sido extensamente validado como trazador en el estudio de flujo sanguíneo relativo, en el estudio de la reserva coronaria y en la cuantificación absoluta del flujo sanguíneo. Asimismo, sus características físicas permiten la realización de estudios gated y con ello la determinación de la función

ventricular izquierda regional y global. La dosis media administrada es de 20 mCi por dosis, pudiéndose repetir cada 30-40 minutos y obtener nuevas imágenes (92, 97-105).

Rubidio-82:

El ^{82}Rb es un catión monovalente análogo al potasio que se produce en generador a partir de la elución del estroncio-82 (^{82}Sr) con una solución salina. El generador de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ tiene una duración de 25 ó 26 días pudiendo ser utilizado durante cuatro semanas aproximadamente. Su vida media es ultracorta, de 75 segundos.

La inyección de rubidio-82 es controlada informáticamente con el objetivo de administrar una dosis de 35 a 55 mCi. El volumen de inyección dependerá de la edad del generador, necesitándose mayores volúmenes en los días finales del generador para alcanzar la dosis mínima útil de 35 mCi. Es importante tener en cuenta que con el tiempo la concentración de ^{82}Rb que se obtiene es menor, por lo que hay que inyectar un volumen mayor para obtener la dosis deseada. Por otro lado, la infusión automática de ^{82}Rb no debe durar más de un minuto, por lo que solo se podrá usar el generador mientras se puedan administrar 35 mCi en un minuto, lo que implica que se necesitará un nuevo generador cada mes.

La captación y retención del ^{82}Rb en la célula miocárdica depende del flujo sanguíneo coronario y de la integridad de la membrana celular. En regiones con fibrosis miocárdica, la disminución en la captación de ^{82}Rb traduce una reducción en la perfusión que es más intensa que en regiones con disfunción ventricular pero persistencia de miocardio viable.

La captación de ^{82}Rb por el miocardio no es proporcional al flujo sanguíneo, presentándose una meseta de captación a partir de flujos mayores a 2 ml/min/g. La distribución del ^{82}Rb es más homogénea que la de ^{13}N -amonio, pero su extracción durante su primer paso por el miocardio es del 50 al 60%, menor que la del ^{13}N -amonio.

La utilización de ^{82}Rb con fines clínicos fue aprobada en EE.UU. en Diciembre de 1989 (106-110).

En cuanto a la sensibilidad y especificidad en la detección de la enfermedad coronaria con la PET, éstas han sido establecidas claramente en nueve estudios que incluyen 1.159 pacientes. Las sensibilidades comunicadas van del 82% al 98%. Las especificidades varían del 78% al 100%. Un metaanálisis de siete de estos estudios indica una sensibilidad global del 91% y una especificidad global del 90% (12, 97, 103, 104, 111-114).

Existe un considerable debate focalizado sobre la exactitud diagnóstica obtenida con la PET. Un estudio analizó la capacidad de la PET para detectar enfermedad coronaria a partir de la reserva de flujo en la estenosis, comparado con la coronariografía cuantitativa (12). La PET con ^{13}N -amonio o bien con ^{82}Rb detectó el 94% de todas las estenosis con reserva de flujo menor de 3 y el 49% de las estenosis con severidad intermedia con reservas de flujo entre 3 y 4. Estos hallazgos se compararon con otros descritos en un estudio en el que se usó talio de estrés con un abordaje idéntico para estimar la reserva de flujo en la estenosis. El abordaje con talio no detectó ninguna de las estenosis moderadas (reservas de 3 a 4) y detectó el 72% de las reservas estimadas como menores de 3.

Varios estudios han descrito comparaciones directas entre la PET y la SPECT (103, 110, 112). Un primer estudio realizado con bicicleta supina y un sistema PET de primera generación no consiguió alcanzar mejor especificidad y sensibilidad con ^{13}N -amonio que con ^{201}Tl (103). Dos estudios posteriores, en 81 y 202 pacientes respectivamente (110,112), demostraron un aumento moderado, aunque estadísticamente significativo, en la capacidad diagnóstica de la PET (88%) versus la SPECT (77%). Las razones para una mayor capacidad diagnóstica diferían entre los estudios. Uno notó una significativa mayor sensibilidad, pero comparable especificidad, mientras que el otro estudio mostró una ganancia significativa en especificidad pero similar en sensibilidad. Dado que la PET corrige la atenuación fotónica, es más plausible hallar una mayor especificidad en el segundo estudio. También es posible que los dos estudios analizaran las imágenes a diferentes puntos de la curva receptora operativa. Esto podría haber causado intercambios entre la sensibilidad y la especificidad. De cualquier forma, ambos estudios demostraron una mejoría global estadísticamente significativa en la exactitud diagnóstica.

Los centros que disponen tanto de PET como de SPECT derivan los pacientes al PET cuando existe una considerable probabilidad de artefacto en la imagen. Por ejemplo, se incluyen razones relacionadas con la morfología corporal del paciente (obesidad) cuando se piensa que la enfermedad coronaria es leve o moderada o, inversamente, si la probabilidad pre-test de enfermedad coronaria es relativamente baja. Existen escasos datos en cuanto a seguimiento de pacientes con cardiopatía isquémica estudiados por PET. Un estudio preliminar en 107 pacientes con un PET normal fue asociado con un período de seguimiento de 23+/-7 meses libres de eventos cardiovasculares (115). Esta cifra es mejor que la demostrada por técnicas diagnósticas de imagen convencionales de flujo sanguíneo miocárdico, existiendo una menor incidencia de falsos positivos y, por tanto, menor indicación de cateterización, lo que a la vez sugiere que el uso de la PET reduce los costos en el diagnóstico de la cardiopatía isquémica.

En cuanto al diagnóstico de enfermedad coronaria, numerosos estudios indican que la evaluación de la perfusión miocárdica con trazadores como el ^{82}Rb y el amonio marcado con ^{13}N identifican el flujo de reserva anormal en la mayoría de pacientes con enfermedad coronaria, sugiriendo que la PET es una técnica con elevada sensibilidad y especificidad para diagnosticar cardiopatía isquémica. En uno de estos estudios, Demer et al. (12) compararon la evaluación cualitativa del flujo de reserva regional con la PET, con el flujo de reserva calculado cuantitativamente por coronariografía, en 193 pacientes. Tanto las imágenes de ^{82}Rb como de ^{13}N -amonio se obtuvieron en reposo y después de la combinación de dipiridamol-ejercicio isométrico. Las imágenes de la PET se clasificaron en una escala que iba de 0 (normal) a 5 (defecto intenso). Hubo una correlación significativa entre el flujo de reserva obtenido por la PET y el derivado de la coronariografía para las 243 estenosis coronarias, aunque la correlación no fue muy alta ($r = 0,63$).

Diversos investigadores han desarrollado varios modelos con PET para medir la perfusión miocárdica regional en términos absolutos utilizando ^{82}Rb , ^{15}O -agua y ^{13}N -amonio (116-118). A pesar de ello, el flujo sanguíneo coronario estimado por PET no se ha comparado con medidas anatómicas de la gravedad de la estenosis obtenida por coronariografía cuantitativa. El flujo de reserva ha sido estudiado en pacientes sometidos a coronariografía cuantitativa, comprobándose que dicho flujo de reserva era normal en estenosis menores del 50% y que a partir de

estenosis mayores, decrecía. En angioplastias de seguimiento se ha visto que cambios en el flujo de reserva corren paralelos a cambios en la gravedad de la estenosis por coronariografía (21).

Schelbert et al. (97) encontraron una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100% para el estudio de perfusión miocárdica con ^{13}N -amonio en 32 pacientes con cardiopatía isquémica y 13 controles. Resultados similares han sido obtenidos por Yokenura et al. (104). Demer et al. (12) compararon las imágenes obtenidas con ^{13}N -amonio o ^{82}Rb con las de la coronariografía cuantitativa y hallaron una buena correlación entre ellas en cuanto a la reserva de flujo (25).

Go et al. (112) han comparado los resultados de la SPECT con ^{201}Tl y PET con ^{82}Rb directamente con la arteriografía en 202 pacientes, 133 de los cuales no tenían bypass ni angioplastia previa. Objetivaron un aumento estadísticamente significativo en la sensibilidad con PET/SPECT comparado con la coronariografía cuantitativa.

En general, los protocolos que se aplican en la PET siguen los mismos principios que los estudios tradicionales de la SPECT relacionados con la detección de isquemia y/o la determinación de la viabilidad miocárdica, con la particularidad de que en la PET siempre se corrige por atenuación.

La capacidad que tiene la PET para determinar cuantitativamente el flujo sanguíneo miocárdico regional es única. Esta especial característica puede ser aprovechada para evaluar la eficacia de la angioplastia y detectar anomalías en el flujo de reserva como puede ocurrir en la hipertrofia ventricular izquierda, en el corazón trasplantado o en el síndrome X. A pesar de que parece ser que las limitaciones teóricas y prácticas para obtener mediciones cuantitativas del flujo sanguíneo miocárdico se están superando, la mayoría de centros siguen basándose en la evaluación cualitativa o semi-cuantitativa para interpretar las imágenes de ^{82}Rb o ^{13}N .

Los estudios de perfusión miocárdica mediante ejercicio físico son poco factibles puesto que el movimiento del tórax durante el ejercicio impide obtener una buena imagen y posterior corrección por atenuación, por lo que la mayoría de estudios utilizan el estrés farmacológico mediante dipiridamol o adenosina para valorar el flujo sanguíneo miocárdico y el flujo de reserva.

Los protocolos cardíacos con la PET siguen los mismos principios que los estudios convencionales de SPECT. Cuando el objetivo clínico es la detección de isquemia miocárdica se realizan estudios de reposo y después de estrés. El método establecido de provocación de isquemia en la PET es el estrés farmacológico, ya sea usando dipiridamol o adenosina. Algunos centros han usado el esfuerzo físico pero esta práctica ha sido abandonada por las desventajas logísticas asociadas a realizar un esfuerzo físico en el tomógrafo de la PET, y a los óptimos resultados obtenidos con el estrés farmacológico (19, 21, 24, 50, 119, 120).

Otro aspecto importante en los protocolos de la PET es la corrección de atenuación. La PET ofrece condiciones técnicas ideales para la implementación de la corrección por atenuación de las estructuras que se interponen entre el corazón y los detectores. Esto se debe a que el coeficiente de atenuación de los fotones de 511KeV que se utilizan en la PET es menor y más uniforme que los de baja energía que se adquieren en SPECT. Además, la atenuación total de los fotones que se adquieren en la PET es constante a través de la línea imaginaria que se establece entre dos detectores situados a 180 grados. Esto implica, que independientemente de donde se produzca la colisión, y con ello la emisión de dos fotones opuestos, la atenuación total será constante (121-123).

De todos modos, es importante tener en cuenta que la corrección por atenuación es más necesaria en la PET que en la SPECT, considerándose imprescindible para obtener imágenes PET de calidad diagnóstica adecuada. Esto se debe a que, a pesar de que los fotones de 511KeV de la PET son menos atenuados que los de baja energía de la SPECT, la magnitud del tejido que se interpone entre los detectores de la PET y los fotones emitidos, es casi el doble que los que se realizan en estudios de SPECT. En otras palabras, en los estudios de coincidencia (PET) hay que sumar la atenuación de los dos fotones emitidos, y en los estudios SPECT sólo existe la atenuación de un fotón, y por lo tanto sólo la distancia entre el fotón y el detector (121, 123).

Asimismo, no debe olvidarse que el control de calidad de la corrección por atenuación en la PET es un aspecto crítico de la técnica. Básicamente se necesita un control de calidad más estricto en relación al movimiento del paciente. Esto se debe a que habitualmente los estudios de transmisión y emisión en la PET no se

obtienen de forma simultánea, por lo que pequeños movimientos del paciente entre los estudios de transmisión y emisión pueden producir artefactos.

También hay que tener en cuenta que el campo de detección de la PET es pequeño (15 cm), por lo que es muy importante estar seguro de que el corazón del paciente esté centrado en el mismo. Para evitar artefactos derivados de un mal centraje del miocardio, se realiza una inyección previa de una dosis baja del trazador y se previsualiza el corazón. Ello será descrito en los protocolos como pre-adquisición.

2.2.2. Estudios de metabolismo miocárdico.

El mayor aporte de la PET al estudio de la enfermedad cardíaca está relacionado con la habilidad de evaluar de forma no invasiva el metabolismo cardíaco regional utilizando trazadores de vida media corta.

Se han descrito múltiples trazadores que participan en el metabolismo de la célula cardíaca, pudiéndose agrupar de acuerdo con la vía metabólica en la que participan (124-129).

- Metabolismo de la glucosa: ^{18}F -fluorodeoxiglucosa (FDG), el más ampliamente utilizado.
- Metabolismo oxidativo: ^{11}C -acetato.
- Metabolismo de los ácidos grasos: ^{123}I -BMIPP y IPPA, ^{11}C -palmitato.
- Marcadores de hipoxia: ^{18}F -misonidazol, $^{99\text{Tc}}$ HL-91.

La mayoría de los trazadores metabólicos disponibles han demostrado ser útiles en el estudio de la enfermedad cardíaca, siendo los más estudiados desde el punto de vista experimental y clínico el ^{11}C -acetato (129-131), el ^{11}C -palmitato (125, 132) y la ^{18}F -FDG (125, 127, 129, 133). Pero realmente, el trazador más ampliamente utilizado en la práctica clínica es la ^{18}F -FDG, por lo que será el trazador metabólico que describiremos con más detalle (11, 96, 127, 134, 135).

¹⁸F-fluorodeoxiglucosa (¹⁸F-FDG):

La ¹⁸F-FDG es el producto que se obtiene del marcaje de la deoxiglucosa con ¹⁸F, un producto de ciclotrón con una vida media de 110 minutos. La mayor vida media de la FDG, en relación a otros radionúclidos, ha permitido su uso en centros hospitalarios distantes al ciclotrón donde se produce, contribuyendo de forma importante a la difusión de los estudios de la PET en Cardiología (4, 6, 28, 29, 125, 126, 129, 136, 137).

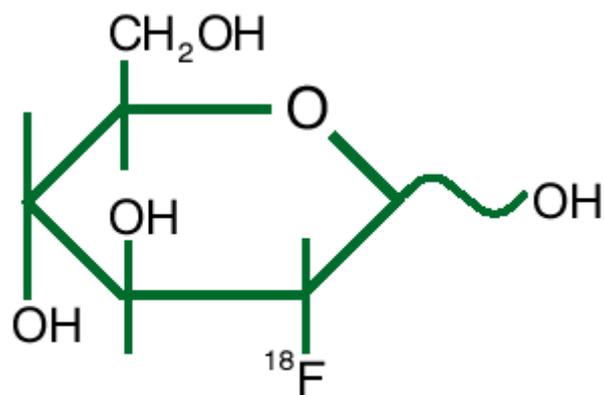


Figura 2.16. Molécula de ¹⁸F.

La FDG cruza los capilares sanguíneos y las membranas sarcolémicas en proporción a como lo hace la glucosa sin marcar y compite con ésta para ser fosforilada mediante la hexoquinasa a deoxiglucosa-6-fosfato-¹⁸F (FDG-P), producto que es impermeable a la membrana celular al contener una molécula de flúor. La glucosa marcada queda atrapada en la célula miocárdica, por lo que puede ser medida la tasa de captación miocárdica de glucosa en unidades de milimoles de glucosa por minuto y por gramo de miocardio. Sin embargo, la mayoría de evidencias disponibles asignan poca importancia a tales medidas cuantitativas, utilizando habitualmente en la práctica clínica la cuantificación relativa de la FDG (4, 125, 129, 136, 137).

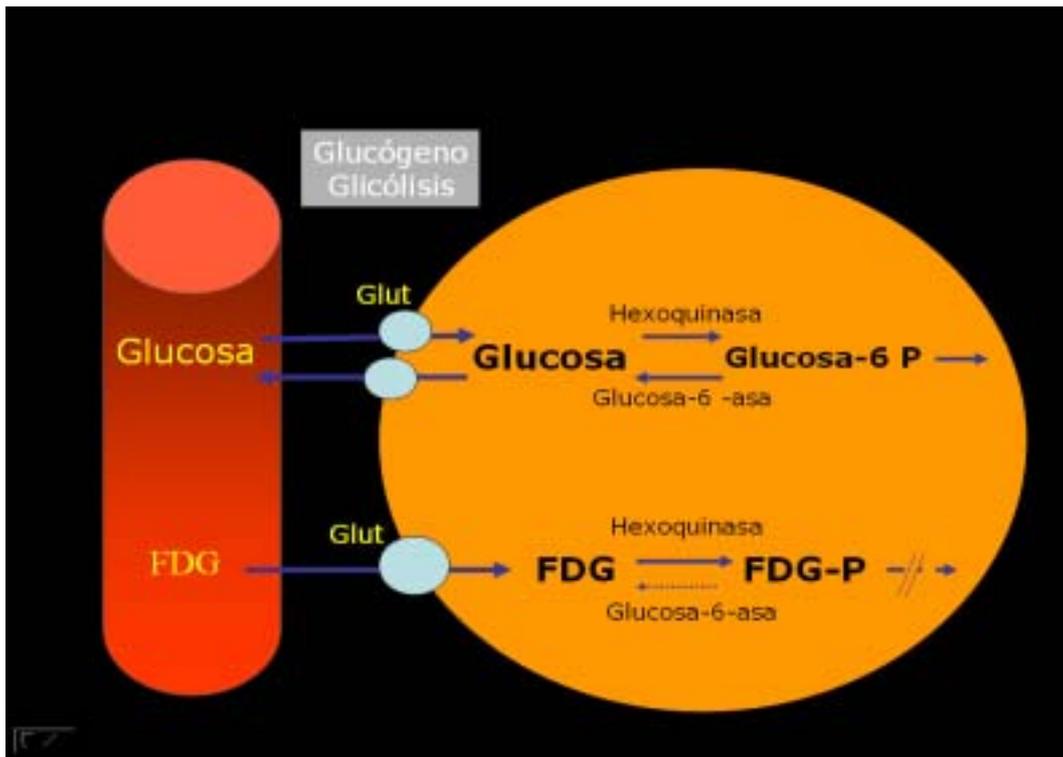


Figura 2.15. Vía de la glucólisis.

La FDG se acumula en el corazón de forma directamente proporcional al consumo de glucosa por las células miocárdicas. Es importante tener en cuenta que la distribución de la glucosa en el tejido miocárdico normal es heterogénea, en parte porque el corazón sano utiliza los ácidos grasos para cubrir sus necesidades energéticas, lo que implica que regiones normales de miocardio pueden tener una captación disminuida de FDG. Además de ello, en presencia de hipoxia local ligera, la célula miocárdica utiliza mayor cantidad de glucosa, por lo que pueden encontrarse territorios con aumento de captación de glucosa, que corresponde a regiones con isquemia ligera, y tejido normal con una disminución relativa de la captación de glucosa (125, 127, 129, 138, 139).

El comportamiento fisiológico de la glucosa en el tejido miocárdico normal y en el tejido que sufre hipoxia ligera ha dificultado el desarrollo de bases de datos de normalidad para la FDG. A pesar de ello, está bien establecido que si existe captación de FDG por la célula miocárdica es que esta célula está viva, siendo este el patrón de referencia en el estudio de la viabilidad miocárdica (126, 127, 129-141).

La cuantificación relativa o absoluta de la captación regional de glucosa por el miocardio es un indicador adecuado de viabilidad miocárdica, pero en la práctica clínica el estudio de FDG siempre se compara con un estudio de perfusión en la misma región del miocardio, ya sea utilizando un trazador de SPECT o, de una forma más precisa, un trazador de PET de perfusión miocárdica, como puede ser el ^{13}N -amonio o el Rb^{82} (17, 18, 45, 51, 96, 139, 142-145).

Existen diferentes protocolos de adquisición de los estudios con FDG que se sustentan en distintos patrones de captación de glucosa en relación a los niveles de ácidos grasos y de glucosa en sangre. En general, se describen cuatro formas de administración de la glucosa:

- a) Carga oral de glucosa asociada o no a la administración endovenosa de insulina.
- b) Estudio en ayunas.
- c) Clampaje hiperinsulinémico-euglucémico: administración endovenosa de glucosa e insulina en infusión continua.
- d) Uso de fármacos que potencian la captación de glucosa por el miocardio como es el Acipimox®.

El método más utilizado en los Estados Unidos es el de la carga oral de glucosa (a). Después de un período de ayunas de 4 a 6 horas, se administra la glucosa al paciente, asociada con inyecciones de pequeñas dosis de insulina rápida endovenosa en los pacientes que lo requieran, en base a los niveles de glucosa sanguínea. Es un procedimiento simple con el que se logran imágenes de una calidad diagnóstica adecuada (50, 126, 139, 146-150).

El método de inyección de la FDG en ayunas (b) es más sensible en la detección de la isquemia severa y, por tanto, del miocardio viable, pero tiene el inconveniente de sobreestimar la magnitud del tejido viable. Por ejemplo, cuando se realiza la inyección de glucosa después de un período prolongado de ayunas, la captación de glucosa estará disminuida en el miocardio, resaltándose en este caso el tejido severamente isquémico, con pobre captación de glucosa en el resto del miocardio, lo que dificulta la interpretación de las imágenes. Los estudios en ayunas se basan en que durante los períodos largos de inanición, los niveles de insulina están bajos y los de los ácidos grasos libres altos, lo que provoca una

escasa captación miocárdica del trazador en el miocardio normal, concentrándose el trazador en el tejido con isquemia severa en las regiones que obtienen energía a través del consumo de glucosa, ofreciendo así una mayor sensibilidad en la detección del miocardio viable. Sin embargo, la baja tasa órgano diana / fondo o la actividad aumentada del trazador en sangre puede degradar la calidad de la imagen y disminuir su eficacia diagnóstica (129, 139, 142, 146, 148, 151).

Con el uso del clampaje hiperinsulinémico-euglucémico (c) pueden conseguirse imágenes de alta calidad diagnóstica, pero la complejidad del método ha originado que su aplicación sea más limitada (152-154).

Asimismo se ha usado el Acipimox® (d), un derivado del ácido nicotínico que reduce los niveles de ácidos grasos libres al inhibir la lipólisis. La disminución de los niveles de ácidos grasos libres potencia la captación de glucosa por la célula cardíaca. Algunos autores han documentado resultados similares al clampaje hiperinsulinémico-euglucémico con el uso de Acipimox. Su uso, en Estados Unidos, no está autorizado para este propósito, pero es frecuente en otras partes del mundo (152-157).

La ^{18}F -fluorodeoxiglucosa es un trazador que se utiliza como marcador de miocardio viable en zonas cardíacas hipoperfundidas ya que el patrón caracterizado por captación de FDG en zonas hipoperfundidas (patrón de "mismatch" o de discordancia) indica miocardio isquémico o hibernado.

Es necesario estandarizar la utilización de la FDG para maximizar la información que nos brinda esta técnica. Así por ejemplo, la aplicación de la PET con FDG en pacientes diabéticos requiere la normalización previa de la glicemia con insulino terapia.

El ^{11}C -acetato ha emergido como otro trazador prometedor para la evaluación de viabilidad miocárdica. La captación regional y su aclaramiento están directamente relacionados con el metabolismo oxidativo regional, y el análisis cuantitativo de la cinética del ^{11}C -acetato se utiliza como un modo incruento para calcular el consumo de oxígeno y la reserva metabólica oxidativa. Estudios preliminares indican que la preservación del metabolismo oxidativo en regiones con flujo coronario reducido puede ser utilizado como un marcador de viabilidad miocárdica, tanto en cardiopatía isquémica crónica como después de un infarto agudo de miocardio (129-131).

Tillisch et al. han visto que la presencia de captación de glucosa por parte de la célula miocárdica es un predictor de mejoría de la función ventricular izquierda después de la revascularización. Los pacientes sin captación de glucosa no presentan un cambio significativo en el movimiento de pared (159). Estas observaciones se han utilizado desde un punto de vista clínico para diferenciar el miocardio potencialmente reversible (miocardio hibernado) del miocardio necrótico, en pacientes con disfunción ventricular izquierda severa y que son valorados para revascularización o trasplante cardíaco.

Comparando estos resultados con los obtenidos por Brunken et al. al utilizar ^{201}Tl , se ha visto que un 58% de los defectos que aparecían fijos con este radioisótopo (lesión irreversible) eran viables con la PET (160). Los estudios de redistribución con ^{201}Tl parecen ser menos fiables en territorios con flujos intermedios donde las diferencias entre tejido viable y tejido necrótico son dudosas. La valoración de estos territorios con FDG se ve facilitada al permitir hacer análisis cuantitativos y poder interpretar imágenes calientes en lugar de las imágenes frías que aparecen con ^{201}Tl .

2.2.3. Evaluación de la viabilidad miocárdica.

Desde los tempranos trabajos de Tennant y Wiggers, es sabido que la isquemia total conduce a un cese agudo en la contracción del miocardio, resultando en un daño celular y posterior necrosis miocárdica irreversible (161). A partir de los estudios observacionales de Rahimtoola (162) se vio que muchos pacientes con disfunción ventricular izquierda mostraban una mejoría funcional tras la revascularización. Este hecho condujo a la hipótesis de que parte del miocardio disfuncionante en pacientes con cardiopatía isquémica crónica podía no estar irreversiblemente dañado y seguir siendo viable, a pesar de no funcionar adecuadamente, pudiendo recuperar su función tras la restauración del flujo sanguíneo. Para explicar el fenómeno de la recuperación de la función ventricular tras la revascularización, se introdujo el término de hibernación (162).

Según Schelbert (4), el término hibernación se refiere a la disfunción miocárdica en reposo que es potencialmente reversible tras revascularización. El término, por tanto, no incluye miocardio con contractilidad normal o el miocardio con alteración de la contractilidad segmentaria de forma transitoria inducido por un test de estrés (aturdimiento).

Investigaciones precoces con PET esperaban verificar de forma incruenta los cambios en el sustrato metabólico como respuesta a isquemia aguda en el miocardio intacto animal y humano. Tales cambios se han demostrado en preparaciones cardíacas aisladas con perfusión arterial y experimentación animal altamente invasiva (163, 164). Estas investigaciones demostraron, en el miocardio hipoperfundido agudamente, una disminución en la oxidación de los ácidos grasos con un incremento en la captación miocárdica regional de glucosa (165, 166).

Estudios posteriores en pacientes con enfermedad coronaria confirmaron la existencia de cambios virtualmente idénticos en el miocardio humano isquémico de forma aguda (98, 159). Por ejemplo, la prueba de esfuerzo con bicicleta supina resultó en un empeoramiento de los defectos de flujo que más tarde reflejaron, sin embargo, un aumento en la captación regional de la glucosa (11). El aumento persistió por algún tiempo después del evento isquémico agudo, incluso después que los déficits de flujo inducidos por el estrés y los cambios electrocardiográficos se habían resuelto. Así, el aumento podría haber reflejado lo que se conoce como "stunning" o aturdimiento (167).

Otros estudios realizados en pacientes con cardiopatía isquémica obtuvieron un patrón similar: un aumento de la captación de glucosa exógena en regiones miocárdicas hipoperfundidas. Inicialmente se detectó en pacientes con angina de reposo o signos clínicos de isquemia miocárdica en reposo (168).

Estudios posteriores mostraron un patrón idéntico de metabolismo y flujo en pacientes sin evidencia clínica de isquemia miocárdica aguda. Ello elevó la posibilidad de isquemia miocárdica crónica, o inversamente, una adaptación crónica funcional y metabólica a la reducción crónica del flujo sanguíneo miocárdico regional. Sin tener en cuenta el mecanismo subyacente, la revascularización quirúrgica de segmentos miocárdicos disfuncionantes, bien con metabolismo de la glucosa y flujo sanguíneo normal o flujo sanguíneo reducido y captación de glucosa preservada o aumentada (discordancia metabolismo-flujo sanguíneo) fue seguido de un aumento en la motilidad regional miocárdica (159).

A la inversa, la revascularización en la mayoría de las regiones con reducción concordante en flujo sanguíneo y metabolismo (concordancia metabolismo-flujo sanguíneo) no consiguió una mejoría de la motilidad miocárdica.

Hoy, los conceptos de aturdimiento e hibernación sirven como posibles explicaciones para la disfunción contráctil potencialmente reversible. El aturdimiento miocárdico como concepto establecido experimentalmente supone, por definición, flujo sanguíneo normal en el miocardio disfuncionante. En contraste, el miocardio hibernado supone una reducción en el flujo sanguíneo con una correspondiente regulación a la baja de la función contráctil (162, 169, 170). Este concepto deriva principalmente de observaciones clínicas.

La evidencia más convincente de que el aturdimiento es un mecanismo de disfunción miocárdica humana reversible viene de las investigaciones en pacientes con la arteria descendente anterior obstruida y presencia de colaterales en el territorio miocárdico afectado (171). En la mitad de estos pacientes se observa una motilidad normal o ligeramente reducida en la pared anterior, mientras que en el restante 50% la motilidad de la pared anterior está afectada moderada o gravemente. Ambos tipos funcionales de miocardio revelan flujos sanguíneos normales cuando se comparan con voluntarios sanos, pese a un 19% aproximadamente de flujo mayor en zonas de miocardio remotas con contractilidad normal en pacientes con disfunción de la pared anterior. Lo que distinguía a ambos grupos de pacientes fue la marcada reducción de la reserva de flujo en el miocardio disfuncionante dependiente de colaterales. Por subgrupos de pacientes, la media fue de 1,3 frente a 3,0 en pacientes con motilidad de la pared anterior normal. Parece probable que la marcada atenuación de la reserva de flujo impida un adecuado aumento en el aporte de oxígeno y flujo sanguíneo, como respuesta a un incremento de la demanda de oxígeno durante aumentos del trabajo cardíaco o estimulación inotrópica del miocardio disfuncionante. Ello podría causar episodios de isquemia transitoria seguidos de períodos de aturdimiento que podrían ser interrumpidos por nuevos episodios de isquemia. Como resultado, la motilidad miocárdica regional se vería afectada crónicamente (172).

En cuanto a la hibernación, conceptualmente, una reducción de flujo coronario crónico se acompaña de una regulación a la baja de la función contráctil. Puesto que hasta el 75% de los fosfatos de alta energía son consumidos en el trabajo contráctil basal, tal infraregulación reduce el uso de energía considerablemente. Según Rahimtoola: "El probable resultado de una respuesta relativamente infrecuente a un flujo sanguíneo miocárdico reducido en reposo es aquella por la que el corazón disminuye su función miocárdica de forma que el flujo sanguíneo y la función estén de nuevo en equilibrio y como resultado ni aparezca una necrosis miocárdica ni síntomas isquémicos" (162). El concepto supone una concordancia perfusión-contracción; su existencia ha sido recientemente cuestionada por varios investigadores (173). El argumento es que la reducción en la función contráctil excede la reducción del flujo sanguíneo. La hipótesis que por tanto ha sido emitida es que el aturdimiento debe explicar en alguna extensión la motilidad disminuida de la pared.

La existencia de un estado de verdadera hipoperfusión crónica también ha cambiado. Se ha argumentado que la reducción regional del flujo sanguíneo en el miocardio disfuncionante resulta en primer lugar del tejido cicatricial y fibrótico, mientras que el miocardio viable demuestra un flujo sanguíneo virtualmente normal. Sin embargo, dos principales hallazgos sustentan la existencia de una verdadera hipoperfusión:

- 1) Grados moderados de hipoperfusión, efectivamente, pueden ser mantenidos en animales, al menos por algún tiempo, sin causar necrosis sustancial (174-177).
- 2) Existe un verdadero aumento en el flujo sanguíneo regional miocárdico después de la revascularización de miocardio reversiblemente disfuncionante (178, 179).

La reducción del flujo miocárdico lleva a una reducción en la función contráctil desarrollándose un nuevo estado de equilibrio aporte-demanda, aunque a un nivel inferior. Esto lleva a la pregunta de cómo este nuevo equilibrio puede ser sostenido en un ambiente de constante cambio entre aporte y demanda. En términos de aporte, las anomalías vasomotoras de la enfermedad coronaria podrían cambiar este equilibrio. En términos de demanda, el equilibrio puede ser cambiado por aumentos del trabajo cardíaco, cambios en la situación inotrópica

mediada por estimulación adrenérgica, o cambios en las concentraciones plasmáticas de catecolaminas. Esta cuestión es especialmente importante, dado que los criterios de disfunción miocárdica reversible incluyen una reserva contráctil preservada pese a una marcada atenuación o incluso pérdida de la reserva de flujo demostrada en pacientes con cardiopatía isquémica (180). En pacientes con cardiopatía isquémica la estimulación con dosis bajas de dobutamina aumenta la contractilidad regional de la mayoría (70%) de las regiones miocárdicas hipoperfundidas con metabolismo normal o aumento de la glucosa. El porcentaje de flujo miocárdico regional, medido no invasivamente por PET mediante ^{13}N -amonio, aumentó en las zonas miocárdicas disfuncionantes casi tanto como en el miocardio normalmente perfundido. Sin embargo, la estimulación con bajas dosis de dobutamina causó un aumento selectivo en la captación de glucosa en el miocardio disfuncionante reversible. Este resultado es diferente de la disminución de las tasas de captación de glucosa observada con ^{18}F -deoxiglucosa en voluntarios normales o la ausencia de un cambio significativo en zonas remotas de miocardio normalmente perfundidas en pacientes con enfermedad coronaria. Ello sugiere que el miocardio hibernado encuentra aumentos a corto plazo de los sustratos necesarios a través de la captación preferencial de glucosa. Por otro lado, estos aumentos selectivos en la captación de glucosa se han puesto de manifiesto en animales de experimentación y en humanos durante episodios de isquemia aguda, lo que sugiere que la estimulación con dobutamina podría haber causado isquemia miocárdica aguda que se sobre impuso sobre la hibernación. Si esto es cierto, estas observaciones podrían implicar una incapacidad del miocardio hibernado para mantener un nuevo y auténtico balance aporte-demanda. Períodos de equilibrio relativo, por tanto, pueden ser interrumpidos por períodos de isquemia o desequilibrio, que si se repiten lo bastante frecuentemente, pueden causar un daño adicional al miocardio hibernado. Como otra implicación, la hibernación puede coexistir con aturdimiento e isquemia miocárdica aguda al menos, si no en la mayoría, sí en algunos pacientes con miocardio hibernado. La coexistencia de ambos mecanismos en diferente extensión también puede explicar las considerables diferencias interestudio en la reducción del flujo relativo en el miocardio disfuncionante comunicadas en la literatura. Las reducciones varían desde tan

sólo un 5% a un 37% (171, 178, 181, 182). Tal coexistencia podría explicar la ausencia de una verdadera concordancia perfusión-contracción.

En cuanto a las alteraciones funcionales y estructurales, el análisis de biopsias tomadas de miocardios disfuncionantes durante la revascularización quirúrgica, demostró correlaciones estructurales con anomalías de flujo sanguíneo y de la captación de glucosa (171, 183-185). Reducciones relativas de flujo se correlacionaron inversamente con la fracción de tejido cicatricial y fibrótico (184). Estas investigaciones concluyen que la disfunción se hace irreversible si la fracción de tejido fibrótico supera el 30 ó 40%. Estos hallazgos (184-188) concuerdan con los que analizaron, en pacientes con cardiopatía isquémica, las mediciones de flujo miocárdico regional y la fracción de miocardio que intercambiaba agua rápidamente y que, por eso, se pensaba que era viable (186, 187). A la inversa, estos estudios confirmaron la presencia previamente descrita de miocitos anormales en el miocardio disfuncionante (171, 183, 185). Las características morfológicas de tales miocitos anormales incluían una pérdida central de proteínas contráctiles, la presencia de numerosas mitocondrias, núcleos morfológicamente irregulares con protusiones e indentaciones y acumulación perinuclear de gránulos de glucógeno (189). De forma característica, las muestras de biopsia de miocardio disfuncionante reversible exhibieron cantidades significativamente mayores de miocitos anormales que las obtenidas de un miocardio disfuncionante irreversible. Ocurría lo contrario con la fracción de tejido cicatricial (183, 184). El miocardio disfuncionante de forma irreversible contenía cantidades desproporcionadas de fibrosis en contraste con el miocardio reversible. Estas observaciones parecen implicar a los miocitos anormales con gránulos de glucógeno en la captación elevada de glucosa. Otros estudios comunicaron una correlación directa entre la cantidad de miocitos anormales y el aumento relativo en las concentraciones regionales correspondientes de F¹⁸-deoxiglucosa (183, 184). Por otro lado, estos miocitos anormales también podrían representar el final de un intervalo de miocitos funcionalmente comprometidos. Ello incluiría miocitos menos desestructurados o incluso normales, aunque funcionalmente afectados. Por ello, los miocitos con o sin ligera alteración estructural también pueden ser responsables de la captación elevada de glucosa. Esta posibilidad parece coincidir con recientes observaciones donde regiones miocárdicas con anomalías estructurales de muy diferentes grados, pero con

comparables niveles de reducción de flujo, demostraron tasas comparables de captación regional de F¹⁸-deoxiglucosa (185).

Resumiendo, el aturdimiento y la hibernación probablemente representan los principales mecanismos subyacentes del miocardio disfuncionante potencialmente reversible. Ambos mecanismos representan distintos puntos de un espectro de anomalías que van desde un flujo sanguíneo normal en reposo, pero con una reserva de flujo reducida, a una casi completa pérdida de la reserva de flujo y una reducción del flujo sanguíneo regional en reposo.

La controversia persiste respecto a los mecanismos de disfunción ventricular izquierda reversible en pacientes con cardiopatía isquémica crónica y disinergia miocárdica extensa. Algunos investigadores han propuesto que ya que el flujo sanguíneo transmural en reposo es comparable en el miocardio normal e "hibernado" cuando es cuantificado por imagen con PET, episodios repetidos de aturdimiento podrían ser la causa de la disinergia crónica regional. Lo que no está claro es si la hipoperfusión crónica subendocárdica es todo lo que se requiere para producir acinesia transmural. El flujo sanguíneo subendocárdico no puede ser cuantificado con exactitud separadamente del flujo transmural por imágenes de PET cuantitativas, es decir, la cuantificación adecuada del flujo subendocárdico versus del epicárdico o del miocardio intermedio no puede ser realizada con imágenes de PET cuantitativas. Así, la hipoperfusión crónica subendocárdica sin necrosis puede ser un mecanismo potencial de hibernación en zonas donde el flujo transmural parece ser normal o sólo ligeramente reducido.

