

## Utilidad clínica de la tomografía de emisión de positrones (PET) en la valoración de la viabilidad miocárdica

Isabel Coma-Canella y María José García Velloso\*

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y \*Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

*tomografía por emisión de positrones/ función cardíaca/ reperfusión miocárdica*

La tomografía de emisión de positrones es una técnica de imagen con radionúclidos que permite la valoración cuantitativa de la función regional del miocardio. Se utiliza en clínica fundamentalmente para valorar la viabilidad del miocardio disinérgico, mediante imágenes combinadas de flujo con amonio y de metabolismo con fluorodesoxiglucosa. El patrón de discordancia, con aumento del metabolismo de fluorodesoxiglucosa en regiones hipoperfundidas, indica viabilidad y el de concordancia (descenso de flujo y metabolismo en las mismas zonas) indica necrosis. También se puede valorar la viabilidad con estudios de cuantificación de agua o de fluorodesoxiglucosa por separado. Otros métodos prometedores se basan en el estudio del consumo de oxígeno con  $^{11}\text{C}$ -acetato y de la hipoxia con  $^{18}\text{F}$ -misonidazol.

### CLINICAL USEFULNESS OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE ASSESSMENT OF MYOCARDIAL VIABILITY

Positron emission tomography (PET) is a radionuclide imaging technique that allows quantitative assessment of regional myocardial function. It is mainly used in clinics to assess viability of dissynergic myocardium, by means of combined images of flow (with ammonia) and metabolism (with fluorodeoxyglucose). The mismatch pattern, with an increase in fluorodeoxyglucose metabolism in hypoperfused regions, is indicative of viability. The match pattern (a decrease in flow and metabolism in the same areas) is indicative of necrosis. Viability can also be assessed with water or fluorodeoxyglucose independently quantified. Other promising methods are based in the study of oxygen consumption with  $^{11}\text{C}$  acetate and the study of hypoxia with  $^{18}\text{F}$ - misonidazole.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 605-611)

### PRINCIPIOS FÍSICOS DE LA TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES

La tomografía de emisión de positrones (PET) es una técnica de imagen con radionúclidos que permite la valoración cuantitativa de la función tisular regional del miocardio. A diferencia de otras técnicas de medicina nuclear, la PET se basa en la emisión de positrones. Un átomo está formado por un núcleo, en el que se encuentran protones y neutrones, y una corteza donde los electrones están distribuidos en órbitas concretas. El átomo es estable si la relación entre neutrones y protones se mantiene dentro de unos límites.

Los demás núcleos son inestables, es decir, experimentan transformaciones espontáneas en el transcurso del tiempo para alcanzar una situación de mayor estabilidad. Se puede dar un desequilibrio o inestabilidad nuclear, por la presencia en el núcleo del átomo de «demasiados protones» para el número de neutrones presentes<sup>1</sup>. En este caso es posible una transformación nuclear o proceso radiactivo, cuya consecuencia es la emisión espontánea de positrones por parte del núcleo atómico, produciéndose una desintegración beta-positiva. La duración del movimiento del positrón es de fracciones de segundo, hasta que el positrón, casi en reposo, se aniquila colisionando con un electrón. En este proceso de aniquilación la masa del electrón y del positrón se convierte en energía, en forma de dos fotones de 511 KeV cada uno, los cuales se emiten simultáneamente y en sentidos opuestos, pudiendo salir del organismo y ser detectados en el exterior<sup>1</sup> (fig. 1). Por ejemplo, el  $^{15}\text{O}$ , al liberar un positrón, se convierte en  $^{15}\text{N}$  estable<sup>2</sup>:

Correspondencia: Dra. I. Coma Canella.  
Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.  
Clínica Universitaria de Navarra. Apdo. 4209. Pamplona.

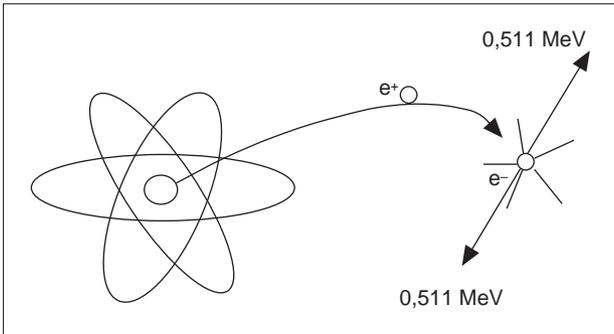


Fig. 1. Proceso de aniquilación al contactar un positrón ( $e^+$ ) con un electrón ( $e^-$ ). Modificada de Martí JM<sup>1</sup>.

