

**VALORACIÓN DE LA VIABILIDAD MIOCÁRDICA
MEDIANTE SPET MIOCÁRDICO DE PERFUSIÓN CON
^{99m}TECNECIO-METOXI-ISOBUTIL-ISONITRILLO**

JOSÉ MANUEL GONZÁLEZ GONZÁLEZ

**SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR
SERVICIO DE CARDIOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral es el resultado de un estudio multicéntrico en el que han participado once hospitales españoles, lo que ha permitido contar con un número importante de pacientes. Por tanto, el primer agradecimiento es para todas las personas que han colaborado desde diferentes puntos del país, ya que sin ellas este trabajo no se hubiera podido realizar.

El otro factor clave en la realización de este estudio han sido todos los pacientes que aceptaron participar en las distintas fases de su desarrollo, ya que en definitiva, son ellos los verdaderos protagonistas. Si los resultados obtenidos en este trabajo pueden ayudar posteriormente en el manejo clínico de otras personas, es gracias a la colaboración desinteresada de todos los pacientes que constituyen el grupo de estudio. Por ello les expreso mi agradecimiento a todos y cada uno de ellos.

La dirección de este trabajo ha sido realizada por los Doctores Jaume Candell Riera y Joan Castell Conesa, que sin duda, constituyen el tándem más destacado de la Cardiología Nuclear en nuestro país e incluso fuera de nuestras fronteras.

Gracias a la capacidad profesional y científica del Dr. Jaume Candell Riera se han diseñado las estrategias fundamentales de este estudio. Su capacidad de análisis y el sentido práctico que le caracterizan, han hecho posible que se analicen aspectos novedosos dentro del campo de la viabilidad miocárdica. Quisiera expresarle mi gratitud por haber contado conmigo en la elaboración de éste y de otros trabajos realizados en los últimos años en el H.G.U. Vall d'Hebron, que han contribuido de forma decisiva al desarrollo de la Cardiología Nuclear. Le agradezco su apoyo constante y todos los conocimientos que me ha aportado, tanto en los aspectos científicos como en lo personal y humano.

En cuanto al Dr. Joan Castell Conesa creo que todo lo que pueda decir no sería suficiente para expresar su calidad como profesional y como persona. De todas formas, creo que la mayoría de las personas que lean esta tesis tienen el honor de conocerlo y saben a lo que me refiero. Permitirme que le dé las gracias de todo corazón, no sólo por haber colaborado de una forma tan estrecha e incondicional en la elaboración de este trabajo, sino por haber despertado en mí el interés por la Medicina Nuclear durante los años de residencia. Personas como él hacen que el mundo sea mejor.

Merece un reconocimiento especial el Dr. Santiago Agudé Bruix por su excelente trabajo en la aplicación de la informática a las técnicas de Cardiología Nuclear. Su ayuda ha sido fundamental en el desarrollo de este estudio, y además quisiera dejar constancia de que él es el creador de los mapas polares cuantificados que han sido utilizados.

El análisis y procesamiento estadístico de los datos ha sido efectuado por el Dr. José Roselló Urgell, lo que ha requerido por su parte una implicación directa en el tema. Gracias a ello ha sido posible efectuar los diferentes análisis estadísticos realizados en esta tesis.

Al Dr. Manuel Fraile López-Amor le agradezco su colaboración en las fases iniciales de este proyecto y todo lo que de él he aprendido. Siempre lo consideraré uno de mis maestros.

Quisiera expresar un agradecimiento muy especial a las doctoras Amparo García-Burillo y Montserrat Ysamat Marfá por su participación directa en el desarrollo de este trabajo, ya que, de manera incondicional me han ayudado en todos los aspectos de su elaboración. Creo que es un buen momento para expresarles la gran satisfacción que supuso para mí el tenerlas como amigas y compañeras de fatigas cotidianas durante los años de residencia. Sin duda, el haber contado con su amistad, ha influido de forma decisiva en los excelentes recuerdos que guardo de esa época.

Agradezco a los doctores F.M. Domènech Torné y Domingo Ortega Alcalde la confianza que siempre han depositado en mí y el apoyo que me han prestado durante todos estos años.

Quiero destacar a todos los facultativos que forman parte en la actualidad o que han estado vinculados durante los últimos años al Servicio de Medicina Nuclear. Especialmente agradezco su compañerismo y amistad a la Dra. Gloria Encabo Duró y al Dr. Francisco Porta Biosca.

Creo necesario resaltar la colaboración que siempre he encontrado en los Servicios de Cardiología y Cirugía Cardíaca, en especial la del Dr. Fernando Hornero Sos, que participó de forma decisiva en la selección del grupo de pacientes estudiados en el H.G.U. Vall d'Hebron.

A todo el personal de enfermería y administrativo les doy las gracias por el gran apoyo y disponibilidad que siempre me han mostrado. Considero fundamental su participación en el desarrollo de este proyecto y todo lo que me han aportado en el ámbito personal.

Finalmente, agradezco el cariño, la paciencia y el estímulo constante de todas las personas a las que quiero y con las que he compartido mi vida durante el periodo de realización de esta tesis, mi familia y mis amigos y compañeros.

1. INTRODUCCION.

La valoración del miocardio viable ha adquirido relevancia en los últimos años debido a la constatación experimental y clínica de que el tejido miocárdico puede reducir o anular su función contráctil y mantener preservada la actividad metabólica celular (1,2). Ello ha creado la necesidad de diferenciar con precisión las áreas del ventrículo izquierdo que han sufrido una necrosis irreversible de aquellas que son potencialmente recuperables desde el punto de vista funcional (1-4).

Esta recuperación funcional puede ocurrir espontáneamente cuando se produce tras un episodio de isquemia transitoria, respondiendo a la situación conocida como aturdimiento (3,4). Desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico tiene mayor interés la situación sostenida de severa depresión contráctil y preservación de la viabilidad que constituye el denominado fenómeno de hibernación miocárdica y que sólo se resuelve cuando se restaura el flujo coronario. La detección de los segmentos con miocardio viable puede ser importante ante la decisión de revascularizar a un paciente y en la identificación de las regiones susceptibles de mejoría funcional post-revascularización (5).

Existen diversos métodos isotópicos para la detección de miocardio viable. El más aceptado como predictor de la recuperación post-resvascularización es el estudio del flujo y metabolismo miocárdico con radionúclidos emisores de positrones (PET: Positron Emission Tomography)(6-15). Los radiotrazadores que se utilizan en el PET poseen especificidad para estudiar el metabolismo normal y las alteraciones que éste puede sufrir y, por ello, constituyen la base para la comprensión de los mecanismos que provocan las alteraciones bioquímicas de las células miocárdicas. La evidencia de captación miocárdica de sustratos específicos de la vía aerobia y anaerobia celular (ácidos grasos marcados con 11-Carbono y 18-Fluor-desoxiglucosa) son indicativos de la existencia de miocitos vivos. Así pues, las regiones que aparecen muy hipoperfundidas en los estudios con trazadores de perfusión (¹³N-amonio o rubidio-82) pueden presentar captación de 18-Fluor-desoxiglucosa (¹⁸F-FDG)(6-

8,11,16,17), y este patrón de discordancia o "mismatch" flujo-metabolismo indica la existencia de miocardio viable, que obtiene la energía a través de la vía de la glucólisis (18-21).

Si bien la PET se considera el método de referencia ("gold standar") en el diagnóstico de miocardio viable, debe tenerse en cuenta que se trata de una técnica costosa, lo que reduce su utilización asistencial, aún en aquellos países en los que está disponible.

Por otro lado, diversos estudios clínicos han constatado unos resultados comparables a la PET en la predicción de recuperación post-revascularización con los trazadores emisores de fotón único (SPET: Single Photon Emission Tomography) habitualmente usados en los estudios de perfusión miocárdica: Talio-201 (^{201}Tl) o isonitrilos marcados con Tecnecio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) (22-29). Sin embargo, las series de pacientes estudiadas son relativamente cortas y con resultados en algunos aspectos contradictorios, probablemente debido a la variabilidad de los criterios de selección de las poblaciones analizadas y a las diferencias metodológicas (30).

Actualmente los radiotrazadores disponibles para los estudios de tomogammagrafía cardíaca sólo ofrecen información de la existencia de células miocárdicas vivas, con integridad de la membrana celular, y su captación está estrechamente vinculada al flujo miocárdico regional. No obstante, hoy en día sabemos que ni la PET ni los estudios de perfusión con SPET son 100% sensibles ni específicos para predecir si la revascularización de un determinado territorio arterial coronario producirá una mejoría significativa de su contractilidad y de la función sistólica global del ventrículo izquierdo, objetivo directamente relacionado con la supervivencia y disminución de la morbilidad de los pacientes con cardiopatía isquémica (30,31).

Disponemos, pues, de radiofármacos (^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina) con especificidad "celular" pero que no reflejan la situación metabólica de estas células: hipoxia, betaoxidación de los ácidos grasos, consumo de oxígeno y glucosa, etc.

Hasta hace poco, el ^{201}Tl es el radionúclido más ampliamente

utilizado en la valoración de la viabilidad miocárdica, ya que presenta una características farmacocinéticas idóneas para ello (fenómeno de redistribución)(32). El protocolo convencional esfuerzo-redistribución a las 3-4 horas no identificaba una importante proporción de segmentos viables (según algunos autores hasta el 50% de los segmentos), por lo que se valoraron nuevos protocolos de exploración. El protocolo de redistribución tardía (18-24 horas)(29,33-35) presentaba el inconveniente de la mala calidad de las imágenes obtenidas a las 24 horas, especialmente cuando se emplea la metodología SPET. Desde la introducción de las técnicas de reinyección (22,36-38), los resultados obtenidos están más cercanos a la PET en la detección de miocardio viable (23,38). Las limitaciones del ^{201}Tl se deben fundamentalmente a sus características radiofísicas, que conllevan una infraestimación de la masa miocárdica en las regiones que presentan una mayor atenuación fisiológica (39).

A finales de los ochenta aparecieron los compuestos de perfusión miocárdica marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ llamados isonitrilos (40-43) y a principios de los noventa se introdujo la tetrofosmina (44,45). Del grupo de los isonitrilos, el metoxi-isobutilisonitrilo (MIBI)(46-50) es el que presenta una mayor extracción cardíaca y una farmacocinética adecuada. La ventaja inicial de estos compuestos es que están marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que es el radionúclido que presenta las mejores características radiofísicas para la detección en gammacámara y por tanto permite una mejor calidad de imagen y menor interferencia de las atenuaciones fisiológicas por el mayor flujo fotónico. El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ha demostrado su eficacia en el diagnóstico y en la valoración de la extensión de la cardiopatía isquémica, en diversos estudios superior al ^{201}Tl (46,50,51).

Sin embargo, existen notables discordancias en la literatura respecto al rendimiento del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, y en general de todos los trazadores tecneciados, que no presentan fenómeno de redistribución, en cuanto a la valoración de la viabilidad miocárdica. Las series en las que se comparan los resultados obtenidos con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, con la ^{18}F -FDG o con el ^{201}Tl reinyección

o reposo redistribución suelen ser reducidas y, en general, reflejan una infraestimación de los segmentos viables por parte del ^{99m}Tc -MIBI. Sin embargo, en un metaanálisis realizado por Bax y col.(52), no se observaron diferencias en cuanto a la sensibilidad y especificidad de este trazador respecto al resto de radiofármacos, en la predicción de la recuperación contráctil de los segmentos disfuncionantes.

El objetivo de este trabajo fue analizar en nuestro medio el poder de predicción, en cuanto a la recuperación de la función contráctil valorada mediante ventriculografía isotópica, de la tomogammagrafía de perfusión miocárdica realizada con ^{99m}Tc -MIBI y con ^{201}Tl en pacientes con cardiopatía isquémica en fase crónica y severa disfunción regional de la contractilidad que son sometidos a revascularización coronaria.

2. FUNDAMENTOS.

2.1. Miocardio viable: Fisiopatología.

Las primeras observaciones sobre los efectos de la disminución del flujo sanguíneo sobre la contractilidad miocárdica fueron realizadas por Tennant y Wigers en 1935 en experimentos de oclusión coronaria (53). La relación entre la duración y severidad de la isquemia y sus consecuencias funcionales, bioquímicas y estructurales sólo ha podido ser establecida mucho más recientemente, cuando se ha dispuesto de medios tecnológicos sofisticados aplicables en el animal de laboratorio. En seguida quedó claro que la isquemia miocárdica causa rápidamente, en segundos, disfunción contráctil severa (54) y que la reinstauración del flujo coronario es capaz de revertir este efecto en una medida que depende claramente de la duración del período de isquemia; si ésta es lo suficientemente breve, la recuperación contráctil es total, pero pasado un cierto límite de tiempo la reperfusión no evita la necrosis de una parte del miocardio isquémico, progresivamente mayor a medida que la isquemia se prolonga (55-57). La recuperación contráctil es entonces incompleta o nula. La disfunción contráctil y la necrosis serían consecuencias del progresivo deterioro del estado energético celular producido por la detención del metabolismo aerobio.

Sin embargo, algunas observaciones no encajaban bien en este modelo. En primer lugar, el fallo contráctil causado por la oclusión coronaria se produce demasiado rápidamente, cuando la concentración de ATP, el principal reservorio energético celular, es todavía prácticamente normal (58). En segundo lugar, ya en 1975 Heyndrickx (59) observó que la recuperación funcional, después de una oclusión coronaria de 15 minutos, podía requerir hasta 12 horas. Posteriormente, se comprobó que este retraso en la recuperación se producía a pesar de una recuperación energética prácticamente inmediata (60). El término aturdimiento miocárdico fue acuñado por Braunwald y Kloner en 1982 para describir la disfunción contráctil prolongada transitoria post-isquémica con flujo coronario conservado y en ausencia de daño miocárdico irreversible (3).

En el modelo inicial de fisiopatología de la disfunción contráctil isquémica se aceptaba la existencia de una relación más o menos lineal entre la severidad de la isquemia y el grado de disfunción. La disfunción severa indicaría la presencia de alteraciones metabólicas muy importantes y, en particular, de una caída de la concentración citosólica de ATP incompatible con la supervivencia celular a largo plazo. Sin embargo, observaciones relativamente recientes demostraron que la disfunción contráctil crónica y severa de algunos pacientes con cardiopatía isquémica crónica puede desaparecer cuando se normaliza el flujo coronario mediante cirugía de revascularización. Rahimtoola, en 1985, introdujo el término de hibernación para describir este tipo de disfunción contráctil crónica reversible (61,62). Más recientemente se ha podido demostrar experimentalmente que el miocardio es capaz, en determinadas circunstancias, de disminuir el consumo de ATP, disminuyendo su contracción para adaptarlo al ritmo de su síntesis y mantener los niveles de energía dentro de la normalidad (63-65), cuando el flujo coronario está reducido.

El aturdimiento y la hibernación miocárdica constituyen dos situaciones de disfunción isquémica, la primera con flujo coronario conservado y tras un período isquémico breve y la segunda durante un estado de hipoperfusión persistente, en las que el fallo contráctil se produce a pesar de la normalidad del estado energético celular. Ambos fenómenos han despertado un gran interés por su potencial importancia clínica. Saber en que medida las alteraciones de la contracción ventricular en un paciente dado son debidas a la existencia de áreas de necrosis, o a presencia de disfunción contráctil potencialmente reversible tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas obvias. Sin embargo, el aturdimiento y la hibernación miocárdica están demostrando ser fenómenos muy complejos, cuyos mecanismos moleculares continúan siendo conocidos de forma incompleta a pesar del enorme esfuerzo de investigación realizado en la última década para esclarecerlos.

2.1.1. Miocardio aturdido.

Con el término de miocardio aturdido se designa al miocardio que presenta una disfunción contráctil después de un período de isquemia y que se resuelve espontáneamente (3). La severidad y la duración de la disfunción contráctil postisquémica dependen fundamentalmente de la severidad de la isquemia que la desencadenó, pero la relación entre ambas variables no ha sido completamente definida en las distintas situaciones experimentales. Oclusiones coronarias de 5 minutos bastan para producir una disminución evidente del acortamiento sistólico regional que puede persistir horas. Después de 30 minutos de isquemia severa la función contráctil puede quedar abolida o muy severamente deprimida durante días en ausencia de necrosis miocárdica. En varios modelos experimentales se ha observado que después de una recuperación parcial de la actividad contráctil durante los primeros minutos de reperfusión, se produce un rápido deterioro contráctil que se resuelve muy lenta y progresivamente. La reserva inotrópica del miocardio aturdido es en todo momento normal (66-71).

Sin embargo, es preciso destacar que las zonas de miocardio aturdido coexisten frecuentemente con otras de miocardio necrosado dentro del territorio reperfundido y que las zonas de necrosis pueden tener una geometría muy irregular, de manera que el miocardio necrosado y el aturdido se encuentren entrelazados (71).

Caracterización estructural y bioquímica del miocardio aturdido.

Aunque en los primeros momentos de la reperfusión es posible apreciar, mediante análisis histológico o mediante técnicas de resonancia magnética, edema celular e intersticial en el miocardio aturdido (72), y el análisis ultraestructural revela disminución de los gránulos de glucógeno en los miocitos, estas anomalías desaparecen mucho antes de que se recupere completamente la función contráctil. Por tanto, se puede concluir que la disfunción contráctil del miocardio aturdido se

produce en ausencia de anomalías histológicas o ultraestructurales (73).

El rasgo más destacado de la caracterización bioquímica del miocardio aturcido es la ausencia de anomalías importantes, hecho que contrasta con la severidad de las anomalías funcionales. Durante la isquemia miocárdica (55,74,78) el estado energético celular se deteriora rápidamente, desciende el pH celular y, si ésta se prolonga lo suficiente, se elevan las concentraciones de Na^+ y Ca_2^+ . Numerosos estudios han demostrado que la carga energética celular, medida por las concentraciones de los compuestos de alta energía (CP, ATP), y su energía libre de disociación también se normalizan de forma casi inmediata tras la reinstauración del aporte de oxígeno (60,79-84). La concentración citosólica de Na^+ y el pH se normalizan rápidamente en los miocitos reperfundidos gracias a la activación de un sistema de transportadores e intercambiadores en el sarcolema, el retículo sarcoplásmico y la mitocondria; el intercambiador Na^+/H^+ , el cotransportador $\text{Na}^+\text{CO}_3\text{H}^-$ y la ATPasa Na^+/K^+ desempeñan un papel fundamental en este proceso (78,85). El comportamiento de la concentración citosólica de Ca_2^+ es uno de los principales determinantes de la supervivencia o la muerte de los miocitos durante la reperfusión (86,87). Este comportamiento depende fundamentalmente de la eficacia de la captación de Ca_2^+ por el retículo sarcoplásmico mediante la ATPasa correspondiente y de la magnitud de la entrada de Ca_2^+ desde el exterior, fundamentalmente a través del intercambiador $\text{Na}_2^+/\text{Ca}_2^+$ y también en parte a través de los canales del Ca_2^+ . En los miocitos viables, la concentración citosólica de Ca_2^+ puede elevarse transitoriamente al reinstaurarse el aporte de oxígeno, pero desciende de forma muy rápida durante los primeros minutos de reperfusión y, tras un período de oscilaciones de frecuencia y amplitud variable, alcanza valores diastólicos normales (87-90). Por otra parte, la respuesta inflamatoria y los cambios mediados por citoquinas (entre los que destacan el acúmulo de neutrófilos y plaquetas en el miocardio reperfundido y la inducción de distintas enzimas en distintos tipos celulares,

incluidos los miocitos) aparecen varias horas después de la reinstauración del flujo sanguíneo, por lo que no pueden explicar la disfunción contráctil postisquémica. Por lo tanto, no existen alteraciones bioquímicas importantes que se asocien al aturdimiento miocárdico.

Mecanismos causales del miocardio aturdido.

Los resultados obtenidos en distintos modelos experimentales (67,91-95) indican que la disfunción contráctil del miocardio aturdido se debe fundamentalmente a una disminución de la sensibilidad de las proteínas contráctiles al Ca_2^+ . Los estudios realizados en distintos modelos "in vitro" coinciden en mostrar la normalidad de las elevaciones transitorias de la concentración sistólica de Ca_2^+ que ocurren durante cada sístole y un desplazamiento en la relación entre la concentración de Ca_2^+ y la fuerza contráctil, con una disminución de la fuerza para un nivel de Ca_2^+ dado, pero sin disminución de la fuerza máxima desarrollable a concentraciones de Ca_2^+ suficientemente elevadas (69,96). Los datos obtenidos en estudios in vivo son menos consistentes en cuanto a la normalidad de las elevaciones transitorias de Ca_2^+ en sístole y a la preservación de la máxima fuerza activada por el Ca_2^+ en el miocardio aturdido. Estudios recientes han demostrado que la Ca_2^+ ATPasa del retículo sarcoplásmico puede resultar dañada durante la isquemia-reperfusión (97). La menor elevación sistólica del Ca_2^+ citosólico por liberación inadecuada desde el retículo sarcoplásmico podría contribuir a la disfunción contráctil del miocardio aturdido, pero esta posibilidad no ha sido demostrada (98,99), y debe tenerse en cuenta que las maniobras que aumentan la disponibilidad de Ca_2^+ citosólico (como son la potenciación post-extrasistólica, la estimulación adrenérgica o el aumento del Ca_2^+ extracelular), permiten comprobar que la reserva inotrópica en el miocardio aturdido esta preservada.

Las bases moleculares de la disminución de la sensibilidad de los miofilamentos al Ca_2^+ no han sido aclaradas completamente. Estudios recientes han demostrado que son debidas a cambios en

los propios miofilamentos que pueden consistir en la degradación proteolítica, en cambios conformacionales sin rotura o por cambios en el estado de fosforilación (92,100). Se ha demostrado que la troponina I muestra una particular sensibilidad a sufrir daño proteolítico como consecuencia de la activación de la proteasa Ca_2^+ dependiente calpaina durante los primeros minutos de reperfusión y que la inhibición de la calpaina o la atenuación de la entrada de Ca_2^+ durante la reperfusión son capaces de atenuar la proteólisis de la troponina I y el aturdimiento (92).

Durante la reperfusión, se generan importantes cantidades de radicales libres del oxígeno a partir de distintas fuentes celulares y extracelulares, cuya importancia relativa varía en las distintas especies (101-107). La evidencia de que los radicales libres del oxígeno están implicados en la génesis del aturdimiento miocárdico, basada en el efecto protector de sustancias anti-radicales libres, es bastante sólida (108). Sin embargo, el mecanismo por el que actúan sólo ha empezado a conocerse recientemente de forma parcial (100). Los radicales libres del oxígeno son capaces de interferir el control del Ca_2^+ citosólico, la Ca_2^+ ATPasa del retículo sarcoplásmico, de oxidar directamente proteínas esenciales para la contracción, en particular la creatincinasa (109), y de actuar sobre cinasas fundamentales, entre ellas la proteincinasa C, que a su vez modifican la fosforilación y por lo tanto el funcionamiento, de proteínas contráctiles (100).

Por último, la disfunción postisquémica puede ser modulada por las interacciones celulares que tienen lugar en el miocardio reperfundido. La liberación de radicales libres desde los neutrófilos tarda horas en ocurrir desde el comienzo de la reperfusión (110,111) y se admite en general que no participa en la génesis del aturdimiento miocárdico. Sin embargo, sí es probable que sustancias liberadas por las células endoteliales modulen la disfunción contráctil del miocardio reperfundido (112). La síntesis aumentada de prostaciclina, estimulada probablemente por la bradiquinina, parece tener un efecto

protector contra el aturdimiento (113-116) y, recientemente, se ha descrito la liberación por el endotelio de un factor inhibidor de la contractilidad de naturaleza no filiada (112).

Tabla 1. Resumen de los mecanismos causales del aturdimiento miocárdico.

- **Disminución de la sensibilidad de las proteínas contráctiles al Ca_2^+ por cambios en los propios miofilamentos:**
 - . cambios por degradación proteolítica.
 - . cambios conformacionales sin rotura.
 - . cambios en el estado de fosforilación.

- **Presencia de importantes cantidades de radicales libres del O_2 que se generan durante la reperfusión y que:**
 - . interfieren en el control del Ca_2^+ citosólico y de la Ca_2^+ ATPasa del retículo sarcoplásmico.
 - . oxidan directamente proteínas esenciales para la contracción (creatincinasa).
 - . actúan sobre cinasas fundamentales (proteincinasa C) que modifican la fosforilación de proteínas contráctiles.

- **Liberación de sustancias por las células endoteliales que modulan la disfunción post-isquémica.**

2.1.2. Miocardio hibernado.

El término hibernación miocárdica se utilizó originalmente para designar la reducción crónica adaptativa de la función contráctil miocárdica en respuesta a la disminución del flujo miocárdico que se observaba en pacientes con cardiopatía isquémica, en los que al normalizar el flujo mediante revascularización quirúrgica se normalizaba la función contráctil. Como se verá más adelante, estudios recientes han puesto en duda que el flujo miocárdico durante el reposo esté disminuido en pacientes con disfunción ventricular crónica reversible con cirugía. Hasta el momento, no se dispone de buenos modelos animales de hibernación miocárdica crónica, pero sí se ha conseguido inducir hibernación miocárdica a corto plazo (horas) en distintos modelos.

Caracterización funcional, bioquímica y estructural del miocardio hibernado:

Hibernación miocárdica a corto plazo en modelos animales.

La evidencia de una estrecha correlación entre perfusión y contracción en experimentos en los que se disminuía progresivamente el flujo miocárdico fue aceptada rápidamente como la base de la hibernación miocárdica (117-121). Posteriormente, se observó que el miocardio era capaz no sólo de permanecer en una situación de hipofunción contráctil durante muchas horas en respuesta a una reducción del flujo que se había instaurado progresivamente, sino que en esa situación era capaz de recuperar el metabolismo aerobio (63-65,122).

Se ha demostrado que es posible disminuir el flujo coronario hasta inducir disfunción miocárdica severa y mantenerlo disminuido durante muchas horas sin que se produzca necrosis miocárdica siempre que el flujo residual permanezca por encima de un nivel crítico (alrededor del 35-45% en la mayoría de las condiciones). Tal disminución del flujo induce cambios metabólicos y bioquímicos característicos de la isquemia, con activación de la glicólisis anaerobia y acidosis, y caída de la concentración de CK y ATP (123). Sin embargo, el fallo

contráctil se produce mucho antes de que se reduzca significativamente la concentración de ATP, como consecuencia del aumento de la concentración de fosfato inorgánico y protones, por lo que puede ser considerado como una respuesta defensiva encaminada a preservar el estado energético celular mediante la disminución del gasto energético asociado a la contracción. La característica bioquímica fundamental de este modelo de miocardio hibernado "a corto plazo" es la recuperación progresiva de las concentraciones de ATP y de los signos bioquímicos de isquemia (124) a pesar del mantenimiento de la reducción del flujo miocárdico y del fallo contráctil (125,126). Esta normalización bioquímica parece ser la consecuencia de que se alcance un equilibrio entre la síntesis y utilización disminuidas de ATP (127), y constituye la diferencia esencial entre la disfunción miocárdica de la isquemia y la de la hibernación a corto plazo. El miocardio hibernado conserva una reserva contráctil normal que se evidencia mediante estimulación inotrópica (125). En los diferentes modelos de hibernación a corto plazo, la reinstauración de un flujo coronario normal se acompaña de recuperación funcional en un plazo que va de minutos a horas (67,119,123,128-130). La posible existencia de cambios estructurales en el miocardio hibernado a corto plazo no ha sido aclarada.

La base fisiopatológica de la disfunción contráctil del miocardio hibernado es la disminución de la sensibilidad al Ca_2^+ de las proteínas contráctiles (67). Sin embargo, las bases moleculares de esta disminución no se conocen, ni tampoco sus mecanismos causales. Al estar causado por una disminución de la sensibilidad al Ca_2^+ , el fallo contráctil del miocardio hibernado puede eliminarse de forma inmediata mediante maniobras que aumenten el aporte de Ca_2^+ a las miofibrillas, como la estimulación adrenérgica (125). Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el miocardio aturdido, la estimulación inotrópica rompe el equilibrio entre síntesis y degradación de ATP y se acompaña de cambios bioquímicos característicos de isquemia (caída de la concentración de ATP, acidosis etc). Si la

estimulación inotrópica se prolonga lo suficiente, el deterioro bioquímico puede llegar a causar la muerte celular (125). La recuperación funcional transitoria seguida de deterioro desencadenado por la estimulación inotrópica se ha denominado respuesta bifásica y ha sido utilizada en el diagnóstico de la hibernación miocárdica (131).

Estudios recientes en el corazón de conejo sugieren que la consecución del equilibrio energético característico del miocardio hibernado se ve favorecida cuando la reducción sostenida del flujo coronario es precedida por un episodio de isquemia severa con flujo cero (123). Se ha sugerido que la rápida instauración del fallo contráctil durante la fase de isquemia severa, en segundos, facilita la recuperación energética posterior durante la fase de disminución moderada del flujo coronario (123,132,133). En el otro extremo, estudios en el modelo porcino han demostrado una mejor adaptación bioquímica del miocardio a la disminución sostenida del flujo coronario cuando ésta es instaurada progresivamente (134). Estos estudios coinciden en señalar que la evolución hacia la hibernación en vez de hacia la necrosis depende de factores todavía no bien comprendidos.

Miocardio crónicamente hibernado en pacientes con cardiopatía isquémica.

En el contexto de la cardiopatía isquémica crónica, la hibernación miocárdica puede ocurrir en territorios dependientes de arterias coronarias estenosadas con o sin circulación colateral, en los que el flujo miocárdico en reposo es suficiente para evitar la muerte celular. Al igual que el miocardio hibernado a corto plazo, el miocardio crónicamente hibernado presenta fallo contráctil con reserva inotrópica conservada y que revierte cuando se elimina la limitación al flujo. Sin embargo, ambos tipos de hibernación se diferencian en que el miocardio crónicamente hibernado presenta cambios estructurales notables, el flujo coronario en reposo puede estar muy poco disminuido y la recuperación funcional inducida por la

revascularización puede requerir días o semanas.

El análisis de biopsias de miocardio humano crónicamente hibernado ha demostrado una reducción y desorganización de las proteínas del citoesqueleto tanto intrasarcomérico (titina), como extrasarcomérico (complejo de filamentos finos), así como anomalías morfológicas en el retículo sarcoplásmico y mitocondrias, aumento del glucógeno celular y de las proteínas de la matriz extracelular (135-138). Estudios bioquímicos han demostrado cambios en las isoformas proteicas en el miocardio hibernado, con expresión de proteínas no expresadas normalmente por el miocardio normal, como la alfa actina, característica del músculo liso (139). Estos cambios fenotípicos han sido interpretados como el resultado de un proceso de desdiferenciación y parecen ser al menos parcialmente reversibles con la revascularización.

El estudio del flujo miocárdico con distintas técnicas de imagen, en particular con PET, en pacientes con miocardio hibernado no han permitido en general demostrar reducciones del flujo coronario en reposo de la magnitud necesaria para producir hibernación miocárdica a corto plazo; más aún, en varios estudios recientes, el flujo miocárdico en reposo en el miocardio crónicamente hibernado fue prácticamente normal (140-143). Estos hallazgos han levantado una controversia sobre la validez de la definición de hibernación miocárdica como disfunción adaptativa a la disminución del flujo coronario y sobre la relevancia de los modelos de hibernación miocárdica a corto plazo (122,144). Se ha llegado a sugerir que la hibernación miocárdica crónica no existe y que la disfunción crónica reversible del miocardio dependiente de una arteria coronaria estenosada es el resultado de repetidas fases de isquemia por aumento de la demanda de oxígeno, por ejemplo, durante el ejercicio, seguidos del correspondiente período de aturdimiento (aturdimiento crónico) (144).

La solución de esta controversia tendrá que esperar a que sea posible monitorizar de forma simultánea, continua y precisa la función miocárdica regional y el flujo miocárdico local en

pacientes con disfunción contráctil reversible con la revascularización. La monitorización continua a largo plazo de ambas variables no ha sido realizada hasta la fecha en ninguna especie (144). Sin embargo, cabe hacer algunas reflexiones que invitan a la cautela antes de desautorizar la teoría adaptativa o negar la existencia de hibernación crónica. En primer lugar, las determinaciones del flujo miocárdico con PET realizadas hasta ahora han proporcionado mediciones transmural del flujo coronario. Disminuciones ligeras del flujo transmural son compatibles con reducciones importantes del flujo subendocárdico, capaces de inducir disfunción contráctil severa en modelos a corto plazo (118,145). Ello, unido a la magnitud del error de medida inherente por el momento a esta técnica, hace que no se pueda descartar en absoluto la existencia de disminuciones importantes del flujo subendocárdico en la mayoría de los pacientes con miocardio hibernado incluidos en las distintas series en las que se ha estudiado el flujo miocárdico (122). En segundo lugar, teniendo en cuenta los cambios estructurales presentes en el miocardio crónicamente hibernado, no se puede descartar que la magnitud de la disminución del flujo necesaria para mantener la hibernación miocárdica sea menor que la necesaria para inducir hibernación a corto plazo.

La velocidad de recuperación de la función contráctil inducida por la revascularización del miocardio crónicamente hibernado parece ser bastante variable, pero en cualquier caso más lenta que la observada en la hibernación a corto plazo, llegando a alcanzar varias semanas en algunos estudios (146-151). Esta lentitud está probablemente relacionada con la severidad de los cambios estructurales anteriormente descritos y parece ser mayor cuanto más marcada es la pérdida de miofibrillas. Se ha sugerido que el grado de conservación de la respuesta inotrópica permite predecir la velocidad de recuperación funcional post-revascularización, probablemente porque también está influida por la severidad de los cambios estructurales en los miocitos (136,152). No se puede descartar que en algún caso el miocardio desdiferenciado y atrófico no

recupere la normalidad estructural ni funcional después de la revascularización eficaz, y ello justifica la utilización del término "viable" (derivado de "vía" y no de "vida") para designar el miocardio no sólo vivo, sino capaz de sobrevivir y recuperar la función contráctil.

Transición desde la hibernación miocárdica a corto plazo a la hibernación crónica.

Para que la información obtenida de los estudios sobre hibernación miocárdica a corto plazo pueda ayudar a comprender los mecanismos causales de la hibernación crónica en humanos, y el modo en que ésta se instaura, es preciso demostrar que la hibernación a corto plazo puede progresar a hibernación crónica, y determinar la forma en la que se produce esta transición. Los escasos estudios realizados en animales para esclarecer esta cuestión coinciden en señalar que es posible mantener durante varios días o semanas disfunción miocárdica mediante la inducción de estenosis coronaria en ausencia de necrosis (128,153-157), incluso en ausencia de disminución importante del flujo coronario en reposo, siempre que la reserva coronaria esté severamente reducida (128,156). Sin embargo, la monitorización simultánea y continua de función y flujo no se ha realizado más allá de unas pocas horas (119,128) y, en cualquier caso, la duración de estos estudios es mucho más breve que el tiempo de evolución de los pacientes con hibernación crónica (155).

2.2. Implicaciones clínicas y pronósticas de la detección de miocardio viable.

Implicaciones clínicas del miocardio aturdido.

La demostración de aturdimiento miocárdico como causa de disfunción contráctil en el corazón humano se ve dificultada por las limitaciones técnicas que existen para demostrar que no hay una disminución concomitante del flujo miocárdico.

Sin embargo, el hecho de que haya podido inducirse aturdimiento miocárdico en todas las especies investigadas (158), aunque con distinta intensidad, permite asumir con bastante certeza que también puede suceder en el hombre (159). De hecho, existe un alto grado de evidencia indirecta de que es así (3,4,50,160-170).

Tabla 2. Situaciones clínicas en las que se puede producir aturdimiento miocárdico

Alta probabilidad de aturdimiento importante

Cirugía cardíaca con circulación extracorpórea

Cirugía coronaria sin parada cardíaca

Trasplante cardíaco

Infarto agudo de miocardio con reperfusión precoz (espontánea, o terapéutica)

Después de parada cardíaca espontánea

Menor probabilidad de aturdimiento importante

Angioplastia coronaria

Angina inestable

Angina de Prinzmetal

Angina de esfuerzo estable

Otras situaciones con isquemia transitoria miocárdica

El aturdimiento miocárdico puede ser especialmente importante en la cirugía y trasplante cardíacos y tras un infarto agudo de miocardio. Durante el by-pass cardio-pulmonar y también en el trasplante, el corazón es sometido a isquemia global a pesar de la protección ofrecida por la hipotermia y la cardioplejia. Tras un infarto de miocardio con reperfusión precoz, ya sea espontánea o terapéutica, cabe predecir que todo el miocardio salvado presentará aturdimiento severo durante muchas horas o algunos días. Existe también alguna evidencia de que pacientes con isquemia severa secundaria a angina de esfuerzo, angina inestable, Prinzmetal o episodios repetidos de isquemia silente pueden presentar disfunción contráctil post-isquémica prolongada (135). En la angioplastia coronaria, la duración de la oclusión (generalmente inferior a 90 segundos) es demasiado corta para producir depresión de la contractilidad apreciable. Sí se han observado, en cambio, alteraciones de la función diastólica.

La existencia de aturdimiento miocárdico puede tener implicaciones no sólo terapéuticas, sino en el diagnóstico y pronóstico. Varios tratamientos han demostrado ser capaces de atenuar el aturdimiento en diversos modelos experimentales (100,104,171-177). Entre estos tratamientos, destacan los bloqueantes de los canales del Ca_2^+ (172,173) y los agentes antirradicales libres (100,104). Los estudios en el corazón aislado concuerdan en mostrar el efecto beneficioso de los bloqueantes de los canales del Ca_2^+ , si bien los resultados obtenidos "in vivo" son contradictorios, y no se ha conseguido demostrar un efecto beneficioso cuando estos compuestos son administrados inmediatamente antes de la reperfusión. Se ha descrito que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) disminuyen el aturdimiento miocárdico incluso cuando son administrados antes de la reperfusión (171,178,179). Una vez que se ha instaurado, la disfunción miocárdica por aturdimiento puede corregirse eficazmente mediante estimulación inotrópica y se ha comprobado que el hecho de demostrar que la reserva contráctil del miocardio reperfundido está conservada no tiene efectos negativos sobre

los miocitos (66-72). Sin embargo, la evolución espontánea hacia la resolución, y la buena respuesta a la estimulación inotrópica hacen que la disfunción miocárdica secundaria a aturdimiento no sea un problema clínico importante. Esta es la principal razón de la falta de estudios concluyentes sobre la eficacia de tratamientos capaces de prevenir o revertir el aturdimiento miocárdico.

Probablemente, la implicación clínica más importante del aturdimiento miocárdico es el reconocimiento de su existencia como posible causa de disfunción contráctil reversible (131). La función ventricular izquierda es el factor pronóstico más importante en muchas enfermedades cardiovasculares. En el contexto de la cardiopatía isquémica es importante determinar si la disfunción contráctil de un segmento de pared ventricular se debe a la pérdida de células contráctiles (necrosis y/o apoptosis), o si es debida a disfunción reversible. Esta diferenciación puede tener importantes implicaciones pronósticas.

Implicaciones clínicas del miocardio hibernado.

Teniendo en cuenta que los mecanismos causales de la hibernación miocárdica son desconocidos y que la estimulación inotrópica mantenida puede tener efectos nocivos sobre la supervivencia celular, la principal implicación clínica de la hibernación miocárdica es su detección como causa de disfunción ventricular reversible mediante revascularización (180).

Durante los últimos años, se está realizando un esfuerzo muy importante para desarrollar métodos y criterios diagnósticos capaces de identificar el miocardio hibernado en pacientes con cardiopatía isquémica. Los estudios sobre detección de miocardio hibernado se encuentran con limitaciones comunes, derivadas de la naturaleza retrospectiva del diagnóstico de certeza que se establece en función de la recuperación contráctil post-revascularización (181). La recuperación puede no producirse si la revascularización es incompleta o inadecuada, o si durante la misma se produce necrosis miocárdica.

La información disponible sugiere que la hibernación

miocárdica es relativamente infrecuente como causa relevante de disfunción ventricular severa (146,147); su frecuencia se puede estimar alrededor del 10% en los pacientes candidatos a trasplante cardíaco (123,148). Sin embargo, teniendo en cuenta la importante carencia de corazones donantes, la detección de un subgrupo de candidatos al mismo que puede beneficiarse de revascularización quirúrgica puede ser de gran interés asistencial (131,182).

Implicaciones pronósticas de la detección de miocardio viable.

Algunos estudios realizados con ecocardiografía-dobutamina (183) y con isótopos (5,184-188) sugieren que los pacientes con trastornos severos de la contractilidad y con criterios de viabilidad evolucionan desfavorablemente cuando no son revascularizados. Eitzman y col. (184) estudiaron el papel del miocardio viable en la aparición de complicaciones en 82 pacientes, 40 de los cuales habían sido revascularizados. Los pacientes con un patrón perfusión-metabolismo discordante que fueron revascularizados mostraron una mejoría en su clase funcional, pero de los 18 pacientes no revascularizados, 6 fallecieron y 3 sufrieron un infarto de miocardio. Para Yoshida y col. (185) el tamaño del miocardio necrótico y del miocardio viable en las regiones arteriales en riesgo fueron predictores de mortalidad en un seguimiento de 3 años, sobre todo en los enfermos con fracción de eyección baja.

DiCarli y col. (186), utilizando PET con ¹³N-amonio y ¹⁸F-FDG, también encontraron que la presencia de un patrón de "mismatch" perfusión-metabolismo predecía una baja supervivencia en una serie de 93 pacientes con fracción de eyección media del 25% seguidos durante un año. Paolini y col. (187), en pacientes con enfermedad multivascular, sin angina, con fracción de eyección < 30% y con evidencia de viabilidad en un número significativo de segmentos miocárdicos, observaron que al cabo de 2 años todos los pacientes revascularizados sobrevivían y habían mejorado en su clase funcional mientras que más de la mitad de los que no fueron revascularizados habían fallecido, estaban esperando un

trasplante o habían empeorado de su insuficiencia cardíaca. Lee y col.(5) estudiaron una serie de 129 pacientes con infarto previo y disfunción ventricular izquierda mediante PET. Valoraron imágenes de perfusión con 82-Rubidio (^{82}Rb) tras la administración de dipiridamol e imágenes metabólicas con ^{18}F -FDG. El 48% de los pacientes con captación de ^{18}F -FDG tratados médicamente presentaron complicaciones isquémicas no fatales en comparación con el 8% de los enfermos sin captación de ^{18}F -FDG. Mediante análisis multivariable se observó que únicamente la presencia de captación de ^{18}F -FDG fue un predictor independiente de la aparición de accidentes isquémicos. Aunque todos estos estudios apuntan hacia un mejor pronóstico de los enfermos revascularizados, ninguno de ellos tiene un diseño adecuado y un tamaño de muestra suficiente, con un seguimiento a largo plazo, para poder validar adecuadamente esta mejoría pronóstica.

2.3. Pacientes en los que debe investigarse la presencia de miocardio viable.

El cardiólogo clínico sólo debe plantear el diagnóstico de la viabilidad miocárdica en aquellos pacientes que a priori tienen indicación de revascularización miocárdica y en los que existe alguna región miocárdica con severo trastorno de la contractilidad: acinesia o discinesia.

Muchos autores, no obstante, incluyen también aquí la hipocinesia severa, puesto que una región miocárdica con estas características puede contribuir, sobre todo si es extensa, a un deterioro de la función global del ventrículo izquierdo. Si esta disfunción ventricular está causada por hibernación miocárdica, es decir por miocardio viable, puede ser reversible una vez revascularizada.

Generalmente, un trastorno severo de la contractilidad se da en aquellos pacientes que han sufrido un infarto de miocardio previo. En algunos casos, una hipoperfusión severa mantenida puede ser la causa de esta disfunción severa. Lewis y col.(189) detectaron, mediante ecocardiografía, trastornos de la contractilidad segmentaria en un 31% de una serie de 252 pacientes con cardiopatía isquémica y sin historia de infarto de miocardio previo. Ahora bien, los defectos de contractilidad eran severos sólo en un 36% de estas regiones, es decir, que menos de un 10% de pacientes sin infarto previo presentan alteraciones segmentarias severas de la función sistólica ventricular. Por otra parte, es raro que estos defectos segmentarios de la contractilidad en pacientes sin infarto contribuyan a disminuir significativamente la función global del ventrículo izquierdo. Así, en una serie de 231 enfermos con cardiopatía isquémica y sin infarto estudiados consecutivamente en el gabinete de cardiología nuclear del H.G.U. Vall d'Hebron, tan sólo un 3% tenían una fracción de eyección inferior al 50% (190).

Lemlek y col.(191), en un estudio retrospectivo de 532 pacientes con cardiopatía isquémica en fase crónica (17% con ondas Q de necrosis) encontraron que el diagnóstico de

viabilidad, en base a las imágenes de ²⁰¹Tl SPET de esfuerzo, se planteaba sólo en un 21% de casos: cuando existían criterios gammagráficos de necrosis (defectos severos irreversibles) o de necrosis predominante más isquemia residual (defectos severos parcialmente reversibles). Cuando se exigía que la ventriculografía demostrara además alteraciones de la contractilidad segmentaria en estas regiones el porcentaje descendía al 12%.

A pesar de su complejidad y de su incompleta comprensión, los mecanismos de fallo contráctil reversible en la enfermedad coronaria deben ser tenidos en cuenta en el tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica. El modelo antiguo según el cual la disfunción ventricular era la expresión de pérdida de elementos contráctiles ha de ser reemplazado por otro en el que la disfunción del miocardio vivo, el remodelado ventricular y las adaptaciones neuroendocrinas contribuyen decisivamente al fallo ventricular y la aparición de insuficiencia cardíaca.

En la práctica, una vez establecida la indicación de revascularización, el estudio de viabilidad miocárdica debe efectuarse en las dos siguientes situaciones clínicas:

a) pacientes con severo trastorno de la contractilidad regional (generalmente secundaria a infarto) en los que se plantea si dicha zona es viable de cara a la revascularización.

b) pacientes con un severo y difuso trastorno de la contractilidad global del ventrículo izquierdo que ocasiona una fracción de eyección ventricular izquierda muy baja (miocardiopatía isquémica), con una clínica de insuficiencia cardíaca predominante y en los que se plantea la revascularización miocárdica en un intento, antes del trasplante cardíaco, de mejorar la función ventricular.

Ahora bien, diagnosticar miocardio viable no es sinónimo de indicación de revascularización. En la inmensa mayoría de pacientes con defectos segmentarios severos de la contractilidad debidos a infarto previo, la indicación de revascularización debe seguir basándose en la clínica del paciente y/o en la extensión del miocardio en riesgo, aunque debe tenerse en cuenta

que el miocardio en riesgo también es miocardio vivo.

Cuanto más extenso es el territorio con miocardio viable más trascendencia tiene la decisión de revascularizar. La extensión de miocardio necrótico o no viable aumenta progresivamente desde los infartos sin onda Q, en los que el diagnóstico de viabilidad miocárdica prácticamente no se plantea nunca, hasta los infartos anteriores extensos.

2.4. Métodos clínicos para el diagnóstico del miocardio viable.

2.4.1. Electrocardiograma de esfuerzo.

La elevación del segmento ST en las derivaciones con ondas Q de necrosis durante el curso de una prueba de esfuerzo se ha asociado con la presencia de mayor extensión del infarto (192-194), de discinesia, de aneurisma ventricular (195), y de estenosis coronaria más severa (196). Otros estudios con dobutamina parecen apoyar también la hipótesis de que la elevación del segmento ST en las derivaciones del infarto está más relacionada con la asinergia que con la isquemia inducida por el ejercicio (197,198). Sin embargo, posteriormente, se ha descrito que en los pacientes que presentaban una elevación del segmento ST durante el esfuerzo era frecuente observar defectos reversibles con el ^{201}Tl y que esto podría ser un signo específico y aceptablemente sensible para la detección de viabilidad miocárdica en la misma zona del infarto (199,200). Ahora bien, en ninguna de estas publicaciones se cuantificaba la extensión de la necrosis y de la isquemia. Con la intención de clarificar esta controversia se estudiaron (201) a 62 pacientes con infarto anterior mediante $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPET de esfuerzo cuantificando la extensión de la necrosis (captación inferior al 40% con respecto a la máxima en reposo) y de la isquemia (diferencia captación reposo - esfuerzo > 10%) en la misma zona del infarto y a distancia según existiera elevación o no del segmento ST en las derivaciones precordiales durante el esfuerzo. En esta serie no se encontró una relación significativa entre elevación del segmento ST y viabilidad. Únicamente hubo una relación estadísticamente significativa en el sentido de que los pacientes que elevaban el segmento ST tenían una necrosis más extensa y presentaban con mayor frecuencia isquemia a distancia en la región lateral. Estos resultados concuerdan con los obtenidos experimentalmente en un modelo porcino (202) en los que se demostró que la isquemia adyacente a un infarto crónico induce elevación del segmento ST en la misma superficie de la necrosis en ausencia de tejido

viable en esta zona.