Por último, sólo decir que clínicamente es importante intervenir mediante revascularización coronaria tan pronto como sea posible en pacientes con enfermedad coronaria crónica y miocardio hibernado. Esto se debe fundamentalmente a una incidencia aumentada de apoptosis a través del tiempo, con desarrollo posterior de fibrosis intersticial en los pacientes con miocardio hibernado. Cuanto más precozmente se detecte la viabilidad y se lleve a cabo la revascularización, siempre que la anatomía lo permita, mayor es la oportunidad de mejorar la función ventricular izquierda, reducir los síntomas de insuficiencia cardíaca, aumentar la capacidad de ejercicio y aumentar la supervivencia.

La PET ha facilitado la identificación del miocardio disfuncionante pero reversible porque, junto a los trazadores de flujo sanguíneo, también se dispone de trazadores de sustrato metabólico que ofrecen una oportunidad única para identificar "marcadores bioquímicos" de miocardio viable.

Flujo sanguíneo miocárdico regional.

Los trazadores de flujo sanguíneo, que incluyen el ^{15}O -agua, ^{82}Rb y ^{13}N -amonio, permiten un examen de la distribución relativa del flujo sanguíneo miocárdico. Ellos también pueden aportar estimación del flujo en unidades absolutas de mililitros de sangre por minuto y por gramo de miocardio (94, 190-192). Estimar tanto los flujos absolutos como relativos puede ser útil para distinguir la reversibilidad de la irreversibilidad del miocardio. Por ejemplo, flujos completamente normales en el miocardio disfuncionante apuntan al aturdimiento como el mecanismo subyacente y asimismo identifican la disfunción como reversible. A la inversa, si la fibrosis ocupa más del 35-40% del miocardio, la presencia de una severa reducción del flujo sanguíneo regional se correlaciona inversamente con el grado de fibrosis, reflejando una disfunción contráctil irreversible (183, 184, 188). Reducciones severas de flujo no excluyen la presencia de miocardio viable, aunque en baja proporción. Esta cantidad puede ser demasiado pequeña para ser la consecuencia de la contractilidad regional. Flujos por debajo de 0,25 ml/min/g o menores del 35% del flujo normal son considerados incompatibles con disfunción reversible (193). Más difícil de interpretar son las reducciones de flujo intermedias. Pueden reflejar la coexistencia, por ejemplo, de una cicatriz endocárdica con miocardio normal, una condición difícil de mejorar tras la revascularización. En contraste, es posible la recuperación en el caso de coexistir miocardio reversible pero comprometido funcionalmente que incluya miocitos normales y tejido cicatricial. Si se presentan en suficiente cantidad, los miocitos disfuncionantes y reversibles podrían restaurar la función contráctil tras la mejoría del flujo sanguíneo miocárdico. En esta situación, el añadir trazadores metabólicos ha sido crítico para distinguir entre miocardio reversible e irreversible, es decir, viable o no viable (188).

Metabolismo oxidativo miocárdico.

Tanto el ^{11}C -palmitato como el ^{11}C -acetato exploran el metabolismo oxidativo miocárdico. Como es natural, los ácidos grasos de cadena larga mantienen sus propiedades biológicas pese a la inserción de un átomo de carbono radiactivo.

El ^{11}C -palmitato señala la vía oxidativa completa de los ácidos grasos incluyendo el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y la beta oxidación (132, 194). El trazador inicialmente se acumula en el miocardio como trazador de flujo sanguíneo de forma que los defectos de captación regional reflejan déficits de flujo (165). Sin embargo, el potencial de este agente para identificar miocardio disfuncionante reversible permanece sin explorar.

Existen más datos sobre el ^{11}C -acetato; igualmente, su captación inicial en el miocardio, depende del flujo (195), sin embargo, su posterior tasa de aclaramiento del miocardio corresponde al flujo del sustrato a través del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (196-198). Puesto que su actividad está íntimamente acoplada con la fosforilación oxidativa, el agente ofrece un medio de cuantificar el metabolismo oxidativo regional miocárdico y el consumo de oxígeno. Si la persistencia de algún grado de metabolismo oxidativo es crítica para la supervivencia celular, el poder explorar el consumo de oxígeno debería permitir la identificación del miocardio disfuncionante reversible. Investigaciones precoces en pacientes tras un infarto agudo de miocardio, o en pacientes con enfermedad coronaria crónica, han demostrado que el mantenimiento de niveles normales de metabolismo oxidativo, incluso asociados con reducciones significativas del flujo, se corresponde con una mejoría en la contractilidad miocárdica regional tras la revascularización (199, 200). Las tasas de aclaramiento tisular de ^{11}C -acetato y, por tanto, del metabolismo oxidativo dentro de dos desviaciones estándar de lo normal, fueron altamente predictoras de mejoría postrevascularización en la motilidad miocárdica regional. Por ejemplo, las tasas de aclaramiento segmentarias de ^{11}C -acetato en 34 pacientes con enfermedad crónica coronaria ofrecen un valor predictivo positivo del 85% y negativo del 87% (128).

Dada la correlación lineal aceptada entre el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno, podría esperarse que las medidas del metabolismo oxidativo no ofrecieran ventajas significativas sobre la valoración del flujo sanguíneo miocárdico (201). Sin embargo, los hallazgos en pacientes con infarto reciente (202) demostraron un aumento compensador de la extracción de oxígeno cuando

el flujo sanguíneo se reducía. Estos resultados se han sustentado en datos derivados de un modelo de interrelación entre flujo sanguíneo, presión de perfusión, consumo de oxígeno y volumen sanguíneo (203). De esta manera, el metabolismo oxidativo puede permanecer normal pese a la disminución regional de flujo, siempre que tal reducción sea relativamente modesta y no descienda por debajo de 0,5 ml/min/g (202).

Recientes investigaciones clínicas sustentan la utilidad del ^{11}C -acetato sólo en parte (130, 178). Un estudio mostraba una considerable superposición de las tasas de aclaramiento de ^{11}C -acetato entre el miocardio reversible e irreversible, mientras que los flujos relativos diferenciaron claramente ambos tipos de tejido. En uno de estos estudios, sin embargo, la respuesta de la tasa de aclaramiento de ^{11}C -acetato tras estimulación con dosis bajas de dobutamina distinguía entre ambos tipos de estados funcionales (130). Se producía un aumento uniforme en el miocardio disfuncionante reversible pero permanecía sin cambios o incluso disminuía en el miocardio irreversible. La disparidad entre flujo y metabolismo oxidativo se puede explicar por las limitaciones de las tasas de aclaramiento de ^{11}C -acetato en distinguir adecuadamente entre miocardio disfuncionante reversible o irreversible tras un infarto (178). De nuevo, en este estudio, la estimación del flujo sanguíneo regional relativo y absoluto predijo la mejor evolución de la función contráctil regional postrevascularización. La disparidad puede haber alentado otra conclusión más cautelosa sobre el valor de la tasa de aclaramiento de ^{11}C -acetato en predecir la evolución a largo plazo de la motilidad regional (204). Este estudio, realizado precozmente en pacientes tras un infarto, comunica incluso menores valores predictivos. Los autores proponen incluir tanto al flujo sanguíneo como al metabolismo oxidativo en la predicción de la evolución postrevascularización de la contractilidad miocárdica regional.

Captación miocárdica de glucosa.

La valoración de la viabilidad miocárdica con ^{11}C -acetato ha obtenido una limitada aceptación clínica, pero el uso de ^{18}F -deoxiglucosa como marcador de la captación exógena de glucosa ha recibido un amplio reconocimiento clínico. Inicialmente sólo se ha usado en PET (9, 158, 205-207), evaluando el flujo sanguíneo miocárdico regional y el metabolismo de la glucosa, y posteriormente

se ha utilizado en abordajes híbridos. En estas aproximaciones, la SPECT con ^{99m}Tc sestamibi o ^{201}Tl definió la distribución relativa del flujo sanguíneo miocárdico, mientras que la captación miocárdica de ^{18}F -deoxiglucosa se evaluó con PET. Más recientemente (208, 209), incluso la evaluación del metabolismo de la glucosa regional con ^{18}F -deoxiglucosa ha sido realizada con dispositivos SPECT-like equipados con colimadores de alta energía fotónica para acomodar los fotones de 511 keV de la descomposición del positrón o con circuitos coincidentes especiales para aprovechar las características únicas de la descomposición del positrón: esto es, la emisión simultánea de 511 keV en direcciones diametralmente opuestas durante un evento de aniquilación. Este evento ocurre después de que el positrón pierda su energía cinética y se combine con un electrón, como una partícula cargada negativamente con una masa igual a la del positrón cargado positivamente. Estos desarrollos recientes en los equipos parecen alcanzar valores predictivos comparables a los disponibles con PET, lo cual, junto con la mayor disponibilidad de ^{18}F -deoxiglucosa, es probable que favorezca un mayor uso de marcadores metabólicos para la identificación de disfunción contráctil reversible (27, 210-213).

El estudio del metabolismo miocárdico mediante el uso de glucosa marcada radiactivamente se ha desarrollado básicamente para el mejor conocimiento de la viabilidad miocárdica. La glucosa marcada cruza los capilares sanguíneos y las membranas sarcolémicas en proporción a como lo hace la glucosa sin marcar y compite con ésta para ser fosforilada mediante la hexoquinasa a ^{18}F -deoxiglucosa-6-fosfato (133, 214, 215). El producto de dicha reacción enzimática es un peor sustrato para la formación de glucógeno, la glucólisis y el shunt fructosa-pentosa, siendo bastante impermeable a la membrana celular y modificándose poco si se produce una desfosforilación en el miocardio. Por ello, la glucosa marcada llega a quedar atrapada en la célula miocárdica.

La tasa de captación miocárdica de glucosa también puede ser medida con este componente en unidades de milimoles de glucosa por minuto y por gramo de miocardio (216); sin embargo, la mayoría de las evidencias disponibles asignan poca importancia a tales medidas cuantitativas para la valoración de la disfunción miocárdica reversible.

La captación completamente normal de ^{18}F -deoxiglucosa en regiones miocárdicas discretamente disfuncionantes indica disfunción contráctil reversible. Inversamente, concentraciones muy bajas o incluso ausentes del trazador, se corresponden con disfunción irreversible y formación de tejido cicatricial (217-219). Sin embargo, las concentraciones intermedias del trazador son mejor juzgadas en combinación con una evaluación del flujo sanguíneo miocárdico.

Se han descrito 3 patrones de flujo-metabolismo en el miocardio disfuncionante (9, 159):

- 1) Patrón normal: Flujo sanguíneo normal asociado a captación normal de glucosa:

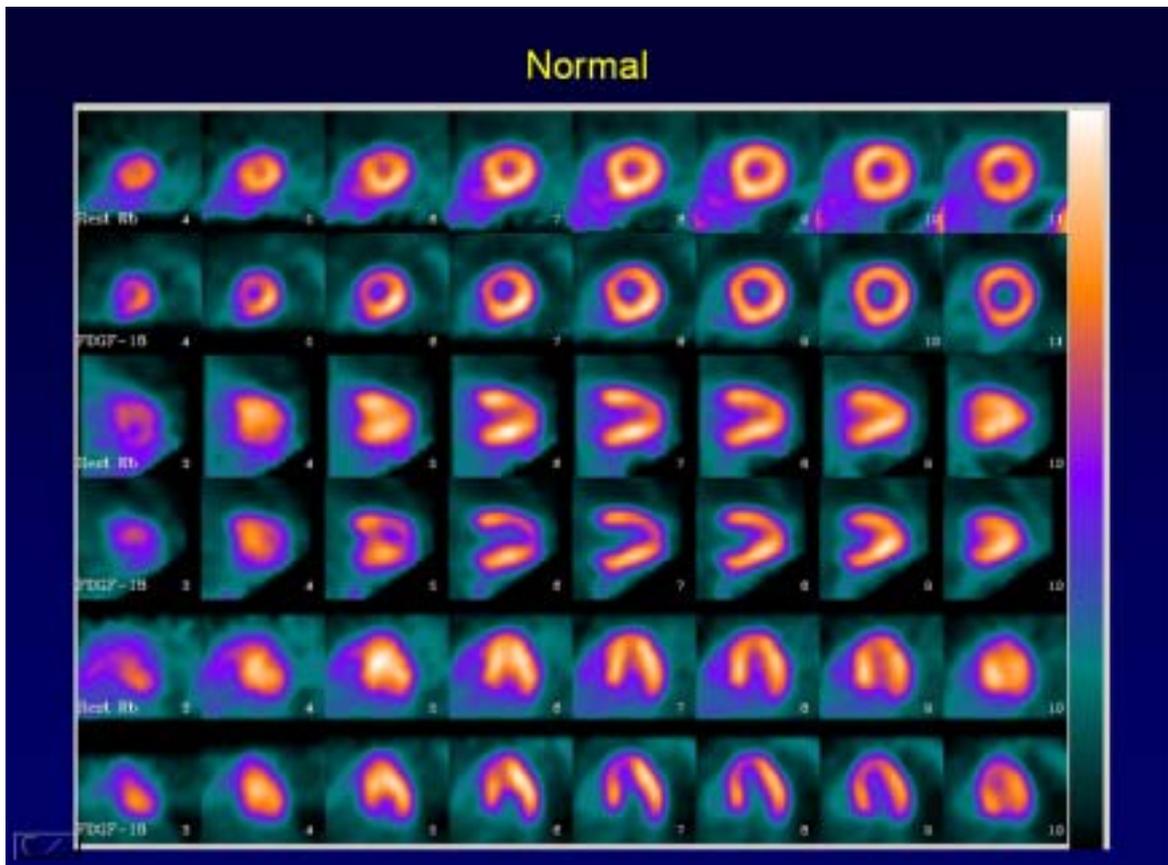


Figura 2.17. Ejemplo de un estudio normal en los 3 ejes cardíacos (eje corto, eje largo vertical y eje largo horizontal) con ^{82}Rb (trazador de perfusión) y ^{18}F -FDG (trazador metabólico).

2) Patrón de concordancia (“match”): Reducción en el flujo sanguíneo y la captación de glucosa:

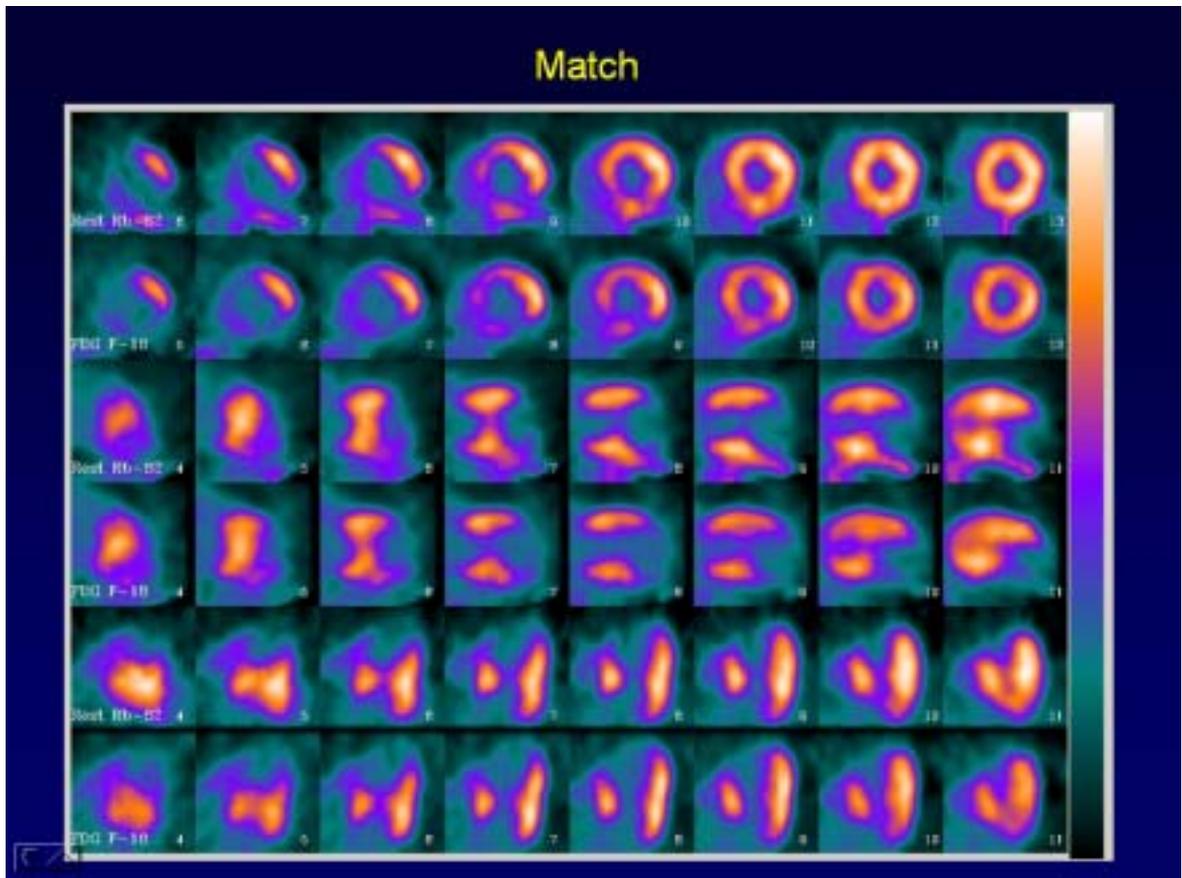


Figura 2.18. Ejemplo de un patrón “match” o de concordancia entre la perfusión (^{82}Rb) y el metabolismo miocárdico ($^{18}\text{F-FDG}$) en un paciente con un infarto antero-apical. Se observa ausencia de captación de ^{82}Rb en la región antero-apical del VI con extensión septal e ínfero-apical, junto con ausencia de captación de $^{18}\text{F-FDG}$ en las mismas regiones. Este patrón es indicativo de la presencia de miocardio no viable.

3) Patrón de discordancia (“mismatch”): Flujo sanguíneo reducido pero con captación de glucosa preservada:

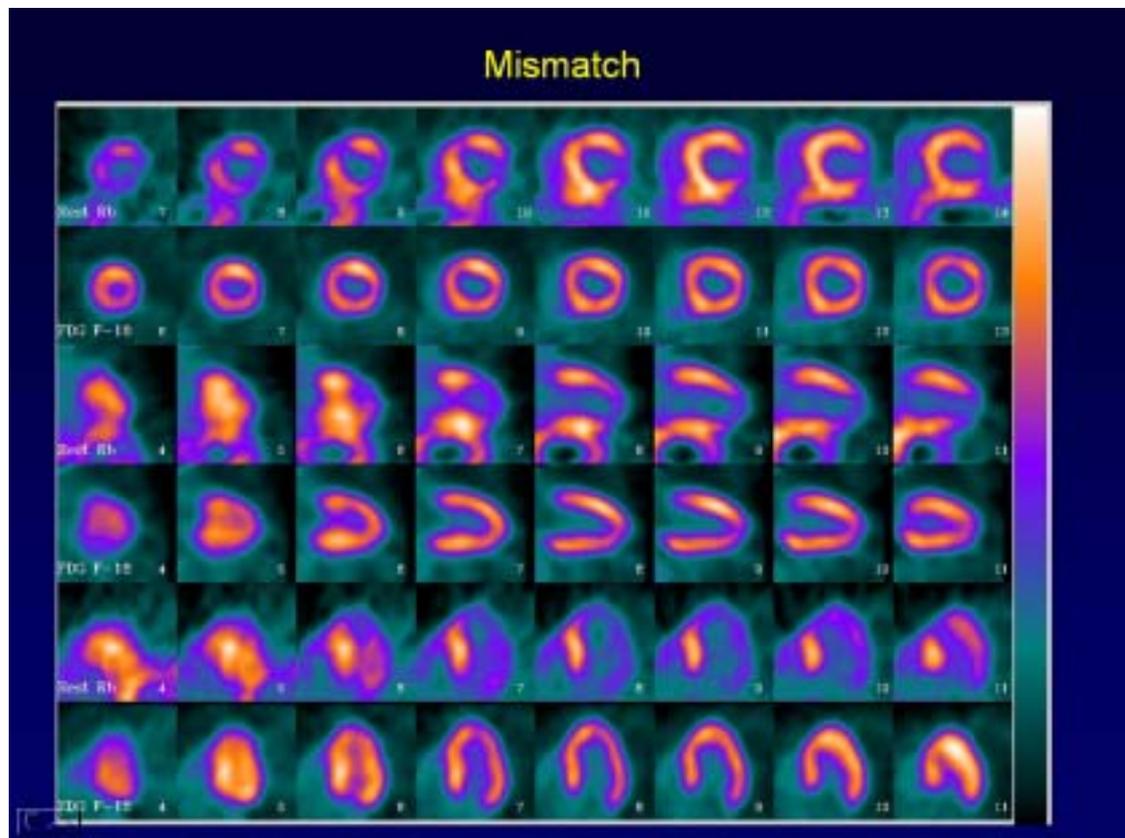


Figura 2.19. Ejemplo de un patrón “mismatch” o de discordancia entre la perfusión (^{82}Rb) y el metabolismo miocárdico ($^{18}\text{F-FDG}$) en un paciente con un infarto no Q previo. Puede observarse una ausencia de captación de ^{82}Rb en la región lateral y antero-apical del VI, junto con una captación normal de $^{18}\text{F-FDG}$. Este patrón es indicativo de la presencia de miocardio viable en estas regiones.

El patrón de concordancia identifica el miocardio disfuncionante irreversible, mientras que el patrón de discordancia identifica la disfunción como reversible.

Los resultados obtenidos a través de la utilización del metabolismo de la glucosa, ya sea por PET, por PET-SPECT o por SPECT únicamente, se han demostrado en 422 pacientes recogidos en 12 publicaciones (27, 33, 128, 159, 205-208, 218, 220-222). Así, se ha visto que cuando la motilidad se utiliza para identificar miocardio viable, el valor predictivo positivo (VPP) oscila entre el 72-95% y el valor predictivo negativo (VPN) del 74-100%.

De todas las técnicas no invasivas para la detección de viabilidad miocárdica, la PET con ^{18}F -deoxiglucosa posee la mayor exactitud diagnóstica. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el valor predictivo positivo para predecir mejoría de la función regional después de la revascularización es del 80%, lo cual significa que el 20% de los segmentos considerados viables por PET con ^{18}F -deoxiglucosa no muestran una mejoría de la función sistólica tras la revascularización. Así, la mejor técnica incruenta tiene aproximadamente un 20% de falsos positivos para determinar viabilidad miocárdica. Esto no significa que tales segmentos no sean viables, sino que no todos los segmentos que son viables antes de la revascularización muestran mejoría de la función en reposo tras una revascularización exitosa. Quizás la principal razón de este fallo en mejorar la función postrevascularización en segmentos viables es la presencia de necrosis subendocárdica. La revascularización de tales segmentos, aunque no mejore la función en reposo por la fibrosis subendocárdica, sí puede prevenir la isquemia inducible por estrés en esa región y reducir la incidencia de posteriores infartos o muerte súbita de origen isquémico. Otras causas de incapacidad para mejorar la función de segmentos con viabilidad preservada tras revascularización son el inadecuado aumento del flujo sanguíneo en la región asinérgica (no inserción de injerto, oclusión precoz del injerto, infarto intraoperatorio, enfermedad coronaria distal) y la proximidad de tales segmentos a áreas adyacentes de cicatriz.

La estandarización de la dieta es fundamental para la valoración metabólica con glucosa. Si el miocardio selecciona preferentemente ácidos grasos libres (poca captación de ^{18}F -deoxiglucosa) o glucosa (alta captación de ^{18}F -deoxiglucosa) depende sobre todo de los niveles plasmáticos del sustrato y de insulina (133, 216).

La adquisición de imágenes de alta calidad diagnóstica requiere una captación miocárdica adecuada de ^{18}F -deoxiglucosa. Esto se puede conseguir con la administración oral de glucosa una hora antes de la inyección del trazador. La glucosa estimula la secreción de insulina, lo cual aumenta el transporte de ^{18}F -deoxiglucosa dentro del miocardio. Estudios desarrollados en ayunas, cuando los niveles de insulina están bajos y los ácidos grasos libres altos, frecuentemente resultan en una inadecuada acumulación del trazador en el miocardio (147, 216).

Un aumento de la captación de glucosa regional se ha considerado como un indicador específico de disfunción miocárdica reversible. Se ha pensado que estudios en ayunas, con escasa captación miocárdica del trazador en el miocardio normal, alcanzan una mayor sensibilidad diagnóstica porque el trazador se centra en el miocardio específicamente viable. Por esta razón, algunos centros prefieren realizar la prueba en ayunas (205). Sin embargo, la baja tasa órgano diana/fondo o la actividad aumentada del trazador en sangre puede empeorar la calidad de la imagen y disminuir su eficacia diagnóstica.

La necesidad de estandarización de la dieta ha sido referida como una desventaja de la ^{18}F -deoxiglucosa en contraposición al ^{11}C -acetato. Sin embargo, tal estandarización es alcanzada habitualmente con relativa facilidad. Asimismo, la estandarización de la dieta también ha sido implicada como una limitación en pacientes diabéticos. Aún así, pueden conseguirse imágenes de alta calidad con el clampaje hiperinsulinémico euglucémico de la glucosa (154, 223). En la práctica clínica puede ser más útil usar pequeñas dosis intravenosas suplementarias de insulina regular de acción corta (2-4 unidades). Este régimen preserva la efectividad diagnóstica en pacientes diabéticos no insulino dependientes como se ha demostrado recientemente (221). Finalmente, la concordancia flujo-metabolismo observada en situaciones de alta carga de glucosa puede convertirse en discordancia cuando los mismos pacientes son re-estudiados en ayunas. La evolución post-revascularización de la función contráctil en estos casos de cambio de concordancia todavía no ha sido determinada. Es posible que el número de concordancias convertidas indique la presencia de pequeñas cantidades de miocardio viable en riesgo, aunque esta cantidad pueda ser demasiado pequeña para ser funcionalmente significativa.

El grado de anormalidad de la captación generalmente se relaciona con el grado de fibrosis tisular (224) y con la actividad metabólica regional (225). No obstante,

incluso regiones con disfunción contráctil severa pueden demostrar sustancial actividad metabólica y, por tanto, viabilidad. En muchos casos, sin embargo, el grado de alteración de la contractilidad de la pared no difiere significativamente entre el miocardio disfuncionante reversible e irreversible. Por ello, la motilidad de la pared por sí misma discrimina pobremente entre miocardio viable y no viable. Además, defectos fijos en la redistribución con ^{201}Tl sobrestiman la incidencia de disfunción irreversible. En hasta el 50% de las regiones identificadas por el ^{201}Tl en reposo como dañadas irreversiblemente puede existir actividad metabólica significativa y por tanto, reversibilidad funcional (25, 160, 226). Por último, los criterios electrocardiográficos también han mostrado ser indicadores poco eficaces de tejido cicatricial. Por ejemplo, un estudio mostró que la mayoría de las regiones miocárdicas asociadas con ondas Q y, por tanto, con evidencia electrocardiográfica de lesión transmural isquémica irreversible, revelaban evidencia metabólica de reversibilidad funcional (227).

Existe una limitación importante de las imágenes de flujo-metabolismo sanguíneo, especialmente en pacientes con miocardiopatía isquémica. Estos pacientes frecuentemente presentan alteraciones de la contractilidad segmentaria difusa, incluso en regiones con flujo sanguíneo y metabolismo normal. Aunque considerado viable por criterios estándar, la mayoría de tales segmentos son incapaces de mejorar su función tras la revascularización (221). Por eso, el patrón flujo-metabolismo en estos segmentos podría corresponder a miocardio remodelado. Por definición, también podría reflejar miocardio aturdido. Una forma de identificar aturdimiento miocárdico incluye la suma de un estudio de perfusión con estrés. La aparición de nuevos defectos de flujo inducidos por el estrés sugiere la presencia de miocardio aturdido, mientras que una reserva de flujo preservada sugiere la presencia de miocardio remodelado.

Captación y aclaramiento de cationes.

Mantener un gradiente de concentración transmembrana requiere energía, dependiendo de la producción de adenosina trifosfato (ATP). La homeostasis celular, y por tanto la existencia de miocardio viable, puede ser explorada con el catión ^{82}Rb ó Rb^+ .

Estudios realizados en miocardio canino reperfundido y viable han visto que éste retiene cationes de ^{82}Rb que se aclaran rápidamente del miocardio necrótico (228). La retención del trazador en el miocardio humano después de su captación inicial, determinada por comparación de la imagen de "lavado" con la imagen inicial de "captación", tiene una efectividad similar para demostrar miocardio viable a la descrita para ^{18}F -deoxiglucosa (108). Por el contrario, el lavado del catión rubidio de regiones que demostraron captación de ^{82}Rb demostró corresponderse con miocardio lesionado irreversiblemente.

La vida media de aclaramiento tisular del Rb^+ en el tejido cicatricial o miocárdico sin evidencia de viabilidad con ^{18}F -deoxiglucosa fue significativamente más corta (57 segundos +/- 15 segundos) que en el miocardio normal (95 segundos +/- 10 segundos) (109). Las regiones discordantes revelaron tasas de aclaramiento intermedias (75 segundos +/- 9 segundos) que fueron significativamente mayores que las obtenidas en regiones concordantes, lo que indica la retención activa del catión de rubidio en el miocardio viable. Los autores de dicho estudio encontraron una concordancia del 86% entre la ^{18}F -deoxiglucosa y el abordaje de retención-captación con ^{82}Rb . Son necesarios estudios prospectivos para evaluar el valor predictivo de la técnica de retención-captación con ^{82}Rb . Pese a lo prometedor de esta técnica, la aceptación clínica ha sido poca, de forma que su valor clínico permanece indeterminado.

Índice tisular de agua perfundible.

El concepto subyacente de este índice es que la recuperación de la disfunción miocárdica depende de la cantidad de miocardio viable o, a la inversa, de la fracción de tejido fibrótico o cicatricial (186, 187, 229). Esta aproximación estima el volumen miocárdico total por sustracción de las imágenes de atenuación (comparable a las imágenes de tomografía axial computadorizada de baja resolución espacial), imágenes del pool sanguíneo que incluyen las cavidades ventriculares y los espacios vasculares intramiocárdicos después que los hematíes son marcados con ^{15}O -monóxido de carbono. Se asume que la fracción de ese volumen que se intercambia rápidamente con agua marcada con ^{15}O representa el miocardio viable. Por el contrario, la fracción de volumen no intercambiada por agua refleja necrosis, tejido cicatricial o ambos.

Estudios en pacientes con cardiopatía isquémica de corta y larga evolución han sido prometedores. Una fracción tisular perfundible de más de 0,7 (o presumiblemente menos del 30% de tejido cicatricial) predijo una mejoría de la función contráctil tras revascularización (186, 187, 229). Este valor umbral es comparable al deducido de estudios morfométricos de miocardio disfuncionante, como se discutió previamente (184, 188). Aunque prometedores, los resultados con el índice tisular de agua perfundible hasta ahora provienen de un único centro y esperan confirmación por otros investigadores. Igualmente importante y desafiante será evaluar el valor predictivo de esta técnica. Un desafío especial será utilizar esta prueba en pacientes con pobre función ventricular izquierda, siendo quienes probablemente más se beneficien de la evaluación de viabilidad y posterior revascularización.

2.2.4. Implicaciones pronósticas de la PET.

Hasta ahora la validez y efectividad de los diferentes abordajes en la identificación del miocardio con disfunción reversible (potencialmente viable tras la revascularización) sólo han sido discutidas en el contexto de mejoría de la función contráctil segmentaria. Tal comparación sirve para examinar un paradigma, pero es de poca relevancia práctica clínica. Desde el punto de vista clínico los objetivos más importantes incluyen:

- 1) Un incremento en la función ventricular izquierda global después de la revascularización.
- 2) Una mejoría en la calidad de vida o aminorar los síntomas relacionados con insuficiencia cardíaca congestiva.
- 3) Una mejoría de la supervivencia a largo plazo.

Incluidos en estos objetivos se encuentran criterios tales como la cantidad de miocardio disfuncionante reversible necesario para obtener tal evolución, identificación de pacientes con alto riesgo de mortalidad y morbilidad a largo plazo y las posibles consecuencias del miocardio disfuncionante sobre el curso perioperatorio y postoperatorio inmediato de pacientes con enfermedad coronaria en estadios finales o cardiopatía isquémica.

En vista de la alta mortalidad perioperatoria de estos pacientes, estos objetivos pueden influir en la relación coste/beneficio prequirúrgico. Además, dada la mortalidad también alta a largo plazo de estos pacientes y las opciones terapéuticas limitadas (incluyéndose desde el manejo farmacológico agresivo a la revascularización quirúrgica o trasplante cardíaco), estos objetivos pueden llegar a ser igualmente importantes para seleccionar la estrategia terapéutica más apropiada para cada paciente.

Historia natural de los pacientes con disfunción ventricular y evidencia de isquemia y viabilidad miocárdica.

En la tabla 2.5. se resumen los resultados de 13 publicaciones (18, 230-240) que evalúan el riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con miocardio viable tratados médicamente comparado con aquellos que no muestran viabilidad. Incluyen un total de 947 pacientes con miocardiopatía isquémica y

moderada o severa disfunción ventricular izquierda. La mayoría de los pacientes tenían historia previa de IAM y enfermedad coronaria multivaso. En estos estudios, la supervivencia y las complicaciones (IAM, angina inestable, arritmias ventriculares y reingreso hospitalario) tuvieron un seguimiento medio de 12 a 33 meses.

AUTOR	VIABILIDAD	PACIENTES	FE (%)	SEGUIMIENTO (m)	OR
Eitzman (231)	PET	42	34 ± 13	12	7,00
Di Carli (18)	PET	50	24 ± 7	13	7,00
Lee (232)	PET	61	38 ± 16	17	7,66
Gioia (233)	²⁰¹ Tl	47	31 ± 10	31	2,34
Williams (235)	Dobut/ Eco	130	30 ± 5	16	7,18
Gioia (234)	²⁰¹ Tl	81	27 ± 8	31	4,00
Vom Dahl (236)	MIBI / PET	77	≤ 50	29	1,21
Afridi (237)	Dobut/ Eco	203	27 ± 7	18	1,26
Petretta (238)	²⁰¹ Tl / Eco	82	40 ± 10	25	6,75
Pasquet (230)	Dobut/ Eco	43	35 ± 12	33	0,79
Pasquet (230)	²⁰¹ Tl	43	35 ± 12	33	0,95
Chandhry (239)	Dobut/ Eco	52	27 ± 7	26	0,33
Rohatgi (240)	PET	58	22 ± 6	25	1,27

Tabla 2.5.: Riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con disfunción ventricular moderada-severa y miocardio viable comparado con pacientes sin miocardio viable.

Los resultados de estos estudios mostraron que los pacientes con viabilidad miocárdica sufrían más complicaciones que aquellos sin viabilidad, sin reparar en la técnica empleada para su determinación. Las odds ratios (OR) fueron mayores de 1 en todos menos un estudio, indicando un mayor riesgo de complicaciones cardíacas en los pacientes con miocardio viable tratados médicamente. En el trabajo de Pasquet et al. (230) la odds ratio fue inferior a 1 a los 33 meses de seguimiento. El motivo de esta aparente discordancia con otros trabajos es desconocido. De todos modos es posible que la explicación esté en el hecho de que la mayoría de complicaciones cardíacas tienen lugar en el período inicial del seguimiento, y las diferencias tienden a ser menos aparentes a lo largo del tiempo. Esta observación está avalada por el hecho que la odds ratio (por ejemplo, riesgo de una complicación cardíaca en un paciente con viabilidad / riesgo de una complicación cardíaca en un paciente sin viabilidad) se correlaciona inversamente con la duración del seguimiento. Estos datos sugieren que la presencia de miocardio hibernado es un indicador de posible complicación cardíaca en aquellos pacientes con disfunción ventricular que únicamente son tratados médicamente.

Valoración del riesgo cardíaco.

Varios estudios retrospectivos han explorado la incidencia de eventos cardíacos en pacientes después de una evaluación del flujo sanguíneo con ^{13}N -amonio o ^{82}Rb y de una evaluación del metabolismo de la glucosa con ^{18}F -deoxiglucosa. Los períodos de seguimiento fueron de hasta 23 meses (18, 32, 209, 231, 232).

En un estudio realizado en 84 pacientes con enfermedad coronaria con una fracción de eyección media del ventrículo izquierdo casi normal, el aumento regional de la captación de ^{18}F -deoxiglucosa demostró ser un buen predictor de la posterior aparición de eventos cardíacos en el análisis univariable (241). Los 17 eventos que aparecieron en este estudio incluían tres muertes, tres infartos no fatales, siete pacientes que desarrollaron angina inestable y cuatro pacientes que requirieron revascularización en el seguimiento. De los 17 pacientes con eventos cardíacos, 16 (97%) mostraron un aumento regional en la captación de glucosa comparado con la presencia de captación de glucosa en sólo el 48% de los pacientes libres de eventos en el período de seguimiento. La presencia de un

incremento regional en la captación de ^{18}F -deoxiglucosa mejoró el valor predictivo del estudio de estrés con redistribución de la SPECT con ^{201}Tl (32).

Un segundo estudio alcanzó similares resultados: los eventos cardíacos no fatales (angina inestable e infarto de miocardio no fatal) ocurrieron con más frecuencia en los pacientes con tratamiento médico y discordancia flujo-metabolismo que en los pacientes sin discordancia (232). De nuevo, la discordancia estaba presente en el 88% de los pacientes con eventos cardíacos no fatales, pero sólo en el 50% de los pacientes sin eventos. En este estudio de 129 pacientes, hubo 13 muertes cardíacas durante un período de seguimiento de 17 +/- 9 meses. Las muertes ocurrieron independientemente de la presencia de discordancia flujo-metabolismo, y la edad y la fracción de eyección fueron mejores predictores. Debido al amplio rango de la fracción de eyección de este estudio, esto no es sorprendente. La relativamente gran desviación estándar del 16% (coeficiente de variación, 42%), sobre una fracción de eyección media del 38%, indica un amplio rango en la fracción de eyección de esta población de pacientes. Si, como se muestra en dos estudios (18, 231), sólo los pacientes con las fracciones de eyección más uniformemente deprimidas fueran examinados, entonces la presencia de una discordancia flujo-metabolismo y la falta de revascularización serían los mejores predictores de muerte por causa cardíaca.

En un estudio con 82 pacientes y seguimiento durante 12 meses, la fracción de eyección media era del 34% +/- 13% (18). En el segundo estudio, 93 pacientes fueron seguidos durante una media de 13,6 meses y su fracción de eyección media era de sólo el 25% +/- 7% (18). Las muertes cardíacas ocurrieron en pacientes con discordancia pero sin revascularización en el 33% y el 50% cuando se compara con un 0% ó un 18% de mortalidad cardíaca en pacientes sin discordancia y sin revascularización.

