

# Avances en cardiología nuclear: PET, el siguiente paso

DR. MARIO BERETTA <sup>1</sup>

PALABRAS CLAVE: MEDICINA NUCLEAR  
IMAGEN DE PERFUSIÓN  
MIOCÁRDICA  
TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN  
DE POSITRONES

KEY WORDS: NUCLEAR MEDICINE  
MYOCARDIAL PERFUSIÓN  
IMAGING  
POSITRON-EMISSION  
TOMOGRAPHY

## 1. INTRODUCCIÓN

Las imágenes cardiovasculares tienen un importante papel en la evaluación del paciente con enfermedad coronaria (EC), ya sea conocida o sospechada. Estas incluyen la ecocardiografía (ECO), la cineangiografía (CACG), la resonancia magnética (RM), la angiotomografía del corazón y sus arterias (angioCT), los estudios de perfusión miocárdica con tomografía de emisión de fotones únicos (SPECT: *single photon emission computed tomography*) y la tomografía de emisión de positrones (PET: *positron emission tomography*). Cada una de estas modalidades tiene sus fortalezas y debilidades. Sin embargo, en las últimas décadas la SPECT se ha instalado como una herramienta útil, ampliamente disponible, confiable y valiosa. Recientemente, en los países desarrollados, y en los últimos meses en Uruguay, ha emergido la PET como una alternativa al SPECT.

El uso clínico y experimental de la PET para el estudio de la fisiología y fisiopatología cardíaca tiene más de 25 años, por lo que la riqueza y solidez de los datos ha hecho que esta técnica juegue un rol destacado en la evaluación de la EC. Se espera que su utilidad vaya en crecimiento con la disponibilidad de equipos híbridos de PET/angioCT, conocidos como PET/CT, los que permiten una verdadera integración (fusión) de la información anatómica y funcional <sup>(1)</sup>. La información puramente funcional tiene importantes limitaciones, pues, de hecho, grandes estudios han mostrado que

43% <sup>(2)</sup> de los pacientes que sufren infarto y 31% <sup>(3)</sup> de los que mueren por causa cardíaca tienen un estudio de perfusión (SPECT) previamente normal o levemente anormal. Una posible explicación para esta limitación está vinculada a la naturaleza de la técnica. Los estudios de perfusión evalúan la relevancia hemodinámica de la estenosis coronaria y, por lo tanto, pueden solo detectar lesiones obstructivas significativas. Sin embargo, la mitad de los pacientes con SPECT normal tienen EC subclínica demostrada por angioCT <sup>(4)</sup>.

En los últimos años, el importante avance tecnológico en la angioCT multicorte ha incrementado su uso en la práctica clínica. Su alta resolución espacial y naturaleza no invasiva, su manejo relativamente fácil y la complementariedad con los estudios de perfusión miocárdica (EPM), han posicionado a la angioCT como el socio ideal para las técnicas nucleares constituyendo modalidades híbridas. Además, la disponibilidad cada vez mayor de software dedicado al registro simultáneo tridimensional de angioCT y SPECT o PET han facilitado su aplicación <sup>(5-7)</sup>.

El propósito de este artículo es revisar la experiencia actualmente disponible de estas múltiples modalidades de imágenes cuando el denominador común es el uso de radioisótopos. Revisaremos sus bases metodológicas, aplicaciones clínicas, fortalezas y debilidades, nuevos agentes e imágenes moleculares, para adelantar en información lo que vendrá en los próximos años.

---

1. Servicio de Medicina Nuclear. Asociación Española. Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: mberettab@gmail.com

Recibido marzo 28, 2011; aceptado agosto 23, 2011.

TABLA 1. RADIOTRAZADORES PET PARA EVALUACIÓN MIOCÁRDICA

Agente	Vida media	Dosis (mCi)	Penetración tisular (mm)	Mecanismo de captación
<sup>82</sup> Rb	78 seg	20-60	2,4	Na/K-ATPasa
<sup>13</sup> NH <sub>3</sub>	10 min	7-20	0,7	Difusión/metabólica
<sup>15</sup> O	2 min	60-100	1,1	Difusión libre
<sup>18</sup> F-FDG	110 min	5-15	0,2	Transporte glucosa

## 2. TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES CARDÍACO (PET)

### 2.1 PRINCIPIOS BÁSICOS

El decaimiento Beta (+) de un núcleo produce la emisión de un positrón que se aniquila rápidamente con un electrón, dando como resultado dos fotones de 511 keV que viajan en direcciones opuestas (casi 180°). El principio básico de la PET es la detección de estos fotones de coincidencia en un anillo detector (cámara PET). La resolución espacial de una imagen clínica ya reconstruida es del orden de los 4-7 mm<sup>(8)</sup>, siendo superior a las técnicas nucleares convencionales. Esta sensibilidad superior permite la identificación de radiotrazadores en concentraciones del orden de pico-nanomolares. La PET también tiene una alta resolución temporal, lo cual es apto para la creación de imágenes secuenciales dinámicas que permiten estudiar la cinética del trazador. Los algoritmos ya disponibles de corrección de atenuación, *scatter* y eventos aleatorios, hacen del PET una herramienta única de cuantificación. Esto permite medir las concentraciones absolutas de la radiactividad en el organismo y obtener parámetros fisiológicos tales como el flujo sanguíneo miocárdico o la utilización de glucosa. La detección de coincidencia en modo 3D se usa para maximizar las cuentas en el campo de detección, mejora la estadística de las imágenes y reduce la dosis inyectada al paciente<sup>(9,10)</sup>. Se han introducido algoritmos de reconstrucción que disminuyen el ruido y mejoran la pérdida de resolución cuando se incrementa la distancia del centro del campo<sup>(11)</sup>. Todos estos avances hacen que el *time of flight* (la diferencia entre la llegada de los fotones de coincidencia a ambos sitios del anillo de detección) esté en el rango de los picosegundos, lo que lo ubica muy cerca del tiempo real. Esto mejorará la resolución espacial y la relación señal/ruido<sup>(8)</sup>.