Así pues, el ECG de esfuerzo es una técnica inespecífica y poco útil para el diagnóstico de la viabilidad miocárdica.

2.4.2. Ecocardiograma.

La ecocardiografía con perfusión de dobutamina a dosis bajas (5-10 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$ durante 3 o 5 minutos) es una de las técnicas más utilizadas para valorar la mejoría de la contractilidad en los territorios con hipocinesia severa, acinesia o discinesia en condiciones basales. La dobutamina es un fármaco estimulante beta-1 selectivo que produce un aumento del inotropismo miocárdico. Esta es una exploración de gran disponibilidad para el cardiólogo y de gran utilidad en aquellos centros sin medicina nuclear, ya que tiene una buena correlación con los estudios de PET y su sensibilidad y especificidad en la predicción de la recuperabilidad contráctil segmentaria post-revascularización es muy aceptable, aunque las series son muy cortas y heterogéneas (97,146,164,203-208). En la actualidad se recomienda proseguir con la administración de dobutamina hasta dosis máximas de 40 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$, dosis utilizadas para provocar isquemia, ya que la respuesta más específica del miocardio hibernado es la denominada "respuesta bifásica", es decir, cuando se observa una mejoría de la contractilidad a dosis bajas con empeoramiento de la misma a dosis altas.

Pero la respuesta a la administración dobutamina puede ser difícil de interpretar puesto que está en función de factores tan variables como la experiencia del operador, la extensión del miocardio viable, la severidad de la estenosis coronaria responsable de la hibernación, la circulación colateral y el tratamiento con beta-bloqueantes (209,210). Los dos primeros son fundamentales y en algunos pacientes con estenosis coronarias críticas la dobutamina, aún a bajas dosis, puede producir isquemia con lo que no se producirá mejoría de la contractilidad a pesar de existir viabilidad miocárdica. Es necesario, por tanto, que la dobutamina no produzca isquemia para que dé lugar a su respuesta inotrópica positiva.

Otro factor fundamental es la obtención de un registro ecocardiográfico satisfactorio, porque la subjetividad en la interpretación de las imágenes es considerable (211). Algunos autores (212) han utilizado el eco transesofágico con la finalidad de mejorar la calidad de los estudios pero creemos que la incomodidad que esta técnica representa para el paciente la hace poco recomendable para ser utilizada rutinariamente.

La ecocardiografía de contraste también se está utilizando para el diagnóstico del miocardio viable. Se trata de una técnica todavía no introducida en la clínica que permitiría estudiar la distribución espacial de la circulación microvascular y, por ello, se asemejaría a las gammagrafías miocárdicas de perfusión/viabilidad (208,213,214).

La ecocardiografía-dobutamina es una de las técnicas más utilizadas en la práctica y sus resultados son muy satisfactorios cuando se comparan con las técnicas gammagráficas, si bien presenta una mayor especificidad que éstas en la predicción de la mejoría post-revascularización. Bax y col.(52), en un análisis retrospectivo de 37 series publicadas entre 1980 y 1997, han descrito una sensibilidad media del 84% y una especificidad media del 81% para la ecocardiografía-dobutamina.

2.4.3. Otras exploraciones.

La mejoría de la función ventricular después de una pausa post-extrasistólica, del ejercicio, de la administración de nitroglicerina, de isoproterenol y de amrinona también se ha asociado a la práctica de una ventriculografía de contraste (215-220), aunque la resolución espacial de esta exploración no permite valorar el engrosamiento de la pared miocárdica como ocurre con el ecocardiograma cuando es de buena calidad. El papel definitivo de la resonancia magnética nuclear en el diagnóstico de la viabilidad miocárdica está por establecer, si bien, el futuro de esta técnica es prometedor puesto que permite estudiar tres áreas específicas de interés en este terreno: la perfusión miocárdica mediante las imágenes de spin-eco, el

engrosamiento y desplazamiento de la pared miocárdica con la cine-resonancia y la presencia de integridad metabólica a través de la espectroscopia.

A falta del uso amplio de la PET, debe tenerse en cuenta que tanto la ecocardiografía como las técnicas gammagráficas tienen resultados falsos positivos y falsos negativos; por ello, y sobre todo en los pacientes con miocardiopatía isquémica en los que la mortalidad quirúrgica es alta, parece justificado practicar ambas exploraciones, a fin de obtener la mayor información posible sobre la existencia de viabilidad miocárdica.

2.5. Técnicas isotópicas para el diagnóstico de miocardio viable.

2.5.1. Tomografía por emisión de positrones (PET).

El método de referencia para el estudio del flujo y metabolismo miocárdico es la Tomografía por Emisión de Positrones (PET: positron emission tomography) (9,13-15). En la década de los 80 se comprobó que regiones que aparecen muy hipoperfundidas en las imágenes obtenidas con trazadores de perfusión como el ^{13}N -amonio o el ^{82}Rb , pueden presentar captación de ^{18}F -FDG (6-8,11,16,17). Este patrón de "mismatch" flujo-metabolismo es indicativo de que existe miocardio viable capaz de obtener energía, aún en condiciones de flujo mínimo, a través de la vía de la glucólisis (18-21). Se ha comprobado que las imágenes de ^{18}F -FDG definen con elevada sensibilidad las regiones disínergicas que se recuperan tras la revascularización según la revisión de Bax y col.(52) basada en 12 series que suman 332 pacientes estudiados con ^{18}F -FDG y evaluados pre y post-revascularización mediante diversos métodos de análisis de la contractilidad (8,12,20,221-229).

En todas las publicaciones, no obstante, se puede observar una proporción de un 10% a un 30% de segmentos que, aunque captan ^{18}F -FDG, no recuperan la contractilidad. Existen diversas explicaciones de este hecho que van desde la inadecuada revascularización de estas regiones hasta la existencia de áreas de la pared ventricular con miocárdico vivo pero incapaz de recuperar la función contráctil (30,31,141,142,230). Ello se debería a la presencia de áreas de necrosis parcial que afectarían sobre todo al endocardio, zona de la que depende fundamentalmente la contracción. Las imágenes de ^{18}F -FDG mostrarían la presencia de miocardio viable predominantemente epicárdico que, una vez revascularizado, no modificaría significativamente la contractilidad de esta región. También se ha apuntado la posibilidad, a partir de estudios comparativos con el ^{11}C -acetato (222), de que la demostración de la existencia de glucólisis como mecanismo de obtención de energía celular no

permite discriminar si ésta es aerobia o anaerobia (231). Parece que las células con glucólisis anaerobia, posiblemente sostenida durante un periodo de tiempo prolongado, no dispondrían de la capacidad de recuperación metabólica tras la revascularización. De hecho, se ha constatado que existe una intensa correlación entre la recuperabilidad funcional y el grado de captación de ^{18}F -FDG (232,233). En cuanto a la longevidad que puede poseer el miocardio hibernado, en un estudio histopatológico de Elsässer y col.(138), se ha comprobado que en las células hibernadas existen importantes cambios de la estructura celular, fundamentalmente por desorganización del citoesqueleto y pérdida de los miofilamentos, lo que provoca inestabilidad del sarcolema y reducción de la capacidad contráctil. Estos autores han detectado una estrecha correlación entre el grado de lesión celular y la recuperabilidad tras revascularización, lo que les permite confirmar evidencias clínicas previas (5,184) de que la hibernación puede ser más un mecanismo de degeneración que de adaptación y que, si no se detiene este proceso mediante la restauración del flujo, se producirá un daño celular irreversible.

Los estudios más recientes de PET permiten cuantificar de forma muy precisa el flujo miocárdico por gramo de tejido (^{13}N -amonio o ^{15}O -agua). Ello ha hecho posible detectar que, sorprendentemente, en las regiones acinéticas no existe una reducción persistente y severa del flujo (140-143,234-235). En condiciones basales el tejido viable muestra un flujo normal o presenta reducciones moderadas, que no explican por sí mismas la desaparición de la capacidad contráctil. La imagen cualitativa de hipoperfusión que se observa en los estudios PET podría deberse al efecto que producen las zonas de cicatriz mezcladas con el miocardio viable, que reducen la captación global de los segmentos con menor masa de miocardio vivo (141). En cambio, estas regiones muestran una casi ausencia de reserva de flujo (230) y, por ello, la hipótesis de algunos autores parece orientarse a que mínimos incrementos de la demanda miocárdica de oxígeno, de forma repetida, condicionarían la aparición casi

constante de fenómenos de aturdimiento que ocasionarían una acinesia sostenida (hibernación) (141).

La investigación en el campo de la PET prosigue y, actualmente se están ensayando otros esquemas exploratorios. Así el ^{82}Rb que es un trazador de flujo, se mantiene en el tejido miocárdico cuando existen miocitos normales, mientras que, cuando no existe tejido viable, sufre un "lavado" rápido y desaparece de la pared ventricular. Este diferente comportamiento permite distinguir las zonas viables y no viables. Trabajos de Goldstein y col. (236) y Gould y col. (237) apuntan resultados satisfactorios con este radionúclido que permitiría estudiar perfusión y viabilidad con un perfil económico y de tiempo muy favorables. La ventaja de los estudios de perfusión-viabilidad con ^{82}Rb reside en que este producto se obtiene de un generador transportable y, por tanto, es utilizable en instalaciones PET sin ciclotrón.

También se ha constatado que los ácidos grasos mantienen la captación en el miocardio viable (238,239). El ácido palmítico marcado con carbono-11 (^{11}C) es un sustrato metabólico empleado en la vía aeróbica de obtención de energía por lo que la detección de su captación miocárdica mediante cámaras de positrones responde a la presencia de células miocárdicas vivas (240,241). No obstante, su captación irregular e inconstante, muy dependiente de múltiples variables fisiológicas, hacen que su empleo en la detección de miocardio viable sea escasa (242,243).

El ^{11}C -acetato es convertido en acetil-CoA y se incorpora al ciclo del ácido tricarbóxico, de forma que su captación miocárdica traduce inequívocamente la preservación de la capacidad metabólica oxidativa mitocondrial (10,244-248). De hecho existen estudios en los que la predicción de recuperación post-revascularización es más precisa mediante la valoración de viabilidad con acetato que con ^{18}F -FDG (222). Parece que la especificidad del acetato es superior a la de la ^{18}F -FDG ya que este trazador presenta falsos positivos que podrían deberse a la incorporación a células sin capacidad de recuperar la función

contráctil y, por el contrario, la captación de ^{11}C -acetato identifica solamente las células con preservación del ciclo oxidativo.

La PET es una técnica costosa ya que los trazadores empleados son mayoritariamente producidos en un ciclotrón. Ello reduce notablemente su utilización asistencial, aún en aquellos países en que está disponible, en razón de su elevado coste económico y de la reducida proporción de pacientes que pueden ser explorados. Probablemente, en la actualidad y en el campo de la cardiología nuclear, las instalaciones completas (ciclotrón, cámara de positrones) cumplen una finalidad fundamentalmente dedicada a la investigación de nuevas sustancias, que posteriormente puedan convertirse en radiotrazadores emisores de fotón único, y al estudio de las bases moleculares y metabólicas de las enfermedades cardíacas. Por otro lado, la posibilidad de transportar ^{18}F -FDG a centros situados en un radio de dos horas de viaje, posibilita que estas instalaciones puedan cumplir la función adicional de suministrar este trazador a instalaciones dotadas únicamente de una cámara de positrones o de las nuevas gammacámaras que incorporan sistemas de colimación mecánica o electrónica de fotones de 511 KeV.

2.5.2. Estudios metabólicos con Tomogammagrafía por emisión de fotón único (SPET).

Hasta hace pocos años sólo era posible estudiar la perfusión miocárdica con ^{201}Tl o compuestos catiónicos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Los progresos en el marcaje de los ácidos grasos ha hecho posible que, de momento con fines de investigación, pueda evaluarse el consumo miocárdico de estos sustratos metabólicos. Por otro lado, los avances en la construcción de nuevos sistemas de detección permiten la fabricación de gammacámaras capaces de obtener imágenes de los emisores de fotón único (como el ^{201}Tl y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$) y de emisores de positrones como la ^{18}F -FDG. Puede afirmarse pues, que hoy gran parte de los aspectos básicos de la fisiología cardíaca pueden ser accesibles a través de los estudios SPET.

^{18}F -Fluor-desoxiglucosa (^{18}F -FDG).

La obtención de imágenes de ^{18}F -FDG mediante gammacámaras se ha hecho posible con la aparición de sistemas de colimación física o electrónica que permiten la detección de altas energías en gammacámaras convencionales. Estos aparatos constan de dos detectores opuestos que localizan en el espacio una proporción aceptable de los fotones de 511 KeV generados por la aniquilación de los positrones. Por otro lado el relativamente largo periodo de semidesintegración del Flúor-18 (2 horas) permite su traslado a una cierta distancia del ciclotrón productor, por lo que pueden realizarse estudios con ^{18}F -FDG en centros de Medicina Nuclear convencional (249,250).

Los primeros estudios clínicos demuestran que la fiabilidad de la detección de ^{18}F -FDG mediante estas gammacámaras es muy semejante a la obtenida con cámaras PET (251,252). Se han diseñado protocolos con finalidad diagnóstica que incluyen la práctica de un estudio de esfuerzo con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, tras lo que se inicia la infusión de ^{18}F -FDG en reposo. Inmediatamente se realiza una única detección simultánea con doble isótopo ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ - ^{18}F) y se obtienen imágenes de idénticas características correspondientes a la perfusión en esfuerzo y a la viabilidad en reposo (253).

Existen ya estudios evolutivos que valoran la predicción de la recuperación funcional tras la revascularización en regiones definidas como hibernadas, es decir, segmentos acinéticos o discinéticos con defectos de perfusión en reposo (detección inmediata de ^{201}Tl -reposo) que presentan captación aumentada de ^{18}F -FDG (254). Aunque la resolución espacial y la eficiencia de conteo de las exploraciones ^{18}F -FDG-SPET son menores que con cámaras PET, el rendimiento diagnóstico y el valor predictivo de estos estudios es totalmente superponible a la experiencia previa con detección PET.

Acidos grasos

La posibilidad de marcar los ácidos grasos de cadena larga,

semejantes al ácido palmítico, con yodo-123 ha permitido estudiar mediante detecciones SPET la distribución miocárdica de estos sustratos metabólicos de la beta-oxidación. Aunque la detección mediante SPET se ve dificultada por su rápido aclaramiento miocárdico, se han realizado estudios clínicos con el ácido heptadodecanoico (IHA), el ácido hexadodecanoico (IHDA) y el ácido fenilpentadecanoico (IPPA). El IHDA (255) y el IPPA (256,257) parecen presentar las mejores condiciones biocinéticas para la medida de betaoxidación, pero esta capacidad se ha utilizado principalmente para estudiar la isquemia miocárdica en reposo. Existen algunos ácidos grasos que presentan un grupo beta-metilo en su estructura química, lo que enlentece su aclaramiento miocárdico y permite una detección adecuada mediante gammacámaras SPET. Aunque la experiencia es limitada en la valoración de la viabilidad miocárdica, los estudios preliminares parecen prometedores en comparación con el protocolo de reposo-reinyección con ^{201}Tl (258,259).

Trazadores de hipoxia

Desde hace años está en desarrollo la investigación de marcadores de la hipoxia tisular que, del mismo modo que la ^{18}F -FDG, identifiquen directamente el miocardio viable en situación de déficit metabólico. Recientemente diversos compuestos del grupo de los nitroimidazoles marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ han demostrado la capacidad de incorporarse específicamente a las células hipóxicas en modelos experimentales y en algunos ensayos "in vivo" (260,261). Estos trazadores, desarrollados a partir de antibióticos diseñados para el tratamiento de las infecciones por gérmenes anaeróbicos, entran en las células por difusión pasiva y no son retenidos en el citosol si no existe un déficit de oxígeno (262,263). Cuando la molécula entra en la célula es reducida por acción enzimática pero el oxígeno intracelular es capaz de invertir el proceso y permitir la salida de la molécula. En ausencia de concentraciones normales de oxígeno no se produce la reoxidación y el nitroimidazol queda atrapado en el citosol. Dicha característica confiere a esta familia de

trazadores una especificidad metabólica que identifica aquellas zonas que permanecen vivas pero en condiciones deficitarias de oxígeno (264-266).

Actualmente estos trazadores están en fase de experimentación ya que se intenta optimizar el contraste entre las zonas de interés y el fondo, y ajustar el mejor protocolo en función del tiempo que debe transcurrir entre la inyección del fármaco y la detección.

2.5.3. SPET miocárdico de perfusión.

La detección tomográfica utilizando radionúclidos se describió por primera vez en el año 1963 (267), pero hasta diez años más tarde no se logró el desarrollo informático que permitió su aplicación en la práctica médica (268,269).

A finales de la década de los setenta se introdujeron las primeras gammacámaras que integraban un sistema sincronizado de adquisición y rotación alrededor del paciente: "Single Photon Emission Tomography" ("SPET"). Las experiencias previas para obtener imágenes tomográficas, basadas en sistemas de colimación, presentaban demasiadas deficiencias como para alcanzar una difusión generalizada (Seven pin-hole, Slant-hole). El avance tecnológico acaecido en los años ochenta aportó la suficiente solidez en los sistemas de detección rotativa para obtener imágenes de alta calidad en un tiempo de adquisición razonable y además, disminuyó de forma considerable en tiempo de reconstrucción de las imágenes y optimizó la selección y presentación de cortes por el observador, factor clave para el correcto análisis clínico de los resultados (268-274).

2.5.3.1. Radionúclidos y radiofármacos.

El estudio de la perfusión miocárdica por medios isotópicos precisa de la utilización de un trazador que tenga una clara avidéz por el miocardio, con una buena extracción a nivel celular, y que presente una distribución miocárdica proporcional al flujo sanguíneo regional.

Actualmente los trazadores más utilizados son el ^{201}Tl y los

trazadores tecneciados. Todos ellos precisan de una metodología similar en cuanto a estrés, inyección, detección y procesamiento. Ahora bien, los trazadores tecneciados muestran una menor atenuación por parte de las estructuras anatómicas, en comparación con el ^{201}Tl , y su energía es más adecuada a las características de los detectores que se utilizan habitualmente en Medicina Nuclear. Todo ello facilita la obtención de imágenes de mayor calidad y mejora el rendimiento del SPET.

²⁰¹Tl

El ²⁰¹Tl se utiliza en la práctica clínica desde 1975 (275,276), y es el que ha servido de referencia para la introducción de los nuevos trazadores de perfusión.

Se trata de un radionúclido producto de ciclotrón, con unas características químicas de catión monovalente, análogo del potasio, y con un comportamiento biológico similar al mismo, actuando como un ión intracelular (277). Su período de semidesintegración (T₂) es de 73,5 horas. En su transición por captura electrónica a ²⁰¹Hg, emite una escasa cantidad fotones gamma (2,6% de 135 keV y 10% de 166 keV), siendo la principal emisión (87,4%) la de fotones de rayos X de energía baja (69-83 keV) provenientes del ²⁰¹Hg. Estas características físicas limitan la actividad máxima de ²⁰¹Tl que puede administrarse al paciente (278).

Tras su administración por vía endovenosa, en forma de cloruro de talio, se distribuye por el organismo de forma proporcional al flujo sanguíneo regional (279). La incorporación al miocito cardíaco depende de dos factores: del flujo coronario existente y de la capacidad de extracción del miocito, quedando a nivel miocárdico alrededor del 4% del total de la dosis administrada. El resto se reparte fundamentalmente entre el hígado, el bazo, la musculatura esquelética, el cerebro y los riñones (280). La incorporación del ²⁰¹Tl al miocito se realiza de dos formas, una activa, mediante la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa, que precisa de la integridad celular para su actuación y que se muestra proporcional al grado de actividad metabólica celular, y una pasiva, puramente por difusión dado el pequeño tamaño del ión hidratado de ²⁰¹Tl (1,44 Å) (277).

La extracción de ²⁰¹Tl de la sangre es rápida, con una fijación miocárdica de hasta el 85% de la captación en el primer paso (281), y la proporcionalidad entre el grado de fijación y el flujo sanguíneo coronario se mantiene lineal dentro de un amplio margen de flujos coronarios.

Tras la incorporación a la célula miocárdica, con un máximo alrededor de los 20 minutos, el ²⁰¹Tl presenta la característica

de no ser retenido en el citosol y, durante su permanencia en el organismo, mantiene una relación de equilibrio entre su concentración celular y sanguínea. Ello condiciona una permanente presencia de ^{201}Tl en el plasma durante las horas siguientes a su administración en el post-esfuerzo. Las zonas del miocardio normoperfundido, que incorporan inicialmente más trazador, presentan un proceso denominado "lavado" con pérdida de contenido de ^{201}Tl en términos absolutos, hasta alcanzar progresivamente la concentración de radiotrazador correspondiente a la situación de reposo (33,282-284). Por el contrario, las áreas con bajo flujo que inicialmente presentan una escasa captación de ^{201}Tl , sobre todo en comparación con aquellos territorios que mantienen la capacidad de multiplicar varias veces su perfusión basal, reciben una oferta limitada pero constante del radionúclido. Esto permite que, pasado un tiempo más o menos prolongado (29,33), se alcancen unos niveles de concentración tisular que pueden ser detectados mediante imágenes gammagráficas y con ello constatar la presencia de miocardio viable (fenómeno de redistribución), sin necesidad de una nueva inyección del radionúclido en reposo.

La eliminación final del ^{201}Tl del organismo es muy lenta, y se realiza de forma predominante por vía renal.

Tecnecios

Los trazadores de perfusión miocárdica marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tienen una gran implantación, sobre todo por las mejores características físicas del $^{99\text{m}}\text{Tc}$. La mayor energía de su radiación gamma (140 keV) hace que disminuya la atenuación secundaria a la interposición de otros órganos (mama, diafragma) durante la detección, y que sea más adecuada a los sistemas detectores (grosor de cristal, colimadores, etc..) (280). Además, su corto período de semidesintegración (6 horas), permite la administración de dosis más elevadas y con menor dosimetría para el paciente que con el ^{201}Tl , y así conseguir un elevado flujo fotónico, con un mayor contraste miocardio/fondo y mayor resolución espacial, que conllevan un aumento de la

calidad de la imagen adquirida y la posibilidad de reducir el tiempo de adquisición (41).

Por otra parte, debido al empleo del ^{99m}Tc como radionúclido, es posible la práctica de una ventriculografía en primer paso, simultáneamente a la administración de la dosis en el momento de máximo esfuerzo, o bien, durante la administración de la dosis de reposo (285,286).

^{99m}Tc -metoxi-isobutil-isonitrilo (^{99m}Tc -MIBI).

Los compuestos tecneciados comenzaron a investigarse para el estudio de la perfusión y viabilidad miocárdicas con el fin de obviar los problemas intrínsecos del ^{201}Tl ya que poseen mejores características físicas para su detección. De los diversos complejos de isonitrilo marcados con ^{99m}Tc que se han ensayado (39), el ^{99m}Tc -MIBI es el que presenta las mejores propiedades biológicas para su aplicación clínica (287-289)

En 1986 Holman y col.(290) presentaron el primer trabajo en humanos con compuestos tecneciados utilizando el ^{99m}Tc -butil-isonitrilo, pero las actividades hepática y pulmonar eran muy elevadas, impidiendo una correcta valoración de la captación miocárdica. Posteriormente se trabajó con un compuesto menos lipofílico, el ^{99m}Tc -carbo-metoxi-isopropil-isonitrilo, con el que se reducía la actividad hepática y pulmonar, pero todavía no se lograba un contraste adecuado miocardio/fondo (291). El tercer compuesto evaluado fue el ^{99m}Tc -metoxi-isobutil-isonitrilo (^{99m}Tc -MIBI) y fue el que mostró mejor relación miocardio/fondo y calidad de imagen superior (48,288,290-296).

Se trata de un compuesto lipofílico con gran afinidad miocárdica y su captación celular se realiza por difusión, dependiendo del potencial negativo transmembrana, independientemente del pH extracelular y sin que intervenga en ello la bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$, siendo su distribución proporcional al flujo coronario regional (42,292,297,298). Dentro del citosol, atraviesa la membrana mitocondrial por difusión pasiva y queda fijado a nivel de las mitocondrias en más del 90%, de forma proporcional a la actividad metabólica mitocondrial, que

mantiene un importante potencial transmembrana con gradiente negativo (297). Cuando los potenciales de la membrana mitocondrial o de la plasmática se despolarizan, la captación de ^{99m}Tc -MIBI queda inhibida, mientras que cuando existe hiperpolarización, la captación celular y retención de ^{99m}Tc -MIBI están aumentadas. La despolarización de la membrana mitocondrial se sabe que es indicativa de daño irreversible del miocito.

El grado de extracción miocárdica de ^{99m}Tc -MIBI está entre el 1,5 y 2 % de la dosis administrada, con una fijación del 60% durante el primer paso (298). El resto de actividad se distribuye de forma proporcional al flujo por el hígado, bazo, riñones y musculatura esquelética, existiendo, además, una excreción activa a nivel hepático, con eliminación del trazador por vía biliar (42). El grado de aclaramiento de MIBI permite un correcto nivel de contraste, respecto a la actividad existente entre el corazón y los pulmones, a partir de los 60-90 minutos, tiempo en que debe demorarse la detección (299).

Prácticamente no muestra fenómeno de redistribución, manteniéndose en el interior de la célula sin retornar al torrente circulatorio, por lo que es preciso administrar una dosis de radiofármaco en situación de estrés, y otra nueva dosis para la valoración del reposo (300).

Los aspectos negativos del ^{99m}Tc -MIBI están centrados en que la extracción miocárdica es más lenta y menor que con el ^{201}Tl , por lo que, teóricamente, al no mantenerse el pico de estrés durante todo el tiempo podría infraestimar la isquemia y disminuir la sensibilidad. Otro aspecto es que al no redistribuir se deben realizar dos inyecciones del radiotrazador, lo que se efectúa el mismo día o en dos días distintos, según el protocolo escogido.

^{99m}Tc -tetrofosmina.

Es un radiofármaco fosfonado, que conforma un catión lipofílico marcado con ^{99m}Tc (43,301), con un mecanismo de acción relacionado con la diferencia de potencial transmembrana celular, y con fijación a nivel del citosol de forma

proporcional al gradiente metabólico celular. Su biodistribución sigue paralela al flujo sanguíneo regional de cada órgano, si bien en el corazón tiene una tendencia a la saturación a altos flujos coronarios (302), de forma parecida a la observada en el ^{99m}Tc -MIBI, distribuyéndose además por el hígado, bazo, musculatura esquelética y riñones. Tiene una buena y rápida extracción miocárdica, siendo el grado de fijación en miocardio de 1,2-1,4% de la dosis administrada, con un aclaramiento pulmonar y sanguíneo rápido, sensiblemente más rápido que el ^{99m}Tc -MIBI, consiguiéndose un óptimo contraste corazón/pulmón a partir de los 10 minutos (303). La eliminación del trazador es fundamentalmente hepatobiliar.

No presenta fenómeno de redistribución, por lo que es preciso administrar una nueva dosis de radiofármaco para evaluar el miocardio en reposo (304).

^{99m}Tc -Teboroxima.

Es un compuesto derivado del ácido borónico, iónicamente neutro, marcado con ^{99m}Tc (305,306), que forma una molécula de gran peso, altamente lipofílica y que tiene una gran afinidad por las proteínas de la membrana celular, a las cuales se liga sin entrar dentro del citosol, aunque esta afinidad es reversible (307). El grado de fijación es independiente del grado de metabolismo celular. Este compuesto presenta una tasa de extracción miocárdica muy superior a la del ^{201}Tl , siendo superior al 90%, y su captación mantiene la proporcionalidad con el flujo sanguíneo coronario, incluso a flujos muy altos (308), con una baja captación pulmonar. Su vía principal de eliminación es la hepatobiliar.

Tras la incorporación al miocardio este trazador es aclarado con rapidez del corazón, por la reversibilidad de su fijación a las proteínas, con una dinámica bifásica, cuya fase rápida

(68%) tiene un período de 2-3 minutos en estrés y de 5-6 minutos en reposo, y una fase lenta de 78 minutos (32 %) (309). Este rápido lavado dificulta la obtención de imágenes, ya que éstas

deben obtenerse muy rápidamente post-administración (menos de 2 minutos) y durante poco tiempo, para evitar diferencias substanciales entre la primera y la última imagen tomográfica adquirida. El aclaramiento sanguíneo es muy rápido y sólo un 9,5% de la dosis permanece en la circulación a los 15 minutos de la inyección (310). Esta dinámica facilita la administración de la dosis de reposo pocos minutos después de realizar la detección de estrés. En la actualidad su uso está limitado por la gran rapidez que precisa en la realización de la detección, requiriendo equipos multicabezal (311).

2.5.3.2. Técnica tomogammagráfica.

Adquisición.

Actualmente, la mayoría de autores (312-315) proponen una órbita circular de 180° (OAD - OPI), en modo "step-and-shoot", pero estos criterios están afectados por el diseño de las gammacámaras, ya que existen equipos que siempre realizan órbitas elípticas.

Generalmente la posición del paciente para la detección será en decúbito supino, con el brazo izquierdo o ambos brazos situados por encima de la cabeza. Existen estudios que aconsejan, sobre todo en pacientes varones, la posición en decúbito prono, ya que reduce la interferencia del diafragma sobre la cara inferior del ventrículo izquierdo (316).

Las diferencias en la adquisición entre el ^{201}Tl y los compuestos tecnecios derivados de sus propiedades farmacocinéticas y de su tipo de emisión radiactiva (295,317). El ^{201}Tl , al tener una energía y flujo fotónico menor que el $^{99\text{m}}\text{Tc}$, precisa de un colimador de baja energía y media resolución (Low Energy Medium Resolution = LEMR) para obtener un nivel de cuentas suficiente por imagen, a expensas de una menor resolución espacial. Además el tiempo requerido para obtener un correcto nivel de cuentas en cada imagen es alto (20-25s), por lo que el tiempo total de estudio se prolonga y las últimas imágenes detectadas mostrarían ya signos de redistribución. Por

ello, es preciso reducir el número total de proyecciones a realizar al usar ^{201}Tl (30/60 proyecciones) (278,318). Finalmente es importante recalcar la imposibilidad de repetición de la detección tomográfica en caso de problemas, dado que ya se habrá entrado en la fase de redistribución del ^{201}Tl . La adquisición realizada debe normalizarse de forma previa a su procesado, para ello se realiza la corrección del estudio con el mapa de energía.

Los trazadores tecnecios muestran una mejor adaptación al sistema detector, al disponer de una mayor energía y altos flujos fotónicos (para dosis media y altas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$), que permiten el uso de un colimador de baja energía y alta resolución (Low Energy High Resolution = LEHR), con una buena resolución espacial (278) y unos tiempos de detección relativamente cortos (10-18s), aunque estos tiempos varían claramente en función de la dosis de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ administrada (295). Estos estudios precisan de una normalización mediante un mapa de energía, pero además por el menor período de semidesintegración del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ debe realizarse la corrección por decaimiento del tecnecio (para que la actividad teórica presente en la primera y última imagen adquiridas sea idéntica). En algunos equipos se requiere la introducción de un factor de normalización que resume en un valor diversas variables que dependen del tipo de trazador utilizado (semiperíodo físico y biológico), del aclaramiento miocárdico del trazador, etc... Por tanto, el factor de normalización debe ser determinado en cada unidad de cardiología nuclear según su propia experiencia.

Protocolos clínicos.

En el diseño de los protocolos de uso clínico el factor más importante a tener en cuenta es la biocinética del trazador (315,317). Lógicamente el diseño del protocolo deberá adaptarse al tipo de gammacámara de que se disponga (número de cabezales, corrección por atenuación, etc.).

²⁰¹Tl:

-Protocolo estrés/redistribución:

Se realiza una prueba de estrés, con la inyección del radiotrazador en el punto de máximo esfuerzo (148 MBq). La detección de las imágenes de postesfuerzo no debe demorarse más de 15 minutos y las de redistribución se adquieren 3-4 horas después, recomendando no realizar ingesta alguna entre ambas detecciones (47).

-Protocolo estrés/redistribución/reinyección

Para aumentar el nivel de ²⁰¹Tl circulante y obtener una mejor imagen de reposo, se administra una nueva dosis de ²⁰¹Tl (37 MBq) en reposo (reinyección) (22). Se realiza cuando interesa valorar viabilidad miocárdica.

-Protocolo estrés/redistribución/imagen tardía

Se prolonga la detección hasta las 18-24 horas, dando tiempo a que las zonas de más bajo flujo consigan llegar al equilibrio (29). También se realiza en el estudio de viabilidad miocárdica.

-Protocolos de reposo: reposo/redistribución, reposo/reinyección, reposo/redistribución/imagen tardía

Los protocolos en reposo se utilizan en la evaluación de la viabilidad miocárdica (319,320).

Tecneciados:

-Protocolo largo: estrés/reposo, reposo/estrés

Es el método técnicamente más correcto, dado que evita interferencias entre las dosis de estrés y reposo. La dosis administrada es la misma en estrés y en reposo (740 Mbq), con lo que se obtendrán niveles de conteo similares en ambas imágenes. Con el ^{99m}Tc -MIBI la detección debe realizarse entre los 60 y 90 minutos de la administración de la dosis, que se reducen a 20-30 minutos si se usa tetrofosmina. Siempre es recomendable una ligera ingesta, para favorecer la eliminación hepatobiliar del trazador tecneciado (295,299,321).

-Protocolo corto: estrés/reposo, reposo/estrés

El protocolo corto, en 1 día, tiene el inconveniente de que en la segunda detección se encuentra subyacente la actividad residual de la primera dosis. Para mitigar este efecto, la actividad administrada en la segunda dosis debe ser hasta 3 veces superior a la primera (322). Esta diferencia de actividades genera una discrepancia entre la calidad de las imágenes obtenidas con la primera y la segunda dosis (323,324). La diferencia en la tasa de conteo debe ser corregida adaptando los tiempos de adquisición a cada una de las dosis inyectadas, por ejemplo 20-24 s por imagen con la dosis menor y 8-10 s con la mayor (323,325).

- Protocolo de reposo: con o sin administración previa de nitratos

Se utiliza en la valoración de la viabilidad miocárdica.

Protocolos combinados ^{201}Tl y Tecneciados:

-Tecneciado reposo/Talio estrés

-Talio reposo/ Tecneciado estrés

-Talio reposo/Tecneciado estrés con detección simultánea

Reconstrucción.

Una vez finalizada la adquisición y realizada la normalización de las imágenes, corrigiéndolas con el mapa de energía apropiado, y con la corrección por decaimiento en los estudios con tecnecios, podemos iniciar el procesado de las tomogammagrafías adquiridas (326). El sistema de reconstrucción que utilizan los equipos actuales es la retroproyección filtrada (Filtered Back-Projection = FBP), que se basa en una retroproyección lineal superpuesta de todas las imágenes obtenidas. Este método es rápido, requiere una moderada capacidad de cálculo, pero tiene el inconveniente de producir una pérdida de resolución espacial y de definición de la imagen resultante. La imagen característica presenta un artefacto en estrella (información espúrea acumulada en los bordes del objeto), con tantas puntas de estrella como proyecciones hayamos realizado (327). Con el objeto de minimizar estos inconvenientes se realiza una retroproyección filtrada. Los filtros son funciones matemáticas aplicadas a cada una de las retroproyecciones para incrementar la diferencia entre la señal de interés y la señal de fondo, o sea, aumentar el contraste de la imagen.

En la práctica no existe un filtro ideal, y para cada tipo de exploración debería ajustarse el mejor filtro posible (328), con lo que el filtro del ^{201}Tl será distinto al de los tecnecios, y el filtro de un estudio de tecnecios con dosis baja podrá ser diferente que el usado con dosis alta. Por ello, cada centro debe realizar sus pruebas y decidir que tipo de filtro es el adecuado para cada uno de los tipos de tomografía.

Existen otros sistemas de reconstrucción tomográfica, fundamentalmente basados en procesos iterativos (329), cuyos resultados son mejores que los obtenidos con la clásica de la retroproyección filtrada, si bien el enorme requerimiento de recursos de cálculo y de tiempo para una correcta iteración, los relegan para el procesado en estaciones de trabajo avanzadas de alta capacidad (330).

Es muy importante que todo el proceso de reconstrucción se

repita exactamente igual para las imágenes de estrés y para las de reposo. Por ello son recomendables los programas que permiten un procesado simultáneo del estrés y el reposo o que conservan las características del primer estudio procesado y las aplican, por defecto, al segundo.

Creación y presentación de los cortes tomográficos.

La reconstrucción genera cortes transaxiales del tórax del paciente. Para la mejor valoración del estudio se suele ampliar la imagen a nivel del área cardíaca (factor de "zoom") y se reorienta la imagen de forma que quede el eje largo ventricular con el ápex arriba, la pared lateral a la derecha del observador y el ventrículo derecho a la izquierda. Sobre estos cortes reorientados se generan las imágenes del "eje largo horizontal" (ELH), que cortan horizontalmente el ventrículo siguiendo el eje apicobasal y se presentan como vistas desde la pared inferior hacia la anterior. Perpendiculares a éstos se forman los cortes coronales, que al estar reorientados se denominan "eje corto" (EC), y se presentan vistos desde la punta y en progresión desde el ápex a la base, con el ventrículo izquierdo a la derecha del observador y el ventrículo derecho a la izquierda. Finalmente se seleccionan los cortes del "eje largo vertical" (ELV) y se presentan consecutivamente desde el septum hasta la pared lateral del ventrículo izquierdo, vistos desde el septum, con el ápex a la derecha del observador. En la selección de cada una de las series de imágenes se prescinde de los cortes más externos que coinciden con la pared miocárdica y no incluyen cavidad en su zona central, para evitar el efecto del volumen parcial. Así, los cortes de EC se inician en el endocardio apical hasta llegar a dos o tres cortes del final de la pared anterior. Los cortes de ELV y ELH se limitan a la región central, con cavidad, del ventrículo. La presentación se realiza siguiendo las recomendaciones de la Society of Nuclear Medicine, American College of Cardiology y American society of Nuclear Cardiology (331).

Figura 1. Presentación de los cortes tomográficos (331). Superior: cortes del eje corto, numerados de forma consecutiva desde el apex a la base. Centro: cortes de eje largo vertical desde el septum a la cara lateral. Inferior: cortes de eje largo horizontal con numeración desde la pared inferior a la cara anterior.

Interpretación de los cortes tomográficos:

Análisis de las imágenes

La interpretación correcta de las imágenes dependerá de su calidad desde el momento de la adquisición. Es importante revisar las imágenes en la pantalla y en el formato de cine antes de procesarlas. Ello permite detectar la presencia de artefactos, en cuyo caso deberán tomarse en consideración para evitar una interpretación errónea (332).

Artefactos secundarios a problemas técnicos

Para la valoración de las imágenes deben tenerse en cuenta una serie de artefactos técnicos que pueden alterar los resultados (274,332):

- Falta de uniformidad del detector o centro de rotación fuera de rango.
- Defectos en la reconstrucción de los cortes, en la elección de los filtros adecuados y en la reorientación ventricular.
- Movimiento del paciente durante la adquisición.
- Diferencias en la homogeneidad en la captación miocárdica de los radiotrazadores (protocolos cortos con ^{99m}Tc-MIBI).
- Efecto anómalo de la corrección de atenuación.

Artefactos inherentes al paciente

- Atenuación por los tejidos blandos, sobre todo en cara inferior y anterolateral (diafragma y mama).
- Concentración del trazador en las vísceras abdominales que aumenta la actividad ventricular o distorsionan la proporcionalidad de las escalas.
- Zonas localizadas hipercaptantes que pueden deberse a los músculos papilares o a áreas hipertróficas.
- Desplazamiento ventricular en el post-esfuerzo inmediato ("upward creep").
- Hipoactividades correspondientes a variaciones de la normalidad: apical, base del septum y de la pared posterolateral.
- Heterogeneidad de la captación miocárdica en ausencia de

enfermedad arterial coronaria: miocardiopatía hipertrófica, dilatada, BRIHH, dextrorrotación/levorrotación.

Valoración de los defectos de perfusión

En la práctica, los defectos de perfusión se consideran significativos cuando se observan en varios cortes consecutivos y suelen verse en el eje corto y en uno de los dos ejes largos. Las alteraciones de captación visibles sólo en un eje deben valorarse con cautela por la posibilidad de que se deban a planos de corte que no sigan exactamente los ejes del ventrículo izquierdo. Los defectos apicales se identifican en los dos ejes largos ya que los cortes coronales no permiten una correcta valoración visual del ápex. Las alteraciones únicamente basales son de valoración equívoca, sobre todo en el eje corto, por la variabilidad de la longitud de las paredes ventriculares y la pérdida de resolución de la imagen en las zonas más profundas del tórax.

En la valoración de las imágenes debe tenerse en cuenta también el tipo de normalización de la escala de grises o color que se utilice en la pantalla de presentación de los resultados. Las cuatro posibilidades más comunmente utilizadas son:

1- Normalización a un único máximo en cualquiera de las imágenes del estudio de esfuerzo o reposo. Esta presentación es un complemento útil en los estudios realizados con ^{201}Tl porque permite una fácil aproximación al fenómeno de aclaramiento o "washout" de cada región ventricular.

2- Normalización a dos máximos, uno para cada una de las dos adquisiciones (esfuerzo y reposo), con la actividad máxima común a las tres series de cortes. Es un sistema recomendable para los trazadores tecneciados y también para el ^{201}Tl . Esta presentación hace que la intensidad máxima de la captación de esfuerzo y reposo sea igual, independientemente de la cantidad de dosis administrada (protocolo corto, largo, reinyección, etc...) y facilita que las zonas con el mismo grado de hipocaptación en dos paredes opuestas sean también visibles en los cortes de los ejes largos.

3- Normalización individualizada por imagen o por serie de cortes. Este sistema presenta el inconveniente de que cada imagen o serie de cortes tiene su propio máximo y puede no reflejar disminuciones extensas de la perfusión que afecten a los distintos territorios representados en cada corte tomográfico. Esta es la que más frecuentemente emplean los programas de procesado facilitados por los fabricantes de gammacámaras.

Los defectos de perfusión se valoran de forma subjetiva teniendo en cuenta las siguientes características: extensión, severidad, reversibilidad y afectación de uno o más territorios. En general existe una gradación de intensidad que va desde el **defecto leve** que presenta una hipocaptación ligera, **defecto moderado**, intenso pero que conserva una captación claramente por encima del fondo a los **defectos severos** cuya captación prácticamente no se diferencia de la actividad de fondo.

La reversibilidad se cataloga como total, parcial o nula. Siguiendo el esquema de interpretación de los estudios planares, los **defectos totalmente reversibles** pueden considerarse como patrones isquémicos, que según su intensidad y extensión serán ligeros, moderados o severos. Los **defectos parcialmente reversibles** se interpretan como áreas en las que coexiste miocardio isquémico y tejido cicatricial (generalmente zonas de infarto) aunque también pueden deberse a la existencia de isquemia muy severa que condicione un retraso del fenómeno de redistribución superior a las 3-4 horas cuando se utiliza ^{201}Tl (7,22,33,34). Cuando se emplean trazadores tecnecios las regiones con reducción crítica del flujo coronario también pueden ocasionar una reversibilidad parcial o nula en reposo (46,333,334). Los **defectos no reversibles** pueden atribuirse a la existencia de infarto (causa más frecuente) u otras alteraciones del tejido miocárdico de carácter permanente (fibrosis, degeneración, masas ocupantes de espacio) y corresponden a zonas sin isquemia.

Los **patrones paradójicos** se definen como aquellos defectos

de perfusión post-esfuerzo que se acentúan en reposo. Su significación es muy variable ya que los factores que condicionan su aparición son múltiples (335). Primero deben descartarse factores meramente técnicos como puede ser el efecto de la atenuación del diafragma en la región inferobasal o en las zonas basales anterior e inferior, sobre todo visibles en el eje largo vertical, que se observa en individuos con tórax amplios y en los que las zonas más alejadas del detector muestran una peor representación en las imágenes. Todas estas hipocaptaciones pueden ser más acentuadas en reposo debido a la menor extracción miocárdica de los trazadores de perfusión en condiciones basales, ya sea en el caso de los trazadores tecneciados o del ^{201}Tl . Se han descrito patrones paradójicos en casi cualquier enfermedad miocárdica, pero, evidentemente donde despierta más interés es en la cardiopatía isquémica (336,337). Se observan patrones paradójicos entre el esfuerzo y el reposo y entre la imagen de redistribución y la de reinyección o entre la imagen inicial tras una inyección en reposo de ^{201}Tl y la imagen tardía (338-340). Puede decirse, como concepto general, que en todos los casos este patrón significa que existe viabilidad miocárdica (24,338). El hecho de que en unas regiones se produzca un aclaramiento rápido de ^{201}Tl o una menor captación de los trazadores tecneciados en reposo apunta a dos posibilidades como causa más frecuente:

- La presencia de una necrosis no transmural en una región que está perfundida por un vaso permeable o por una buena circulación colateral y que muestran una captación mayor cuando la inyección del radiotrazador se produce durante la estimulación (física o farmacológica) (339). Cuando no existen antecedentes documentados de necrosis miocárdica también se ha detectado una mayor prevalencia de estos patrones en territorios irrigados por vasos con estenosis moderadas (341).

- Se han descrito patrones paradójicos en fases precoces tras episodios de isquemia-necrosis con vaso permeable, tras la trombolisis o revascularización coronaria (340,342). Posiblemente el trastorno metabólico asociado al aturdimiento condiciona una

incapacidad de retener los radiotrazadores a nivel intracelular porque ello requiere un consumo energético del que carece transitoriamente el tejido post-isquémico (289,343). En cualquier caso, este patrón paradójico es reversible en una semanas y, por tanto, tiene un elevado valor predictivo en cuanto a la recuperación funcional del miocardio reperfundido.

2.6. Cuantificación de los estudios de perfusión miocárdica.

Los estudios de perfusión miocárdica que convencionalmente se pueden practicar en las unidades de cardiología nuclear emplean emisores gamma de baja energía: ^{201}Tl (70-80 KeV, 135 KeV, 167 KeV) y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (140 KeV). Su detección en gammacámaras de cristal de yoduro sódico es interferida por la atenuación de las estructuras anatómicas que se interponen entre el miocardio y la superficie de centelleo (al impedir que todos los fotones gamma generados lleguen al detector), lo que imposibilita la cuantificación absoluta de la actividad del trazador una vez ubicado en el miocardio. Esta atenuación puede ser corregida parcialmente mediante diversos métodos, siendo el mejor el de corrección de la atenuación por tomografía de transmisión, aunque es el más complejo (344,345).

Para poder conseguir una cuantificación de la actividad real miocárdica es preciso utilizar una metodología muy compleja, con adecuación técnica de los equipos y sin que el beneficio clínico obtenido aparentemente difiera del que se consigue mediante la cuantificación relativa. En la práctica, los estudios de perfusión miocárdica con cuantificación relativa proporcionan excelentes resultados en cuanto al diagnóstico y extensión de la cardiopatía isquémica (346,347), y también en la evaluación del miocardio viable, siendo comparables con los estudios realizados con PET (227,229).

Existen dos formas de cuantificación relativa de la perfusión miocárdica:

1- La primera está basada en la comparación de la actividad detectada en el corazón con otros órganos (pulmón, hígado,..) detectados simultáneamente, técnica que se sigue realizando en los estudios de perfusión miocárdica con ^{201}Tl (348), donde si el grado de esfuerzo alcanzado durante la prueba ergométrica es correcto, la concentración radiactiva a nivel del pulmón es baja (inferior al 50% de la cardíaca), y su aumento en estas condiciones es indicativo de disfunción ventricular izquierda en esfuerzo (349,350).

2- La segunda forma de cuantificación se consigue

comparando la actividad de una determinada región del miocardio en relación a la región con la máxima captación del mismo órgano (normalización al máximo de la actividad existente en el corazón). El valor de la actividad miocárdica del máximo no será el mismo en las imágenes post-esfuerzo que en las de reposo o redistribución, pero al presentar las imágenes normalizadas a su propio valor máximo, solamente se tienen en cuenta los incrementos o decrementos de la actividad de forma relativa. Una forma particular de normalización se realiza con los estudios con ^{201}Tl , en los que las imágenes de redistribución pueden presentarse normalizadas al máximo de las imágenes de esfuerzo, debido a que solamente se ha inyectado una dosis en esfuerzo.