Estas observaciones sugieren que la discordancia flujo sanguíneo-metabolismo es una condición inestable y con una considerable propensión para eventos cardíacos futuros. Así, la discordancia flujo-metabolismo y, por tanto, la existencia de miocardio disfuncionante reversible, puede identificar a pacientes con riesgo aumentado de mortalidad y morbilidad cardíaca futura. Aún más, subgrupos de pacientes con discordancias, enviados a revascularización o tratados de forma conservadora, indican que la revascularización puede impedir eventos cardíacos catastróficos y mejorar significativamente la supervivencia a largo plazo.

Revascularización y morbi-mortalidad cardíaca.

Estudios retrospectivos, de nuevo, indican un claro beneficio de la revascularización en pacientes con discordancia flujo-metabolismo. Por ejemplo, en 129 pacientes estudiados durante 17 +/- 9 meses después de un estudio de estrés y reposo con dipiridamol y ^{82}Rb y un estudio en reposo con ^{18}F -deoxiglucosa, el 8% de los pacientes con discordancia después de la revascularización, sufrieron eventos cardíacos no fatales. Éste fue inferior que el 8% en pacientes similares sin revascularización pero comparable al 5% de morbilidad en pacientes sin discordancia que fueron tratados bien médicamente o con cirugía (232). Igualmente, en los pacientes con fracciones de eyección izquierda más severamente deprimida (18, 231), la mortalidad cardíaca fue sólo del 12% y el 0% en pacientes con discordancia y revascularización si se comparan con tasas del 50% y 33% en pacientes que no se sometieron a revascularización. Asimismo, las tasas de mortalidad variaron del 4% al 18% en pacientes sin discordancia, tratados bien con cirugía o médicamente. Estas observaciones sustentan una mejoría sustancial en la supervivencia a largo plazo y una reducción de futuros eventos cardíacos no fatales después de la revascularización de miocardio con disfunción reversible o discordancia flujo-metabolismo.

Síntomas de insuficiencia cardíaca y actividad física.

Varios estudios han descrito una marcada mejoría en los síntomas de insuficiencia cardíaca de pacientes con disfunción ventricular severa tras la revascularización.

En un estudio, 15 de 21 pacientes con insuficiencia cardíaca grado funcional III o IV antes de la revascularización habían mejorado a clase I o II al final de 13 meses de seguimiento (18). Otro estudio (231) describió con más detalle la mejoría en la actividad física después de la revascularización y en relación a la presencia preoperatoria y extensión de miocardio disfuncionante reversible (242). La actividad física desarrollada por estos pacientes fue clasificada en función de la escala de actividad específica y expresada en equivalentes metabólicos (243). De los 36 pacientes incluidos en este estudio hubo mejoría de la actividad física, estadísticamente significativa, aunque sólo modesta, en los pacientes sin

discordancia flujo-metabolismo o con una discordancia que ocupaba menos del 5% del miocardio ventricular izquierdo. El tamaño de la discordancia flujo-metabolismo fue valorado cuantitativamente por un análisis con mapa polar. En contraste, una mejoría más importante de la actividad física ocurrió en pacientes con discordancias prequirúrgicas que ocupaban al menos el 20% del ventrículo izquierdo. Los equivalentes miocárdicos estimados mejoraron desde una media de $2,8 \pm 0,7$ a $5,7 \pm 0,8$ o por más de un 100%, pese a los hallazgos clínicos comparables en todo el grupo de pacientes antes de la revascularización.

Existen más datos que sustentan tal mejoría. Un estudio (207) demostró un aumento significativo post-revascularización en la capacidad de ejercicio (aumento de los equivalentes metabólicos del 34% o de $5,6 \pm 2,7$ a $7,5 \pm 1,7$). No hubo cambios significativos en los pacientes con concordancia. Aún más, otro estudio demostró una mejoría sustancial en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en ejercicio después de la revascularización quirúrgica. Junto a un aumento postquirúrgico de la función ventricular global en reposo (la fracción de eyección pasó del 52% al 58%), la disminución de la fracción de eyección inducida por estrés fue del 34% precirugía al 31% postcirugía. Así, estos índices más cuantitativos de la mejoría de la capacidad de ejercicio apoyan las estimaciones más subjetivas de la actividad física diaria y de nuevo inciden en que la revascularización del miocardio disfuncionante reversible puede resultar en un aumento de la calidad de vida del paciente.

Efectos sobre la función ventricular izquierda.

Existe un consenso casi unánime sobre los efectos beneficiosos de la revascularización del miocardio disfuncionante y reversible sobre la función global del ventrículo izquierdo. Así, 13 estudios (130, 159, 171, 178, 179, 184, 185, 206-208, 220, 246, 247) realizados en 347 pacientes mostraron un aumento significativo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tras la cirugía, tanto con abordaje mixto PET / SPECT como únicamente SPECT-like. No hubo cambios significativos en los pacientes sin discordancia. Dos de los estudios (130, 178) usaron ^{11}C -acetato en lugar de ^{18}F -deoxiglucosa para evaluar la reversibilidad del miocardio disfuncionante. Un metaanálisis de todos los datos

comunicados indica un aumento de la fracción de eyección del 41% al 52% en pacientes con discordancia flujo sanguíneo-metabolismo de la glucosa o con evidencia metabólica de viabilidad. No existía un cambio significativo (43% previa cirugía versus 41% postcirugía) en pacientes con pequeñas discordancias o sin discordancias.

Al existir una correlación significativa entre el tamaño del defecto de perfusión y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (244, 245), la ganancia en la fracción de eyección tras la revascularización podría esperarse que dependiera de la cantidad de miocardio viable y reperfundible. Sin embargo, se dispone de relativamente poca información de cuánto miocardio viable es necesario para conseguir una mejoría de la fracción de eyección. Algunos estudios (159, 178, 220, 242) dividieron el miocardio del ventrículo izquierdo en siete segmentos. Si dos o más segmentos exhibían discordancias del flujo-metabolismo y fueron revascularizados, la fracción de eyección se elevaba del 30 al 45%. Asumiendo que los segmentos sean aproximadamente del mismo tamaño, esto sugiere que alrededor del 30% del ventrículo izquierdo puede ser miocardio disfuncionante reversible. Otro estudio dividió el miocardio del ventrículo izquierdo en 12 regiones. Si al menos dos segmentos (o el 15%) demostraban disfunción reversible con imagen con ^{11}C -acetato, la fracción de eyección mostró una mejoría tras la cirugía del 9,5% \pm 7%. No se apreció mejoría en pacientes con pequeñas cantidades de miocardio viable (248). Además, existía una correlación cuantitativa entre masa de miocardio disfuncionante pero viable y la mejoría de la fracción de eyección. La mejoría se relacionó con el número de segmentos viables. Estos resultados están en consonancia con una correlación precozmente comunicada entre la extensión de la discordancia flujo-metabolismo y la mejoría de la puntuación de la contractilidad segmentaria (249). Si se combina con los hallazgos referentes a la mejoría de la actividad física tras la cirugía (242), la cantidad de miocardio viable requerido para un aumento sustancial de la fracción de eyección debería ser, al menos, del 18% al 20% del miocardio total del ventrículo izquierdo.

Evaluación de la mejoría en la contractilidad segmentaria del ventrículo izquierdo tras la revascularización.

La mayoría de las investigaciones clínicas indican de forma uniforme que son necesarios períodos largos para conseguir una mejoría de la motilidad regional después de la revascularización.

En un pequeño grupo de pacientes altamente seleccionados, la angioplastia mejoró rápidamente el flujo sanguíneo miocárdico regional, cuando se determinó a las 48 horas. Esto fue, sin embargo, sin un cambio significativo en la motilidad regional (249). Al re-estudiar a estos pacientes al cabo de dos meses de la angioplastia, el flujo sanguíneo regional permaneció sin aumentar. Sin embargo, el metabolismo de la glucosa había vuelto a la normalidad y la motilidad de la pared había mejorado significativamente. En casos individuales se han descrito incluso períodos más largos para mejorar o recuperar la función contráctil. En un caso aislado, la fracción de eyección continuó mejorando desde el 16% prequirúrgica al 33% a los seis meses postquirúrgica y al 40% al año de la cirugía (250).

Otro estudio (251) mostró un retraso parecido en la recuperación funcional, sugiriendo que el miocardio aturdido se recupera algo más rápidamente que el miocardio hibernado. Al ser difícil distinguir entre ambas entidades, es posible que las tasas de recuperación estuvieran relacionadas con la gravedad de la disfunción o con los cambios morfológicos asociados. En vista de la conocida pérdida de proteínas contráctiles, la reconstrucción de los miofilamentos requiere tiempo (252). Esta observación implica que la ausencia precoz de respuesta en la motilidad regional no necesariamente significa el fracaso de la revascularización. También conlleva que la evaluación seriada de la contractilidad segmentaria durante períodos prolongados de tiempo puede ser necesaria para conocer los beneficios de la revascularización.

Un estudio preliminar (253) comparó pacientes no seleccionados con fracción de eyección reducida con pacientes seleccionados para revascularización basada en imágenes de flujo-metabolismo con PET. La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva, fracción de eyección ($29\% \pm 5\%$ vs $28\% \pm 5\%$) y presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo no diferían entre el grupo de 35 paciente no seleccionados y los 34 pacientes seleccionados con PET. Sin embargo, no hubo muertes perioperatorias en los pacientes seleccionados con PET (comparado con tres muertes del grupo no seleccionado); sólo el 3,9% presentó bajo gasto

cardíaco post-operatoriamente (18% en el grupo no seleccionado). Tras la cirugía, sólo un tercio de los pacientes seleccionados con PET desarrollaron complicaciones frente a los dos tercios de los pacientes no seleccionados. También, los pacientes seleccionados con PET tuvieron una mejor supervivencia a los 12 meses (97%) que los no seleccionados. Estas observaciones sugieren un mejor curso perioperatorio para los pacientes seleccionados por la presencia en la PET de miocardio viable. Un curso perioperatorio sin complicaciones también puede traducirse en una reducción de los costos globales de la revascularización.

Influencia de la PET en el manejo de la cardiopatía isquémica.

Diferentes estudios han hablado de la influencia de los hallazgos de la PET en el manejo posterior de pacientes con cardiopatía isquémica. En uno de ellos se pasaron cuestionarios a los médicos de un grupo de 87 pacientes consecutivos con cardiopatía isquémica admitidos al Ottawa Heart Institute de Febrero a Diciembre de 1995, antes y después de un estudio de flujo-metabolismo con PET. Los hallazgos de la PET cambiaron el posterior plan de tratamiento en hasta un 57% de los pacientes y en un 70% de los pacientes con fracción de eyección inferior al 30% (254). Por ejemplo, 7 de 11 pacientes (63%) pasaron de ser considerados candidatos a trasplante a ser revascularizados; 8 de 18 pacientes (44%) cambiaron de tratamiento médico a revascularización quirúrgica; y 16 de 38 pacientes (42%) pasaron de revascularización a tratamiento médico. Aunque el artículo no ofrece datos de evolución sobre la idoneidad de tales cambios en la estrategia terapéutica, dichos cambios en la estrategia terapéutica parecerían adecuados. Por ejemplo, en un estudio con 48 pacientes con fracción de eyección media del 23%, más del 80% fueron asignados a revascularización tras los resultados de la SPECT con ^{201}Tl , o si éste fue encontrado negativo, como ocurrió en 20 pacientes, porque la PET con ^{18}F -deoxiglucosa demostró miocardio viable (255). En 18 de los 20 pacientes con talio negativo se demostró viabilidad miocárdica en la PET. No hubo mortalidad perioperatoria en estos pacientes. La fracción de eyección mejoró desde el $23\% \pm 6\%$ antes de la cirugía hasta el $39\% \pm 13\%$ al año. La tasa de supervivencia global al año fue del 87%.

Schelbert et al. realizaron un análisis retrospectivo de 112 pacientes con cardiopatía isquémica y fracción de eyección inferior al 35% que fueron remitidos al hospital para valoración de trasplante cardíaco. Las imágenes de flujo-

metabolismo con PET revelaron al menos dos regiones discordantes en 38 pacientes (256). De éstos, 30 se sometieron a revascularización quirúrgica y a los 8 pacientes restantes se les asignó tratamiento médico debido a la presencia de malos vasos para la cirugía o porque la rechazaron. De los restantes 74 pacientes, 33 se trasplantaron y 41 recibieron tratamiento médico. El trasplante y la cirugía de revascularización tuvieron similar mortalidad perioperatoria (10% y 6,1%). La supervivencia a los 5 años fue comparable en los pacientes sometidos a trasplante y a cirugía de revascularización (71,4% y 80%). Ambas fueron significativamente mayores que la supervivencia del 42,4% del grupo tratado médicamente. Estas observaciones valoraron la efectividad de las imágenes flujo-metabolismo para seleccionar pacientes para revascularización quirúrgica en lugar de trasplante cardíaco o tratamiento médico.

Estos datos también significan que la identificación de miocardio viable por imágenes de flujo-metabolismo con PET debe ser tomada en cuenta desde el punto de vista de costo-efectividad. Suponiendo que todos los pacientes evaluados para trasplante sean examinados con PET, el costo inicial aumentaría. Sin embargo, ya que el procedimiento diagnóstico identifica un grupo importante de pacientes que se beneficiarían de la revascularización, más pacientes se asignarían a la revascularización, de menor coste, y menos al costoso trasplante cardíaco (257).

Importancia de la detección del miocardio viable tras un infarto de miocardio.

Diversos trabajos han demostrado que los parámetros de función ventricular izquierda son predictores importantes de complicaciones tras un infarto de miocardio (IAM) (258). De este modo, la presencia de severa disfunción sistólica ventricular izquierda post-infarto, valorada a partir de fracciones de eyección (FE) por debajo del 35%, especialmente cuando se acompaña de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, se asocia a baja supervivencia (258).

A pesar de los avances terapéuticos, los pacientes afectados de miocardiopatía isquémica y severa disfunción del ventrículo izquierdo (VI), tienen un pobre pronóstico cuando son tratados únicamente con tratamiento médico (259).

En pacientes seleccionados, la revascularización parece aportar beneficios a más largo plazo en cuanto a supervivencia (260-262). De todos modos, la

selección de los pacientes con FE baja que se beneficiarían de la revascularización genera controversia debido al alto riesgo quirúrgico que suponen (262).

En algunos pacientes con miocardiopatía isquémica, la disfunción ventricular se debe a un IAM con necrosis y posterior formación de cicatriz. De todos modos, hay evidencia de que este tipo de disfunciones miocárdicas pueden ser reversibles en muchos pacientes si se realiza una revascularización (263), haciendo referencia tanto al miocardio hibernado (162) como al miocardio aturdido (167). Así, diferenciar entre la disfunción ventricular originada por la fibrosis y la originada por el miocardio viable pero con disfunción contráctil, tiene importantes implicaciones pronósticas en pacientes con FE baja, en los que la sintomatología asociada a insuficiencia cardíaca severa debe ser atribuida a la presencia de hibernación (o aturdimiento o ambos) en lugar de a la necrosis de una masa miocárdica crítica (242). La omisión en la detección de estos pacientes potencialmente reversibles conducirá al daño celular progresivo, ICC y muerte.

El principal motivo para la determinación del miocardio viable en pacientes con severa disfunción miocárdica tras un IAM es la identificación de aquellos pacientes en los que la revascularización puede mejorar la función del VI y, consecuentemente, los síntomas y la supervivencia. A pesar de la suposición de que una mejoría en la función del VI tras revascularización se traduce en una mejoría en los síntomas y la supervivencia en algunos pacientes con disfunción del VI (264), no es aplicable a todos los pacientes con FE baja (265). Un estudio reciente sugiere que la supervivencia post-revascularización no está relacionada con una mejoría o falta de mejoría en la FE del VI. De remarcar es que el 67% de los pacientes de este estudio mostraron angina limitante, con o sin insuficiencia cardíaca congestiva, antes de someterse a un by-pass coronario. Es posible que el beneficio en la supervivencia que aporta la revascularización esté relacionado con una mejoría en el flujo sanguíneo en las zonas con isquemia inducida por el ejercicio, en el contexto de un miocardio aturdido y/o hibernado. Bajo estas circunstancias, la revascularización del miocardio isquémico puede prevenir o evitar posteriores eventos isquémicos fatales y aportar una mejoría en la sintomatología, sin implicar necesariamente una mejoría en la función del VI. Este hecho se sustenta en numerosas publicaciones en la literatura que demuestran que los pacientes con severa disfunción del VI tras un IAM, severa angina (con o

sin insuficiencia cardiaca) y arterias coronarias revascularizables, muestran mejoría en la supervivencia comparado con los que únicamente se someten a tratamiento médico (262). De todos modos, esta mejoría en la supervivencia no ha sido consistentemente asociada a una mejoría en las funciones del VI después de la revascularización (266).

En contraste, la revascularización de áreas relativamente grandes de miocardio viable pero disfuncionante, en pacientes con síntomas predominantes de insuficiencia cardiaca, a menudo conduce a una mejoría regional y global de la función ventricular izquierda y consecuentemente de la sintomatología y supervivencia (264). Bajo estas circunstancias, la revascularización de grandes áreas de miocardio disfuncionante pero viable (aturdido y/o hibernado), se asocia frecuentemente a mejoría de las funciones del VI y de la sintomatología.

Así, los datos recopilados sobre la valoración de viabilidad miocárdica tras un IAM son menos relevantes en pacientes con FE baja y angina severa, con o sin insuficiencia cardiaca, ya que igualmente se benefician de la revascularización sin reparar si existe viabilidad o no, presumiblemente con la prevención de futuras pérdidas de miocitos y posteriores eventos isquémicos fatales (267). Asimismo, los datos recopilados sugieren que la determinación del miocardio viable es más beneficiosa en los pacientes con disfunción ventricular izquierda y mínima o ausencia de síntomas de angina a la presentación. La supervivencia a largo plazo es más evidente únicamente en los pacientes con miocardio viable, mientras que no existen diferencias en cuanto a supervivencia en los pacientes sin viabilidad y que se revascularizan (267).

¿Existe un momento “ideal” para la revascularización una vez se ha detectado la presencia de miocardio viable?

Hoy en día es sabido que el miocardio hibernado representa una forma incompleta de adaptación a la isquemia y que el balance existente entre la perfusión y la viabilidad no se puede mantener de forma indefinida, puesto que conducirá a una necrosis, si el flujo no es restaurado a tiempo.

Biopsias de miocardio hibernado extraídas durante cirugía cardíaca muestran degeneración estructural caracterizada por reducción en la cantidad de proteínas estructurales, pérdida de miofilamentos y desorganización del citoesqueleto, con diferentes grados de fibrosis (268, 269). Además, las células apoptóticas están

presentes en las regiones hibernadas y con degeneración celular severa (268). Estas alteraciones celulares tienen importantes implicaciones clínicas. De hecho, la severidad en la degeneración morfológica se correlaciona con el tiempo y grado de recuperación funcional tras la revascularización (269). Los pacientes con cambios morfológicos leves muestran una recuperación más rápida y completa de la función ventricular que aquellos con anomalías más severas. Estos hechos sugieren que las alteraciones celulares detectadas en el miocardio viable representan un espectro continuo de severidad que puede empeorar con el tiempo a medida que la severidad de la estenosis y el grado o frecuencia de episodios isquémicos se incrementan. Estas alteraciones degenerativas progresivas conducen a una peor función ventricular, ICC progresiva y muerte. Estos hallazgos se ven respaldados por el hecho de que las complicaciones cardíacas en los pacientes con miocardio viable (hibernado) suelen ocurrir mayoritariamente al inicio del seguimiento. De este modo, los datos extraídos de los 13 trabajos que incluían a 947 pacientes que recibieron tratamiento médico tras la valoración de viabilidad, sugieren que el riesgo relativo de complicaciones en pacientes con isquemia y viabilidad, decrecen a medida que crece el tiempo de seguimiento. Por este motivo, el peligro inicial existente asociado a la presencia de isquemia con viabilidad sugiere que sólo una temprana revascularización será capaz de aportar un mayor beneficio en cuanto a supervivencia.

Otros trabajos realizados recientemente que examinan el papel de la PET en la identificación de pacientes de alto riesgo con FE bajas (<35%) (270) identificaron miocardio viable en 35 de los 46 pacientes que fueron posteriormente programados para revascularización. La mortalidad preoperatoria fue más baja en los pacientes que se sometieron de forma temprana a la revascularización (<35 días) que en aquellos en los que la revascularización fue más tardía (=>35 días) (0% vs 24%). Del mismo modo, la FE mejoró en el primer grupo de pacientes (24%+-7% a 31% +-11%), pero no en el segundo a pesar de la ausencia de IAM recurrente.

¿Qué repercusiones tiene el conocimiento de la existencia de viabilidad miocárdica en la toma de decisiones?

Existen ocho publicaciones (18, 231, 232, 236, 237, 239, 240, 271) que evalúan el riesgo de complicaciones cardíacas en 634 pacientes con miocardio hibernado

tratados médicamente comparado con los que se sometieron a revascularización. La decisión terapéutica (ya fuese tratamiento médico o revascularización) sobre los pacientes con evidencia de miocardio viable y aquellos que no, se tomó en base a la clínica del paciente. De todos modos, no se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos que pudiesen variar el pronóstico. Los resultados obtenidos muestran que la más pobre supervivencia libre de complicaciones cardíacas en los pacientes con miocardio hibernado y que se someten a tratamiento médico, mejora de forma consistente y significativa con la revascularización temprana. Las odds ratio fueron menores a 1 en todas las publicaciones.

Asimismo, se sugiere que una revascularización exitosa en pacientes con miocardio viable, a menudo se asocia a un incremento significativo en la aparición de angina, y, en algunos pacientes, de ICC (207, 264, 267). En dos de los trabajos, la extensión del miocardio viable preoperatorio predijo el grado de mejoría en cuanto a la capacidad de ejercicio postoperatorio (264, 267).

Agrupados, estos resultados sugieren que la presencia de miocardio viable identifica a los pacientes con disfunción ventricular izquierda, en los que la revascularización temprana supone una mejoría significativa en cuanto a funcionalismo y pronóstico, comparado con los pacientes que únicamente se someten a tratamiento médico.

Valor pronóstico de la PET en los pacientes con miocardiopatía isquémica.

La determinación de la presencia o no de viabilidad miocárdica puede predecir de forma relativamente aceptable la recuperación funcional global y regional del ventrículo izquierdo tras revascularización. Tillisch et al. (159) han encontrado un valor predictivo positivo y un valor predictivo negativo del 85% y 92%, respectivamente, por PET. Knuuti et al. (272) hablan de una sensibilidad y especificidad del 85% y 84%, respectivamente, en la predicción de la recuperación funcional en pacientes con severa reducción del flujo coronario, y Schoder et al. (154) describen como la exactitud diagnóstica es la misma en los pacientes con diabetes mellitus. Baer et al. (273) hablan de una sensibilidad del 96% y una especificidad del 69% en cuanto al valor predictivo de la ¹⁸F-FDG-PET, y Bax et al. (274) de una sensibilidad del 87%, especificidad del 78%, valor predictivo positivo del 72% y valor predictivo negativo del 90% con ¹⁸F-FDG-

SPECT. Los factores que tienen un impacto en la predicción de la exactitud diagnóstica en investigaciones con PET, incluyen el tiempo que transcurre en la revaloración funcional tras revascularización, la técnica y experiencia en revascularizar, así como la selección de los pacientes.

Adicionalmente, el tamaño del miocardio viable existente antes de la revascularización se correlaciona con el grado de recuperación funcional tras la revascularización. Pagano et al. (275) han encontrado una correlación lineal entre el número de segmentos viables y los valores de fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Di Carli et al. (242) han demostrado una mejoría funcional significativamente mayor en los pacientes con discordancia ($>$ o igual al 18% del ventrículo izquierdo) por PET, comparado con los pacientes con mínima discordancia o con concordancia ($<5\%$).

Por otra parte, existe una correlación entre el tamaño del miocardio viable determinado por PET y el grado o magnitud en la mejoría de los síntomas de insuficiencia cardíaca tras cirugía de revascularización (242). Marwick et al. (207) observaron una mejoría significativa en la capacidad de ejercicio después de la revascularización en aquellos pacientes con dos o más regiones de miocardio viable determinado por PET.

Eitzman et al. (231) postulan que los pacientes con miocardio viable que no se someten a revascularización tienen más posibilidades de sufrir una complicación cardíaca o muerte que aquellos que sí que se someten a revascularización. Basado en sus investigaciones sobre el significado pronóstico del miocardio viable, Lee et al. (232) concluyen que la presencia de miocardio viable y la ausencia de revascularización son predictores independientes de complicaciones isquémicas.

La remodelación del ventrículo izquierdo tiene un papel importante en la progresión de la enfermedad hacia la insuficiencia cardíaca, influyendo en su historia natural. Senior et al. (276) han demostrado que la revascularización tiene un impacto significativamente mayor en la remodelación miocárdica en pacientes con al menos cinco segmentos viables. A pesar de que en este estudio la viabilidad miocárdica ha sido evaluada con ^{201}Tl , los resultados podrían extrapolarse fácilmente a la valoración con PET.

Di Carli et al. (267) han evaluado los beneficios a largo plazo de la determinación de la viabilidad miocárdica antes de la revascularización y han

encontrado una mejoría significativa en la supervivencia (4 años) en aquellos pacientes con miocardio viable detectado por PET y que habían sido revascularizados, comparado con los que fueron tratados médicamente. En los pacientes con mínima o ausencia de miocardio viable, la revascularización mejora la supervivencia y los síntomas, únicamente en aquellos con angina severa. Diversos estudios han confirmado que en pacientes con isquemia coronaria crónica y disfunción ventricular izquierda, la presencia de miocardio viable determinado a través de un sistema de imagen incruento, se asocia independientemente a mejoría en la supervivencia a largo plazo después de la revascularización.

Allman et al. (278) han extraído datos de 24 estudios que valoran la presencia de viabilidad usando ^{201}Tl , FDG-PET o ecografía con dobutamina, y que hacen referencia a la supervivencia tras revascularización o tratamiento médico. Este metaanálisis incluye 3,088 pacientes y demuestra una reducción en la mortalidad en los pacientes con viabilidad miocárdica tratados con revascularización, comparado con los tratados médicamente (3,2% vs 16%, $p < 0,0001$). Los pacientes sin evidencia de viabilidad y que se someten a revascularización, tienden a mostrar índices de mortalidad algo superiores, a pesar de que la diferencia no es estadísticamente significativa.

La presencia de miocardio viable antes de la revascularización predice baja morbilidad y mortalidad perioperatoria. Haas et al. (253) y Landoni et al. (279) han evaluado el efecto de la valoración de miocardio viable antes de la cirugía de revascularización, en la predicción perioperatoria de morbilidad y mortalidad. Ambos estudios confirman el hecho de que los datos aportados por la PET en cuanto a viabilidad, a los ya conocidos clínicos y angiográficos en el manejo de los pacientes, resulta en menos complicaciones perioperatorias, menor necesidad de usar drogas inotrópicas y mayor supervivencia a corto plazo.

La respuesta adaptativa a la isquemia miocárdica no dura indefinidamente y, sin la restauración del flujo sanguíneo, la consecuente apoptosis y necrosis conducen a un daño irreversible. Los miocitos sometidos a hibernación se caracterizan por una pérdida progresiva de las proteínas contráctiles, con reemplazamiento de éstas por depósitos de glucógeno, y la consecuente fibrosis. Según Elsasser et al. (268), la hibernación es una adaptación incompleta a la isquemia. Ante la presencia de isquemia sostenida, hay un tiempo de transición desde el

mecanismo de adaptación hasta la apoptosis, pero la causa de dicha transición sigue sin estar clara. Este hecho ha sido posteriormente constatado por Beanlands et al. (270) a partir de la observación de cómo influye el tiempo de espera para la revascularización de los pacientes con disfunción ventricular izquierda detectada por la PET con FDG. Los pacientes que mostraron miocardio viable por FDG-PET y que tuvieron un tiempo de espera más largo hasta revascularizarse, sufrieron un incremento significativo en la mortalidad preoperatoria y escasa mejoría funcional después de una revascularización exitosa pero demorada. Esto sugiere que la identificación del miocardio viable en pacientes con isquemia coronaria crónica y función ventricular izquierda deprimida, no sólo predice una buena evolución tras la revascularización, si no que además indica la necesidad de realizarla cuando antes, con el fin de evitar complicaciones, incluida la muerte.

2.2.5. Gated-PET.

Un infarto de miocardio, especialmente cuando es extenso y transmural, produce alteraciones en el miocardio infartado y también en el miocardio no infartado, traduciendo cambios en la arquitectura habitual del miocardio, conociéndose con el nombre de miocardio remodelado. Como respuesta al adelgazamiento y elongación que ocurre en el miocardio infartado, existen cambios secundarios en el miocardio no infartado caracterizados por un incremento tiempo-dependiente en el tamaño telediastólico de los miocitos viables, que contribuyen en todo el proceso de engrosamiento del VI (280). A pesar de que este incremento agudo en el tamaño de la cavidad permite mantener temporalmente la función de bomba del corazón, con el paso del tiempo conduce a una dilatación ventricular progresiva, insuficiencia cardíaca y disminución en la supervivencia (281).

Los volúmenes y el tamaño aumentados de la cavidad ventricular son asimismo predictores de un pobre resultado en los pacientes que se someten a by-pass aorto-coronario. En un estudio se describió que un tamaño telediastólico igual o mayor de 70 mm, valorado por ecocardiografía en modo M, es un marcador de

pobre respuesta tras la revascularización (282). Del mismo modo, otros autores han demostrado que un índice de volumen telesistólico preoperatorio mayor de 100ml/m^2 , determinado por ventriculografía de contraste, es un predictor de muerte e insuficiencia cardíaca postoperatoria (283). En este estudio, los pacientes con un VTS mayor de 100 ml/m^2 no mostraron mejoría en la función ventricular izquierda tras el by-pass aorto-coronario, con la consiguiente menor supervivencia y mayor probabilidad de ICC postoperatoria. A destacar que estos pobres resultados obtenidos en los pacientes con severa dilatación del VI, también se observaron en los pacientes con angina severa, sugiriendo que la progresiva remodelación del VI tras un IAM puede limitar los beneficios de la revascularización sobre la función ventricular y la supervivencia a pesar de la existencia de miocardio viable (isquémico).

Con la sincronización (gated) al ECG de las imágenes de PET de metabolismo miocárdico con FDG es posible obtener información cualitativa y cuantitativa de la función ventricular izquierda, de la contractilidad y del engrosamiento sistólico del ventrículo izquierdo.

En los estudios con gated-PET se suele utilizar la misma metodología que en los estudios con gated-SPECT, con la ventaja de que la PET tiene una mayor resolución espacial y de contraste, mayor sensibilidad y siempre se aplica la corrección por atenuación. Así, las imágenes muestran menos artefactos por el efecto del volumen parcial y permiten una mejor definición de los contornos del ventrículo izquierdo. Este hecho es especialmente relevante en pacientes con corazones pequeños en los que, por el efecto del volumen parcial en los estudios de SPECT, es difícil separar los bordes ventriculares al final de la sístole, lo que ocasiona una infraestimación del volumen telesistólico y una sobreestimación de la fracción de eyección.

Los parámetros funcionales que pueden valorarse en los estudios gated-PET son la fracción de eyección, el volumen telediastólico y el volumen telesistólico. Además de estos parámetros es posible obtener la masa cardíaca en gramos.

La adquisición de los estudios de gated-PET es posible tanto con los trazadores de perfusión (^{13}N -amonio, ^{15}O -agua y ^{82}Rb) como con los trazadores metabólicos (FDG).

Como hemos visto, hasta el momento actual los estudios pronósticos de la PET en pacientes con miocardiopatía isquémica se han basado en la valoración de la

función ventricular por otras técnicas (ecocardiografía, ventriculografía isotópica). Únicamente se ha publicado un estudio en la que se valora el valor pronóstico de la gated-PET con un tiempo de seguimiento relativamente corto (51). No existen, por tanto, publicaciones previas en las que se valore el valor pronóstico a largo plazo de una técnica como la gated-PET con FDG que, en el momento actual, es la única que permite valorar conjuntamente la viabilidad miocárdica y la función sistólica ventricular izquierda.

3. OBJETIVOS.

1. Analizar las características clínicas y coronariográficas de los pacientes con miocardiopatía isquémica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo \leq 40%) estudiados mediante tomografía sincronizada por emisión de positrones (gated-PET) para la valoración de la viabilidad miocárdica.
2. Valorar los resultados de la gated-PET de perfusión y metabolismo en cuanto a los criterios de viabilidad y función sistólica ventricular izquierda, y comparar los resultados de la FE obtenidos mediante esta exploración con los de la ventriculografía de contraste.
3. Registrar la mortalidad global y cardíaca, las complicaciones y el tratamiento realizado en estos pacientes a largo plazo.
4. Estudiar el valor pronóstico a largo plazo de las variables clínicas, coronariográficas y de la gated-PET (viabilidad y función sistólica ventricular izquierda) en estos pacientes.

4. PACIENTES Y METODOLOGIA.

4.1. Pacientes.

Se estudiaron 90 pacientes de forma retrospectiva, provenientes de una serie de 137 pacientes consecutivos, afectados de miocardiopatía isquémica y que fueron remitidos al centro PET del Servicio de Radiología (Departamento de Medicina Nuclear) de la Universidad de Emory en Atlanta, Georgia, Estados Unidos, entre Enero de 1.995 y Abril de 1.999.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron:

- Pacientes con historia de miocardiopatía isquémica en forma de infarto de miocardio que se sometieron a valoración de viabilidad miocárdica para posible revascularización coronaria.
- FE por gated-PET \leq 40%.

Los criterios de exclusión fueron:

- Problemas técnicos en relación con las imágenes de la gated-PET.
- FE por gated-FDG PET $>$ 40%.

De los 137 pacientes valorados inicialmente, 47 fueron excluidos:

- En 11 pacientes no fue posible recuperar las imágenes del estudio PET.
- 16 pacientes tenían imágenes de calidad subóptima.
- 20 pacientes tenían una FE $>$ 40% por gated-PET.

Finalmente fueron incluidos en el estudio 90 pacientes con miocardiopatía isquémica documentada y disfunción sistólica ventricular izquierda (FE \leq 40%) determinada por gated-PET.

En el estudio PET, todos los pacientes tenían al menos un segmento de los 17 en que fue dividido el ventrículo izquierdo (VI) (Figura 4.1.) con alteraciones segmentarias graves de la contractilidad y con hipoperfusión de ^{82}Rb cuando se comparaba cuantitativamente con una base de datos de estudios normales de ^{82}Rb .

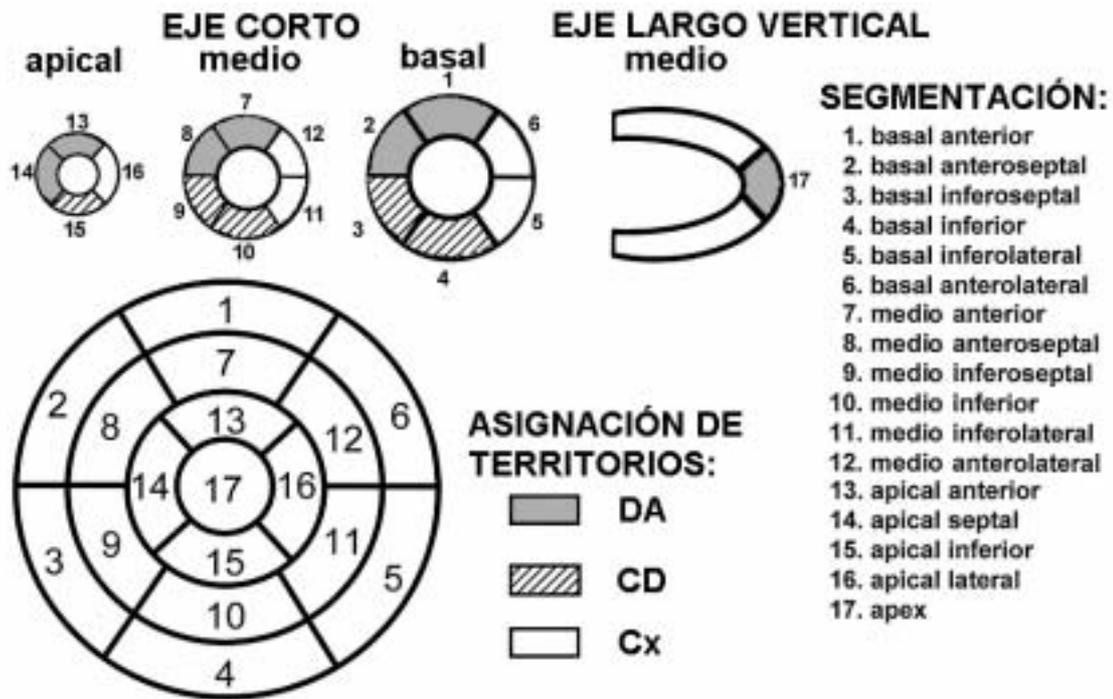


Figura 4.1. Plantilla utilizada para la puntuación de la perfusión, metabolismo, motilidad y engrosamiento del VI, utilizando 17 segmentos (Circulation 2002; 105; 539-542).

La localización de los defectos de contractilidad se distribuyó en dos territorios; el que comprendía la región ántero-apical (segmentos anterior basal, ántero-septal basal, ínfero-septal basal, anterior medio, ántero-septal medio, ínfero-septal medio, anterior apical, septal apical, y ápex que corresponden a la numeración 1, 2, 3, 7, 8, 9, 13, 14 y 17, respectivamente) y el que correspondía a la región ínfero-lateral (segmentos inferior basal, ínfero-lateral basal, ántero-lateral basal, inferior medio, ínfero-lateral medio, ántero-lateral medio, inferior apical y lateral apical que corresponden a la numeración 4, 5, 6, 10, 11, 12, 15 y 16, respectivamente).

El estudio y posterior seguimiento de los pacientes fue aprobado por el Comité Ético del Hospital.

4.2. Metodología.

4.2.1. Adquisición, reconstrucción y procesamiento de las imágenes.

Todos los estudios de perfusión y metabolismo gated-FDG cardíaco se adquirieron en un tomógrafo PET de cuerpo entero Siemens ECAT EXACT 921 (Siemens Medical Solutions, Hoffman Estates, Illinois) (Figura 4.2.).



Figura 4.2. Tomógrafo por emisión de positrones.