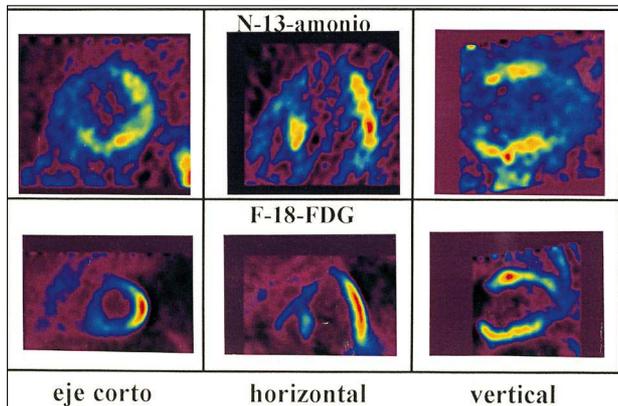
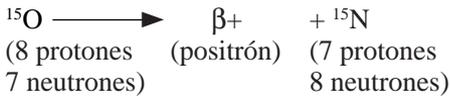


Fig. 2. Patrón de concordancia flujo-metabolismo en un paciente con necrosis anterior, septal y apical.



Para detectar este fenómeno, los detectores están colocados en lugares opuestos de la fuente y están conectados a un circuito de detección de coincidencia. Cuando un fenómeno es registrado en los dos detectores simultáneamente, se asume que ha tenido lugar la aniquilación de un positrón en la línea entre los dos detectores. El tomógrafo PET dispone, generalmente, de múltiples detectores en geometría circular. De esta forma se puede detectar la distribución del radiotrazador en el corazón. La atenuación de los fotones en el cuerpo se compensa mediante un factor de corrección que permite la valoración cuantitativa<sup>1</sup>.

Usando los trazadores adecuados, marcados con isótopos que emiten positrones, se pueden estudiar distintas funciones del miocardio. Hoy día se dispone de isótopos emisores de positrones de elementos que se encuentran fácilmente en moléculas de interés biológico como el carbono-11, el oxígeno-15 y el nitrógeno-13. Tales compuestos pueden ser marcados sin alteración de su estructura química ni de su actividad biológica. La corta vida media de los radionúclidos

usados en estudios con PET permite efectuar imágenes multiparamétricas en el mismo paciente durante la misma sesión y con una radiación reducida. Un requerimiento derivado de la vida media corta de estos isótopos es la necesidad de disponer de un ciclotrón cercano al PET para la producción de radionúclidos.

### APLICACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES EN ESTUDIOS DE VIABILIDAD

#### Estudios de perfusión y metabolismo: concordancia y discordancia

El PET resulta un instrumento excepcional para identificar el miocardio viable en pacientes con función ventricular izquierda deprimida. En la práctica clínica, la viabilidad se detecta fundamentalmente mediante dos estudios de imagen en la misma sesión: uno de perfusión y otro de metabolismo. El estudio de perfusión se puede hacer con distintos trazadores de flujo: rubidio-82, amonio marcado con nitrógeno-13, CO<sub>2</sub> marcado con oxígeno-15 o agua marcada con oxígeno-15. Todos ellos permiten la cuantificación absoluta de flujo miocárdico en ml/min/g. El amonio marcado con nitrógeno-13 produce imágenes de mejor calidad que el agua, y es el trazador elegido para estudios de imagen. A diferencia del agua, que mide únicamente el flujo del tejido perfundible, el amonio mide el flujo medio entre tejido perfundible viable y tejido fibrótico no viable<sup>3</sup>. Cuando se observa hipoperfusión en zonas de miocardio hibernado, se debe a que parte de las células son viables y parte son necróticas, por lo que el flujo medio está disminuido.