La utilización de esta segunda forma de cuantificación tiene claras ventajas, ya que sirve igual para el ^{201}Tl que para los trazadores tecnecios, se realiza de forma automática, permite evaluar los cortes independientemente del grosor de los mismos, y comparar estudios realizados con diferentes dosis y diferentes calidades.

2.6.1. Factores que influyen en la cuantificación.

Siempre que se realiza una cuantificación, las imágenes son sometidas a una serie de tratamientos informáticos que deben conocerse en profundidad. Es necesario tener muy presentes los factores que afectan a la propia cinética del trazador o a los métodos empleados al estudiarla. Si no se cumplen estas premisas, las técnicas cuantitativas pueden resultar equívocas e interferir negativamente en el diagnóstico correcto de los pacientes. A continuación se exponen los principales aspectos que influyen en el análisis cuantitativo de los estudios de perfusión miocárdica con emisores de fotón único (351):

Factores inherentes al paciente:

Insuficiente nivel de estrés.

Medicación intercurrente.

Variaciones individuales (edad, peso, ritmo cardíaco).

Movimiento.

Atenuación (mamaria, diafragmática).

Superposición de actividades extracardíacas.

Factores externos:

Defectos del equipamiento (colimador, uniformidad del detector).

Desalineación del centro de rotación.

Variaciones de la distancia de detección.

Administración inadecuada de la dosis.

Factores de procesado:

Artefactos de la reconstrucción.

Filtros inadecuados.

Desalineación de los ejes de reorientación.

Selección de cortes tomográficos.

Los estudios cuantitativos basan gran parte de su utilidad en el análisis del aclaramiento miocárdico del ^{201}Tl , o de la existencia de defectos que aumentan su captación relativa en reposo (llenado:"fill-in"). Por ello, el nivel de esfuerzo realizado por el paciente determina la captación máxima del estrés, y permite una correcta evaluación del grado de aclaramiento/llenado (352,353).

La corrección por atenuación permite solventar las alteraciones producidas por las estructuras propias del organismo, que disminuyen el flujo fotónico del trazador que llega al detector (354). Pero no es posible modificar la superposición de las actividades extracardíacas (hígado, intestino,..), que pueden acrecentarse con la corrección por atenuación (355). Si bien existes métodos de enmascaramiento de estas actividades que permiten la reconstrucción tomográfica, cuando las actividades se superponen a una región miocárdica se producirá una alteración en los valores cuantitativos de esa región.

2.6.2. Metodología de la cuantificación.

El método utilizado para la cuantificación de las imágenes tomográficas recibe el nombre de mapa polar o "bull's eye" (debido a la forma de la imagen circular y concéntrica resultante) y se trata de una representación en un plano de la actividad de los diferentes cortes miocárdicos. Fue inicialmente descrita por Caldwell y col. (356) en un trabajo experimental del año 1984 y desarrollado en pacientes por el grupo del Cedars-Sinai Medical Center (357) en 1985, y seguido con ciertas modificaciones por el grupo del Emory (358). Más recientemente se ha introducido la cuantificación sobre imágenes en tres dimensiones estandarizadas, método CEqual (Cedars and Emory quantitative analysis) (274), con representación de la perfusión miocárdica en su superficie (359,360), siendo su visualización mucho más intuitiva que el mapa polar de 2D (361).

Todos los métodos de cuantificación engloban, en la práctica, todo el proceso del estudio de la perfusión miocárdica, desde el tipo de estrés utilizado, nivel de estrés mínimo para su valoración, parámetros de la detección (tiempo, colimador,...), filtros de reconstrucción, procesado y finalmente la cuantificación (362). Esta globalización del control sobre el estudio de perfusión miocárdica, obliga al usuario a usar unos determinados protocolos y procedimientos, los más parecidos a los descritos inicialmente por los autores, y que son los suministrados con los equipos habituales de procesado de las diversas gammacámaras (Cedars, CEqual) (363), muchos de ellos con la garantía de haber sido aprobados por la FDA.

Mapa polar:

Método de Cedars-Sinai: (318,337,362,364)

La generación del mapa polar se inicia a partir de los cortes tomográficos realizados en estrés y en redistribución de estudios con ^{201}Tl , ya que es un método evolucionado de los sistemas de cuantificación de los estudios planares con ^{201}Tl (365).

Aunque existen pequeñas variaciones propias de cada sistema de procesado, en esencia, el operador elige el número y los límites, subendocárdico apical y basal, de los cortes de eje corto que se van a cuantificar, sobre un corte de eje largo vertical en el que la cavidad ventricular tenga su mayor área. El límite subendocárdico apical debe seleccionarse para excluir la zona del ápex, y el límite basal, aproximadamente los tres últimos cortes de eje corto, se excluyen por la gran variación existente en la zona más basal a nivel septal e inferior.

Para la valoración de la zona apical se selecciona sobre un corte de eje largo vertical la zona más apical, abarcando de forma automática $\pm 30^\circ$ a partir de la marca apical.

En el corte de eje corto, coronal reorientado, de mayor diámetro, normalmente a nivel medio de la cavidad, se delimita el centro y el límite exterior del ventrículo. Para una mejor valoración posterior de la distribución de los defectos por territorios arteriales, es aconsejable reorientar la rotación del ojo de buey para que el inicio del septo desde la pared inferior (aproximadamente a 102° de la zona media de la cara lateral) coincida siempre en una posición previamente fijada por convención (90°).

Automáticamente se calcula el perfil de actividad máxima de cada uno de los cortes de eje corto, generado a partir de un muestreo de 60 sectores por corte (6° por sector), iniciándose en la zona media de la cara lateral y siguiendo la dirección de las agujas del reloj, desde el corte más apical al más basal. La información así obtenida se coloca de forma bidimensional, en capas sucesivas, desde la zona más apical (interior) a la zona más basal (exterior). El cálculo de la zona apical se realiza promediando los perfiles de cuentas máximas de $\pm 30^\circ$ a partir de la línea apical, en los cortes de eje largo vertical y eje largo horizontal, y queda colocada en el centro de la imagen polar, razón por la que en la imagen polar se muestra como una trama apical (Figura 2).

La imagen polar final queda normalizada de forma que el punto de máxima actividad miocárdica se le asigna el valor 100.

Para cualquier tamaño de corazón se obtiene una imagen polar idéntica, pero a mayor tamaño mayor número de círculos concéntricos, siendo éstos de menor grosor.

Figura 2. Método Cedars. Esquema de generación de los mapas polares partiendo de los ejes coronales, mediante un muestreo radial y utilizando los ejes largos vertical y horizontal promediados para generar la región apical.

Método de Emory: (22,358,362)

La generación del mapa polar se inicia a partir de los cortes tomográficos realizados en estrés y en redistribución de estudios con ^{201}Tl .

Los cortes seleccionados para la generación del mapa polar son los de eje corto, creados englobando la región apical, con un grosor variable en función del tamaño del corazón (unos 12 cortes para un corazón de tamaño normal). Automáticamente se calcula el perfil de actividad máxima de cada uno de los cortes de eje corto, generado a partir de un muestreo de 40 sectores por corte (9° por sector), iniciándose en la zona media entre la cara anterior y lateral (a 45° de la vertical) y siguiendo la dirección antihoraria, desde el tercer corte apical al más basal. Los dos cortes más apicales se expresan como un único valor representativo del valor máximo de cuentas de este corte. La información así obtenida se coloca de forma bidimensional, generándose por interpolación 15 curvas, independientemente del número de cortes de eje corto existentes, que son mostradas en capas concéntricas sucesivas, desde la zona más apical (centro) a la zona más basal (exterior) (Figura 3).

La imagen polar final, conformada siempre por 15 círculos concéntricos, mantiene el valor máximo de las cuentas del corte, y solamente se normaliza cuando debe compararse con los grupos de normalidad.

Las imágenes polares en 2 dimensiones generadas con ambos métodos mantienen fijo el grosor de representación de los cortes, que permite una linealidad en la situación de los defectos, pero produce que se sobreestimen las zonas basales y se subestimen las zonas apicales (361) (efecto del sector angular). Es posible realizar una corrección de la imagen polar para que cada segmento radial sea representativo de la misma extensión de miocardio, corrigiendo el efecto del sector angular, esto se consigue variando el grosor de los cortes representados de forma proporcional al radio (361).

Figura 3. Método de Emory. Esquema de generación de los mapas polares a partir únicamente de los ejes coronales. La zona más apical queda representada por los dos círculos centrales, que expresan la actividad promedio de los cortes coronales más apicales. El resto de los cortes coronales se expresan por muestreo radial.

2.6.3. Interpretación de la cuantificación.

Además de obtenerse los mapas polares de estrés y redistribución en el caso del ^{201}Tl , se puede obtener una imagen polar representativa del lavado ("wash-out") y del llenado ("fill-in"), que pueden facilitar la interpretación del estudio, con el consiguiente aumento de su rendimiento.

En los estudios con trazadores tecneciados, se generan los mapas polares de estrés y reposo, normalizados cada uno a su propio máximo, al corresponderse cada mapa a una inyección diferente de trazador. De ellos se generan imágenes polares normalizadas de reversibilidad, que muestran de un modo gráfico las regiones que ganan actividad en reposo respecto al esfuerzo (366-368), y de distribución paradójica (369), que serían las que pierden actividad relativa en reposo.

Estos mapas polares son validados en grupos seleccionados de sujetos con baja probabilidad de enfermedad coronaria, que corresponde a menos del 5% según los criterios de Diamond y Forrester (370,371), para determinar los límites de normalidad de los valores cuantitativos. El método Cedars empleó 35 sujetos (20 hombres y 15 mujeres) (364), el método Emory 36 (20 hombres y 16 mujeres) (358). Los datos resultantes del procesado de estos grupos muestran los valores agrupados en zonas, con el promedio y su desviación estándar, y separados por sexos.

Estos resultados formarán las bases de datos de normalidad que se distribuyen de forma asociada a los programas de procesado.

Para una óptima aplicación de la comparación con patrones de normalidad, éstos deben estar adecuados a la población que vamos a analizar en nuestro medio (sexo, edad, raza,...), y a ser posible, realizados en el propio centro y con los mismos equipos de detección y procesado. La mayoría de patrones de normalidad existentes en los equipos actuales son de procedencia anglosajona y no totalmente extrapolables a la población mediterránea (372).

La principal ventaja de la comparación con patrones de normalidad está, en que no sólo cuantificamos la localización,

extensión y severidad, sino que se valora el grado de captación de cada punto de la imagen polar con la de referencia, y el resultado se expresa en número de desviaciones estándar en relación a la media (323,373,374). De esta forma, un territorio no debe tener necesariamente un nivel de captación del 100% para definirlo como normal (375), y que las zonas con gran variación de actividad (como la cara inferior, en hombres de mediana edad), dan lugar a una desviación estándar mayor.

La expresión en desviaciones estándar de la normalidad da lugar a poder expresar en niveles de probabilidad la gravedad de los defectos. Esto unido a la localización y a la extensión es la base de los análisis de los Sistemas Expertos en la interpretación de los estudios de perfusión miocárdica (359,376-378).

Otra forma de valoración de los mapas polares se basa en el análisis de los niveles de captación (378-381), siempre sobre mapas normalizados, donde se definen para cada mapa polar (estrés, reposo o reversibilidad) un rango de niveles de captación. En nuestro hospital hemos diseñado una metodología para el análisis de los niveles de captación, con delimitación del rango apropiado para cada imagen polar, y dentro de este rango para cada intervalo, se realiza una máscara del mapa polar (máscara de nivel) y se cuantifica el área del mapa que sobrepasa el valor de corte del intervalo (190,378) (o el área del defecto, según convenga). Este tipo de análisis se utiliza para la cuantificación de la viabilidad miocárdica sobre el mapa polar de reposo, y para valorar el miocardio en riesgo o el isquémico, sobre el mapa de reversibilidad (378).

Asignación de territorios a vasos coronarios.

Para los diversos métodos se han realizado estudios con pacientes con enfermedad coronaria de un sólo vaso, para determinar la extensión del territorio de perfusión de cada arteria coronaria sobre el mapa polar.

El método de Cedars, basado en el estudio de 44 pacientes con enfermedad de un sólo vaso (364), delimitó unas áreas de

interés que abarcaban las zonas del mapa polar donde existiese una probabilidad superior al 80% de que la perfusión dependiese de una arteria coronaria en concreto (362,364). Estas áreas dejaban hasta un 30% del mapa polar sin asignación.

El mismo proceso se repite con el método de Emory, sobre 45 pacientes afectos de enfermedad coronaria de un sólo vaso (358). También se dibujan unas áreas de interés donde la probabilidad de dependencia de una determinada arteria coronaria es muy alta, pero también se definen amplias zonas de superposición de territorios (362,358), debido a la variabilidad individual de la dominancia entre las arterias coronarias.

Otros autores (382) han delimitado zonas muy parecidas, también en base a pacientes con enfermedad coronaria monovaso.

Lógicamente es más fácil la asignación directa a territorios puramente anatómicos extraídos de la disposición reorientada de los ejes cardíacos (eje corto), anterior, septal, inferior, lateral y apical, al tener todos ellos una correspondencia directa de su situación con los mapas polares. Además este tipo de áreas de interés abarcan la totalidad del mapa polar, no dejando zonas sin asignación (190,378).

Valoración de la extensión

La valoración de la extensión de los defectos en los métodos con referencia a valores de normalidad, se basan en determinar el área del defecto (381), descrito como la zona del mapa polar por debajo de un límite.

Para el método de Cedars se delimitaban dos dinteles, el 10% y el 20% por debajo de la normalidad, para delimitar 4 niveles de captación, captación normal, disminución hasta el 10%, del 10 al 20% y más del 20%, que se expresaban en forma de mapa polar (cada nivel con su color). Sobre este mapa, todos los defectos superiores a -10% del nivel normal para esa región se marcaban como defecto (364).

El método de Emory delimita los defectos con el criterio de -2,5 DS sobre el valor normal para esa región (358).

Una vez delimitado el defecto, se cuantifica su extensión

(área) por planimetría, y se presentan numéricamente los resultados en función de los territorios coronarios afectados.

Para el análisis de los mapas de reversibilidad, la valoración de la extensión se realiza sobre la zona de defecto en el mapa de estrés que recupera su actividad normal en el mapa de reposo (22), determinando la extensión de la zona reversible en la imagen polar de reposo, y superponiendo dicha extensión sobre la imagen polar de estrés, con lo que claramente se delimita el territorio reversible del no reversible. Con el método de Emory (368) se delimita una extensión mínima del 15% de recuperación para poder evaluar significativamente la reversibilidad.

En los métodos de análisis de los niveles de captación la valoración de la extensión y severidad se realizan en una misma presentación. Para ello se cuantifica la extensión del defecto existente en unas máscaras de nivel de la imagen polar, generadas para unos niveles de captación precisos (y que varían según la imagen polar seleccionada) (383). La información resultante se expresa en porcentaje de territorio afectado y como porcentaje del total del miocardio, para cada máscara de nivel realizada.

Valoración de la severidad

La severidad está directamente relacionada con la disminución del nivel de captación de la región hipoperfundida, ya sea para evaluar la severidad de un defecto reversible (isquemia), como para la valoración de la severidad de un defecto no reversible (necrosis), extrapolarlo este dato para la cuantificación de la viabilidad. Pero también está influida por la extensión del defecto, dado que para un mismo nivel de hipoperfusión, la severidad será mayor cuanto mayor extensión tenga el defecto.

Los métodos con comparación a base de datos, permiten una cuantificación de la severidad en función del número de desviaciones estándar que separan el defecto de la zona con captación normal, pudiendo cuantificar la extensión de cada

nivel de desviación estándar.

En los métodos de análisis de los niveles de captación la valoración de la severidad viene marcada por la progresión de los valores de extensión obtenidos en los diferentes niveles de captación evaluados (378).

El nivel de captación debe estar claramente definido para obtener unos resultados fiables y reproducibles.

Otro punto donde tiene valor determinar la severidad es en el mapa polar de reversibilidad, sobre todo para los trazadores tecnecios, ya que representa cuantificar el nivel de isquemia conseguido con la prueba (22,368), y que dada su objetividad, permite comparar los niveles de isquemia conseguidos en el mismo paciente con distintos estímulos (esfuerzo/dipiridamol (190), esfuerzo/dobutamina,...).

2.7. Eficacia del SPET miocárdico de perfusión en la detección de miocardio viable.

2.7.1. Estudios con ^{201}Tl .

El radionúclido que más ampliamente se ha empleado en la valoración de la viabilidad miocárdica es el ^{201}Tl . Su farmacocinética presenta unas características que lo hacen idóneo para el estudio de la viabilidad de tejidos sometidos a bajo flujo (343). Tras la inyección intravenosa su biodistribución responde al grado de perfusión de cada órgano y, en el corazón, al flujo miocárdico regional (32,384-386). Existe una evidente diferencia entre las regiones con arterias normales de aquellas dependientes de vasos severamente estenóticos, sobre todo si la inyección de ^{201}Tl se realiza durante una maniobra de estrés (de esfuerzo o farmacológico).

Protocolos clínicos:

Esfuerzo-redistribución:

Es el protocolo clásico en el que se administra la dosis del trazador en el esfuerzo y se adquieren imágenes inmediatas post-esfuerzo y a las 3-4 horas, gracias al fenómeno de redistribución que presenta este radionúclido. El hecho de que exista redistribución indica la presencia de isquemia miocárdica, sin embargo está confirmado que algunas regiones no reversibles a las 3-4 horas son viables. Por ello se plantearon otros protocolos de estudio para la valoración de la viabilidad miocárdica.

Redistribución tardía:

A mediados de los años 80 se observó que, siguiendo el protocolo exploratorio convencional de esfuerzo-redistribución, una elevada proporción de regiones con defectos severos de perfusión (cifrada por algunos autores en el 50% de los segmentos) que no presentaban redistribución a las 3-4 horas, sí lo hacían a las 18-24 horas (29,34), captaban ^{18}F -FDG en estudios PET³¹ o mejoraban su captación tras la revascularización (35).

Esta notable infraestimación del miocardio viable requiere detecciones muy tardías para ser corregida, lo que representa un inconveniente para la calidad de las imágenes obtenidas a las 24 horas, sobre todo si se emplea metodología tomográfica (SPET).

Técnicas de reinyección:

A partir de los trabajos de Dilsizian y col.(22) y Rocco y col.(36), que introdujeron la reinyección de ^{201}Tl , se dispone de un método que proporciona un rendimiento más cercano a la PET en términos de detección de miocardio viable (23,37). Una vez transcurrido el tiempo convencional de redistribución (3-4 horas) se administra una dosis suplementaria de trazador (1 mCi) que incrementa la oferta en reposo y, desde un punto de vista práctico, "acelera" el proceso de redistribución tardía que finalmente permitiría visualizar el miocardio severamente hipoperfundido. Cuando se ha analizado cuantitativamente este procedimiento, parece que en realidad no se produce una disminución de la diferencia de actividad entre las zonas normales e hipoperfundidas (reversibilidad), sino que el incremento de contaje global hace que visualmente mejore la captación de las regiones con severa reducción del flujo coronario (387). En las series publicadas hasta la actualidad, en las que se ha valorado la predicción de recuperación funcional tras la revascularización con el protocolo esfuerzo-redistribución-reinyección, las cifras ponderadas de valor predictivo positivo y negativo son del 69% y 89% respectivamente (22,207,254,388-390).

Posteriormente, diversos trabajos han constatado un moderado aumento del número de segmentos miocárdicos viables practicando detecciones a las 3-4 horas de una reinyección (391).

En vista de que la representación de la viabilidad celular se obtiene en las imágenes tardías de ^{201}Tl (29,391), algunos autores proponen actualmente un protocolo "comprimido" esfuerzo-reinyección inmediata-redistribución a las 4 horas, que combinaría la información sobre territorios isquémicos con la máxima

sensibilidad en cuanto a detección de miocardio viable en el mismo tiempo que el protocolo convencional (esfuerzo-redistribución) y que proporciona resultados superponibles a los descritos en las opciones expuestas anteriormente (392).

Reposo-redistribución:

Las diversas series con protocolo reposo-redistribución proporcionan resultados muy parecidos, en cuanto a la predicción de recuperación post-revascularización, a los protocolos que incluyen imágenes de estrés: cifras medias de valor predictivo positivo del 69% y predictivo negativo del 92% (319,393-400) y en dos estudios comparativos se obtuvo una concordancia de al menos el 80%, en cuanto a la consideración de los segmentos como viables o no, entre este protocolo y el de esfuerzo-redistribución-reinyección (401,402). Iskandrian y col.(26), Ragosta y col.(395) y Mori y col.(319) detectaron un valor predictivo positivo respecto a la mejoría de la función sistólica global entorno al 75-80%.

Análisis cuantitativo

Un aspecto importante que debe recalcarse ante la interpretación de los estudios de perfusión con ^{201}Tl es el de la intensidad de los defectos post-esfuerzo y su comportamiento en reposo. Una hipoperfusión ligera o moderada que no presenta redistribución o que, incluso, se acentúa en las imágenes obtenidas a las 3 horas (patrón paradójico), debe interpretarse como indicativa de miocardio viable (23,341). Estudios anteriores a la etapa de la reinyección ya apuntaron la evidencia de que el miocardio viable salvado en un territorio que ha sufrido un infarto puede presentar un patrón paradójico (342). Se ha estudiado específicamente la relación entre intensidad del defecto, reversibilidad y captación de $^{18}\text{F-FDG}$ (23,24). Los defectos leves y moderados presentaban un porcentaje bajo de reversibilidad, pero prácticamente siempre eran viables. Por el contrario los defectos severos (captación inferior al 50% de la máxima) sin redistribución requirieron de

la reinyección para comprobar si realmente eran o no viables. En este grupo, un 51% de los segmentos incorporaba trazador tras la reinyección y la concordancia con la imagen de ^{18}F -FDG fue del 76%. En un estudio sobre el patrón paradójico en una zona de infarto (339), las regiones con defectos moderados que se hacían más intensos en la imagen de redistribución, sistemáticamente (82%) se comportaban como viables en las imágenes de reinyección y de PET. La explicación a este fenómeno es compleja, pero fundamentalmente se interpreta como que el miocardio que sobrevive a una necrosis y que no queda en situación de isquemia severa, ya sea porque el vaso responsable está permeable o por la presencia de colaterales, es capaz de aumentar su captación de ^{201}Tl durante el estrés y de presentar lavado en las horas siguientes, de forma que el contraste entre el defecto (coexistencia de miocardio y tejido necrosado) y el resto de los territorios es mayor en la imagen de redistribución que en la imagen post-esfuerzo. Un mecanismo parecido explicaría la presencia de patrones paradójicos en las imágenes post-reinyección precoz respecto a las de redistribución que pueden observarse en algunas ocasiones, y que, en este caso, reflejarían la diferencia de flujo en reposo entre las zonas normales y las severamente isquémicas.

En conjunto, se puede decir que el ^{201}Tl es un trazador adecuado para la valoración de la viabilidad miocárdica, pero deben reconocerse sus limitaciones que, fundamentalmente, provienen de sus características radiofísicas. En un trabajo realizado en pacientes con enfermedad arterial coronaria crónica y territorios con severa depresión de la contractilidad, Althoefer y col.(38) obtuvieron una coincidencia elevada entre la captación de ^{201}Tl y ^{18}F -FDG respecto a la existencia o no de miocardio viable en el territorio antero-septal (90%). Por el contrario, en la región inferior y posterior existió una discordancia del 44% cuando los defectos de ^{201}Tl eran severos (captación inferior al 50% del máximo) y del 46% cuando la hipocaptación era moderada (51% - 75% del máximo). La diferencia mayoritariamente residió en la infraestimación de la masa

miocárdica por el ^{201}Tl y es interpretada por los autores como debida a la mayor atenuación de la radiación procedente de la región inferior y posterior. No obstante, tanto en este estudio como en las series de Tamaki y col.(229) y Bonow y col.(23), la coincidencia global por segmentos entre las imágenes de ^{201}Tl (inyectado en reposo o tras reinyección) y las de ^{18}F -FDG son excelentes, con discordancias entorno al 15% en los defectos severos y del 10% en cuanto a catalogar pacientes como portadores o no de miocardio viable en las regiones con severa reducción de la contractilidad.

2.7.2. Estudios con trazadores marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

A finales de la década de los 80 se produjo la aparición de los primeros compuestos de perfusión miocárdica marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, denominados isonitrilos (39-42), y a principios de los 90 se introdujo la tetrofosmina (44-45). Estos productos, y otros que probablemente estarán disponibles en los próximos años, presentan la propiedad de ser captados por las células miocárdicas en función de su viabilidad y flujo coronario. Como ya se ha comentado, el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es el radionúclido que presenta las mejores características radiofísicas para la detección en gammacámara (46). El metoxi-isobutil-isonitrilo (MIBI) (47-49,403) y la tetrofosmina (324,404) son los que se utilizan de forma mayoritaria por su elevada extracción miocárdica y adecuado perfil farmacocinético.

Existen otros compuestos tecneciados para el estudio de la perfusión miocárdica todavía en fase de ensayo clínico y, por tanto, sin que exista experiencia de su utilidad en los estudios de viabilidad. De estos, la teboroxima es el trazador con el que se han realizado más estudios de validación (405,406) si bien se trata predominantemente de un trazador de flujo y los estudios preliminares parecen poco favorables a su empleo como indicador de viabilidad.

2.7.2.1. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI.

Desde su introducción en la práctica asistencial, el

^{99m}Tc -MIBI ha demostrado su eficacia en el diagnóstico y valoración de la extensión de la enfermedad arterial coronaria. Se ha ido extendiendo su uso por las excelentes condiciones que ofrece para el SPET desde un punto de vista técnico y clínico. La gran calidad de las imágenes tomográficas proporciona una excelente precisión diagnóstica en la delimitación de los territorios isquémicos, en diversos estudios superior al ^{201}Tl SPET (47,285,407).

Bases experimentales para la utilidad del ^{99m}Tc -MIBI en la valoración de la integridad de la membrana celular.

Un requisito importante para cualquier radiotrazador utilizado en la valoración de viabilidad miocárdica es que además de necesitar flujo sanguíneo para que lo transporte a la región miocárdica con disfunción, también requiere que la membrana celular esté integra para asegurar su extracción y retención en la célula miocárdica. Varios trabajos efectuados con cultivos de células miocárdicas apoyan el concepto de que la captación de los agentes tecnecios indica que existe integridad de la membrana celular. Los estudios realizados con ^{99m}Tc -MIBI indican que el mecanismo de captación celular se realiza de forma pasiva a través de las membranas celular y mitocondrial y es retenido mayoritariamente en las mitocondrias mientras exista un gradiente de potencial transmembrana (289,408-410). La captación de ^{99m}Tc -MIBI disminuye de forma significativa cuando existe un daño severo e irreversible de la membrana celular (411).

El ^{201}Tl y el ^{99m}Tc -MIBI difieren en este sentido, ya que una proporción importante de la captación celular de ^{201}Tl depende de los niveles de ATP y del sistema Na^+/K^+ ATPasa (412,413). Piwnica y col.(292) estudiaron la extracción de ^{201}Tl y ^{99m}Tc -MIBI en cultivos celulares de miocitos de embriones de pollo después de varios grados de lesión de la membrana celular y de alteraciones metabólicas y observaron que una deplección leve-moderada de los niveles de ATP provoca una disminución de la extracción de ^{201}Tl pero aumenta la extracción de ^{99m}Tc -MIBI. A estos niveles de

isquemia celular (leve-moderada) la captación de ^{99m}Tc -MIBI aumenta posiblemente por hiperpolarización de la membrana celular y la captación de ^{201}Tl disminuye por deplección de los niveles de ATP. Este concepto sugiere que la ventaja que tiene el ^{201}Tl por presentar fenómeno de redistribución en regiones con bajo flujo, podría estar suplida por el incremento potencial en la extracción de ^{99m}Tc -MIBI en dicha situación.

Estudios experimentales en modelos de oclusión-reperfusión e isquemia a bajo flujo.

La relación entre la captación de ^{99m}Tc -MIBI y el flujo coronario ha sido establecida en modelos con corazones intactos. Canby y col.(414) demuestran que la captación de ^{99m}Tc -MIBI es mayor que la esperada en base a las microesferas marcadas cuando se reduce el flujo coronario entre el 10% y el 40% en zonas no isquémicas. Resultados similares fueron obtenidos por Li y col.(415).

La captación y retención de ^{99m}Tc -MIBI no parece afectarse de forma importante en las situaciones de reperfusión tras oclusión coronaria o en la isquemia a bajo flujo, que corresponden a las situaciones clínicas mas relevantes que se dan en el estudio de la viabilidad miocárdica.

Cuando el ^{201}Tl o el ^{99m}Tc -MIBI se inyectan durante la oclusión coronaria o durante la reperfusión tras la oclusión en estudios experimentales, la actividad regional de ambos trazadores es similar tempranamente después de su inyección y es lineal en relación al flujo coronario determinado con microesferas (50).

Otros estudios (415-417) demuestran que la captación y retención de ^{99m}Tc -MIBI se mantiene incluso en las zonas de miocardio aturdido con profunda disfunción sistólica.

Una limitación importante a la utilización del ^{201}Tl tempranamente después de la reperfusión tras oclusión coronaria es que la aparente captación de este trazador sobreestima el grado de miocardio salvado y está más relacionada con la situación de hiperemia post-reperfusión (418-420). Sinusas y col.(421) observaron en un modelo canino, que la actividad de ^{99m}Tc -MIBI tras la inyección durante la reperfusión es significativamente menor que el flujo de reperfusión establecido con microesferas, si bien el área del defecto de captación de ^{99m}Tc -MIBI determinada mediante auto-radiografía en estudios post-mortem, se correlaciona muy bien con el área infartada determinada histológicamente ($r=0,98$).

En un modelo animal en el que se provoca una isquemia a

bajo flujo, acompañada de disfunción regional sin infarto, y que simula la situación clínica de disfunción ventricular severa pero reversible, Sinusas y col.(422) inyectaron ^{201}Tl y $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ en reposo y realizaron el contaje regional de la actividad tres horas después de la inyección. Al contrario de lo esperado, que era encontrar una mayor actividad de ^{201}Tl en base a su capacidad de redistribución, la actividad de ^{201}Tl y de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ fue equivalente en todos los niveles de reducción de flujo (determinados por microesferas radiactivas). La actividad de ambos trazadores sobreestima el flujo regional y dicha actividad determina de forma más consistente la integridad de la membrana celular. Estos datos sugieren la existencia de un aumento de la extracción de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ a bajos flujos (414) o un cierto componente de redistribución de este trazador. Cuantificando la actividad regional, ambos agentes muestran unos resultados similares en cuanto a la viabilidad miocárdica regional.

Por tanto queda demostrado experimentalmente, tanto en modelos de oclusión-reperfusión (miocardio "aturdido") como en situaciones de reducción crónica e intensa del flujo coronario (miocardio "hibernado"), que la captación de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ se mantiene proporcional al flujo coronario, de forma paralela a la de ^{201}Tl , exista o no profunda disfunción sistólica (50,51,411).

Estudios en pacientes con enfermedad arterial coronaria crónica y disfunción ventricular.

Correlación con la viabilidad regional

Artículos del grupo de Verani (423,424) han puesto de manifiesto una estrecha correlación entre la presencia de miocardio viable evaluada mediante estudios histológicos y la captación de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$. Los resultados obtenidos en una serie de corazones explantados de pacientes sometidos a trasplante, que unas horas antes habían recibido una dosis de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ (423), muestran una práctica ausencia de miocardio cuando la captación es inferior al 30% y coexistencia de zonas de cicatriz y tejido miocárdico en proporción paralela al grado de captación de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ entre el 30 y el 85% de captación. Cuando la captación

fue superior al 85%, el tejido miocárdico era normal en todos los segmentos. Dakik y col.(424) y Maes y col.(223) confirmaron la concordancia entre el grado de lesión histológica, determinado por biopsia miocárdica obtenida durante la cirugía de revascularización, la captación de ^{99m}Tc -MIBI, la captación regional de

^{18}F -FDG (223) y la recuperación funcional posterior. Aún cuando se confirmó que no existe un nivel concreto de captación que identifique el miocardio recuperable, el dintel mínimo óptimo se situó en el 55% de la captación máxima en la serie de Dakik y en el 50% en la de Maes. Los valores predictivos positivo y negativo de cada serie se situaron en el 79%-82% y el 72%-100% respectivamente.

Comparación con el ^{201}Tl

Existen varios estudios en la literatura que comparan el ^{99m}Tc -MIBI con los diferentes protocolos de ^{201}Tl en los que podemos observar que los peores resultados del isonitrilo en relación al ^{201}Tl -reinyección se obtienen cuando se realizan con metodología planar (25,27,425). Así, Cuocolo y col.(333), en un grupo 20 pacientes en los compararon visualmente imágenes planares de ^{201}Tl esfuerzo-reinyección y de esfuerzo-reposo con ^{99m}Tc -MIBI, encontraron un número mayor de defectos reversibles con el ^{201}Tl que con el ^{99m}Tc -MIBI, por lo que concluyen que la reinyección de ^{201}Tl obtiene unos mejores resultados para la detección de miocardio viable. Sin embargo debe tenerse en cuenta que en este estudio no se efectuó un análisis cuantitativo y no existe ningún "gold standard" que permita determinar qué isótopo mostró una información más precisa.

En un estudio SPET sin cuantificación realizado por Dondi y col.(426), el ^{99m}Tc -MIBI no mostró diferencias significativas con la imagen de reinyección inmediata de ^{201}Tl , aunque si se detectó un aumento de captación significativo en la imagen obtenida a las 3 horas de la reinyección en reposo.

Rocco y col.(28) en un trabajo realizado en el año 1989 con metodología planar ya comentaron la importancia de la

cuantificación de la captación de ^{99m}Tc -MIBI en la valoración de la viabilidad miocárdica y si se analizan detalladamente sus resultados, puede deducirse que la cuestión podría estar en qué nivel de captación se toma como frontera entre lo viable y no viable.

Marzullo y col (397) estudiaron 14 pacientes antes y después de la cirugía mediante metodología planar y no observaron diferencias significativas en el nivel de captación en reposo entre el ^{201}Tl y el ^{99m}Tc -MIBI, tanto en los defectos con disfunción reversible como en los que no mejoran tras la revascularización.

Maurea y col.(427) compararon la actividad regional de ^{201}Tl reposo-redistribución con la actividad de ^{99m}Tc -MIBI en reposo. Obtuvieron una captación en los segmentos acinéticos o discinéticos ligeramente superior, pero significativa, para el ^{201}Tl ($73\pm 12\%$ vs $67\pm 14\%$ de la captación máxima, $p < 0,001$) y concluyeron que el rendimiento es mayor para el ^{201}Tl en vista de esta diferencia de actividad. Sin embargo debe tenerse en cuenta que tampoco se comparan los resultados con ningún "gold standard" (PET o recuperación funcional tras revascularización).

En contraposición, Udelson y col.(394) en un estudio realizado con cuantificación del SPET miocárdico, compararon la captación de ^{99m}Tc -MIBI reposo y ^{201}Tl reposo-redistribución, obteniendo una correlación del 86% entre ambos. La concordancia por segmentos viables/no viables fue del 87% (Kappa 0,76) en los 18 pacientes revascularizados y no hubo diferencias significativas entre la captación media de ^{99m}Tc -MIBI y ^{201}Tl en ninguno de los niveles en que se clasificaron los segmentos. Los segmentos con disfunción reversible presentaron una media de captación de ^{201}Tl en las imágenes de redistribución (protocolo reposo-redistribución) de $72 \pm 11\%$ y una captación similar de ^{99m}Tc -MIBI en reposo, $75 \pm 9\%$ (p : ns). Los segmentos con disfunción irreversible presentaron asimismo unas captaciones similares de ambos trazadores ($51 \pm 11\%$ para el ^{201}Tl y $50 \pm 8\%$ para el ^{99m}Tc -MIBI, p : ns).

Llama la atención el valor de la captación media de los

segmentos con disfunción irreversible para los dos trazadores (50%), en principio más alto de lo que cabría esperar en relación a los resultados de los estudios de Verani (423,424) en los que se cuantificó la captación de ^{99m}Tc -MIBI en muestras histológicas de corazones explantados.

Dilsizian y col.(25) estudiaron 54 pacientes con moderada disfunción ventricular y severa enfermedad arterial coronaria, comparando el SPET con ^{201}Tl (protocolo esfuerzo-redistribución-reinyección) y el SPET con ^{99m}Tc -MIBI (protocolo largo esfuerzo-reposo). Mediante el análisis visual de los defectos se observó una concordancia en el 70% de los segmentos. La mayoría de las discordancias se debían a la presencia de reversibilidad con ^{201}Tl y ausencia de reversibilidad con ^{99m}Tc -MIBI. Sin embargo, al realizar la cuantificación de los defectos en los pacientes a los que además se había practicado un estudio PET, se obtuvo una concordancia en el 93% de los segmentos (considerando un nivel de corte del 50%).

Otros autores aportan unos resultados similares al aplicar la metodología cuantitativa (428,429).

En la tabla siguiente se resumen los resultados de algunos de estos trabajos:

Tabla 3. Concordancia por segmentos entre ^{201}Tl y ^{99m}Tc -MIBI mediante cuantificación de la captación.

| | Captación(%) | Concordancia(%) |
|-------------------------------|--------------|-----------------|
| Dilsizian y col ²⁵ | 50 | 93 |
| Rossetti y col ⁴²⁸ | 50 | 91 |
| | 60 | 78 |
| Udelson y col ³⁹⁴ | 50 | 92 |
| | 65 | 79 |
| Kauffman y col ⁴²⁹ | 50 | 88 |

Comparación con PET

Sawada y col.(430) compararon la captación de ^{99m}Tc -MIBI en reposo mediante metodología SPET con la información obtenida con PET mediante NH_3 y ^{18}F -FDG, en un grupo de 20 pacientes con infarto previo. Con un nivel de corte del 60%, observaron una concordancia entre el ^{99m}Tc -MIBI y la ^{18}F -FDG en el 68% de los segmentos analizados, por lo que existía un importante número de segmentos discordantes. El 50% de los segmentos con captación de ^{99m}Tc -MIBI inferior al 60%, preservaban la captación de FDG ($\geq 60\%$), lo que sugiere de entrada una infraestimación de la viabilidad con el ^{99m}Tc -MIBI. Sin embargo, se objetivó que un 46% de los segmentos con captación de ^{18}F -FDG inferior al 60%, tenían preservada la captación de ^{99m}Tc -MIBI ($\geq 60\%$). La discordancia entre ambos agentes puede estar relacionada con el hecho de que de los 20 pacientes del estudio, 16 tenían historia de infarto inferior y existen importantes diferencias en la corrección de la atenuación del territorio inferior entre ambas metodologías. Esto sugiere que debe utilizarse un criterio diferente al empleado en el PET cuando se evalúe viabilidad miocárdica en el territorio inferior mediante metodología SPET. Soufer y col.(431) compararon los resultados del PET NH_3 y ^{18}F -FDG con la captación de ^{99m}Tc -MIBI en reposo en un grupo de 37 pacientes con un alto rango de valores de fracción de eyección (del 16% al 67%). Observaron una concordancia global del 71% de los segmentos. De los segmentos discordantes, la mayoría (72%) eran no viables con ^{99m}Tc -MIBI y viables con PET y la mayor parte de estos segmentos correspondían al territorio inferior. Por tanto cabe esperar que la corrección de atenuación en SPET mejore los resultados de esta metodología.

Schneider y col.(432) analizaron los resultados teniendo en cuenta la localización de la disfunción ventricular. Estudiaron 40 pacientes con infarto previo antes de la revascularización mediante PET y ^{99m}Tc -MIBI SPET tras la administración de nitratos. La captación del trazador se cuantificó en la zona central del infarto identificada en el angiograma. Los autores evidenciaron diferencias significativas en la captación de ^{99m}Tc -

MIBI en la zona central del infarto según éste se localizara en la región anterior o inferior ($68\pm 12\%$ vs $43\pm 7\%$, en los pacientes que mejoraron su función ventricular tras la revascularización y $40\pm 14\%$ vs $31\pm 7\%$ en los pacientes en los que no mejoró la función ventricular). Utilizando un nivel del corte del 50% para los infartos anteriores y del 35% para los inferiores, los autores obtuvieron un valor predictivo positivo del 90% y negativo del 91% para la mejoría de la función ventricular post-revascularización.

Altehoefer y col.(433) en una serie de 111 pacientes con enfermedad arterial coronaria y alteraciones regionales de la contractilidad, compararon los resultados de la captación de ^{99m}Tc -MIBI en reposo y de ^{18}F -FDG PET, mostrando todo el espectro de actividades de ambos trazadores. Existió una buena correlación entre el nivel de captación de ^{99m}Tc -MIBI y la probabilidad de viabilidad establecida con la ^{18}F -FDG (criterio de viabilidad con ^{18}F -FDG: captación > al 70% y criterio de "no viabilidad" con

^{18}F -FDG: captación < al 50%. Los segmentos con captación entre 50 y 70% se clasificaron como intermedios). Únicamente un 5% de los segmentos con defectos muy severos con ^{99m}Tc -MIBI (captación < 20%) mostraron criterios de viabilidad con ^{18}F -FDG, apreciándose un porcentaje similar de segmentos (4%) que mostraron criterios de viabilidad con ^{99m}Tc -MIBI (captación > 60%) y una captación de ^{18}F -FDG < 50%. Además debe tenerse en cuenta que un porcentaje importante de segmentos con captación intermedia de ^{99m}Tc -MIBI (entre 40% y 60%), mostraron también captaciones intermedias de ^{18}F -FDG (entre 50% y 70%). Por tanto los autores concluyeron que los resultados son similares para ambos trazadores y que las discrepancias se pueden solventar al considerar un nivel de captación determinado para cada trazador, hecho por otra parte lógico si se tienen en cuenta las diferencias biocinéticas que les caracterizan.

Finalmente, también se ha estudiado la influencia que puede tener el grado de disfunción ventricular en la capacidad del ^{99m}Tc -MIBI para detectar miocardio viable. Arrighi y col.(434) en

un estudio con ^{99m}Tc -MIBI y ^{18}F -FDG, analizaron 20 pacientes divididos en dos grupos según su FE fuera superior o inferior a 25%. El subgrupo con FE media de 36% presentó una elevada concordancia de entre ambos trazadores (89%) y el ^{99m}Tc -MIBI detectó un 88% de los segmentos viables por PET. Los 11 pacientes con FE media del 17% mostraron una concordancia en el 78% de los segmentos con las dos técnicas y el ^{99m}Tc -MIBI sólo detectó el 42% de los segmentos catalogados como viables por PET.

Como podemos ver, existen discordancias en la literatura respecto al rendimiento del ^{99m}Tc -MIBI, y en general de todos los trazadores tecnecios sin redistribución, en la valoración de la viabilidad miocárdica. Las series comparativas con la ^{18}F -FDG o el ^{201}Tl reinyección o reposo-redistribución suelen ser cortas, metodológicamente heterogéneas y, en general, reflejan una infraestimación de los segmentos viables por parte del ^{99m}Tc -MIBI. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las discordancias no se dan únicamente en los estudios con ^{99m}Tc -MIBI, sino que en todos los trabajos en los que se valora la eficacia de un trazador en el diagnóstico de miocardio viable existe un cierto grado de discordancia. Tamaki y col.(12) encontraron un 23 % de discordancias entre la captación de ^{18}F FDG y la recuperación funcional de los segmentos y Ragosta y col.(395) un 27% de discordancias con el ^{201}Tl reposo-redistribución (27% de los segmentos con defecto severo en la imagen de redistribución presentaron recuperación funcional).

Predicción de la recuperación funcional regional o global en pacientes con disfunción ventricular izquierda

En algunos de los trabajos comentados anteriormente y en otros que todavía no han sido mencionados y que se han realizado en pacientes que posteriormente se han revascularizado, se evalúa la capacidad del ^{99m}Tc -MIBI para predecir mejoría de la función ventricular regional o global tras la revascularización coronaria. Los resultados de estos estudios se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 4. Valores predictivos para recuperación funcional en diferentes series con ^{99m}Tc -MIBI.

| | N | Captación VPP | VPN | |
|--------------------------------------|----------|----------------------|------------|------|
| Marzullo y col ³⁹⁷ | 14 | 55% | 79% | 76% |
| Udelson y col ³⁹⁴ | 18 | 60% | 80% | 96% |
| Maublant y col ⁴³⁵ | 25 | Defecto severo | 91% | 100% |
| Bisi y col ⁴³⁶ | 48 | 70% | 62% | 78% |
| vom Dahl y col ⁴³⁷ | 72 | 50% | 45% | 59% |
| Maes y col ²²³ | 30 | 50% | 75% | 86% |
| Dakik y col ¹⁸⁶ | 21 | 55% | 79% | 100% |
| Sciagra y col ^{438*} | 35 | 65% | 79% | 74% |

*Administración de nitratos.

VPP:valor predictivo positivo, **VPN:**valor predictivo negativo.

El rango de valores predictivos positivos y negativos para recuperación funcional obtenidos con ^{99m}Tc -MIBI es similar al obtenido en una revisión de estudios con ^{201}Tl SPET (31) . Los trabajos que aparecen en la tabla 3 presentan en general un modesto número de pacientes, utilizan distintas técnicas de adquisición y de análisis y diferentes criterios en la clasificación de los segmentos como viables.

Dos de estos estudios comparan la captación en reposo de ^{99m}Tc -MIBI con el reposo-redistribución de ^{201}Tl , utilizando análisis cuantitativo. En uno de ellos se utiliza metodología

planar (397) y los autores obtuvieron unos valores de sensibilidad y especificidad para recuperación funcional ligeramente superiores para el ^{201}Tl , si bien las diferencias no son significativas. En el trabajo de Udelson y col.(394), mediante metodología SPET, no aparecen diferencias significativas tanto en el valor predictivo positivo (75% vs 80%) como en el valor predictivo negativo (92% vs 96%) entre la imagen de redistribución de ^{201}Tl y la captación en reposo de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ en la predicción de la recuperación funcional. En este estudio se evidenció que los valores predictivos de ambos isótopos están relacionados con la captación miocárdica de los mismos. La mayoría de los segmentos con una captación claramente preservada presentaron una alta probabilidad de tener una contractilidad conservada o bien de mejorar su contractilidad post-revascularización. Esta probabilidad es baja en los segmentos con defectos muy severos e intermedia en aquellos segmentos que muestran asimismo captaciones intermedias de ambos trazadores (entre el 40% y el 60%). Es probablemente en estos segmentos de captación intermedia donde los estudios con PET pueden aportar información adicional que permita una clasificación más precisa de los mismos como viables o no viables.

En el trabajo de vom Dahl y col.(437), que cuenta con una serie de pacientes de las mayores presentadas hasta el momento, se estudian 72 pacientes mediante $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ SPET y PET. Los valores predictivos positivo y negativo son modestos, del 45% y del 59% respectivamente y similares a los valores menos óptimos que aparecen en la revisión efectuada para el ^{201}Tl por Bonow y col.(31). El trabajo de vom Dahl tiene la particularidad de ser uno de los pocos en los que se considera a los territorios vasculares completos como unidades de recuperación funcional y este puede ser un factor clave si consideramos lo que realmente se pretende al realizar los estudios de viabilidad miocárdica.

De los resultados expuestos anteriormente se deduce que los valores predictivos obtenidos con $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, cuando se realiza análisis cuantitativo, se encuentran en un rango similar a los

obtenidos para el ^{201}Tl . Un factor que debe tenerse en cuenta al considerar los resultados de estos estudios es que en la mayoría de las series los pacientes presentan una disfunción ventricular moderada y no está claro el hecho de que dichos resultados puedan extrapolarse a los pacientes con disfunción ventricular severa.

En el metaanálisis de Bax y col.(52) (figura 4) no se observaron diferencias en cuanto a la sensibilidad y especificidad del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI respecto al resto de radiofármacos en la predicción de la recuperación contráctil de los segmentos disfuncionantes.

Figura 4. Comparación de la eficacia en el diagnóstico de miocardio viable de las técnicas más empleadas en cardiología

nuclear: ^{99m}Tc -MIBI, ^{201}Tl reposo-redistribución, ^{201}Tl reinyección y estudios PET con ^{18}F -FDG. Los valores proceden de las 34 series analizadas por Bax y col.(52)

2.7.2.2. ^{99m}Tc-tetrofosmina.