El gated (sincronización con el ECG) únicamente se obtuvo en el estudio del metabolismo cardíaco.

Para la realización del estudio se aplicó el protocolo de la Universidad de Emory. Éste se llevó a cabo en un mismo día y con una duración aproximada de 90 minutos por paciente.

Durante la exploración el paciente permanecía en reposo, sin que se realizara un estrés físico ni farmacológico.

La preparación del paciente para someterse a la exploración fue la siguiente:

Se requirió un ayuno de 4-6 horas. Si el paciente llevaba suero glucosado, se suspendió la infusión endovenosa de glucosa 2 horas antes del estudio.

A continuación se procedió a la sobrecarga oral de glucosa, tras la determinación de la glicemia. De acuerdo a sus niveles se aplicaba un esquema de glucosa / insulina con el objetivo de alcanzar glicemias iguales o inferiores a 140 mg/dl en el momento de inyección de la FDG. Una vez comprobados unos niveles óptimos de glucosa en sangre, se administraba 50g de glucosa por vía oral. En algunos pacientes, habitualmente diabéticos, fue necesaria la administración previa de insulina rápida para reducir los niveles de glicemia hasta los valores deseados.

Llegado a este punto se procedió al inicio de la **adquisición** de las imágenes, colocando al paciente en el tomógrafo. Se disponían los electrodos sobre el tórax del paciente para la monitorización del ECG. El paciente se colocaba en decúbito supino, con los brazos hacia arriba y con la cabeza en la parte externa del tomógrafo, para mejor manipulación de las vías endovenosas. Seguidamente se procedía al estudio de la PERFUSIÓN miocárdica con ^{82}Rb .

Los pasos a seguir fueron:

- A) Obtención de la imagen de pre-adquisición: Se trataba de un estudio de corta duración (1 minuto) con una dosis baja de ^{82}Rb (10 mCi) con el objetivo de centrar correctamente el corazón del paciente en el campo de detección.
- B) Obtención de las imágenes de perfusión: Se realizó a partir de la inyección endovenosa de 35-55 mCi de ^{82}Rb . La adquisición de las imágenes fue de 7 minutos.
- C) Obtención de las imágenes de transmisión: Adquisición durante 5 minutos con la finalidad de realizar la corrección de atenuación.

A los 10-12 minutos de finalizar el estudio de transmisión de las imágenes de perfusión con ^{82}Rb , se inyectaron 10 mCi de ^{18}F -FDG vía endovenosa para realizar el estudio del METABOLISMO miocárdico con la sincronización del ECG (gated):

- A) Obtención de las imágenes de metabolismo: A los 30-45 minutos de la administración de la FDG, se adquirirían las imágenes sincronizadas con el ECG durante 25 minutos, usando 8 imágenes por ciclo cardíaco.
- B) Obtención de las imágenes de transmisión: Nuevamente se realizaba su adquisición durante 5 minutos para la corrección de atenuación.

A partir de este momento, el estudio se daba por finalizado.

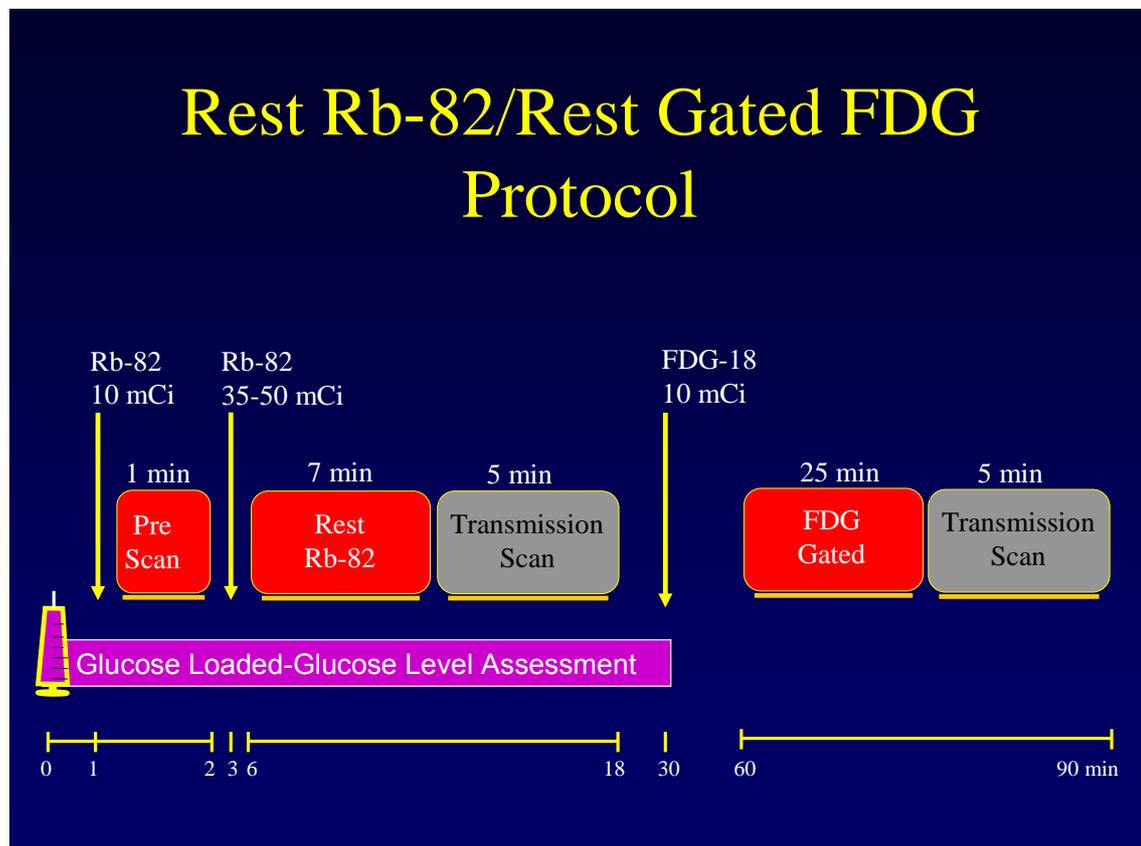


Figura 4.3. Esquema del protocolo de adquisición de la PET utilizado en la Universidad de Emory.

En la Universidad de Emory existe una amplia experiencia en la adquisición de estudios de gated-PET para la valoración de la función sistólica del VI. En dicha Universidad se han validado los parámetros funcionales derivados del gated-FDG PET en relación a la resonancia magnética y la ventriculografía de contraste (290).

La **reconstrucción** de las imágenes se realizó a partir de las imágenes corregidas por atenuación obtenidas de los 5 minutos de transmisión, tanto las de perfusión (^{82}Rb) como las de metabolismo (^{18}F -FDG).

Se utilizó la retroproyección filtrada según el método de Hahn (1 ciclo por centímetro) y la corrección por scatter recomendada por Siemens Medical Solutions software, versión 7.1 b.

Se obtuvo una única imagen estática a partir de los 8 ciclos del ECG-gated para la valoración del metabolismo de la glucosa, aplicándose un filtro temporal 1-2-1 a las imágenes de gating.

Finalizada la reconstrucción, se procedió al **procesamiento** de las imágenes, reorientándolas en el eje corto del espacio y cargándolas al programa de Emory Cardiac ToolboxTM (ECTbTM, Syntermed, Atlanta, Georgia) para obtener los valores de función ventricular izquierda: Fracción de eyección (FE), volumen telediastólico (VTD), volumen telesistólico (VTS), volumen latido (VL), mapas polares y display de motilidad y engrosamiento de la pared del VI.

De este modo, por cada paciente estudiado, se generaron 3 tipos de imágenes:

- Imágenes de perfusión con ^{82}Rb e imágenes de metabolismo con ^{18}F -FDG, en los tres ejes del espacio: eje corto, eje largo vertical y eje largo horizontal.
- Imágenes de los mapas polares para ^{82}Rb y ^{18}F -FDG.
- Imágenes de función ventricular a partir del gated-FDG.

A continuación se muestra un ejemplo de un paciente varón de 70 años con antecedentes de un IAM anterior (Figuras 4.4, 4.5. y 4.6.) La coronariografía mostró una oclusión de la descendente anterior con circulación colateral desde la coronaria derecha y la circunfleja.

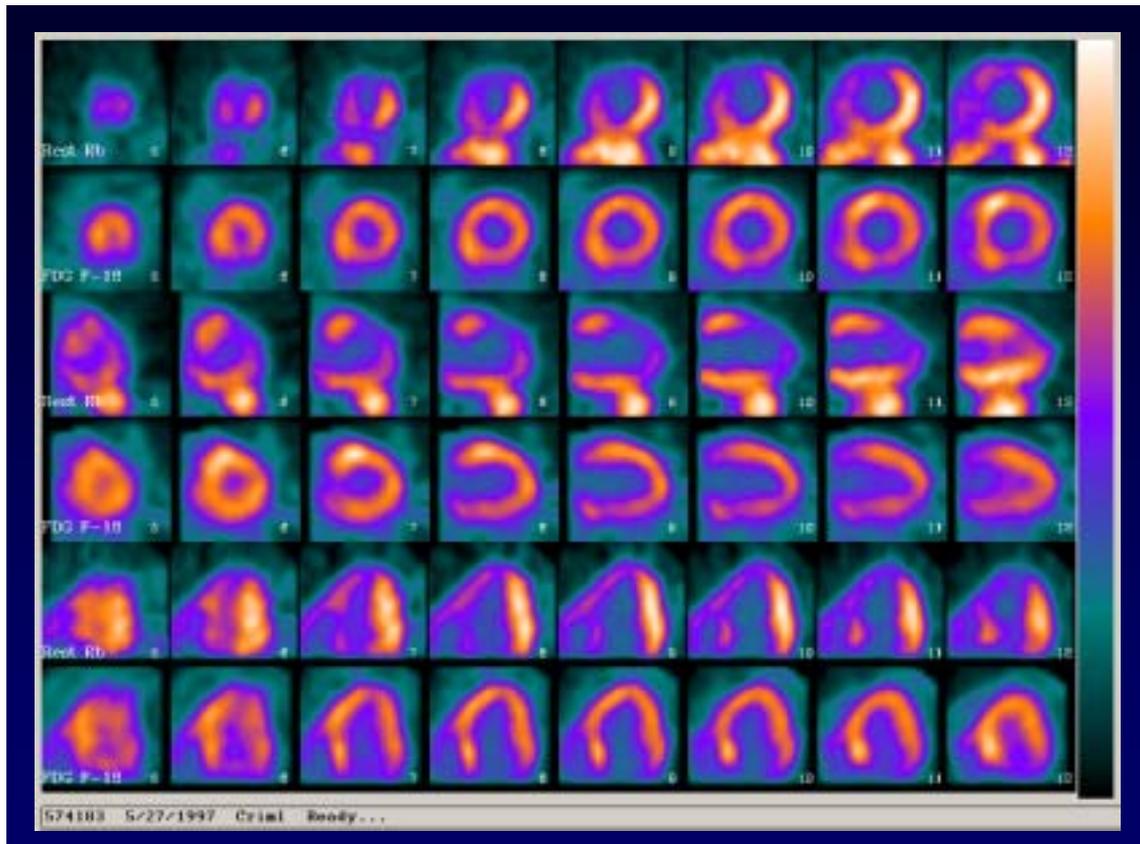


Figura 4.4. Ejemplo de un patrón de perfusión-metabolismo discordante (mismatch) en un paciente con un IAM anterior previo. Se observa una disminución grave de la captación de ^{82}Rb en la región ántero-apical y septal del VI, con una captación normal de ^{18}F -FDG. Se trata de un patrón discordante perfusión-metabolismo (mismatch) indicativo de la presencia de miocardio viable.

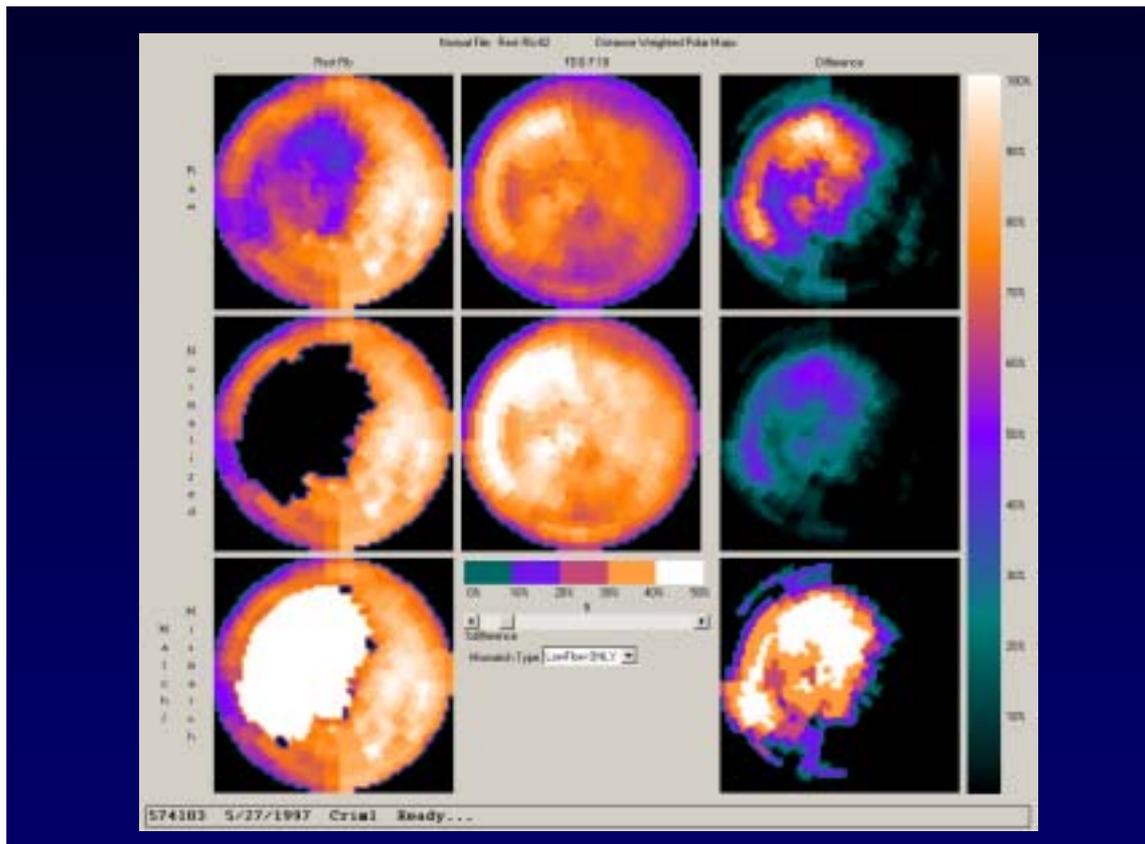


Figura 4.5. Cuantificación del miocardio viable mediante el programa de Emory Cardiac Toolbox™ (ECTb™). La zona hipoperfundida (^{82}Rb) se utiliza como referencia. En la primera línea se observan las imágenes originales con el mapa polar de perfusión con ^{82}Rb a la izquierda, el mapa polar de la ^{18}F -FDG en el centro y el mapa de diferencia entre ambos a la derecha. En la segunda línea se exponen los mapas generados al comparar los mapas de perfusión, metabolismo y su diferencia con una base de datos de normalidad. En la última línea se representa la extensión del “mismatch” en blanco que corresponde a la extensión del tejido hipoperfundido en que la captación de ^{18}F -FDG es mayor al 5% que la de ^{82}Rb , y a la derecha la magnitud del “mismatch” en desviaciones estándar utilizando como referencia la escala de colores de la derecha.

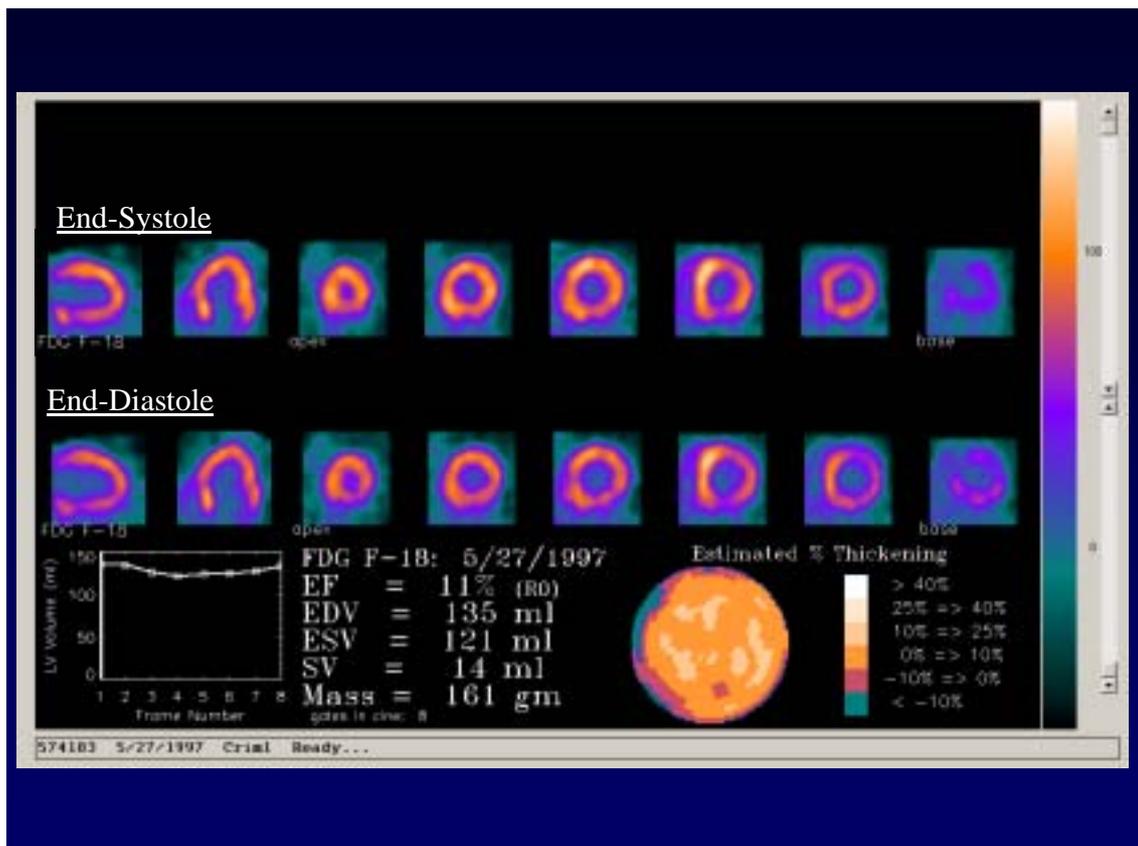


Figura 4.6. Análisis de la función ventricular izquierda a partir de las imágenes obtenidas de la gated-FDG. Puede observarse una disminución grave de la contractilidad y engrosamiento de todos los segmentos del VI con una fracción de eyección (EF) del 11%. EDV: volumen telediastólico, ESV: volumen telesistólico, SV: volumen latido.

En 30 de los 90 pacientes estudiados se compararon los resultados de la FE obtenidos por gated-PET y por ventriculografía de contraste realizada en el transcurso de un cateterismo en el plazo de una semana.

4.2.2. Interpretación de las imágenes.

4.2.2.1. Interpretación cualitativa.

Las imágenes adquiridas se interpretaron según los datos suministrados por el programa de ECTb™. Dos expertos puntuaron de forma independiente los cortes tomográficos en reposo en los tres ejes del espacio (eje corto, eje largo vertical y eje largo horizontal) de ^{82}Rb y FDG, los mapas polares y los parámetros de función ventricular obtenidos del gating. Para tal efecto se diseñó una plantilla en la que constaban los mapas polares de perfusión y metabolismo, divididos en 17 segmentos, así como los esquemas de motilidad y engrosamiento del ventrículo izquierdo.

La puntuación se llevó a cabo sobre los mapas polares de perfusión y metabolismo, así como sobre los de motilidad y engrosamiento ventricular. Para ambos trazadores (^{82}Rb y ^{18}F -FDG) se utilizó la misma puntuación:

- 0 = Captación normal.
- 1 = Captación levemente reducida.
- 2 = Captación moderadamente reducida.
- 3 = Captación intensamente reducida.
- 4 = Ausencia de captación.

A continuación se leyeron las imágenes de la gated-FDG para la motilidad y engrosamiento sistólico del VI. Para valorar la motilidad de la pared ventricular se utilizó la siguiente puntuación:

- 0 = Normal.
- 1 = Hipocinesia ligera.
- 2 = Hipocinesia moderada.
- 3 = Acinesia.
- 4 = Discinesia.

Asimismo, para valorar el engrosamiento sistólico de la pared ventricular se aplicó la siguiente puntuación:

- 0 = Normal.
- 1 = Reducción ligera.
- 2 = Reducción moderada.
- 3 = Reducción intensa.
- 4 = Ausencia de engrosamiento.

Por último se establecía una conclusión final a partir de la valoración entre la perfusión y el metabolismo miocárdico, pudiendo corresponder a uno de los siguientes patrones:

Discordancia (mismatch): Se acordó que el patrón de discordancia se aplicaba cuando existía >15% de miocardio, es decir $\geq 3/17$ segmentos, con moderada hipocaptación de ^{82}Rb y captación de FDG en la misma área mayor que la de ^{82}Rb . Este criterio se estableció en base al conocimiento de que los pacientes con grandes áreas de mismatch entre la perfusión y el metabolismo cardíaco (>18% del miocardio) determinado por PET, son los que muestran mayores beneficios clínicos cuando se someten a revascularización (143).

Concordancia (match): Se acordó que el patrón de concordancia se aplicaba cuando existían $\geq 3/17$ segmentos con reducción moderada de la captación de ^{82}Rb y captación de FDG en la misma área igual o inferior a la de ^{82}Rb .

4.2.2.2. Interpretación cuantitativa.

Para tal efecto, la Universidad de Emory ha desarrollado un programa cuantitativo automático para la determinación de la viabilidad miocárdica por PET, a partir de la utilización de la totalidad de segmentos con perfusión miocárdica normal para realizar la normalización del metabolismo miocárdico. Este método utiliza una base de datos normal de perfusión con ^{82}Rb . De este modo, se han establecido los límites de normalidad y los criterios de anormalidad usando estudios PET con ^{82}Rb reposo / estrés normales. La distribución normal (\pm DE) del ^{82}Rb se determinó a partir de la combinación de las perfusiones normalizadas de 31 hombres y mujeres con una probabilidad de cardiopatía isquémica inferior al 5%. Setenta y tres pacientes fueron

comparados con el valor medio de normalidad del ^{82}Rb y se establecieron los criterios de anormalidad a partir de una curva ROC (operating characteristic curve). Estos criterios fueron prospectivamente validados en 72 pacientes que se sometieron a revascularización. Los valores cuantitativos obtenidos, así como la interpretación visual de los ejes tomográficos y los mapas polares, se compararon con las estenosis coronarias para la detección de cardiopatía isquémica significativa en la descendente anterior, circunfleja y la coronaria derecha. Los resultados obtenidos no mostraron diferencias significativas entre el análisis cuantitativo y visual comparado con los del cateterismo: Sensibilidad = 78%, especificidad = 93,3% y exactitud diagnóstica = 81,5% (291).

A partir de la interpretación cuantitativa de las imágenes se establecieron cuatro criterios de valoración de la viabilidad. Los dos primeros hacen referencia a la totalidad del territorio del VI y los dos restantes únicamente a la región hipoperfundida:

- **Extensión del defecto de ^{82}Rb en reposo (% defecto ^{82}Rb):** Porcentaje del defecto de perfusión de ^{82}Rb en reposo, con respecto a la totalidad del VI, en comparación con una base de normalidad de ^{82}Rb .

- **Extensión del defecto de FDG (%FDG > 50%):** Porcentaje del defecto de FDG, con respecto a la totalidad del VI, utilizando un punto de corte del 50% con respecto a la máxima captación de FDG.

- **Extensión de la discordancia en la región hipoperfundida (%FDG > 5% ^{82}Rb):** Porcentaje de miocardio dentro de la región hipoperfundida según la base de datos de referencia, con captación de FDG > 5% a la de ^{82}Rb .

- **Extensión de la viabilidad en la región hipoperfundida (%FDG > 60%):** Porcentaje de captación de FDG > 60% dentro de la región hipoperfundida según la base de datos de referencia, con respecto a la máxima captación de FDG en esta región.

4.2.3. Seguimiento.

El seguimiento se ha llevado a cabo mediante una persona experta, sin conocimiento de los resultados de la PET. Se ha realizado a través de contacto telefónico con el paciente o pariente más cercano. Cuando el seguimiento telefónico no ha sido posible, se ha solicitado la historia clínica a los archivos del hospital para determinar si el paciente ha seguido controles en consultas externas o ha habido algún ingreso hospitalario. Si aún así no se ha conseguido localizar al paciente, se ha consultado al SSN (Social Security Number) en el que se deja constancia del fallecimiento en caso de que el paciente muera.

Se ha realizado especial hincapié en las complicaciones cardiológicas que hayan podido aparecer durante el período de seguimiento, incluyendo:

- Muerte global.
- Muerte de causa cardíaca.
- Insuficiencia cardíaca (según la clasificación de la New York Heart Association).
- Angina (según la clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense).
- Re-infarto de miocardio (documentado a través de elevación enzimática y/o el ECG).
- Intervenciones quirúrgicas de índole cardíaca (angioplastia con stent, cirugía coronaria y trasplante cardíaco).

4.2.4. Análisis estadístico.

Las principales complicaciones cardiológicas durante el seguimiento han sido el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca hasta la clase funcional 4 de la NYHA, aparición de un nuevo infarto de miocardio o muerte de causa cardíaca.

Inicialmente se realizó un estudio descriptivo de todas las variables de interés. Las variables continuas se presentan como media +/- DE (desviación estandar) cuando la dispersión de los datos sigue una distribución normal o mediante la mediana y los percentiles del 25% y del 75% en caso contrario. Las variables discretas se presentan como porcentajes.

Para estudiar la asociación de las características demográficas, la historia clínica y el resultado de la gated-PET con la mortalidad, tanto global como de causa cardíaca, se realizó primero un análisis bivariante en el que se comparó el estado vital de los pacientes al final del seguimiento. Según las características basales de los pacientes, la comparación entre grupos se ha realizado mediante el test de la t de Student para las variables continuas y con un test de X^2 para las variables discretas.

Se seleccionaron aquellas variables que presentaban una asociación con el estado vital al final del seguimiento con un valor de significación de $< 0,2$ para el estudio de las tasas de supervivencia hasta el evento final de muerte por cualquier causa o de muerte por causa cardíaca.

Las tasas de supervivencia se estimaron mediante curvas de Kaplan-Meier y se compararon entre subgrupos mediante el test de log-rank.

Para estimar los Riesgos Relativos y sus intervalos de confianza de mortalidad total o de mortalidad por causa cardiovascular asociados a los volúmenes telesistólico y telediastólico se construyó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para cada estimación.

Los criterios de significación estadística se han establecido con una $p \leq 0,05$.

Se han codificado las siguientes variables por paciente:

Variables demográficas.

1. Edad.
2. Sexo.

Antecedentes.

3. Infarto de miocardio.
4. Diabetes mellitus.
5. Hipertensión arterial.
6. Insuficiencia cardíaca.
7. Clase funcional de insuficiencia cardíaca.
8. Angina.
9. Clase funcional de angina.
10. Angioplastia.
11. Cirugía coronaria.

Cateterismo.

12. Fecha.
13. Fracción de eyección.
14. Estenosis del tronco común $\geq 40\%$.
15. Estenosis de la descendente anterior $\geq 50\%$.
16. Estenosis de la circunfleja $\geq 50\%$.
17. Estenosis de la coronaria derecha $\geq 50\%$.

Gated-PET.

18. Fecha.
19. Fracción de eyección.
20. Volumen telediastólico.
21. Volumen telesistólico.
22. Masa del ventrículo izquierdo.
23. Volumen latido.
24. Viabilidad (match o mismatch)
25. % defecto ^{82}Rb .

26. % FDG > 50%.
27. % FDG > 5% ⁸²Rb.
28. % FDG > 60%.

Seguimiento.

29. Fecha.
30. Insuficiencia cardíaca post-PET.
31. Clase funcional de insuficiencia cardíaca.
32. Angina post-PET.
33. Clase funcional de angina.
34. Reinfarto de miocardio.
35. Angioplastia post-PET.
36. Cirugía coronaria post-PET.
37. Trasplante cardíaco.
38. Muerte.
39. Causa de la muerte.

5. RESULTADOS.

5.1. Análisis descriptivo.

5.1.1. Pacientes.

A continuación se exponen las características clínicas de los 90 pacientes en el momento de la realización de la gated-PET:

Edad (años)	62,5 (DE: 9,6)
Sexo (mujeres)	17 (18,9%)
IAM Q	85 (94%)
IAM no Q	5 (6%)
Diabetes mellitus	16 (17,7%)
Hipertensión arterial	32 (35,5%)
Insuficiencia cardíaca (IC)	22 (24,4%)
Clase funcional IC (NYHA):	
I	2 (9%)
II	4 (18,2%)
III	9 (41%)
IV	7 (31,8%)
Angina	25 (27,7%)
Clase funcional angina:	
I	0 (0%)
II	4 (16%)
III	8 (32%)
IV	13 (52%)
Angioplastia pre-PET	16 (17,7%)
Cirugía coronaria pre-PET	14 (15,5%)
Revascularización pre-PET	25 (27,7%)

Tabla 5.1. Características clínicas de los 90 pacientes.

Como puede observarse en la tabla 5.1., todos los pacientes incluidos tenían como antecedente un infarto de miocardio. El diagnóstico de infarto agudo de miocardio se realizó durante el ingreso hospitalario en 29 (32%) pacientes, mientras que en los 61 (68%) pacientes restantes, el antecedente de infarto se obtuvo a través de la revisión de la historia clínica (elevación enzimática y/o electrocardiograma compatible).

De los 25 (27,7%) pacientes revascularizados previo al estudio PET, cinco se habían sometido a revascularización coronaria por ambas técnicas, es decir, angioplastia y cirugía coronaria.

5.1.2. Cateterismo.

Los resultados del cateterismo cardíaco en los 90 pacientes se exponen en la siguiente tabla. Como puede observarse en la misma el 88% de los pacientes tenían enfermedad multivaso:

1 vaso	10 (11%)
2 vasos	31 (34%)
3 vasos	49 (54%)
FE	30,5 (DE:13,9%)
Tronco común >40%	6 (6,6%)
Descendente ant. >50%	49 (54,4%)
Circunfleja >50%	29 (32,2%)
Coronaria derecha >50%	35 (38,9%)

Tabla 5.2. Características del cateterismo cardíaco.

5.1.3. Gated-PET.

Treinta y siete pacientes (41,2%) tenían alteraciones graves de la contractilidad y de la perfusión en la región antero-apical, 17 pacientes (18,8%) en la región ínfero-lateral y 36 pacientes (40%) en ambas regiones.

La correlación de la fracción de eyección determinada por la ventriculografía de contraste y la gated-PET, realizadas en el plazo de una semana en 30 de

los 90 pacientes, fue buena: 0,83 ($y = 1,1X + 2,4$, see = 5,9%), tal y como se observa en la figura 5.1. Los mejores resultados se obtuvieron con valores de FE < 30%:

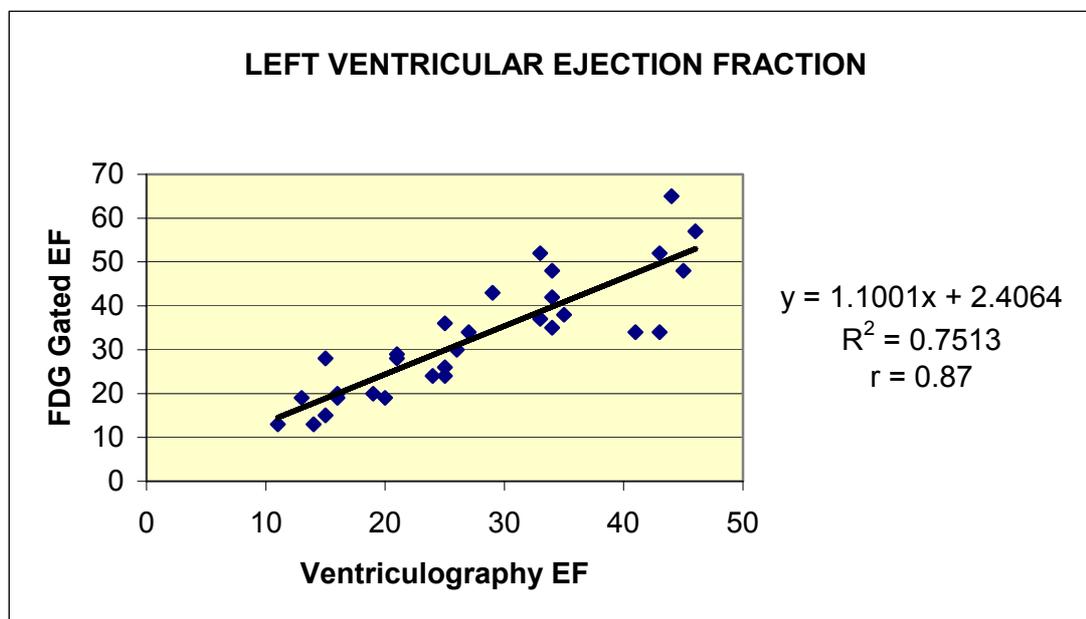


Figura 5.1. Correlación de la FE por ventriculografía de contraste y gated-PET.

5.1.3.1. Viabilidad miocárdica.

Los resultados del análisis cualitativo (% de pacientes con patrón match y mismatch) y cuantitativo (extensión de los defectos según los diferentes criterios) de la viabilidad miocárdica mediante PET (perfusión-metabolismo) se exponen a continuación:

Interpretación cualitativa (nº pacientes)	Mismatch	37 (41,2%)
	Match	53 (58,8%)

Interpretación cuantitativa (% defecto)	Totalidad del VI	Defecto ^{82}Rb (%)	26,5 (DE: 12)
		FDG > 50% (%)	17,2 (DE: 12,7)
	Región hipoperfundida del VI	FDG > 5% ^{82}Rb (%)	44,7 (DE: 32,5)
		FDG > 60% (%)	42 (DE: 33)

Tablas 5.3. Valoración de la viabilidad miocárdica mediante la gated-PET.

5.1.3.2. Función ventricular izquierda.

Los resultados de los parámetros de función sistólica ventricular izquierda obtenidos mediante gated-PET se exponen en la siguiente tabla:

FE (%)	26 (DE:7,9)
VTD (ml)	181,6 (DE:79,5)
VTS (ml)	137,5 (DE:69,4)
Volumen latido (ml)	44,1 (DE:17,3)

Tabla 5.4. Valoración de la función ventricular mediante la gated-PET.

5.2. Pronóstico.

Durante un seguimiento de 5,07 años (DE: 2,44) se registró la aparición de las siguientes complicaciones:

Insuficiencia cardíaca (IC)	25 (27,8%)
Clase funcional IC:	
I	8 (32%)
II	14 (56%)
III	0 (0%)
IV	3 (12%)
Angina	33 (36,6%)
Clase funcional angina:	
I	1 (3%)
II	24 (72,8%)
III	2 (6%)
IV	6 (18,2%)
Re-IAM	6 (6,6%)
Angioplastia post-PET	12 (13,3%)
Cirugía coronaria post-PET	21 (23,3%)
Revascularización post-PET	33 (36,6%)
Trasplante	2 (2,2%)
Muerte global	51 (56,6%)
Muerte cardíaca	24 (26,6%)

Tabla 5.5. Complicaciones durante el seguimiento a 5 años.

Se ha valorado la relación entre el tratamiento médico (57 pacientes, 63,3%) y el tratamiento quirúrgico (33 pacientes, 36,6%) post-FDG y la mortalidad, ya sea global o de causa cardíaca y no se han hallado diferencias estadísticamente significativas, ni para muerte global ni para muerte de causa cardíaca:

	Tto médico	Revascularización	Total
No muerte	23 58,97 40,35%	16 41,03 48,48%	39 100,00 43,33%
Muerte global	34 66,67 59,65%	17 33,33 51,52%	51 100,00 56,67%
Total	57 63,33 100,00	33 36,67 100,00	90 100,00 100,00

p = 0,453

Tabla 5.6. Mortalidad global y tratamiento administrado.

	Tto médico	Revascularización	Total
No muerte	39 59,09 68,42%	27 40,91 81,82%	66 100,00 73,33%
Muerte cardíaca	18 75,00 31,58%	6 25,00 18,18%	24 100,00 26,67%
Total	57 63,33 100,00	33 36,67 100,00	90 100,00 100,00

p = 0,166

Tabla 5.7. Mortalidad cardíaca y tratamiento administrado.

Asimismo, se ha realizado un análisis de la mortalidad global y cardíaca en los pacientes con y sin criterios cualitativos de viabilidad miocárdica (patrón mismatch), según el tratamiento recibido (Figuras 5.2. y 5.3.):

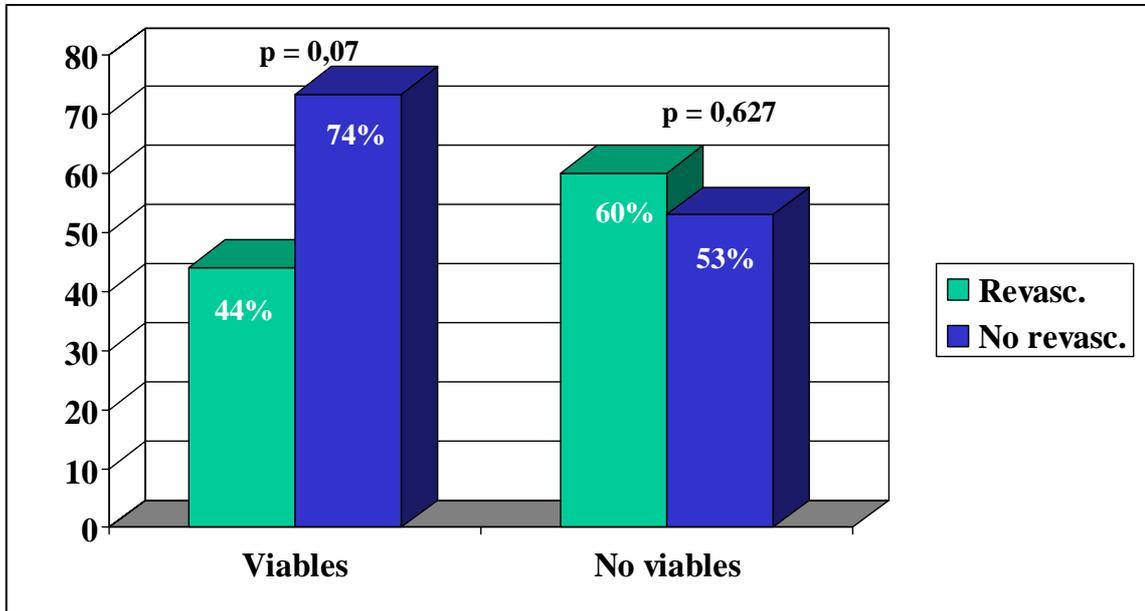


Figura 5.2. Mortalidad global en pacientes con y sin viabilidad miocárdica revascularizados o tratados médicamente.