El estudio de metabolismo se suele realizar con 2-(<sup>18</sup>F)-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG), que es un marcador de utilización de glucosa exógena regional por el miocardio<sup>4</sup>. La FDG es transportada a través del capilar y del sarcolema en proporción a la tasa de captación de glucosa<sup>5</sup>. Entra en la célula por los transportadores de glucosa y es fosforilada a glucosa-6-fosfato por la hexocinasa. La presencia de flúor impide la isomerización a fructosa-6-fosfato, por lo que la FDG no participa en la oxidación. Si se detecta hipoperfusión y ausencia de metabolismo en la zona hipoperfundida, se considera que hay concordancia (fig. 2), que indica ausencia de viabilidad. En caso de que la zona hipoperfundida tenga un metabolismo de glucosa aumentado, se considera que hay discordancia (fig. 3), que indica viabilidad<sup>6</sup>.

#### Bases bioquímicas de la imagen metabólica y de perfusión

En condiciones normales, la célula miocárdica utiliza ácidos grasos como sustrato principal. En caso de hipoxia, la célula utiliza preferentemente glucosa.

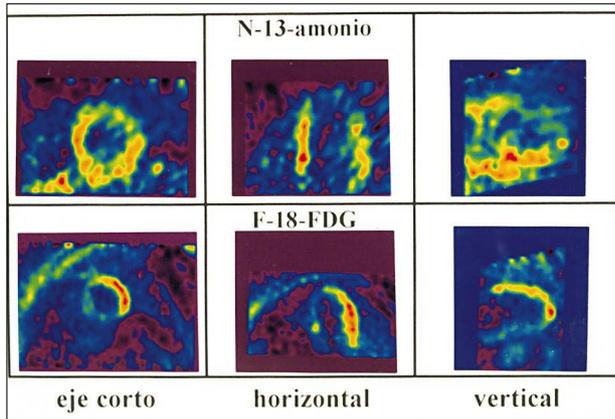


Fig. 3. Patrón de discordancia flujo-metabolismo en un paciente con necrosis anterior y zona acinética anteroapical.

Esto permite al miocito generar fosfatos de alta energía cuando hay menor disponibilidad de oxígeno<sup>7,8</sup>. Los niveles bajos de producción de energía pueden ser insuficientes para permitir el trabajo mecánico y suficientes para mantener la viabilidad celular. Para esto último se necesita que no haya cambios irreversibles de configuración en las proteínas, ni contractura isquémica de los miocitos, ni disrupción de las mitocondrias y que se mantenga la integridad del retículo sarcoplásmico, el sarcolema y la membrana mitocondrial. Todos estos procesos persisten únicamente si se mantiene un nivel crítico de flujo sanguíneo. Se necesita un flujo suficiente para llevar los sustratos del proceso metabólico al miocardio (en caso del PET, para llevar la FDG). El flujo también debe ser suficiente para retirar los metabolitos de la vía glucolítica, como son el lactato y el ion hidrógeno<sup>8,9</sup>. Cuando se acumulan estos productos metabólicos, ejercen un efecto inhibitorio sobre las enzimas glucolíticas, lo que conduce a la finalización de la glucólisis, depleción de fosfatos de alta energía, rotura de la membrana celular y muerte de la célula. De modo que el aumento de la utilización de glucosa con perfusión reducida ocurre en caso de isquemia leve, pero no puede persistir si la isquemia es grave.

### Efectos de la dieta en el metabolismo de la fluorodesoxiglucosa

En condiciones de baja disponibilidad de glucosa, el tejido normal utiliza principalmente ácidos grasos mientras que el isquémico utiliza principalmente glucosa como sustrato para la glucólisis. En condiciones de alta disponibilidad, el miocardio normal puede utilizar glucosa. La sobrecarga de glucosa permite a las porciones normales del corazón utilizar glucosa en mayor proporción que las mal perfundidas. Hoy día se aconseja obtener las imágenes de FDG bajo condiciones de sobrecarga de glucosa. De hecho, se recomienda efec-

tuar la pinza (*clamp*) euglucémica hiperinsulinémica<sup>10</sup> porque los métodos de cuantificación asumen que los niveles de glucosa son constantes durante la incorporación de FDG. De esta forma, la captación de glucosa no se ve influida por situaciones de diabetes o de resistencia a la insulina, tan frecuentes en pacientes con enfermedades coronarias<sup>11</sup>. La insulina no sólo estimula el metabolismo de la glucosa, sino que también reduce la lipólisis del tejido adiposo, por lo que llegan menos ácidos grasos a los tejidos y más glucosa.