La adquisición de estudios en modo *list* está disponible en forma rutinaria, permitiendo

la reconstrucción de múltiples imágenes de un solo juego de datos, incluyendo imágenes estáticas, gatilladas o dinámicas. Esto incrementa la flexibilidad y proporciona varias opciones para el adecuado procesamiento de los estudios. Se pueden crear bases de datos de los estudios gatillados con el electrocardiograma (ECG) para complementar el análisis funcional<sup>(12)</sup>. El añadido de sincronizado de movimiento respiratorio permite la creación de imágenes de "congelación del movimiento", lo cual reduce la distorsión que provoca el movimiento respiratorio y facilita su corrección<sup>(13)</sup>.

### 2.2 TRAZADORES PET PARA IMÁGENES CARDIOLÓGICAS

Los trazadores para el estudio del miocardio se dividen en dos grupos: los de perfusión y los de viabilidad (metabolismo) (tabla 1).

#### a. Trazadores de perfusión

Los trazadores de perfusión aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), <sup>82</sup>Rb y <sup>13</sup>N-amonio (<sup>13</sup>NH<sub>3</sub>), debido a su vida media breve, permiten protocolos cortos y de un solo día. Un estudio completo de PET puede llevarse a cabo en el mismo tiempo que llevaría un estudio de SPECT<sup>(14,15)</sup>.

El <sup>13</sup>NH<sub>3</sub> tiene 80% de extracción en su primer pasaje por el miocardio y requiere de energía para su retención. Las imágenes son de alta calidad y resolución y su captación es lineal para un amplio rango de flujo sanguíneo miocárdico, excepto para tasas de flujos muy altos<sup>(16)</sup>. Los estudios con <sup>13</sup>NH<sub>3</sub> requieren de un ciclotrón en el lugar del estudio o en sus proximidades.

El <sup>82</sup>Rb es un análogo del potasio que tiene una extracción de 65% en su primer pasaje y también requiere de energía para su captación vía Na/K-ATPasa. Con el <sup>82</sup>Rb la fracción de extracción disminuye en forma no lineal con respecto al incremento del flujo. Este efecto es más pronunciado cuando se lo compara

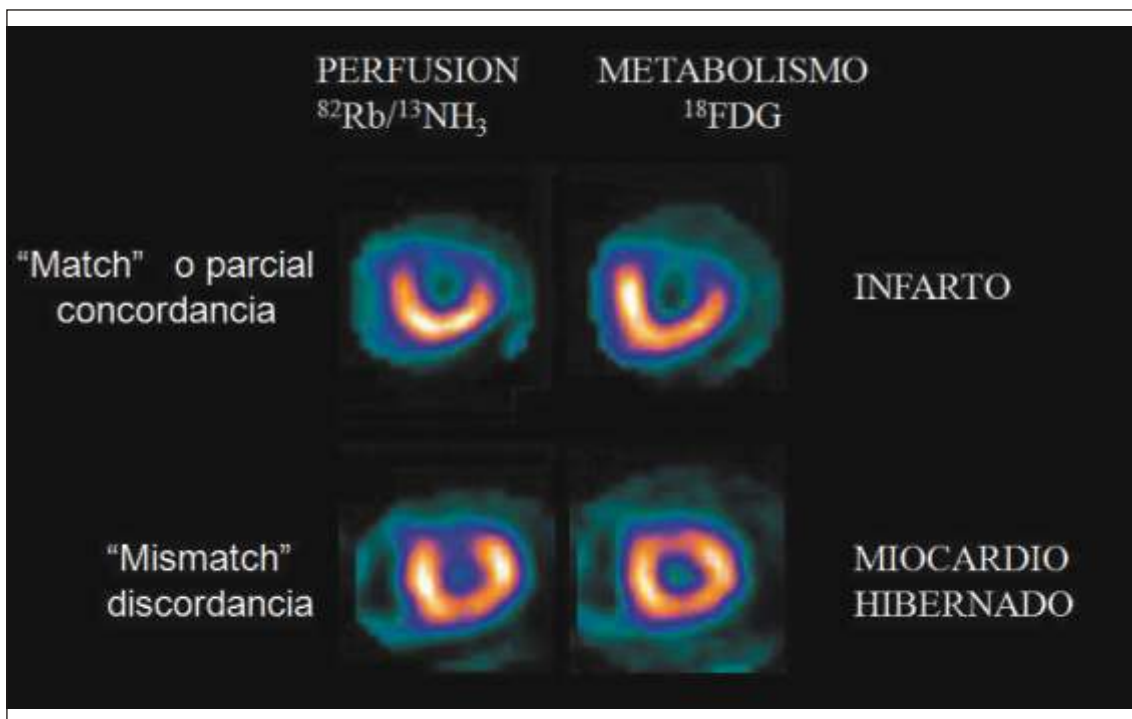


FIGURA 1A. Patrones centellográficos PET de viabilidad miocárdica

con el amonio, lo cual es una desventaja, aunque es superior si se lo compara con los agentes marcados con tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) que son utilizados en el SPECT <sup>(17,18)</sup>. La resolución y calidad de las imágenes pueden estar comprometidas debido a la alta energía emitida por los positrones durante el decaimiento del  $^{82}\text{Rb}$  y debido a la baja tasa de conteo vinculada a su vida media ultracorta. Una ventaja importante del  $^{82}\text{Rb}$  sobre el  $^{13}\text{NH}_3$  es que éste es producido por un generador  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$  sin necesidad de un ciclotrón in situ. Estos generadores, que ya están disponibles comercialmente, tienen una vida útil de un mes y son considerados un elemento clave para el desarrollo y la aplicación en la clínica de los estudios de PET miocárdico. La desventaja es que en la cuarta semana de uso hay una importante disminución de actividad y las imágenes pueden ser de menor calidad, por lo que no es aconsejable en pacientes obesos o con insuficiencia cardíaca <sup>(24)</sup>.

Otro trazador de perfusión es el  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ , potencialmente superior al  $^{82}\text{Rb}$  y al  $^{13}\text{NH}_3$  porque es metabólicamente inerte y tiene libre difusión por la membrana celular. Sin embargo, el trazador no se acumula en el miocardio y, en lugar de ello, alcanza el equilibrio entre los compartimentos intra y extracelulares.