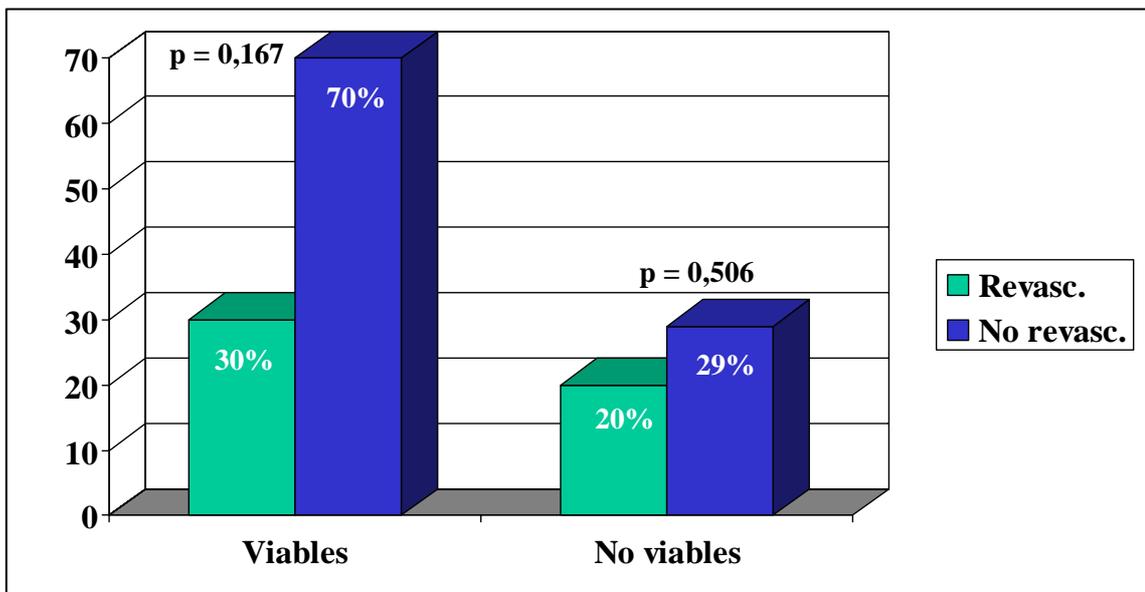


Figura 5.3. Mortalidad cardíaca en pacientes con y sin viabilidad miocárdica revascularizados o tratados médicamente.

De los 33 pacientes revascularizados 15 no tenían criterios de viabilidad (patrón de concordancia o “match”) y 18 sí (patrón de discordancia o “mismatch”. Nueve de los 15 pacientes (60%) revascularizados sin criterios de viabilidad tenían angina (6 en clase IV, 2 en clase III y 1 en clase I). Seis de los 18 pacientes (33%) revascularizados con criterios de viabilidad tenían angina (4 en clase IV, 1 en clase III y 1 en clase II).

5.2.1. Mortalidad global.

5.2.1.1. Variables clínicas.

	Mortalidad global	No mortalidad	p
Edad (años)	63,2 (DE: 9,56)	61,6 (DE:9,77)	0,221
Sexo:			0,152
Hombres	60,2%	39,8%	
Mujeres	41,2%	58,8%	
Diabetes mellitus	62,5%	37,5%	0,604
HTA	56,2%	43,8%	0,953
Insuficiencia card.	77,2%	22,8%	0,025
Clase funcional IC:			0,319
I	50%	50%	
II	50%	50%	
III	88,9%	11,1%	
IV	85,7%	14,3%	
Angina	68%	32%	0,178
Clase funcional angina:			0,771
I	0%	0%	
II	75%	25%	
III	75%	25%	
IV	61,5%	38,5%	
Angioplastia	62,5%	37,5%	0,604
Cirugía coronaria	78,6%	21,4%	0,072
Revascularización	68%	32%	0,178

Tabla 5.8. Variables clínicas y mortalidad global.

La única variable clínica predictiva de mortalidad global en el análisis bivariente fue la insuficiencia cardíaca ($p = 0,025$).

5.2.1.2. Variables coronariográficas.

	Mortalidad global	No mortalidad	p
TC > 40%	83,3%	16,7%	0,172
Nº vasos > 50%:			0,397
0	60,5%	39,5%	
1	35,7%	64,3%	
2	60%	40%	
3	60,8%	39,2%	

Tabla 5.19. Variables coronariográficas y mortalidad global.

No hubo ninguna variable predictiva de mortalidad global para el cateterismo.

5.2.1.3. Variables de la gated-PET.

Los resultados de las variables cualitativas (patrones match-mismatch) y cuantitativas (extensión de la viabilidad según los diferentes criterios) de viabilidad miocárdica y de función ventricular izquierda obtenidas mediante la gated-PET para mortalidad global se muestran en las siguientes tablas:

		Mortalidad global	No mortalidad	p
Interpretación cualitativa (nº pacientes)	Mismatch	59,4%	40,5%	0,655
	Match	54,7%	45,2%	

			Mortalidad global	No mortalidad	p
Interpretación cuantitativa (% defecto)	Totalidad VI	Defecto ⁸² Rb	27,2(DE:11,8)	25,6(DE:12,3)	0,276
		FDG >50%	19,2(DE:13,4)	14,6(DE:11,4)	0,045
	Región hipoperfundida VI	FDG >5% ⁸² Rb	42,6(DE:32,5)	47,3(DE:32,7)	0,248
		FDG >60%	38,2(DE:30,7)	46,7(DE:35,7)	0,115

Tabla 5.10. Variables cualitativas y cuantitativas de viabilidad miocárdica con gated-PET para mortalidad global.

	Mortalidad global	No mortalidad	p
FE (%)	24,6 (DE:7,56)	27,8 (DE:8,5)	0,029
VTD (ml)	204,9 (DE:80,7)	151 (DE:67,5)	0,0006
VTS (ml)	157,5 (DE:71,9)	111,4 (DE:57)	0,0007
VL (ml)	47,4 (DE:16,7)	39,9 (DE:17,5)	0,020

Tabla 5.11. Variables de función ventricular izquierda con gated-PET para mortalidad global.

Se observa que las variables del análisis bivariante para muerte global, estadísticamente significativas fueron:

- Un único parámetro clínico: la insuficiencia cardíaca (p = 0,025).
- Un único parámetro de interpretación cuantitativa de viabilidad miocárdica: %FDG >50% (p = 0,045).
- Todos los parámetros de función ventricular izquierda determinados por gated-PET: FE (p = 0,029), VTD (p = 0,0006), VTS (p = 0,0007) y volumen latido (p = 0,020).

Se han empleado curvas ROC para hallar los mejores niveles de corte de las variables de la gated-PET predictivas de mortalidad global con sus correspondientes valores de sensibilidad y especificidad. Los mejores niveles de corte fueron de 130 ml para el VTD y de 100 ml para el VTS.

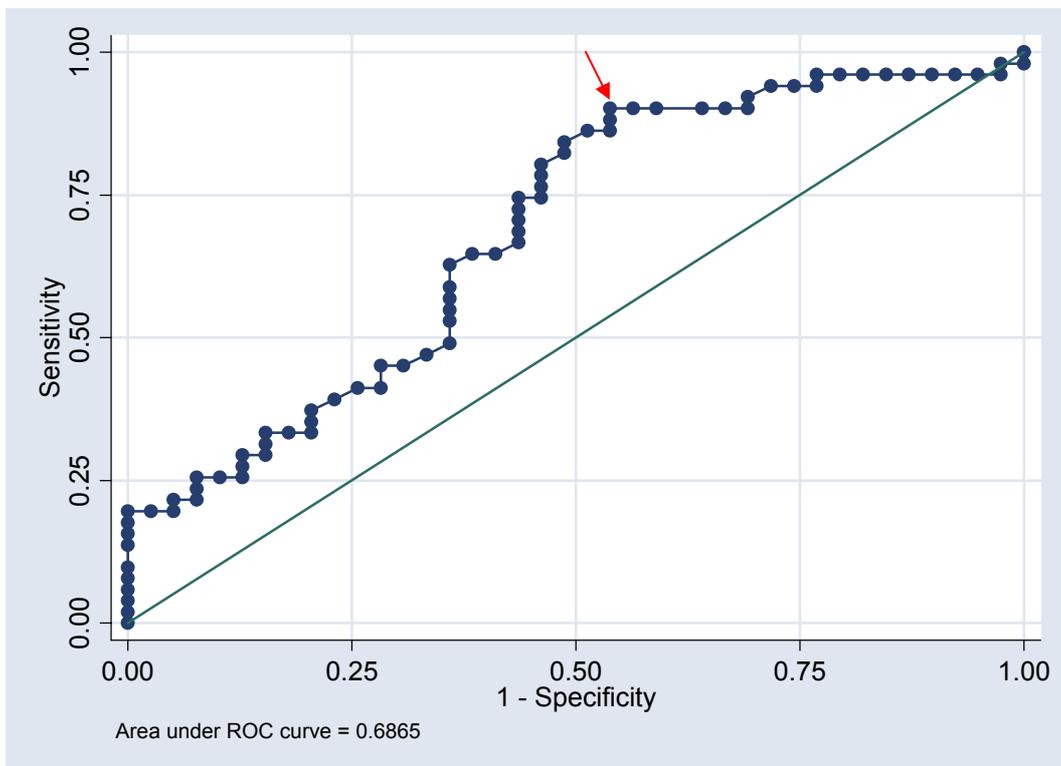


Figura 5.4. Curva ROC de VTD > 130 ml para mortalidad global. La flecha corresponde a una Sensibilidad del 90,2% y una Especificidad del 46,1%.

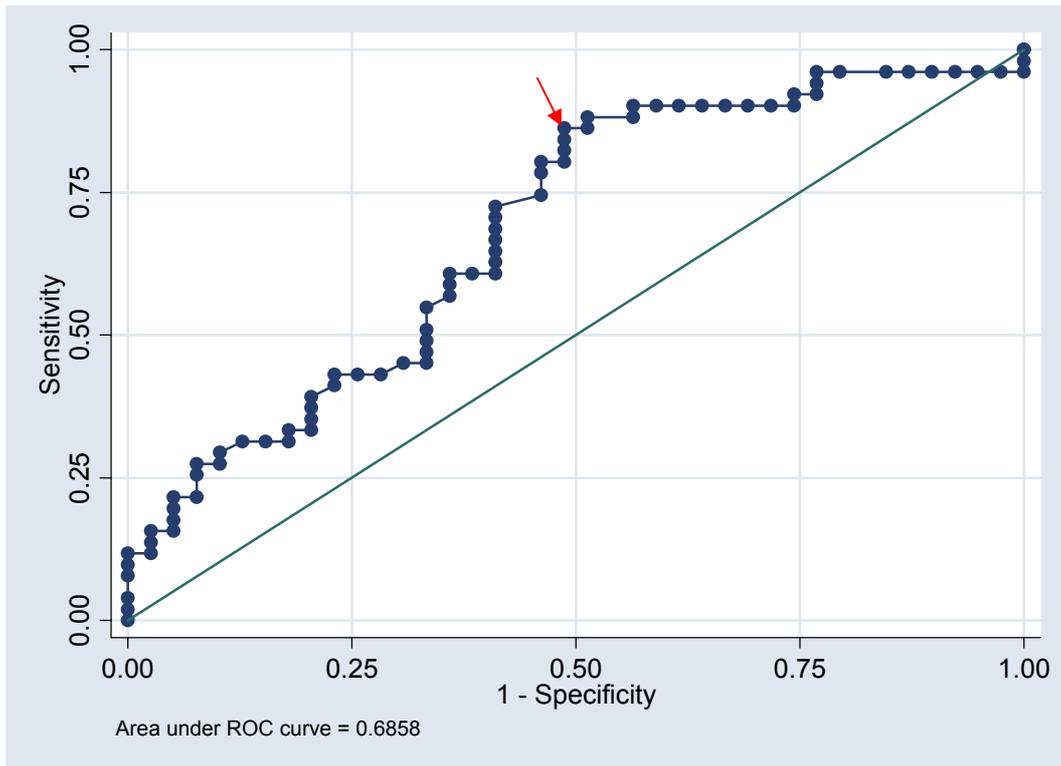


Figura 5.5. Curva ROC de VTS > 10 ml para mortalidad global. La flecha corresponde a una Sensibilidad del 86,3% y una Especificidad del 51,3%.

No se halló ningún punto de corte óptimo en las curvas ROC ni para la FE ni para la variable %FDG >50%.

El análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier para mortalidad global a largo plazo (5 años) es el que se muestra en la siguiente figura:

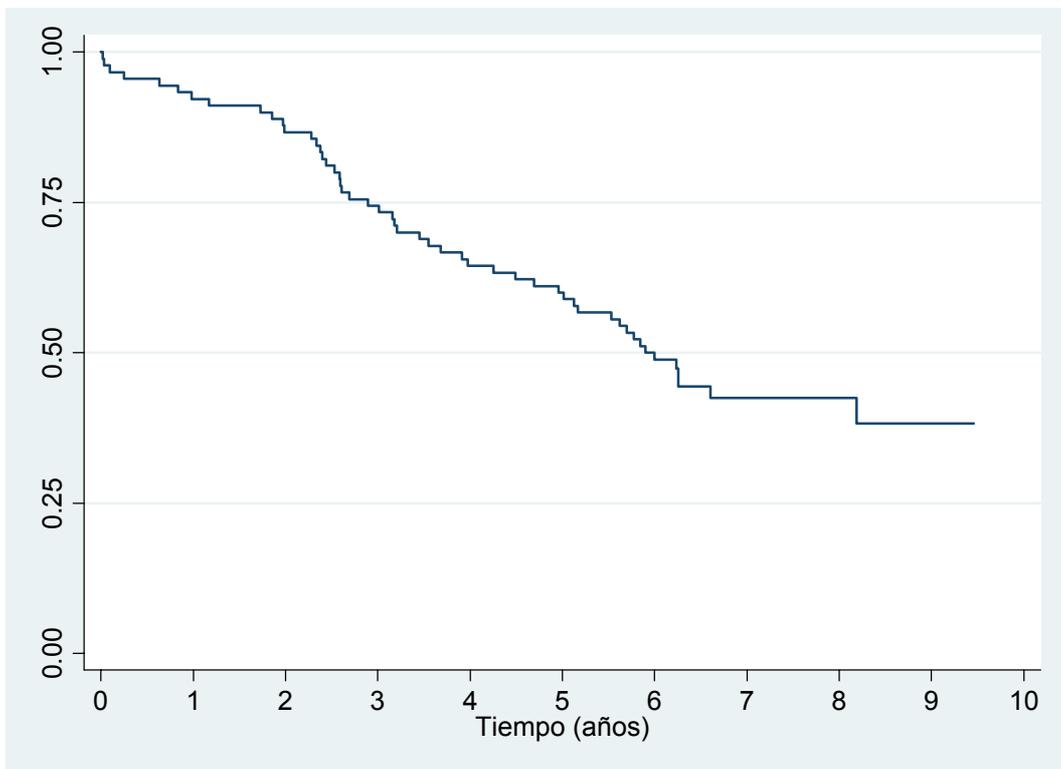


Figura 5.6. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier en relación a mortalidad global.

A partir del análisis bivariante para muerte global, se han obtenido curvas de Kaplan-Meier para las variables estadísticamente significativas: IC, VTD \geq 130 ml y el VTS \geq 100 ml, a excepción de la FE y del %FDG $>$ 50% en los que no se obtuvieron un nivel de corte óptimo en las curvas ROC:

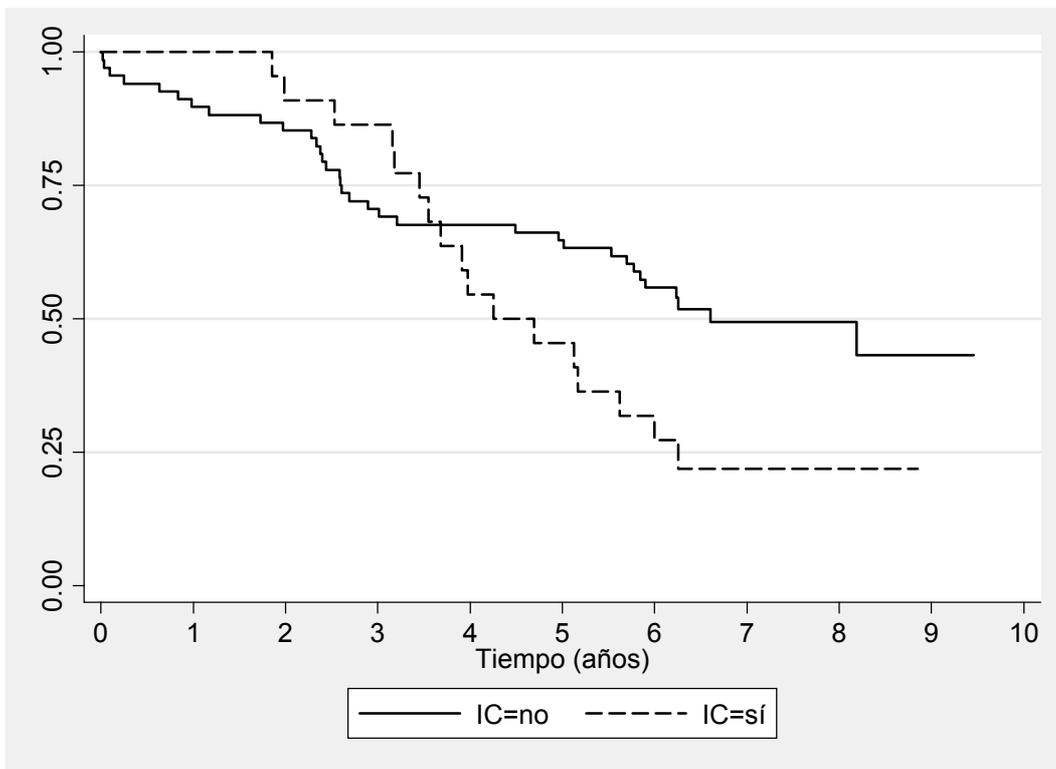


Figura 5.7. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en relación a la insuficiencia cardíaca (IC) y mortalidad global.

	Sucesos observados	Sucesos esperados
No IC	34	39,4
IC	17	11,5
Total	51	51,0

p = 0,066

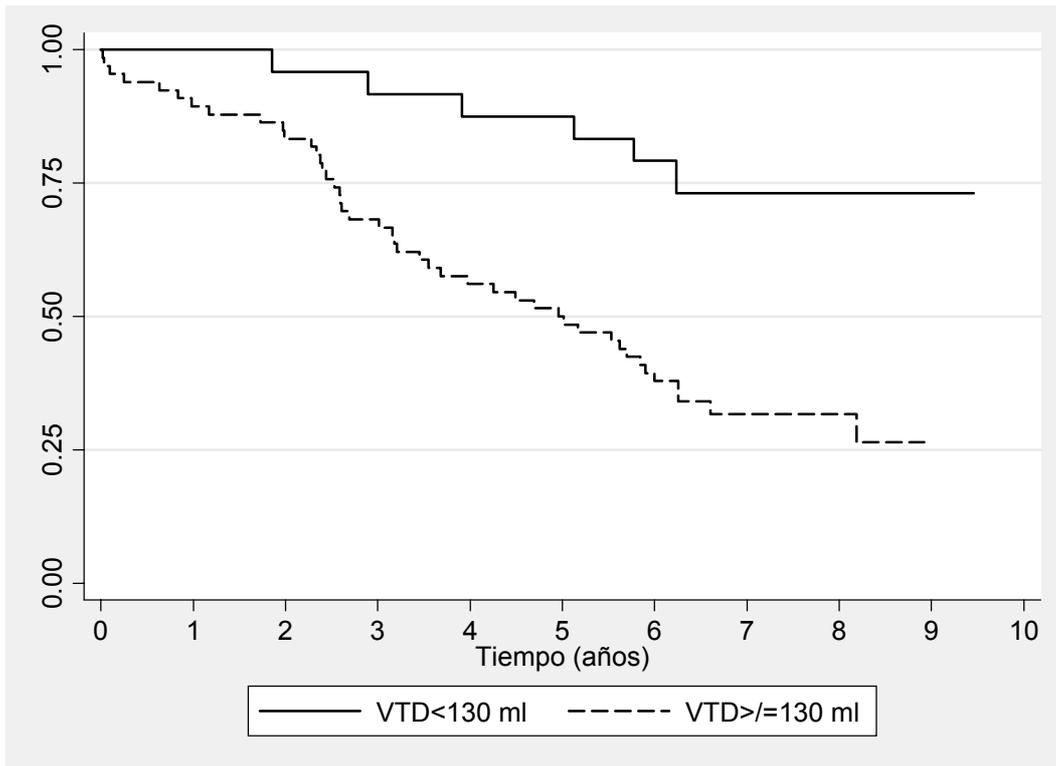


Figura 5.8. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en relación al VTD \geq 130 ml y mortalidad global.

	Sucesos observados	Sucesos esperados
VTD < 130 ml	6	17,4
VTD \geq 130 ml	45	33,5
Total	51	51,0

$p = 0,0007$

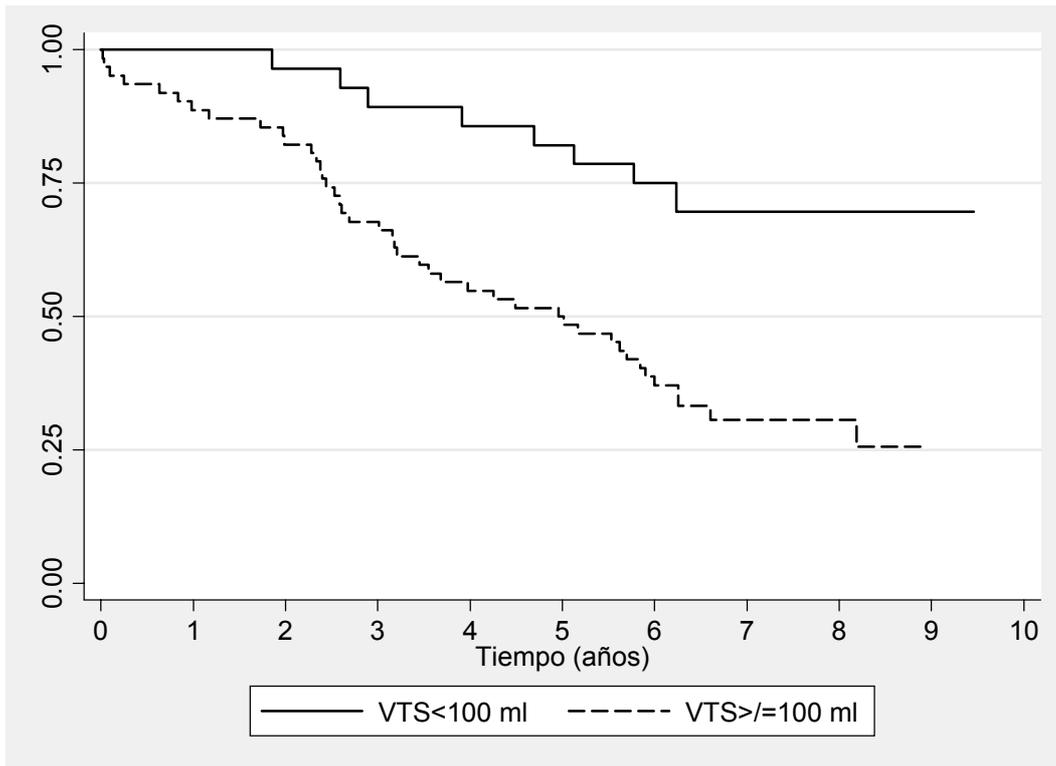


Figura 5.9. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en relación al VTS \geq 100 ml y mortalidad global.

	Sucesos observados	Sucesos esperados
VTS < 100 ml	8	19,7
VTS \geq 100 ml	43	31,2
Total	51	51,0

$p = 0,0007$

De este modo, para el análisis de supervivencia para muerte global a 5 años de seguimiento, puede concluirse que las dos únicas variables estadísticamente significativas, son los parámetros de remodelación miocárdica, es decir, los volúmenes ventriculares:

- VTD \geq 130 ml ($p = 0,0007$)
- VTS \geq 100 ml ($p = 0,0007$)

También se ha realizado un análisis de supervivencia para muerte global, utilizando curvas de Kaplan-Meier, excluyendo a los 25 pacientes que habían sido revascularizados previamente a la realización de la PET. Así, de los 65 pacientes que no se habían sometido a revascularización antes de la PET, 34 fallecieron durante el seguimiento a 5 años. Una vez más, los dos únicos parámetros que fueron estadísticamente significativos fueron los volúmenes ventriculares, es decir, los parámetros de remodelación miocárdica:

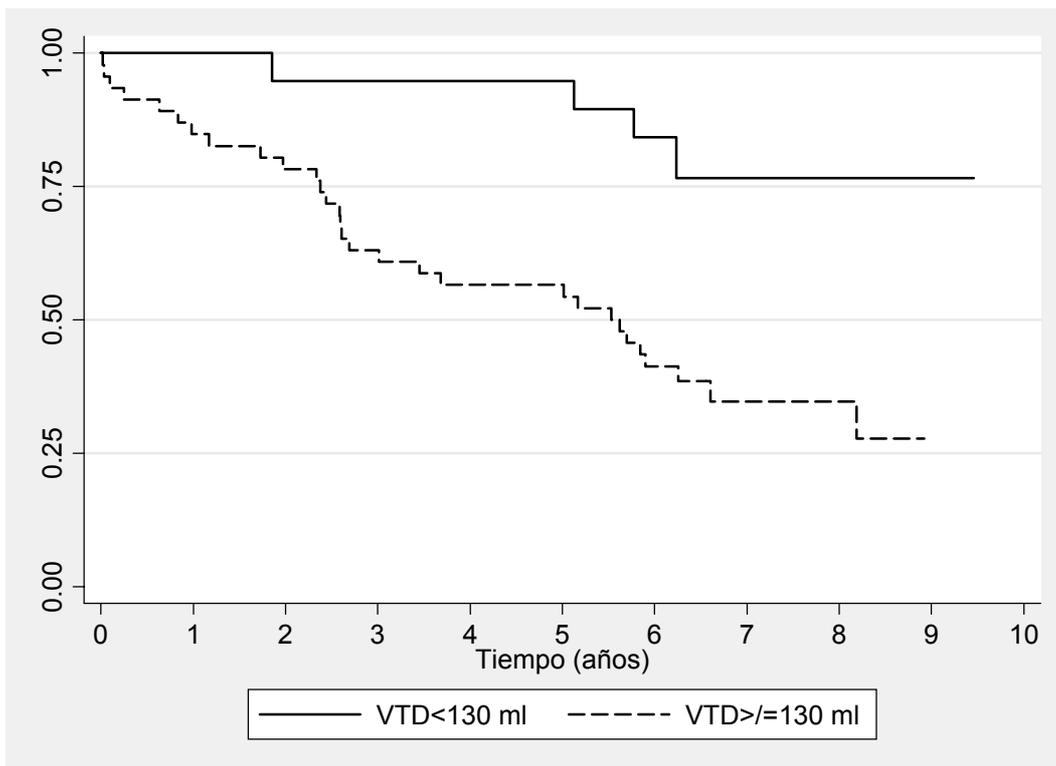


Figura 5.10. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para muerte global en relación al VTD \geq 130 ml en pacientes no revascularizados.

	Sucesos observados	Sucesos esperados
VTD < 130 ml	4	12,9
VTD \geq 130 ml	30	21,1
Total	34	34,0

p = 0,0015

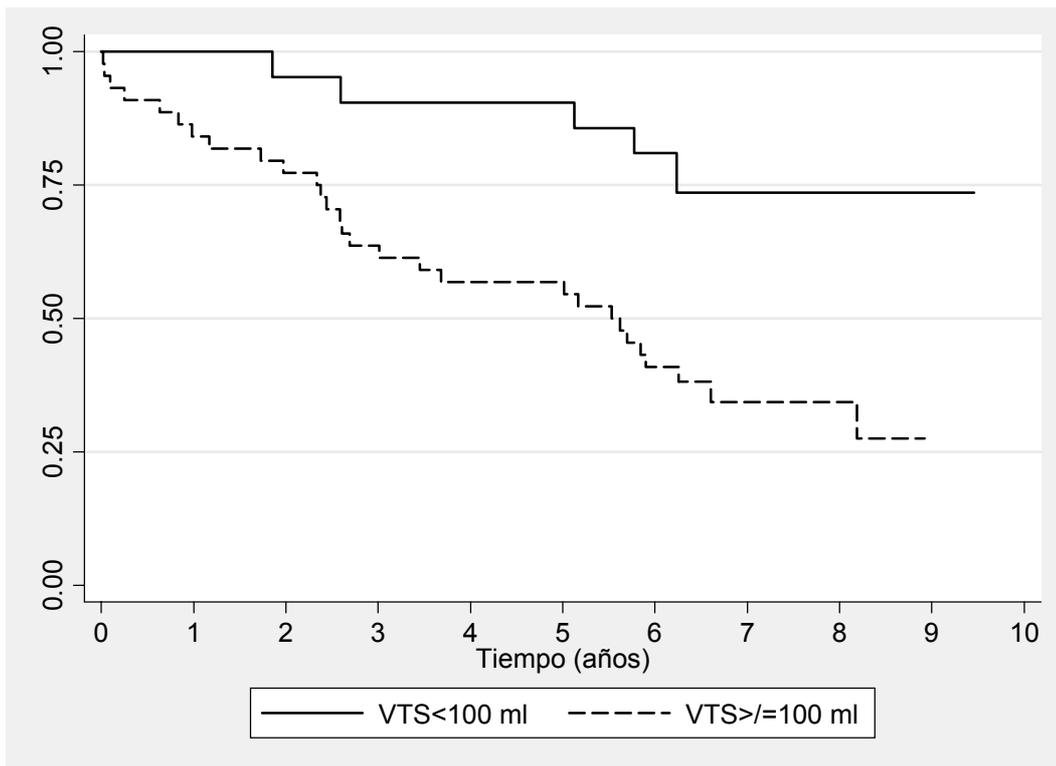


Figura 5.11. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para muerte global en relación al VTS ≥ 100 ml en pacientes no revascularizados.

	Sucesos observados	Sucesos esperados
VTS < 100 ml	5	13,2
VTS ≥ 100 ml	29	20,8
Total	34	34,0

$p = 0,0038$

Mediante análisis de Cox los resultados para mortalidad global son:

- VTD ≥ 130 ml (hazard ratio: 3,93; intervalo de confianza del 95%: 1,67 al 9,23).
- VTS ≥ 100 ml (hazard ratio: 3,41; intervalo de confianza del 95%: 1,60 al 7,28).

5.2.2. Mortalidad cardíaca.

5.2.2.1. Variables clínicas.

	Mortalidad cardíaca	No mortalidad	p
Edad (años)	61,9 (DE: 9,38)	62,7 (DE: 9,78)	0,372
Sexo:			0,745
Hombres	27,4%	72,6%	
Mujeres	23,5%	76,5%	
Diabetes mellitus	18,7%	81,3%	0,430
HTA	18,7%	81,3%	0,207
Insuficiencia card.	36,3%	63,7%	0,237
Clase funcional IC:			0,315
I	0%	100%	
II	50%	50%	
III	22,2%	77,8%	
IV	57,1%	42,9%	
Angina	32%	68%	0,478
Clase funcional angina:			0,056
I	0%	0%	
II	0%	100%	
III	62,5%	37,5%	
IV	23%	77%	
Angioplastia	25%	75%	0,868
Cirugía coronaria	42,8%	57,2%	0,136
Revascularización	28%	72%	0,859

Tabla 5.12. Variables clínicas y mortalidad cardíaca.

A diferencia de la muerte global, la ICC no fue una variable clínica predictiva de mortalidad cardíaca ($p = 0,237$).

5.2.2.2. Variables coronariográficas.

	Mortalidad cardíaca	No mortalidad	p
TC > 40%	33,3%	66,7%	0,702
Nº vasos > 50%:			0,666
0	31,5%	68,5%	
1	14,3%	85,7%	
2	26,6%	73,4%	
3	26,1%	73,9%	

Tabla 5.13. Variables coronariográficas y mortalidad cardíaca.

Del mismo modo que para la mortalidad global, no hubo ninguna variable predictiva en cuanto al cateterismo.

5.2.2.3. Variables de la gated-PET.

		Mortalidad cardíaca	No mortalidad	p
Interpretación cualitativa	Mismatch	27%	73%	0,948
	Match	26,4%	73,6%	

			Mortalidad cardíaca	No mortalidad	p
Interpretación cuantitativa (% defecto)	Totalidad VI	Defecto ⁸² Rb	27,5 (DE:11,6)	26,2 (DE:12,2)	0,324
		FDG >50%	19 (DE:10,9)	16,5 (DE:13,3)	0,209
	Región hipoperfundida VI	FDG >5% ⁸² Rb	42,8 (DE:31,8)	45,4 (DE:32,9)	0,369
		FDG >60%	36,2 (DE:27,4)	44 (DE:34,8)	0,162

Tablas 5.14. Criterios de viabilidad miocárdica con PET y pronóstico para mortalidad cardíaca.

Para mortalidad cardíaca el parámetro cuantitativo de viabilidad %FDG >50% no fué estadísticamente significativo ($p = 0,209$), a diferencia de la mortalidad global ($p = 0,045$). Tampoco lo fue el parámetro de viabilidad cualitativo (patrón de discordancia o mismatch).

	Mortalidad cardíaca	No mortalidad	p
FE (%)	24,1 (DE:7,45)	26,7 (DE:8,10)	0,084
VTD (ml)	230,9 (DE:78,9)	163,7 (DE:72,3)	0,0001
VTS (ml)	178,5 (DE:73)	122,6 (DE:62,1)	0,0003
VL (ml)	52,3 (DE:14,4)	41,2 (DE:17,5)	0,032

Tabla 5.15. Variables de función ventricular con PET y mortalidad cardíaca.

Al igual que para la mortalidad global, todos los parámetros de la gated-PET fueron estadísticamente significativos, a excepción de la FE.

También se han obtenido curvas ROC para muerte cardíaca con sus correspondientes valores de sensibilidad y especificidad. Los mejores puntos de corte fueron de 220 ml para el VTD y de 200 ml para el VTS:

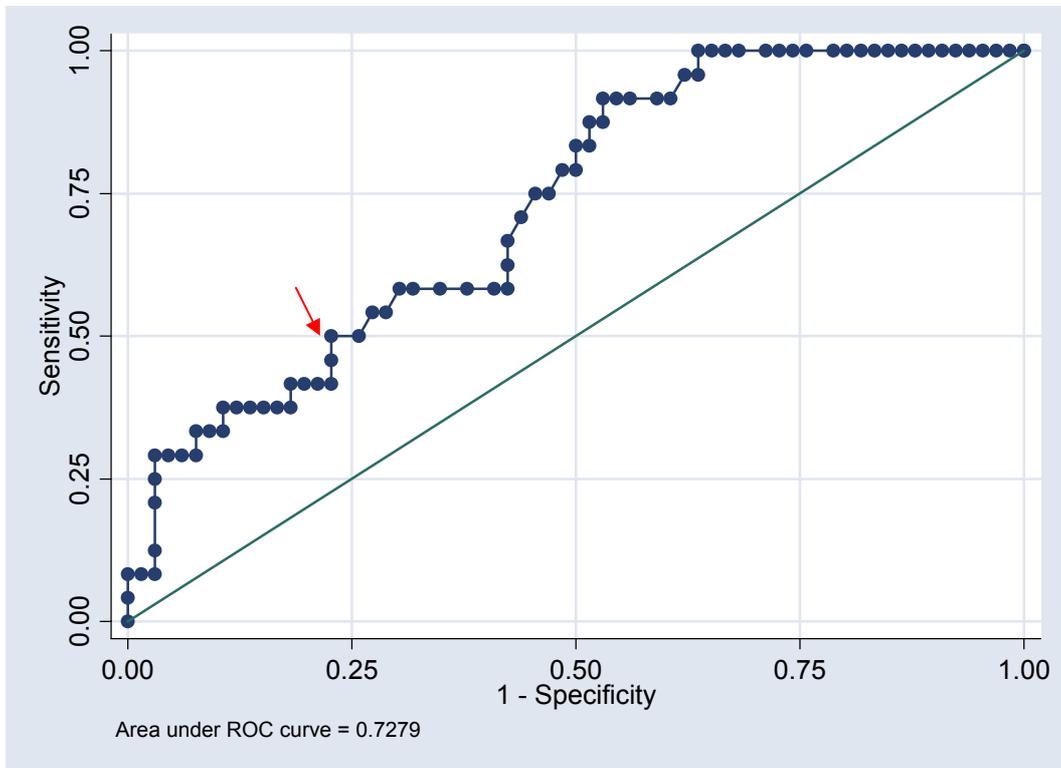


Figura 5.12. Curva ROC de VTD > 220 ml para mortalidad cardíaca. La flecha corresponde a una Sensibilidad del 50% y una Especificidad del 77,3%.