### Resultados de la revascularización

Existen numerosos trabajos que demuestran la utilidad de la exploración flujo-metabolismo y la predicción de mejoría de la contractilidad posrevascularización en pacientes con discordancia<sup>12</sup>. El pronóstico empeora mucho si estos pacientes son tratados médicamente<sup>13</sup>. Según algunos estudios<sup>7,14-17</sup>, el patrón de discordancia tiene un valor predictivo positivo del 82% y un valor predictivo negativo del 83% para indicar mejoría de la función ventricular izquierda regional después de la revascularización. En algunos estudios mejora también la fracción de eyección global<sup>14</sup>. Sin embargo, no hay mejoría cuando el patrón es de concordancia. La extensión de la discordancia flujo-FDG se relaciona con la magnitud de recuperación de la función ventricular izquierda y puede predecir la fracción de eyección medida varios meses después de la revascularización<sup>18</sup>. La mejoría en la función ventricular izquierda se asocia a una mejoría significativa de los síntomas de insuficiencia cardíaca<sup>19</sup>. Estos datos indican que el hallazgo de un patrón de discordancia en pacientes con disfunción ventricular izquierda identifica a un grupo con alto riesgo de muerte si reciben tratamiento médico, y que presentarían mejoría sustancial del pronóstico con revascularización.

Aunque las dos exploraciones conjuntas (flujo y metabolismo) resultan de indudable utilidad para predecir recuperación contráctil, posiblemente el estudio del metabolismo con FDG sea suficiente y más adecuado que el flujo medido de forma aislada<sup>20,21</sup>. En pacientes con alteraciones de la contractilidad y preservación de la captación de glucosa, el 85% de los segmentos hipocontráctiles mejoran poscirugía. Los segmentos con disminución de la captación de glucosa continúan con defectos de contractilidad poscirugía en el 92% de los casos, de modo que esto último indica isquemia muy severa o irreversible<sup>20</sup>. La FDG, según algunos autores<sup>22</sup>, proporciona un elevado valor predictivo positivo para mejoría de la contractilidad posrevascularización. Cuando se llevan a cabo estudios semicuantitativos, se consideran viables los segmentos cuya captación de FDG es  $\geq$  del 50% de la máxima captación de un segmento con función ventricular izquierda normal<sup>23</sup>. Por otra parte, la hipoperfusión severa con amonio también resulta útil para diagnosticar

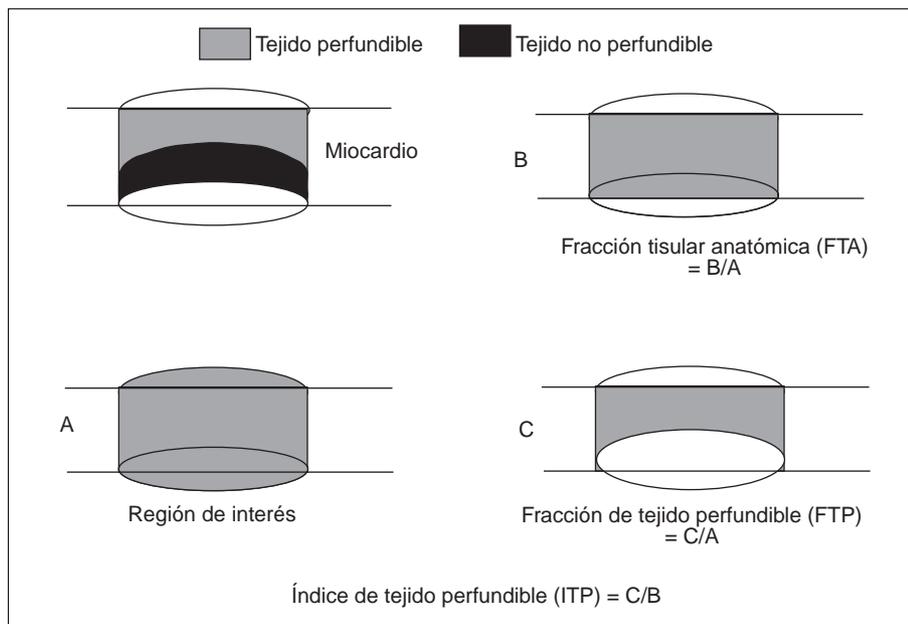


Fig. 4. Esquema modificado tomado de De Silva R et al<sup>35</sup>.

falta de viabilidad y, por tanto, predecir ausencia de mejoría.