Las imágenes de perfusión miocárdica se obtienen mediante una sustracción del pool sanguíneo <sup>(19)</sup>.

#### b. Trazadores de viabilidad

La  $^{18}\text{F}$ -FDG es un análogo de la glucosa ampliamente disponible debido a su éxito como trazador metabólico en oncología. Identifica el consumo de glucosa por el miocardio, por lo que es usado como indicador de viabilidad. Un aumento en la captación del FDG se puede observar en el tejido isquémico. Su marcada disminución o la ausencia de captación indica cicatriz <sup>(20,21)</sup>.

En el miocardio normal la captación de FDG es heterogénea: el ayuno, la sobrecarga de glucosa, los derivados del ácido nicotínico y la infusión de soluciones de glucosa e insulina han sido usadas para mejorar la incorporación de FDG al miocardio <sup>(15,22)</sup>. Las imágenes obtenidas en pacientes no diabéticos y en diabéticos no insulino dependientes son de alta calidad después de la administración de insulina comparadas con las obtenidas luego de una sobrecarga oral de glucosa, por ello se ha sugerido la inyección en bolo de insulina en nuevos protocolos <sup>(15,23)</sup>. Cuando estos se siguen adecuadamente, las imágenes de FDG

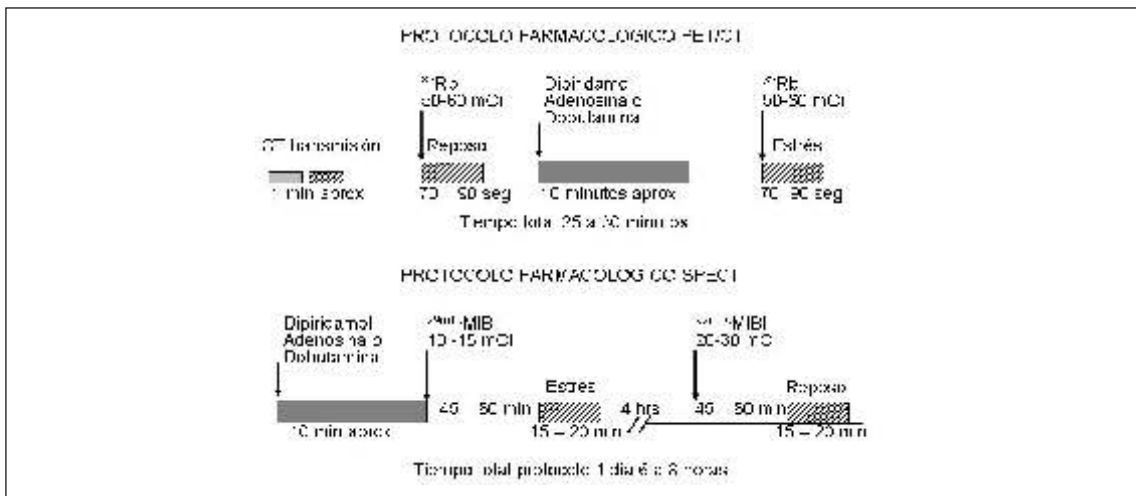


Figura 1.

cardíaco son generalmente de alta calidad diagnóstica.

### 2.3 PROTOCOLOS DE PET CARDÍACO

Las imágenes de PET cardíaco pueden ser realizadas usando una variedad de radiotrazadores, como se mencionó anteriormente. El agente más común es el rubidio-82 y generalmente se usa luego de estrés farmacológico, ya que tiene una vida media muy corta. Para el estrés farmacológico pueden usarse vasodilatadores (adenosina, dipiridamol), dobutamina o agonistas de los receptores A2A de adenosina, como el regadenoson, que debe ser adaptado para su uso en PET (aún en etapa de desarrollo). Es posible usar ejercicio físico como desencadenante de isquemia, pero puede provocar errores en la adquisición del estudio por artefactos de movimiento y potencialmente exponer al personal técnico a mayor radiación. El uso de la ergometría será posible cuando se desarrollen radiofármacos de perfusión marcados con flúor-18, con miras a prolongar la vida media del agente.

Los protocolos de perfusión con  $^{18}\text{Rb}$  son sensiblemente más cortos que los de SPECT. En la figura 1 se muestra un esquema comparativo de ambos protocolos. Generalmente un protocolo farmacológico de SPECT de un solo día puede tomar entre un mínimo de 4 horas hasta 8 horas, mientras que un estudio de PET cardíaco no llega a superar una hora. Por ejemplo, para equipos PET dedicados (sin CT) requiere 45 minutos, mientras que ocupa 25 a 30 minutos en cámaras PET/CT<sup>(24)</sup>. El tiempo de adquisición para un estudio de reposo/es-

trés con rubidio es de 7 minutos para ambos juegos de imágenes, mientras que el SPECT demora 15 a 20 minutos para cada una de las etapas. Sin embargo, el reciente desarrollo de equipos SPECT de múltiples detectores sólidos ha reducido el tiempo de adquisición a 2-3 minutos, pero el tiempo de espera entre la inyección del trazador y la adquisición de imágenes permanece entre 45 y 60 minutos.

### 2.4 APLICACIONES CLÍNICAS

#### *Diagnóstico de enfermedad coronaria*

En 2005, la revisión de ocho estudios que compararon la PET de perfusión con la coronariografía en una población cercana a los 800 individuos estimó una sensibilidad de 93% y una especificidad de 92% para la detección de EC significativa<sup>(14)</sup>. Una revisión posterior de nueve estudios con PET ( $^{82}\text{Rb}$ ) en 877 pacientes, reportó una sensibilidad de 90% y especificidad de 89%, con una precisión diagnóstica de 90% para la detección de EC significativa<sup>(25)</sup>. Diferencias en la precisión diagnóstica reflejan primordialmente un aumento en la especificidad (con un incremento marginal de la sensibilidad) de la PET versus SPECT cuando se aplica tanto a hombres como a mujeres, o a obesos o no obesos<sup>(25)</sup>. Estos hallazgos se confirman en un metaanálisis posterior de 19 estudios publicados por Nanladur y colaboradores<sup>(26)</sup>. La solidez de los métodos de atenuación de corrección de la PET reduce el número de falsos positivos debidos a los artefactos de atenuación diafragmática y mamaria e incrementan la especificidad. Esto es particularmente importante en pacientes obesos y en

mujeres en los cuales estos artefactos son frecuentes. Dorbala y colaboradores demostraron la identificación de la EC de múltiples vasos midiendo los cambios de la fracción de eyección entre el reposo y el estrés (27). La capacidad de identificar enfermedad de múltiples vasos es significativamente más alta con la PET que con la SPECT (74% versus 41%) (28).