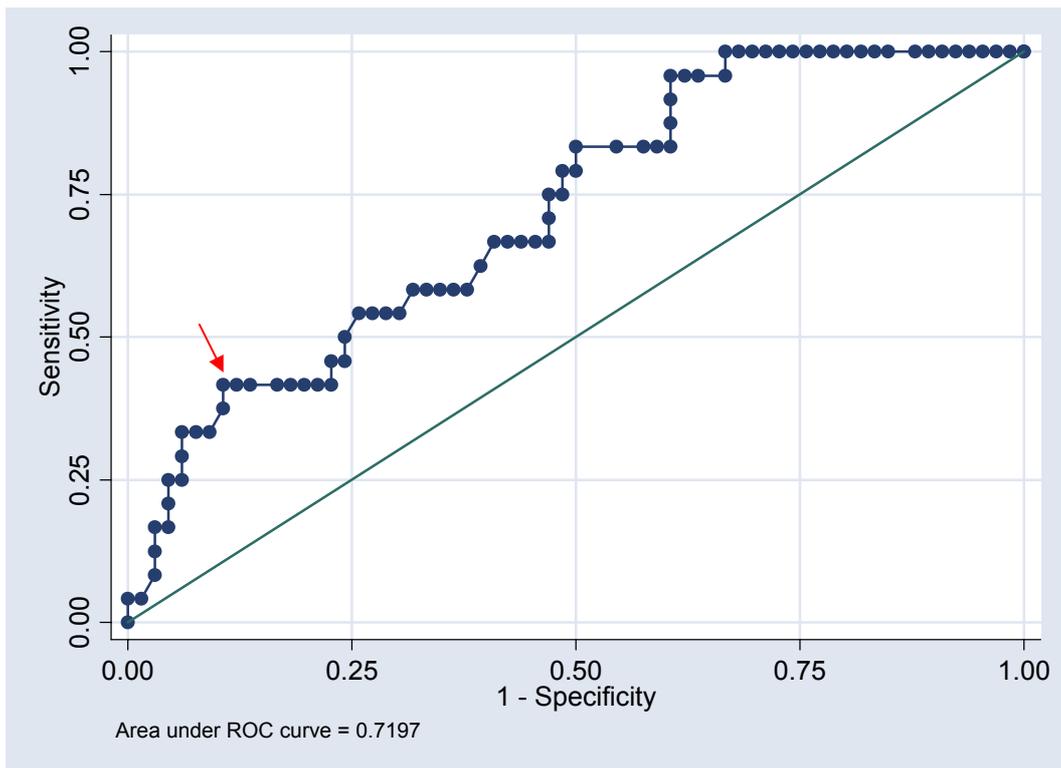


Figura 5.13. Curva ROC de VTS > 200 ml para mortalidad cardíaca. La flecha corresponde a una Sensibilidad del 41,6% y una Especificidad del 89,4%.

El análisis de supervivencia en la curva de Kaplan-Meier en relación a la muerte de causa cardíaca, muestra los siguientes resultados:

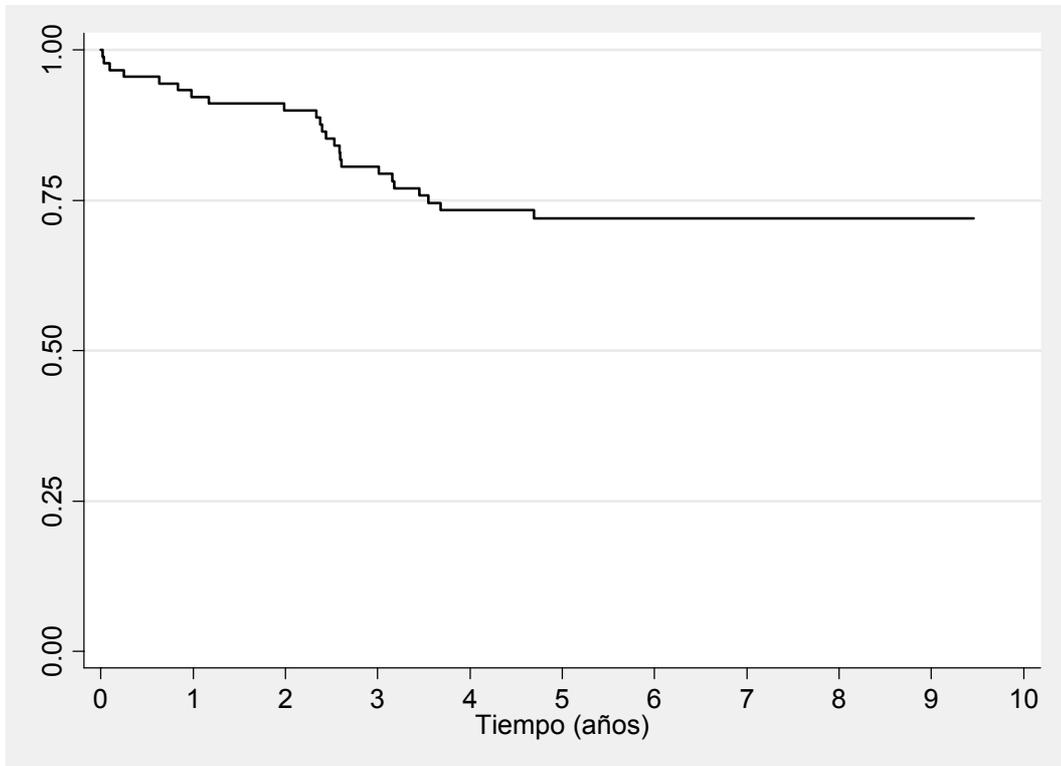


Figura 5.14. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier en relación a mortalidad cardíaca durante el seguimiento.

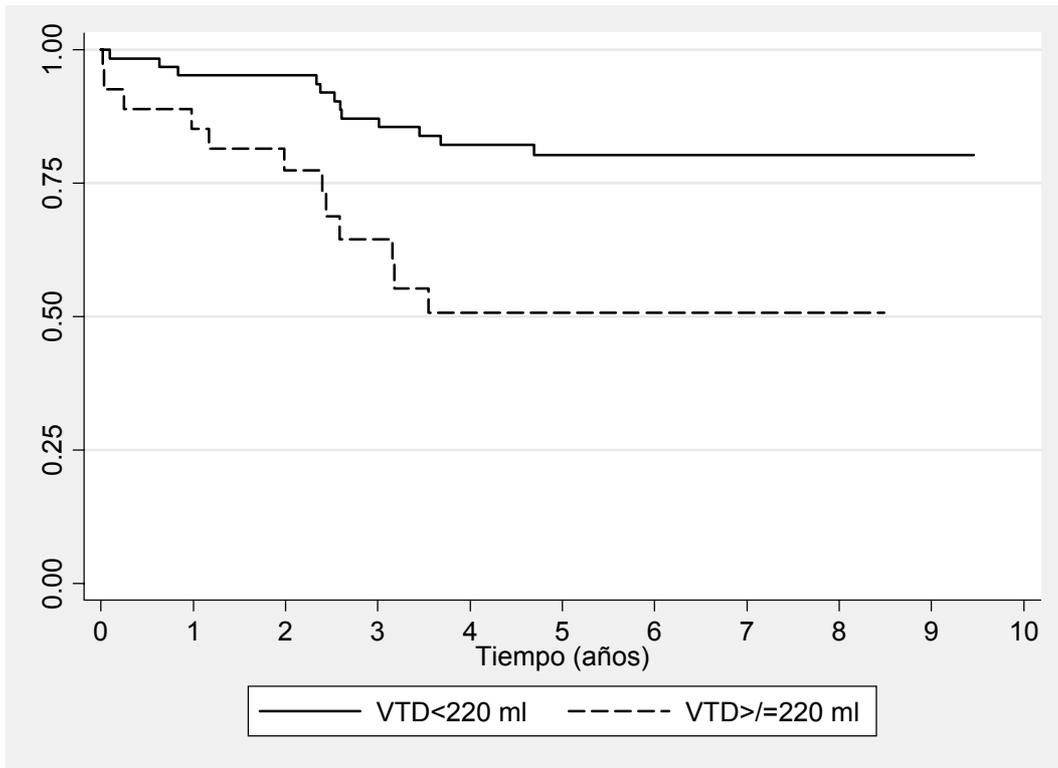


Figura 5.15. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier en relación al VTD \geq 220 ml y mortalidad cardíaca.

	Sucesos observados	Sucesos esperados
VTD < 220 ml	12	18,2
VTD \geq 220 ml	12	5,7
Total	24	24,0

$p = 0,002$

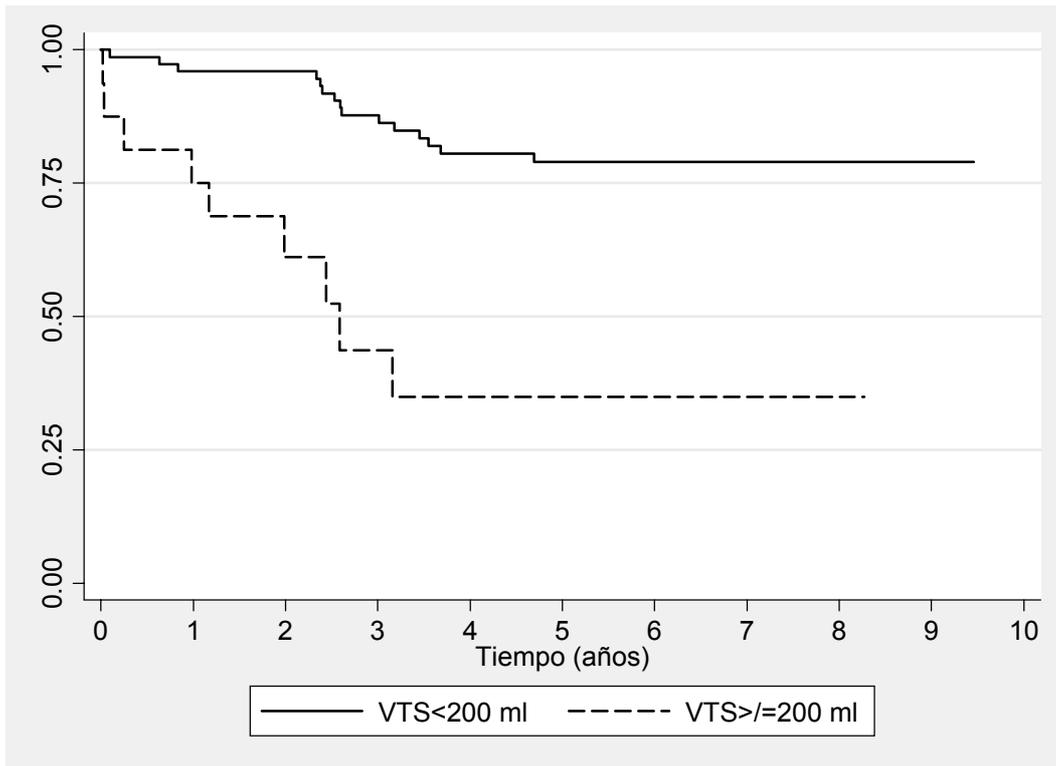


Figura 5.16. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier en relación al VTS \geq 200 ml y mortalidad cardíaca.

	Sucesos observados	Sucesos esperados
VTS < 200 ml	15	21,4
VTS \geq 200 ml	9	2,5
Total	24	24,0

$p = 0,0001$

Del mismo modo que se ha hecho para la muerte global, hemos realizado un análisis de supervivencia, mediante curvas de Kaplan-Meier, excluyendo a los 25 pacientes que se habían sometido a revascularización antes de la PET y que fallecieron de causa cardíaca durante el seguimiento a 5 años: 17 pacientes de los 65 pacientes no revascularizados. En esta ocasión, el VTD sólo mostró una tendencia ($p = 0,063$), pero sin alcanzar niveles de significación estadística. Sí lo fue el VTS:

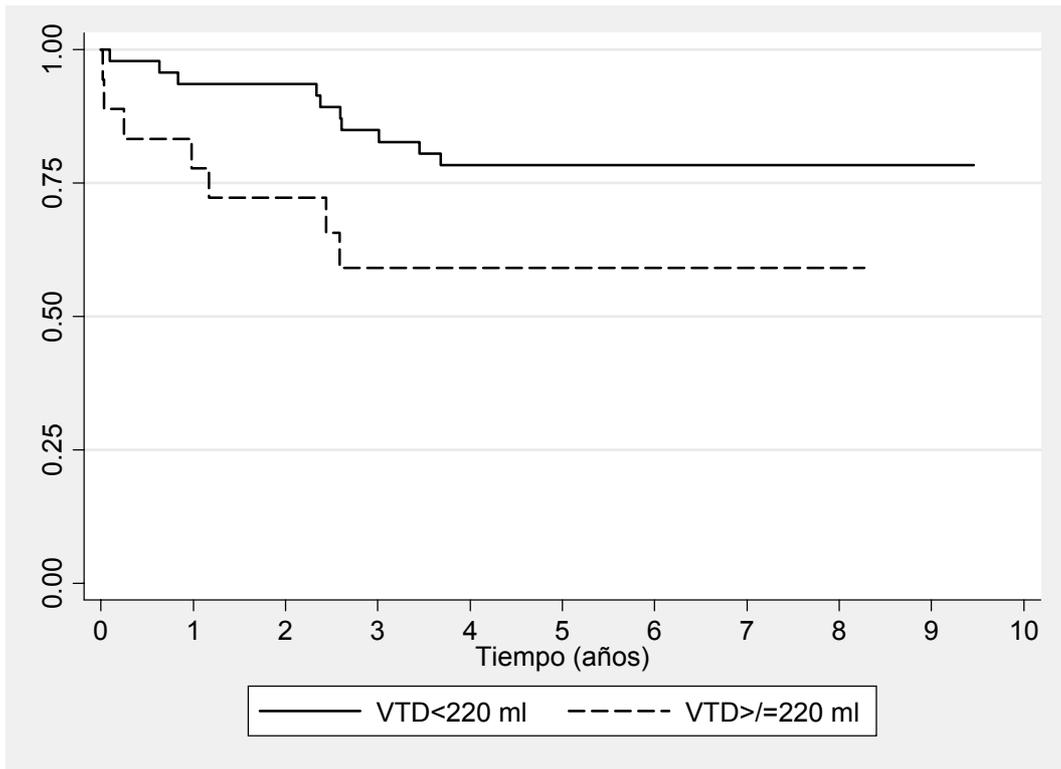


Figura 5.17. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad cardíaca en relación al VTD ≥ 220 ml en pacientes no revascularizados previo a la PET.

	Sucesos observados	Sucesos esperados
VTD < 220 ml	10	13,2
VTD ≥ 220 ml	7	3,8
Total	17	17,0

p = 0,063

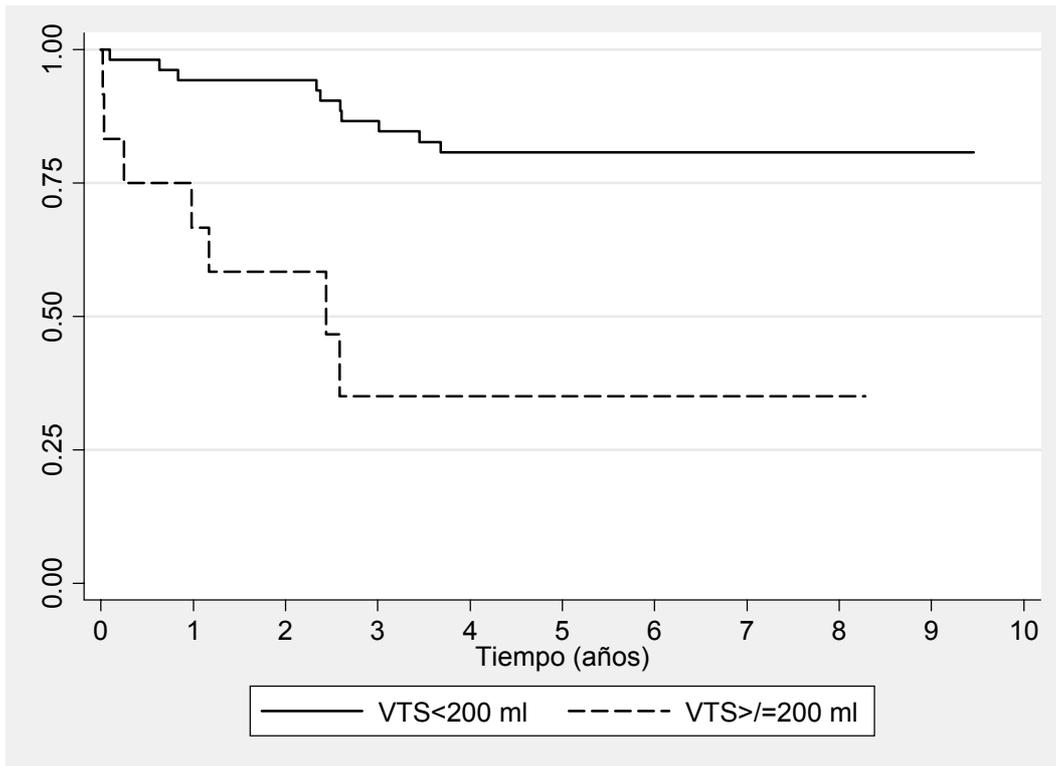


Figura 5.18. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad cardíaca en relación al VTS \geq 200 ml en pacientes no revascularizados previo a la PET.

	Sucesos observados	Sucesos esperados
VTS < 200 ml	10	15
VTS \geq 200 ml	7	2
Total	17	17,0

p = 0,0001

Así, se ha podido constatar que, al igual que con la variable muerte global, los parámetros de función ventricular izquierda determinados por gated-PET estadísticamente significativos para la variable muerte cardíaca son:

- VTD \geq 220 ml (p = 0,002)
- VTS \geq 200 ml (p = 0,0001)

A diferencia de la mortalidad global, la insuficiencia cardíaca (p = 0,237), la FE determinada por gated-PET (p = 0,087) y el parámetro cuantitativo de

viabilidad FDG >50% ($p = 0,188$), no fueron estadísticamente significativos para la variable muerte cardíaca.

Los resultados del análisis de Cox para mortalidad cardíaca son los siguientes:

- VTD ≥ 220 ml (hazard ratio: 3,22; intervalo de confianza del 95%: 1,44 a 7,20).
- VTS ≥ 200 ml (hazard ratio: 5,31; intervalo de confianza del 95%: 2,28 a 12,35).

Por último se ha realizado un análisis que valora el impacto pronóstico que tienen los VTS, tanto para mortalidad global como para mortalidad cardíaca, ya sea con presencia o ausencia de viabilidad miocárdica.

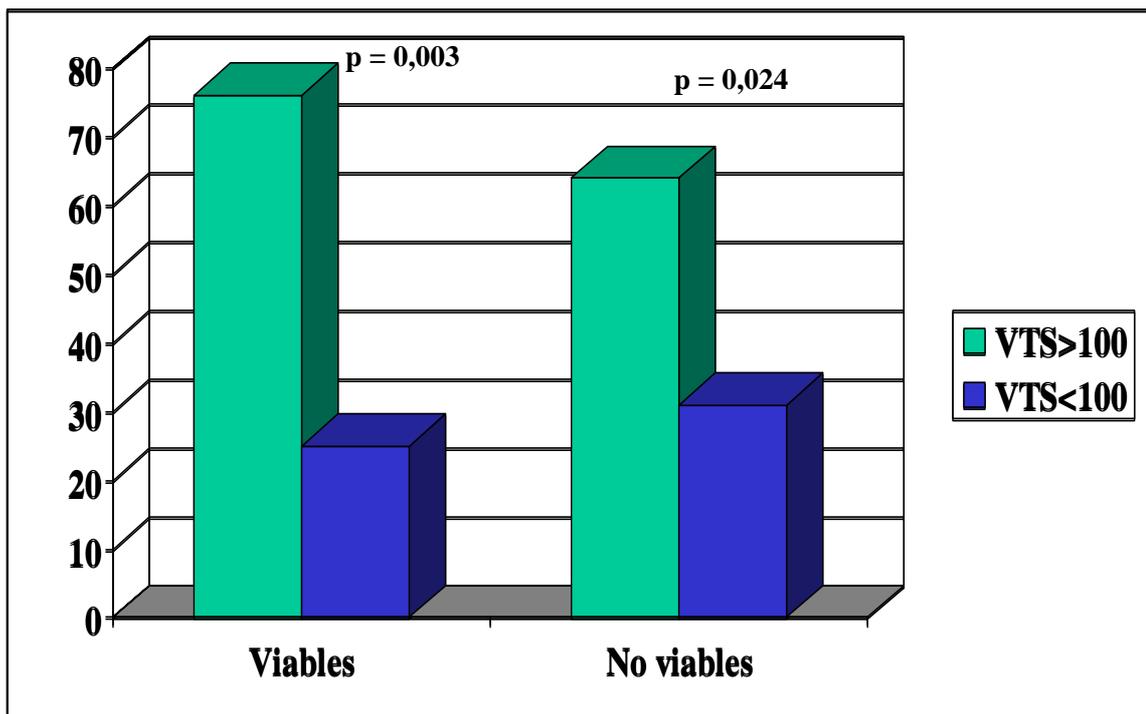


Figura 5.19. Mortalidad global en pacientes viables y no viables con VTS ≥ 100 ml y VTS < 100 ml.

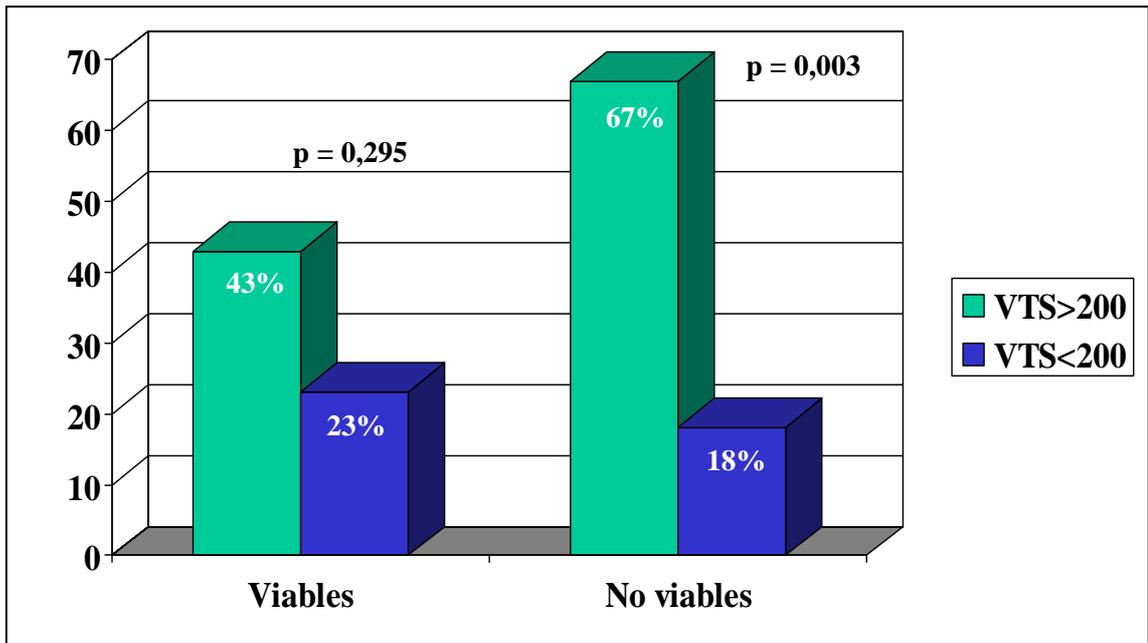


Figura 5.20. Mortalidad cardíaca en pacientes viables y no viables con VTS \geq 200 ml y VTS < 200 ml.

En el análisis multivariante no se obtuvieron variables independientes predictoras de muerte global y de muerte cardíaca.

6. DISCUSSION.

La disfunción ventricular izquierda, la isquemia miocárdica residual y la presencia de viabilidad miocárdica son los principales mecanismos fisiopatológicos que determinan el pronóstico después de un infarto agudo de miocardio. Estos factores pueden ser valorados mediante diferentes tipos de pruebas complementarias, ya sean cruentas (cateterismo) o incruentas (ecocardiografía, ventriculografía isotópica, prueba de esfuerzo, SPECT y PET). La gated-SPECT y la PET son pruebas que permiten valorar simultáneamente la perfusión, la función sistólica ventricular izquierda y la viabilidad miocárdica. En concreto, la PET es la única exploración que permite valorar la presencia de metabolismo miocárdico en regiones con grave alteración de la contractilidad y, por ello se la ha tomado como patrón oro para el diagnóstico de la viabilidad miocárdica.

Hoy en día es sabido que el miocardio hibernado representa una forma incompleta de adaptación a la isquemia y que el balance existente entre la perfusión y la viabilidad no se puede mantener de forma indefinida, puesto que conducirá a una necrosis, si el flujo no es restaurado a tiempo. Biopsias de miocardio hibernado extraídas durante cirugía cardíaca muestran degeneración estructural caracterizada por reducción en la cantidad de proteínas estructurales, pérdida de miofilamentos y desorganización del citoesqueleto, con diferentes grados de fibrosis (268, 269). Estas alteraciones celulares tienen importantes implicaciones clínicas. De hecho, la gravedad de la degeneración morfológica se correlaciona con el tiempo y grado de recuperación funcional tras la revascularización (269). Los pacientes con cambios morfológicos leves muestran una recuperación más rápida y completa de la función ventricular que aquellos con anomalías más severas. Estos hechos sugieren que las alteraciones celulares detectadas en el miocardio viable representan un espectro continuo de severidad que puede empeorar con el tiempo a medida que la severidad de la estenosis y el grado o frecuencia de episodios isquémicos se incrementan. Estas alteraciones degenerativas progresivas conducen a una peor función ventricular, insuficiencia cardíaca progresiva y muerte.

Actualmente es posible, mediante la sincronización de las imágenes de la PET con el ECG (gated-PET), además de obtener información de la perfusión y del metabolismo cardíacos, establecer una valoración funcional de la dinámica

ventricular izquierda con el cálculo de los volúmenes ventriculares y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En los estudios con gated-PET se suele utilizar la misma metodología que en los estudios con gated-SPECT, con la ventaja de que la PET tiene una mayor resolución espacial y de contraste, una mayor sensibilidad, la posibilidad de proveer de datos cuantitativos y la de aplicarse siempre con la corrección por atenuación. Así, las imágenes muestran menos artefactos por el efecto del volumen parcial y permiten una mejor definición de los contornos del ventrículo izquierdo. La adquisición de los estudios de gated-PET es posible tanto con los trazadores de perfusión (^{13}N -amonio, ^{15}O -agua y ^{82}Rb) como con los trazadores metabólicos (FDG). La PET cardiológica suscita cada día más interés y, con la introducción de nuevos radiofármacos e innovación instrumental, parece que cada vez está más cerca de dejar de ser una herramienta reservada para la investigación para pasar a ser, en un futuro no muy lejano, un estudio de más amplio uso en la valoración del corazón humano.

En la tabla 1 se muestran las diferentes publicaciones en las que se ha puesto de manifiesto el valor pronóstico de la detección de viabilidad miocárdica mediante diferentes metodologías y en concreto a través el patrón clásico de discordancia (mismatch) entre la perfusión y el metabolismo cardíaco con PET. En esta tabla se resumen los resultados de 12 publicaciones (18, 230-240) que evalúan el riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con miocardio viable tratados médicamente comparado con aquellos que no muestran viabilidad. Incluyen un total de 969 pacientes con miocardiopatía isquémica y moderada o grave disfunción ventricular izquierda. La mayoría de los pacientes tenían historia previa de IAM y enfermedad coronaria multivaso. En estos estudios, la supervivencia y las complicaciones (IAM, angina inestable, arritmias ventriculares y reingreso hospitalario) tuvieron un seguimiento medio de 12 a 33 meses.

Los resultados de estos estudios mostraron que los pacientes con viabilidad miocárdica sufrían más complicaciones que aquellos sin viabilidad, sin reparar en la técnica empleada para su determinación. Las odds ratios (OR) fueron mayores de 1 en la mayoría de estudios, indicando un mayor riesgo de complicaciones cardíacas en los pacientes con miocardio viable tratados médicamente. En algunas series la odds ratio fue inferior a 1 a los 26-33 meses

de seguimiento. El motivo de esta aparente discordancia es difícil de explicar, aunque es posible que se justifique en parte por el hecho de que la mayoría de complicaciones cardíacas tienen lugar en el período inicial del seguimiento, y las diferencias tienden a ser menos aparentes a lo largo del tiempo. Esta observación está avalada por el hecho que la odds ratio (riesgo de una complicación cardíaca en un paciente con viabilidad / riesgo de una complicación cardíaca en un paciente sin viabilidad) se correlaciona inversamente con la duración del seguimiento.

AUTOR	VIABILIDAD	n	FE (%)	SEGUIMIENTO (meses)	OR
Di Carli (18)	PET	93	24 ± 7	13	7,00
Pasquet (230)	²⁰¹ Tl	43	35 ± 12	33	0,95
Eitzman (231)	PET	42	34 ± 13	12	7,00
Lee (232)	PET	61	38 ± 16	17	7,66
Gioia (233)	²⁰¹ Tl	47	31 ± 10	31	2,34
Gioia (234)	²⁰¹ Tl	81	27 ± 8	31	4,00
Williams (235)	Eco-dobutamina	130	30 ± 5	16	7,18
Vom Dahl (236)	MIBI / PET	77	≤ 50	29	1,21
Afridi (237)	Eco-dobutamina	203	27 ± 7	18	1,26
Petretta (238)	²⁰¹ Tl / Eco	82	40 ± 10	25	6,75
Chandhry (239)	Dobut/ Eco	52	27 ± 7	26	0,33
Rohatgi (240)	PET	58	22 ± 6	25	1,27

Tabla 1: Riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con disfunción ventricular moderada-grave y miocardio viable comparado con pacientes sin miocardio viable.

Sin embargo, no hay estudios acerca del valor pronóstico a largo plazo de la gated-PET en pacientes con miocardiopatía isquémica y disfunción ventricular izquierda. Precisamente ésta ha sido la finalidad de este trabajo.

6.1. Características de la población estudiada.

En nuestro estudio, la edad media de los 90 pacientes incluidos fue de 62,5 años (DE: 9,6) y la amplia mayoría de los pacientes eran hombres (81,1%). Los datos sobre población se corresponden con los de la mayoría de los estudios publicados de miocardiopatía isquémica en donde se analiza el pronóstico y / o la viabilidad miocárdica (51, 278, 284).

La totalidad (100%) de los pacientes tenía antecedentes de infarto de miocardio (94% IAM Q y 6% IAM no Q). Asimismo, este valor está dentro de lo esperable cuando se estudian pacientes con cardiopatía isquémica y fracción de eyección ventricular izquierda gravemente deprimida. Clásicamente se decía que los pacientes con cardiopatía isquémica en fase dilatada eran enfermos con antecedentes de infartos extensos o con dos o más infartos de miocardio. En la actualidad, a esta entidad cardiológica se la denomina "miocardiopatía isquémica" (285).

En el momento de la realización de la PET un 24% de los pacientes presentaban insuficiencia cardíaca (un tercio de éstos en clase funcional IV) y un 28% de angina (la mitad de los mismos en clase funcional IV). Un 28% habían sido revascularizados previamente a la PET: un 18% mediante revascularización percutánea, un 16% por cirugía coronaria y un 4% por ambas técnicas quirúrgicas.

Los 90 pacientes habían sido sometidos a un cateterismo antes de la realización de la PET. Un 54% de los pacientes tenía enfermedad de 3 vasos. El vaso más frecuentemente afectado fue la descendente anterior (54%), seguido de la coronaria derecha (39%). La ventriculografía de contraste determinó una fracción de eyección media del 30,5%.

6.2. Características de la gated-PET.

En la gated-PET el 41% de los pacientes tenía alteraciones graves en la región ántero-apical, el 19% en la región ínfero-lateral y el 40% en ambas regiones.

La correlación de la FE determinada por la ventriculografía de contraste y la gated-PET, realizadas en el plazo de una semana en 30 pacientes, fue buena: 0,83, obteniéndose los mejores resultados con valores de FE < 30%.

Según los criterios establecidos para la interpretación cualitativa o visual de las imágenes, hubo 53 pacientes (59%) con un patrón de concordancia perfusión-metabolismo (“match”; no viabilidad miocárdica) y 37 pacientes (41%) con un patrón de discordancia (mismatch; viabilidad miocárdica). Estos resultados son similares a los publicados en el meta-análisis realizado por Allman et al. (278) en el que se recogieron los datos de 24 publicaciones que agrupaban a 3.088 pacientes sometidos a un estudio de viabilidad miocárdica con ^{201}Tl , ^{18}F -FDG o ecocardiografía con dobutamina, y se analizó el impacto de la revascularización en el pronóstico, con un seguimiento de 25 ± 10 meses. Un 58% no mostraron criterios de viabilidad miocárdica frente a un 42% con viabilidad documentada.

La extensión del territorio viable varió según los criterios adoptados para la interpretación cuantitativa de las imágenes. Así, la extensión media del defecto de perfusión con ^{82}Rb fue del 26,5% y la extensión de la alteración de metabolismo con FDG (<50% con respecto a la máxima captación) fue del 17,2% con respecto a la totalidad del ventrículo izquierdo. La extensión del territorio no viable dentro de la región hipoperfundida y con trastorno de la contractilidad osciló entre el 42% y el 45% según el criterio adoptado.

Los parámetros de función ventricular izquierda que se obtuvieron con la sincronización del ECG (gated-PET) en los 90 pacientes fueron: FE media del 26% (DE: 7,9), VTD de 181,6 ml (DE: 79,5), VTS de 137,5 ml (DE: 69,4) y volumen latido de 44,1 ml (DE: 17,3). La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo de nuestra serie es de las más graves de todas las series publicadas (Tabla 1). Ello es importante tenerlo en cuenta porque refleja el hecho de que se trata de pacientes con auténtica miocardiopatía isquémica y, como se verá,

confiere una alta mortalidad global y cardíaca durante un seguimiento a largo plazo.

6.3. Pronóstico.

Como ya se ha mencionado, no existen series amplias en la literatura de pacientes con miocardiopatía isquémica en donde se analicen simultáneamente el valor pronóstico a largo plazo de las características clínicas, el cateterismo y la gated-PET.

El tiempo de seguimiento de los 90 pacientes de nuestra serie sometidos a valoración de la viabilidad miocárdica mediante gated-PET fue de 5,07 años (DE: 2,44). Es un seguimiento que dobla al de las series publicadas que, hasta la actualidad, cuentan con un seguimiento más largo (230,233,234,239) (Tabla 1). Durante este seguimiento registramos una elevada mortalidad global (57%) y de origen cardíaco (27%). Tras la gated-PET un 37% de los pacientes fueron revascularizados: un 13% mediante revascularización percutánea y un 23% mediante cirugía. Dos pacientes se sometieron a trasplante cardíaco. El 63% restante siguió tratamiento médico. Estos resultados también coinciden con los del meta-análisis de Allman et al (278) en el que de los 3.088 pacientes recopilados, el 35% se sometió a revascularización y el 65% a tratamiento médico.

Asimismo, cuando se valoró la relación entre la presencia de viabilidad miocárdica (mismatch) o no viabilidad (match) y el tratamiento recibido (revascularización o tratamiento médico) con la mortalidad (global o cardíaca), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. Únicamente se observó una tendencia hacia una mayor mortalidad global en los pacientes que eran viables y se sometían a tratamiento médico (74% vs 44%, $p = 0,07$). Di Carli et al. (18) observaron que los pacientes con mismatch (viabilidad miocárdica) que se revascularizaban tenían mejor pronóstico ($p = 0,04$) que los pacientes con mismatch que sometidos a tratamiento médico en un seguimiento de 13 meses. Asimismo, la supervivencia anual de pacientes con mismatch en tratamiento médico fue inferior que en aquellos sin criterios de viabilidad: 50% vs 92%, $p = 0,007$. El hecho que en nuestra serie no se alcance

significación estadística podría explicarse porque hubo un buen número de pacientes que fueron revascularizados porque presentaron angina aún en ausencia de criterios de viabilidad y, por otra parte, la mortalidad de los pacientes revascularizados fue mayor debido, en parte a que posiblemente eran enfermos con miocardiopatía isquémica más avanzada y a que el seguimiento fue sensiblemente más largo.

6.3.1. Valor pronóstico de las variables clínicas y angiográficas.

En nuestra serie, la única variable clínica pronóstica para mortalidad global fue la insuficiencia cardíaca ($p = 0,025$). Este dato concuerda con el trabajo de Di Carli et al. (18) en el que también los pacientes con insuficiencia cardíaca mostraban una peor evolución. Sin embargo, no se alcanzó un nivel significativo en el análisis de supervivencia a los 5 años de las curvas de Kaplan-Meier entre los pacientes con y sin insuficiencia cardíaca ($p = 0,066$). Es llamativo que durante los dos primeros años del seguimiento fallecieron más pacientes sin insuficiencia cardíaca que con insuficiencia cardíaca. Este hecho quizás podría explicarse debido a que los pacientes con insuficiencia cardíaca recibían un mejor tratamiento médico y estaban más controlados que los pacientes sin insuficiencia cardíaca. A partir del segundo año se observó una caída considerable de la mortalidad global en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Ninguna otra variable clínica fue predictiva de mortalidad global ni cardíaca en nuestro estudio: ni la edad, el sexo, el antecedente de IAM, diabetes mellitus, hipertensión arterial, angina, angioplastia pre-PET, cirugía coronaria pre-PET, ni la revascularización. Tampoco la disfunción sistólica ventricular izquierda por ventriculografía de contraste ni ninguna variable coronariográfica tuvieron valor pronóstico para muerte global ni cardíaca. Ello no significa que la FE no sea una variable con gran significado pronóstico cuando se contemplan series amplias de pacientes con cardiopatía isquémica, sino que en pacientes ya seleccionados en función de una FE baja el poder predictivo de esta variable para mortalidad pierde peso específico. Una de las series publicadas más extensa en la que se analiza el valor pronóstico de la fracción de eyección, es la de Curtis et al. (293). Estos autores estudiaron 7.788 pacientes con

insuficiencia cardíaca estable y el 12,6% de éstos presentaban una FE superior al 45%. Observaron que al comparar pacientes con FE entre el 45% y el 55% con los que presentaban valores superiores al 55%, no había diferencias significativas. No obstante, cuando la fracción de eyección era inferior al 45%, existía una relación inversa entre ésta y la mortalidad. De hecho, como se verá más adelante, la FE valorada por gated-PET en nuestra serie, también tuvo valor predictivo.