### Comparación de la tomografía de emisión de positrones con las imágenes de talio

Diversos estudios han comunicado que los resultados de la imagen metabólica del PET son superiores a los de la gammagrafía de talio de ejercicio-redistribución<sup>24-26</sup>. Entre un 38% y un 47% de defectos irreversibles con talio son metabólicamente activos en las imágenes correspondientes del PET. Aunque la imagen de redistribución tardía a las 24-72 h mejora la detección de miocardio viable<sup>27</sup>, los defectos persistentes en imágenes de redistribución tardía continúan supraestimando la presencia y gravedad de la fibrosis miocárdica. Según algunos estudios<sup>28</sup>, el 37% de estos defectos mejoran posrevascularización y el 51% son metabólicamente activos en la imagen de captación de FDG con PET<sup>29</sup>. Con la técnica de reinyección, la concordancia entre talio y PET es muy superior a la encontrada en imágenes tardías. Actualmente se pueden hacer estudios de FDG con SPECT, usando una cámara con dos detectores. Algunos autores<sup>30</sup> lo consideran tan adecuado como los estudios de imagen de FDG con PET para viabilidad.

### Estudios de cuantificación de flujo con <sup>15</sup>O-agua

La cantidad de miocardio perfundible puede ser cuantificada con PET mediante el uso de agua marcada con <sup>15</sup>O. El método se basa en la combinación de dos medidas: la fracción de tejido anatómico extravascular (FTA) y la fracción de tejido perfundible con <sup>15</sup>O-agua (FTP), con lo que se calcula el índice de teji-

do perfundible (ITP) (fig. 4). La medida de la FTP es capaz de distinguir entre tejido histológicamente viable y no viable de forma cuantitativa. El ITP representa la proporción del tejido total dentro de una región de interés que es perfundible por agua. Estudios en voluntarios sanos demuestran que los valores regionales del ITP en el miocardio normal se aproximan a la unidad<sup>31,32</sup>. Se ha comprobado que el flujo medido con agua es normal o está mínimamente reducido en el miocardio dependiente de una arteria coronaria estenótica, al menos hasta una estenosis del 95%<sup>33</sup>. Lo que se altera es la reserva coronaria<sup>34</sup>, pero no el flujo en reposo. En pacientes con infarto de miocardio, el ITP está reducido en las regiones asinérgicas, debido fundamentalmente a una disminución del valor de la FTP. Por tanto, el ITP representa la cantidad relativa de tejido histológicamente viable en la región disfuncionante y puede ser un marcador pronóstico en pacientes con enfermedad coronaria. De hecho, se ha demostrado el valor de ITP para predecir la recuperación del miocardio contráctil en pacientes que recibieron fibrinólisis por infarto agudo de miocardio<sup>32</sup> y en pacientes con enfermedad coronaria crónica sometidos a revascularización<sup>35</sup>. El valor medio de ITP en las regiones que se recuperaron fue de  $0,88 \pm 0,10$  g, no significativamente diferente de los valores en regiones normocontráctiles irrigadas por coronarias normales. El ITP en regiones que no se recuperaron fue de  $0,53 \pm 0,12$  g, significativamente inferior que en regiones que se recuperaron y que en regiones control<sup>3</sup>. El punto de corte entre regiones recuperables y no recuperables fue de 0,7. Sin embargo, hay cierta superposición de valores entre estas dos regiones, lo que demuestra que la medida del flujo coronario no distingue suficientemente bien el tejido viable del no viable. La motilidad

regional de zonas asinérgicas mejora únicamente cuando el ITP es igual o mayor de 0,7<sup>31,32</sup>. Esto significa que en una determinada región de interés correspondiente al segmento asinérgico, el 70% del tejido debe ser capaz de cambiar agua rápidamente para que su función contráctil pueda mejorar.

La capacidad del ITP para predecir mejoría posrevascularización ha sido comparada con la imagen metabólica de FDG<sup>36,37</sup>, y se ha apreciado un buen grado de concordancia entre ambas técnicas: las regiones con cociente metabolismo/flujo superiores a 1,2 se consideraron reversibles y con cociente inferior a 1,2, irreversibles. El primer grupo tuvo un ITP de 0,75 ± 0,14 g (agua perfundible)/g (tejido anatómico extravascular total), y el segundo de 0,53 ± 0,12 g. Faltan estudios que demuestren la validez de una cifra aislada de ITP para predecir mejoría de la contractilidad. Si este índice es fiable, resulta mucho más rápido y económico que el FDG, y la radiación que recibe el paciente es mucho menor. Una limitación del ITP es que no proporciona imágenes de los parámetros que mide.