#### *Estratificación de riesgo*

Aunque los metaanálisis confirman una gran precisión diagnóstica, el valor pronóstico de la PET cardíaca recién está emergiendo como una herramienta útil. Todos los estudios de perfusión PET se caracterizan por no tener artefactos de atenuación y son realizados con estrés farmacológico. Datos recientes han demostrado una muy baja tasa de eventos cardíacos en pacientes con estudios normales (0,74% al año) (24). Los estudios sobre la estratificación de riesgo con PET todavía son limitados. Yoshinaga y colaboradores (29) encontraron un aumento en la tasa de eventos cardíacos en relación con el tamaño y la severidad de los defectos de perfusión. En ese estudio, 367 pacientes fueron divididos en tres grupos según diferentes niveles de anormalidad (grupo I: perfusión normal; grupo II: defecto leve, y grupo III: defecto moderado o severo), resultando una tasa de eventos cardíacos mayores de 0,4%, 2,3% y 7%, respectivamente, por lo que el resultado de la PET fue un fuerte predictor para el total de eventos cardíacos. En pacientes obesos (indicación principal del PET) y en un grupo de alto riesgo, la tasa de eventos fue de 11% cuando el estudio era anormal y 1,5% si era normal.

También la fracción de eyección de reserva (FEVI estrés - FEVI reposo) calculada en estudios con  $^{82}\text{Rb}$  proporciona valor pronóstico adicional a los datos clínicos, a la función ventricular de reposo y a los hallazgos de la perfusión (30). Lertsburapa y colaboradores (31) demostraron, en una población de 1.441 pacientes, que la fracción de eyección del postestrés puede ser útil en categorizar el riesgo para todas las causas de mortalidad. Se evaluó el score de severidad de isquemia del estrés (SSS) y la fracción de eyección de reposo siendo de alto riesgo aquellos pacientes con un alto score y una baja FEVI.

En un estudio de 685 pacientes con  $^{82}\text{Rb}$ /dipiridamol, con un seguimiento de 41 meses, la mortalidad anual fue de 0,9% en los

pacientes con estudios normales y de 4,3% para los anormales. Después de un análisis multivariado la PET resultó tener un valor predictivo independiente y adicional (32).

#### *Cuantificación absoluta del flujo sanguíneo*

La capacidad de cuantificar el flujo sanguíneo miocárdico (FSM) y la reserva coronaria (RC) en términos absolutos es una característica única de la PET. Esto se realiza en base a modelos matemáticos de múltiples compartimentos en adquisiciones dinámicas de imágenes y su aplicación estaba inicialmente limitada a la investigación básica y a una población seleccionada (18,33,34). Muchos estudios han mostrado los efectos adversos de los factores de riesgo cardiovascular como la dislipemia, la diabetes o el tabaquismo sobre la reserva coronaria y también cómo su modificación y nuevos agentes terapéuticos tienen efectos benéficos (35-47). Estos estudios han contribuido a cambiar la percepción de la enfermedad arterial coronaria, desde un punto de vista puramente macroscópico enfocado a la estenosis luminal hacia un énfasis en la microcirculación y la función endotelial. Estos dos últimos determinantes del FSM y la RC son los mediadores claves de la progresión de la EC y del incremento en el riesgo cardiovascular. Varios estudios han sugerido el valor pronóstico de la cuantificación mediante PET del FSM y de la RC en el seguimiento de la EC manifestada clínicamente (48) y en las miocardiopatías hipertrófica e idiopática (49,50).

Los algoritmos usados para la cuantificación con  $^{82}\text{Rb}$  PET han sido utilizadas y validados ampliamente (18,34,51). La cuantificación del flujo es complementaria al análisis visual semicuantitativo y su reproducibilidad ha sido repetidamente demostrada (52,53). Puede ser útil en la detección y evaluación de la severidad de la EC de múltiples vasos con "isquemia balanceada" (54), evaluación de la significación de una lesión determinada (55), valoración de la circulación colateral (56), identificación de la disfunción endotelial en etapa preclínica así como en el monitoreo de la terapéutica. Dos reportes ilustran el potencial clínico de la medida de la RC mediante PET. Yoshinaga y colaboradores (57) compararon el valor clínico de la determinación de la RC mediante PET con las de perfusión miocárdica mediante SPECT en 27 pacientes con cardiopatía coronaria. Demostraron que los defectos hallados con SPECT tenían buena corre-

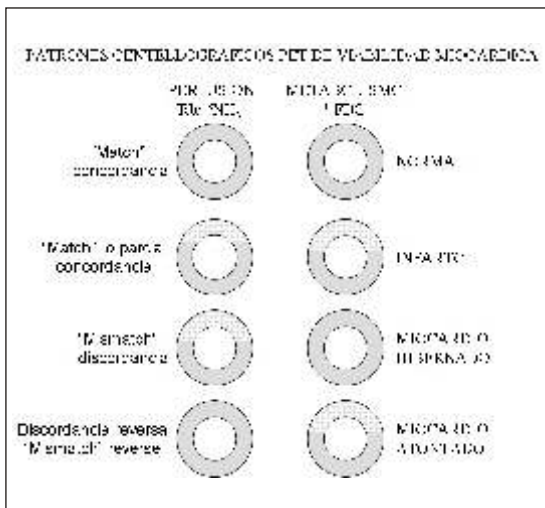


Figura 2

lación con las de RC en solo 16 de 58 regiones miocárdicas (28%) irrigadas por arterias con estenosis mayores a 50% por angiografía cuantitativa. Por otro lado, en 42 de 58 regiones (72%) con estenosis angiográfica significativa que no mostraron defectos de perfusión en el SPECT, sí tuvieron una alteración en la RC detectada en la PET. De igual manera, Parkash y colaboradores<sup>(54)</sup>, en un grupo pequeño de 23 pacientes portadores de EC de tres vasos, descubrieron que el tamaño de los defectos fue significativamente mayor cuando se usa el método cuantitativo comparado con el método tradicional. En pacientes con lesión de un solo vaso el tamaño de los defectos fue menor con el método cuantitativo que con el cálculo tradicional (10% ± 12% versus 18% ± 17%). El mensaje es que la medición del FSM y la RC va ser parte de la investigación no invasiva de la EC.