La tetrofosmina es un compuesto catiónico que presenta propiedades muy parecidas al ^{99m}Tc-MIBI, si bien su aclaramiento hepático y sanguíneo es más rápido, lo que permite la obtención de imágenes de forma más precoz tras su administración endovenosa (43-45,302,324,404). Su retención en las células miocárdicas también requiere que esté preservado el metabolismo mitocondrial y por esta razón es un indicador de viabilidad (439,440). Se ha comprobado en un modelo porcino que este trazador presenta captaciones inferiores al 30% en las áreas de necrosis respecto al miocardio normoperfundido (441) y otros autores han demostrado su correlación con las zonas histológicamente viables en modelos de oclusión-reperfusión (442) o de bajo flujo sostenido (443).

Moragas y col.(444) estudiaron una serie de 20 pacientes con infarto de miocardio en los que se comparó la reversibilidad y la extensión de los defectos entre la tetrofosmina en reposo y la reinyección de ²⁰¹Tl, mediante las imágenes de mapa polar. No hubo diferencias en cuanto a la reversibilidad y se observó una leve diferencia significativa entre ambos trazadores cuando se adopta para ambos el umbral del 50% de la captación máxima como criterio de viabilidad, apreciándose mayor extensión de los defectos con tetrofosmina. No obstante, cuando para este trazador se tomó el dintel del 45% y se comparó con el nivel del 50% del ²⁰¹Tl, desaparecieron las diferencias en cuanto a la extensión de las áreas no viables y se obtuvo una concordancia en el 88% de los segmentos en su catalogación como viables o no viables. Estos resultados concuerdan con los de Heo y col.(445), aunque otros autores han descrito infraestimación de los segmentos viables cuando se comparan con protocolos de reposo-reinyección con ²⁰¹Tl (446). Llama la atención que en la serie de Matsunari y col.(447) la valoración de viabilidad basada en la apreciación visual de reversibilidad de los defectos mostrara infraestimación de las imágenes de tetrofosmina respecto a las de reinyección de ²⁰¹Tl, mientras que cuando se cuantificó el grado de captación en reposo no se apreciaron diferencias entre

ambos trazadores. Se da pues un paralelismo de la tetrofosmina con el ^{99m}Tc -MIBI en la valoración de viabilidad: discordancias con el ^{201}Tl en cuanto a la reversibilidad visual y concordancia cuando se cuantifica la captación en reposo.

2.7.3. Aportación de nuevos métodos técnicos y farmacológicos.

Existen una serie de opciones metodológicas que pueden incrementar el rendimiento de los estudios de perfusión miocárdica en la valoración del miocardio viable. Por un lado, los avances en la obtención de imágenes permiten corregir la atenuación de las estructuras que puede infraestimar la captación miocárdica y, por otra parte, mediante la adquisición sincronizada con el ECG se puede realizar el análisis de la contractilidad ventricular. También se han diseñado protocolos con intervención farmacológica que pueden mejorar la detección del miocardio viable.

Corrección de la atenuación y gated-SPET

Un avance técnico reciente aplicado al SPET de perfusión miocárdica es la corrección de la atenuación mediante imágenes de transmisión. La mejora que aporta este sistema al estudio de la viabilidad consiste en la corrección de las hipocaptaciones artefactuales producidas por el diafragma o la mama y que pueden contribuir a infravalorar la presencia de miocardio en la región inferior o anterior (345,448,449), pero todavía no existe experiencia con esta metodología para evaluar su impacto en la valoración de la viabilidad.

La tomografía de perfusión miocárdica sincronizada con el ECG permite obtener imágenes representativas del movimiento de la pared ventricular durante el ciclo cardíaco. Esta metodología tiene especial importancia en la valoración de viabilidad, ya que puede analizarse no sólo el grado de captación de una región ventricular, sino su movimiento y si se produce un incremento de actividad en sístole. El aumento de cuentas por unidad de área se debe al engrosamiento sistólico de la pared miocárdica y, por tanto, su existencia es un indicador

de viabilidad.

La posibilidad de obtener parámetros de función sistólica global junto a las imágenes de perfusión incrementa sustancialmente la información que puede obtenerse de un SPET miocárdico, sobre todo en los pacientes con cardiopatía isquémica. Además, existen ya observaciones que apuntan a los beneficios que puede aportar la valoración de la motilidad y engrosamiento sistólico en la valoración de viabilidad regional (450-452) y se ha constatado una excelente correlación entre las imágenes de reinyección de ^{201}Tl y la intensidad del engrosamiento sistólico regional (453). No obstante, González y col. (454) no encontraron un beneficio añadido del gated-SPET a las imágenes tomográficas convencionales en la predicción de recuperación funcional, mientras que la cuantificación en mapas polares de la extensión, severidad y reversibilidad de los defectos proporcionó una mejor definición de las regiones con miocardio recuperable. Estos datos no son sorprendentes si se tiene presente que pueden existir zonas aquinéticas, sin engrosamiento, potencialmente recuperables y que la ausencia de signos de contracción segmentaria en condiciones basales no debe descartar la existencia de miocardio viable en situación de hibernación (455).

La obtención de imágenes gated-SPECT con corrección de atenuación simultánea significará probablemente un perfeccionamiento del análisis isotópico de la viabilidad miocárdica. El corto espacio de tiempo transcurrido desde su aplicación clínica hace que, en la actualidad, todavía no existan suficientes estudios que confirmen su previsible buen rendimiento en este campo.

Nitratos

Hace años ya se propuso la administración de nitratos para mejorar la detección de miocardio viable mediante ventriculografía de contraste (456) y, recientemente, también se ha aplicado esta metodología a los estudios de perfusión miocárdica. Estas sustancias mejoran el flujo coronario regional principalmente

merced a sus efectos de vasodilatación y reducción de la post-carga (457,458). Administrados antes de las dosis de reposo de cualquier radiofármaco de perfusión miocárdica, pueden incrementar su captación en las regiones severamente hipoperfundidas pero todavía viables.

En 1993 se publicó un primer artículo (459) basado en la experiencia en 20 pacientes con enfermedad arterial coronaria, 11 con infarto de miocardio y tratamiento trombolítico dos semanas antes. A todos ellos se les practicaron dos protocolos con ^{201}Tl : Protocolo A: ejercicio/reinyección y Protocolo B: ejercicio/nitratos/reinyección. Quince pacientes mostraron defectos reversibles con la reinyección sola y 18 con nitratos/reinyección. De los 54 segmentos fijos tras la reinyección sola, 14 (26%) presentaron reversibilidad con el protocolo de nitratos/reinyección. La extensión de la redistribución fue significativamente mayor en los pacientes a los que se había administrado nitratos. Posteriormente, en otro estudio con un mayor número de pacientes (N:96) a los que se practicó un protocolo de esfuerzo-redistribución-reinyección con ^{201}Tl , se hicieron dos grupos de forma aleatoria a uno de los cuales se administró placebo y al otro 0,8 mg de nitroglicerina sublingual. Los resultados mostraron que de los 66 pacientes con defectos persistentes en las imágenes de redistribución, el 58% del grupo que había recibido nitratos mostraron una mayor reversibilidad tras la reinyección frente al 33% de aquellos que habían recibido placebo ($p < 0,05$) (460).

En 100 pacientes con infarto de miocardio reciente, seguidos entre 8 y 32 meses, Basu y col.(461) evaluaron la presencia de miocardio amenazado y su relación con complicaciones severas. Se comparó la reversibilidad en las imágenes de esfuerzo-redistribución con la obtenida entre el esfuerzo y las imágenes post-inyección en reposo tras administración de nitratos. Mediante la exploración convencional se detectaron sólo 29 pacientes con isquemia, mientras que 68 mostraron reversibilidad con la administración de nitratos, apreciándose una clara superioridad de este último protocolo

exploratorio en la identificación de los pacientes con riesgo de complicaciones severas.

También se han realizado estudios para valorar el efecto de los nitratos cuando se administran junto con la dosis de reposo de los trazadores tecneciados. Diversos trabajos (436,462) han demostrado que sistemáticamente se produce un incremento en el número de segmentos definidos como viables en las exploraciones realizadas con nitratos. La captación de ^{99m}Tc -MIBI en reposo se asemeja más a la de ^{201}Tl reposo-redistribución (463) y presenta un mayor valor predictivo positivo y negativo respecto a la mejoría de la contractilidad post-revascularización (436,464). En un trabajo español (465) se comparó la captación de tetrofosmina, con y sin administración previa de nitratos, con las imágenes de ^{201}Tl en reposo-redistribución. Como en los estudios realizados con ^{99m}Tc -MIBI, se constató una moderada mejoría de la captación miocárdica cuando se administraron nitratos, aunque sin llegar a detectarse todos los segmentos definidos como viables en la imagen tardía de ^{201}Tl .

En todas estas series se ha empleado como nivel de corte para definir viabilidad el 50% respecto a la máxima captación. En varias de ellas se comprueba como bajando el nivel de corte al 35%-40% la concordancia con los estudios reposo-redistribución de ^{201}Tl es prácticamente total (436,465). Todo ello parece confirmar la hipótesis de que el nivel 50% puede ser excesivamente alto para ser utilizado de forma sistemática en todos los subgrupos de pacientes.

2.7.4. Ventriculografía isotópica.

En el campo de la viabilidad miocárdica la ventriculografía isotópica es una técnica fundamentalmente empleada en la valoración de la función sistólica y de la contractilidad regional pre y post-revascularización (52,466). La elevada reproducibilidad de esta exploración y la práctica ausencia de limitaciones en su utilización hacen que sea el método idóneo para identificar los cambios de la función ventricular.

Como cualquier otro método ventriculográfico puede ser usada para analizar la respuesta contráctil a maniobras de estrés farmacológico. La ventriculografía de contraste con nitratos se ha empleado para comprobar si el incremento del flujo coronario produce una mejoría de la contractilidad ventricular en pacientes isquémicos (456), pero la escasa experiencia con la ventriculografía isotópica (467) no permite determinar su eficacia en cuanto a la predicción de recuperación funcional.

Desde hace tiempo se sabe que puede estimularse la contracción de las regiones con acinesia o hipocinesia severa por el fenómeno de la potenciación post-extrasistólica (468), con fármacos como la adrenalina (469) o mediante el esfuerzo físico (216). Mediante ecocardiografía se ha comprobado que la aparición o el incremento de la contractilidad en regiones acinéticas o severamente hipocinéticas, cuando se administra dobutamina a bajas dosis, es un excelente predictor de la recuperación funcional tras la revascularización (52). Por tanto, puede utilizarse la ventriculografía isotópica como método alternativo a la ecocardiografía para estudiar la reserva contráctil del miocardio (197). Su utilización es mucho más reducida, posiblemente por varias razones: la mayor disponibilidad de la ecocardiografía, la menor resolución espacial de la ventriculografía en el análisis de la contractilidad regional y la incapacidad de analizar directamente el movimiento y el engrosamiento de la pared ventricular. No obstante, debe resaltarse que la ventriculografía posee un notable rendimiento en la valoración de la motilidad de pared, a lo que debe

añadirse su excelente reproducibilidad tanto en la cuantificación de la fracción de eyección global como en la obtención de imágenes paramétricas de amplitud y fase (470-472). Cortadellas y col.(473) utilizaron la ventriculografía isotópica para valorar la respuesta de la FE y de la contractilidad regional a la administración de bajas dosis de dobutamina, en pacientes con infarto de miocardio anterior reciente y afectación global o segmentaria de la contractilidad, y observaron una elevada correlación entre las regiones con reserva contráctil conservada y la normalización de la motilidad en una ventriculografía obtenida a los 6 meses.

Se ha podido comprobar, sin embargo, que la dobutamina puede inducir isquemia miocárdica a bajas dosis cuando las lesiones coronarias son severas. Ello puede producir infraestimación del miocardio viable ya que la ausencia de incremento contráctil no se debería a la presencia de tejido cicatricial, sino a la isquemia provocada por los efectos hemodinámicos del fármaco (474).

La amrinona es una catecolamina que al igual que la dobutamina posee un efecto inotrópico positivo, pero, a diferencia de ésta, no incrementa el consumo miocárdico de oxígeno (475,476). Ello representa una ventaja respecto a la dobutamina, ya que, a priori, no induce isquemia cuando se administra a pacientes con severa reducción del flujo coronario. Perez-Baliño y col.(220) estudiaron mediante ventriculografía isotópica con amrinona 44 pacientes con enfermedad arterial coronaria y disfunción ventricular (FE basal $28 \pm 7\%$). Tras la administración del fármaco la FE media se incrementó a $35 \pm 5\%$ ($p < 0,0001$) y a los 21 días de la revascularización se obtuvo un valor medio de la FE del $33 \pm 6\%$. Los 13 pacientes que incrementaron la FE un 10% con la amrinona presentaron un incremento superior al 8% tras la intervención quirúrgica mientras que, solamente dos de los 31 pacientes sin cambios significativos de la FE con la amrinona mejoraron la función sistólica tras la revascularización.

En resumen, puede afirmarse que la ventriculografía

isotópica puede ser útil para evaluar la reserva contráctil de las regiones con severas alteraciones de la motilidad, y sobre todo, es un método idóneo para efectuar un correcto seguimiento de la función ventricular en los pacientes con enfermedad arterial coronaria.

3. OBJETIVOS.

Los objetivos básicos de este trabajo son:

1. Valorar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del SPET miocárdico de perfusión con ^{99m}Tc -MIBI en reposo para el diagnóstico de miocardio viable en pacientes con cardiopatía isquémica en fase crónica y severa disfunción segmentaria de la contractilidad que son sometidos a revascularización coronaria.

2. Comparar estos resultados con los obtenidos con el ^{201}Tl .

3. Analizar la eficacia del SPET miocárdico de perfusión esfuerzo-reposo con ^{99m}Tc -MIBI en la predicción de la recuperación contráctil post-revascularización.

4. Determinar la influencia del valor de fracción de eyección y de la localización de la disfunción ventricular pre-revascularización en los resultados del SPET miocárdico de perfusión con ^{99m}Tc -MIBI en el diagnóstico de miocardio viable.

5. Establecer el valor de la cuantificación de la extensión del miocardio viable en los mapas polares del SPET miocárdico de perfusión con ^{99m}Tc -MIBI en reposo.

6. Estudiar la influencia de las variables quirúrgicas en la recuperación contráctil del miocardio.

7. Analizar la evolución de la fracción de eyección a largo plazo después de la revascularización coronaria.

4. PACIENTES Y METODOLOGIA.

4.1. Población.

Se estudiaron prospectivamente 140 pacientes consecutivos que aceptaron entrar en el protocolo y que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

1- Pacientes programados para revascularización miocárdica (cirugía o angioplastia).

2- Existencia de al menos un segmento con hipocinesia severa, acinesia o discinesia en la ventriculografía isotópica en tres proyecciones.

3- Ausencia de otras enfermedades cardíacas como valvulopatías, miocardiopatías y bloqueo de rama izquierda.

4- En los pacientes con infarto previo (diagnosticado mediante dos de los tres criterios clásicos) se exigió un intervalo mínimo de un mes para el inicio de las exploraciones del protocolo.

5- En los pacientes con angina inestable se exigió un mínimo de tres días desde el inicio de la deambulación para comenzar las exploraciones del protocolo.

Se excluyeron 20 pacientes que presentaron incidencias graves desde la evaluación inicial a la final:

- 10 pacientes fallecieron
- 2 pacientes con evidencia de oclusión de los injertos
 - 8 pacientes por constatación de una necrosis miocárdica, definida por criterios clínicos, electrocardiográficos, enzimáticos o gammagráficos (detección de necrosis aguda en la gammagrafía con ^{99m}Tc -pirofosfatos).

Se incluyeron finalmente 120 pacientes de los cuales 82 se estudiaron mediante tomogammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI y 38 con ^{201}Tl .

Población estudiada con ^{99m}Tc-MIBI:

Se estudiaron 82 pacientes (12 mujeres) con una media de edad de 59 ± 9 años.

Antecedentes de IAM:

- 70 pacientes tenían antecedentes de infarto de miocardio:
 - 33 de localización anterior.
 - 32 inferior.
 - 5 no Q.

Sintomatología:

- 11 pacientes estaban asintomáticos en el momento de entrar en el protocolo.
- 27 se catalogaron clínicamente de angina estable.
- 44 presentaban angina inestable que se estabilizó antes del inicio de las exploraciones pre-revascularización.

Tratamiento:

En ningún caso se suspendió la medicación para la realización de los estudios isotópicos:

- 58 pacientes recibían tratamiento con nitratos.
- 42 con beta-bloqueantes.
- 38 con antagonistas del calcio.

Cateterismo:

Se consideraron como significativas las estenosis iguales o superiores al 50% del diámetro del vaso.

- 40 pacientes tenían estenosis coronarias en tres vasos.
- 24 pacientes en dos vasos:
 - 13 en descendente anterior y coronaria derecha.
 - 9 en descendente anterior y circunfleja.
 - 1 en coronaria derecha y circunfleja.
 - 1 en tronco común y descendente anterior.
- 18 pacientes en un solo vaso:
 - 16 en la descendente anterior.

- 1 en la coronaria derecha.
- 1 en la circunfleja.

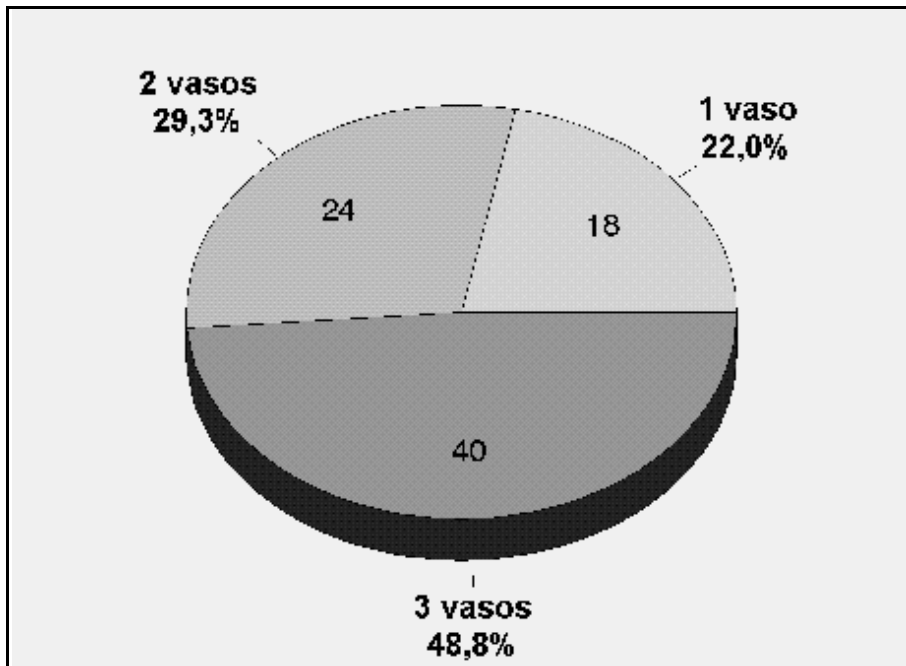


Figura 5. Distribución de la población estudiada con ^{99m}Tc -MIBI según el número de vasos con estenosis significativa.

Población estudiada con ^{201}Tl :

Con el fin de comparar los resultados del SPET miocárdico de perfusión con ^{99m}Tc -MIBI con los del ^{201}Tl , se estudiaron 38 pacientes con este último trazador (2 mujeres, media de edad de 57 ± 9 años).

Antecedentes de IAM:

Todos los pacientes tenían antecedentes de infarto de miocardio, con un total de 42 infartos:

- 17 de localización anterior.
- 21 inferior.

- 4 no Q.

Sintomatología:

- 4 pacientes estaban asintomáticos en el momento de entrar en el protocolo.
- 27 se catalogaron clínicamente de angina estable.
- 7 de angina inestable que se estabilizó antes de iniciar las exploraciones isotópicas pre-revascularización.

Tratamiento:

No se retiró la medicación en ninguno de los pacientes para la realización de los estudios.

- 26 pacientes recibían tratamiento con nitratos.
- 25 con beta-bloqueantes.
- 14 con antagonistas del calcio.

Cateterismo:

- 19 pacientes tenían estenosis coronarias significativas en tres vasos.
- 17 en dos vasos:
 - 10 en descendente anterior y coronaria derecha.
 - 3 en descendente anterior y circunfleja.
 - 3 en coronaria derecha y circunfleja.
 - 1 en descendente anterior y ramo intermedio.
- 2 pacientes tenían enfermedad de un vaso:
 - 2 en descendente anterior.

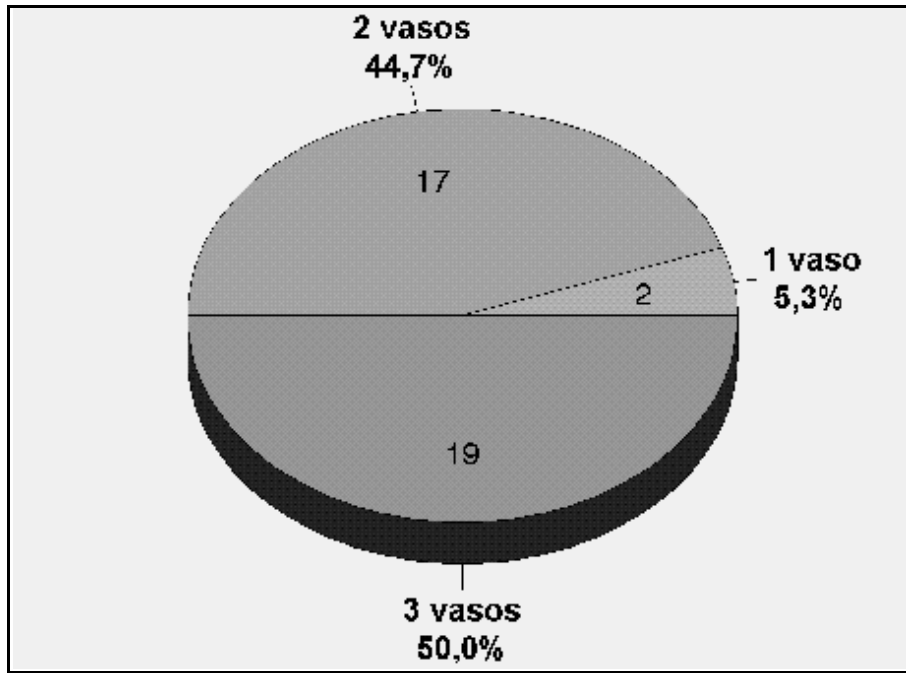


Figura 6. Distribución de la población estudiada con ^{201}Tl según el número de vasos con estenosis significativa.

Tabla 5. Características de los pacientes estudiados con ^{99m}Tc -MIBI y con ^{201}Tl .

| | ^{99m}Tc -MIBI | ^{201}Tl |
|-----------------------|-------------------------|-------------------|
| N | 82 | 38 |
| EDAD (años) | 59±9 | 57±9 |
| SEXO | 70 H (85%) | 36 H (94%) |
| INFARTO PREVIO | 70 (85%) | 38 (100%) |
| ANT | 33 (47%) | 17 (40%) |
| INF | 32 (46%) | 21 (50%) |
| No Q | 5 (7%) | 4 (10%) |
| Total | 70 IAM | 42 IAM |
| SINTOMATOLOGÍA | | |
| Asintomáticos | 11 (13%) | 4 (10,5%) |
| Angina | 71 (87%) | 34 (89,5%) |
| TRATAMIENTO | | |
| Nitratos | 58 (49%) | 26 (68%) |
| Beta-bloq. | 42 (51%) | 25 (65%) |
| Calcio antag. | 38 (42%) | 14 (37%) |
| CATETERISMO | | |
| Nº vasos promedio | 2,45 | 2,6 |
| 3 vasos | 40 (48,8%) | 19 (50%) |
| 2 vasos | 24 (29,2%) | 27 (44,7%) |
| 1 vaso | 18 (22%) | 2 (5,3%) |

4.2. Metodología.

4.2.1. Características del estudio.

Los pacientes pertenecen a un estudio multicéntrico abierto y prospectivo en el que participaron 11 hospitales españoles (anexo). Del total de los 82 pacientes estudiados con ^{99m}Tc -MIBI, 40 pertenecían al H.G.U. Vall d'Hebron de Barcelona. El estudio se prolongó desde enero de 1994 a diciembre de 1995, y en los pacientes estudiados en nuestro hospital hasta el año 1999. El protocolo fue aprobado por el comité ético de cada uno de los hospitales participantes. Se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los pacientes.

4.2.2. Protocolo de estudio.

A todos los pacientes se les practicó un cateterismo cardíaco previo a la inclusión en el protocolo, y se consideraron como significativas las estenosis coronarias iguales o superiores al 50% del diámetro del vaso, valoradas de forma visual por dos observadores expertos.

Exploraciones isotópicas pre-revascularización:

A todos los pacientes se les practicó una ventriculografía isotópica de tres proyecciones y una tomografía de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc -MIBI o ^{201}Tl .

El intervalo máximo entre estas exploraciones y la revascularización no superó los tres meses y se excluyeron aquellos pacientes que modificaron su situación clínica durante este tiempo.

Exploraciones isotópicas post-revascularización:

Entre 3 y 6 meses tras la revascularización se repitió la ventriculografía isotópica en tres proyecciones en todos los pacientes. A los 3 años de la revascularización se realizó una nueva ventriculografía isotópica en 36 de los 40 pacientes estudiados en el H.G.U. Vall d'Hebron. En 4 pacientes no se realizó este segundo control mediante ventriculografía: en 1

caso por fallecimiento y en los otros 3 restantes por pérdida de seguimiento.

Valoración de las exploraciones:

Los resultados de todas las exploraciones se analizaron en el H.G.U. Vall d'Hebron con el fin de homogenizar los criterios de valoración. Las discrepancias se resolvieron por consenso de dos observadores expertos del centro coordinador.

4.2.2.1. Ventriculografía isotópica en equilibrio en tres proyecciones.

Tras el marcaje de los hematíes se realizaron tres adquisiciones sincronizadas con el ECG de 24-32 imágenes/ciclo en las proyecciones siguientes:

- Mejor oblicua anterior izquierda.
- Oblicua anterior derecha a 20°.
- Oblicua anterior izquierda a 70°.

1- Se obtuvo el valor de fracción de eyección (FE):

Se realizó una comparación de la FE pre-revascularización y a los 3-6 meses post-revascularización en todos los pacientes. En 36 pacientes estudiados con ^{99m}Tc-MIBI se obtuvo además la FE a los 3 años de la revascularización.

2- Se analizó la contractilidad segmentaria mediante:

- Análisis visual en modo cine del ciclo cardíaco representativo.
- Imágenes de amplitud y fase en color (Análisis de Fourier)

Para ello el ventrículo izquierdo se dividió en 9 segmentos como muestra la figura 7:

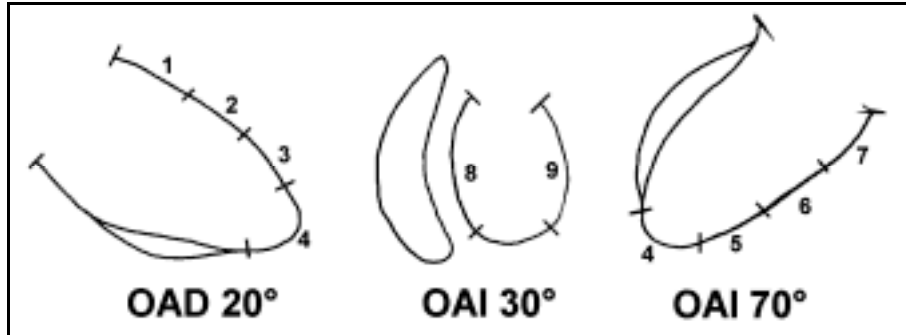


Figura 7. OAD 20°: oblicua anterior derecha; OAI 30°: mejor oblicua anterior izquierda; OAI 70°: oblicua anterior izquierda 70°.

Según la motilidad de cada uno de los segmentos analizados se estableció uno de los siguientes grados para clasificarlos:

- 1- Normal.
- 2- Hipocinesia leve/moderada.
- 3- Hipocinesia severa.
- 4- Acinesia.
- 5- Discinesia.

A partir de las imágenes dinámicas y paramétricas se valoró si existía mejoría, deterioro o ausencia de cambios valorables en la motilidad de los segmentos entre los estudios pre-revascularización y a los 3-6 meses post-revascularización en todos los pacientes, con desconocimiento del resultado de la tomogammagrafía de perfusión.

4.2.2.2. SPET miocárdico de perfusión con $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ y con ^{201}Tl .

Las exploraciones tomográficas se realizaron en gammacámaras de un solo cabezal (Elscint, General Electric y Siemens), con órbita circular de 180° desde la oblicua anterior derecha a la oblicua posterior izquierda, con adquisiciones en modo discontinuo ("step and shot"). Se emplearon colimadores de baja energía y alta resolución para los estudios con $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ y de resolución media para el ^{201}Tl . Los controles de calidad, sistemas de normalización y elección de los filtros de retroproyección fueron los habituales en los estudios de perfusión miocárdica de cada uno de los hospitales participantes. Se obtuvieron cortes de eje corto, eje largo horizontal y eje largo vertical, según las recomendaciones existentes (331).

$^{99m}\text{Tc-MIBI}$:

- A todos los pacientes se les administró una dosis intravenosa de 15 mCi de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ en reposo.

- En 40 pacientes se efectuó un estudio esfuerzo/reposo a criterio del cardiólogo responsable y éste se llevó a cabo mediante un protocolo largo (en días distintos, con un mínimo de 24 horas de separación) y se administraron dosis iguales de 15 mCi. A estos pacientes se les practicó una prueba de esfuerzo subjetiva máxima en bicicleta ergométrica.

- La detección de las imágenes se realizó una vez transcurridos 60-90 min. de la inyección del radiotrazador, tanto en reposo como en esfuerzo.

^{201}Tl :

Se admitieron dos tipos de protocolos clínicos:

1- Esfuerzo/redistribución/reinyección.

Se administró una dosis de 3 mCi de radiotrazador 30-60 s antes de finalizar el esfuerzo. La detección tomogammagráfica se inició 5 minutos después y se practicó una nueva tomografía transcurridas 3-4 horas (redistribución). En el caso de que existieran defectos severos (grados 3,4 y 5) irreversibles, se

reinyectó 1 mCi de ^{201}Tl y se realizó una nueva tomogammagrafía 30-60 minutos después.

El protocolo de esfuerzo se practicó en un total de 15 pacientes. En 12 de estos pacientes se realizó reinyección y en 3 no fue necesaria ya que se observó reversibilidad de los defectos postesfuerzo en las imágenes de redistribución.

2- Reposo/redistribución.

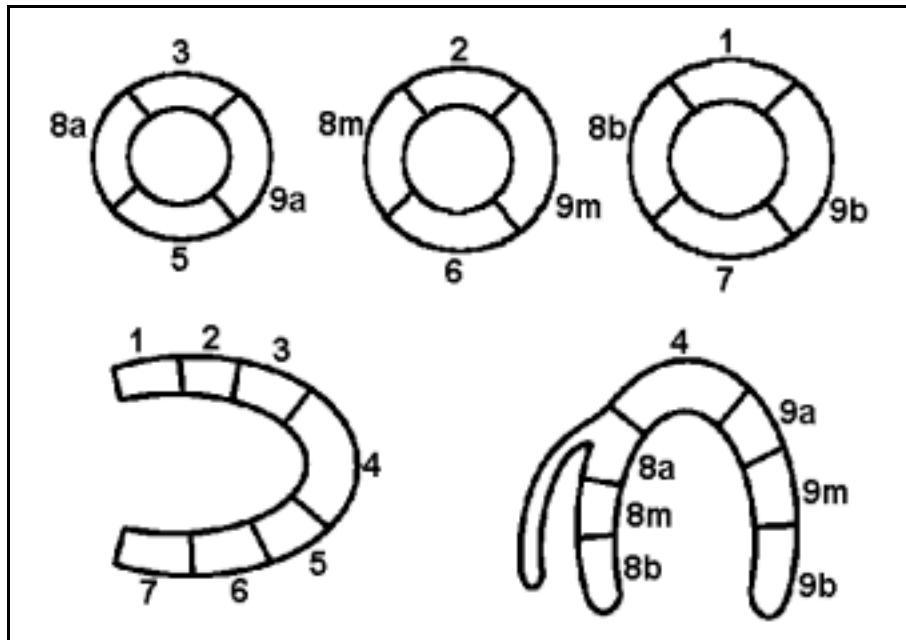
Se administraron 3 mCi de ^{201}Tl en reposo y se realizaron detecciones tomográficas a los 15-30 minutos y a las 3-4 horas. Este tipo de protocolo lo completaron 23 pacientes.

Por tanto, la cuantificación de la captación por segmentos se efectuó:

- En 26 pacientes en las imágenes de redistribución:
3 esfuerzo/redistribución y 23 reposo/redistribución.
- En 12 pacientes en las imágenes de reinyección:
esfuerzo/redistribución/reinyección.

Cuantificación de la captación por segmentos.

Se realizó una valoración cuantitativa de la captación miocárdica por segmentos en todos los pacientes. Para ello el ventrículo izquierdo se dividió en 9 segmentos sobre cortes de los tres ejes habituales como muestra el siguiente esquema (**Figura 8**):



SEGMENTOS:

- 1 Anterior basal
- 2 Anterior medio
- 3 Anterior apical
- 4 Apical
- 5 Inferior apical
- 6 Inferior medio
- 7 Inferior basal

- 8 Septal
 - 8a Septal apical
 - 8m Septal medio
 - 8b Septal basal
- 9 Lateral
 - 9a Lateral apical
 - 9m Lateral medio
 - 9b Lateral basal

La captación de cada uno de los segmentos fue valorada mediante una escala de color discontinua, de acuerdo a la siguiente gradación:

- Grado 1:** Captación entre el 76 y el 100% de la máxima.
- Grado 2:** Captación entre el 51 y el 75% de la máxima.
- Grado 3:** Captación entre el 41 y el 50% de la máxima.
- Grado 4:** Captación entre el 30 y el 40% de la máxima.
- Grado 5:** Captación inferior al 30% de la máxima.

Figura 9. Escala de color utilizada para la cuantificación por segmentos.

Se consideraron tres criterios diferentes para clasificar a un segmento como viable:

- 1-Captación > al 50% de la máxima (Grados 1 y 2)**
- 2-Captación > al 40% de la máxima (Grados 1,2 y 3)**
- 3-Captación > al 30% de la máxima (Grados 1,2,3 y 4)**

Considerando estos tres niveles de captación como criterios de viabilidad, se realizó una valoración conjunta de los resultados en todos los pacientes. En el grupo de pacientes estudiados con ^{99m}Tc -MIBI se efectuaron además valoraciones estableciendo dos grupos de pacientes según:

1- El valor de fracción de eyección pre-revascularización:

- FE > 35%
- FE \leq 35%

2- La localización de la disfunción ventricular:

- Anteroseptal
- Inferolateral

En los pacientes a los que se había practicado un **protocolo de esfuerzo/reposo**, se cuantificó la captación por segmentos en ambos estudios y se consideró que existían criterios de reversibilidad cuando la captación en reposo era superior a la de esfuerzo al menos en un grado.

Cuantificación de la extensión mediante mapa polar.

En los 40 pacientes estudiados con ^{99m}Tc -MIBI en nuestro centro, se realizó una valoración cuantitativa de la captación en reposo sobre mapa polar. Para ello se generaron mapas polares por el método Cedars-Sinai en los que se representan 4 regiones: anteroseptal, inferior, lateral y apical.

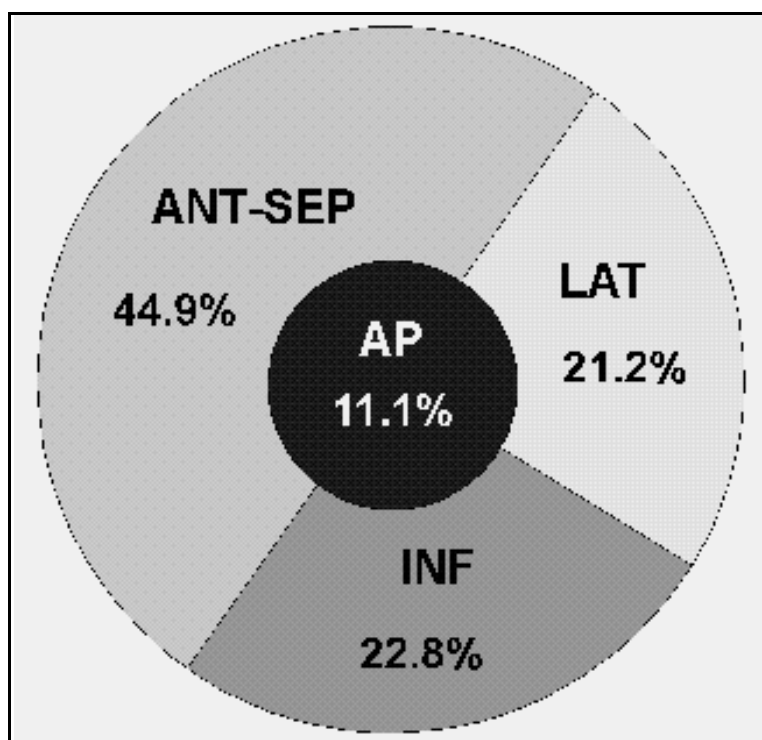


Figura 10. Regiones en las que se dividió el ventrículo izquierdo en el mapa polar de reposo y porcentaje de extensión que corresponde a cada una de ellas.

A través de un programa informático diseñado en el Servicio de Medicina Nuclear del H.G.U. Vall d'Hebron (378), se cuantificó por planimetría el porcentaje de extensión de cada una de las regiones que presentaba una captación superior al 30%, al 40% y al 50% de la captación máxima, y se valoraron los siguientes criterios de viabilidad:

1- Captación > al 30% de la máxima en más de la mitad del territorio correspondiente a cada región.

2- Captación > al 40% de la máxima en más de la mitad del territorio correspondiente a cada región.

3- Captación > al 50% de la máxima en más de la mitad del territorio correspondiente a cada región.

Figura 11: Mapas polares de reposo con máscaras para los tres niveles de captación (>30%, >40% y >50%) en un paciente estudiado con ^{99m}Tc -MIBI. Aparece el porcentaje de extensión de cada territorio que está por encima de cada nivel. La región apical no mostraría criterios de viabilidad para los niveles de corte >40% y >50%, pero se consideraría viable para el nivel >30%. Para el nivel >50% la mayor parte del territorio dependiente de la descendente anterior (anteroseptal) se consideraría como no viable.

4.2.3. Métodos de valoración.

Los segmentos de la tomografía de perfusión y los de la ventriculografía isotópica se numeraron según la mayor correspondencia anatómica posible (figuras 7 y 8). A su vez, estos segmentos se asignaron a territorios dependientes de las arterias coronarias epicárdicas y, por tanto, a los vasos repermeabilizados según la siguiente concordancia:

- segmentos 1,2 y 3 (anteriores) y segmento 8 (septal) dependientes de la arteria descendente anterior.
- segmentos 5,6 y 7 (inferiores) dependientes de la arteria coronaria derecha.
- segmento 9 (lateral) dependiente de la arteria circunfleja.
- segmento 4 (apical) por su vascularización variable, se

consideró dependiente de cualquiera de las arterias.

Siguiendo el mismo criterio, cada una de las cuatro regiones descritas en el mapa polar, se asignó a una de las arterias epicárdicas:

- la región anteroseptal se atribuyó a la arteria descendente anterior.
- la región inferior a la coronaria derecha.
- la región lateral a la circunfleja.
- la región apical se consideró dependiente de cualquiera de las arterias.

Un segmento o una región del mapa polar se consideraron revascularizados cuando se había practicado el injerto aorto-coronario o la angioplastia a la arteria coronaria correspondiente.

No se consideraron objetivo del estudio los segmentos con contractilidad conservada (grados 1 y 2 en la ventriculografía isotópica inicial).

La catalogación de los segmentos como viables o no viables se realizó en base a la evolución de su contractilidad al comparar los estudios pre-revascularización con los controles efectuados post-revascularización.

Criterio de viabilidad:

De los segmentos con severo trastorno de la contractilidad (grados 3,4 y 5 en la ventriculografía) se definieron como viables aquellos que mejoraron su motilidad un grado en la escala tras la revascularización, excepto para los segmentos grado 5, que debían pasar como mínimo a un grado 3 para que se considerara que existía recuperación contráctil.

4.2.4. Revascularización coronaria.

Población estudiada con ^{99m}Tc-MIBI:

De los 82 pacientes, 64 (78%) fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria y a 18 (22%) se les practicó una

angioplastia transluminal percutánea (ACTP).

En los pacientes sometidos a cirugía, el número de vasos promedio con estenosis significativa fue de 2,45 y el número de injertos aorto-coronarios promedio fue de 2,21.

En los 18 pacientes a los que se practicó ACTP, los vasos angioplastados fueron: 16 descendente anterior (con colocación de 2 stent), 1 coronaria derecha y 1 circunfleja.

Las revascularización fue completa, es decir que se intervino sobre todos los vasos con estenosis significativas, en 61 (74%) pacientes. En el resto, 21 pacientes, la revascularización fue incompleta (15 pacientes se habían sometido a cirugía y a 6 pacientes se les practicó una ACTP).

Población estudiada con ^{201}Tl :

De los 38 pacientes, 25 (66%) fueron sometidos a cirugía de revascularización y 13 (34%) se revascularizaron mediante ACTP.

En los pacientes sometidos a cirugía el número de vasos promedio con estenosis significativa fue de 2,6 y se realizaron 2,4 injertos aorto-coronarios promedio.

A los 13 pacientes a los que se realizó angioplastia, se les practicaron un total de 16 angioplastias: 10 a la descendente anterior, 4 a la coronaria derecha y 2 a la circunfleja. Se colocaron dos stent (en una descendente anterior y en una circunfleja).

La revascularización fue completa en 25 (66%) pacientes e incompleta en 13 (34%) pacientes (4 habían sido sometidos a cirugía y a 9 se les practicó una ACTP).

Tabla 6. Características de la revascularización efectuada en los pacientes estudiados con $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ y con ^{201}Tl .

| | $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ | ^{201}Tl |
|---|-------------------------------|-------------------|
| N | 82 | 38 |

| | | |
|-----------------------------|----------|----------|
| CIRUGÍA | 64 (78%) | 25 (66%) |
| Nº injertos promedio | 2,21 | 2,4 |
| ACTP | 18 (22%) | 13 (34%) |
| REVASCULARIZACIÓN | | |
| COMPLETA | 61 (74%) | 25 (66%) |

4.2.5. Variables quirúrgicas analizadas.

En el grupo de pacientes pertenecientes al H.G.U. Vall d'Hebron y que fueron sometidos a revascularización coronaria mediante by-pass (37 pacientes), se analizaron una serie de variables quirúrgicas con el fin de comprobar si alguna de ellas influía de forma significativa en los resultados. Las variables analizadas fueron las siguientes:

- 1- Cirujano.
- 2- Tiempo de circulación extracorpórea.
- 3- Tiempo de isquemia cardíaca.
- 4- Circulación extracorpórea prolongada:
a=No b=Temp. baja c=Bajo gasto, d=Arritmias,
e=Problemas técnicos, f=Otros factores.
- 5- Complicaciones peroperatorias (incluido el IAM).
- 6- Tipo de cardioplegia.
- 7- Bajo gasto.
- 8- CPK MB.
- 9- Estancia en UCC.

4.3. Estadística.

Para la descripción de los datos se utilizó la media \pm 1 desviación estandar para datos cuantitativos y las frecuencias absolutas y relativas para datos categóricos.

Para analizar el cambio de la FE tras la revascularización se aplicó la prueba de la t de Student para datos apareados.

En la cuantificación por segmentos, se calculó la sensibilidad (SEN), la especificidad (ESP), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de los tres niveles de captación ($> 50\%$, $> 40\%$ y $> 30\%$) de ^{99m}Tc -MIBI en reposo y de ^{201}Tl (redistribución o reinyección) en la predicción de la mejoría funcional post-revascularización. En los pacientes estudiados con ^{99m}Tc -MIBI, además se calcularon estos valores estableciendo dos grupos según el valor de fracción de eyección pre-revascularización ($\text{FE} > 35\%$ o $\text{FE} \leq 35\%$) y la localización de la disfunción ventricular (anteroseptal o inferolateral).

$$\text{Sensibilidad} = \text{VP} / \text{VP} + \text{FN}$$

$$\text{Especificidad} = \text{VN} / \text{VN} + \text{FP}$$

$$\text{Valor predictivo positivo} = \text{VP} / \text{VP} + \text{FP}$$

$$\text{Valor predictivo negativo} = \text{VN} / \text{VN} + \text{FN}$$

(VP: Verdaderos positivos, VN: Verdaderos negativos, FP: Falsos positivos, FN: Falsos negativos).

Para la comparación de dos variables categóricas, como en el caso del estudio de la relación entre el grado de captación en reposo o la presencia de reversibilidad (esfuerzo/reposo) y la mejoría de la contractilidad post-revascularización, o para analizar la relación entre la FE categorizada en dos niveles y el número de segmentos con grado 5 de captación, se utilizó la prueba de la Ji al cuadrado de Pearson y de Mantel-Haenszel. En todas las pruebas de contraste de hipótesis se utilizó un nivel de significación de 0,05.

Para establecer si el grado de captación, el valor de FE o la localización de la disfunción ventricular eran predictores independientes de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, se efectuó un modelo de regresión logística para cada una de ellos. Los coeficientes de las variables de este modelo de regresión logística se obtuvieron mediante estimación incondicional de la probabilidad máxima. Se utilizó una variable dependiente dicotomizada (con valores de 0 y 1) y se categorizaron cada una de las variables independientes: el nivel de captación en tres categorías (el nivel >50% se consideró la categoría de referencia), la FE en dos categorías (la FE > 35% se consideró la categoría de referencia) y la localización de la disfunción ventricular también en dos categorías (la localización antero-septal se consideró la categoría de referencia). Por consiguiente se estableció el efecto global de las tres variables independientes en las variables dependientes. Por ejemplo, en el caso de la sensibilidad, el valor de 1 se asignó a aquellos segmentos en los que se predijo de forma correcta la mejoría funcional post-revascularización y el valor 0 se asignó en el caso contrario.

En la cuantificación de la extensión de miocardio viable mediante mapa polar se estimó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos para el diagnóstico de viabilidad miocárdica, con sus intervalos de confianza del 95%, para cada uno de los niveles de captación del ^{99m}Tc -MIBI estudiados: > 50%, > 40% y 30%. La comparación de las variables categóricas entre los tres niveles de captación se efectuó mediante la prueba de McNemar. El nivel de significación estadística adoptado fue del 0,05.

En el análisis de las variables quirúrgicas categóricas se utilizaron las pruebas de Ji al cuadrado de Pearson y de Mantel-Haenszel, y para las continuas el Kruskal-Wallis Test. El nivel de significación estadística considerado fue del 0,05.

5. RESULTADOS.

5.1. Resultados del SPET miocárdico de perfusión en reposo con ^{99m}Tc-MIBI en el diagnóstico de miocardio viable.

Función ventricular global.

En las ventriculografías isotópicas no se apreciaron diferencias significativas entre la FE media pre-revascularización (41% ± 14%) y post-revascularización (42% ± 16%):

- 47 pacientes (58%) no mostraron cambios significativos de la FE, ya que la diferencia entre los valores pre y post-revascularización no superó los 5 puntos.

- 20 pacientes (24%) incrementaron más de 5 puntos su valor de FE post-revascularización.

- 15 pacientes (18%) presentaron un descenso del valor de FE superior a 5 puntos.

En la figura 12 se expone la evolución de la FE por paciente en cada uno de estos tres grupos. Podemos observar como no hubo diferencias significativas en la FE media pre-revascularización de cada grupo, ni se observó una evolución significativamente distinta de la FE entre los pacientes con función sistólica severa o moderadamente deprimida.

Función ventricular regional.

De un total de 738 segmentos analizados, 346 (46,8%) presentaban severa disfunción contráctil (grados 3,4 y 5 de contractilidad) y de éstos, se revascularizaron 318 (43% de los 738 y 92% de los 346).

En total, se objetivó mejoría contráctil en el 47% (151 de los 318) de los segmentos con severa hipocinesia, acinesia o discinesia que fueron revascularizados. No se observó mejoría funcional en ningún segmento catalogado como discinético (grado 5) en la valoración pre-revascularización.