6.3.2. Valor pronóstico de las variables derivadas de la gated-PET.

A diferencia de algunas publicaciones (Tabla 2), la presencia de un patrón de viabilidad (discordancia o “mismatch”) no fue una variable pronóstica para mortalidad global ni cardíaca en enfermos con miocardiopatía isquémica ($p = 0,655$ y $p = 0,948$, respectivamente). Debe tenerse en cuenta además que, en nuestra serie, 9 de los 15 pacientes revascularizados sin criterios de viabilidad lo fueron por tener angina, o sea que muy probablemente fueron revascularizados por tener isquemia en otras regiones viables. Por otra parte, nuestro seguimiento fué más largo por lo que la mortalidad global es superior, independientemente del tratamiento realizado. No obstante, con una valoración cuantitativa de las imágenes de PET la extensión del defecto de FDG fue superior en los pacientes que fallecieron ($p = 0,045$), aunque no pudimos hallar un valor de corte óptimo que permitiera diferenciar a estos enfermos.

	n	FE	IAM	IC	Angina	Seguimiento	Factores pronósticos	Muerte	Complicaciones
Di Carli (18)	93	25% VContr. ó Eco	63 (68%)	63 (68%)	34 (37%)	13,6 meses	- Extensión necrosis - No revascularización	14 (15%)	- Muerte cardíaca - Muerte no card.
Tamaki (32)	84	46% VContr.	84(100%)	-	-	23 meses	- Viabilidad - N° estenosis	3 (3,5%)	- Muerte cardíaca - IAM - Angina inestable - Revasc. tardía
Eitzman (231)	82	34% VIsot.	Si (%?)	15 (18%)	26 (31%)	12 meses	- No revascularización	9 (11%)	- Muerte - IAM - Paro cardíaco - Revasc. tardía
Lee (232)	129	38% VContr. ó Eco	129 (100%)	24 (18%)	51 (39%)	17 meses	- Viabilidad - No revascularización - Edad - FE	13 (10%)	- Muerte cardíaca - IAM - Angina inestable
Vom Dahl (236)	161	45% VContr.	142 (88%)	Si (%?)	Si (%?)	29 meses	- No revascularización	13 (8%)	- Muerte - IAM - Angina inestable - Trasplante - Paro cardíaco
Rohatgi (240)	99	25% VContr. Eco ó VIsot.	74 (74%)	-	-	25 meses	- Viabilidad - No revascularización	15 (15%)	- Muerte cardíaca - IAM - IC
Yoshida (245)	35	43% VContr. ó VIsot.	35 (100%)	-	-	3 años	- Necrosis \geq 23% VI - FE \leq 43% - No revascularización	7 (20%)	- Muerte - IAM
Pagano (295)	35	24% VContr.	35 (100%)	35 \geq III (100%)	14 (40%)	33 meses	-Viabilidad \geq 8/16 segm. - No revascularización - FE - Edad	9 (25%)	- Muerte cardíaca - Trasplante
Desideri (296)	167	29% VContr.	137 (82%)	-	104 (62%)	2,1 años	- Extensión mismatch > 20%	40 (24%)	- Muerte cardíaca

Tabla 2. Relación de estudios pronósticos en los que se utiliza la PET para el diagnóstico de viabilidad miocárdica.

IAM: Infarto agudo de miocardio, IC: Insuficiencia cardíaca, VIsot.: Ventriculografía isotópica, VContr.: Ventriculografía de contraste, Eco: Ecocardiografía.

El principal motivo para la determinación del miocardio viable en pacientes con severa disfunción miocárdica tras un IAM es la identificación de aquellos pacientes en los que la revascularización puede mejorar la función del VI y

consecuentemente, los síntomas y la supervivencia. Es posible que el beneficio en la supervivencia que aporta la revascularización esté relacionado con una mejoría en el flujo sanguíneo en las zonas con isquemia inducida por el ejercicio, en el contexto de un miocardio aturdido y/o hibernado. Bajo estas circunstancias, la revascularización del miocardio isquémico puede prevenir o evitar posteriores eventos isquémicos fatales y aportar una mejoría en la sintomatología, sin implicar necesariamente una mejoría en la función del VI. La revascularización de áreas relativamente grandes de miocardio viable pero disfuncionante, en pacientes con síntomas predominantes de insuficiencia cardíaca, a menudo conduce a una mejoría regional y global de la función ventricular izquierda y consecuentemente de la sintomatología y supervivencia (264).

El hallazgo más llamativo de nuestra serie fue que todos los parámetros derivados propiamente de las imágenes sincronizadas mostraron un valor pronóstico a largo plazo: la FE ($p = 0,029$), el VTD ($p = 0,0006$), el VTS ($p = 0,0007$) y el volumen latido ($p = 0,020$) para mortalidad global. Esto significa que cuanto más baja es la FE y mayores los volúmenes ventriculares menor es la supervivencia a largo plazo. Los pacientes con FE más baja eran los que la disfunción contráctil afectaba a las dos regiones valoradas por gated PET (ántero-apical e ínfero-lateral). Este hallazgo es lógico y concuerda con los resultados publicados previamente por Candell et al. (286) a partir de la realización de gated-SPECT en pacientes con infartos anteriores e ínfero-laterales.

Para mortalidad cardíaca fueron: el VTD ($p = 0,0001$), el VTS ($p = 0,0003$) y el volumen latido ($p = 0,032$). Aquí la FE no alcanzó significación estadística ($p = 0,084$). Di Carli et al. (18) también observaron que la FE tiene un relativo valor pronóstico cuando se trata de series de pacientes con FE globalmente baja. No obstante, Allman et al. (278) vieron que los pacientes con los valores de FE más bajos eran los que más se beneficiaban de la revascularización. Los parámetros de remodelación ventricular muestran un peor pronóstico sobre todo durante el primer año de seguimiento (51).

A partir de los VTD y VTS determinados por gated-PET se emplearon curvas ROC para obtener los niveles de corte más óptimos (relación entre la sensibilidad y la especificidad) predictores de mortalidad. Para mortalidad

global fueron un VTD de 130 ml y un VTS de 100 ml, y para mortalidad cardíaca un VTD de 220 ml y un VTS de 200 ml.

Llama la atención la diferencia entre estos puntos de corte para los volúmenes ventriculares según se considere la mortalidad global o cardíaca, pero probablemente significaría que cuanto mayores son los volúmenes del ventrículo izquierdo mayor es la probabilidad de que la muerte sea de origen cardíaco. No obstante, es razonable pensar que en una serie de pacientes como la estudiada, con enfermedad coronaria grave y disfunción ventricular izquierda importante, la mayor parte de las muertes debe ser de causa cardíaca, aunque no se disponga de una certeza absoluta en el registro de las mismas.

Así pues, tanto los pacientes viables como los no viables con VTS igual o superior a 100 ml fueron los que presentaron mayor mortalidad global ($p = 0,003$ y $p = 0,024$, respectivamente). Una vez más, estos datos son superponibles a los hallados por Santana et al. (51) con un seguimiento menos prolongado. En las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier a 5 años para mortalidad global se confirmó el peor pronóstico de los pacientes con $VTD \geq 130$ ml y $VTS \geq 100$ ml ($p = 0,0007$ para ambos).

Tanto el $VTD \geq 130$ ml como el $VTS \geq 100$ ml, también fueron estadísticamente significativos cuando se excluyeron a los 25 pacientes que se habían revascularizado previamente a la realización de la PET ($p = 0,0015$ y $p = 0,0038$, respectivamente).

A partir de un análisis de Cox, se observó que los pacientes con un $VTD \geq 130$ ml tienen 3,93 veces (intervalo de confianza del 95% de 1,67 al 9,23) más riesgo de muerte global que los pacientes con un $VTD < 130$ ml. Del mismo modo, los pacientes con un $VTS \geq 100$ ml este riesgo es 3,41 veces (intervalo de confianza del 95% de 1,60 al 7,28) superior que el de los pacientes con un $VTS < 100$ ml.

En las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier a 5 años para mortalidad cardíaca se confirmó el peor pronóstico de los pacientes con $VTD \geq 220$ ml ($p = 0,002$) y $VTS \geq 200$ ml ($p = 0,0001$).

La dilatación de la cavidad ventricular izquierda es predictora de un pobre resultado en los pacientes que se someten a cirugía de revascularización coronaria. Se ha apuntado que un tamaño telediastólico igual o mayor de 70

mm, valorado por ecocardiografía, es un marcador de pobre respuesta tras la revascularización (282). Del mismo modo, otros autores han demostrado que un índice de volumen telesistólico preoperatorio mayor de 100 ml/m^2 , determinado por ventriculografía de contraste, es un predictor de muerte e insuficiencia cardíaca postoperatoria (283). En este estudio, los pacientes con un VTS mayor de 100 ml/m^2 no mostraron mejoría en la función ventricular izquierda tras la cirugía, con la consiguiente menor supervivencia y mayor probabilidad de insuficiencia cardíaca postoperatoria. A destacar que estos pobres resultados obtenidos en los pacientes con importante dilatación del VI, también se observaron en los pacientes con angina, sugiriendo que la progresiva remodelación del VI tras un IAM puede limitar los beneficios de la revascularización sobre la función ventricular y la supervivencia a pesar de la existencia de miocardio viable (isquémico).

En el análisis que realizamos, excluyendo a los 25 pacientes que se habían sometido a revascularización antes de la PET, únicamente fue predictivo de mal pronóstico para mortalidad cardíaca la existencia de un VTS $\geq 200 \text{ ml}$ ($p = 0,0001$) y, con tendencia significativa ($p = 0,063$) para los VTD $\geq 220 \text{ ml}$.

A partir de un análisis de Cox, observamos que los pacientes con un VTD $\geq 220 \text{ ml}$ tienen 3,22 veces (intervalo de confianza del 95% de 1,44 al 7,20) más riesgo de muerte cardíaca que los pacientes con un VTD $< 220 \text{ ml}$. Del mismo modo, los pacientes con un VTS $\geq 200 \text{ ml}$ tienen un riesgo 5,31 veces (intervalo de confianza de 2,28 a 12,35) más que aquellos con un VTS $< 200 \text{ ml}$.

Estos resultados concuerdan con los de otros autores (138, 287, 288) en que los pacientes con VI remodelado y angina, por tanto con evidencia de isquemia y de miocardio viable, se benefician menos de la revascularización cuando existen volúmenes ventriculares muy dilatados. Los pacientes con un miocardio muy remodelado son los que suelen presentar menos mejoría de la función ventricular izquierda durante el seguimiento.

El grado de aumento de los volúmenes ventriculares constituye una variable predictora importante de no mejoría de la FE ventricular izquierda post-revascularización coronaria. El análisis de la función ventricular izquierda post-revascularización es complejo, puesto que existen muchos factores que influyen en los resultados. Aunque generalmente sólo se tengan en cuenta dos aspectos importantes como son la viabilidad y la isquemia miocárdica, existen

también otras variables que pueden actuar a favor o en contra de la mejoría de la función ventricular post-revascularización. La mayoría de éstas dependen sobre todo de la cirugía cardíaca: circulación extracorpórea, tiempo de isquemia, solución cardiopléjica, protección miocárdica, número de injertos venosos y arteriales, revascularización completa, número de puentes venosos y arteriales, destreza del cirujano, complicaciones post-operatorias, utilización del balón de contrapulsación intra-aórtico, el tiempo en lista de espera, el intervalo entre la cirugía y el estudio de seguimiento y si fue un procedimiento de urgencia o programado (264, 287, 289).

Se ha observado que los pacientes con revascularizaciones exitosas presentaban dimensiones telediastólicas significativamente menores que los pacientes con revascularizaciones no exitosas (282). Pasquet et al. (289) estudiaron 66 pacientes con ^{82}Rb -dipiridamol, ^{18}F -FDG PET y ecocardiograma con dobutamina a bajas dosis más atropina y hallaron que el aumento de la fracción de eyección ventricular izquierda tras dobutamina a bajas dosis era la única variable predictora de recuperación de la función ventricular izquierda post-revascularización. Además, observaron que menos del 5% de los pacientes con un volumen telediastólico superior a 220 ml presentaban aumento de la FE.

En nuestros resultados hemos observado que tanto el volumen telesistólico como el telediastólico marcaron el pronóstico de los pacientes independientemente de si fueron o no revascularizados. Probablemente, aunque exista isquemia y/o viabilidad miocárdica, la revascularización coronaria por sí sola no sea capaz de revertir significativamente la función ventricular izquierda en aquellos pacientes con miocardiopatía isquémica con importante remodelación. Estas consideraciones deberían tenerse en cuenta a la hora de decidir un procedimiento de revascularización miocárdica, y poner en un primer plano, junto a la isquemia y la viabilidad miocárdica, el grado de dilatación ventricular izquierda, pues la progresión del remodelamiento ventricular limita los beneficios de la revascularización coronaria incluso en los pacientes con miocardio viable y/o isquémico (144).

En nuestros pacientes viables hallamos una tendencia, aunque no significativa ($p = 0,07$), hacia una mayor mortalidad global en los que continuaron con tratamiento médico, al compararlos con los revascularizados

(74% vs 44%, respectivamente). En los pacientes no viables se observó una mayor mortalidad global en los revascularizados al compararlos con los que siguieron con el tratamiento médico (60% vs 53%), pero tampoco con significación estadística ($p = 0,627$). Estos resultados son similares a los obtenidos por Bourque et al. (292). Para mortalidad cardíaca, los resultados tampoco fueron estadísticamente significativos. En concreto, dentro de los pacientes viables, fallecieron más los que se trataron médicamente que los revascularizados (70% vs 30%, $p = 0,167$). En los pacientes no viables, la mortalidad cardíaca fue similar en los revascularizados y en los no revascularizados (20% vs 29%, $p = 0,506$).

Allman et al. (278), a través de un metaanálisis, analizaron el pronóstico de 3.088 pacientes con FE ventricular izquierda media del 32%, con un seguimiento medio de 25 meses. Observaron una mortalidad anual significativamente mayor (16%) en los pacientes viables que continuaron en tratamiento médico que en los pacientes viables revascularizados (3,2%). Este hecho representa una reducción relativa del 79,6% del riesgo de muerte en los pacientes revascularizados. En los pacientes sin viabilidad miocárdica no hubo diferencias significativas entre el tratamiento médico y la revascularización miocárdica (6,2% vs 7,7%, respectivamente). Al analizar los pacientes de acuerdo a la estrategia terapéutica utilizada, observaron que la mortalidad fue significativamente más baja en los pacientes viables revascularizados que en los no viables revascularizados (3,2% vs 7,7% respectivamente). Por otra parte, los pacientes viables tratados médicamente tenían significativamente más mortalidad (16%) que los no viables (6,2%).

En resumen, nuestros resultados apuntan en el sentido de que cuando se amplía el seguimiento de los pacientes con miocardiopatía isquémica el grado de remodelamiento ventricular izquierdo prevalece como el factor pronóstico más importante, por encima de la presencia de viabilidad y del tratamiento, ya sea médico o quirúrgico.

Limitaciones del estudio.

El presente trabajo es un estudio retrospectivo y, por tanto, no aleatorizado de una muestra no muy amplia de pacientes con miocardiopatía isquémica. Sin embargo recoge todos los pacientes con este diagnóstico que fueron

estudiados mediante gated-PET, a criterio del cardiólogo clínico, en un mismo centro. De hecho, en la actualidad y conociendo la tendencia a un peor pronóstico de los pacientes en los que se diagnostica viabilidad miocárdica y no son revascularizados resultaría imposible plantear un estudio aleatorizado.

Puede ser discutible escoger como nivel de corte para el diagnóstico de miocardiopatía isquémica una FE del 40% por gated-PET. Sin embargo se ha demostrado que la correlación de esta técnica con la ventriculografía de contraste, en este mismo estudio, y con la resonancia magnética en otros es buena. Por otra parte, en nuestra serie también se ha demostrado el papel secundario de la fracción de eyección con respecto a los volúmenes ventriculares cuando se incluyen únicamente pacientes con disfunción sistólica significativa.

7. CONCLUSIONES.

1. Los 90 pacientes (edad media: 62,5 años, 19% de mujeres) con miocardiopatía isquémica ($FE \leq 40\%$) en los que se solicitó una gated-PET para estudio de viabilidad miocárdica se caracterizaron por tener un infarto de miocardio previo en todos los casos (94% con onda Q), por presentar insuficiencia cardíaca en un 24%, angina en un 28%, por tener enfermedad multivaso en un 88% y por estar revascularizados previamente en un 28%.

2. Un 41% de los pacientes estudiados tenían criterios de viabilidad según el patrón clásico de discordancia perfusión-metabolismo (“mismatch”) con FDG. Los volúmenes ventriculares izquierdos estaban aumentados (VTD: 182 ml (DE: 79) y VTS: 137 ml (DE: 69)) y la FE media fue del 26% (DE: 7,9) mostrando una buena correlación con la observada mediante ventriculografía de contraste.

3. Durante un seguimiento medio de 5,07 años (DE: 2,4) se registró una elevada mortalidad global (57%) y cardíaca (27%). Se registró angina en un 36% de los pacientes, insuficiencia cardíaca en un 28% y reinfarto en un 6,6%. Un 37% de los pacientes fueron revascularizados durante el seguimiento y un 2% fueron trasplantados.

4. La insuficiencia cardíaca y la extensión de la viabilidad en las imágenes de FDG fueron variables predictivas de mortalidad aunque en las curvas de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia las únicas variables significativas fueron las derivadas de la dilatación ventricular izquierda (VTD y VTS) tanto en los pacientes revascularizados como en los no revascularizados.

8. BIBLIOGRAFIA.

- (1) Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ. *A positron emission transaxial tomography for nuclear medicine imaging*. Radiology 1975; 114:89-98.
- (2) Schelbert H, Wisenberg G, Phelps M y cols. *Non-invasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation. Detection of coronary artery disease in man with intravenous N-13 and positron computed tomography*. Am J Cardiol 1982; 49:1197-1207.
- (3) ACNP / SNM Task Force on clinical PET, *Positron emission tomography. Clinical status in the United States in 1987*. J Nucl Med 1988; 29: 1136-1143.
- (4) Schelbert HR. *The usefulness of positron emission tomography*. Curr Probl Cardiol 1998; 23: 69-120.
- (5) Berman DS, Kiat H, Van Train KF, Friedman J, Garcia EV, Maddahi J. *Comparison of SPECT using technetium-99m agents and thallium-201 and PET for the assessment of myocardial perfusion and viability*. Am J Cardiol 1990; 66: 72E-79E.
- (6) García EV, Eisner RL, Patterson RE. *What should we expect from cardiac PET?* J Nucl Med 1993; 6: 978-980.
- (7) Schelbert H, Bonow RO, Geltman E y cols. *Position statement: clinical use of cardiac positron emission tomography. Position paper of the cardiovascular council of the SNM*. J Nucl Med 1993; 34: 766-778.
- (8) Hoffmann JM, Halkar RK, García EV. Oxford textbook of Surgery, second edition, vol 1: *Imaging in surgical practice; Positron emission tomography*. Oxford University Press Publishers 2000; 495-503.
- (9) Marshall RC, Tillisch JH, Phelps ME y cols. *Identification and differentiation of resting myocardial ischemia in man with positron computed tomography ¹⁸F-labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia*. Circulation 1983; 67: 766-778.
- (10) Tamaki N, Yonekura Y, Senda M y cols. *Myocardial positron computed tomography with 13-N ammonia at rest and during exercise*. Eur J Nucl Med 1985; 11:246-251.
- (11) Camici P, Araujo LI, Spinks T y cols. *Increased uptake of 18F-FDG in postischemic myocardium of patients with exercise-induced angina*. Circulation 1986; 74: 81-88.

- (12) Demer L, Gould K, Goldstein R y cols. *Assesment of coronary artery disease severity by positron emission tomography. Comparison with quantitative arteriography in 193 patients.* Circulation 1989; 89: 825-835.
- (13) Demer L, Gould K, Goldstein R y cols. *Noninvasive assesment of coronary collaterals in man by PET perfusion imaging.* J Nucl Med 1990; 31: 259-270.
- (14) Moody FV, Brunken RC, Stevenson LW y cols. *Differentiating cardiomyopathy coronary artery disease from ischemic dilated cardiomyopathy utilizing positron emission tomography.* J Am Coll Cardiol 1991; 17: 373-383.
- (15) Gould KL. *PET perfusion imaging and nuclear cardiology.* J Nucl Med 1991; 32: 579-606.
- (16) Bonow RO, Berman D, Cibbons RJ y cols. *Cardiac positron emission tomography: a report for health professional from the Comittee on Advanced Cardiac Imaging and Technology of the Council on Clinical Cardiology, American Herat Association.* Circulation 1991; 84: 447-454.
- (17) Alazaraki N, Vansant J, Taylor A, Garcia E. *Myocardial perfusion imaging: thallium, technetium and PET.* Emory Univ J Med 1991; 5: 181-189.
- (18) Di Carli MF, Davidson M, Little R y cols. *Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction.* Am J Cardiol 1994; 73: 527-533.
- (19) Patterson RE, Pilcher WC, Churchwell KB y cols. *Positron emission tomographic imaging of the cardiovascular system: an emerging clinical tool.* Herat Disease and Stroke 1994; 3: 330-337.
- (20) Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T y cols. *Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow.* N Engl J Med 1997; 336: 1208-1215.
- (21) Khanna S, Di Carli M, Dahlbom M y cols. *Improved assesment of myocardial viability by PET metabolic imaging in patients undergoing rest-stress myocardial perfusion study.* Circulation 1992; 86: I-109 (abstract).)
- (22) Schelbert HR. *Metabolic imaging to assess myocardial viability.* J Nucl Med 1994; 35:8S-14S.
- (23) Berry JJ, Hoffman JM, Steenbergen C y cols. *Human pathology correlation with PET in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy.* J Nucl Med 1994; 35: 39-47.

- (24) Patterson RE, Horowitz SF, Eisner RI. *Comparison of modalities diagnosis of coronary artery disease*. Seminars in Nuclear Medicine 1994; 24: 286-310.
- (25) Brunken RC, Mody FV, Hawkins RA y cols. *Metabolic imaging with positron emission tomography detects viable tissue in myocardial segments with persistent defects on 24-hour tomographic thallium-201 scintigraphy*. Circulation 1992; 86: 1357-1369.
- (26) Dilsizian V, Perrone-Filardi P, Arrighi JA y cols. *Concordance and discordance between stress-redistribution-reinjection thallium imaging for assessing viable myocardium: comparison with metabolic activity by PET*. Circulation 1993; 88: 941-952.
- (27) Burt RW, Perkins OW, Oppenheim BE y cols. *Direct comparison of 18fluorine-FDG SPECT, 18fluorine-FDG PET, rest thallium-201 SPECT for detection of myocardial viability*. J Nucl Med 1995; 36: 176-179.
- (28) García EV, Vansant JP. *Assesment of mechanical function as an adjunct to myocardial perfusion/metabolism emission tomography studies*. J Nucl Med 1994; 6: 1005-1006.
- (29) García EV, Hoffman JM, Rodríguez E, Merlano S. *La tomografía por emisión de positrones*. Nucleus 2000; 28:3-9.
- (30) García EV, Faber TL, Galt JR, Cooke CD, Folks RD. *Advances in Nuclear Emission PET and SPECT imaging*. IEEE Engineering in Medicine and Biology 2000; 5: 21-33.
- (31) Soufer R, Dey HM, Ng CK y cols. *Comparison of sestamibi single-photon emission tomography with positron emission tomography for estimating left ventricular myocardial viability*. Am J Cardiol 1995; 75: 1214-1219.
- (32) Tamaki N, Kawamoto M, Takabashi N y cols. *Prognostic value of an increase in 18fluorine deoxyglucose uptake in patients with myocardial infarction: comparison with stress thallium imaging*. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1621-1627.
- (33) Tamaki N, Ohtani H, Yamashita K y cols. *Metabolic activity in the areas of new fill-in after thallium-201 reinjection: comparison with positron emission tomography using fluorien -18Fdeoxyglucose*. J Nucl Med 1991; 32:673-678.
- (34) Baer FM, Voth E, Schneider CA y cols. *Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary*

artery disease. *A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability.* Circulation 1995; 91: 1006-1015.

(35) Althoefer C, Vom Dahl J, Biedermann M y cols. *Significance of defect severity in technetium-99m-MIBI SPECT at rest to assess myocardial viability: comparison with 18fluorine-FDG PET.* J Nucl Med 1994; 35: 569-574.

(36) Wrenn ERA, Good ML, Handler P. *The use of positron emitting radioisotopes for the localization of brain tumors.* Science 1951; 113: 525-527.

(37) Kuhl DE, Edwards RQ. *Image separation radioisotope scanning.* Radiology 1963; 30: 653-661.

(38) Kuhl DE, Edward RQ, Ricci AR y cols. *Quantitative section scanning using orthogonal tangent correction.* J Nucl Med 1973; 14: 196-200.

(39) Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani y cols. *Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography.* J Nucl Med 1975; 16: 210-223.

(40) Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA y cols. *Design considerations for a whole body positron emission transaxial tomography.* IIEE Nuclear Science 1976; 23: 516-522.

(41) Hoffman JM, García E. *The use of Positron Emission Tomography in Clinical Medicine.* Journal of the Medical Association og Georgia 1995; 84: 125-133.

(42) Saba GB, Macintyre WJ, Go RT. *Cyclotrons and positron emission tomography radiopharmaceuticals for clinical imaging.* Semin Nucl Med 1992; 22: 150-161.

(43) García EV, Bacharach SL, Germano G, Gullberg GT Watson D. *What are the key current issues and future developments of quantitative single-photon emission computed tomographic / positron emission tomographic technology?* J Nucl Cardiol 1997; 4: 83-85.

(44) Bergmann SR. *Imaging of the heart with positron emission tomography.* Am J Card Imaging 1994; 8: 181-188.

(45) Bergmann SR. *Quantification of myocardial perfusion with positron emission tomography.* En: *Imaging of the heart with positron emission tomography.* Bergmann SR and Sobel BE eds. Futura Publishing 1992; 97-127.

(46) Allman K, Wieland D, Muzik O y cols. *11 Carbon hydroxyephedrine with positron emission tomography for serial assesement of cardiac adrenergic*

neuronal function after acute myocardial infarction in humans. J Am Cardiol 1993; 22: 368-375.

(47) Richtie JL, Bateman TM, Bonow RO y cols. *Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnosis and Therapeutic Cardiovascular Procedures, developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology.* J Am Coll Cardiol 1995; 25: 521-547.

(48) Gould KL, Martucci JP, goldberg DI y cols. *Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. A potential noninvasive marker of healing coronary endothelium.* Circulation 1994; 89: 1530-1538.

(49) Gould KL, Ornish D, Scherwitz L y cols. *Changes in myocardial perfusion abnormalities by positron emission tomography after long-term intense risk factor modification.* JAMA 1995; 274: 894-901.

(50) Jadvar H, Strauss HW, Segall GM. *SPECT and PET in the evaluation of coronary artery disease.* Radiographics 1994; 4: 915-916.

(51) Santana CA, Shaw L, García EV, Soler-Peter M, Candell-Riera J, Grossman G, Krawczynska E, Faber T, Ribera A, Vaccarino V, Halkar R, Di Carli M. *Incremental prognostic value of left ventricular function by myocardial ECG-gated PET imaging in patients with ischemic cardiomyopathy.* J Nucl Cardiol volume 11, number 5; 542-50.

(52) Richter J.A, Martí J.M. PET. *Tomografía molecular. Fundamentos y aplicaciones.* Libro,1993

(53) Ter-Pogossian MM. *The origins of Positron Emission Tomography.* Semin Nucl Med 1992; 22: 140-149.

(54) Tilyou SM. *The evolution of Positron Emission Tomography.* J Nucl Med 1991; 32: 15N-26N.

(55) Koeppe RA, Hutchins GD. *Instrumentation for Positron Emission Tomography: Tomographs and Data Processing and Display Systems.* Semin Nucl Med 1992; 22:162-181.

(56) Budinger TF, Derenzo SE, Huesman RH. *Instrumentation for Positron Emission Tomography.* Ann Neurol 1984; 15 (Suppl): S35-S43.

- (57) Wong W. *PET camera performance design evaluation for BGO and BaF₂ scintillators (Non-time-of-flight)*. J Nucl Med 1988; 29: 338-347.
- (58) Townsend D, Spinks T, Jones T et al. *Aspects of three dimensional reconstruction for a multiring positron tomograph*. Eur J Nucl Med 1989; 15: 741-745.
- (59) Cherry SR, Dahlbom M, Hoffman EJ. *3D PET using a conventional multislice tomograph without septa*. J Comput Assist Tomogr 1991; 15: 655-668.
- (60) Siemens. *Technical Introduction*. ECAT scanners.
- (61) Cho ZH, Chan JK, Ericksson L et al. *Positron ranges obtained from biomedically important positron-emitting radionuclides*. J Nucl Med 1975; 16: 1174-1176.
- (62) Hoffman EJ, Phelps ME. *Positron Emission Tomography: principles and quantitation*. En: *Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and applications for the brain and the heart*, edited by M. Phelps, J. Mazziota and H. Schelbert. Raven Press, New York. 1986.
- (63) Goodwin PN. *Recent developments in instrumentation for Emission Computed Tomography*. Semin Nucl Med 1980; 1: 322-334.
- (64) Ter-Pogossian MM. *Special characteristics and potential for dynamic function studies with PET*. Semin Nucl Med 1981; 11:13-23.
- (65) Mullani NA, Lance Gould K, Hartz RK et al. *Design and performance of Posicam 6.5 BGO Positron Camera*. J Nucl Med 1990; 31: 610-616.
- (66) Knoop BO, Jordan K, Spinks T. *Evaluation of PET count rate performance*. Eur J Nucl Med 1989; 15: 705-711.
- (67) Spinks T, Guzzardi R, Bellina CR. *Measurement of resolution and recovery in recent generation positron tomographs*. Eur J Nucl Med 1989; 15: 750-755.
- (68) Mazziota JC, Phelps ME, Plummer D, Kuhl DE. *Quantitation in Positron Emission Computed Tomography: 5. Physical-Anatomical Effects*. J Comput Assist Tomogr 1981; 5:734-743.
- (69) Hoffman EJ, Huang SC, Plummer D, Phelps ME. *Quantitation in Positron Emission Tomography: 6. Effect of nonuniform resolution*. J Comput Assist Tomogr 1982; 6: 987-999.
- (70) Hoffman EJ, Phelps ME, Huang SC. *Performance evaluation of a Positron Tomography designed for brain imaging*. J nucl Med 1983; 24:245-257.

- (71) Huang SC, Carson RE, Phelps ME, Hoffman EJ, Schelbert HR, Kuhl DE. *A boundary method for attenuation correction in Positron Computed Tomography*. J Nucl Med 1981; 22: 627-637.
- (72) Ostertag H, Kübler WK, Doll J, Lorenz WJ. *Measured attenuation correction methods*. Eur J Nucl Med 1989; 15:722-726.
- (73) Carroll LR, Kretz P, Orcutt G. *The orbiting rod source: Improving performance in PET transmission correction scans*. En: Esser PC (ed) *Emission computed tomography: Currents trends*. Society of Nuclear Medicine. New York. 1983. 235-247.
- (74) Ranger NT, Thompson CJ, Evans AC. *The application of a masked orbiting transmission source for attenuation correction in PET*. J Nucl Med 1989; 30: 1056-1068.
- (75) Thomson CJ, Ranger N, Evans AC, Gjedde. *Validation of simultaneous PET emission and transmission scans*. J Nucl Med 1991; 32: 154-160.
- (76) Rota Kops E, Herzog H, Schmid A, Holte S, Feinendegen LE. *Performance characteristics of an eight-ring whole body PET scanner*. J Comput Assisst Tomogr 1990; 14: 437-445.
- (77) Spinks T, Jones T, Heather J, Gilardi M. *Quality control procedures in positron tomography*. Eur J Nucl Med 1989; 15: 736-740.
- (78) Karp JS, Daube-Witherspoon ME, Hoffman EJ et al. *Performance standards in Positron Emission Tomography*. J Nucl Med 1991; 32: 2342-2350.
- (79) Guzzardi R, Bellina CR, Knoop B et al. *Methodologies for performance evaluation of positron emission tomographs*. J Nucl Biol Med 1991; 35:141-157.
- (80) Myers WG, Wagner HN. Jr. *Nuclear Medicine: How it began*. En: *Nuclear Medicine*. Ed. Wagner HN. Jr. 1975.
- (81) Saha GB, MacIntyre WJ, Go RT. *Cyclotrons and positron emission tomography radiopharmaceuticals for clinical imaging*. Semin Nucl Med 1992; 22: 150-161.
- (82) Fowler JS, Wolf AP. *Positron emitter-labeled compounds: priorities and problems*. En: *Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and applications for the brain and the heart*. Edited by M. Phelps, J, Mazziotta and H. Schelbert. Raven Press, New York. 1986. Pg. 391-450.
- (83) Tilyou SM. *The evolution of positron emission tomography*. J Nucl Med 1991; 32: 15N-26N.

- (84) Wolf AP. *Cyclotrons, radionuclides, precursors and demands for routine versus research compounds*. Ann Neurol 1984; 15:S19-S24.
- (85) Ruth TJ, Pate BD, Robertson R, Porter JK. *Radionuclide production for the biosciences*. Nucl Med Biol 1989; 16: 323-336.
- (86) Carroll LR, Pekrul E, Henry GO, Nickles RJ, Votaw J. *Radiation measurements related to the design of a self-shielded accelerator system*. Siemens.
- (87) Rayudu GVS. *Production of radionuclides for medicine*. Semin Nucl Med 1990; 20: 100-110.
- (88) Shelton ME, Green MA, Mathias CJ, Welch MJ, Bergmann SR. *Kinetics of Cooper-PTSM in isolated hearts: A novel tracer for measuring blood flow with Positron Emission Tomography*. J Nucl Med 1989; 30:1843-1847.
- (89) Subramanian KM. *Cardiac Blood-Pool tracers*. J Nucl Med 1991; 32: 480-482.
- (90) Fujibayashi Y, Matsumoto K, Yonekura Y, Konishi J, Yokoyama A. *A new Zinc-62/Cooper-62 generator as a Cooper-62 source for PET radiopharmaceuticals*. J Nucl Med 1989; 30: 1838-1842.
- (91) Zweit J, Goodall R, Cox M, Babich JW, Potter GA, Sharma HL, Ott RJ. *Development of a high performance Zinc-62/Cooper-62 radionuclide generator for positron emission tomography*. Eur J Nucl Med 1992; 19: 418-425.
- (92) Schelbert HR. *Utilidad de la tomografía por emisión de positrones*. Current Probl Cardiol 1998; 4: 431-481.
- (93) Bergmann SR, Fox KA, Rand AL y cols. *Quantification of regional myocardial blood flow in vivo with ${}^2H^{15}O$* . Circulation 1984; 70: 724-733.
- (94) Bergmann SR, Herrero P, Markham J y cols. *Noninvasive quantification of myocardial blood flow in human subjects with oxigen-15-labeled water and positron emission tomography*. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 639-652.
- (95) Walsh MN, Bergman SR, Steele RL y cols. *Delineation of impaired regional myocardial perfusion by positron emission tomography with $H_2^{15}O$* . Circulation 1988; 78: 612-620.
- (96) Camici PG. *Imaging techniques: positron emission tomography and myocardial imaging*. Heart 2000; 83: 475-480.
- (97) Schelbert H, Wisenberg G, Phelps M y cols. *Non-invasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary*

vasodilation. Detection of coronary artery disease in man with intravenous N-13 and positron computed tomography. Am J Cardiol 1982; 49:1197-1207.

(98) Marshall RC, Tillisch JH, Phelps ME y cols. *Identification and differentiation of resting myocardial ischemia in man with positron computed tomography ¹⁸F-labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. Circulation 1983; 67: 766-778.*

(99) Tilbury RS, Dahl JR, Monahan WG, Laughlin JS. *Production of ¹³nitrogen labeled ammonia for medical use. Radiochem Radioanal Lett 1971; 8: 317-323.*

(100) Czernin J, Muller P, Chan S y cols. *Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. Circulation 1993; 88: 62-69.*

(101) Kitsiou AN, Bacharach SL, Bartlett ML y cols. *¹³N-ammonia myocardial blood flow and uptake: Relation to functional outcome of asynergic regions after vascularization. J Am Coll Cardiol 1999; 33:678-86.*

(102) Muzik O, Duvernoy C, Beanlands RS y cols. *Assessment of diagnostic performance of quantitative flow measurements in normal subjects and patients with angiographically documented coronary artery disease by means of ¹³nitrogen ammonia and positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 534-540.*

(103) Tamaki N, Yonekura Y, Senda M y cols. *Value and limitation of stress thallium-201 single photon emission computed tomography: Comparison with ¹³nitrogen ammonia positron tomography. J Nucl Med 1988; 29: 1181-1188.*

(104) Yonekura Y, Tamaki N, Senda M y cols. *Detection of coronary artery disease with ¹³N ammonia and high resolution positron emission computed tomography. Am Heart J 1997; 113: 645-654.*

(105) Beanlands RS, deKamp R, Scheffel A y cols. *Can ¹³nitrogen kinetic modeling define myocardial viability independent of 18-fluorine-fluorodeoxyglucose? J Am Cardiol 1997; 29: 537-543.*

(106) Mullani NA, Goldstein RA, Gould KL y cols. *Myocardial perfusion with rubidium-82. Measurement of extraction fraction and flow with external detectors. J Nucl Med 1983; 24:898-906.*

(107) Gennaro GP, Nierinckx RD, Bergner B y cols. *A radionuclide generator and infusion system for pharmaceutical quality Rb-82. En: Knapp FF Jr, Butler TA, eds. Radionuclide Generators, Washington, D.C.: American Chemical Society, 1984.*

- (108) Gould KL, Yoshida K, Hess M y cols. *Myocardial metabolism of fluorodeoxyglucose compared to cell membrane integrity for the potassium analogue rubidium-82 for assessing infarct size in men by PET.* J Nucl Med 1991; 32: 1-9.
- (109) Vom Dahl J, Muzik O, Wolfe ER y cols. *Myocardial rubidium-82 tissue kinetics assessed by dynamic positron emission tomography as a marker of myocardial cell membrane integrity and viability.* Circulation 1996; 93: 238-245.
- (110) Stewart RE, Schwaiger M, Molina E y cols. *Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for the detection of coronary artery disease.* Am J Cardiol 1991; 67: 1303-1310.
- (111) Williams B, Millani N, Jansen D, Anderson B. *A retrospective study of the diagnostic accuracy of a community hospital-based PET center for the detection of coronary artery disease using rubidium-82.* J Nucl Med 1994; 35: 1586-92.
- (112) Go R, Marwick T, MacIntyre W, Saha G, Neumann D, Underwood D et al. *A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease.* J Nucl Med 1990; 31: 1899-905.
- (113) Stewart R, Pompa J, Gacioch G, Klaus M, Squicciarini S, Al-Aouar Z et al. *Comparison of thallium-201 SPECT redistribution patterns and rubidium-82 PET rest-stress myocardial blood flow imaging.* Int J Card Imaging 1994; 10: 15-23.
- (114) Simone G, Mullani N, Page D, Anderson B. *Utilization statistics and diagnostic accuracy of a nonhospital-based positron emission tomography center for the detection of coronary artery disease using rubidium-82.* J Am Physiol Imaging 1992; 7: 203-9.
- (115) Flamm S, Khanna S, Di Carli M, Phelps M, Schelbert H, Maddahi J. *Prognostic significance of normal adenosine stress myocardial perfusion PET study in patients presenting with chest pain (abstract).* J Nucl Med 1994; 35: 60P.
- (116) Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC y cols. *Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using ¹³N ammonia and dynamic positron emission tomography imaging.* J Am Coll Cardiol 1990; 5: 1032-1042.