#### Viabilidad miocárdica

No es fácil tomar decisiones terapéuticas en pacientes con EC avanzada y severa disfunción ventricular porque la revascularización miocárdica es un procedimiento de alto riesgo en esta población. Las pruebas para investigar viabilidad han sido diseñadas para orientar a una terapéutica apropiada. Inicialmente la PET jugó un rol clave en la comprensión de la respuesta miocárdica frente al daño isquémico severo y en identificar el miocardio viable. Las imágenes metabólicas se han usado para sostener el concepto de que las imágenes de perfusión convencionales no son suficientes para predecir la recuperación del mio-

cardio después de una cirugía de revascularización. La fisiopatología del miocardio hibernado ha sido identificada mediante PET y se caracteriza por una hipoperfusión en reposo acompañada de disfunción ventricular con metabolismo de la glucosa conservada (defecto con rubidio o amonio que rellena con FDG)<sup>(58)</sup>. Está bien demostrado que la PET, usando FDG como trazador metabólico, es segura para predecir la recuperación de la motilidad parietal y función ventricular luego de la revascularización. Cuando se compara la PET con otras técnicas alternativas tales como el ecocardiograma sensibilizado con dobutamina a bajas dosis, la SPECT con nitritos o la resonancia nuclear, las diferencias están relacionadas al diferente mecanismo fisiopatológico que investiga cada técnica. El protocolo comúnmente usado para la evaluación de tejido viable con PET incluye la investigación del flujo miocárdico con <sup>82</sup>Rb, <sup>13</sup>N-amonio o H<sub>2</sub><sup>15</sup>O, seguido de la delimitación de la captación de <sup>18</sup>F-FDG regional (marcador del consumo de glucosa), la que proporciona un índice del metabolismo celular y por ende de viabilidad<sup>(59)</sup>. Con este procedimiento se pueden identificar tres patrones de metabolismo/perfusión: 1) flujo normal con captación de FDG normal; 2) flujo reducido con FDG preservada o aumentada (llamado "mismatch" o discordancia flujo/metabolismo) que refleja miocardio hibernado, y 3) reducción de flujo y ausencia de captación del FDG (llamado *match* concordancia flujo/metabolismo) que expresa cicatriz. El patrón *mismatch* identifica el miocardio potencialmente recuperable. El patrón "*mismatch* inverso" (flujo normal con captación FDG disminuida) ha sido relacionado con episodios reiterados de atontamiento<sup>(60)</sup> y en pacientes con bloqueo de rama izquierda (figura 2)<sup>(61)</sup>.

La PET tiene un valor predictivo alto para viabilidad, sobre todo cuando el flujo miocárdico está reducido en una proporción mayor a 50% y tiene una alta captación de glucosa. Un análisis de 24 estudios en 756 pacientes demostró una sensibilidad y especificidad promedio de 92% y 63%, respectivamente, para la recuperación de la función, con un valor predictivo positivo de 74% y valor predictivo negativo de 87%<sup>(62)</sup>. Se ha mostrado que es necesario revascularizar tan pronto sea posible al paciente con miocardio viable en la PET, ya que la mejoría es menos probable si la cirugía se retarda<sup>(63)</sup>. Esto ha sido confir-

mado en un gran estudio sobre más de 700 pacientes que fueron sometidos a PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Los pacientes que se intervinieron rápidamente tuvieron mejor pronóstico comparados con aquellos que no se operaron o en los que la cirugía fue tardía <sup>(64)</sup>. Otros estudios han propuesto que la PET puede ser usada para predecir la mejoría de los síntomas y la capacidad de ejercicio <sup>(65)</sup>. Un metaanálisis de 10 estudios con 1.046 individuos reveló una mortalidad anual de 4% en pacientes con miocardio viable y que fueron revascularizados, en contraste con el 17% de los que no se sometieron a la cirugía. La mortalidad fue de 6% en aquellos que no tenían viabilidad pero fueron operados versus el 8% sin viabilidad y sin cirugía <sup>(62)</sup>.

La evaluación de viabilidad miocárdica por PET es uno de los pocos procedimientos diagnósticos que han sido explorados con pruebas randomizadas. Los criterios de inclusión y el manejo de los algoritmos deben ser tenidos en consideración. Un estudio inicial que asignó pacientes a PET o SPECT demostró que no había diferencia en la precisión diagnóstica entre ambas técnicas para identificar viabilidad <sup>(66)</sup>. Sin embargo, el estudio incluyó a pacientes con relativa preservación de la fracción de eyección ventricular, razón por la cual la diferencia puede ser mínima. Se espera que los beneficios de la PET sean mayores en la población con severa insuficiencia cardíaca con FEVI < 35%. Los cambios esperados en la recuperación de la función global, mejoría de los síntomas y de la capacidad funcional se dan solo en pacientes con áreas relativamente grandes de miocardio hibernado (17% de la masa del ventrículo izquierdo) <sup>(59)</sup>. Rohatgi y colaboradores <sup>(67)</sup> descubrieron que los pacientes con grandes áreas de miocardio viable, luego de la revascularización tuvieron menor número de hospitalizaciones por falla cardíaca comparado con los que fueron tratados médicamente (3% versus 31%). En contraste, las internaciones por insuficiencia cardíaca fueron muy frecuentes en los pacientes con poco miocardio viable identificado por PET, independientemente de si el paciente estaba bajo tratamiento médico o había sido revascularizado (48% versus 50% respectivamente).