### **Cuantificación de la captación de fluorodesoxiglucosa**

Existe un método semicuantitativo que consiste en normalizar la captación de FDG tras sobrecarga de glucosa respecto a los segmentos con máxima captación en zonas de perfusión normal. La captación se mide en cuentas por píxel por minuto<sup>21</sup>. El método de cuantificación absoluta consiste en usar imágenes seriadas de captación de FDG con un análisis gráfico Patlak. La tasa de captación de FDG por el miocardio normal se ha calculado en 56 ± 18 μmol/100 g/min, con bastante variación interindividual<sup>38</sup>. Cuando se calcula de una forma estándar con la pinza hiperinsulinémica, se pueden obtener valores absolutos que discriminen entre miocardio viable y no viable<sup>10,11</sup>. Todavía no existen cifras universalmente aceptadas y de momento cada equipo debe calcular el punto de corte según su propia experiencia y los métodos de corrección que utilice.

### **Estudios de consumo de oxígeno con <sup>11</sup>C-acetato**

Se sabe que la isquemia refleja un desbalance entre aporte (flujo coronario) y demanda (consumo de oxígeno o MVO<sub>2</sub>) de oxígeno. Además, la magnitud del desbalance determina si un episodio isquémico es reversible o irreversible. Hoy día es posible cuantificar el consumo de oxígeno con PET y <sup>11</sup>C-acetato, aunque se trata de un método más complejo y con mayor dificultad que la FDG. En el miocardio aturdido se encuentran niveles normales o casi normales de MVO<sub>2</sub> y se aprecia reserva oxidativa y funcional<sup>39</sup> a pesar de ausencia de trabajo mecánico<sup>40</sup>, lo que se debe posi-

blemente a un acoplamiento anormal entre excitación y contracción. El miocardio disfuncionante reversible tiene niveles significativamente superiores de MVO<sub>2</sub> que el irreversible. Según los datos disponibles, el <sup>11</sup>C-acetato puede predecir una mejoría de la función mecánica posrevascularización con mayor precisión que la FDG y que la cuantificación del flujo relativo<sup>15</sup>.

Se ha comprobado que los segmentos con disfunción mecánica presentan cambios ultraestructurales importantes indicativos de isquemia intermitente<sup>41</sup>. La mitad de los segmentos disfuncionantes reversibles tienen niveles normales de flujo y MVO<sub>2</sub> que indican aturdimiento miocárdico. El resto de los segmentos tienen niveles reducidos de flujo y MVO<sub>2</sub> y aumento de metabolismo de la glucosa, lo que según algunos autores sugiere isquemia y/o hibernación<sup>42</sup>. En pacientes con enfermedad coronaria crónica, el nivel de metabolismo oxidativo del miocardio disfuncionante viable es comparable al del miocardio normal. Sin embargo, el nivel de metabolismo oxidativo del miocardio no viable es significativamente más bajo que el del miocardio normal o disfuncionante pero viable<sup>15</sup>. Medidas de MVO<sub>2</sub> regional junto con medidas de flujo sanguíneo sugieren que la disfunción ventricular izquierda en pacientes con enfermedad coronaria crónica se debe con frecuencia a aturdimiento intermitente.

### **Imagen del miocardio hipóxico**

La tensión celular de oxígeno refleja el balance entre aporte y utilización de O<sub>2</sub>, que puede ser conocido mediante la pO<sub>2</sub> tisular. Se sabe que el fármaco misonidazol es selectivamente atrapado por células viables con pO<sub>2</sub> reducido<sup>43</sup>. Si este fármaco se marca con flúor-18, puede obtenerse su imagen en la PET. El FMI-SO (flúor-misonidazol) se distribuye en el miocardio normal en proporción al flujo regional, con una relación tejido/sangre igual a 1. Sin embargo, se acumula en tejido hipóxico en proporción inversa al flujo, y es más sensible que la FDG para marcar hipoxia. Este trazador está siendo estudiado y resulta muy prometedor en el estudio del miocardio isquémico<sup>44</sup>.