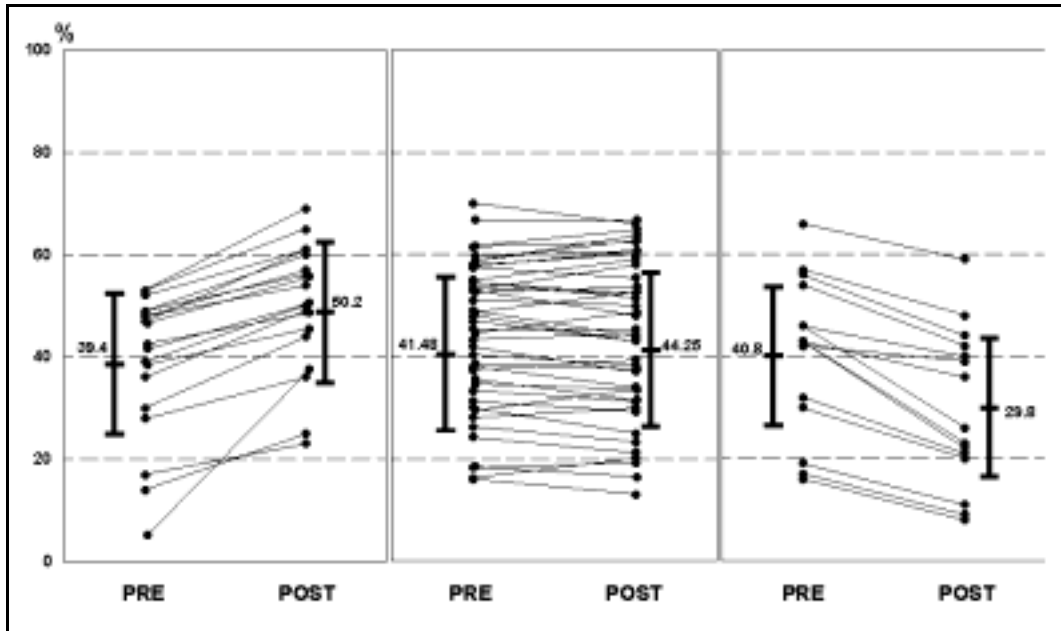


Figura 12 : Valores promedio de la FE pre y post-revascularización en el grupo de pacientes en los que mejoró más

de 5 puntos tras la revascularización (izqda.), en los que no se modificó (centro) y en los que decreció más de 5 puntos (dcha.).

Cuantificación de la captación por segmentos en la tomogammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI en reposo.

Se analizó el rendimiento del SPET con ^{99m}Tc-MIBI en reposo en el diagnóstico de miocardio viable, entendido como mejora de la contractilidad segmentaria post-revascularización. Para ello se identificó el número de verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) y se calcularon los valores de sensibilidad (SEN), especificidad (ESP), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), así como sus intervalos de confianza del 95%, considerando tres niveles de captación como criterio de viabilidad:

| | VP | VN | FP | FN | Total |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| > 50% : | 79 | 113 | 54 | 72 | 318 |
| > 40% : | 109 | 89 | 78 | 42 | 318 |
| > 30% : | 139 | 53 | 114 | 12 | 318 |

| | SEN | ESP | VPP | VPN |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| > 50% : | 52% (44-60) | 67% (60-74) | 59% (50-67) | 61% (53-68) |
| > 40% : | 72% (64-79) | 53% (45-61) | 58% (51-65) | 68%(59-76) |
| > 30% : | 92% (86-96) | 32% (24-39) | 55% (48-61) | 81%(70-90) |

Como podemos ver en la figura 13, los valores de sensibilidad y valor predictivo negativo presentan un incremento significativo (p de tendencia <0,0001 y 0,01 respectivamente) desde el nivel de captación del >50% al nivel >30%, apreciándose un deterioro, también significativo, de la especificidad (p de tendencia <0,0001) para estos niveles de captación. El valor predictivo positivo no mostró diferencias significativas entre

los tres niveles de captación (p de tendencia: ns). El valor predictivo negativo en los tres niveles de captación analizados es superior al valor predictivo positivo correspondiente y de forma significativa en el nivel de captación >30% (81% vs 55%, p=0,0004).

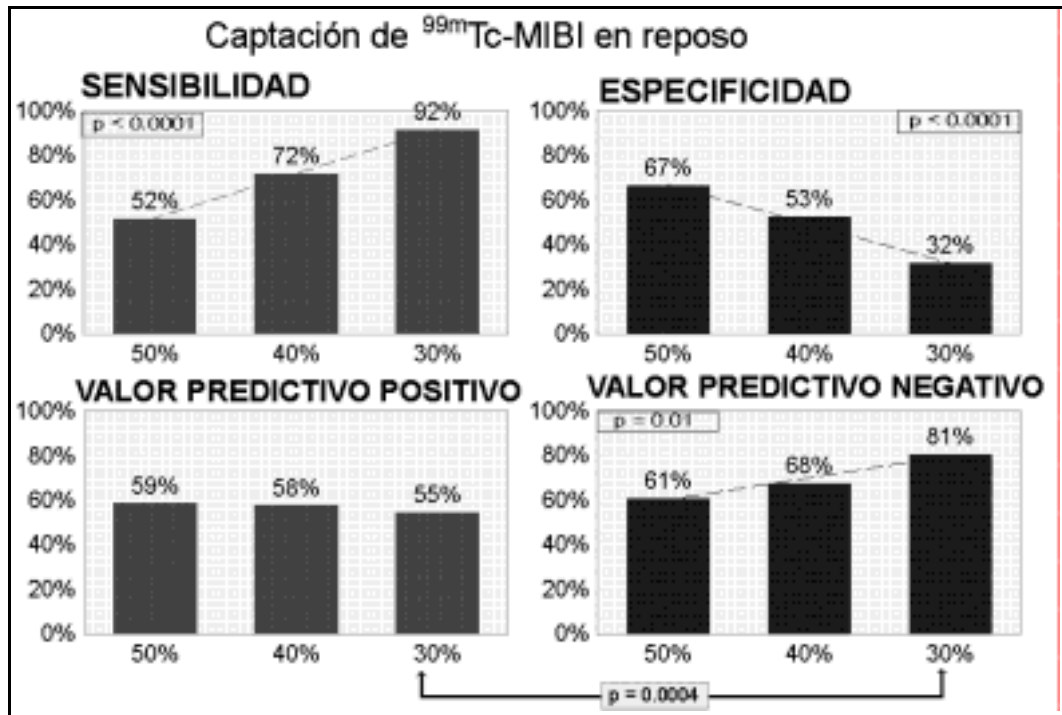


Figura 13 : Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo y Valor predictivo negativo, para los niveles de captación de ^{99m}Tc -MIBI en reposo >50%, >40% y >30%. En los recuadros superiores aparecen los valores de las p de tendencia.

Se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre la intensidad de la captación en reposo y la evolución de la contractilidad post-revascularización. En la tabla 7 se presentan los porcentajes de segmentos con grados de captación 3, 4 y 5 pre-revascularización que mejoraron, no se modificaron o empeoraron tras la revascularización. Un 55,6% de los segmentos con grado 3 de captación en reposo (40%-50%) y un 45,5% con grado 4 (30%-40%) mejoraron la contractilidad después de la revascularización, mientras que sólo lo hicieron un 18,5% de los segmentos con captación grado 5 (< 30%) (p=0,001).

Tabla 7. Relación entre la captación por segmentos de ^{99m}Tc-MIBI y la contractilidad post-revascularización

| | Mejoran | Igual | Empeoran |
|------------------------|----------------|--------------|-----------------|
| Grado 3 (n=54) | 30(55,6%) | 22(40,7%) | 2(3,7%) |
| Grado 4 (n=66) | 30(45,5%) | 35(53%) | 1(1,5%) |
| Grado 5 (n=65)* | 12(18,5%) | 49(75,4%) | 4(6,1%) |

*p= 0,001 en relación a los grados 3 y 4.

Así mismo se comprobó que existía una relación entre el número de segmentos grado 5 de captación (< 30%) en reposo de ^{99m}Tc-MIBI y el incremento de la FE global post-revascularización. Como podemos apreciar en la tabla 8, se observó un número mayor de segmentos con captación inferior al 30% entre los pacientes que no aumentaron la FE. Solamente en 1 de los 8 pacientes con 3 o más segmentos con grado 5 de captación, se produjo mejoría de la FE post-revascularización. Diecinueve de los 20 pacientes (95%) que aumentaron la FE tenían como máximo 2 segmentos con captación inferior al 30%. Catorce de estos pacientes (70%) no tenían ninguno.

Tabla 8. Relación entre el número de segmentos grado 5 (captación de ^{99m}Tc-MIBI <30%) y el incremento de la FE post-revascularización.

| <u>Cambio en la FE</u> | | <u>Número de segmentos grado 5 (<30%)</u> | | | | | |
|------------------------|-----|--|-----|-----|----|----|-----------------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Aumenta FE | 14 | 4 | 1 | 1 | - | - | Total 20 ptes |
| | 70% | 20% | 5% | 5% | | | |
| No aumenta FE | | 33 | 14 | 8 | 2 | 5 | - Total 62 ptes |
| | | 53% | 23% | 13% | 3% | 8% | |
| Total | 47 | 18 | 9 | 3 | 5 | - | Total 82 ptes |

p = 0,25

Se observaron diferencias significativas en cuanto a la predicción de mejoría de la contractilidad post-revascularización cuando se utilizó el criterio de considerar como viables los segmentos grado 1 y 2 de captación en reposo (captación > 50%) y como no viables los segmentos grado 3, 4 y 5 (captación < 50%) ($p=0,0003$ $Ji^2=13,01$). Si bien, como muestra la tabla 9, se apreciaron diferencias con un mayor grado de significación estadística cuando se consideraron como criterios de viabilidad los niveles de captación > 40% ($p<0,0001$ $Ji^2=21,25$) y > 50% ($p<0,0001$ $Ji^2=27,6$).

Tabla 9. Captación en reposo de ^{99m}Tc -MIBI y mejoría de la contractilidad regional después de la revascularización.

| CAPTACION DE ^{99m}Tc-MIBI EN REPOSO | | | | |
|--|-----------------|-----------------|--------------|--------------|
| | > 50% | < 50% | Total | |
| No mejoría | 54 (32%) | 113 (64%) | 167 (100%) | $Ji^2=13,01$ |
| Mejoría | 79 (52%) | 72 (48%) | 151 (100%) | $p=0,0003$ |
| | > 40% | < 40% | Total | |
| No mejoría | 78 (47%) | 89 (53%) | 167 (100%) | $Ji^2=21,25$ |
| Mejoría | 109 (72%) | 42 (28%) | 151 (100%) | $p<0,0001$ |
| | > 30% | < 30% | Total | |
| No mejoría | 114 (68%) | 53 (32%) | 167 (100%) | $Ji^2=27,6$ |
| Mejoría | 139 (92%) | 12 (8%) | 151 (100%) | $p<0,0001$ |

5.2. Comparación de los resultados del SPET miocárdico de perfusión con ^{99m}Tc -MIBI y con ^{201}Tl .

A continuación se presentan los resultados obtenidos en un grupo de 38 pacientes en los que se estudió la viabilidad miocárdica con ^{201}Tl :

Función ventricular global.

No se apreciaron diferencias significativas entre la FE media pre-revascularización ($39\% \pm 14\%$) y post-revascularización ($40\% \pm 15\%$):

- 21 pacientes (55%) no mostraron cambios significativos de la FE (diferencia entre los valores pre y post-revascularización < 5 puntos).

- 10 pacientes (26%) incrementaron más de 5 puntos su valor de FE tras la revascularización.

- 7 pacientes (19%) presentaron un descenso del valor de FE superior a 5 puntos.

Función ventricular regional.

De un total de 342 segmentos analizados, 160 (46,7%) presentaban severa disfunción contráctil (grados 3,4 y 5 de contractilidad) y de éstos, se revascularizaron 155 (45% de los 342 y 97% de los 160).

En total, se objetivó mejoría contráctil en el 54% (85 de los 155) de los segmentos con severa hipocinesia, acinesia o discinesia que fueron revascularizados. Tampoco se observó mejoría funcional en ningún segmento catalogado como discinético (grado 5) en la valoración pre-revascularización.

Tabla 10. Evolución de la función global y segmentaria en los pacientes estudiados con $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ y con ^{201}Tl .

| | $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ (82 pacientes) | ^{201}Tl (38 pacientes) |
|--|--|-------------------------------------|
| Global | | |
| FE pre | 41 ± 14% | 39 ± 14% |
| FE post | 42 ± 16% | 40 ± 15% |
| <u>Pacientes</u> | | |
| FE aumenta | 24% | 26% |
| FE igual | 58% | 55% |
| FE empeora | 18% | 19% |
| Segmentaria | | |
| Segmentos disfuncionantes | 46,8% | 46,7% |
| Segmentos revascularizados | 92% | 97% |
| Segmentos que mejoran post-revascularización | 47% | 54% |

Cuantificación de la captación por segmentos en la tomogammagrafía con ^{201}Tl .

De la misma forma que para el $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, se identificó el número de VP, VN, FP y FN y se calcularon los valores de sensibilidad (SEN), especificidad (ESP), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), así como sus intervalos de confianza del 95%, considerando los tres niveles de captación como criterio de viabilidad:

| | VP | VN | FP | FN | Total |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| > 50% : | 36 | 53 | 17 | 49 | 155 |
| > 40% : | 68 | 43 | 27 | 17 | 155 |
| > 30% : | 82 | 31 | 39 | 3 | 155 |

| | SEN | ESP | VPP | VPN |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| > 50% : | 42% (31-53) | 76% (64-85) | 68% (53-80) | 52% (42-62) |
| > 40% : | 80% (69-87) | 61% (49-72) | 71% (61-80) | 71%(58-82) |
| > 30% : | 96% (90-99) | 44% (32-56) | 68% (58-76) | 91%(76-98) |

Como muestra la figura 14, los valores de sensibilidad y valor predictivo negativo presentan un incremento significativo (p de tendencia = 0,001 para ambos) desde el nivel de captación >50% al nivel >30%. Se aprecia un deterioro, también significativo, de la especificidad (p de tendencia < 0,001) para estos niveles de captación. El valor predictivo positivo no mostró diferencias significativas (p de tendencia = 0,86).

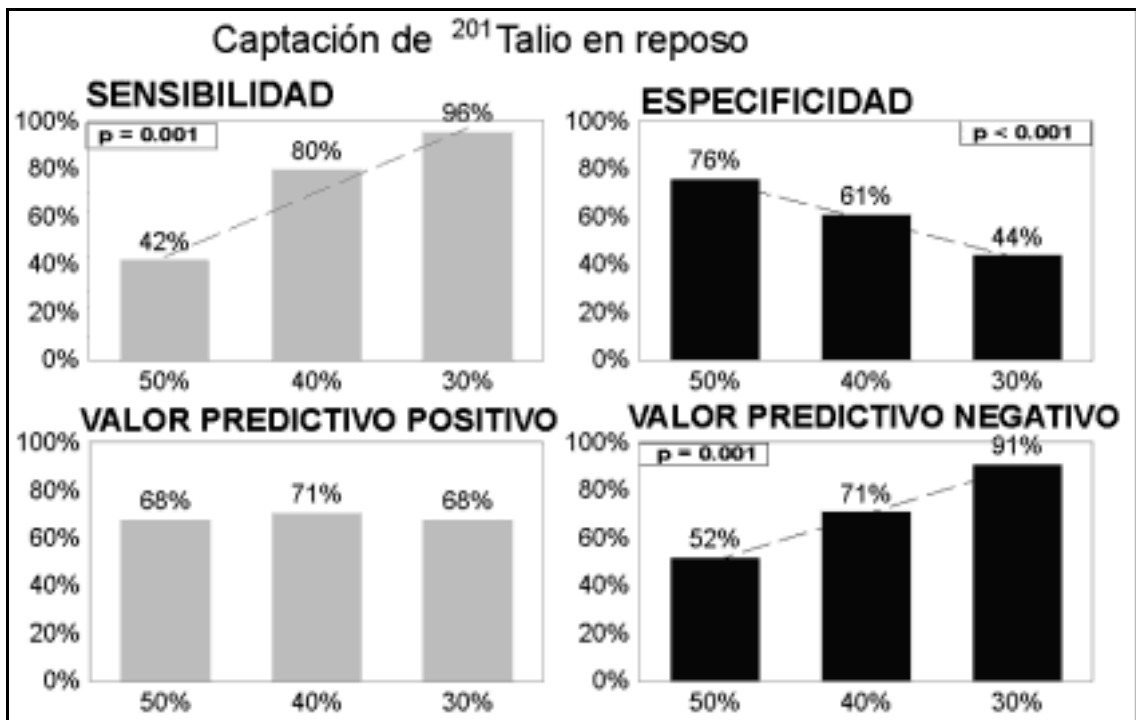


Figura 14 : Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo y Valor predictivo negativo, para los niveles de captación de ²⁰¹Tl (redistribución o reinyección) >50%, >40% y >30%. En los recuadros superiores aparecen los valores de la p de tendencia.

Al igual que para el $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre la intensidad de la captación de ^{201}Tl en las imágenes de redistribución o de reinyección y la evolución de la contractilidad post-revascularización. En la tabla 11 se presentan los porcentajes de segmentos con grados de captación 3, 4 y 5 pre-revascularización que mejoraron, no se modificaron o empeoraron tras la revascularización. Un 76% de los segmentos con grado 3 de captación en reposo (40-50%) y un 54% con grado 4 (30-40%) mejoraron la contractilidad después de la revascularización, mientras que sólo lo hicieron un 9% de los segmentos con captación grado 5 (<30%) ($p=0,001$).

Tabla 11. Relación entre la captación por segmentos de ^{201}Tl y la contractilidad post-revascularización.

| | Mejoran | Igual | Empeoran |
|-------------------------|----------------|--------------|-----------------|
| Grado 3 (n=42) | 32(76%) | 10(24%) | - |
| Grado 4 (n=26) | 14(54%) | 12(46%) | - |
| Grado 5 (n=34) * | 3(9%) | 30(88%) | 1(3%) |

* $p=0,001$ en relación a los grados 3 y 4

Asimismo se objetivó una relación entre el número de segmentos grado 5 de captación de ^{201}Tl (redistribución o reinyección) y el incremento de la FE global post-revascularización (tabla 12). Se observó un mayor número de segmentos con captación inferior al 30% entre los pacientes que no aumentaron la FE. Así, solamente 1 paciente con 3 o más segmentos con grado 5 de captación, mostró mejoría de la FE post-revascularización. Nueve de los 10 pacientes (90%) que aumentaron la FE tenían como máximo 2 segmentos con captación inferior al 30%. Siete de estos pacientes no tenían ninguno (70%).

Tabla 12. Relación entre el número de segmentos grado 5 (captación de ^{201}Tl <30%) y el incremento de la FE post-revascularización.

| <u>Cambio en la FE</u> | | <u>Número de segmentos grado 5 (<30%)</u> | | | | | | |
|------------------------|-----|--|-----|-----|------|---|------|---------------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Aumenta FE | 7 | 1 | 1 | - | 1 | - | | Total 10 ptes |
| | 70% | 10% | 10% | | 10% | | | |
| No aumenta FE | | 16 | 3 | 7 | 1 | - | 1 | Total 28 ptes |
| | | 57% | 11% | 25% | 3,5% | | 3,5% | |
| Total | 23 | 4 | 8 | 1 | 1 | 1 | | Total 38 ptes |

p=0,5

Al igual que en el grupo estudiado con ^{99m}Tc -MIBI, se apreciaron diferencias con un mayor grado de significación estadística cuando se consideraron como criterios de viabilidad el nivel de captación $>40\%$ ($p<0,0001$ $Ji^2=27,77$) y el nivel de captación $> 30\%$ ($p<0,0001$ $Ji^2=37,24$), que al utilizar el nivel de captación $> 50\%$ ($p=0,018$ $Ji^2=5,57$).

Tabla 13. Captación de ^{201}Tl (redistribución o reinyección) y mejoría de la contractilidad regional tras la revascularización.

| CAPTACION DE ^{201}Tl | | | | |
|--|-----------------|-----------------|--------------|--------------|
| | > 50% | < 50% | Total | |
| No mejoría | 17 (24%) | 53 (76%) | 70 (100%) | $Ji^2=5,57$ |
| Mejoría | 36 (42%) | 49 (58%) | 85 (100%) | $p=0,018$ |
| CAPTACION DE ^{201}Tl | | | | |
| | > 40% | < 40% | Total | |
| No mejoría | 27 (39%) | 43 (61%) | 70 (100%) | $Ji^2=27,77$ |
| Mejoría | 68 (80%) | 17 (20%) | 85 (100%) | $p<0,0001$ |
| CAPTACION DE ^{201}Tl | | | | |
| | > 30% | < 30% | Total | |
| No mejoría | 39 (56%) | 31 (44%) | 70 (100%) | $Ji^2=37,24$ |
| Mejoría | 82 (97%) | 3 (3%) | 85 (100%) | $p<0,0001$ |

Comparación de los resultados ^{99m}Tc -MIBI y ^{201}Tl en la valoración de la viabilidad miocárdica.

Como podemos observar en la figura 15, no se observaron diferencias significativas entre los valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo obtenidos en los pacientes estudiados con ^{99m}Tc -MIBI y ^{201}Tl considerando los tres niveles de captación (>50%, >40% y >30%). En el valor predictivo positivo se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ^{99m}Tc -MIBI y ^{201}Tl para los niveles de captación >40% (58% vs 71%, $p=0,03$) y >30% (55% vs 68%, $p=0,02$). No se observaron diferencias significativas entre los dos trazadores en el valor predictivo positivo para el nivel >50% (59% vs 68%, $p=0,28$).

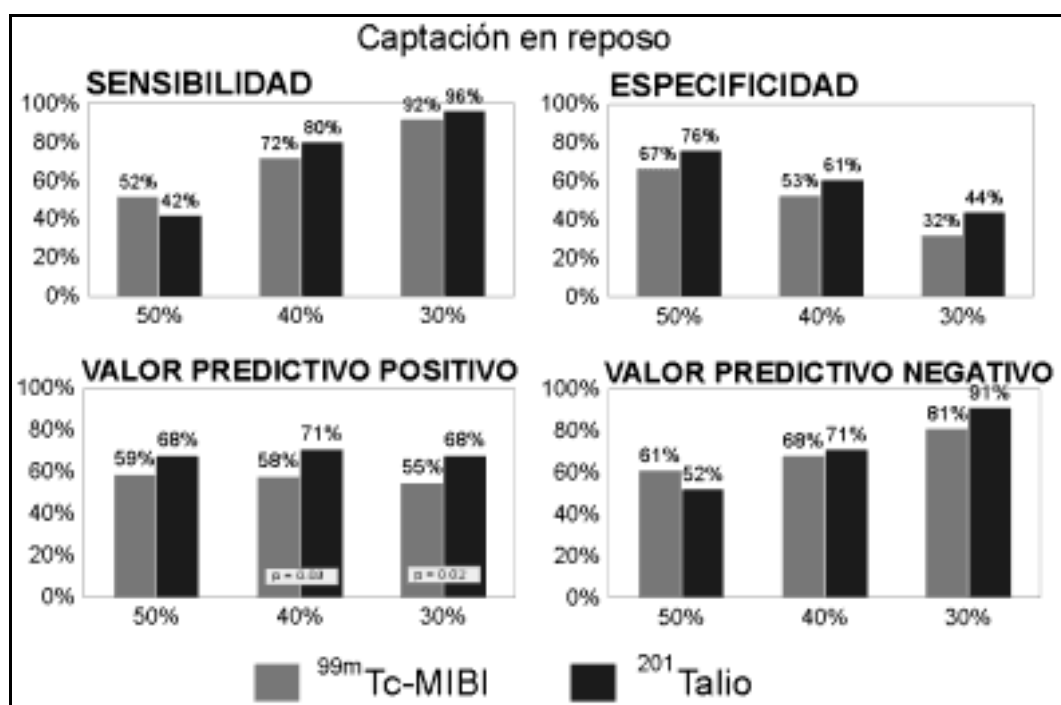


Figura 15 : Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo y Valor predictivo negativo, para los niveles de captación >50%, >40% y >30%, en los pacientes estudiados con ^{99m}Tc-MIBI y ²⁰¹Tl. En los recuadros situados entre las barras aparecen los valores de la p con significación

estadística al comparar los resultados del ^{99m}Tc -MIBI y del ^{201}Tl .

5.3. Eficacia del SPET miocárdico de perfusión esfuerzo-reposo con ^{99m}Tc -MIBI en la predicción de la recuperación contráctil post-revascularización.

A un grupo de 40 pacientes además del estudio de reposo, se les practicó un estudio de esfuerzo por requerimiento clínico del facultativo que solicitaba la exploración. Estos pacientes realizaron una prueba de esfuerzo máxima subjetiva en bicicleta ergométrica. Este grupo estaba compuesto por 35 hombres y 5 mujeres con una media de edad de 57 ± 8 años.

Treinta y tres pacientes (83%) tenían antecedentes de IAM. 32 recibían tratamiento con nitratos, 22 con betabloqueantes y 18 con antagonistas del calcio. La frecuencia cardíaca máxima alcanzada fue de 124 ± 23 latidos por minuto ($76 \pm 13\%$ de taquicardización con respecto a la máxima teórica), la presión arterial sistólica máxima fue de 155 ± 36 mmHg, el producto frecuencia cardíaca por presión arterial sistólica máxima fue de 19330 ± 6098 y el consumo máximo de O_2 fue de $5,7 \pm 2,2$ METs. Quince pacientes presentaron angina durante el esfuerzo y 19 pacientes presentaron descenso del segmento ST > 1 mm a los 0,08 seg del punto J.

En la tabla 14 aparecen las características clínicas y ergométricas de este grupo de pacientes y las características clínicas del global de la población estudiada con ^{99m}Tc -MIBI en reposo.

Tabla 14. Características clínicas y ergométricas de los pacientes.

| | REPOSO | ESFUERZO- |
|---------------------------|---------------|--------------------|
| REPOSO | | |
| N | 82 | 40 |
| EDAD | 59 ± 9 | 57 ± 8 |
| SEXO | 70 H (85%) | 35 H (87%) |
| INFARTO PREVIO | 70 (85%) | 33(83%) |
| SINTOMATOLOGIA | | |
| Angina estable | 27 (33%) | 12 (30%) |
| Angina inestable | 44 (54%) | 18 (45%) |
| Asintomáticos | 11 (13%) | 10 (25%) |
| TRATAMIENTO | | |
| Nitratos | 58 (71%) | 32 (80%) |
| Betabloqueantes | 42 (51%) | 22 (55%) |
| Antagonistas Calcio | 38 (46%) | 18 (45%) |
| CATETERISMO | | |
| 1 vaso | 18 (22%) | 15 (37%) |
| 2 vasos | 24 (29%) | 12 (30%) |
| 3 vasos | 40 (49%) | 13 (33%) |
| REVASCULARIZACIÓN | | |
| By-pass | 64 (78%) | 27 (68%) |
| ACTP | 18 (22%) | 13 (32%) |
| PRUEBA DE ESFUERZO | | |
| METS | | 5,7 ± 2,2 |
| FC máxima | | 124 ± 23 |
| % FCTM | | 76 ± 13 |
| PAS máxima (mmHg) | | 155 ± 36 |
| Doble producto (FCxPAS) | | 19330 ± 6098 |
| Angina | | 15 pacientes (37%) |
| Descenso ST > 1mm | | 19 pacientes (47%) |

Los segmentos con hipocinesia severa, acinesia o discinesia que mostraron mejoría de la captación en reposo con respecto al esfuerzo, mejoraron su contractilidad en una proporción significativamente mayor ($p < 0,0001$) que aquellos segmentos que no mostraban reversibilidad como podemos ver en la tabla 15.

Así pues, de los 80 segmentos que experimentaron mejoría de la contractilidad, 50 (63%) mostraron reversibilidad entre esfuerzo y reposo. De los 30 (37%) restantes no reversibles, 25 (31% del total de segmentos que mejoran) presentaban una captación en reposo $> 30\%$ y sólo 5 (6%) tenían una captación $< 30\%$.

De los 71 (74%) segmentos que no mejoran y no son reversibles, 33 (34,5% del total de segmentos que no mejoran) presentaban un grado de captación en reposo $> 30\%$ y 38 (39,5%) mostraron una captación en reposo $< 30\%$.

En la tabla 16 se presentan los resultados obtenidos al considerar conjuntamente los dos criterios de viabilidad, es decir, que un segmento sea reversible en el estudio esfuerzo-reposo y/o que presente una captación de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ en reposo $> 30\%$. Puede apreciarse como aquellos segmentos que cumplían al menos uno de los criterios de viabilidad mejoraron su contractilidad en una proporción significativamente mayor ($p < 0,0001$) que los segmentos que no cumplían ninguno de los dos criterios.

Tabla 15. Reversibilidad esfuerzo-reposo del ^{99m}Tc-MIBI y mejoría de la contractilidad regional después de la revascularización.

REVERSIBILIDAD ESFUERZO-REPOSO DEL ^{99m}Tc-MIBI

| | Revers. | No revers. | Total |
|-------------------|----------------|-------------------|--------------|
| No mejoría | 25 (26%) | 71 (74%) | 96 (100%) |
| Mejoría | 50 (63%) | 30 (37%) | 80 (100%) |

p<0,0001

Revers.: Reversibilidad esfuerzo-reposo.

No revers.: No reversibilidad esfuerzo-reposo.

De los 30 segmentos que mejoran y no son reversibles:

- 25 (31%): captación en reposo > 30%.
- 5 (6%): captación en reposo < 30%.

De los 71 segmentos que no mejoran y no son reversibles:

- 33 (34,5%): captación en reposo > 30%.
- 38 (39,5%): captación en reposo < 30%.

Tabla 16. Valoración conjunta de la reversibilidad esfuerzo-reposo y de la captación en reposo de ^{99m}Tc -MIBI en la mejoría de la contractilidad después de la revascularización.

CRITERIO DE VIABILIDAD:
REVERSIBILIDAD ESFUERZO-REPOSO y/o CAPTACION DE ^{99m}Tc -MIBI EN REPOSO > 30%

| | | SI | NO | Total |
|--------------------|----------|----------|-----------|-------|
| No mejoría | 58 (60%) | 38 (40%) | 96 (100%) | |
| Mejoría | 75 (94%) | 5 (6%) | 80 (100%) | |
| p<0,0001 | | | | |

Figura 16 : Estudio preoperatorio de un paciente con severa depresión de la función sistólica (FE: 19%) y dilatación de la cavidad ventricular (izquierda). En el estudio de perfusión post-esfuerzo (E) con ^{99m}Tc -MIBI se observaron defectos severos y extensos en las regiones inferior y apical e hipoperfusión más moderada anterior y lateral, parcialmente reversibles en reposo (R) (centro). En la parte derecha de la figura se puede apreciar la recuperación de la función global (FE: 55%) tras un triple injerto aorto-coronario.

5.4. Influencia del valor de fracción de eyección y de la localización de la disfunción ventricular pre-revascularización en la predicción de recuperación de la contractilidad post-revascularización.

Los resultados obtenidos en la población global ya han sido expuestos anteriormente. En este apartado se presentan los resultados considerando, además del nivel de captación de ^{99m}Tc-MIBI en reposo, el valor de FE y la localización de la disfunción contráctil pre-revascularización.

1- FE pre-revascularización.

El global de la población se dividió en dos grupos según el valor de FE pre-revascularización:

- **FE > 35%** : 58 pacientes con un total de 204 segmentos que presentaban severa disfunción, de los cuales 194 (95%) fueron revascularizados. Se objetivó mejoría post-revascularización en 103 segmentos (53%). La FE mejoró en 15 pacientes (26%).

- **FE ≤ 35%** : 24 pacientes con un total de 142 segmentos con severa disfunción, de los cuales 124 (87%) fueron revascularizados. Mejoraron 48 segmentos (39%) tras la revascularización. La FE mejoró en 5 pacientes (21%).

Se identificó el número de VP, VN, FP y FN para cada grupo considerando los niveles de captación >50%, >40% y >30% como criterios de viabilidad y se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo con sus intervalos de confianza del 95%:

- **FE > 35% :**

| | VP | VN | FP | FN | Total |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| > 50% : | 48 | 56 | 35 | 55 | 194 |
| > 40% : | 70 | 40 | 51 | 33 | 194 |
| > 30% : | 95 | 21 | 70 | 8 | 194 |

| | SEN | ESP | VPP | VPN |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| > 50% : | 46% (36-56) | 62% (50-71) | 58% (46-68) | 50% (40-60) |
| > 40% : | 68% (58-76) | 44% (33-54) | 58% (48-66) | 55% (42-66) |
| > 30% : | 92% (85-96) | 23% (15-33) | 57% (49-65) | 72% (52-87) |

- **FE ≤ 35% :**

| | VP | VN | FP | FN | Total |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| > 50% : | 31 | 57 | 19 | 17 | 124 |
| > 40% : | 39 | 49 | 27 | 9 | 124 |
| > 30% : | 44 | 32 | 44 | 4 | 124 |

| | SEN | ESP | VPP | VPN |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| > 50% : | 65% (49-77) | 75% (63-84) | 62% (47-75) | 77% (65-86) |
| > 40% : | 81% (67-91) | 64% (52-75) | 59% (46-71) | 84% (72-92) |
| > 30% : | 91% (80-97) | 42% (31-54) | 50% (39-61) | 89% (74-97) |

Como puede verse en la figura 17, la sensibilidad se incrementó de forma significativa al pasar del nivel >50% al >30% en los dos grupos de pacientes, con una p de tendencia <0.0001 para FE > 35% y de 0,001 para FE ≤ 35%. La especificidad decreció de forma significativa en los dos grupos, con una p de tendencia <0,0001 y 0,001 respectivamente. La sensibilidad fue significativamente mayor en los pacientes con FE ≤ 35% para el nivel de captación >50% (65% vs 46%, p=0,02). La especificidad fué significativamente mayor en los pacientes con FE ≤ 35% para los niveles de captación >40% y >30% (64% vs 44% y 42% vs 23%, p=0,008 y p=0,006 respectivamente). No hubo diferencias significativas en el valor predictivo positivo de los dos grupos de pacientes. El valor predictivo negativo fué significativamente mayor en los pacientes con FE ≤ 35% para los niveles de captación >50% y >40% (77% vs 50% y 84% vs 55%, p<0,0001 para ambos).

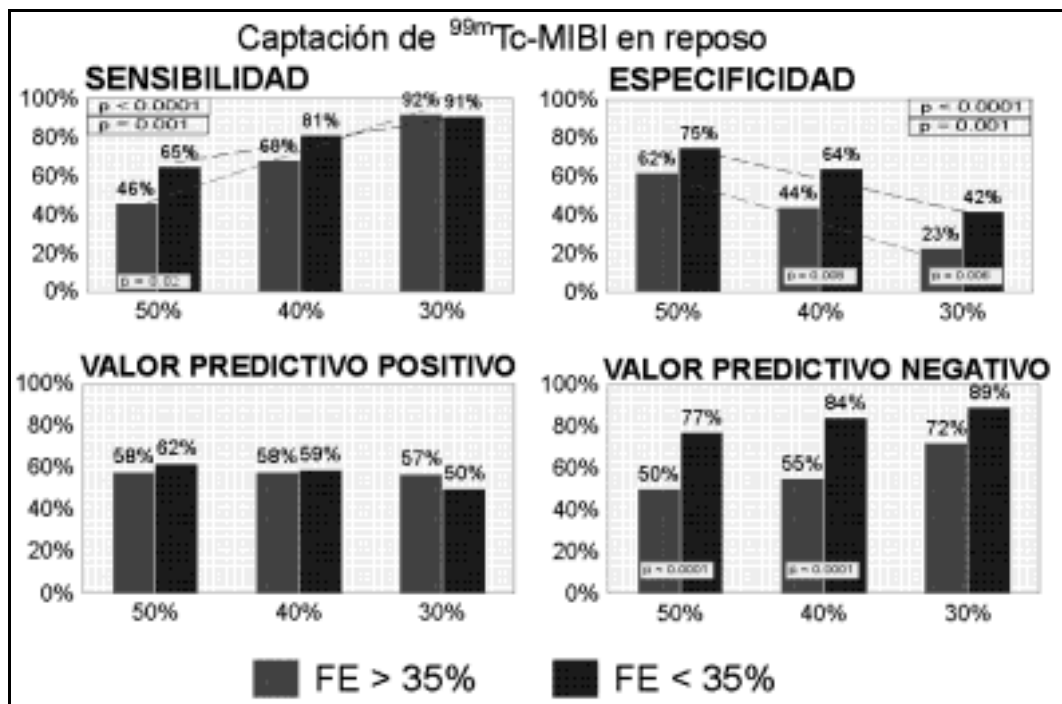


Figura 17 : Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo y Valor predictivo negativo, para los niveles de

captación de ^{99m}Tc -MIBI en reposo $>50\%$, $>40\%$ y $>30\%$, en los pacientes con $\text{FE} > 35\%$ y $\text{FE} \leq 35\%$. En los recuadros superiores aparecen los valores de la p de tendencia. En los recuadros situados entre las barras aparecen los valores de p con significación estadística al comparar los resultados de los dos grupos de pacientes.

2- Localización de la disfunción ventricular pre-revascularización:

Se establecieron dos grupos según la localización de la disfunción ventricular:

- **Anteroseptal:** 174 de los segmentos disfuncionantes revascularizados estaban localizados en el territorio anteroseptal, en un total de 53 pacientes. Se objetivó mejoría de la contractilidad post-revascularización en 70 segmentos (40%).

- **Infero-lateral:** 144 de los segmentos disfuncionantes revascularizados se localizaron en los territorios inferior o lateral, en un total de 58 pacientes. Mejoraron tras la revascularización 81 segmentos (56%).

Veintinueve pacientes presentaban alteraciones de la contractilidad en las dos regiones, anteroseptal e infero-lateral.

De la misma forma se identificaron los VP, VN, FP y FN y se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, con sus intervalos de confianza del 95%, considerando los tres niveles de captación como criterio de viabilidad para cada uno de los dos grupos:

- Anteroseptal :

| | VP | VN | FP | FN | Total |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| > 50% : | 37 | 70 | 34 | 33 | 174 |
| > 40% : | 52 | 58 | 46 | 18 | 174 |
| > 30% : | 64 | 36 | 68 | 6 | 174 |

| | SEN | ESP | VPP | VPN |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| > 50% : | 53% (40-65) | 67% (57-76) | 52% (40-64) | 68% (58-76) |
| > 40% : | 74% (62-84) | 56% (45-65) | 53% (42-63) | 76% (65-85) |
| > 30% : | 91% (82-96) | 35% (25-44) | 48% (39-57) | 85% (71-94) |

- Infero-lateral:

| | VP | VN | FP | FN | Total |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| > 50% : | 42 | 43 | 20 | 39 | 144 |
| > 40% : | 57 | 31 | 32 | 24 | 144 |
| > 30% : | 75 | 17 | 46 | 6 | 144 |

| | SEN | ESP | VPP | VPN |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| > 50% : | 52% (40-63) | 68% (55-79) | 67% (54-79) | 52% (41-63) |
| > 40% : | 70% (59-80) | 49% (36-62) | 64% (53-74) | 56% (42-69) |
| > 30% : | 93% (84-97) | 27% (16-39) | 62% (52-70) | 74% (51-89) |

Como se puede apreciar en la figura 18, la sensibilidad y el valor predictivo negativo se incrementaron de forma significativa en los dos grupos al pasar del nivel de captación >50% al nivel >30% (p de tendencia en los valores de sensibilidad para ambos grupos <0,0001 y del valor predictivo negativo de 0,01 para la localización anteroseptal y de 0,04 para la inferolateral). La especificidad decreció significativamente en los dos grupos (p de tendencia <0,0001 para ambos). El valor predictivo positivo fue significativamente mayor cuando la disfunción se localizaba en el territorio infero-lateral para los niveles de captación >50% y >30% (68% vs 52% y 62% vs 48%, p=0,04 para ambos). El valor predictivo negativo se incrementó significativamente del nivel >50% al nivel >30% en las dos localizaciones (p de tendencia de 0,01 para la localización anteroseptal y de 0,04 para la localización infero-lateral) y fué significativamente mayor para la localización anteroseptal en los niveles de captación >50% y >40% (68% vs 52% y 76% vs 56%, con una p=0,02 y p=0,01 respectivamente).

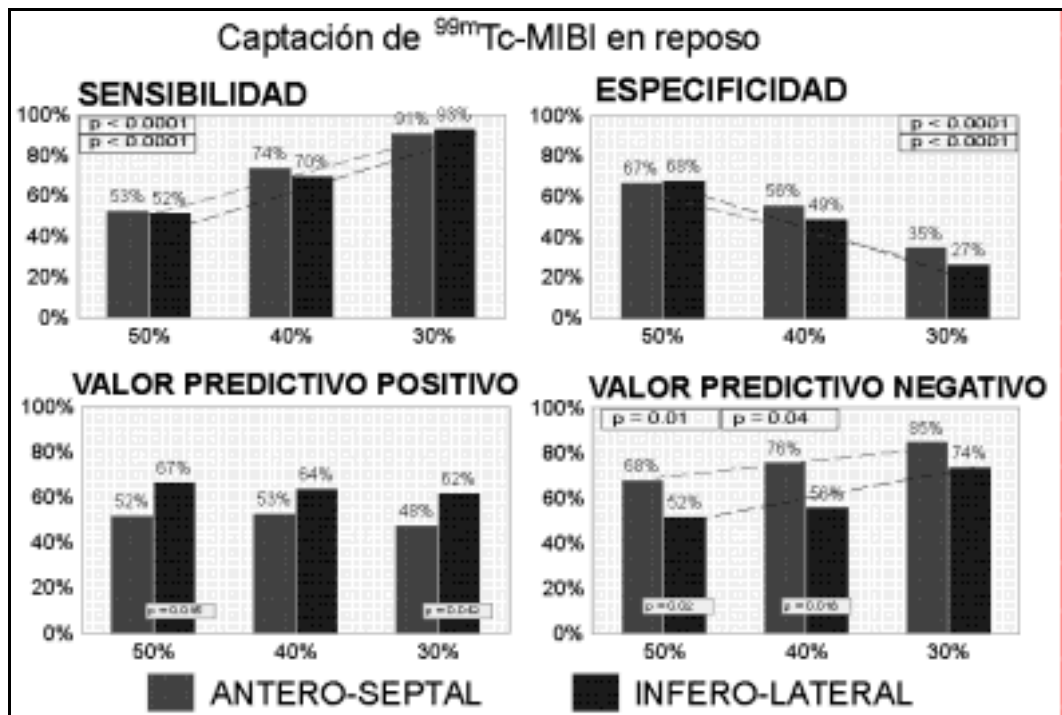


Figura 18 : Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo y Valor predictivo negativo, para los niveles de captación de ^{99m}Tc -MIBI en reposo >50%, >40% y >30%, según la localización de las alteraciones de la contractilidad, ANT (anteroseptal) o INF-LAT (infero-lateral). En los recuadros superiores aparecen los valores de la p de tendencia. En los recuadros situados entre las barras aparecen los valores de p con significación estadística al comparar los resultados de los dos grupos de pacientes.

Análisis multivariable:

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar si el nivel de captación de ^{99m}Tc -MIBI en reposo, el valor de FE y la localización de la disfunción ventricular eran predictores independientes que influían en la sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Los resultados aparecen en las tablas 17 y 18.

El nivel de captación de ^{99m}Tc -MIBI en reposo y la FE fueron variables independientes que influyeron de forma significativa en la sensibilidad y en la especificidad. La FE influyó también en el valor predictivo negativo. La localización de la disfunción ventricular solamente influyó en el valor predictivo positivo.

Tabla 17. Resultados del análisis de regresión logística para la sensibilidad y especificidad.

| SENSIBILIDAD | β | OR | 95% IC | p |
|---------------------|----------|-----------|---------------|--------------------|
| Captación | | | | < 0,0001 |
| 40% vs 50% | 0,84 | 2,3 | 1,34 - 3,76 | 0,0007 |
| 30% vs 50% | 2,19 | 8,9 | 4,71 - 16,95 | < 0,0001 |
| FE ≤35% vs >35% | 0,59 | 1,8 | 1,09 - 3,0 | 0,02 |
| INF-LAT vs ANT | 0,06 | 1,0 | 0,68 - 1,68 | 0,7 |

| ESPECIFICIDAD | β | OR | 95% IC | p |
|----------------------|----------|-----------|---------------|--------------------|
| Captación | | | | < 0,0001 |
| 40% vs 50% | -0,58 | 0,55 | 0,35 - 0,87 | 0,01 |
| 30% vs 50% | -1,49 | 0,22 | 0,14 - 0,36 | 0,001 |
| FE <35% vs >35% | 0,85 | 2,3 | 1,55 - 3,58 | 0,0001 |
| INF-LAT vs ANT | 0,20 | 1,2 | 0,80 - 1,88 | 0,35 |

IC: Intervalo de confianza; OR: odds ratio

Tabla 18. Resultados del análisis de regresión logística para los valores predictivos positivo y negativo.

| VALOR PREDICTIVO POSITIVO | β | OR | 95 % IC | p |
|---------------------------|---------|------|-------------|--------------|
| Captación | | | | 0,74 |
| 40% vs 50% | -0,01 | 0,98 | 0,63 - 1,54 | 0,94 |
| 30% vs 50% | -0,13 | 0,87 | 0,57 - 1,34 | 0,52 |
| FE \leq 35% vs >35% | 0,1 | 1,11 | 0,77 - 1,61 | 0,56 |
| INF-LAT vs ANT | 0,57 | 1,77 | 1,25 - 2,52 | 0,001 |

| VALOR PREDICTIVO NEGATIVO | β | OR | 95% CI | p |
|---------------------------|---------|------|-------------|--------------------|
| Captación | | | | 0,13 |
| 40% vs 50% | 0,22 | 1,25 | 0,77 - 2,06 | 0,36 |
| 30% vs 50% | 0,68 | 1,98 | 1,0 - 3,95 | 0,05 |
| FE \leq 35% vs >35% | 1,15 | 3,16 | 1,89 - 5,29 | < 0,0001 |
| INF-LAT vs ANT | -0,34 | 0,7 | 0,44 - 1,15 | 0,16 |

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio

5.5. Resultados obtenidos con la cuantificación de la extensión de miocardio viable con ^{99m}Tc-MIBI en reposo mediante mapa polar.

En los 40 pacientes estudiados en el H.G.U. Vall d'Hebron se realizó además una valoración cuantitativa de la extensión del miocardio viable mediante mapas polares.

Este grupo estaba compuesto por 35 hombres y 5 mujeres, con una edad media de 63 ± 9 años.

Antecedentes de IAM:

- 30 pacientes tenían antecedentes de infarto de miocardio:
 - 11 de localización anterior.
 - 13 de localización inferior.
 - 7 sin onda Q.

Sintomatología:

- 1 paciente estaba asintomático en el momento de entrar en el protocolo.
- 13 pacientes se catalogaron de angina estable.
- 26 pacientes presentaban angina inestable, que se estabilizó antes del inicio de las exploraciones.

Tratamiento:

- 29 pacientes estaban tratados con nitratos.
- 25 pacientes con beta-bloqueantes.
- 19 pacientes con antagonistas del calcio.

Cateterismo:

- 22 tenían estenosis coronarias en tres vasos.
- 13 en dos vasos:
 - 8 en descendente anterior y coronaria derecha.
 - 4 en descendente anterior y circunfleja.
 - 1 paciente en el tronco común y descendente anterior.
- 5 en un solo vaso:
 - los 5 en la descendente anterior.

Revascularización coronaria:

- 37 pacientes fueron sometidos a cirugía de revascularización.
- 3 pacientes fueron revascularizados mediante angioplastia.

Como ya se ha expuesto en el apartado de metodología, se generaron mapas polares de captación en reposo en los que se representaban cuatro regiones: anteroseptal, apical, inferior y lateral, y se cuantificó la extensión de territorio con captación inferior al 30%, 40% y 50% para cada región.

Se valoraron los tres criterios de viabilidad siguientes:

1- Captación > 50% en más de la mitad del territorio correspondiente a cada región.

2- Captación > 40% en más de la mitad del territorio correspondiente a cada región.

3- Captación > 30% en más de la mitad del territorio correspondiente a cada región.

Función ventricular regional.

Del total de 160 regiones analizadas, 83 (52%) presentaron severa depresión de la contractilidad y de estas, 73 fueron revascularizadas (45,6% con respecto al total).

De las 73 regiones con severa depresión de la contractilidad y que fueron revascularizadas, 50 (68,5%) mejoraron su función tras la revascularización y 23 (31,5%) no lo hicieron (figura 19).