#### *Otras aplicaciones clínicas y de investigación*

La PET también ha sido usada, aunque con menos frecuencia, para investigar otras pato-

logías que comprometen al corazón y al sistema cardiovascular. La baja exposición a las radiaciones y los cortos protocolos de adquisición constituyen una atractiva opción para estudios de perfusión y metabolismo en población pediátrica seleccionada con patología cardíaca <sup>(68,69)</sup>. También es posible hacer imágenes de cuerpo entero complementarias a los estudios cardiológicos para evaluar enfermedad inflamatoria sistémica, por ejemplo en la sarcoidosis, en la cual el compromiso miocárdico es relevante <sup>(70,71)</sup>.

La imagen molecular cardiovascular es una disciplina que está emergiendo rápidamente siendo su objetivo la visualización de blancos moleculares específicos y la identificación de las vías por las cuales ocurren los cambios morfológicos, fisiológicos y funcionales. Algunos ejemplos son: identificar sujetos con riesgo de arritmia ventricular para detectar la enfermedad tempranamente y evitar secuelas <sup>(72)</sup>, el desarrollo de compuestos para identificar las placas vulnerables de aterosclerosis antes de su ruptura y el subsecuente infarto de miocardio <sup>(73,74)</sup>, la investigación de los mecanismos bioquímicos que preceden al remodelamiento ventricular y la falla cardíaca <sup>(75,76)</sup>, la evaluación de nuevas terapias que puedan medir la eficiencia miocárdica <sup>(77,78)</sup>. Obtener imágenes sobre el efecto metabólico y la visualización de estructuras celulares y subcelulares permitirá estudiar la regeneración miocárdica y la evaluación del paciente para el trasplante cardíaco <sup>(79,80)</sup>.

### 3. CONCLUSIONES

El surgimiento de la PET en nuestro país abre un nuevo camino para el estudio de la fisiología y fisiopatología cardíaca que no está libre de limitaciones, entre las que pueden mencionarse una disponibilidad todavía escasa, alto costo y la necesidad de utilizar protocolos farmacológicos para inducir isquemia miocárdica. La vida media corta de los radio-trazadores usados para el estudio de la perfusión miocárdica impide utilizar la prueba ergométrica, la que además de ser más fisiológica aporta datos útiles en la valoración de la enfermedad coronaria, como la capacidad de ejercicio y el cronotropismo cardíaco.

Las principales fortalezas de la PET sobre otros métodos diagnósticos no invasivos está en su alta sensibilidad y especificidad, que rondan 90% en diversas series de estudio, de-

bido a la mayor resolución espacial y la disminución de falsos positivos por el uso rutinario de métodos confiables y seguros de corrección de atenuación. La alta resolución temporal de la PET permite obtener imágenes dinámicas para cuantificar el flujo miocárdico y la reserva coronaria de forma no invasiva.

Aunque aún no se han publicado guías de las diferentes sociedades de cardiología internacionales para el uso apropiado de la PET en esta área, las indicaciones son las mismas que para los estudios de perfusión miocárdica con SPECT, sin embargo, se aconseja limitar su aplicación a pacientes con: a) sobrepeso mayor a 130 kg o índice de masa corporal > 30; b) estudios de perfusión convencionales dudosos o no concluyentes; c) necesidad de conocer viabilidad miocárdica.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol* 2002; 75: S24-30.
2. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: Differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 535-43.
3. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1125-33.
4. Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, Koepfli P, Husmann L, Scheffel H, et al. Functionally relevant coronary artery disease: Comparison of 64-section CT angiography with myocardial perfusion SPECT. *Radiology* 2008; 248: 414-23.
5. Gaemperli O, Schepis T, Kalff V, Namdar M, Valenta I, Stefani L, et al. Validation of a new cardiac image fusion software for three-dimensional integration of myocardial perfusion SPECT and stand-alone 64-slice CT angiography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1097-106.
6. Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, Husmann L, Scheffel H, Duerst V, et al. Cardiac image fusion from stand-alone SPECT and CT: Clinical experience. *J Nucl Med* 2007; 48: 696-703.
7. Namdar M, Hany TF, Koepfli P, Siegrist PT, Burger C, Wyss CA, et al. Integrated PET/CT for the assessment of coronary artery disease: A feasibility study. *J Nucl Med* 2005; 46: 930-5.
8. Pichler BJ, Wehrl HF, Judenhofer MS. Latest advances in molecular imaging instrumentation. *J Nucl Med* 2008; 49 Suppl 2: 5S-23S.
9. Schepis T, Gaemperli O, Treyer V, Valenta I, Burger C, Koepfli P, et al. Absolute quantification of myocardial blood flow with <sup>13</sup>N-ammonia and 3-dimensional PET. *J Nucl Med* 2007; 48: 1783-9.
10. Knesaurek K, Machac J, Krynyckiy BR, Almeida OD. Comparison of 2-dimensional and 3-dimensional <sup>82</sup>Rb myocardial perfusion PET imaging. *J Nucl Med* 2003; 44: 1350-6.
11. Rahmim A, Tang J, Lodge MA, Lashkari S, Ay MR, Lautamäki R, et al. Analytic system matrix resolution modeling in PET: an application to Rb-82 cardiac imaging. *Phys Med Biol* 2008; 53: 5947-65.
12. Chander A, Brenner M, Lautamaki R, Voicu C, Merrill J, Bengel FM. Comparison of measures of left ventricular function from electrocardiographically gated <sup>82</sup>Rb PET with contrast-enhanced CT ventriculography: A hybrid PET/CT analysis. *J Nucl Med* 2008; 49: 1643-50.
13. Schafers KP, Stegger L. Combined imaging of molecular function and morphology with PET/CT and SPECT/CT: image fusion and motion correction. *Basic Res Cardiol* 2008; 103: 191-9.
14. Machac J. Cardiac positron emission tomography imaging. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 17-36.
15. Machac J, Bacharach SL, Bateman TM, Bax JJ, Beanland R, Bengel F, et al. Positron emission tomography myocardial perfusion and glucose metabolism imaging. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: e121-51.
16. Nienaber CA, Ratib O, Gambhir SS, Krivokapich J, Huang SC, Phelps ME, et al. A quantitative index of regional blood flow in canine myocardium derived noninvasively with N-13 ammonia and dynamic positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 260-9.
17. Goldstein RA, Mullani NA, Marani SK, Fisher DJ, Gould KL, O'Brien HA Jr. Myocardial perfusion with rubidium-82. II. Effects of metabolic and pharmacologic interventions. *J Nucl Med* 1983; 24: 907-15.
18. Lortie M, Beanlands RS, Yoshinaga K, Klein R, Dasilva JN, deKemp RA. Quantification of myocardial blood flow with <sup>82</sup>Rb dynamic PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1765-74.
19. Bergmann SR, Fox KA, Rand AL, McElvany KD, Welch MJ, Markham J, et al. Quantification of regional myocardial blood flow in vivo with H<sub>2</sub><sup>15</sup>O. *Circulation* 1984; 70: 724-33.
20. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *Engl J Med* 1986; 314: 884-8.
21. Egert S, Nguyen N, Brosius FC III, Schwaiger M. Effects of ortmannin on insulin- and ischemia-induced stimulation of LUT4 translocation and FDG