### **Consideraciones clínicas**

Como en cualquier otro paciente con enfermedad coronaria, la decisión de revascularizar debe basarse en los datos clínicos, evidencia de isquemia inducible, función ventricular izquierda y anatomía coronaria, y no sólo en la presencia de viabilidad. Sin embargo, el hallazgo de que una región extensa del miocardio ventricular izquierdo es viable en lugar de necrótico es una gran ayuda en la decisión a tomar, y para los pacientes con disfunción ventricular izquierda esta información puede ser crucial. Por el contrario, el hallazgo de ausencia de viabilidad hace innecesaria la exploración angiográfica de las arterias coronarias. Aunque la

instalación de la PET es mucho más cara que la de una sala de hemodinámica, un estudio con PET resulta más económico que un estudio angiográfico, de modo que es más rentable estudiar en primer lugar la viabilidad y realizar coronariografías después de haber demostrado que el paciente puede mejorar con revascularización.

## BIBLIOGRAFÍA

- Martí JM. Tomógrafo de emisores de positrones. En: Richter JA, Martí JM, editores. PET. Tomografía molecular. Fundamentos y aplicaciones. Madrid: Ediciones Eseeve, 1993; 17-40.
- De Silva R, Camici PG. Role of positron emission tomography in the investigation of human coronary circulatory function. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1.595-1.612.
- Marinho NVS, Keogh BE, Costa DC, Lammerstma AA, Eil PJ, Camici PG. Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction. New insights from the measurement of absolute myocardial blood flow and glucose utilization. *Circulation* 1996; 93: 737-744.
- Ratlib O, Phelps ME, Huang S, Henze E, Selin CE, Schelbert HR. Positron tomography with deoxyglucose for estimating local myocardial glucose metabolism. *J Nucl Med* 1982; 23: 577-586.
- Gallagher BM, Ansari A, Atkins H. Radiopharmaceuticals. XXVII: 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo: tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med* 1977; 18: 990-996.
- Marshall RC, Tillisch JH, Phelps ME, Huang SC, Carson R, Henze E et al. Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography, 18F-labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. *Circulation* 1981; 64: 766-778.
- 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: 860-865.
- Opie LH. Effects of regional ischemia on metabolism of glucose and fatty acids: relative rates of aerobic and anaerobic energy production during myocardial infarction and comparison with effects of anoxia. *Circ Res* 1976; 38 (Supl 1): 52-74.
- Camici P, Ferrannini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32: 217-238.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 273: E214-E223.
- Ohtake T, Yokoyama I, Watanabe T, Momose T, Serezawa T, Nishikawa J et al. Myocardial glucose metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus patients evaluated by FDG-PET. *J Nucl Med* 1995; 36: 456-463.
- DiCarli 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: 3.436-3.444.
- Yoshida K, Gould KL. 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: 984-997.
- Tillisch JH, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkorn M, Phelps M et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314: 884-888.
- Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran KS, Pérez JE, Moerlein SM, Sobel BE et al. Functional recovery after revascularization for chronic coronary artery disease is dependent on maintenance of oxidative metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 569-577.
- 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-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 874-881.
- Carrel T, Jenni R, Haubold-Reuter S, Von Schulthess G, Pasic M, Turina M. Improvement in severely reduced left ventricular function after surgical revascularization in patients with preoperative myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6: 874-881.
- Neinaber CA, Brunken RC, Sherman CT, Yeatman LA, Gambhir SS, Krivokapitch J et al. Metabolic and functional recovery of ischemic human myocardium after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 966-978.
- DiCarli M, Khanna S, Davidson M, Harris G, Brunken R, Czernin J et al. The value of PET for predicting improvement in heart failure symptoms in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21 (Supl): 129A.
- Camici P, Ferrannini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32: 217-238.
- Dnuuti MJ, Saraste M, Nuutila P, Harkonen R, Wegelius U, Haapanen A et al. Myocardial viability: fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in prediction of wall motion recovery after revascularization. *Am Heart J* 1994; 127: 785-796.
- Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E, Magata Y, Yonekura Y, Nohara R et al. Prediction of reversible ischemia after revascularization. Perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation* 1995; 91: 1.697-1.705.
- Baer FM, Voth E, Schneider CA, Theissen P, Schicha H, Sechtem U. 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: 1.006-1.015.
- Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Senda M, Saji H, Hashimoto T et al. Relation of left ventricular perfusion and wall motion with metabolic activity in persistent defects on thallium-201 tomography in healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62: 202-208.
- Brunken RC, Kottou S, Nienaber CA, Schwaiger M, Ratib OM, Phelps ME et al. PET detection of viable tissue in myocardial segments with persistent defects at TI-201 SPECT. *Radiology* 1989; 65: 65-73.
- Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Mukai T, Magata Y, Hashimoto T et al. SPECT thallium-201 tomography and positron tomography using N-13 ammonia and F-18 fluorodeoxyglucose in coronary artery disease. *Am J Cardiac Imaging* 1989; 3: 3-9.
- Kiat H, Berman DS, Maddahi J, Yang LD, Van Train K, Rozanski A et al. Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: an accurate marker of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1.456-1.463.
- Gutman J, Berman DS, Freeman M, Rozanski A, Maddahi J, Waxman A et al. Time to completed redistribution of thallium-201 in exercise myocardial scintigraphy: relationship to the degree of coronary artery stenosis. *Am Heart J* 1983; 106: 989-995.