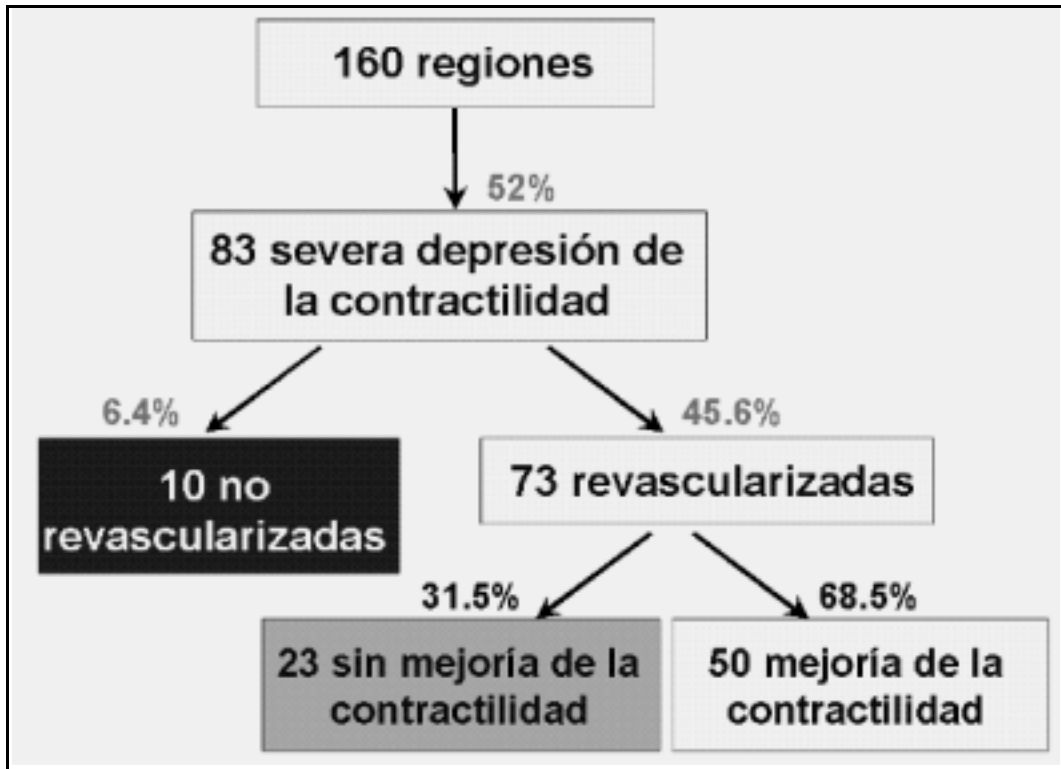


Figura 19 : Evolución de la contractilidad post-revascularización en el total de las regiones analizadas en los mapas polares de reposo.

Cuantificación de la extensión de miocardio viable mediante mapa polar de reposo.

A continuación se muestra el número de VP, VN, FP y FN y los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, con sus intervalos de confianza del 95%, considerando los tres criterios de viabilidad:

| | | | | |
|----|----|----|----|-------|
| VP | VN | FP | FN | Total |
|----|----|----|----|-------|

| | | | | | |
|---------|----|---|----|----|----|
| > 50% : | 38 | 9 | 16 | 10 | 73 |
| > 40% : | 47 | 6 | 19 | 1 | 73 |
| > 30% : | 47 | 5 | 20 | 1 | 73 |

| | SEN | ESP | VPP | VPN |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| > 50% : | 79% (65-89) | 36% (18-57) | 70% (56-82) | 47% (24-71) |
| > 40% : | 98% (89-99) | 24% (9-45) | 71% (58-81) | 86% (42-99) |
| > 30% : | 98% (89-99) | 20% (6-40) | 70% (57-80) | 83% (36-99) |

Como puede apreciarse, se obtuvo la misma sensibilidad (98%) para los niveles de captación del 30% y 40%. En cambio, para el nivel > 50% la sensibilidad fue significativamente más baja (79%) ($p=0,004$ con respecto a los niveles 30% y 40%). La especificidad fue baja para todos los niveles y aunque algo más elevada para el nivel de captación > 50%, no se observaron diferencias significativas al compararla con el nivel > 40% (36% vs 24% $p=0,20$) ni con el nivel de captación > 30% (36% vs 20% $p=0,35$). No se observaron diferencias en el valor predictivo positivo entre los tres niveles de captación. El valor predictivo negativo es muy superior para los niveles >40% y >30% (86% y 83% respectivamente) que para el nivel >50% (47%) (figura 20).

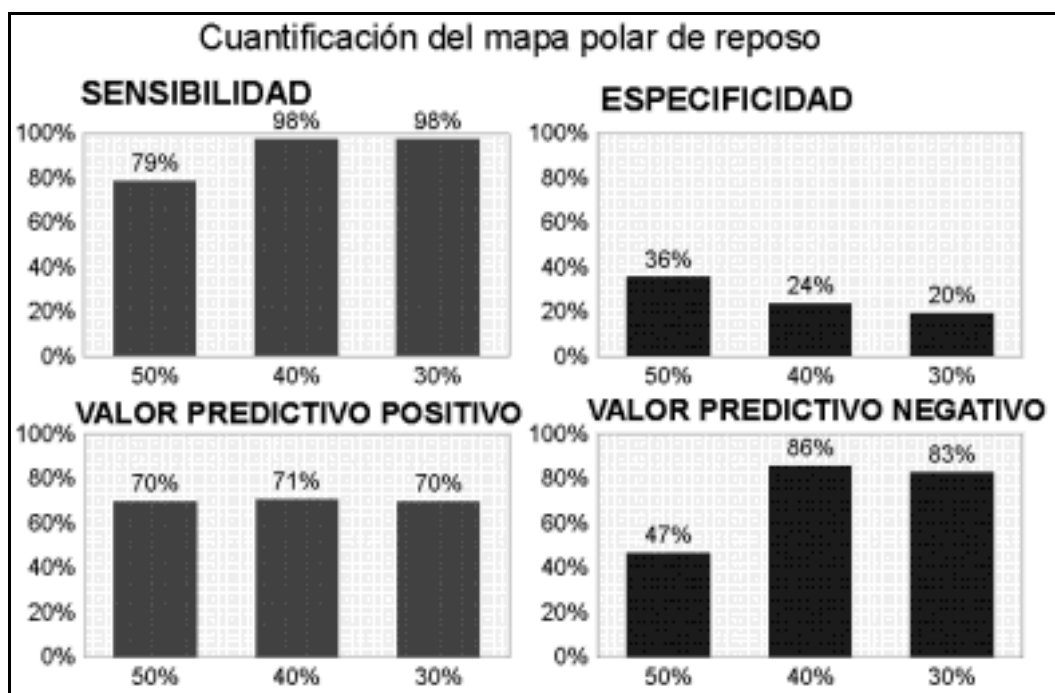


Figura 20 : Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo y Valor predictivo negativo, para los niveles de captación de ^{99m}Tc -MIBI en reposo >50%, >40% y >30%, en más de la mitad de la extensión de cada una de las regiones del mapa polar. Únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el valor de sensibilidad del nivel de captación >50% respecto a los niveles >40% y >30% ($p= 0.004$ para ambos).

5.6. Influencia de las variables quirúrgicas analizadas en los resultados de la revascularización coronaria.

Los resultados del análisis de las variables quirúrgicas consideradas en el grupo de 37 pacientes pertenecientes al H.G.U. Vall d'Hebron que fueron estudiados con ^{99m}Tc -MIBI y sometidos a cirugía de revascularización son los siguientes:

A-Comparación entre los pacientes que mejoran la FE > 5 puntos (Grupo A: 10 pacientes) y los que no mejoran (Grupo B: 27 pacientes, 20 que no modifican y 7 que empeoran la FE > 5 puntos):

1-Cirujano: No se observaron diferencias significativas al considerar esta variable entre los dos grupos de pacientes (p=0,245).

2-Tiempo de circulación extracorporea:

| | N | Media |
|-----------------------------|----|--------------|
| Grupo A: | 10 | 71,5 minutos |
| Grupo B: | 27 | 82,8 minutos |
| Kruskal-Wallis Test p=0,329 | | |

3-Tiempo de isquemia:

| | N | Media |
|-----------------------------|----|--------------|
| Grupo A: | 10 | 37,7 minutos |
| Grupo B: | 27 | 45,0 minutos |
| Kruskal-Wallis Test p=0,230 | | |

4-Circulación extracorporea prolongada:

| | No | Si (bajo gasto) |
|----------|----|-----------------|
| Grupo A: | 10 | - |
| Grupo B: | 25 | 2 |
| p=0,376 | | |

5-Complicaciones peroperatorias:

| | No | Si |
|----------|----|----|
| Grupo A: | 9 | 1 |
| Grupo B: | 23 | 4 |
| p=0,521 | | |

6-Tipo de cardioplegia:

| | VH-A | VH-B | VH-C | |
|----------|------|------|------|---|
| Grupo A: | 7 | 2 | 1 | 1 |
| Grupo B: | 15 | 2 | 5 | 5 |

p=0,356

7-Bajo gasto:

| | Ligero | Moderado |
|----------|--------|----------|
| Grupo A: | 0 | 1 |
| Grupo B: | 1 | 2 |

p=0,505

8-CPK-MB: (22 pacientes)

| | N | Media |
|----------|----|-------|
| Grupo A: | 6 | 30,1 |
| Grupo B: | 16 | 44,0 |

Kruskal-Wallis Test p=0,683

9-Días de estancia en UCC:

| | N | Media |
|----------|----|----------|
| Grupo A: | 10 | 3,1 días |
| Grupo B: | 27 | 4,0 días |

Kruskal-Wallis Test p=0,238

B-Comparación entre los pacientes que empeoran la FE > 5 puntos (Grupo A: 7 pacientes) y los que no empeoran (Grupo B: 30 pacientes, 20 que no modifican la FE y 10 que mejoran la FE > 5 puntos):

1-Cirujano: No se observaron diferencias significativas al considerar esta variable entre los dos grupos de pacientes (p=0,653).

2-Tiempo de circulación extracorporea:

| | N | Media |
|----------|----|--------------|
| Grupo A: | 7 | 65,2 minutos |
| Grupo B: | 27 | 83,1 minutos |

Kruskal-Wallis Test $p=0,0257$

3-Tiempo de isquemia:

| | N | Media |
|----------|----|--------------|
| Grupo A: | 7 | 35,4 minutos |
| Grupo B: | 30 | 44,8 minutos |

Kruskal-Wallis Test $p=0,0326$

4-Circulación extracorporea prolongada:

| | No | Si (bajo gasto) |
|----------|----|-----------------|
| Grupo A: | 6 | 1 |
| Grupo B: | 29 | 1 |

$p=0,249$

5-Complicaciones peroperatorias:

| | No | Si |
|----------|----|----|
| Grupo A: | 6 | 1 |
| Grupo B: | 27 | 3 |

$p=0,091$

6-Tipo de cardioplegia:

| | VH-A | VH-B | VH-C | |
|----------|------|------|------|---|
| Grupo A: | 3 | - | 2 | 2 |
| Grupo B: | 20 | 4 | 3 | 3 |

$p=0,247$

7-Bajo gasto:

| | Ligero | Moderado |
|----------|--------|----------|
| Grupo A: | 0 | 1 |
| Grupo B: | 1 | 0 |

$p=0,527$

8-CPK-MB: (22 pacientes)

| | N | Media |
|-----------------------------|----|-------|
| Grupo A: | 4 | 40,0 |
| Grupo B: | 18 | 40,2 |
| Kruskal-Wallis Test p=0,304 | | |

9-Días de estancia en UCC:

| | N | Media |
|-----------------------------|----|----------|
| Grupo A: | 7 | 4,2 días |
| Grupo B: | 30 | 3,7 días |
| Kruskal-Wallis Test p=0,459 | | |

5.7. Evolución de la fracción de eyección a los 3-6 meses y a los 3 años de la revascularización coronaria.

A 36 de los 40 pacientes estudiados en el H.G.U. Vall d'Hebron, se les practicó, además de la ventriculografía isotópica a los 3-6 meses de la revascularización, una ventriculografía isotópica a los 3 años. Las características clínicas de este subgrupo de pacientes se describen en apartados anteriores.

Función ventricular global a los 3-6 meses de la revascularización (40 pacientes).

En la ventriculografía isotópica no hubo diferencias significativas entre el valor medio de la fracción de eyección pre y a los 3-6 meses post-revascularización ($46 \pm 11,8\%$ vs $46,8 \pm 14,5\%$).

La FE mejoró (incremento > 5 puntos) postrevascularización en 11 pacientes (27,5%), no cambió en 22 (55%) y empeoró en 7 (17,5%) (tabla 19).

Función ventricular global a los 3 años de la revascularización (36 pacientes).

Tampoco hubieron diferencias significativas entre la fracción de eyección pre-revascularización y la calculada a los 3 años de la revascularización coronaria ($46 \pm 11,8\%$ vs $45,6 \pm 13,2\%$).

Al comparar la FE a los 3 años y la FE pre-revascularización, se observó mejoría (incremento > 5 puntos) en 12 pacientes (33%), no cambió en 14 (39%) y empeoró en 10 (28%) (tabla 20).

Tabla 19. Evolución de la FE a los 3-6 meses (40 pacientes). (FE a los 3-6 meses - FE pre-revascularización).

| | N | % |
|---------|----|-------|
| Mejora | 11 | 27,5% |
| Igual | 22 | 55% |
| Empeora | 7 | 17,5% |

Tabla 20. Evolución de la FE a los 3 años (36 pacientes). (FE a los 3 años - FE pre-revascularización).

| | N | % |
|---------|----|-----|
| Mejora | 12 | 33% |
| Igual | 14 | 39% |
| Empeora | 10 | 28% |

De los 12 pacientes que presentaron mejoría de la función ventricular a los 3 años, 6 ya habían mostrado un incremento de la FE > 5 puntos a los 3-6 meses de la revascularización. De los otros 6 restantes (16,6% del total), 5 pacientes no habían mostrado cambios y 1 paciente había empeorado la función ventricular en el control efectuado a los 3-6 meses de la revascularización (figura 21).

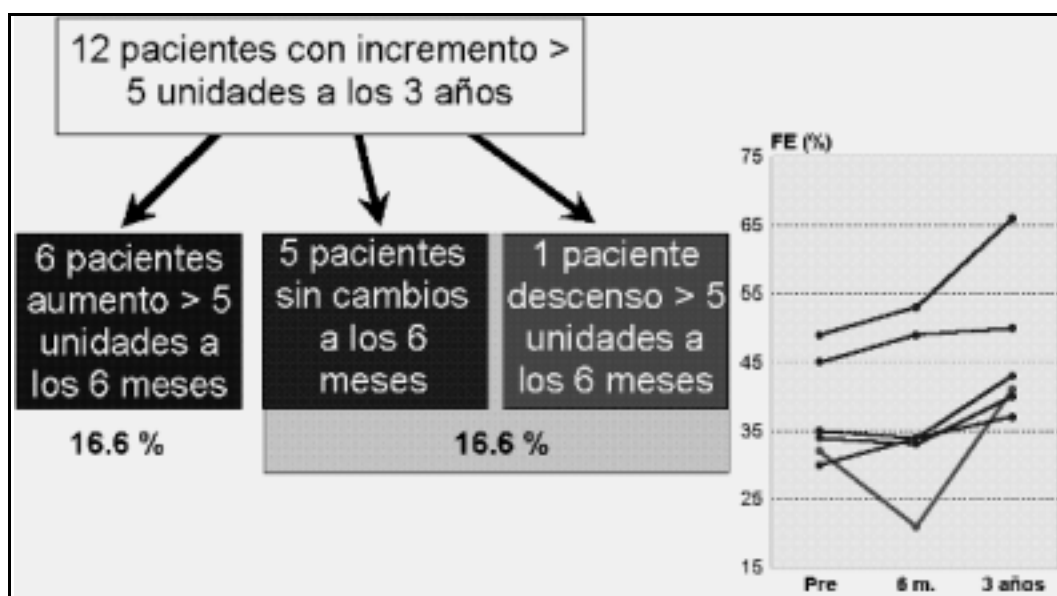


Figura 21 : Evolución de los 12 pacientes que presentaron mejoría de la FE > 5 puntos a los 3 años de la revascularización. En la parte derecha de la figura aparece la evolución de la FE de los 6 pacientes que no habían mostrado mejoría de la función ventricular a los 3-6 meses post-revascularización.

Por tanto, apreciamos mejoría de la función ventricular a los 3-6 meses de la revascularización en un 27,5% de los pacientes, si bien existe un número significativo de pacientes (16,6%) que presentaron una mejoría más tardía de la función ventricular.

Tabla 21. Situación clínica y tratamiento post-revascularización de los 6 pacientes con mejoría de la función ventricular a los 3 años.

| Nº paciente | Sintomatología | Tratamiento |
|--------------------|-----------------------|--------------------|
| 2 | 1 episodio EAP | Diurético |
| 11 | Asintomático | No |
| 25 | Asintomático | IECA+Diurético |
| 27 | Asintomático | No |
| 34 | Asintomático | No |
| 35 | Disnea I-II | Diurético |

6. DISCUSSION

6.1. Características de la población estudiada.

Al evaluar la eficacia de la tomografía de perfusión con ^{99m}Tc -MIBI y con ^{201}Tl en la valoración de la viabilidad miocárdica, deben de tenerse en cuenta una serie de características de la población estudiada que pueden influir en los resultados. En la selección de los pacientes de nuestra serie se incluyeron enfermos con cardiopatía isquémica en fase crónica y severos trastornos de la contractilidad regional. Estos criterios definen un conjunto de pacientes en los que predominan las situaciones de hibernación miocárdica o de necrosis y en los que es más improbable la situación de aturdimiento (1-5).

Los pacientes de esta serie fueron sometidos a revascularización únicamente por criterios clínicos de tratamiento de angina o con la finalidad de mejorar la supervivencia, independientemente de los resultados de los estudios isotópicos de viabilidad y sin el objetivo específico de mejorar la función ventricular. Es por ello que no se trata de pacientes con fracciones de eyección muy bajas, es decir, con miocardiopatía isquémica y en insuficiencia cardíaca, en los que lo que se pretende básicamente con la revascularización es una mejoría significativa de la función ventricular.

6.2. Mejoría de la función ventricular global.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es el parámetro pronóstico más importante en los pacientes con cardiopatía isquémica. Si se pretende mejorar la supervivencia de los pacientes con miocardio hibernado mediante la revascularización, es importante demostrar que la función sistólica global y segmentaria del ventrículo izquierdo puede mejorar.

Muchos estudios en los que se ha comparado la función ventricular pre y postoperatoria de los pacientes con miocardiopatía isquémica han demostrado que la fracción de eyección media puede aumentar de forma modesta, aunque significativa, después de la intervención. No obstante, debe tenerse en cuenta que estos resultados provienen de series heterogéneas que no son prospectivas ni randomizadas (224,477,478) y en las que, por otra parte, la indicación quirúrgica no fue únicamente por insuficiencia cardíaca sino también por angina.

Christian y col.(477), de la Clínica Mayo, reportaron los resultados obtenidos en una serie de 86 pacientes, no específicamente estudiados para viabilidad, en los que no observaron diferencias significativas en la media de los valores de FE pre y post-revascularización en el global de la población estudiada ($39\% \pm 8\%$ vs $38\% \pm 11\%$). Los autores consideraron que se había producido una mejoría real de la función ventricular cuando la FE mostró un incremento igual o superior a 8 puntos, lo que ocurrió en el 21% de los pacientes, y que existía una probable mejoría de la función ventricular cuando el incremento oscilaba entre 4 y 7 puntos, lo que se dió en un 12% de los pacientes. Por tanto, se había producido al menos una probable mejoría de la función ventricular global del ventrículo izquierdo en un tercio de los enfermos. En nuestra serie tampoco existieron diferencias significativas entre la FE media pre y post-revascularización ($41\% \pm 14\%$ vs $42\% \pm 16\%$ en los pacientes estudiados con $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ y $39\% \pm 14\%$ vs $40\% \pm 15\%$ en los

estudiados con ^{201}Tl) y mejoraron su función global (incremento de la FE superior a 5 puntos) un 24% y un 26% de los pacientes estudiados con $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ y ^{201}Tl respectivamente, porcentajes muy similares al observado en la serie de la Clínica Mayo.

En trabajos previos publicados se observó que el porcentaje de pacientes que mejoraron su función global estaba en relación directa con el porcentaje de segmentos con alteraciones severas de la contractilidad que fueron revascularizados y que mejoraron la contractilidad: un 39% en la serie de Tamaki y col.(224) y un 42% en la de Borges-Neto y col.(478). Estos porcentajes son similares a los obtenidos en nuestra serie, ya que observamos mejoría contráctil post-revascularización en un 47% de los segmentos disfuncionantes en los pacientes estudiados con $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ y en un 54% de los segmentos en los pacientes estudiados con ^{201}Tl .

Existen diversos factores que pueden influir en la tasa de recuperación funcional y que se resumen en la tabla 22 (30), algunos de los cuales se analizarán posteriormente con más detalle.

Tabla 22. Factores que pueden influir en el resultado de la revascularización miocárdica (30).

- Experiencia del equipo quirúrgico.
- Extensión del miocardio viable.
- Daño miocárdico peroperatorio.
- Revascularización completa.
- Idoneidad de los vasos coronarios para ser revascularizados.
- Reestenosis post-angioplastia u oclusión del injerto.
- Método y momento en que se valora el resultado de la revascularización.
- Posibilidad de miocardiopatía primaria.
- Dilatación ventricular izquierda.

Extensión del miocardio viable.

Para que se produzca un incremento significativo de la FE se requiere que varios segmentos mejoren su contractilidad, como queda demostrado en trabajos publicados con anterioridad como el de Ragosta y col.(395), que objetivaron incrementos de la FE ($27 \pm 5\%$ a $41 \pm 11\%$) en un subgrupo de 10 pacientes que presentaban más de 7 segmentos asinérgicos catalogados como viables, mientras que en 11 pacientes con 7 o menos segmentos hibernados no se apreció variación significativa de la FE ($29 \pm 7\%$ a $30 \pm 8\%$) tras la revascularización. La exigencia fundamental para que los pacientes fuesen incluidos en nuestro protocolo es que presentaran al menos un segmento con alteración severa de la contractilidad, por lo que en esta serie existe un amplio rango en el número de segmentos disfuncionantes, que va desde la afectación de un único segmento a la disfunción de todos los segmentos analizados (9 en total). Por tanto, aquellos pacientes con menor número de segmentos disfuncionantes pre-revascularización presentan a su vez una menor probabilidad de mejorar su fracción de eyección tras la revascularización, a pesar de que existan criterios gammagráficos de viabilidad en estos segmentos, ya que su contribución a la función ventricular global es poco relevante, especialmente si son segmentos localizados en el territorio inferior.

En nuestra serie observamos una clara relación entre la mejoría funcional global post-revascularización y la presencia de un mayor número de segmentos con captación conservada, aunque fuera sólo parcialmente (grados 3 y 4 de captación). A su vez, cuanto mayor fue la extensión de zonas de cicatriz (captación inferior al 30%) menor fue esta probabilidad (Tabla 8).

Así pues, la existencia de una elevada proporción de zonas de cicatriz, transmural o subendocárdica, entre los segmentos con severas alteraciones de la contractilidad, puede ser la causa de la ausencia de recuperación funcional. Además debe considerarse la posibilidad de que las exploraciones de perfusión-viabilidad miocárdica con radionúclidos identifiquen la presencia de miocardio viable pero sin una extensión

suficiente como para proporcionar un movimiento significativo a la pared ventricular una vez restaurado el flujo coronario. Se ha descrito que la revascularización de zonas con necrosis no transmural, en las que existe una cicatriz endocárdica con preservación del epicardio, puede ejercer una función positiva para evitar los fenómenos de remodelación ventricular pero no ser efectiva en el aumento de la contractilidad de estas regiones (30,205,395).

Daño miocárdico peroperatorio.

La posibilidad de necrosis peroperatorias también puede ser causa de la ausencia de mejoría o de empeoramiento de la función ventricular y en ocasiones su detección es difícil a pesar de los criterios de control utilizados (479). Los controles efectuados en nuestra serie de pacientes para descartar esta posibilidad fueron: control electrocardiográfico, nivel de CPK MB y, en pocos casos se efectuó una gammagrafía con pirofosfatos.

Idoneidad de los vasos coronarios para ser revascularizados. Reestenosis post-angioplastia u oclusión del injerto.

Otra de las causas de la ausencia de mejoría funcional puede ser la restauración inadecuada del flujo coronario por la existencia de un mal lecho vascular distal a la revascularización o por oclusión del injerto o reestenosis postangioplastia (30), hecho que no pudo controlarse en este estudio puesto que no se realizaron coronariografías de control.

Método y momento en que se valora el resultado de la revascularización.

Cuando se valoran los cambios de la fracción de eyección después de la revascularización debe tenerse en cuenta que durante las primeras semanas después de la intervención quirúrgica puede existir todavía miocardio aturdido, por lo que la recuperación plena de la función sistólica deberá valorarse más tardíamente. La mayoría de los estudios realizan el control

post-revascularización a las 8-12 semanas, y nosotros los efectuamos en el global de la población a los 3-6 meses. Por tanto no parece que el tiempo transcurrido entre la revascularización y la ventriculografía posterior sea demasiado corto, ya que nuestro periodo de seguimiento fue igual o superior, por término medio, a los trabajos publicados. De todas formas, se efectuó un control de la función ventricular a los 3 años de la revascularización en un subgrupo de 36 pacientes, si bien los resultados obtenidos se analizan en otro de los apartados de esta discusión.

Posibilidad de miocardiopatía primaria. Dilatación ventricular izquierda.

Finalmente debe considerarse la posibilidad de que la existencia de una miocardiopatía primaria o de dilatación de la cavidad ventricular puede ser causa de ausencia de mejoría funcional a pesar de que exista miocardio viable (30), si bien creemos que la repercusión que estos factores pueden tener en nuestra serie es mínima, ya que de entrada se excluyeron los pacientes con miocardiopatía primaria conocida.

En algunos estudios (150,477) se ha constatado un incremento de la función ventricular en los subgrupos con FE previamente baja que no se produce cuando la FE es inicialmente normal. En el trabajo de la Clinica Mayo (477), presentaron al menos una probable mejoría de la función global (incremento igual o superior a 4 puntos en el valor de FE), 9 de los 14 pacientes (64%) con FE <30%, porcentaje muy superior al objetivado en el global de la población (33%). En nuestra serie no se evidenció una diferencia significativa en el comportamiento de la FE post-revascularización entre los pacientes con FE moderada o severamente deprimida. Los pacientes con FE \leq 35% no mostraron una mayor tendencia que los demás a incrementar la contractilidad global (mejoraron la función global un 21% de los pacientes con FE \leq 35% y un 26% de los

pacientes con FE >35%).

Como hemos podido ver, existe evidencia de que la revascularización coronaria puede mejorar la función ventricular en los pacientes con contractilidad deprimida (5,8,12,480). Existen estudios efectuados con ^{18}F -FDG, que permiten seleccionar adecuadamente a aquellos pacientes en los cuales la revascularización disminuirá la tasa de accidentes isquémicos y la mortalidad (184,233). Por tanto, el impacto clínico que puede tener determinar la existencia de miocardio viable puede deducirse de una forma indirecta en vista de los resultados de estos trabajos (5,184,233). Los pacientes que mostraron criterios de viabilidad con PET (patrón de "mismatch" flujo-metabolismo) y que fueron revascularizados, aproximadamente un 90% sobrevivieron sin eventos cardíacos al año y únicamente el 50% de los que recibieron tratamiento médico sobrevivieron asintomáticos al año de seguimiento. Esto contrasta con los resultados observados en los pacientes que no mostraron criterios de viabilidad, ya que no hubo diferencias significativas en la evolución al año, entre los que fueron revascularizados y los que recibieron tratamiento médico.

Resultados similares se han obtenido en un trabajo reciente de Sciagrà y col.(481) en el que los autores estudiaron 105 pacientes con enfermedad arterial coronaria y deterioro de la función ventricular mediante SPET de perfusión con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI en condiciones basales y tras la administración de nitratos, para establecer la presencia de miocardio viable, efectuándose un análisis cuantitativo de la captación segmentaria mediante mapas polares. Se consideraron criterios de viabilidad, un incremento de la captación > 10% entre el estudio basal y el estudio con nitratos y una captación \geq 65% en el estudio con nitratos. Veintiseis pacientes recibieron tratamiento médico (grupo 1), a 55 pacientes se les practicó revascularización completa (grupo 2A) y a 24 revascularización incompleta (grupo 2B). Durante el seguimiento ocurrieron 18 eventos cardíacos importantes (muerte o IAM). Los pacientes del grupo 1 ($p < 0,0002$) y del grupo 2B ($p < 0,03$) mostraron diferencias significativas en las curvas de

supervivencia sin eventos cardíacos en relación al grupo 2A. Por tanto en este trabajo se confirma que la existencia de miocardio viable tiene un pronóstico adverso si el vaso responsable no es revascularizado, ya que los pacientes en los que se detectó presencia de miocardio viable y que recibieron tratamiento médico o bien se les practicó una revascularización incompleta constituyen grupos de alto riesgo para la aparición de eventos cardíacos importantes.

6.3. SPET miocárdico de perfusión en reposo con ^{99m}Tc -MIBI en el diagnóstico de miocardio viable.

La efectividad de los estudios de viabilidad con ^{99m}Tc -MIBI SPET en la situación clínica de disfunción sistólica crónica o de hibernación planteada el presente trabajo ha sido objeto de discusión (233,477). Numerosos estudios en los que se ha empleado ^{201}Tl como radiotrazador han comprobado que la utilización del criterio de captación del 50% de la máxima captación miocárdica es útil en el establecimiento de los límites entre las regiones mayoritariamente viables y aquellas en las que predomina la cicatriz (23,24,25,38,319). En diversos trabajos en los que se usa el ^{99m}Tc -MIBI se ha observado una menor captación de este trazador con respecto al ^{201}Tl reinyección o reposo-redistribución (89,333) y una infraestimación de la extensión de miocardio viable cuando se comparan sus resultados con los de la ^{18}F -FDG (205,334,433). Pero todos estos estudios adolecen de una valoración de la contractilidad post-revascularización como patrón de referencia.

No obstante, Dilsizian y col.(25) en un estudio que empleó la ^{18}F -FDG como referencia, observaron una concordancia del 93% entre los segmentos valorados mediante reinyección de ^{201}Tl y ^{99m}Tc -MIBI de reposo cuando se cuantificó el grado de defecto con este trazador y se consideraron viables las zonas con captación por encima del 51%. En estudios con seguimiento post-angioplastia o cirugía, Udelson y col.(394) y Marzullo y col.(27) obtuvieron un elevado valor predictivo positivo y

negativo para ambos trazadores, sin diferencias significativas entre ellos. Por tanto, en la mayoría de los estudios de viabilidad realizados con ^{99m}Tc -MIBI se ha utilizado el mismo criterio que para el ^{201}Tl , es decir una captación $> 50\%$.

En la tabla 23 aparece una revisión de 7 series publicadas, efectuada por Bax y col.(52), en las que la especificidad oscila entre el 35% y el 86%, con una media ponderada del 60%. Si analizamos detalladamente los resultados de nuestra serie observamos que al considerar el nivel de captación $> 50\%$ como criterio de viabilidad, obtenemos un valor de especificidad (67%) similar al de otras series publicadas. Sin embargo, nosotros obtenemos una sensibilidad muy baja (52%) al compararla con los valores de sensibilidad obtenidos en estas series (la sensibilidad oscila entre el 80% y el 100%, media ponderada 81%). Si consideramos el nivel de captación $>40\%$ obtenemos un valor de sensibilidad (72%) y de especificidad (53%), similares a los obtenidos en alguna de las series revisadas, si bien en éstas el nivel establecido como criterio de viabilidad es $>50\%$ (425). Al considerar el nivel de captación $>30\%$ como criterio de viabilidad en los pacientes de nuestra serie, obtenemos un valor de sensibilidad elevado (92%) a expensas de un deterioro de la especificidad (32%).

Tabla 23. Valores de sensibilidad y especificidad de diferentes series con ^{99m}Tc -MIBI SPET en la valoración de la viabilidad miocárdica (criterio de viabilidad: nivel de captación >50%) (52).

| | N | SEN% | ESP% |
|--------------------------------|------------|----------------------|----------------------|
| | | (n° de segmentos) | |
| Marzullo y col. ⁴²⁵ | 22 | 73% (40/55) | 54% (27/50) |
| Marzullo y col. ³⁹⁷ | 14 | 75% (37/49) | 84% (22/26) |
| Gonzalez y col. ⁴⁵⁴ | 36 | 80% (30/39) | 35% (18/51) |
| Marzullo y col. ²⁷ | 14 | 83% (35/42) | 68% (21/31) |
| Maes y col. ²²³ | 23 | 92% (12/13) | 60% (6/10) |
| Udelson y col. ³⁹⁴ | 18 | 94% (16/17) | 86% (25/29) |
| Maublant y col. ⁴³⁵ | 25 | 100% (21/21) | 67% (4/6) |
| Total | 152 | | |
| Media ponderada | | 81% (191/236) | 60% (122/203) |

En un reciente trabajo de Cuocolo y col.(482) los autores reportan los mejores resultados con ^{99m}Tc -MIBI SPET en reposo en el diagnóstico de viabilidad miocárdica al considerar un nivel de corte del 67%, cuando se evalúan conjuntamente todos los segmentos disfuncionantes (SEN: 70% y ESP: 62%) y del 55% al evaluar sólo los segmentos acinéticos y discinéticos (SEN: 73% y ESP: 65%).

De todos los resultados analizados se desprende que los niveles de captación probablemente varían dependiendo de la metodología y de la población estudiada. En las publicaciones de Althoefer (334,433) y Sawada (430), se pudo comprobar como por debajo del 30% de captación no existían criterios de viabilidad con ^{18}F -FDG, mientras que entre el 30% y el 50% se observó viabilidad en una proporción del 29% al 50% de los segmentos. En nuestra serie hemos encontrado mejoría post-revascularización en 55,6% de los segmentos asinérgicos con captación de ^{99m}Tc -MIBI entre el 40% y el 50% y en un 45,5% de los segmentos con captación entre el 30% y el 40%. Porcentajes similares se observan en los pacientes estudiados con ^{201}Tl .

Por tanto, parece que probablemente el nivel de captación >50% sea demasiado alto como nivel mínimo de viabilidad, sobre todo cuando las imágenes de perfusión son tomográficas ya que una de las características de esta metodología es el incremento de contraste entre las zonas captantes y no captantes. Posiblemente en imágenes planares los defectos no son tan intensos debido a que la superposición de estructuras y la transmisión de la radiación desde zonas normocaptantes hace que los segmentos no alcancen valores tan bajos de captación.

En un estudio realizado por Medrano y col.(423) se ha comprobado la correspondencia entre las zonas de cicatriz y miocardio viable delimitadas mediante ^{99m}Tc -MIBI y el análisis histológico obtenido en corazones explantados. Sus datos demuestran que los segmentos con más del 85% de captación de ^{99m}Tc -MIBI tenían histológicamente un miocardio totalmente normal. Las zonas con menos de un 30% de miocardio normal

presentaban una captación media de ^{99m}Tc -MIBI del 31% y las regiones que contenían una mezcla de cicatriz y miocardio sano (entre el 31% y el 84%) presentaban una captación intermedia del radiotrazador, relacionada directamente con la proporción de miocardio normal existente en cada segmento. Posiblemente, nuestro estudio valida "in vivo" estos hallazgos obtenidos en las condiciones ideales de un corazón explantado (sin movimiento y sin atenuaciones). En nuestra serie, captaciones inferiores al 30% se asociaron a una muy baja probabilidad de recuperación funcional. La coexistencia de miocardio y cicatriz se da en proporciones variables y no es posible establecer un límite preciso entre las regiones recuperables o no cuando la captación está entre el 30% y el 50%, pero sí se puede afirmar que existe una clara correlación entre la captación del ^{99m}Tc -MIBI y la presencia de miocardio viable y que las probabilidades de mejoría funcional dependerán de la cantidad y extensión de este miocardio y de otros factores relacionados con la efectividad de la revascularización.

La baja especificidad de la tomogammagrafía miocárdica para predecir la mejoría contráctil está íntimamente ligada a esta modesta probabilidad de recuperación funcional que presenta el grupo de pacientes evaluados. En una población, como la de este estudio, en la que existe una baja prevalencia de mejoría funcional, es lógico que el valor predictivo positivo de cualquier test sea bajo. Además llama la atención, que el valor predictivo positivo prácticamente no se modifica al variar el nivel de captación (59% para nivel >50%, 58% para el nivel >40% y 55% para el nivel >30%), lo que hace pensar que cuando el nivel de captación está por encima del 30% de la máxima, el valor predictivo positivo probablemente dependa más de los otros factores comentados anteriormente (tabla 22) que del grado de captación miocárdica.

Pueden invocarse también otros factores de tipo metodológico o fisiológico a la hora de explicar las bajas cifras de especificidad y de valor predictivo positivo. Desde el punto de vista del método empleado para catalogar un segmento

como viable o no, siempre resulta arbitrario elegir un determinado nivel de captación. Su elección, pues, debe basarse en el rendimiento obtenido y en las expectativas clínicas. En nuestro caso, el considerar como indicativos de viabilidad los defectos con captación de hasta un 30% del máximo proporcionó unas adecuadas cifras de sensibilidad (92%) en detrimento de la especificidad (32%). Sin embargo, cuando se empleó el criterio clásico de tomar el 50% como dintel de viabilidad, el valor de sensibilidad obtenido fue excesivamente bajo (52%). Observamos como el valor predictivo negativo, a diferencia del valor predictivo positivo, nuestra una mejoría significativa al pasar del nivel de captación >50% al nivel >30% (p de tendencia = 0,01), lo que probablemente indique que este valor dependa fundamentalmente del nivel de captación miocárdica y en menor grado de las otras variables consideradas.

Desde una perspectiva clínica, cuando nos encontramos ante la posibilidad de revascularizar a un paciente o un determinado territorio miocárdico es más razonable manejar un test con una sensibilidad y valor predictivo negativo elevados que utilizar un criterio restrictivo que no identifique a una proporción importante de segmentos potencialmente recuperables desde el punto de vista funcional.

6.4. Comparación del SPET miocárdico de perfusión con ^{99m}Tc -MIBI y con ^{201}Tl .

Bax y col.(52) valoraron los resultados obtenidos mediante la reinyección de ^{201}Tl , en siete series de pacientes de diferentes autores (22,37,207,229,254,388,390) y mediante el protocolo de reposo-redistribución en otras ocho series (319,394-400). En todos estos trabajos se consideró una captación > al 50% de la captación máxima como criterio de viabilidad. Los autores calcularon los valores de sensibilidad y especificidad globales mediante la media ponderada de todas las series:

| | SEN% | ESP% |
|----------------------------|----------------------|----------------------|
| | (nº de segmentos) | |
| Reinyección: | 86% (411/479) | 47% (319/682) |
| Rep-Redistribución: | 90% (371/413) | 54% (188/345) |

Puesto que en nuestra serie se contemplan conjuntamente los dos tipos de protocolos, realizamos la media ponderada del total de las quince series analizadas y obtenemos un valor de sensibilidad del **87%** (782/892) y de especificidad del **49%** (507/1027).

Si comparamos estos resultados con los obtenidos en nuestra serie de pacientes, objetivamos que nuestros resultados son muy similares cuando consideramos el nivel de captación >30% (sensibilidad 96% y especificidad 44%). Sin embargo al considerar el nivel de captación >50%, al igual que ocurría con el ^{99m}Tc -MIBI, obtenemos una sensibilidad muy baja (42%) y un moderado incremento de la especificidad (76%).

Por tanto, la primera y creemos que fundamental similitud en los resultados que hemos obtenido con los dos trazadores, es que con el nivel de captación >50% utilizado en las otras series comparativas, no obtenemos unos resultados óptimos tanto con

^{99m}Tc -MIBI como con ^{201}Tl y sin embargo los resultados son correctos y similares a los reportados en otros trabajos cuando consideramos el nivel de captación $>30\%$ como criterio de viabilidad.

Si comparamos los valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo que nosotros hemos obtenido con los dos trazadores vemos que no mostraron diferencias significativas para los tres niveles de captación considerados. Si bien debemos señalar que en su gran mayoría, estos valores son superiores para el ^{201}Tl que para el ^{99m}Tc -MIBI, a excepción del valor de sensibilidad y valor predictivo negativo para el nivel de captación $>50\%$, que son ligeramente superiores para el ^{99m}Tc -MIBI. El valor predictivo positivo es superior para el ^{201}Tl en todos los niveles de captación y de forma significativa para el nivel $>40\%$ (58% vs 71%, $p=0,03$) y para el nivel $>30\%$ (55% vs 68%, $p=0,02$).

En vista de estos resultados, el rendimiento del SPET miocárdico de perfusión con ^{99m}Tc -MIBI utilizando metodología cuantitativa es similar al del ^{201}Tl , como ya habían reportado otros autores (25,394,428,429), si bien en el presente trabajo el nivel de captación que debe considerarse como criterio de viabilidad es el $>30\%$ para ambos trazadores ya que es el dintel que permite obtener unos resultados óptimos y similares a los publicados en otros estudios.

6.5. SPET miocárdico de perfusión esfuerzo-reposo con ^{99m}Tc-MIBI en la predicción de la recuperación contráctil post-revascularización.

En los estudios de viabilidad con ²⁰¹Tl se consideran viables todos aquellos segmentos en los que se observa reversibilidad entre la captación de esfuerzo y la de reposo, ya sea de redistribución o de reinyección. Paralelamente diversos estudios han tratado de establecer un umbral idoneo de captación en reposo para predecir la recuperación contráctil (23,27,401). Existen pues, dos criterios básicos para determinar la presencia de miocardio viable en un segmento con disfunción sistólica: reversibilidad y captación en reposo. En los estudios comparativos ²⁰¹Tl y ^{99m}Tc-MIBI, el criterio reversibilidad ha proporcionado generalmente peores resultados para el trazador tecnecio (333,426), mientras que los resultados han sido prácticamente idénticos cuando se analizó cuantitativamente la captación de ambos trazadores en los segmentos disinérgicos (25,394).

No obstante, en los pacientes de nuestra serie en los que se practicó una tomogammagrafía de esfuerzo se observó que la presencia de mejoría o reversibilidad en reposo de los defectos post-esfuerzo permitía distinguir de forma significativa aquellos segmentos que mejoraban su contractilidad después de la revascularización. Este es un criterio simple, de fácil valoración y que no requiere ningún proceso de cuantificación. Además limita el número de casos en los que será preciso cuantificar la captación en reposo. En los pacientes de nuestra serie en los que se practicó prueba de esfuerzo, de los 80 segmentos que experimentaron mejoría de la contractilidad 50 (63%) mostraron reversibilidad esfuerzo y reposo, y de los 30 restantes en 25 existían criterios de viabilidad en reposo (captación > 30%). Es decir que sólo en un 6% de segmentos que mejoraron la contractilidad post-revascularización no se observaron criterios de viabilidad.

6.6. Influencia del valor de fracción de eyección y de la localización de la disfunción ventricular pre-revascularización en los resultados obtenidos con ^{99m}Tc-MIBI.

Ya se han analizado los resultados que hemos obtenido con los diferentes niveles de captación en reposo de ^{99m}Tc-MIBI en el global de la población. En este apartado lo haremos considerando dos subgrupos de pacientes según el valor de FE y la localización de la disfunción ventricular pre-revascularización.

Fracción de eyección.

Como hemos podido comprobar, existen bastantes series publicadas en la valoración de la viabilidad miocárdica que incluyen pacientes con una fracción de eyección > 35% (150,432,477). La inclusión de estos pacientes disminuye la eficacia de los diferentes tests. Por esta razón nosotros hemos evaluado cual es la influencia del valor de FE en nuestra serie, por lo que dividimos la población en dos grupos según su fracción de eyección ($\leq 35\%$ y $> 35\%$). Hemos confirmado que los valores de sensibilidad y especificidad son superiores en los pacientes con una FE $\leq 35\%$ para los tres niveles de captación analizados, con diferencias estadísticamente significativas en los valores de sensibilidad para el nivel $> 50\%$ (65% vs 46%, $p=0,02$) y de especificidad para los niveles $> 40\%$ y $> 30\%$ (64% vs 44%, $p=0,008$ y 42% vs 23%, $p=0,006$). Las diferencias más importantes aparecen en el valor predictivo negativo, donde se obtienen unos valores del 77%, 84% y 89% para los niveles de captación de ^{99m}Tc-MIBI $> 50\%$, $> 40\%$ y $> 30\%$ respectivamente en los pacientes con FE $\leq 35\%$ y de 50%, 55% y 72% respectivamente para los pacientes con FE $> 35\%$ (77% vs 50%, $p<0,0001$ y 84% vs 55% $p<0,0001$).

El valor predictivo positivo es inferior al valor predictivo negativo en los dos grupos de pacientes para los tres niveles de captación analizados. Como ya objetivamos en el global de la población, este valor no se modifica de forma valorable en los dos grupos de pacientes al considerar un nivel

de captación u otro. De hecho, el análisis de regresión logística mostró que la FE influía como predictor independiente en la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo y no influía en el valor predictivo positivo.

Por lo tanto podemos decir que los resultados en el diagnóstico de viabilidad miocárdica obtenidos en el grupo de pacientes con FE $\leq 35\%$ son globalmente mejores que en los pacientes con FE $>35\%$, con diferencias más significativas en el valor predictivo negativo.

Localización de la disfunción ventricular.

Schneider y col.(432) observaron que la captación de ^{99m}Tc -MIBI en la región central del infarto en pacientes con mejoría de la función ventricular es significativamente menor en los infartos de localización inferior ($43\pm 7\%$) que en los infartos de localización anterior ($68\pm 12\%$, $p < 0,003$). Utilizando un nivel de captación del 50% para los infartos anteriores y del 35% para infartos de localización inferior, obtenían un valor predictivo positivo del 90% y un valor predictivo negativo del 91% para la predicción de mejoría de la función ventricular. Los valores de sensibilidad y especificidad no eran reportados en este trabajo.

En nuestra serie no observamos diferencias valorables en la sensibilidad y especificidad entre la localización anterior e infero-lateral, apreciándose un comportamiento similar al observado en la valoración global: incremento significativo de la sensibilidad y deterioro también significativo de la especificidad cuando pasamos del nivel de captación $>50\%$ al nivel $>30\%$.

Los valores predictivos positivo y negativo obtenidos en nuestra serie son inferiores a los reportados en el trabajo analizado anteriormente. Asimismo, las diferencias en los resultados según la localización de la disfunción ventricular sea anterior o infero-lateral son menos marcadas.

En nuestra serie el valor predictivo positivo fue mayor en los pacientes con disfunción infero-lateral para los tres

niveles de captación y de forma significativa para el nivel >50% (52% vs 68%, $p=0,045$) y para el nivel >30% (48% vs 62% $p=0,042$). Por lo tanto, a la hora de predecir mejoría de una determinada región miocárdica, el margen de error es menor si la disfunción se localiza en la región infero-lateral que si se localiza en la region anterior. El análisis de regresión logística mostró que la localización de la disfunción ventricular fue la única variable independiente significativa que influía en el valor predictivo positivo.

El valor predictivo negativo fue mayor en los pacientes con disfunción anterior para los tres niveles de captacion y de forma significativa para el nivel >50% (68% vs 52%, $p=0,02$) y para el nivel >40% (76% vs 56%, $p=0,016$). Así pues, a la hora de predecir la no mejoría de una determinada región, el margen de error es menor si la disfunción se localiza en la region anterior.

En vista a estos resultados nos podemos plantear la hipótesis de que el amplio margen de error a la hora de predecir la no mejoría en el territorio inferior se deba al hecho de que exista una infraestimación de la captación en esta región y que la cantidad de tejido viable que existe realmente es superior a la que cuantificamos y por tanto se produce mejoría en un porcentaje de segmentos infero-laterales mayor al que cabría esperar en relación a los resultados de la cuantificación.

6.7. Cuantificación de la extensión de miocardio viable con ^{99m}Tc-MIBI en reposo mediante mapa polar.

Como ya hemos podido comprobar la extensión del miocardio viable juega un papel fundamental en la predicción de la recuperación contráctil post-revascularización (30,395). No obstante, la mayoría de los estudios analizan la captación segmentaria y no han valorado el factor "extensión de miocardio viable" de forma directa. En nuestra serie hemos introducido este factor mediante la cuantificación de la extensión de miocardio viable en cada territorio en los mapas polares.