- uptake in perfused rat hearts. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 283-93.
22. Knuuti J, Schelbert HR, Bax JJ. The need for standardisation of cardiac FDG PET imaging in the evaluation of myocardial viability in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1257-66.
  23. Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, Anagnostopoloulos C, Bardiés M, Bax J, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 855-97.
  24. Heller GA, Calnon D, Dorbala S. Recent advances in cardiac PET and PET/CT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 962-9.
  25. Di Carli MF, Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115: 1464-80.
  26. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur SR, Reddy P, Carlos RC. Diagnostic performance of positron emission tomography in the detection of coronary artery disease: A metaanalysis. *Acad Radiol* 2008; 15: 444-51.
  27. Dorbala S, Vangala D, Sampson U, Limaye A, Kwong, DiCarli MF. Value of vasodilator left ventricular ejection fraction reserve in evaluating the magnitude of myocardium at risk and the extent of angiographic coronary artery disease: A <sup>82</sup>Rb PET/CT study. *J Nucl Med* 2007; 48: 349-58.
  28. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: Comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 24-33.
  29. Yoshinaga K, Chow BJ, Williams K, Chen L, de Kemp RA, Garrard L, et al. What is the prognostic value of myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1029-39.
  30. Dorbala S, Hachamovitch R, Curillova Z, Thomas D, Vangala D, Kwong RY, et al. Incremental prognostic value of gated Rb-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging over clinical variables and rest LVEF. *J Am Coll Cardiol Imaging* 2009; 12: 846-85.
  31. Lertsburapa K, Ahlberg AW, Bateman TM, Katten D, Volker L, Cullom SJ, et al. Independent and incremental prognostic value of left ventricular ejection fraction determined by stress gated rubidium 82 PET imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 745-53.
  32. Marwick TH, Shan K, Patel S, Go RT, Lauer MS. Incremental value of rubidium-82 positron emission tomography for prognostic assessment of known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 865-70.
  33. Muzik O, Beanlands RS, Hutchins GD, Mangner TJ, Nguyen N, Schwaiger M. Validation of nitrogen-13-ammonia tracer kinetic model for quantification of myocardial blood flow using PET. *J Nucl Med* 1993; 34: 83-91.
  34. El Fakhri G, Sitek A, Guerin B, Kijewski MF, Di Carli MF, Moore SC. Quantitative dynamic cardiac <sup>82</sup>Rb PET using generalized factor and compartment analyses. *J Nucl Med* 2005; 46: 1264-71.
  35. Pitkanen OP, Raitakari OT, Niinikoski H, Nuutila P, Iida H, Voipio-Pulkki LM, et al. Coronary flow reserve is impaired in young men with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1705-11.
  36. Campisi R, Czernin J, Schoder H, Sayre JW, Marengo FD, Phelps ME, et al. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity. *Circulation* 1998; 98: 119-25.
  37. Kaufmann PA, Gneccchi-Ruscione T, di Terlizzi M, Schafers KP, Luscher TF, Camici PG. Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation* 2000; 102: 1233-8.
  38. Tsukamoto T, Morita K, Naya M, Katoh C, Inubushi M, Kuge Y, et al. Myocardial flow reserve is influenced by both coronary artery stenosis severity and coronary risk factors in patients with suspected coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1150-6.
  39. Kjaer A, Meyer C, Nielsen FS, Parving HH, Hesse B. Dipyridamole, cold pressor test, and demonstration of endothelial dysfunction: a PET study of myocardial perfusion in diabetes. *J Nucl Med* 2003; 44: 19-23.
  40. Schindler TH, Nitzsche EU, Olschewski M, Magosaki N, Mix M, Prior JO, et al. Chronic inflammation and impaired coronary vasoreactivity in patients with coronary risk factors. *Circulation* 2004; 110: 1069-75.
  41. Di Carli MF, Afonso L, Campisi R, Ramappa P, Bianco-Batlles D, Grumberger G, et al. Coronary vascular dysfunction in premenopausal women with diabetes mellitus. *Am Heart J* 2002; 144: 711-8.
  42. Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Landa ME, Kazmers A, Groehn H, Muzik O, et al. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999; 100: 813-9.
  43. Momose M, Abletshausen C, Neverve J, Nekolla SG, Schnell O, Standl E, et al. Dysregulation of coronary microvascular reactivity in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1675-9.
  44. Bengel FM, Abletshausen C, Neverve J, Schnell O, Nekolla SG, Standl E, et al. Effects of nateglinide on myocardial microvascular reactivity in type 2 diabetes mellitus—a randomized study using positron emission tomography. *Diabet Med* 2005; 22: 158-63.
  45. Lautamaki R, Airaksinen KE, Seppanen M,