29. Brunken RC, Mody FV, Hawkins RA, Neinaber C, Phelps ME, Schelbert HR. Positron emission tomography detects metabolic activity in myocardium with persistent 24-hour single photon emission computed tomography 201-Tl defects. *Circulation* 1992; 86: 1.357-1.369.
30. Burt RW, Perkins OW, Oppenheim-BE, Schauwecker DS, Stein L, Wellman HN et al. Direct comparison of fluorine-18-FDG SPECT, fluorine-18-FDG PET and rest thallium-201 SPECT for detection of myocardial viability. *J Nucl Med* 1995; 36: 176-179.
31. Iida H, Rhodes CG, De Silva R, Yamamoto Y, Jones T, Araujo LI. Myocardial tissue fraction. Correction for partial volume effects and measure of tissue viability. *J Nucl Med* 1991; 32: 2.169-2.175.
32. Yamamoto Y, De Silva R, Rhodes CG, Araujo LI, Iida H, Recharvia E et al. A new strategy for the assessment of viable myocardium and regional myocardial blood flow using 15O-water and dynamic positron emission tomography. *Circulation* 1992; 86: 167-178.
33. Camici PG, Gropler RJ, Jones T, L'Abbate A, Maseri A, Melin JA et al. The impact of myocardial blood flow quantitation with PET on the understanding of cardiac diseases. *Eur Heart J* 1996; 17: 25-34.
34. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Myocardial blood flow as a function of coronary stenosis severity in man. *N Engl J Med* 1994; 330: 1.782-1.788.
35. De Silva R, Yamamoto Y, Rhodes GC, Iida H, Nihoyannopoulos P, Davies G et al. Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. *Circulation* 1992; 86: 1.738-1.742.
36. Tillisch J, Brunken R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, Schelbert HR. Reversal of cardiac wall motion abnormalities predicted by using positron emission tomography. *N Engl J Med* 1985; 314: 884-888.
37. Schwaiger M, Brunken R, Grover-McKay M, Krivokapich J, Child J, Tillisch J et al. Regional myocardial metabolism in patients with acute myocardial infarction assessed by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 800-808.
38. Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen U, Teras M, Saraste M, Harkonen R et al. The value of quantitative analysis of glucose utilization in detection of myocardial viability by PET. *J Nucl Med* 1993; 34: 2.068-2.075.
39. Stahl LD, Aversano TR, Becker LC. Selective enhancement of function of stunned myocardium by increased flow. *Circulation* 1986; 74: 843-851.
40. Gropler RJ. 11C-acetate in the study of ischemic heart disease. En: Schwaiger M, editor. *Cardiac Positron Emission Tomography*. Boston: Kluwer Academic Publ., 1996; 227-240.
41. Vanoverschelde JL, Wijns W, Depré C, Essamri B, Heyndrickx GR, Borgers M et al. Mechanisms of chronic regional posts ischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993; 87: 1.513-1.523.
42. Conversano A, Herrero P, Geltman EM, Pérez JE, Bergmann SR, Gropler RJ. Differentiation of stunned from hibernating myocardium by positron emission tomography. *Circulation* 1992; 86 (Supl 1): 427.
43. Chapman JD, Franco AJ, Sharplin J. A marker for hypoxic cells in tumours with potential clinical applicability. *Br J Cancer* 1981; 43: 546-550.
44. Martin GV, Grierson JR, Caldwell JH. Imaging hypoxic myocardium. En: Schwaiger M, editor. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1996; 279-293.