Se han adoptado como criterios de viabilidad que más del 50% de la extensión de cada territorio tuviera un nivel de captación superior al 30%, 40% y 50%. Con esta metodología se ha observado la misma sensibilidad para los niveles de captación >40% y >30% (98%), significativamente mejor que para el nivel >50% (p=0,004),

mientras que la especificidad fue baja para los tres niveles y aunque algo más elevada para el nivel >50%, no mostró diferencias significativas. Tampoco hubieron diferencias significativas en el valor predictivo positivo entre los tres niveles de captación. El valor predictivo negativo del nivel >50% está muy por debajo del obtenido con los niveles de captación >40% y >30% (47%, 86% y 83% respectivamente), si bien las diferencias no son estadísticamente significativas probablemente debido al bajo número de verdaderos negativos y falsos negativos de la serie.

Globalmente, los resultados son muy similares para los niveles de captación >40% y >30%, y mejores a los obtenidos con el nivel >50%, aunque las diferencias entre estos niveles no son tan marcadas como las observadas en la cuantificación de la captación por segmentos.

Por tanto, utilizando la cuantificación de la extensión de miocardio viable en el mapa polar de reposo con ^{99m}Tc-MIBI, obtenemos los peores resultados al considerar el nivel de captación >50% en una extensión superior al 50% de cada región

como criterio de viabilidad. Al igual que en la cuantificación por segmentos, creemos el criterio del 50% es muy restrictivo y que las regiones con una captación >30% en más de la mitad de su extensión deben ser consideradas como potencialmente recuperables.

La utilización de esta metodología, si bien no aporta nada nuevo a los resultados que hemos obtenido mediante la cuantificación segmentaria, creemos que tiene la ventaja sobre ésta de depender menos del observador y por tanto de ser más reproducible, ya que mediante el programa de cuantificación aplicado en el mapa polar de reposo se obtienen automáticamente los porcentajes de extensión de cada territorio que están por encima de un determinado nivel de captación.

Debemos tener en cuenta que posiblemente el hecho de ampliar el número de pacientes de esta serie permitirá precisar el nivel de corte más adecuado no sólo para el nivel de captación sino también para la extensión de territorio viable de cada región. Con ello es muy probable que los valores de especificidad puedan mejorar.

6.8. Influencia de las variables quirúrgicas analizadas.

No se observaron diferencias significativas en el análisis de las variables quirúrgicas cuando se compara el grupo de pacientes que mejora su FE > 5 puntos con el grupo que no presenta mejoría (FE igual o empeora). Por tanto, en contra de lo que podía esperarse, ninguna de estas variables influyó en el hecho de que un paciente presente mejoría de su función ventricular post-revascularización o no lo haga. Debemos tener en cuenta un factor clave al analizar estos resultados y es el hecho de que el grupo de pacientes a los que se realizó una valoración de las variables quirúrgicas pertenecen al mismo centro (H.G.U. Vall d'Hebron) y por tanto la experiencia de los diferentes equipos quirúrgicos es similar. Probablemente, si se hubieran comparado pacientes de distintos centros hospitalarios los resultados hubieran sido diferentes.

Al comparar el grupo de pacientes que empeoró la FE > 5 puntos con el resto (FE igual o mejora), vemos que en el primer grupo las medias del tiempo de circulación extracorpórea (65,2 minutos) y del tiempo de isquemia (35,4 minutos), son inferiores a las del segundo grupo (83,1 minutos y 44,8 minutos respectivamente). Esto, que inicialmente puede llamar la atención, se explica por el hecho de que el grupo que mejora o no modifica su FE presentó un mayor número de vasos con estenosis significativa (79), y por tanto un número superior de vasos revascularizados (71) que el grupo que empeoró la función ventricular (13 de 16).

De lo expuesto anteriormente se deduce que los tiempos de circulación extracorpórea y de isquemia son significativamente mayores en el grupo de pacientes que mejoran o no modifican su FE porque en este grupo se han revascularizado un mayor número de vasos que en el grupo de pacientes en los que empeoró la función ventricular, lo que conlleva una mayor duración de la intervención quirúrgica.

6.9. Evolución de la FE a largo plazo después de la revascularización.

Como ya se ha comentado anteriormente, cuando se valoran los cambios de la función ventricular después de la revascularización, debe tenerse en cuenta el tiempo transcurrido desde la revascularización y el momento en que se practican los estudios de función ventricular post-revascularización (ventriculografía isotópica o ECO). Durante las primeras semanas después de la intervención puede darse el fenómeno de aturdimiento en los segmentos miocárdicos revascularizados y por ello la valoración funcional efectuada precozmente provocaría un detrimento de los resultados que realmente se han conseguido con la revascularización. El tiempo óptimo que debe haber transcurrido para analizar los cambios funcionales está todavía por determinar. Muchos de los estudios publicados efectúan el control post-revascularización a las 8-12 semanas (8,224), si bien es posible que la recuperación funcional en algunos pacientes pueda ocurrir más tardíamente (30). En otras series publicadas se tiene en cuenta este factor y se efectúan seguimientos de la función ventricular en periodos que van desde los 12 meses a los 3 años tras la revascularización (483-490). El riesgo que tiene efectuar controles a tan largo plazo es que aumentan las probabilidades de reestenosis de las ACTP y de oclusión de los injertos. Por ello debe efectuarse un correcto seguimiento clínico de los pacientes que permita descartar estas posibilidades.

Nosotros efectuamos controles a los 3-6 meses en el global de la población estudiada con ^{99m}Tc -MIBI y en 36 de los 40 pacientes pertenecientes al H.G.U. Vall d'Hebron realizamos además un seguimiento a los 3 años. En este subgrupo observamos mejoría significativa de la función ventricular a los 3-6 meses en un 27,5% de los pacientes. A los 3 años observamos mejoría en 6 pacientes (16,6%) que no habían mejorado su función a los 6 meses de la revascularización.

De los resultados obtenidos en este subgrupo de pacientes

con control a los tres años se deduce que, si bien en aproximadamente un tercio de los pacientes la mejoría de la función ventricular ya se ha producido a los 6 meses post-revascularización, debe tenerse en cuenta que en un número considerable de pacientes (16,6%) esta mejoría se produce más tarde y por tanto el efectuar un seguimiento más largo puede mejorar los resultados obtenidos con la revascularización.

Limitaciones del estudio.

En cuanto a las limitaciones del estudio cabe destacar que no existe una homogeneidad total en las gammacámaras y en los métodos de procesamiento de la tomogammagrafías y de las ventriculografías isotópicas. Este inconveniente es muy difícil de superar en un estudio multicéntrico en el que se pretende incluir un número elevado de pacientes. La desventaja que ello pueda suponer puede quedar compensada por el hecho de que los estudios que han sido incluidos en este trabajo responden a la situación normal de funcionamiento de las diferentes unidades de cardiología nuclear de nuestro país. Por otra parte, la agrupación de los resultados procedentes de diversos centros permite reducir los sesgos que pueden ocurrir si el estudio se hubiera realizado en un solo hospital y éstos pueden aceptarse como representativos del rendimiento global de los estudios isotópicos de viabilidad miocárdica en nuestro medio.

Otro inconveniente de la metodología empleada es que no existe una concordancia precisa entre los segmentos de la tomogammagrafía de perfusión y los de la ventriculografía isotópica. Existen diferencias entre el tipo de imágenes planares de la ventriculografía isotópica y los cortes tomogammagráficos de los estudios de perfusión. Ello puede conllevar un ligero grado de imprecisión a la hora de comparar los segmentos en ambos tipos de exploración. Este inconveniente es difícil de solventar cuando se emplean exploraciones metodológicamente distintas. Es probable que estudios futuros de función y captación miocárdica mediante GATED SPET permitan una notable mejoría en este aspecto.

Finalmente, cabe señalar que en este tipo de estudios nunca existe comprobación de la permeabilidad de los injertos o de las arterias angioplastiadas ya que ello requiere efectuar coronariografías en pacientes asintomáticos, solamente por requerimiento del protocolo. Esto puede haber provocado un aumento del número de falsos positivos de viabilidad con disminución consiguiente de la especificidad, al haberse

catalogado como revascularizadas regiones con vasos o injertos ocluidos.

7. CONCLUSIONES.

1. Los mejores resultados del SPET miocárdico de perfusión con ^{99m}Tc -MIBI en reposo para el diagnóstico de miocardio viable se han obtenido considerando como criterio de viabilidad miocárdica una captación superior al 30% de la captación máxima. Los valores de sensibilidad (92%) y de valor predictivo negativo (81%) han sido buenos, aunque con valores bajos de especificidad (32%) y de valor predictivo positivo (55%).

2. No existen diferencias entre los resultados obtenidos con ^{99m}Tc -MIBI en reposo y con ^{201}Tl (redistribución o reinyección) en la valoración de la viabilidad miocárdica cuando se utiliza una metodología cuantitativa.

3. Es recomendable la práctica de un estudio de perfusión de esfuerzo, siempre que sea posible, para valorar la presencia de reversibilidad esfuerzo-reposo en los segmentos con severos trastornos de la contractilidad, puesto que la demostración de isquemia es un signo de viabilidad miocárdica.

4. Los resultados obtenidos en el grupo de pacientes con FE $\leq 35\%$ son globalmente mejores, especialmente el valor predictivo negativo, sin que existan diferencias según la localización de la disfunción ventricular que permitan establecer un nivel de captación específico para cada territorio como criterio de viabilidad.

5. Los mejores resultados de sensibilidad y valor predictivo negativo utilizando la cuantificación de la extensión del miocardio viable mediante mapas polares se obtuvieron al considerar como viables aquellas regiones con captación $>30\%$ en más de la mitad de su extensión.

6. Ninguna de las variables quirúrgicas analizadas en los pacientes intervenidos en el mismo centro influyó de forma significativa en los resultados de la revascularización coronaria.

7. El porcentaje de pacientes estudiados con ^{99m}Tc -MIBI en el H.G.U. Vall d'Hebron que presentó una mejoría de la FE superior a 5 puntos a los 3-6 meses de la revascularización fué del 27%. Ahora bien, otro 16% de los pacientes mostró mejoría de la FE en el control efectuado a los 3 años, por tanto, es aconsejable efectuar un seguimiento de la función ventricular a largo plazo.

8. BIBLIOGRAFIA.

1. Braunwald E, Rutheford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: Evidence for the "hibernating myocardium". J Am Coll Cardiol 1986; 8:1467-1470.
2. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. Am Heart J 1989; 117:211-221.
3. Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation 1982; 66:1146-1149.
4. Bolli R. Myocardial "stunning" in man. Circulation 1992; 86:1671-1691.
5. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. Circulation 1994; 90:2687-2694.
6. Brunken R, Tillisch J, Schwaiger M, et al. Regional perfusion, glucose metabolism, and wall motion in patients with chronic electrocardiographic Q wave infarctions: evidence for persistence of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography. Circulation 1986; 73:951-963.
7. Brunken R, Schwaiger M, Grover-McKay M, et al. Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent thallium perfusion defects. J Am Coll Cardiol 1987; 10:557-567.
8. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. N Engl J Med 1986; 314:884-888.
9. Schwaiger M, Hicks R. The clinical role of metabolic imaging of the heart by positron emission tomography. J Nucl Med 1991; 32:565-578.
10. Henes CG, Bergmann SR, Walsh MN, et al. Assessment of myocardial oxidative metabolic reserve with positron emission tomography and Carbon-11 acetate. J Nucl Med 1989; 30:1489-1499.
11. Marshall RC, Tillisch JH, Phelps ME, Huang SC, Carson R, Henze E, et al. Identification and differentiation of resting myocardial ischemia in man with positron computed tomography, 18F-labeled fluorodeoxyglucose and 13N-ammonia. Circulation 1983; 67:766-778.
12. Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, et al. Positron Emission Tomography using Fluorine-18 Deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 1989; 64:890-865.

13. Schelbert HR. Merits and limitations of radionuclide approaches to viability and future developments. *J Nucl Cardiol* 1994; 1:S86-S96.
14. Tamaki N. Current status of viability assessment with positron tomography. *J Nucl Cardiol* 1994; 1:40-47.
15. Bergmann SR. Use and limitations of metabolic tracers labeled with positron-emitting radionuclides in the identification of viable myocardium. *J Nucl Med* 1994; 35(Suppl):15S-22S.
16. Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, 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.
17. Liedtke AJ: Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1981; 23:321-336.
18. Kalff V, Schwaiger M, Ngoc N, et al. The relationship between myocardial blood flow and glucose uptake in ischemic canine myocardium determined with fluorine-18-deoxyglucose. *J Nucl Med* 1992; 33:1346-1353.
19. Schwaiger M, Hutchins GD. Evaluation of coronary artery disease with positron emission tomography. *Semin Nucl Med* 1992; 22:210-223.
20. Marwick TH, MacIntyre WJ, Lafont A, et al. Metabolic responses of hibernating and infarcted myocardium to revascularization. *Circulation* 1992; 85:1347-1353.
21. Maes A, Flameng W, Nuyts J, et al. Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium: correlation with PET findings. *Circulation* 1994; 90:735-745.
22. Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NMT, et al. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990; 323:141-146.
23. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, et al. 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 18F-Fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1991; 83:26-37.
24. Dilsizian V, Freedman NMT, Bacharach SL, et al. Regional thallium uptake in irreversible defects. Magnitude of change in thallium activity after reinjection distinguishes viable from nonviable myocardium. *Circulation* 1992; 85:627-634.

25. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, et al. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease: comparison of ^{99m}Tc-sestamibi with thallium-201 reinjection and (18F)fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1994; 89:578-587.
26. Iskandrian AS, Hakki A, Kane SA, et al. Rest and redistribution thallium-201 myocardial scintigraphy to predict improvement in left ventricular function after coronary arterial bypass grafting. *Am J Cardiol* 1983; 51:1312-1316.
27. Marzullo P, Sambuceti G, Parodi O. The role of sestamibi scintigraphy in the radioisotopic assessment of myocardial viability. *J Nucl Med* 1992; 33:1925-1930.
28. Rocco TP, Dilsizian V, Strauss HW, Boucher CA: Technetium-99m isonitrile myocardial uptake at rest. II. Relation to clinical markers of potential viability. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1678-1684.
29. Kiat H, Berman DS, Maddahi J, et al. Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: an accurate predictor of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:1456-1463.
30. Iskandrian AS. Myocardial viability: Unresolved issues. *J Nucl Med* 1996; 37:794-797.
31. Bonow RO. Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996; 94:2674-2680.
32. Nielsen AP, Morris KG, Murdock R, et al. Linear relationship between the distribution of thallium-201 and blood flow in ischemic and nonischemic myocardium during exercise. *Circulation* 1980; 61:797-801.
33. Gutman J, Berman DS, Freeman M, et al. Time to complete redistribution of thallium-201 in exercise myocardial scintigraphy: relationship to the degree of coronary stenosis. *Am Heart J* 1983; 106:989-995.
34. Yang LD, Berman DS, Kiat H, et al. The frequency of late reversibility in SPECT thallium-201 stress-redistribution studies. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:334-340.
35. Gibson RS, Watson DD, Taylor GJ, et al. Prospective assessment of regional myocardial perfusion before and after coronary revascularization surgery by quantitative thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:804-815.
36. Rocco TP, Dilsizian V, McKusick KA, Fishman AJ, Boucher CA,

- Strauss HW. Comparison of thallium redistribution with rest "reinjection" imaging for the detection of viable myocardium. *Am J Cardiol* 1990; 66:158-163.
37. Ohtani H, Tamaki N, Yonekura Y, et al. Value of thallium-201 reinjection after delayed SPECT imaging for predicting reversible ischemia after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1990; 66:394-399.
38. Altehoefer C, von Dahl J, Buell U, Uebis R, Kleinhans E, Hanrath P. Comparison of thallium-201 single-photon emission tomography after rest injection and fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1994; 21:37-45.
39. Jones AG, Abrams MJ, Davison A. Biological studies of a new class of technetium complexes: the hexakis (alkylisonitrile) technetium (I) cations. *J Nucl Med Biol* 1984; 11: 225-234.
40. Okada RD, Glover MD, Gaffney T, Williams S. Myocardial kinetics of technetium-99m hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* 1988; 77:491-498.
41. Beller GA, Watson DD. Physiological basis of myocardial perfusion imaging with the technetium 99m agents. *Semin Nucl Med* 1991; 21:173-181.
42. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, et al. Technetium-99m hexakis 2 methoxy-isobutyl isonitrile, a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging: human biodistribution, dosimetry, safety and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging (phase I and II studies). *J Nucl Med* 1989; 30:301-311.
43. Higley B, Smith FW, Smith T, et al. Technetium-99m-1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl)phosphino]ethane: Human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Med* 1993; 34:30-38.
44. Tamaki N, Takahashi N, Kawamoto M, et al. Myocardial tomography using Technetium-99m-Tetrofosmin to evaluate coronary artery disease. *J Nucl Med* 1994; 35:594-600.
45. Rigo P, Leclercq B, Itti R, et al. Technetium-99m-Tetrofosmin myocardial imaging: a comparison with Thallium-201 and angiography. *J Nucl Med* 1994; 35:587-593.
46. Berman DS, Kiat H, Van Train KF, Friedman J, García 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.
47. Kiat H, Maddahi J, Roy LT, et al. Comparison of technetium

- 99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods. *Am Heart J* 1989; 117:1-11.
48. Berman DS, Kiat H, VanTrain KF, et al. Technetium-99m-sestamibi in the assessment of chronic coronary artery disease. *Sem Nucl Med* 1991; 21:190-212.
 49. Santana C, Candell J, Castell J, et al. Diagnóstico de la enfermedad coronaria mediante la tomografía de esfuerzo con isonitrilos-tecnecio-99. *Med Clin (Barc)* 1995; 105:201-204.
 50. Sinusas AJ, Watson DD, Canon JM, Beller GA. Effect of ischemia and postischemic dysfunction on myocardial uptake of technetium-99m-labeled methoxyisobutyl isonitrile and thallium-201. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1785-1793.
 51. Rigo P, Benoit T, Braat S. The role of technetium-99m Sestamibi in the evaluation of myocardial viability. En Iskandrian AS, Van der Wall EE, eds. *Myocardial viability. Detection and clinical relevance*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers 1994:39-52.
 52. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1451-1460.
 53. Tennant R, Wiggers CJ. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935; 112:351-361
 54. Théroux P, Franklin D, Ross J Jr, Kemper WS. Regional myocardial junction during acute coronary occlusion and its modification by pharmacologic agents in the dog. *Cir Res* 1974; 35:896-908
 55. García-Dorado D, Théroux P, Elízaga J, et al. Myocardial reperfusion in the pig heart model: infarct size and duration of coronary occlusion. *Cardiovasc Res* 1987; 21/7:537-544
 56. Jennings RB, Sommers HM, SmythGa, Flack HH, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 1960; 70:68-78
 57. Sommers HM, Jennings RB. Experimental acute myocardial infarction. Histologic and histochemical studies of early myocardial infarcts induced by temporary or permanent occlusion of a coronary artery. *Lab Invest* 1964; 13:1491-1503
 58. Allen DG, Orchard CH. Myocardial contractile junction during

ischemia and hypoxia. *Cardiovasc Res* 1987; 60:153-168

59. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; 56:978-985
60. Siegmund B, Koop A, Klietz T, Schwartz P, Piper HM. Sarcolemmal integrity and metabolic competence of cardiomyocytes under anoxia-reoxygenation. *Am J Physiol* 1990; 258:H285-H291
61. Rahimtoola SH. Coronary bypass surgery for chronic angina-1981. *Circulation* 1982; 65:225-241
62. Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985; 72:suppl V:V-123-V-135
63. Fedele FA, Gewirtz H, Capone RJ, Sharaf B, Most AS. Metabolic response to prolonged reduction of myocardial blood flow distal to a severe coronary artery stenosis. *Circulation* 1988; 78:729-735
64. Pantely GA, Malone SA, Rhen WS, et al. Regeneration of myocardial phosphocreatine in pigs despite continued moderate ischemia. *Circ Res* 1990; 67:1481-1493
65. Schulz R, Guth BD, Pieper K, Martin C, Heusch G. Recruitment of an inotropic reserve in moderately ischemic myocardium at the expense of metabolic recovery: a model of short-term hibernation. *Circ Res* 1992; 70:1282-1295
66. Becker LC, Levine JH, Di Paula AF, Guarnieri T, Aversano T. Reversal of dysfunction in post-ischemic stunned myocardium by epinephrine and postextrasystolic potentiation. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:580-589
67. Heusch G, Rose J, Skyschally A, Post H, Schulz R. Calcium responsiveness in regional myocardial short-term hibernation and stunning in the in situ porcine heart-inotropic responses to postextrasystolic potentiation and intracoronary calcium. *Circulation* 1996; 93:1556-1566
68. Ito BR, Tate H, Kobayashi M, Schaper W. Reversibly injured, postischemic canine myocardium retains normal contractile reserve. *Circ Res* 1987; 61:834-846
69. Krams R, Duncker DJ, McFalls EO, Hogendoorn A, Verdouw PD. Dobutamine restores the reduced efficiency of energy transfer from total mechanical work to external mechanical work in stunned porcine myocardium. *Cardiovasc Res* 1993; 27:740-747

70. Krams R, Soei LK, McFalls EO, et al. Endsystolic pressure length relations of stunned right and left ventricles after inotropic stimulation. *Am J Physiol* 1993; 265:H2099-H2109
71. García-Dorado D, Inserte J, Ruiz Meana M, et al. Gap junction uncoupler heptanol prevents cell-to-cell progression of hypercontracture and limits necrosis during myocardial reperfusion. *Circulation* 1997; 96:3579-3586
72. García-Dorado D, Oliveras J. Myocardial oedema: a preventable cause of reperfusion injury? Review article. *Cardiovasc Res* 1993; 27:1555-1563
73. Duncker DJ, Schulz R, Ferrari R, et al. Myocardial stunning: Remaining questions. *Cardiovasc Res* 1998; 36:3071-3082.
74. García-Dorado D, González MA, Barrabés JA, et al. Prevention of ischemic rigor contracture during coronary occlusion by inhibition of Na⁺-H⁺ exchange. *Cardiovasc Res* 1997; 35:80-89
75. García-Dorado D, Ruiz-Meana M. The (still) unknown mechanism of ischemic preconditioning: possible involving of reduced Na⁺/H⁺ exchange. *Basic Res Cardiol* 1997; 92(suppl 2):43-45
76. Amende I, Bentivegna LA, Zeind AJ, Wenzlaff P, Grossman W, Morgan JP. Intracellular calcium and ventricular function. Effects of nisoldipine on global ischemia in the isovolumic, coronary-perfused heart. *J Clin Invest* 1992; 89:2060-2065
77. Steenbergen C, Murphy E, Levy L, London RE. Elevation in cytosolic free calcium concentration early in myocardial ischemia in perfused rat heart. *Circ Res* 1987; 60:700-707
78. Tani M, Neely JR. Role of intracellular Na⁺ in Ca₂⁺ overload and depressed coronary recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts. *Circ Res* 1989; 65:1045-1056
79. DeBoer LVW, Ingwall JS, Kloner RA, Braunwald E. Prolonged derangements of canine myocardial purine metabolism after a brief coronary artery occlusion not associated with anatomic evidence of necrosis. *Proc Natl Acad Sci* 1980;77:5471-5475
80. Ellis SG, Henschke CI, Sandor T, Wynne J, Braunwald E, Kloner RA. Time course of functional and biochemical recovery of myocardium salvaged by reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1047-1055
81. Lange R, Ware J, Kloner RA. Absence of a cumulative deterioration of regional function during three repeated 5 or 15 minute coronary occlusions. *Circulation* 1984;69:400-478
82. Laxson D, Homans D, Dai X, Sublett E, Bache R. Oxygen

- consumption and coronary reactivity in postischemic myocardium. *Cir Res* 1989;64:9-20
83. Lerch R, Villiger B, Riedhammar H, Meier WE, Rutishauser W. Left ventricular function and creatine phosphate content during reperfusion. *Circulation* 1975;51/52(suppl II):II-208
84. Lerch R. Myocardial stunning: the role of oxidative substrate metabolism. *Basic Res Cardiol* 1995;90:276-278
85. Piper HM, Balser C, Ladilov YV, et al. The role of Na⁺/H⁺ exchange in ischemia-reperfusion. *Basic Res Cardiol* 1996;91:191-202
86. García-Dorado D, Ruiz Meana M, Barrabés J (1996). Does preconditioning reduce lethal mechanical reperfusion injury? Myocardial Preconditioning, in Wainwright OL and Parrat JR (eds), Springer-Verlag, Heidelberg, pp.19-34.
87. Piper HM, García-Dorado D, Ovize M. A fresh look on reperfusion injury. *Cardiovascular Res* 1998; 38:291-300.
88. Marban E, Kitakaze M, Kusuoka H, Porterfield JK, Yue DT, Chacko VP. Intracellular free calcium concentration measured with ¹⁹F NMR spectroscopy in intact ferret hearts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:6005-6009
89. Marban E, Kitakaze M, Koretsune Y, Yue DT, Chacko VP, Pike MM. Quantification of [Ca₂⁺]_i in perfused hearts: Critical evaluation of the 5F-BAPTA and nuclear magnetic resonance method as applied to the study of ischemia and reperfusion. *Circ Res* 1990;66:1255-1267
90. Kusuoka H, Porterfield JK, Weisman HF, Weisfeldt ML, Marban E. Pathophysiology and pathogenesis of stunned myocardium: Depressed Ca₂⁺ activation of contraction as a consequence of reperfusion-induced cellular calcium overload in ferret hearts. *J Clin Invest* 1987;79:950-961
91. Kusuoka H, Koretsune Y, Chacko VP, Weisfeldt ML, Marban E. Excitation-contraction coupling in postischemic myocardium. Does failure of activator Ca⁺⁺ transients underlie stunning? *Circ Res* 1990;66:1268-1276
92. Gao WD, Atar D, Backx PH, Marban E. Relationship between intracellular calcium and contractile force in stunned myocardium direct evidence for decreased myofilament Ca₂⁺ responsiveness and altered diastolic function in intact ventricular muscle. *Circ Res* 1995;76:1036-1048
93. Soei L, Sassen LMA, Fan DS, van Veen T, Krams R, Verdouw PD. Myofibrillar Ca₂⁺ sensitization predominantly enhances function and mechanical efficiency of stunned myocardium. *Circulation* 1994;90:959-969

94. Bezstarosti K, Soei LK, Krams R, Ten Cate FJ, Verdouw PD, Lamers JMJ. The effect of the thiadiazinone derivative [±]EMD 60263 on the responsiveness of Mg²⁺-ATPase to Ca₂⁺ in myofibrils isolated from stunned and not-stunned porcine and human myocardium. *J Biochem Pharmacol* 1996;182-195
95. Hofman PA, Miller WP, Moss RL. Altered calcium sensitivity of isometric tension in myocyte-sized preparations of porcine postischemic stunned myocardium. *Circ Res* 1993;72:50-56
96. McFalls EO, Duncker DJ, Krams R, Sassen LMA, Hoogendoorn A, Verdouw PD. Recruitment of myocardial work and metabolism in regionally stunned porcine myocardium. *Am J Physiol* 1992;263:H1724-H1731
97. Smart SC, Sawada S, Ryan T, et al. Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:405-415
98. Lamers JMJ, Duncker DJ, Bezstarosti K, McFalls EO, Sassen LMA, Verdouw PD. Increased activity of the sarcoplasmic reticular calcium pump in porcine stunned myocardium. *Cardiovasc Res* 1993;27:520-524
99. Limbruno U, Zucchi R, Ronca-Testoni S, Galbani P, Ronca G, Mariani M. Sarcoplasmic reticulum function in the stunned myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:1063-1072
100. Schattock MJ. Myocardial stunning: do we know the mechanism? *Basic Res Cardiol* 1997;92(suppl 2):18-22
101. Bolli R, Zughaib M, Li XY, et al. Recurrent ischemia in the canine heart causes recurrent bursts of free radical production that have a cumulative effect on contractile function. A pathophysiological basis for chronic myocardial stunning. *J Clin Invest* 1995;96:1066-1084
102. Bolli R. Mechanism of myocardial stunning. *Circulation* 1990;82:723-738
103. Bolli R, McCay PB. Use of spin traps in intact animals undergoing myocardial ischemia/reperfusion: A new approach to assessing the role of oxygen radicals in myocardial stunning. *Free Radic Res Commun* 1990;9:169-180
104. Bolli R. Oxygen derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc Drug Ther* 1991;5:249-268
105. De Jong JW, van der Meer P, Nieukoop AS, Huizer T, Stroeve RJ, Bos E, Xanthine oxidoreductase activity in perfused hearts of various species, including humans. *Circ Res* 1990;67:770-773

106. Guarnieri C, Muscari C, Ferrari D, Giordano E, Caldarera CM. Does calcium-driven mitochondrial oxygen radical formation play a role in cardiac stunning? *Basic Res Cardiol* 1997;92(suppl 2):23-25
107. Henry TD, Archer SL, Neldon D, Weir EK, From AH. Postischemic oxygen radical production varies with duration of ischemia. *Am J Physiol* 1993;264:H1478-H1484
108. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy began at the time of reperfusion: evidence that myocardial stunning is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res* 1989;65:607-622
109. Mekhfi H, Veksler V, Mateo P, Maupoil V, Rochette L, Ventura-Clapier R. Creatine kinase is the main target of reactive oxygen species in cardiac myofibrils. *Circ Res* 1996;78:1016-1027
110. Bolli R. Role of neutrophils in myocardial stunning after brief ischaemia: the end of a six-year-old controversy. *Cardiovasc Res* 1993;27:728-730
111. Bolli R. The early and late phases of preconditioning against myocardial stunning and the essential role of oxyradicals in the phase: an overview. *Basic Res Cardiol* 1996;91:57-63
112. Yang ZK, Rix C, Shah A. Hypoxic superfusates from cultured endothelial cells inhibit myocardial connection. *J Moll Cell Cardiol* 1997;29:A107
113. Ertl G, Alexander RW, Braunwald E. Interaction between coronary occlusion and the renin-angiotensin system in the dog. *Basic Res Cardiol* 1983;78:518-533
114. Ehring T, Baumgart D, Krajcar M, Hummelgen M, Kompa S, Heusch G. Attenuation of myocardial stunning by the ACE inhibitor ramiprilat through a signal cascade of bradykinin and prostaglandins but not nitric oxide. *Circulation* 1994;90:1368-1385
115. Van der Giessen WJ, Schoutsen B, Tijssen JGP, Verdouw PD. Iloprost (ZK 36374) enhances recovery of regional myocardial function during reperfusion after coronary artery occlusion in the pig. *Br J Pharmacol* 1986;87:23-27
116. Farber NE, Pieper GM, Thomas JP, Gross GJ. Beneficial effects of iloprost in the stunned canine myocardium. *Circ Res* 1988;62:204-215
117. Gallagher KP, Matsuzaki M, Osakada G, Kemper WS, Ross Jr J.

Effect of exercise on the relationship between myocardial blood flow and systolic wall thickening in dogs with acute coronary stenosis. *Cir Res* 1983;52:716-729

118. Gallagher KP, Matsuzaki M, Koziol JA, Kemper WS, Ross Jr. J. Regional myocardial perfusion and wall thickening during ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 1984;247:H727-H738
119. Matsuzaki M, Gallagher KP, Kemper WS, White F, Ross Jr. J. Sustained regional dysfunction produced by prolonged coronary stenosis: gradual recovery after reperfusion. *Circulation* 1983;68:170-182
120. Ross Jr. J. Myocardial perfusion-contraction matching. Implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation* 1991;83:1076-1083
121. Schulz R, Guth BD, Heusch G. No effect of coronary perfusion on regional myocardial function within the autoregulatory range in pigs: evidence against the Gregg phenomenon. *Circulation* 1991;83:1390-1403
122. Rahimtoola SH. Hibernating myocardium is hypoperfused. *Basic Res Cardiol* 1997;92(suppl 2):9-11
123. Ferrari R, Cargnoni A, Bernocchi P, et al. Metabolic adaptation during a sequence of no-flow and low-flow ischaemia: a possible trigger for hibernation. *Circulation* 1996; 94:2587-2596.
124. Hearse DJ. Myocardial ischemia: can we agree on a definition for the 21st century? *Cardiovasc Res* 1994;28:1737-1744
125. 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;88:684-695
126. Schulz R, Rose J, Post H, Heusch G. Regional short-term hibernation in swine does not involve endogenous adenosine or KATP channels. *Am J Physiol* 1995; 268:H2294-H3201
127. Hearse DJ. Hibernation: a form of endogenous protection? Six questions for investigation. *Basic Res Cardiol* 1997;92(suppl 2):1-2
128. Chen C, Li L, Chen LL, et al. Incremental doses of dobutamine induce a biphasic response in dysfunctional left ventricular regions subtending coronary stenosis. *Circulation* 1995;92:756-766
129. Ferrari R, La Canna G, Giubbini R. Hibernating myocardium. In: *Annual of Cardiac Surgery*, edited by Pepper YM. 1994, pp. 28-32

130. Ito BR. Gradual onset of myocardial ischemia results in reduced myocardial infarction. Association with reduced contractile function and metabolic downregulation. *Circulation* 1995;91:2058-2070
131. Barrabés JA, García-Dorado D, Martín JA, Coma Canella I, Valle Tudela V. Papel de las exploraciones no invasivas en el manejo de la cardiopatía isquémica. Estimación de la viabilidad miocárdica. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50/2: 75-82
132. Van Binsbergen XA, van Emous JG, Ferrari R, van Echteld CJA, Ruigrok TJC. Metabolic and functional consequences of successive no-flow and sustained low-flow ischaemia; a 31P MRS Study in rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1996;
133. Van Binsbergen XA, Van Echteld CJA, Ferrari R, Ruigrok TJC. Some triggering mechanism, in addition to perfusion-contraction matching, may be essential to initiate hibernation. *Basic Res Cardiol* 1997;92(suppl 2):3-5
134. Bolli R, Zhu XX, Myers ML, Hartley CJ, Roberts R. Beta-adrenergic stimulation reverses post-ischemic myocardial dysfunction without producing subsequent functional deterioration. *Am J Cardiol* 1985;56:964-968
135. Ambrosio G, Betocchi S, Pace L, et al. Prolonged impairment of regional contractile function after resolution of exercise-induced angina. Evidence of myocardial stunning in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:2455-2464
136. Flameng W, Suy R, Schwarz F, et al. Ultrastructural correlates of left ventricular contraction abnormalities in patients with chronic ischemic heart disease: Determinants of reversible segmental asynergy postrevascularization surgery. *Am Heart J* 1981;102:846-857
137. Elsässer A, Schaper J. Hibernating myocardium: adaptation or degeneration? *Basic Res Cardiol* 1995;90:47-48
138. Elsässer A, Schlepper M, Klovekorn WP, et al. Hibernating Myocardium: an incomplete adaptation to ischemia. *Circulation* 1997;96:2920-2931
139. Borgers M, Ausma J. Structural aspects of the chronic hibernation myocardium in man. *Basic Res Cardiol* 1995;90:44-46
140. Camici PG, Rimoldi O. Resting myocardial blood flow in patients with hibernating myocardium quantified by positron emission tomography. *Basic Res Cardiol* 1997;92(suppl 2):6-8
141. Camici PG, Wijns W, Borgers M, et al. Pathophysiological mechanisms of chronic reversible left ventricular dysfunction due to coronary artery disease (hibernating

- myocardium). *Circulation* 1997; 96:3205-3214.
142. Van Overschelde JLJ, Wijns W, Depré C, et al. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993;87:1513-1523
143. Marinho NVS, Keogh BE, Costa DC, Lammersma AA, Ell 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
144. Heusch G, Ferrari R, Hearse DJ, Ruigrok TJC, Schulz R. Myocardial hibernation: questions and controversies. *Cardiovasc Res* 1997;36:301-309
145. Fallavollita JA, Perry BJ, Canty JM. Transmural variation in 18F-2-deoxyglucose (FDG) deposition in pigs with collateral-dependent myocardium and chronic hibernation. *Circulation* 1995;92 (suppl I):I-386 (abstract)
146. La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversible dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:617-626
147. Ando H, Jarraka J, Hisahara M, Omesue M, Shirota T. Effect of coronary by-pass grafting onto the site of old myocardial infarction and the recovery of cardiac function. *Cardiovasc Surg* 1998; 5:511-519.
148. Rahimtoola SH. Hibernating Myocardium. A brief article. *Basic Res Cardiol* 1995;90:38-40
149. Rahimtoola SH. From coronary artery disease to heart failure: role of the hibernating myocardium. *Am J Cardiol* 1995;75:16E-22E
150. Takeishi Y, Tono-oka I, Kubota I, et al. Functional recovery of hibernating myocardium after coronary bypass surgery: does it coincide with improvement in perfusion? *Am Heart J* 1991;122:665-670
151. Topol EJ, Weiss JL, Guzmán PA, et al. Immediate improvement of dysfunctional myocardial segments after coronary revascularization: Detection by intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1123-1134
152. Bolli R, Zhu W-X, Thornby JI, O'Neill PG, Roberts R. Time course and determinants of recovery of function after reversible ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol*

1988;254:H102-H114

153. Bolukoglu H, Liedtke AJ, Nellis SH, Eggleston AM, Subramanian R, Renstrom B. An animal model of chronic coronary stenosis resulting in hibernating myocardium. *Am J Physiol* 1992;263:H20-H29
154. Liedtke AJ, Renstrom B, Nellis SH, Subramanian R. Myocardial function and metabolism in pig hearts after relief from chronic partial coronary stenosis. *Am J Physiol* 1994;267:H1312-H1319
155. Mills I, Fallon JT, Wrenn D, et al. Adaptive responses of coronary circulation and myocardium to chronic reduction in perfusion pressure and flow. *Am J Physiol* 1994;266:H447-H457
156. Liedtke AJ, Renstrom B, Nellis SH, Hall JL, Stanley WC. Mechanical and metabolic functions in pig hearts after 4 days of chronic coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:815-828
157. Shen YT, Vatner SF. Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs. Hibernation versus stunning. *Circ Res* 1995;76:479-488
158. Shen YT, Vatner SF. Differences in myocardial stunning following coronary artery occlusion in conscious dogs, pigs and baboons. *Am J Physiol* 1996;270:H1312-1322
159. Kloner RA, Przyklenk K. Stunned myocardium. Properties, mechanisms, and clinical manifestations. New York: Marcel Dekker Inc, 1993
160. Moore CA, Cannon J, Watson DD, Kaul S, Beller GA. Thallium-201 kinetics in stunned myocardium characterized by severe postischemic systolic dysfunction. *Circulation* 1990;81:1622-1632
161. Braunwald E. Is myocardial stunning important from a clinical standpoint? In: Kloner RA, Przyklenk K (eds) Stunned myocardium. Properties, mechanisms and clinical manifestations. New York: Marcel Dekker, Inc. York 1993:441-452
162. Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993;87:1-20
163. Fine DG, Clements IP, Callahan MJ. Myocardial stunning in hypertrophic cardiomyopathy: recovery predicted by single photon emission computed tomographic thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1415-1418
164. Pierard LA, De Lansheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HA.

- Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1021-1031
165. Ferrari R, Alfieri O, Curello S, et al. Occurrence of oxidative stress during reperfusion of the human heart. *Circulation* 1990;81:201-211
166. Ferrari R. The new ischemic syndromes. An old phenomenon disguised with a new glossary? *Cardiovasc Res* 1997;36:298-300
167. Galli M, Giubbini R, Tavazzi L. Transient prolonged postischemic ventricular dilatation documented by ^{99m}TcMIBI scan. *Chest* 1991;99:1536-1538
168. Galli M, Marcassa C, Bolli R, et al. Spontaneous delayed recovery of perfusion and contraction after the first 5 weeks after anterior infarction. Evidence for the presence of hibernating myocardium in the infarcted area. *Circulation* 1994;90:1386-1397
169. Nienaber CA, Brunken RC, Sherman CT, et al. Metabolic and functional recovery in ischemic human myocardium following coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:966-978
170. Vatner SF, Heyndrickx GR. Ubiquity of myocardial stunning. *Bas Res Cardiol* 1995;90:253-256
171. Duncker DJ, Soei LK, Werdouw PD. Pharmacological modulation of myocardial stunning. In: Heyndrickx GR, Vatner SF, Wijns W. *Stunning, hibernation and preconditioning: clinical pathophysiology of ischemia*. Lippincott Raven Publishers, Philadelphia 1997, pp 229-252
172. Heusch G. Myocardial stunning: a role for calcium antagonists during ischaemia? *Cardiovasc Res* 1992;26:14-19
173. Opie LH. Myocardial stunning: a role for calcium antagonists during reperfusion? *Cardiovasc Res* 1992;26:20-24
174. Kida M, Fujiwara H, Uegaito T, et al. Dobutamine prevents both myocardial stunning and phosphocreatine overshoot without affecting ATP level. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:875-885
175. Sun JZ, Tang XL, Knowton AA, Park SW, Qiu Y, Bolli R. Late preconditioning against myocardial stunning. An endogenous protective mechanism that confers resistance to postischemic dysfunction 24 h after brief ischemia in conscious pigs. *J Clin Invest* 1995;95:388-402
176. Tang XL, Qiu Y, Park SW, Sun JZ, Kalya A, Bolli R. Time

- course of late preconditioning against myocardial stunning in conscious pigs. *Circ Res* 1996;79:424-434
177. Urabe K, Miura T, Iwamoto T, et al. Preconditioning enhances myocardial stunning via adenosine receptor activation. *Cardiovasc Res* 1993;27:657-662
178. Przyklenk K. Angiotensin converting enzyme inhibitors. In: Kloner RA, Przyklenk K (eds) *Stunned myocardium. Properties, mechanisms, and clinical manifestations*. New York: Marcel Dekker Inc. 1993:321-336
179. Lefer AM, Ogletree ML, Smith JB, et al. Prostacyclin: a potentially valuable agent for preserving myocardial tissue in acute myocardial ischemia. *Science* 1978;200:53-54
180. Rahimtoola SH. Importance of diagnosing hibernating myocardium: how and in whom? *J Am Coll Cardiol* 1997;1701-1706
181. De Silva R, Yamamoto Y, Rhodes CG, et al. Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. *Circulation* 1992;86:1738-1742
182. Kriett JM, Kaye MP. The registry of the international society for heart transplantation. *J Heart Transplant* 1990;9:323-330
183. Sicari R, Picano E, Landi P, et al. Prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 254-260.
184. Eitzman D, Al-Aouar Z, Kanter HL, et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 559-565.
185. 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.
186. Di Carli MF, Davidson M, Little R, et al. 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.
187. Paolini G, Lucignani G, Zuccari M, et al. Identification and revascularization of hibernating myocardium in angina free patients with left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 139-144.

188. 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: 759-762.
189. Lewis SJ, Sawada SG, Ryan T, Segar DS, Armstrong WF, Feigenbaum H. Segmental wall motion abnormalities in the absence of clinically documented myocardial infarction: Clinical significance and evidence of hibernating myocardium. *Am Heart J* 1991; 121: 1088-1093.
190. Candell-Riera J, Santana-Boado C, Castell-Conesa J, et al. Simultaneous dipyridamole/maximal subjective exercise with ^{99m}Tc-MIBI SPECT: Improved diagnostic yield in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 531-536.
191. Lemlek J, Heo J, Iskandrian AS. The clinical relevance of myocardial viability in patient management. *Am Heart J* 1992; 1327-1331.
192. Haines DE, Beller GA, Watson DD, Kaiser DL, Sayre SL, Gibson RS. Exercise-induced ST segment elevation 2 weeks after uncomplicated myocardial infarction: Contributing factors and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 996-1003.
193. Gewirtz H, Sullivan M, O'Reilly G, Winter S, Most AS. Role of myocardial ischemia in the genesis of stress-induced S-T segment elevation in previous anterior myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1289-1293.
194. Mazzotta G, Camerini A, Scopinaro G, et al. Predicting cardiac mortality after uncomplicated myocardial infarction by exercise radionuclide ventriculography and exercise-induced ST segment elevation. *Eur Heart J* 1992; 13: 330-337.
195. Weiner DA, McCabe C, Klein MD, Ryan TJ. ST segment changes post-infarction: Predictive value for multivessel coronary disease and left ventricular aneurysm. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 996-1003.
196. Chahine RA, Raizner AE, Ishimori T. The clinical significance of exercise-induced ST-segment elevation. *Circulation* 1976; 54: 209-213.
197. Coma-Canella I, del Val Gómez M, Terol I, Rodrigo F, Castro JM. Radionuclide studies in patients with stress-induced ST-segment elevation after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 128: 459-465.
198. Elhendy A, Geleijnse ML, Roelandt JRTC, et al. Evaluation by quantitative ^{99m}-technetium MIBI SPECT and echocardiography of myocardial perfusion and wall motion abnormalities in patients with dobutamine-induced ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 1995; 76: 441-448.

199. Margonato A, Ballarotto C, Bonetti F, et al. Assessment of residual tissue viability by exercise testing in recent myocardial infarction: Comparison of the electrocardiogram and myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:948-952.
200. Margonato A, Chierchia SL, Xuereb RG, et al. Specificity and sensitivity of exercise-induced ST segment elevation for detection of residual viability: Comparison with fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1032-1038.
201. Candell-Riera J, Santana-Boado C, Armadans-Gil L, et al. Comparison of patients with anterior wall healed myocardial infarction with and without exercise induced ST segment elevation. *Am J Cardiol* 1998; 81:12-16
202. Cinca J, Bardají A, Carreño A, et al. ST elevation at the surface of a healed transmural myocardial infarction in pigs. Conditions for passive transmission from the ischemic peri-infarction zone. *Circulation* 1995; 91: 1552-1559.
203. Barilla F, Gheorgiade M, Alam M, Khaja F, Goldstein S. Low-dose dobutamine in patients with acute myocardial infarction identifies viable but not contractile myocardium and predicts the magnitude of improvement in wall motion abnormalities in response to coronary revascularization. *Am Heart J* 1991; 122: 1522-1531.
204. Cigarroa CG, deFilippi CR, Brickner ME, Alvarez LG, Wait MA, Grayburn PA. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation* 1993; 88: 430-436.
205. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 663-670.
206. Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M, et al. Dobutamine echocardiography predicts improvement of hypoperfused dysfunctional myocardium after revascularization in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995; 91: 2556-2565.
207. Arnese M, Cornel JH, Salustri A, et al. Prediction of improvement of regional left ventricular function after surgical revascularization. A comparison of low-dose dobutamine echocardiography with ²⁰¹Tl single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1995; 91: 2748-2752.
208. de Filippi CR, Willett DL, Irani WN, Eichhorn EJ, Velasco

- CE, Grayburn PA. Comparison of myocardial contrast echocardiography and low-dose dobutamine stress echocardiography in predicting recovery of left ventricular function after coronary revascularization in chronic ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2863-2868.
- 209.Kaul S. Response of dysfunctional myocardium to dobutamine. "The eyes see what the mind knows!". *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1608-1611.
- 210.Armstrong WF. "Hibernating" myocardium: Asleep or part dead?. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 530-535.
- 211.Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 330-336.
- 212.Panza JA, Dilsizian V, Laurienzo JM, Curiel RV, Katsiyiannis PT. Relation between thallium uptake and contractile response to dobutamine. Implications regarding myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995; 91: 990-998.
- 213.Kaul S, Jayaweera AR, Glasheen WP, Villanueva FS, Gutgesel HP, Spotnitz WD. Myocardial contrast echocardiography and the transmural distribution of flow: A critical appraisal during myocardial ischemia not associated with infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1005-1006.
- 214.De la Torre JM, Martín Durán R. Ecocardiografía de contraste. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50 (Supl. 5): 15-25.
- 215.Scognamiglio R, Fasoli G, Casarotto D, et al. Postextrasystolic potentiation and dobutamine echocardiography in predicting recovery of myocardial function after coronary bypass revascularization. *Circulation* 1997; 96: 816-820.
- 216.Rozanski A, Berman D, Gray R, et al. Preoperative prediction of reversible myocardial asynergy by postexercise radionuclide ventriculography. *N Engl J Med* 1982; 307: 212-216.
- 217.Borer JS, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Johnston GS, Epstein SE. Effect of nitroglycerin on exercise-induced abnormalities of left ventricular regional function and ejection fraction in coronary artery disease. Assessment by radionuclide cineangiography in symptomatic and asymptomatic patients. *Circulation* 1978; 57: 314-320.
- 218.Ritchie JL, Sorensen SG, Kennedy JW, Hamilton GW. Radionuclide angiography: Noninvasive assessment of hemodynamic changes after administration of nitroglycerin.