- Toikka J, Härkönen R, Luotolahti M, et al. Insulin improves myocardial blood flow in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* 2006; 55: 511-6.
46. Higuchi T, Abletshauer C, Nekolla SG, Schwaiger M, Bengel FM. Effect of the angiotensin receptor blocker valsartan on coronary microvascular flow reserve in moderately hypertensive patients with stable coronary artery disease. *Microcirculation* 2007; 14: 805-12.
47. Yoshinaga K, Beanlands RS, deKemp RA, Lortie M, Morin J, Aung M, et al. Effect of exercise training on myocardial blood flow in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2006; 151: 1324-8.
48. Schindler TH, Nitzsche EU, Schelbert HR, Olschewski M, Sayre J, Mix M, et al. Positron emission tomography-measured abnormal responses of myocardial blood flow to sympathetic stimulation are associated with the risk of developing cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1505-12.
49. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambucetti G, Giorgetti A, Pratali L, et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 186-93.
50. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 1027-35.
51. Lautamaki R, George RT, Kitagawa K, Higuchi T, Merrill J, Voicu C, et al. Rubidium-82 PET-CT for quantitative assessment of myocardial blood flow: validation in a canine model of coronary artery stenosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 36: 576-86.
52. Sawada S, Muzik O, Beanlands RS, Wolfe E, Hutchins GD, Schwaiger M. Interobserver and interstudy variability of myocardial blood flow and flow-reserve measurements with nitrogen 13 ammonia-labeled positron emission tomography. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 413-22.
53. Manabe O, Yoshinaga K, Katoh C, Naya M, deKemp RA, Tamaki N. Repeatability of rest and hyperemic myocardial blood flow measurements with <sup>82</sup>Rb dynamic PET. *J Nucl Med* 2009; 50: 68-71.
54. Parkash R, deKemp RA, Ruddy TD, Kitsikis A, Hart R, Beauchesne L, et al. Potential utility of rubidium 82 PET quantification in patients with 3-vessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 440-9.
55. Muzik O, Duvernoy C, Beanlands RS, Sawada S, Dayanikli F, Wolfe ER Jr, et al. Assessment of diagnostic performance of quantitative flow measurements in normal subjects and patients with angiographically documented coronary artery disease by means of nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 534-40.
56. Demer LL, Gould KL, Goldstein RA, Kirkeeide RL. Noninvasive assessment of coronary collaterals in man by PET perfusion imaging. *J Nucl Med* 1990; 31: 259-70.
57. Yoshinaga K, Katoh C, Noriyasu K, Iwado Y, Furuyama H, Ito Y, et al. Reduction of coronary flow reserve in areas with and without ischemia on stress perfusion imaging in patients with coronary artery disease: a study using oxygen 15-labeled water PET. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 275-83.
58. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314: 884-8.
59. Di Carli MF. Advances in positron emission tomography. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 719-32.
60. Di Carli MF, Prcevski P, Singh TP, Janisse J, Ager J, Muzik O, et al. Myocardial blood flow, function, and metabolism in repetitive stunning. *J Nucl Med* 2000; 41: 1227-34.
61. Nowak B, Sinha AM, Schaefer WM, Koch KC, Kaiser HJ, Hanrath P, et al. Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1523-8.
62. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 375-410.
63. 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: II51-6.
64. Tarakji KG, Brunken R, McCarthy PM, Al-Chekakie MO, Abdel-Latif A, Pothier CE, et al. Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 113: 230-7.
65. Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, Brunken RC, Laks H, Phelps ME, 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.
66. Siebelink HM, Blanksma PK, Crijns HJ, Bax JJ, van Boven AJ, Kingma T, et al. No difference in cardiac event-free survival between positron emission tomography-guided and single-photon emission computed tomography-guided patient management: a prospective, randomized comparison of patients with suspicion of jeopardized myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 81-8.

67. 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, A6.
68. Hernández-Pampaloni M, Allada V, Fishbein MC, Schelbert HR. Myocardial perfusion and viability by positron emission tomography in infants and children with coronary abnormalities: correlation with echocardiography, coronary angiography, and histopathology. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 618-26.
69. Hauser M, Bengel FM, Kuhn A, Sauer U, Zylla S, Braun SL, et al. Myocardial blood flow and flow reserve after coronary reimplantation in patients after arterial switch and ross operation. *Circulation* 2001; 103: 1875-80.
70. Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S, Oyama N, Takei T, Tsukamoto E, et al. Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 933-41.
71. Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, Tsukamoto E, Sakaue S, Kamigaki M, et al. Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 1538-43.
72. Sasano T, Abraham MR, Chang KC, Ashikaga H, Mills KJ, Holt DP, et al. Abnormal sympathetic innervation of viable myocardium and the substrate of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2266-75.
73. Nahrendorf M, Zhang H, Hembrador S, Panizzi P, Sosnovik DE, Aikawa E, et al. Nanoparticle PET-CT imaging of macrophages in inflammatory atherosclerosis. *Circulation* 2008; 117: 379-87.
74. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105: 2708-11.
75. Dilsizian V, Eckelman WC, Loreda ML, Jagoda EM, Shirani J. Evidence for tissue angiotensin-converting enzyme in explanted hearts of ischemic cardiomyopathy using targeted radiotracer technique. *J Nucl Med* 2007; 48: 182-7.
76. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, Racette SB, Waggoner AD, Kisrieva-Ware Z, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation* 2004; 109: 2191-6.
77. Sundell J, Engblom E, Koistinen J, Ylitalo A, Naum A, Stolen KQ, et al. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics, and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1027-33.
78. Beanlands RS, Nahmias C, Gordon E, Coates G, deKemp R, Firnau G, et al. The effects of beta (1)-blockade on oxidative metabolism and the metabolic cost of ventricular work in patients with left ventricular dysfunction: a double-blind, placebo-controlled, positron-emission tomography study. *Circulation* 2000; 102: 2070-5.
79. Beeres SL, Bengel FM, Bartunek J, Atsma DE, Hill JM, Vanderheyden M, et al. Role of imaging in cardiac stem cell therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1137-48.
80. Wu JC, Bengel FM, Gambhir SS. Cardiovascular molecular imaging. *Radiology* 2007; 244: 337-55.