- (117) Krivokapich J, Stevenson LW, Kobashigawa J y cols. *Quantification of absolute myocardial perfusion at rest and during exercise with positron emission tomography after human cardiac transplantation*. J Am Coll Cardiol 1991; 2:512-517.
- (118) Schelbert HR, Buxton D. *Insights into coronary artery gained from metabolic imaging*. Circulation 1998; 78:496-505.
- (119) Gupta NC, Esterbrooks D, Mohiuddin S y cols. *Adenosine in myocardial perfusion imaging using positron emission tomography*. Am Heart J 1991; 22: 293-301.
- (120) Patterson RE, Eisner RI, Mansour CS y cols. *Impact of computers analysis on the clinical value of positron emission tomography myocardial perfusion imaging with rubidium-82*. Applied imaging. Applications in Nuclear Cardiology. Bracco 2002; 2: 1-4.
- (121) Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA y cols. *Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography*. J Nucl Med 1975; 16: 210-223.
- (122) Powsner RA, Powsner ER. *Positron emission tomography*. En: Essentials in nuclear medicine physics. 1998; 8: 106-135.
- (123) García EV, Cullom SJ, Galt JR. *Symbiotic developments in PET and SPECT to quantify and display myocardial tomography*. J Nucl Med 1991; 32: 166-168.
- (124) Bacharach SL. *The physics of positron emission tomography*. En: Imaging of the heart with positron emission tomography. Bergmann SR and Sobel BE eds. Futura Publishing 1992; 13-44.
- (125) Welch MJ, Shaikh AM. *Radiopharmaceutical for cardiac positron emission tomography*. En: Imaging of the heart positron emission tomography. Bergmann SR and Sobel BE eds. Futura Publishing, 1992; 77-96.
- (126) Wackers F, Soufer R, Zaret BL. *Positron Emission Tomography, Nuclear Cardiology*. En: Braunwald, eds. Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine 2001; 9: 304-321.
- (127) Porenta G, Czernin J, Shelbert R. *Assesment of myocardial viability with tracers of blood flow and metabolism of glucose*. En: Imaging of the heart with positron emission tomography. Bergamann SR and Sobel BE eds. Futrua Publishing, 1992; 153-207.

- (128) Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K y cols. *Comparison of 11-carbon acetate with 18-FDG for delineating viable myocardium by positron emission tomography*. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1587-1597.
- (129) Stone CK, Liedtke AJ. *Myocardial metabolism pertinent to cardiac positron tomography*. En: Imaging of the heart with positron emission tomography. Bergmann SR and Sobel BE eds. Futura Publishing 1992; 45-75.
- (130) Hata T, Nohara R, Fujita M y cols. *Noninvasive assesement of myocardial viability by positron emission tomography with 11C-acetate in patients with old myocardial infarction. Usefulness of low-dose dobutamine infusion*. Circulation 1996; 94: 1834-1841.
- (131) Ng CK, Huang SC, Schelbert HR y cols. *Validation of a model for 11C-acetate as a tracer of cardiac oxidative metabolism*. Am J Phisiol 1994; 255: 1304-1315.
- (132) Rosamond TL, Abendschein DR, Sobel BE y cols. *Metabolic fate of radiolabeled palmitate in ischemic canine myocardium: implications for positron emission tomography*. J Nucl Med 1987; 28: 1322-1329.
- (133) Phelps ME, Hoffman EJ, Selin C y cols. *Investigation of 18F-FDG for the measurement of myocardial glucose metabolism*. J Nucl Med 1978; 19: 1311-1319.
- (134) Camici P, Araujo LI, Spinks T y cols. *Myocardial glucose utilization in ischemic heart disease. Preliminary results with 18F-FDG and positron emission tomography*. Eur Heart J 1986; 7: 19-23.
- (135) Bom HS, Vansant JP, Pettigrew RI y cols. *Determination of myocardial viability with ECG-gated 18F-FDG positron emission tomography*. Clin Pos Imag 1999; 2: 183-190.
- (136) Beller GE. *Relative Merits of Cardiovascular Diagnostic Techniques*. En: Braunwald, edsHeart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine, Publishers 2001; 13: 422-441.
- (137) McNulty PH, Jagasia D, Cline GW y cols. *Persistent changes in myocardial glucose metabolism in vivo during reperfusion of a limited-duration coronary occlusion*. Circulation 2000; 101:917-922.
- (138) Di Carli MF. *Assesement of myocardial viability post-myocardial infarction*. J Nucl Cardiol 2002; 9: 229-235.

- (139) Schwaiger M, Hutchins G, Guibourg H, Kuhl D. *Positron emission tomography: a new look at myocardial ischemia*. Am J Cardiac Imaging 1989; 3: 266-275.
- (140) Schelbert HR. *Metabolic imaging to assess myocardial viability*. J Nucl Med 1994; 35:8S-14S.
- (141) Schelbert HR, Maddahi J. *Clinical cardiac PET: Quo vadis?* J Nucl Cardiol 1994; 1: 576-579.
- (142) Porenta G, Kuhle W, Czernin J y cols. *Semiquantitative assesement of myocardial blood flow and viability using polar map displays for cardiac PET images*. J Nucl Med 1992; 33:1628-1638.
- (143) Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR y cols. *Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy*. Circulation 1995; 92: 3436-3444.
- (144) Di Carli MF. *Predicting improved function after myocardial revascularization*. Curr Opin Cardiol 1998; 13:415-424.
- (145) Bax JJ, Visser FC, Blanksma PK y cols. *Comparison of myocardial uptake of 18F-FDG imaged with PET and SPECT in dyssinergic myocardium*. J Nucl Med 1996; 37: 1631-1636.
- (146) Schawiger M, Hicks R. *Regional heterogeneity of cardiac substrate metabolism*. J Nucl Med 1990; 31:1749-1760.
- (147) Berry J, Barker J, Pieper K y cols. *The effect of metabolic milieu on cardiac PET imaging using 18F-FDG and 13N-ammonia in normal volunteers*. J Nucl Med 1991; 32: 1518-1525.
- (148) Gropler RJ. *Methodology governing the assessment glucose metabolism by positron emission tomography and 18F-FDG*. J Nucl Cardiol 1994; 1: S4-S14.
- (149) Dilsizian V, Bacharan SL, Khin MM y cols. *Fluorine -18-deoxyglucose SPECT and coincidence imaging for myocardial viability. Clinical and technologic issues*. J Nucl Cardiol 2001; 8: 75-88.
- (150) Schöder H, Campisi R, Ohtake T y cols. *Blood flow-metabolism imaging with positron emission tomography in patients with diabetes mellitus for the assesement of reversible left ventricular contractile dysfunction*. J Am Coll Cardiol 1999; 33:1328-1337.

- (151) Hicks R, Herman W, Kalff V y cols. *Quantitative evaluation of regional substrate metabolism in the human heart by positron emission tomography*. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 1901-1909.
- (152) Bax JJ, Veening MA, Visser FC y cols. *Optimal metabolic conditions during 18F-FDG imaging: a comparative study using different protocols*. Eur J Nucl Med 1997; 24: 35-41.
- (153) Bax JJ, Visser FC, Poldermans D y cols. *Safety and feasibility of cardiac FDG SPECT following oral administration of Acipimox, a nicotinic acid derivative: comparison of image quality with hyperinsulinemic euglycemic clamping in nondiabetic patients*. J Nucl Cardiol 2002; 9: 587-593.
- (154) Knuuti J, Nuutila P, Ruotsalainen U y cols. *Euglycemic hyperinsulinemic clamp and oral glucose load in stimulating myocardial glucose utilization during positron emission tomography*. J Nucl Med 1992; 33: 1255-1262.
- (155) Knuuti J, Nuutila P, Ruotsalainen U y cols. *The value of quantitative analysis of glucose utilization in detection of myocardial viability by PET*. J Nucl Med 1993; 34: 2068-2075.
- (156) Knuuti MJ, Yki-Järvinen H y cols. *The effect of insulin and FFA on myocardial glucose uptake*. J Mol Cell Cardiol 1995; 27: 1359-1367.
- (157) Knuuti MJ, Yki-Järvinen H, Voipi-Pulkki LM y cols. *Enhancement of myocardial 18F-FDG uptake by a nicotinic derivative*. J Nucl Med 1994; 35:989-998.
- (158) Von Schulthess G. *Clinical Molecular Anatomic Imaging*. Libro, pág. 21-22.
- (159) Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, Schelbert H. *Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography*. N Engl J Med 1986 Apr 3; 314 (14): 884-8.
- (160) Brunken RC, Kotton S, Nienaber CA, Schwaiger M, Ratib M, Phelps M, Schelbert HR. *PET detection of viable tissue in myocardial segments with persistent defects at TI-201 SPECT*. Radiology, 1989 Jul; (1): 65-73.
- (161) Tennant R, Wiggers CJ. *The effects of coronary occlusion on myocardial contraction*. Am J Physiol 1935; 112: 351.
- (162) Rahimtoola SH. *The hibernating myocardium*. Am Heart J 1989; 117: 211-21.

- (163) Opie LH, Owen P, Riemersma RA. *Relative rates of oxidation of glucose and free fatty acids by ischemic and non-ischemic myocardium after coronary artery ligation in the dog.* Eur J Clin Invest 1973; 3: 419-35.
- (164) Liedtke AJ. *Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart.* Progr cardiovasc Dis 1981; 23: 321-36.
- (165) Schelbert HR, Henze E, Schön HR, Najafi A, Hansen H, Huang SC et al. *C-11 palmitic acid for the noninvasive evaluation of myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography, IV: in vivo demonstration of impaired fatty acid oxidation in acute myocardial ischemia.* Am Heart J 1983; 106: 736-50.
- (166) Schelbert HR, Phelps ME, Selin C, Marshall RC, Hoffman EJ, Kuhl DE. *Regional myocardial ischemia assessed by 18F-FDG and positron emission computed tomography.* In: Kreuzer H, Parmlet WW, Rentrop P, Heiss HW, editors. Quantification of myocardial ischemia. Adv Clinical Cardiol, Heiss HW, editor, vol. 1, 1980, p. 437-47.
- (167) Braunwald E, Kloner RA. *The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction.* Circulation 1982; 66: 1146-9.
- (168) Marshall RC, Huang SC, Nash WW, Phelps ME. *Investigation of the 18F-FDG tracer kinetic model to accurately measure the myocardial metabolic rate for glucose during ischemia: preliminary notes.* J Nucl Med 1983; 24: 1060-4.
- (169) Rahimtoola SH. *A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina.* Circulation 1987; 72: V123-35.
- (170) Braunwald E, Ruyherford JD. *Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for hibernating myocardium.* J Am Coll Cardiol 1986; 8: 1467-70.
- (171) Vanoverschelde JL, Wijns W, Depré C, Essamri B, Heyndrichx GR, Borgers M et al. *Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans: new insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium.* Circulation 1993; 87: 1513-23.
- (172) Bolli R. *Myocardial "stunning" in man.* Circulation 1992; 86: 1671-91.
- (173) Vanoverschelde JL, Wijns W, Borgers M, Heyndrichx G, Depré C, Flameng W et al. *Chronic myocardial hibernation in humans: from bedside to bench.* Circulation 1997; 95: 1961-71.

- (174) Matsuzaki M, Gallagher KP, Kemper WS, White F, Ross J Jr. *Sustained regional dysfunction produced by prolonged coronary stenosis: gradual recovery after reperfusion*. *Circulation* 1983; 68: 170-82.
- (175) Fedele FA, Gewortz J, Capone RJ, Shard B, Most AS. *Metabolic response to prolonged reduction of myocardial blood flow distal to a severe coronary artery stenosis*. *Circulation* 1988; 78: 729-35.
- (176) Chen C, Chen L, Fallon J, May L, Bow L, Knibbs D et al. *Functional and structural alterations with 24-hour myocardial hibernation and recovery after reperfusion*. *Circulation* 1996; 94: 507-16.
- (177) Schulz R, Rose J, Martin C, Brodde OE, Heusch G. *Development of short-term myocardial hibernation: its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation*. *Circulation* 1993; 88: 684-95.
- (178) Wolpers H, Burchert W, Van den Hoff J, Weinhardt R, Meyer G, Lichfien P. *Assessment of myocardial viability by use of ¹¹C-acetate and positron emission tomography*. *Circulation* 1997; 95: 1417-24.
- (179) Maes A, Flameng W, Borgers M, Nuyts J, Ausma J, Bormans G et al. *Regional myocardial blood flow, glucose utilization and contractile function before and after revascularization and ultrastructural findings in patients with chronic coronary artery disease*. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1299-305.
- (180) Czernin J, Porenta G, Rosenquist G, Kuhle W, De Groof M, Krivokapich J et al. *Loss of coronary perfusion reserve in PET ischemia (abstract)*. *Circulation* 1991; 84: II-47.
- (181) Sun K, Czernin J, Krivokapich J, Lau Y, Böttcher M, Maurer G et al. *Effects of dobutamine stimulation on myocardial blood flow, glucose metabolism and wall motion in normal and dysfunctional myocardium*. *Circulation* 1996; 94: 3146-54.
- (182) Marinho N, Keogh B, Costa D, Lammertsma A, Ell P, Camici P. *Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction*. *Circulation* 1996; 93: 737-44.
- (183) Maes A, Flameng W, Nuyts J, Borgers M, Shivalkar B, Ausma J et al. *Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium: correlation with PET findings*. *Circulation* 1994; 90: 735-45.

- (184) Depré C, Vanoverschelde JL, Melin J, Borgers M, Bol A, Ausma J et al. *Structural and metabolic correlates of the reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction in humans*. Am J Physiol 1995; 268: H1265-75.
- (185) Schwarz E, Schaper J, Vom Dahl J, Althoefer C, Grohmann B, Schoendube F et al. *Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium*. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1577-85.
- (186) De Silva R, Yamamoto Y, Rhodes CG, Iida H, Nihoyannopoulos, Davies GJ et al. *Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography*. Circulation 1992; 86: 1738-42.
- (187) Yamamoto Y, De Silva R, Rhodes C, Araujo L, Iida H, Rechavia E et al. *A new strategy for the assessment of viable myocardium and regional myocardium blood flow using ¹⁵O-water and dynamic positron emission tomography*. Circulation 1992; 86: 167-78.
- (188) Grandin C, Wijns W, Melin J, Bol A, Robert A, Heyndrickx G et al. *Delineation of myocardial viability with PET*. J Nucl Med 1995; 36: 1543-52.
- (189) Borgers M, Ausma J. *Structural aspects of the chronic hibernating myocardium in man*. Basic Res Cardiol 1995; 90: 44-6.
- (190) Gould KL, Goldstein RA, Mullami NA, Kirkeeide RL, Wong WH, Tewson TJ et al. *Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation; VIII: clinical feasibility of positron cardiac imaging without a cyclotron using generator-produced rubidium-82*. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 775-89.
- (191) Krivokapich J, Smith GT, Huang SC, Hoffmann EJ, Ratib O, Phelps ME et al. *N-13 ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteers: quantification of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography*. Circulation 1992; 86: 1004-17.
- (192) Kuhle W, Porenta G, Huang SC, Buxton D, Gambhir S, Hansen H et al. *Quantification of regional blood flow using ¹³N-ammonia and reoriented dynamic positron emission tomographic imaging*. Circulation 1992; 86: 1004-17.
- (193) Gewirtz H, Fishman A, Abraham S, Gilson M, Strauss H, Alpert N. *Positron emission tomographic measurements of absolute regional myocardial blood flow permits identification of nonviable myocardium in patients with chronic myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 851-9.

- (194) Schön HR, Schelbert HR, Najafi A, Robinson G, Huang SC, Barrio J et al. *C-11 labeled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography, I: kinetics of C-11 palmitic acid in normal myocardium.* Am Heart J 1982; 103:532-47.
- (195) Chan S, Brunken R, Phelps M, Schelbert H. *Use of the metabolic tracer C-11 acetate for evaluation of regional myocardial perfusion.* J Nucl Med 1991; 32: 665-72.
- (196) Buxton DB, Schwaiger M, Nguyen A, Phelps ME, Schelbert HR. *Radiolabeled acetate as a tracer of myocardial tricarboxilic acid cycle flux.* Circ Res 1988; 63: 628-34.
- (197) Brown M, Marshall DR, Burton BS, Sobel BE, Bergmann SR. *Delineation of myocardial oxygen utilization with carbon-11-labeled acetate.* Circulation 1987; 76: 687-96.
- (198) Buxton DB, Nienaber CA, Luxen A, Ratib O, Hansen H, Phelps ME et al. *Noninvasive quantitation of regional myocardial oxygen consumption in vivo with 11-C acetate and dynamic positron emission tomography.* Circulation 1989; 79: 134-42.
- (199) Gropler R, Siegel B, Sampathkumaran K, Perez J, Sobel B, Bergamnn S et al. *Dependence of recovery of contractile function on maintenance of oxidative metabolism after myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 1992; 19: 989-97.
- (200) Gropler R, Geltman E, Sampathkumaran k, Perez j, Moedein S, Sobel B, et al. *Functional recovery after coronary revascularization for chronic coronary artery disease is dependent of maintenance of oxidative metabolism.* J Am Coll Cardiol 1992; 20: 569-77.
- (201) Vanoverschelde JL, Melin J, Bol A, Vanbutsele R, Cogneau M, Labar D et al. *Regional oxidative metabolism in patients after recovery from reperfused anterior myocardial infarction.* Circulation 1992; 85: 9-21.
- (202) Czernin J, Porenta G, Brunken R, Krivokapich J, Chen K, Bennett R et al. *Regional blood flow, oxidative metabolism, glucose utilization in patients with recent myocardial infarction.* Circulation 1993; 88: 884-95.
- (203) Feigl E, Neat G, Huang A. *Interrelations between coronary artery pressure, myocardial metabolism and coronary blood flow.* J Mol Cell Cardiol 1990; 22: 375-90.

- (204) Hicks R, Melon P, Kalff V, Wolfe E, Dick R, Popma J et al. *Metabolic imaging by positron emission tomography early after myocardial infarction as a predictor of recovery of myocardial function after reperfusion.* J Nucl Cardiol 1994; 1:124-37.
- (205) Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Saji H, Magata Y, Senda M et al. *Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting.* Am J Cardiol 1989; 64: 860-5.
- (206) Carrel T, Jenni R, Haubold-Reuter S, Von Sculthess G, Pasic M, Turina M. *Improvement of severely reduced left ventricular function after surgical revascularization in patients with preoperative myocardial infarction.* Eur J Cardiothorac Surg 1992; 6: 479-84.
- (207) Marwick T, Nemej J, Lafont A, Salcedo E, MacIntyre W. *Prediction by postexercise fluoro-18 deoxyglucose positron emission tomography of improvement in exercise capacity after revascularization.* Am J Cardiol 1992; 69: 854-9.
- (208) Lucignani G, Paolini G, Landoni C, Zuccari M, Paganelli G, Galli L et al. *Presurgical identification of hibernating myocardium by combined use of technetium-99m hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile single photon emission tomography and fluorine-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease.* Eur J Nucl Med 1992; 19: 874-81.
- (209) Vom Dahl J, Althoefer C, Sheehan F, Buechin P, Uebis R, Messmer B et al. *Recovery of regional left ventricular dysfunction after coronary revascularization: impact of myocardial viability assessed by nuclear imaging and vessel patency at follow-up angiography.* J Am Coll Cardiol 1996; 28: 948-58.
- (210) Sandler M and Patton J. *Fluorine 18-labeled fluorodeoxyglucose myocardial single photon emission computed tomography: an alternative for determining myocardial viability.* J Nucl Cardiol 1996; 3: 342-9.
- (211) Bax J, Cornel J, Visser F, Fioretti P, Van Lingen A, Kamp O et al. *Quantitative analysis of FDG and 201TI SPECT for the prediction of functional outcome after revascularization (abstract).* J Nucl Med 1995; 36: 36P.
- (212) Bax J, Visser F, Van Lingen A, Huitink J, Kamp O, Van Leeuwen G et al. *Feasibility of assessing regional myocardial uptake uptake of 18F-*

fluorodeoxyglucose using single photon emission tomography. Eur Heart J 1993;14: 1675-82.

(213) Bax J, Visser F, Blanksma P, Veening M, Tan E, Willemsen A et al. *Comparison of myocardial uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose imaged with PET and SPECT in dyssynergic myocardium.* J Nucl Med 1996; 37: 1631-6.

(214) Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD et al. *The 14-C-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat.* J Neurochem 1977; 28: 897-916.

(215) Ratib O, Phelps ME, Huang SC, Henze E, Selin CE, Schelbert SC. *Positron tomography with deoxyglucose for estimating local myocardial glucose metabolism.* J Nucl Med 1982; 23: 577-86.

(216) Choi Y, Brunken R, Hawkins R, Huang SC, Buxton D, Hoh C et al. *Factors affecting myocardial 2-F18-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in positron emission tomography studies of normal humans.* Eur J Nucl Med 1993; 20: 308-18.

(217) Knuuti M, Nuutila P, Routsalainen U, Teräs M, Saraste M, Härkönen R et al. *Factors affecting myocardial 2-F18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in positron emission tomography studies of normal human.* Eur J Nucl Med 1993; 20: 308-18.

(218) Baer F, Voth E, Deutsch H, Schneider C, Horst M, de Vivie E et al. *Predictive value of low dose dobutamine transesophageal echocardiography and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recovery of regional left ventricular function after successful revascularization.* J Am Coll Cardiol 1996; 28: 60-9.

(219) Bonow R, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach S. *Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with F18-fluorodeoxyglucose.* Circulation 1991; 83: 26-37.

(220) Paolini G, Lucignanni G, Zuccari M, Landoni C, Vanoli G, Di Credico G et al. *Identification and revascularization of hibernating myocardium in angina-free patients with left ventricular dysfunction.* Eur J Cardio-Thor Surg 1994; 8: 139-44.

- (221) Schöder H, Campisi R, Ohtake T, Moon D, Hoh C, Czernin J et al. *Predictive accuracy of PET flow / F18-FDG mismatch is maintained in type II diabetes mellitus patients (abstract)*. J Nucl Med 1997; 38: 55P.
- (222) Bax J, Cornel J, Visser F, Fioretti P, Van Lingen A, Huitink M et al. *Prediction of improvement of contractile function in patients with ischemic ventricular dysfunction after revascularization by fluorine-18-fluorodeoxyglucose single photon emission computed tomography*. J Am Cardiol 1997; 30: 377-83.
- (223) Hicks R, Von Dahl J, Lee K, Herman W, Kalff V, Schwaiger M. *Insulin-glucose clamp for standarization of metabolic conditions during F-18-fluoro-deoxyglucose PET imaging (abstract)*. J Am Coll Cardiol 1991; 17:381A.
- (224) Cabin HS, Clubbs KS, Vita N, Zaret BL. *Regional dysfunction by equilibriumradionuclide angiography: a clinicopathology studt evaluating the relation of degree of dysfunction to the presence and extent of myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 1987; 10:743-7.
- (225) Fudo T, Kambara H, Hashimoto T, Hayashi M, Nohara R, Tamaki N et al. *F-18-deoxyglucose and stress N-13 ammonia positron emission tomography in anterior wall healed myocardial infarction*. Am J Cardiol 1988; 61: 1191-7.
- (226) Brunken R, Schwaiger M, Grover-McKay M, Phelps ME, Tillisch J, Schelbert HR. *Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent thallium perfusion defects*. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 557-67.
- (227) Brunken R, Tillisch J, Schwaiger M, Child JS, Marshall R, Mandelkern M et al. *Regional perfusion, glucose metabolism and wall motion in chronic electrocardiographic Q-wave infarctions: evidence for persistence of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography*. Circulation 1986; 73: 951-63.
- (228) Goldstein RA. *Rubidium-82 kinetics after coronary occlusion: temporal relation of net myocardial accumulation and viability in open-chested dogs*. J Nucl Med 1986; 27: 1456-61.
- (229) Iida H, Rhodes C, De Silva R, Yamamoto Y, Araujo L, Maseri A et al. *Myocardial tissue fraction-correction for partial volume effects and measure of tissue viability*. J Nucl Med 1991; 32: 2169-75.

- (230) Pasquet A, Robert A, D'Hondt AM, Dion R, Melin JA, vanoverschelde JL. *Prognostic value of myocardial ischemia and viability in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction*. *Circulation* 1999; 100: 141-8.
- (231) Eitzman D, al-Aouar Z, Kanter HL, Vom Dahl J, Kirsh M, Deeb GM et al. *Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography*. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 559-65.
- (232) Lee KS, Marwick TH, Cook SA, Go RT, Fix JS, James KB et al. *Prognosis of patients with left ventricular dysfunction*. *Circulation* 1994; 90: 2687-94.
- (233) Gioia G, Powers J, Heo J, Iskandrian AS. *Prognostic value of rest-redistribution tomographic thallium-201 imaging in ischemic cardiomyopathy*. *Am J Cardiol* 1995; 75: 759-62.
- (234) Gioia G, Milan E, Giubbini R, DePace N, Heo J, Iskandrian AS. *Prognostic value of tomographic rest-redistribution thallium-201 imaging in medically treated patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction*. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 150-6.
- (235) Williams MJ, Odabashian J, Lauer MS, Thomas JD, Marwick TH. *Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction*. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 132-9.
- (236) Vom Dahl J, Althoefer C, Sheehan FH, Buechin P, Schulz G, Schwarz ER et al. *Effect of myocardial viability assessed by technetium-99m-sestamibi SPECT and fluorine-18-FDG PET on clinical outcome in coronary artery disease*. *J Nucl Med* 1997; 38: 742-8.
- (237) Afridi I, Grayburn PA, Panza JA, Oh JK, Zoghbi WA, Marwick TH. *Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction*. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 921-6.
- (238) Petretta M, Cuocolo A, Nicolai E, Acampa W, Salvatore M, Bonaduce D. *Combined assessment of left ventricular function and rest-redistribution regional myocardial thallium-201 activity for prognostic evaluation of patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction*. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 378-86.
- (239) Chandhry FA, Tauke JT, Alessandrini RS, Vardi G, Parker MA, Bonow RO. *Prognostic implications of myocardial contractile reserve in patients with*

coronary artery disease and left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 730-8.

(240) Rohatgi R, Epstein S, Henriquez J, Ababneh AA, Hickey KT, Pinsky D et al. *Utility of positron emission tomography in predicting cardiac events and survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. Am J Cardiol* 2001; 87: 1096-9.

(241) Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E, Magata Y, Yonekura Y, Nohara R et al. *Prediction of reversible ischemia after revascularization: perfusion and metabolic studies using positron emission tomography. Circulation* 1995; 91: 1697-705.

(242) Di Carli M, Asgarzadie F, Schelbert H, Brunken R, Laks H, Phelps M et al. *Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. Circulation* 1995; 92: 3436-44.

(243) Goldman L, Hashimoto B, Cook E, Loscalzo A. *Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. Circulation* 1981; 64: 1227-34.

(244) Czernin J, Porenta G, Müller P, Vaghaiwalla Mody F, Brunken R, Tillisch J et al. *Perfusion defect extent determines LV function in patients with PET ischemia. Circulation* 1991; 84: 11-474.

(245) Yoshida K, Gould K. *Quantitative relation of myocardial infarct size and myocardial viability by positron emission tomography to left ventricular ejection fraction and 3-year mortality with and without revascularization. J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 984-97.

(246) Vom Dahl J, Althoefer C, Büchlin P, Sheehan F, Schwarz E, Koch K et al.

Effect of myocardial viability and coronary revascularization on clinical outcome and prognosis: a follow-up study of 161 patients with coronary heart disease. Z Kardiol 1996; 85: 868-81.

(247) Bax J, Cornel J, Visser F, Fioretti P, Visser C. *Prediction of improvement of global function after revascularization in patients with ischemic left ventricular dysfunction: detection by F18-fluorodeoxyglucose SPECT (abstract). J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 377A.

- (248) Wolpers H, Nguyen N, Buck A, Mangner T, Schwaiger M. *Relationship of C-11 acetate kinetics and hemodynamic performance in the canine heart (abstract)*. J Nucl Med 1990; 31: 785.
- (249) Nienaber C, Branken R, Sherman C, Yeatman L, Gambhir S, Krivokapich J et al. *Metabolic and functional recovery of ischemic human myocardium after coronary angioplasty*. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 966-78.
- (250) Luu M, Stevenson L, Branken R, Drinkwater D, Schelbert H, Tillisch J. *Delayed recovery of revascularized myocardium after referral for cardiac transplantation*. Am Heart J 1990; 119: 668-70.
- (251) Haas F, Haebnel N, Augustin N, Picker W, Nekolla S, Meisner H et al. *Prevalence and time-courses of functional improvements in stunned and hibernating myocardium in patients with coronary artery disease (CAD) and congestive heart failure (CHF)*. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 376A.
- (252) Chen C, Gillam L, Chen L, Knibb D, Knight D, Waters D. *Temporal hierarchy in functional and ultrastructural recoveries between short-term and chronic hibernating myocardium after reperfusion (abstract)*. Circulation 1995; 92: I-552.
- (253) Haas F, Haehnel C, Picker W et al. *Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease*. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1693-1700.
- (254) Beanlands R, deKemp R, Smith S, Johansen H, Ruddy T, Aung M et al. *F-18 fluorodeoxyglucose PET imaging alters clinical decision making in patients with impaired ventricular function*. Am J Cardiol 1997; 79: 1092-5.
- (255) Dreyfus G, Duboc D, Blasco A, Vigoni F, Dubois C, Brodaty D et al. *Myocardial viability assessment in ischemic cardiomyopathy: benefits of coronary revascularization*. Ann Thorac Surg 1994; 57: 1402-8.
- (256) Duong T, Hendi P, Fonarow G, Asgarzadie F, Stevenson L, Di Carli M et al. *Role of positron emission tomographic assessment of myocardial viability in the management of patients who are referred for cardiac transplantation (abstract)*. Circulation 1995; 92: I-123.
- (257) Duong T, Fonarow G, Laks H, Hendi P, Czernin J, Phelps M et al. *Cost effectiveness of positron emission tomography (PET) in the management of*

ischemic cardiomyopathy patients who are referred for cardiac transplantation (abstract). J Am Coll Cardiol 1996; 27: 144A.

(258) *Risk stratification and survival after myocardial infarction.* N Engl J Med 1983; 309: 331-6.

(259) Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes Dr Jr, Chaitman BR et al. *Long-term survival of medically treated patients in Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry.* Circulation 1994; 90: 2645-57.

(260) Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C et al. *Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS).* Circulation 1983; 68: 785-95.

(261) Bounous EP, Mark DB, Pollock BG, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL et al. *Surgical survival benefits for coronary artery disease patients with left ventricular dysfunction.* Circulation 1988; 78: 1151-7.

(262) Baker DW, Jones R, Hodges J, Massie BM, Konstam MA, Rose EA. *Management of heart failure. III. The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction.* JAMA 1994; 272: 1528-34.

(263) Bar Harbor Invitation Meeting. J Nucl Cardiol 2001; 8: 224-316.

(264) Bax J, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, Rambaldi R et al. *Improvement of left ventricular ejection fraction.* J Am Coll Cardiol 1999; 34: 163-9.

(265) Samady H, Elefteriades JA, Abbott BG, Mattera JA, McPherson CA, Wackers FJ. *Failure to improve left ventricular function after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy is not associated with worse outcome.* Circulation 1999; 100: 1298-304.

(266) Freeman AP, Walsh WF, Giles RW, Choy D, Newman DC, Horton DA et al. *Early long-term results of coronary artery bypass grafting with severely depressed left ventricular performance.* Am J Cardiol 1984; 54: 749-54.

(267) Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco-Batlles D, Brunken RC et al. *Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Implications in the role of myocardial viability assesement in management decisions.* J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116: 997-1004.

- (268) Elsasser A, Schlepper M, Klovekorn WP, Cai WJ, Zimmermann R, Muller KD et al. *Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia.* Circulation 1997; 96: 2920-31.
- (269) Schwarz ER, Schaper j, Vom Dahl J, Althoefer C, Grohmann B, Schoendube F et al. *Myocyte degeneration and cell death in hibernating myocardium.* J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1577-85.
- (270) Beanlands RS, Hendry PJ, Masters RG, deKemp RA, Woodend K, Ruddy TD. *Delay in revascularization is associated with increased mortality rate in patients with severe left ventricular dysfunction and viable myocardium on fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging.* Circulation 1998; 98: II51-II56.
- (271) Pasquet A, Robert A, D'Hondt AM, Dion R, Melin JA, Vanoverschelde JL. *Prognostic value of myocardial ischemia and viability in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction.* Circulation 1999; 100: 141-8.
- (272) Knuuti MJ, Saraste M, Nuutila P et al. *Myocardial viability: fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in prediction of wall motion recovery after revascularization.* Am Heart J 1994; 127 (a Pt 1): 785-96.
- (273) Baer FM, Voth E, Deutsch HJ et al. *Predictive value of low dose dobutamine transesophageal echocardiography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recovery of regional left ventricular function after successful revascularization.* J Am Coll Cardiol 1996; 28: 60-9.
- (274) Bax J, Cornel JH, Visser FC et al. *F18-fluorodeoxyglucose single-photon emission computed tomography predicts functional outcome of dyssynergic myocardium after surgical revascularization.* J Nucl Cardiol 1997; 4:302-8.
- (275) Pagano D, Townend JN, Littler WA et al. *Coronary artery bypass surgery as treatment for ischemic heart failure: the predictive value of viability assesement with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome.* J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115: 791-9.
- (276) Udelson JE, Konstam MA. *Relation between left ventricular remodeling and clinical outcomes in heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction.* J Card Fail 2002; 8 (6 Suppl): S465-71.
- (277) Senior R, Kaul S, Raval U et al. *Impact of revascularization and myocardial viability determined by nitrate-enhanced Tc-99m sestamibi and Tl-*

201 imaging on mortality and functional outcome in ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 454-62.

(278) Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R et al. *Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a metaanalysis.* *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1151-8.

(279) Landoni C, Lucignani G, Paolini G et al. *Assessment of CABG-related risk in patients with CAD and LVD: contribution of PET with 18F-FDG to the assessment of myocardial viability.* *J Cardiovasc Surg* 1999; 40: 363-72.

(280) Pfeffer MA, Braunwald E. *Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications.* *Circulation* 1990; 81:1161-72.

(281) White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. *Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction.* *Circulation* 1987; 76: 44-51.

(282) Louie HW, Laks H, Milgater E, Drinkwater DC Jr, Hamilton MA, Brunken RC et al. *Criteria for coronary revascularization and cardiac transplantation.* *Circulation* 1991; 84: III290-III295.

(283) Yamaguchi A, Ino T, Adachi H, Murata S, Kamio H, Okada M et al. *Left ventricular volume predicts postoperative course in patients with ischemic cardiomyopathy.* *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 434-8.

(284) Candell-Riera J, Llevadot J, Santana CA, Castell J, Agudé S, Armadans L et al. *Prognostic assessment of uncomplicated first myocardial infarction by exercise echocardiographic and Tc-99m tetrofosmin gated-SPECT.* *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 122-128.

(285) Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J et al. *Report of the 1995 World Health Organization / International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies.* *Circulation* 1996; 93: 841-842.

(286) Candell-Riera J, Perezto-Valdés O, Agudé-Bruix S, Castell-Conesa J, Oller-Martínez G, Simó-Perdigó M et al. *Regional wall motion and wall thickening visual scores from gated SPECT in anterior and inferior-lateral myocardial infarctions.* *Nucl Med Commun* 2004; 25: 201-206.

- (287) Vom Dahl J, Eitzman DT, Al-Aouar ZR, Kanter L, Hicks RJ, Deeb GM et al. *Relation of regional function, perfusion and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization.* Circulation 1994; 90: 2356-2366.
- (288) Bax J, Arend FL, Schinkel MD, Boersman E, Rizzello V, Elhendy A et al. *Early versus delayed revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy and substantial viability: impact on outcome.* Circulation 2003; 108 (suppl II): II-39-II-42.
- (289) Pasquet A, Lauer MS, Williams MJ, Secknus MA, Lytle B, Marwick TH. *Prediction of global ventricular function after bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction.* Eur Heart J 2000; 21: 125-133.
- (290) Santana CA y García EV. *Tomografía por Emisión de Positrones en Cardiología* del libro *Cardiología Nuclear en la Práctica Clínica*, páginas 198-199.
- (291) Santana CA, Folks RD, Faber TL, Verdes L, Narla R, Cooke D, Halkar R, Garcia EV. *Value of quantitative PET tools for prognostic stratification of patients with ischemic cardiomyopathy undergoing myocardial viability assesement.* J Nucl Med 2005; 46: 254P.
- (292) Bourque J, Vic Hasselblad V, Velázquez EJ, Borges-Neto S, O'Connor Ch M. *Revascularization in patients with coronary artery disease, left ventricular disfunction and viability: a meta-analysis.* Am Heart J 2003; 146: 621-627.
- (293) Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Saif S, Rathore SS, Ko DT et al. *The association of left ventricular ejection fraction, mortality and cause of death in stable outpatients with heart failure.* J Am Coll Cardiol 2003; 42: 736-742.
- (294) Beanlands RS, Ruddy TD, deKemp RA, Iwanochko RM, Coates G, Freeman M, Nahmias C, Hendry P, Burns RJ, Lamy A, Mickelborough L, Kostuk W, Fallen E, Nichol G; PARR Investigators. *Positron emisson tomography and recovery following revascularization (PARR-1): the importance of scar and the development of a prediction rule for the degree of recovery of left ventricular function.* J Am Coll Cardiol 2002 Nov 20; 40 (10): 1744-7.
- (295) Pagano D, Lewis ME, Towned JN, Davies P, Camici PG, Bonser RS. *Coronary revascularization for postischaemic heart failure: how myocardial viability affects survival.* Heart 1999; 82: 684-688.

(296) Desideri A, Cortigiani L, Christen AI, Coscarelli S, Gregori D, Zanco P, Komorovsky R, Bax JJ. *The extent of perfusion F18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography mismatch determines mortality in medically treated patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction.* J Am Coll Cardiol, Vol.46, No 7, 2005.