Am J Cardiol 1979; 43: 278-284.

219. Satler LF, Kent KM, Fox LM, et al. The assessment of contractile reserve after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 111; 821-825.
220. Pérez-Baliño NA, Masoli OH, Meretta AH, et al. Amrinone stimulation test: Ability to predict improvement in left ventricular ejection fraction after coronary bypass surgery in patients with poor baseline left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1488-1492.
221. Gerber BL, Vanoverschelde J-LJ, Bol A, et al. Myocardial blood flow, glucose uptake and recruitment of inotropic reserve in chronic left ventricular ischemic dysfunction: implications for the pathophysiology of chronic hibernation. *Circulation* 1996; 94:651-659.
222. Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K, et al. Comparison of carbon-11-acetate with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for delineating viable myocardium by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1587-1597.
223. Maes AF, Borgers M, Flameng W, et al. Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using technetium-99m sestamibi SPECT: correlation with histologic and positron emission tomographic studies and functional follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:62-68.
224. Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E, et al. Prediction of reversible ischemia after revascularization: perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation* 1995; 91:1697-1705.
225. 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; 127:785-796.
226. Baer FM, Voth E, Deutsch HJ, et al. Predictive value of low dose dobutamine transesophageal and fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recovery of regional left ventricular function after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:60-69.
227. Lucignani G, Paolini G, Landoni C, et al. Presurgical identification of hibernating myocardium by combined use of technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile SPECT 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.
228. Carrel T, Jenni R, Haubold-Reuter S, Von Schultess 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; 6:479-484.
229. Tamaki N, Ohtani H, Yamashita K, et al. Metabolic activity in the areas of new fill-in after thallium-201 reinjection: comparison with positron emission tomography using fluorine-18-deoxyglucose. *J Nucl Med* 1991; 32:673-678.
230. Fallavollita JA, Perry BJ, Cantry JM. ¹⁸F-2-deoxyglucose deposition and regional flow in pigs with chronically dysfunctional myocardium. Evidence of transmural variations in chronic hibernating myocardium. *Circulation* 1997; 95:1900-1909.
231. Schwaiger M, Neese RA, Araujo L, et al. Sustained nonoxidative glucose utilization and depletion of glycogen in reperfused canine myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:745-754.
232. Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen U, et al. The value of quantitative analysis of glucose utilization in detection of myocardial viability by PET. *J Nucl Med* 1993; 34:2068-2075.
233. Di Carli M, Asgarzadie F, Schelbert HR, et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92:3436-3444.
234. Grandin C, Wijns W, Melin JA, et al. Delineation of myocardial viability with PET. *J Nucl Med* 1995; 36:1543-1552.
235. Maki M, Luotolahti M, Nuutila P, et al. Glucose uptake in the chronically dysfunctional but viable myocardium. *Circulation* 1996; 93:1658-1666.
236. Golstein R. Kinetics of rubidium-82 after coronary occlusion and reperfusion. Assessment of patency and viability in open-chested dogs. *J Clin Invest* 1985; 75:1131-1137.
237. Gould KL, Yoshida K, Hess MJ, et al. Myocardial metabolism of fluorodeoxyglucose compared to cell membrane integrity for the potassium analogue rubidium-82 for assessing infarct size in man by PET. *J Nucl Med* 1991; 32:1-9.
238. Weiss ES, Ahmed SA, Welch MJ, Williamson JR, Ter-Pogossian MM, Sobel BE. Quantification of infarction in cross sections of canine myocardium in vivo with positron emission transaxial tomography and ¹¹C-palmitate. *Circulation* 1977; 55:66-73.
239. Lerch RA, Ambos HD, Bergmann SR, Welch MJ, Ter-Pogossian MM, Sobel BE. Localization of viable, ischemic myocardium by

- positron emission tomography with 11C-palmitate. *Circulation* 1981; 64:689-699.
240. Schön HR, Schelbert HR, Robinson G, et al. C-11 labeled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron-computed tomography. I. Kinetics of 11-C palmitic acid in normal myocardium *A Heart J* 1981; 103:532-547.
241. Schelbert HR, Henze E, Schon HR, et al. C-11 palmitate for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography. III. In vivo demonstration of the effects of substrate availability on myocardial metabolism. *Am Heart J* 1983; 105:492-504.
242. Fox KA, Abendschein DB, Ambos HD, Sobel BE, Bergmann SR. Efflux of metabolized and nonmetabolized fatty acid from canine myocardium. Implications for quantifying myocardial metabolism tomographically. *Cir Res* 1985; 57:232-243.
243. Bergmann SR. Delineation of viable myocardium with metabolic imaging. En: Iskandrian AS, Van Der Wall EE (eds). *Myocardial viability. Detection and clinical relevance.* Dordrecht, Kluwer Academic Publishers 1994;53-70.
244. Brown MA, Marshall D, Sobel BF, Bergmann S. Delineation of myocardial oxygen utilization with C-11-labeled acetate. *Circulation* 1987; 76:687-696.
245. Walsh MN, Geltman EM, Brown MA, et al. Noninvasive estimation of regional myocardial oxygen consumption by positron emission tomography with carbon-11 acetate in patients with myocardial infarction. *J Nucl Med* 1989; 30:1798-1808.
246. Gropler RG, Siegel BA, Sampathkumaran K, et al. Dependence of recovery of contractile function on maintenance of oxidative metabolism after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:989-997.
247. Gropler RG, Geltman EM, Sampathkumaran K, et al. Functional recovery after coronary revascularization for chronic coronary artery disease is dependent on maintenance of oxidative metabolism. *J AM Coll Cardiol* 1992; 20:569-577.
248. Brown MA, Myears DW, Bergmann SR. Validity of estimates of oxidative metabolism with carbon-11 acetate and positron emission tomography despite altered patterns of substrate utilization. *J Nucl Med* 1989; 30:187-193.
249. Bax JJ, Visser FC, van Lingen A, et al. Relation between myocardial uptake of thallium-201 chloride and F18-fluorodeoxyglucose imaged with SPECT in normal individuals. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:56-60.

250. Delbeke D, Videlefsky S, Patton JA, et al. Rest myocardial perfusion/metabolism imaging using simultaneous dual-isotope acquisition SPECT with technetium-99m-MIBI/fluorine-18-FDG. *J Nucl Med* 1995; 36:2110-2119.
251. Martin WH, Delbeke D, Patton JA, et al. FDG-SPET: correlation with FDG-PET. *J Nucl Med* 1995; 36:988-995.
252. Burt RW, Perkins OW, Oppenheim BE, et al. Direct comparison of fluorine-18-FDG SPECT, fluorine-18-PET and rest thallium-201 SPECT for the detection of myocardial viability. *J Nucl Med* 1995; 36:176-179.
253. Sandler MP, Videlefsky S, Delbeke D, et al. Evaluation of myocardial ischemia using a rest metabolism/stress perfusion protocol with fluorine-18 deoxyglucose/technetium-99m MIBI and dual isotope simultaneous acquisition single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:870-888.
254. Bax JJ, Cornel JH, Visser FC, et al. Prediction of recovery of myocardial dysfunction following revascularization; Comparison of F18-fluorodeoxyglucose/thallium-201 single photon emission computed tomography, thallium-201 stress-reinjection single photon emission computed tomography and dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:558-565.
255. Van der Wall EE, Heidendal GAK, den Hollander W, Westera G, Roos JP. Metabolic myocardial imaging with ^{123}I -heptadecanoic acid in patients with angina pectoris. *Eur J Nucl med* 1981; 6:391-396.
256. Henrich MM, Vester E, von der Lohe, et al. The comparison of of 2- ^{18}F -2-deoxyglucose and 15-(orto- ^{123}I -phenyl)-pentadecanoic acid uptake in persisting defects on thallium-201 tomography in myocardial infarction. *J Nucl Med* 1991; 32:1353-7.
257. Hansen CL, Corbett JR, Pippin JJ, et al. Iodine-123 phenylpentadecanoic acid and single photon emission computed tomography in identifying left ventricular regional metabolic abnormalities in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:78-87.
258. Marie PY, Karcher G, Danchin N, et al. comparison between thallium-201 rest-reinjection and (^{123}I)-16-iodo-3-methylhexadecanoic acid imaging in patients with myocardial infarction: analysis of defect reversibility. *J Nucl Med* 1995; 36:1561-1568.
259. Marie PY, Angioï M, Danchin N, et al. Assessment of myocardial viability in patients with previous myocardial infarction by using single-photon emission computed tomography with a new metabolic tracer: (^{123}I)-16-iodo-3-

- methylhexadecanoic acid (MIHA). Comparison with the rest-reinjection thallium-201 technique. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1241-1248.
260. Strauss HW, Nunn A, Linder K. Nitroimidazoles for imaging hypoxic myocardium. *J Nucl Med* 1995; 2:437-445.
261. Nunn A, Linder K, Strauss HW. Nitroimidazoles and imaging hypoxia: a review. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:265-280.
262. Martin GV, Biskupiak JE, Caldwell JH, Rasey JS, Krohn KA. Characterization of iodovinylmisonidazole as a marker for myocardial hypoxia. *J Nucl med* 1993; 34:918-923.
263. Shelton ME, Dence CS, Hwang DR, Welch MJ, Bergman SR. Myocardial kinetics of fluorine-18-misonidazole: a marker of hypoxic myocardium. *J Nucl med* 1989; 30:351-358.
264. Rumsey WL, Patel B, Lindel KE. The effect of graded hypoxia on the retention of a novel ^{99m}Tc-nitroheterocycle in the perfused rat heart. *J Nucl Med* 1995; 36:632-636.
265. Rumsey WL, Kuczynski B, Patel B, Bauer A, Narra RK, Eaton SM, Nunn AD, Strauss HW. SPECT imaging of ischemic myocardium using a Technetium-99m-Nitroimidazole ligand. *J Nucl Med* 1995; 36:1445-1450.
266. Shi C, Sinusas AJ, Dione DP, et al. Technetium-99m nitroimidazole (BMS181321): a positive imaging agent for detecting myocardial ischemia. *J Nucl Med* 1995; 36:1078-1086.
267. Kuhl DE, Edwards RQ. Image separation radioisotope scanning. *Radiology* 1963; 80: 653-661.
268. Tamaki N, Mukai T, Ishii Y. Multiaxial tomography of heart chambers by gated blood-pool emission computed tomography using a rotating gammacamera. *Radiology* 1983; 147: 547-554.
269. Cerqueira MD, Hard GD, Richie JL. Evaluation of myocardial perfusion and function by single photon emission tomography. *Sem Nucl Med* 1987; 3: 200-213.
270. Heller S, Goodwin PN. SPECT Instrumentation: Performance, lesion detection and recent innovations. *Sem Nucl Med* 1987; 3: 184-199.
271. García EV. Quantitative myocardial perfusion single-photon emission computed tomographic imaging: Quo vadis? (Where do we from here?). *J Nucl Cardiol* 1994; 1: 83-93.
272. García EV. Physics and instrumentation of radionuclide imaging. In: Marcus M, Eds. *Cardiac Imaging: A Comparison To Braunwald's "Heart Disease"*. Philadelphia, WB Saunders, 1991; 977-1005.

273. Weich HF, Strauss HW, Pitt B. The extraction of thallium-201 by myocardium. *Circulation* 1977; 56: 188-191.
274. García EV, Cooke D, Van Train K et al. Technical aspects of myocardial SPECT imaging with technetium-99m-sestamibi. *Am J Cardiol* 1990; 66: 23E-31E.
275. Lebowitz E, MW Greene, R Fairchild, et al. Thallium-201 for medical use I. *J Nucl Med* 1975; 16: 151-155.
276. Bradley-Moore PR, Lebowitz E, Green MW, et al. Thallium-201 for medical use II: Biologic behavior. *J Nucl Med* 1975; 16: 156-160.
277. L'Abbate A, Biagnini A, Michelassi C, et al. Myocardial kinetics of thallium and potassium in man. *Circulation* 1979; 60: 776-785.
278. Candell Riera J, Aguadé Bruix S, Castell Conesa J, Cortadellas Ángel J. Isonitritos marcados con tecnecio-99m frente al talio-201 en la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47 (Supl 4): 101-115.
279. Strauss HW, Harrison K, Langan JK, et al. Thallium-201 for myocardial imaging. Relation of thallium-201 to regional myocardial perfusion. *Circulation* 1975; 51: 641-645.
280. Beller GA. Radiopharmaceuticals in nuclear cardiology. En: Beller GA, eds. *Clinical Nuclear Cardiology*. W.B. Saunders Company, 1995; 37-81.
281. Picard M, Dupras G, Taillefer R, et al. Myocardial perfusion agents: compared biodistribution of 201-thallium, Tc-99m-tertiary-butyl-isonitrile (TBI) and Tc-99m-methoxyisobutyl-isonitrile (MIBI). *J Nucl Med* 1987; 28 Supl: 654-655.
282. Verani MS, Jhingram S, Attar M, Rizk A, Quinones MA, Miller RR. Poststress redistribution of thallium-201 in patients with coronary artery disease with and without prior myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1979; 43:1114-1122.
283. Beller GA, Watson DD, Ackell P, Pohost GM. Time course of thallium-201 redistribution after transient myocardial ischemia. *Circulation* 1980; 61:791-797.
284. Pohost GM, Zir LM, Moore RH, McKusick KA, Guiney TE, Beller GA. Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* 1977; 55:294-302.
285. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, et al. Use of 99mTc isonitrile (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion and function at rest and during exercise in coronary artery disease, and comparison with coronary arteriography and

- exercise 201-Tl SPECT imaging. Am J Cardiol 1989; 64: 270-275.
- 286.Maddahi J, Rodrigues E, Berman DS, Kiat H. State-of-the-art myocardial perfusion imaging. Cardiol Clin 1994; 12: 199-222.
- 287.Gerundini P, Savi A, Gilardi MC, et al. Evaluation in dog and humans of tree potential technetium-99m-myocardial perfusion agents. J Nucl Med 1986; 27: 409-416.
- 288.Beller GA, Sinusas AJ. Experimental studies of the physiologic properties of technetium-99m-isonitriles. Am J Cardiol 1990; 66: 5E-8E.
- 289.Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML: Uptake and retention of hexakis (2-methoxy-isobutil isonitrile) technetium (I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. Circulation 1990; 82: 1826-1838.
- 290.Holman BL, Campbell CA, Lister-Jane J. Effect of reperfusion and hyperemia on the myocardial distribution of technetium-99m-butylisonitrile. J Nucl Med 1986; 12: 333-336.
- 291.McKusik K. Comparison of three Tc-99m isonitriles for detection of ischemic heart disease in humans. J Nucl Med 1986; 27: 87 (Abstr).
- 292.Piwnica-Worms D, Chiu ML, Kronauge JF. Divergent kinetics of ²⁰¹Tl and ^{99m}Tc-sestamibi in cultured chick ventricular myocytes during ATP depletion. Circulation 1992; 85: 1531-1541.
- 293.Borges-Neto S, Coleman RE, Jones RH. Perfusion and function at rest and treadmill exercise using technetium-99m-sestamibi: Comparison of one and two days protocols in normal volunteers. J Nucl Med 1990; 31: 1128-1132.
- 294.Sochor H. Technetium-99m-sestamibi in chronic coronary artery disease: the european experience. Am J Cardiol 1990; 66: 91E-96E.
- 295.Berman DS, Kiat HS, Van Train KF, et al. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m-Sestamibi: Comparative analysis of available imaging protocols. J Nucl Med 1994; 35: 681-688.
- 296.Sinusas AJ, Beller GA, Watson DD et al. Cardiac imaging with technetium-99m labeled isonitriles. J Thorac Imaging 1990; 5: 20-30.
- 297.Crane P, Laliberté R, Heminway S, Thoolen M, Orlandi C. Effect of mitochondrial viability and metabolism on

- technetium-99-sestamibi myocardial retention. Eur J Nucl Med 1993; 20: 20-25.
298. Berman DS, Kiat H, Germano G, et al. ^{99m}Tc-Sestamibi SPECT in cardiac SPECT imaging. EG De Puey, DS Berman, EV Garcia, eds. Cardiac SPECT imaging. 1995; 7: 121-146.
299. Taillefer R, Lafiamme L, Dupras G, Picard M, Phaneuf DC, Léveillé J. Myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI): Comparison of short and long time intervals between rest and stress injections. Eur J Med 1988; 13: 515-522.
300. Verzijlbergen JF, Oudheusden van D, Cramer MJ. Quantitative analysis of planar ^{99m}Tc-sestamibi myocardial perfusion images. Eur Heart J 1994; 15: 1217-1226.
301. Jain D, Wakers FJTh, Mattera J, McMahon M, Sinusas AJ, Zaret BL. Biokinetics of technetium-99m-tetrofosmin: myocardial perfusion imaging agent: implications for one-day imaging protocol. J Nucl Med 1993; 34: 1254-1259.
302. Sinusas AJ, Shi Q, Saltzberg MT, et al. Technetium-99m-tetrofosmin to assess myocardial blood flow: experimental validation in an intact canine model of ischemia. J Nucl Med 1994; 35: 664-671.
303. Zaret BL, Rigo P, Wackers FJTh, et al. Myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc tetrofosmin. Comparison to ²⁰¹Tl imaging and coronary angiography in a phase III multicenter trial. Circulation 1995; 91: 313-319.
304. Kelly JD, Foster AM, Higley B, et al. Technetium-99m-Tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. J Nucl Med 1993; 34: 222-227.
305. Narra RK, Nunn AD, Kuczynski BL, et al. A neutral technetium-99m complex for myocardial imaging. J Nucl Med 1989; 30: 1830-1837.
306. Leppo JA, Meerdink DJ. Comparative myocardial extraction of two technetium-labeled BATO derivatives (SQ30217), (SQ30014) and thallium. J Nucl Med 1990; 31: 67-74.
307. Gewirtz H. Differential myocardium washout of technetium-99m-teboroxime: Mechanism and significance. J Nucl Med 1991; 32: 2009-2011.
308. Rumsey WL, Rosenspire KC, Nunn AD. Myocardial extraction of teboroxime: Effects of teboroxime interaction with blood. J Nucl Med 1992; 33: 94-101.
309. Henzlova MJ, Machac J. Clinical utility of technetium-99m-teboroxime myocardial washout imaging. J Nucl Med 1994; 35: 575-579.

310. Johnson LL. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m-teboroxime. *J Nucl Med* 1994; 35: 689-692.
311. Chua T, Kiat H, Germano G, et al. Rapid back-to-back adenosine stress/rest technetium-99m-teboroxime myocardial perfusion SPECT using a triple-detector camera. *J Nucl Med* 1993; 34: 1485-1493.
312. Cao Z, Maunoury C, Chen CC, Holder LE. Comparison of continuous step-and-shoot versus step-and-shoot acquisition SPECT. *J Nucl Med* 1996; 37: 2037-2040.
313. Iskandrian AE, Maddahi J. Nuclear cardiology: new developments and future directions. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: 189-192.
314. Alexander C, Oberhausen E. Myocardial scintigraphy. *Sem Nucl Med* 1995; 25: 195-201.
315. Hicks R. Myocardial perfusion scintigraphy techniques using single photon radiotracers. En: *Nuclear medicine*, Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW, eds, 1994; 2: 1083-1098.
316. O'Connor MK, Bothun ED. Effects of tomographic table attenuation on prone and supine cardiac imaging. *J Nucl Med* 1995; 36: 1102-1106.
317. Dahlberg ST, Leppo JA. Myocardial kinetics of radiolabeled perfusion agents: Basis for perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 1994; 189-197.
318. Van Train K, Maddahi J, Berman DS, et al. Quantitative analysis of tomographic stress thallium-201 myocardial scintigrams: a multicenter trial. *J Nucl Med* 1990; 31: 1168-1179.
319. Mori T, Minamiji K, Kurongane H, et al. Rest-reinjected thallium-201 imaging for assessing viability of severe asynergic regions. *J Nucl Med* 1991; 23: 1718-1724.
320. Maddahi J, Schelbert H, Brunken R, Di Carli M. Role of thallium-201 and PET imaging in evaluation of myocardial viability and management of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Med* 1994; 35: 707-715.
321. Maddahi J, Kiat H, Van Train KF, et al. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi SPECT in evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 55E-62E.
322. Van Train KF, Areeda J, Garcia EV, et al. Quantitative of same day Tc-99m-Sestamibi myocardial SPECT: Multicenter trial validation. *J Nucl Med* 1992; 33: 876. (Abstr).

323. Van Train KF, Areeda J, Garcia EV, et al. Quantitative same day rest-stress technetium-99m-Sestamibi SPECT: Definition and validation of stress normal limits and criteria for abnormality. *J Nucl Med* 1993; 34: 1494-1502.
324. Sridhara B, Sochor H, Rigo P, et al. Myocardial single-photon emission computed tomographic imaging with technetium 99m tetrofosmin: Stress-rest imaging with same-day and separate-day rest imaging. *J Nucl Cardiol* 1994; 1: 138-143.
325. Montz R, Perez-Castejon MJ, Jurado JA, et al. Technetium-99m tetrofosmin rest/stress myocardial SPET with a same-day 2-hour protocol: comparison with coronary angiography". *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 639-647.
326. Van Train KF, García EV, Maddahi J, et al. Multicenter trial validation for quantitative analysis of same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi myocardial tomograms. *J Nucl Med* 1994; 35: 609-618.
327. English RJ, Brown SE. Image Reconstruction. En English RJ, Brown SE eds. *SPECT, single-photon emission computed tomography: a primer*. New York, The Society of Nuclear Medicine, 1986: 9-24.
328. Gilland DR, Tsui BMW, McCarthey WH, Perry JR, Berg J. Determination of the optimum filter function for SPECT imaging. *J Nucl Med* 1988; 29: 643-650.
329. King MA, Tsui BMW, Pan TS, Glick SJ, Soares EJ. Attenuation compensation for cardiac single-photon emission computed tomographic imaging: Part 2. Attenuation compensation algorithms. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 55-63.
330. Passeri A, Formiconi AR, De Cristofaro MT, Pupi A, Meldolesi U. High-performance computing and networking as tools for accurate emission computed tomography reconstruction. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 390-397.
331. Committee on Advanced Cardiac Imaging and Technology, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Cardiovascular Imaging Committee, American College of Cardiology; and Board of Directors, Cardiovascular Council, Society of Nuclear Medicine. Standardization of Cardiac Tomographic Imaging. *Circulation* 1992; 86: 338-399.
332. DePuey EG, García EV. Optimal specificity of thallium-201 SPECT through recognition of imaging artifacts. *J Nucl Med* 1989; 30: 441-449.
333. Cuocolo A, Pace L, Ricciardelli B, Chiariello M, Trimarco B, Salvatore M. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease: comparison of thallium-201 scintigraphy with reinjection and

- technetium-99m-methoxyisobutylisonitrile. J Nucl Med 1992; 33:505-511.
334. Althoefer C, Kaiser HJ, Doerr R, et al. Fluorine-18 deoxyglucose PET for assessment of viable myocardium in perfusion defects in 99mTc-MIBI SPET: a comparative study in patients with coronary artery disease. Eur J Nucl Med 1992; 19:334-342.
335. Leppo J. Thallium washout analysis: fact of fiction?. J Nucl Med 1987; 28:1058-1060.
336. Silberstein EB, DeVries DF. Reverse redistribution phenomenon in thallium-201 stress test: angiographic correlation and clinical significance. J Nucl Med 1985; 26:707-710.
337. Candell-Riera J, Ortega-Alcalde D. Reverse redistribution pattern of thallium-201 stress test in subjects with normal coronary angiograms. J Nucl Med 1986; 27:1377.
338. Pace L, Cuocolo A, Maurea S, et al. Reverse redistribution in resting thallium-201 myocardial scintigraphy in patients with coronary artery disease: relation to coronary anatomy and ventricular function. J Nucl Med 1993; 34:1688-1692.
339. Marin-Neto JA, Dilsizian V, Arrighi JA, et al. Thallium reinjection demonstrates viable myocardium in regions with reverse redistribution. Circulation 1993; 88:1736-1745.
340. Pace L, Cuocolo A, Marzullo P, et al. Reverse redistribution in resting thallium-201 myocardial scintigraphy in chronic coronary artery disease: an index of myocardial viability. J Nucl Med 1995; 36:1968-1973.
341. Romero B, Candell J, Palet J, et al. Significado de los patrones paradójicos en la tomografía de perfusión con isonitrilos de tecnecio-99m en pacientes con cardiopatía isquémica. Rev Esp Cardiol 1996; 49 (Supl. 3):27 (Abstr).
342. Weiss AT, Maddahi J, Lew AS, et al. Reverse redistribution phenomenon in thallium-201: a sign of nontransmural myocardial infarction with patency of the infarct-related coronary artery. J Am Coll Cardiol 1986; 7:61-67.
343. Bonow RO, Dilsizian V. Thallium-201 for assessment of myocardial viability. Sem Nucl Med 1991; 21:230-241.
344. Ficaro EP, Fessler JA, Ackermann RJ, et al. Simultaneous transmission-emission thallium-201 cardiac SPECT: effect of attenuation correction on myocardial tracer distribution. J Nucl Med 1995; 36: 921-931.
345. Ficaro EP, Fessler JA, Shreve PD, Kritzman JN, Rose PA, Corbett JR. Simultaneous transmission/emission myocardial

- perfusion tomography. Diagnostic accuracy of attenuation-corrected ^{99m}Tc -sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1996; 93: 463-473.
346. Go RT, Marwick TH, McIntyre WJ, 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; 31:1899-1905.
347. Stewart R, Schwaiger M, Molina E, et al. Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67:1303-1310.
348. Boucher CA, Zir LM, Beller GA, et al. Increased lung uptake of thallium-201 during exercise myocardial imaging: clinical, hemodynamic and angiographic implications in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1980; 46: 189-196.
349. Kushner FG, Okada RD, Kirschenbaum HD, Botcher CA, Strauss HW, Pohost GM. Lung thallium-201 uptake after stress testing in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1981;63: 341-7.
350. Levy RD, Rozanski A, Garcia EV, et al. Combined quantitation of pulmonary thallium washout and myocardial thallium activity analysis enhances the detection of coronary artery disease. *Clin Nucl Med* 1981; 17: 467
351. Castell-Conesa J. Methods for quantifying myocardial perfusion. En: Candell-Riera J, Ortega-Alcalde D, editores. *Nuclear Cardiology in everyday practice*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994; 88-108.
352. Wackers FJTh. Exercise myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1994; 35: 726-729.
353. Santana-Boado C, Candell-Riera J, Castell-Conesa J, et al. Importancia de los parámetros ergométricos en los resultados de la tomogammagrafía de perfusión miocárdica. *Med Clín (Barc.)* 1997; 109: 406-409.
354. Cohen M, Touzery C, Cottin Y, et al. Quantitative myocardial thallium single-photon emission computed tomography in normal women: demonstration of age-related differences. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:25-30.
355. Prvulovich EM, Lonn AH, Bomanji JB, Jarritt PH, Ell PJ. Effect of attenuation correction on myocardial thallium-201 distribution in patients with a low likelihood of coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1997; 24:266-275.
356. Caldwell J, Williams D, Harp G, et al. Quantitation of size

- of relative myocardial perfusion defect by single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1984; 70: 1048-56.
357. Garcia EV, Van Train K, Maddahi J, et al. Quantification of rotational thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med* 1985; 26:17-26.
358. DePasquale E, Nody A, DePuey G. et al. Quantitative rotational thallium-201 tomography for identifying and localizing coronary artery disease. *Circulation* 1988; 77:316-27.
359. Cooke CD, Faber TL, Garcia EV. Advanced computer methods in cardiac SPECT. En: De Puey EG, Berman DS, Garcia EV editores. *Cardiac SPECT imaging*. New York: Raven Press Ltd. 1995; 75-89.
360. Faber TL, Cooke CD, Peifer JW, et al. Tree-dimensional displays of left ventricular epicardial surface from standard cardiac SPECT perfusion quantification techniques. *J Nucl Med* 1995; 36:697-703.
361. Cooke CD, Vansant JP, Krawczynska EG, Faber TL, Garcia EV. Clinical validation of three-dimensional color-modulated displays of myocardial perfusion. *J Nucl Cardiol* 1997; 4:108-116.
362. Van Train KF, Garcia EV, Cooke CD, Areeda J. Quantitative analysis of SPECT myocardial perfusion. En: De Puey EG, Berman DS, Garcia EV editores. *Cardiac SPECT imaging*. New York: Raven Press Ltd. 1995; 49-74.
363. Germano G, Kavanagh PB, Chen J, et al. Operator-less processing of myocardial perfusion SPECT studies. *J Nucl Med* 1995; 36:2137-2132.
364. Maddahi I, Van Train KF, Prigent F, et al. Quantitative single photon emission computerized thallium-201 tomography for the evaluation of coronary artery disease: optimization and prospective validation of a new technique. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1689-99.
365. Maddahi J, Garcia EV, Berman DS, Waxman A. Improved noninvasive assessment of CAD by quantitative analysis of regional stress myocardial distribution and washout of thallium-201. *Circulation* 1981; 64:924-35.
366. Luna E, Klein L, Garcia EV, et al. Reversibility bullseye polar map: accuracy in detecting myocardial ischemia. *J Nucl Med* 1987; 29(5):951 (abst).
367. Garcia EV, DePuey EG, Sonnemaker RE, et al. Quantification of the reversibility of stress induced SPECT thallium-201 myocardial perfusion defects: A multicenter trial using

- Bull's-eye polar maps and standard normal limits. J Nucl Med 1990; 31:1761-1765.
368. Klein JL, Garcia EV, DePuey EG, et al. Reversibility bullseye: A new polar Bull's-eye map to quantify reversibility of stress induced SPECT-Tl-201 myocardial perfusion defects. J Nucl Med 1990; 31: 1240-6.
369. Lera JL, Raff U, Jain R. Reverse and pseudo redistribution of thallium-201 in healed myocardial infarction and normal and negative thallium-201 washout in ischemia due to background over subtraction. Am J Cardiol 1988; 62:543-550.
370. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. N Engl J Med 1979; 300:1350-1358.
371. Rozanski A, Diamond GA, Forrester JS, et al. Alternative referent standards for cardiac normality. Implications for diagnostic testing. Ann Intern Med 1984; 101:164-171.
372. Toft J, Hesse B, Rabol A. The occurrence of false-positive technetium-99m sestamibi bull's eye defects in different reference databases. A study of an age- and gender-stratified healthy population. Eur J Nucl Med 1997; 24:179-183.
373. Eisner RL, Tamas Stl, Cloninger K, et al. Normal SPECT thallium-201 Bull's-eye display: gender differences. J Nucl Med 1988; 29:1901-1909.
374. Lette J, Caron M, Cerino M, et al. Normal qualitative and quantitative Tc-99m sestamibi myocardial SPECT: spectrum of intramyocardial distribution during exercise and at rest. Clin Nucl Med 1994; 19:336-343.
375. Van Train K, Berman DS, Garcia E, et al. Quantitative analysis of stress Tl-201 myocardial scintigrams: a multicenter trial validation utilizing standard normal limits. J Nucl Med 1986; 27: 17-25.
376. Tindale W. Expert systems: a role in Nuclear Medicine?. Nucl Med Commun 1992; 12: 565-567.
377. Garcia EV, Herbst MD, Cooke CD, et al. An expert system for automatically interpreting three-dimensional myocardial perfusion imaging. 2nd international symposium on computer applications in Nuclear Medicine and cardiac Magnetic Resonance imaging. Rotterdam, 1991: 64 (Abstr).
378. Agudé S. Automatización, cuantificación y sistemas expertos en Cardiología Nuclear. En: SPECT en Cardiología Nuclear. Artes gráficas Portella, SL, eds. Sociedad Gallega de Medicina Nuclear. 1994; 87-112.

379. Verani MS, Jeoroundi MO, Mahamarian JJ, et al. Quantification of myocardial infarction during coronary occlusion and myocardial salvage after reperfusion using cardiac imaging with technetium-99m hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:1573-1581.
380. O'Connor MK, Hammel T, Gibbons RJ. In vitro validation of a simple tomographic technique for estimation of percentage myocardium at risk using methoxyisobutyl isonitrile technetium 99m (sestamibi). *Eur J Nucl Med* 1990; 16:69-76.
381. Ceriani L, Verna E, Giovannella L, et al. Assessment of myocardial area at risk by technetium-99 sestamibi during coronary artery occlusion: comparison between three tomographic methods of quantification. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:31-39.
382. Slomka PJ, Hurwitz GA, Clement GS, Stephenson J. Three-dimensional demarcation of perfusion zones corresponding to specific coronary arteries: Application for automated interpretation of myocardial SPECT. *J Nucl Med* 1995; 36:2120-2126.
383. Tamosiunas G, Castell J, Candell-Riera J, Fraile M, Aguadé S, García-Burillo A. Contractilidad y viabilidad miocárdicas. Estudio mediante tomogammagrafía con isonitrilos marcados con tecnecio-99m. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48:473-479.
384. DiRocco RJ, Runsey WL, Kuczyński BL, et al. Measurement of myocardial blood flow using co-injection technique for Technetium-99m-Teboroxime, Technetium-99m-Sestamibi and Thallium-201. *J Nucl Med* 1992; 33:1152-1159.
385. Melin JA, Becker LC. Quantitative relationship between global left ventricular thallium uptake and blood flow: Effects of propranolol, ouabain, dipyridamole, and coronary artery occlusion. *J Nucl Med* 1986; 27:641-652.
386. DiRocco RJ, Rumsey WL, Kuczyński BL, et al. Measurement of myocardial blood flow using coinjection technique for Technetium-99m-Teboroxime, Technetium-99m-Sestamibi and Thallium-201. *J Nucl Med* 1992; 33:1152-1159.
387. Beller GA. Assessment of myocardial viability. En: Beller GA (ed.) *Clinical Nuclear Cardiology*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1996;293-336.
388. Van Overschelde L-LJ, D'Hondt A-M, Marwick T, et al. Head-to-head comparison of exercise-redistribution-reinjection thallium single-photon emission tomography and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:432-442.

389. Tamaki N, Ohtani H, Yonekura Y, et al. Significance of fill-in after thallium-201 reinjection following delayed imaging: comparison with regional wall motion and angiographic findings. *J Nucl Med* 1990; 31:1617-1623.
390. Haque T, Furukawa T, Takahashi M, Kinoshita M. Identification of hibernating myocardium by dobutamine stress echocardiography: comparison with thallium-201 reinjection imaging. *Am Heart J* 1995; 130:553-563.
391. Kiat H, Friedman JD, Wang FP, et al. Frequency of late reversibility in stress-redistribution thallium-201 SPECT using an early reinjection protocol. *Am Heart J* 1991; 122:613-619.
392. Van Eck-Smit BLF, Van der Wall EE, Kuijper AFM, Zwinderman AH, Pauwels EKJ. Immediate thallium-201 reinjection following imaging: a time-saving approach for detection of myocardial viability. *J Nucl Med* 1993; 34:737-743.
393. Inglese E, Bambrilla M, Dondi M, et al. Assessment of myocardial viability after Thallium-201 reinjection or rest-redistribution imaging: a multicenter study. *J Nucl Med* 1995; 36:555-563.
394. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction. Comparison of resting scintigraphy with ^{201}Tl and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi. *Circulation* 1994; 89:2552-2561
395. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, Gimple LW. Quantitative rest-redistribution ^{201}Tl imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993; 87:1630-1641.
396. Perrone-Filard P, Pace L, Prastaro M, et al. Assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease: rest-4-hour-24-hour ^{201}Tl tomography versus dobutamine echocardiography. *Circulation* 1996; 94:2712-2719.
397. Marzullo P, Parodi O, Eisenhofer B, et al. Value of rest thallium-201/technetium-99m sestamibi and dobutamine echocardiography for detecting myocardial viability. *Am J Cardiol* 1993; 71:166-172.
398. Qureshi U, Nagueh SF, Afridi I, et al. Dobutamine echocardiography and quantitative rest-redistribution ^{201}Tl tomography in myocardial hibernation: relation of contractile reserve to ^{201}Tl uptake and comparative prediction of recovery of function. *Circulation* 1997; 95:626-635.

399. Alfieri O, La Canna G, Giubinni R, Pardini A, Zogno M, Fuci C. Recovery of myocardial function. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7:325-330.
400. Charney R, Schwinger ME, Chun J, et al. Dobutamine echocardiography end resting-redistribution thallium-201 scintigraphy predicts recovery of hibernating myocardium after coronary revascularization. *Am Heart J* 1994; 128:864-869.
401. Dilsizian V, Perrone-Filardi P, Arrighi JA, et al. Concordance and discordance between stress-redistribution-reinjection and rest-redistribution thallium imaging for assessing viable myocardium. Comparison with metabolic activity by positron emission tomography. *Circulation* 1993; 88:941-952.
402. Galassi AR, Centamore G, Fiscella A, et al. Comparison of rest-redistribution thallium-201 imaging and reinjection after stress-redistribution for the assessment of myocardial viability in patients with left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75:436-442.
403. Castell J, Santana C, Candell C, et al. La tomogammagrafía miocárdica de esfuerzo en el diagnóstico de la enfermedad coronaria multivaso. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50:635-642.
404. Montz R, Perez-Castejón MJ, Jurado JA, et al. Technetium-99m tetrofosmin rest/stress myocardial SPET with a same-day 2-hour protocol: comparison with coronary angiography. A Spanish-Portugues multicentre clinical trial. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:639-647.
405. Johnson LL. Clinical experience with Technetium 99m Teboroxime. *Semin Nucl Med* 1991; 21:182-189.
406. Labonté Ch, Taillefer R, Lambert R, et al. Comparison between Technetium-99m-Teboroxime and Thallium-201 Dipyridamole planar myocardial perfusion imaging in detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69:90-96.
407. Khan JK, McGhie I, Akers MS, et al. Quantitative rotational tomography with ^{201}Tl and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 2-Methoxy-Isobutyl-Isonitrile. A direct comparison in normals individuals and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989; 1282-1293.
408. Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) technetium (I) in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med* 1990; 31:1646-1653.
409. Delmon-Moingeon LI, Piwnica-Worms D, Van den Abbeele AD et al. Uptake of the cation hexakis 2-

- methoxyisobutylisonitrile)-technetium-99m by human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Res* 1990; 50:2198-2202.
410. Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF, et al. Subcellular distribution and analysis of technetium-99m-MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucl Med* 1992; 33: 1516-1521.
411. Beanlands RSB, Dawood F, Wen W, et al. Are the kinetics of technetium-99mTc methoxysobutyl Isonitrile affected by cell metabolism and viability? *Circulation* 1990; 82:1802-1814.
412. McCall D, Zimmer LJ, Katz AM. Kinetics of thallium exchange in cultured rat myocardial cells. *Circ Res* 1985; 56:370-376.
413. Piwnicka-Worms D, Kronauge JF, Delmon L, et al. Effect of metabolic inhibition on technetium-99m-MIBI kinetics in cultured chick myocardial cells. *J Nucl Med* 1990; 31:464-472.
414. Canby RC, Silber S, Pohost GM. Relations of the myocardial imaging agents ^{99m}Tc-MIBI and ²⁰¹Tl to myocardial blood flow in a canine model of ischemic insult. *Circulation* 1990; 81:289-296.
415. Li QS, Frank TL, Franceschi D, et al. Technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile (RP30) for quantification of myocardial ischemia and reperfusion in dogs. *J Nucl Med* 1988; 29: 1539-1548.
416. Beller GA, Glover DK, Edwards NC, et al. ^{99m}Tc-sestamibi uptake and retention during myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1993; 87:2033-2042.
417. Freeman I, Grunwald A, Hoory, et al. Effect of coronary occlusion and myocardial viability on myocardial activity of technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* 1991; 32: 292-298.
418. Forman R, Kirk ES. Thallium-201 accumulation during reperfusion of ischemic myocardium: dependence on regional blood flow rather than viability. *Am J Cardiol* 1984; 54: 659-663.
419. Granato JE, Watson DD, Flanagan TL, et al. Myocardial thallium-201 kinetics during coronary occlusion and reperfusion: influence of method of reflow and timing of thallium-201 administration. *Circulation* 1986; 73: 150-160.
420. Melin JA, Becker LC, Bulkley BH. Differences in thallium-201 uptake in reperfused and nonperfused myocardial infarction. *Circ Res* 1983; 53:414-419.
421. Sinusas AJ, Trautman KA, Bergin JD, et al. Quantification of area at risk during coronary occlusion and degree of

- myocardial salvage after reperfusion with technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile. *Circulation* 1990; 82: 1424-1437.
422. Sinusas AJ, Bergin JD, Edwards NC, et al. Redistribution of 99mTc-sestamibi and 201Tl in the presence of a severe coronary artery stenosis. *Circulation* 1994; 89: 2332-2341.
423. Medrano R, Lowry RW, et al. Assessment of myocardial viability with 99mTc-Sestamibi in patients undergoing cardiac transplantation. A scintigraphic/pathological study. *Circulation* 1996; 94:1010-1017.
424. Dakik HA, Howell JM, Lawrie GM, et al. Assessment of myocardial viability with 99mTc-sestamibi tomography before coronary bypass graft surgery. Correlation with histopathology and postoperative improvement in cardiac function. *Circulation* 1997; 96:2892-2898.
425. Marzullo P, Sanbuceti G, Parodi O, et al. Regional concordance and discordance between rest thallium 201 and sestamibi imaging for assessing tissue viability: Comparison with postrevascularization function recovery. *J Nucl Cardiol* 1995; 2:309-316.
426. Dondi M, Tartagni F, Fallani F, et al. A comparison of rest sestamibi and rest-redistribution thallium single photon emission tomography: possible implications for myocardial viability detection in infarcted patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20:26-31.
427. Maurea S, Cuocolo A, Pace L, et al. Left ventricular dysfunction in coronary artery disease: comparison between rest-redistribution thallium-201 and resting technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile cardiac imaging. *J Nucl Cardiol* 1994; 1: 65-71.
428. Rossetti C, Landoni C, Lucignani G, et al. Assessment of myocardial perfusion and viability with technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile and thallium-201 redistribution in chronic coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1306-1312.
429. Kauffman GJ, Boyne TS, Watson DD, et al. Comparison of rest thallium-201 imaging and rest technetium-99m sestamibi imaging for assessment of myocardial viability in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1592-1597.
430. Sawada SG, Allman KC, Muzik O, et al. Positron emission tomography detects evidence of viability in rest technetium-99m sestamibi defects. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 92-98.
431. Soufer R, Dey HM, Ng CK, et al. Comparison of sestamibi

single-photon emission computed tomography with positron emission tomography for estimating left ventricular myocardial viability. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1214-1219.

432. Schneider CA, Voth E, Gawlich S, et al. Significance of rest technetium-99 sestamibi imaging for the prediction of improvement of left ventricular dysfunction after Q wave myocardial infarction: importance of infarct location adjusted thresholds. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 648-654.
433. Althoefer C, vom Dahl J, Biedermann, et al. Significance of defect severity in technetium-99m-MIBI SPECT at rest to assess the myocardial viability: comparison with fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1994; 35: 569-574.
434. Arrighi JA, NG CK, Dey HM, Wackers FJT, Soufer R. Effect of left ventricular function on the assessment of myocardial viability by technetium-99m sestamibi and correlation with positron emission tomography in patients with healed myocardial infarcts or stable angina pectoris, or both. *Am J Cardiol* 1997; 80:1007-1013.
435. Maublant JC, Citron B, Lipiecki J, et al. Rest technetium 99m-sestamibi tomoscintigraphy in hibernating myocardium. *Am Heart J* 1995; 129: 306-314.
436. Bisi G, Sciagrà R, Santoro GM, Rossi V, Fazzini PF. Technetium 99m-sestamibi imaging with nitrate infusion to detect viable hibernating myocardium and predict postrevascularization recovery. *J Nucl M* 1995; 36:1994-2000.
437. vom Dahl J, Althoefer C, Sheehan FH, 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* 1996; 28: 948-958.
438. Sciagrà R, Bisi G, Santoro GM, et al. Comparison of baseline-nitrate technetium-99m sestamibi with rest-redistribution thallium-201 tomography in detecting viable hibernating myocardium and predicting postrevascularization recovery. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 384-391.
439. Platts EA, North TL, Pickett RD, Kelly JD. Mechanism of uptake of technetium-tetrofosmin. I: Uptake into isolated adult rat ventricular myocytes and subcellular localization. *J Nucl Cardiol* 1995;2:317-326.
440. Younès A, Songadele JA, Maublant J, Platts EA, Pickett RD, Veyre A. Mechanism of uptake of technetium-tetrofosmin. II: Uptake into isolated adult rat heart mitochondria. *J Nucl Cardiol* 1995; 2:327-333.
441. Cinca J, García-Burillo A, Carreño A et al. Differential

uptake of myocardial perfusion radiotracers in normal, infarcted, and acutely ischemic peri-infarction myocardium. Cardiovasc Res 1998; 38:91-97.

442. Takahashi N, Reinhardt CP, Marcel R, Leppo JA. Myocardial uptake of ^{99m}Tc -Tetrofosmin, sestamibi, and ^{201}Tl in a model of acute coronary reperfusion. Circulation 1996; 94:2605-2613.
443. Koplán BA, Beller GA, Ruiz M, Yang JY, Watson DD, Glover DK. Comparison between Thallium-201 and Technetium-99m-Tetrofosmin uptake with sustained low flow and profound systolic dysfunction. J Nucl Med 1996; 37:1398-1402.
444. Moragas G, González JM, Buxeda M, Domènech FM, Ortega D, Castell J. Stress and rest myocardial SPECT quantification with Thallium-201 and Technetium-99m-Tetrofosmin: A comparative study. Nucl Med Comun 1998; 19:633-640.
445. Heo J, Care V, Wasserleben V, Iskandrian AS. Planar and tomographic imaging with technetium 99m-labelled tetrofosmin: correlation with thallium 201 and coronary angiography. J Nucl Cardiol 1994; 1:317-324.
446. Nakajima K, Taki J, Shuke N, Bunko H, Takata S, Hisada K. Myocardial perfusion imaging and dynamic analysis with technetium-99m tetrofosmin. J Nucl Med 1993; 34: 1478-1484.
447. Matsunari I, Fijino S, Taki J, et al. Myocardial viability assessment with technetium-99m-tetrofosmin and thallium-201 reinjection in coronary artery disease. J Nucl Med 1995; 36:1961-1967.
448. Kluge R, Sattler B, Seese A, Knapp WH. Attenuation correction by simultaneous emission-transmission myocardial single-photon emission computed tomography: impact on diagnostic accuracy. Eur J Nucl Med 1997; 24:1107-1114.
449. Jiménez-Hoyuela JM, McClellan JR, Alavi A, Araujo LI. Impacto de la corrección de atenuación en la imagen de perfusión miocárdica con SPECT. Rev Esp Cardiol; 51 (supl 1):26-32.
450. Chin BB, Kim HJ, Zukerberg B, Alavi A. Gated resting Tl-201 SPECT in the evaluation of myocardial viability. Clin Nucl Med 1996; 21:275-279.
451. Hambye AS, Van Den Branden F, Vandevivere J. Diagnostic value of Tc-99m sestamibi gated SPECT to assess viability in a patient after acute myocardial infarction. Clin Nucl Med 1996; 21:19-23.
452. Shehata AR, Mitchell J, Heller GV. Use of gated SPECT imaging in the prediction of myocardial viability. J Nucl Cardiol 1997; 4:99-100.

453. Nicolai E, Cuocolo A, Pace L, et al. Assessment of systolic wall thickening using technetium-99m methoxyisobutylisonitrite in patients with coronary artery disease: relation to thallium-201 scintigraphy with re-injection. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:1017-1022.
454. González P, Massardo T, Muñoz A, et al. Is the addition of ECG gating to technetium-99m sestamibi SPET of value in the assessment of myocardial viability? An evaluation based on two-dimensional echocardiography following revascularization. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:1315-1322.
455. Perrone-Filardi P, Bacharach, Dilsizian V, et al. Metabolic evidence of viable myocardium in regions with reduced wall thickness and absent wall thickening in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:161-168.
456. Helfant RH, Pine R, Meister SG, Feldman MS, Trout RG, Banka VS. Nitroglycerin to unmask reversible asynergy: correlation with postcoronary bypass ventriculography. *Circulation* 1974; 50:108-113.
457. Parker JD, West RO, Digiogi S. The effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the hemodynamic response to exercise in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1971; 27:59-65.
458. Mathes P, Rival J. Effect of nitroglycerin on total and regional coronary blood flow in the normal and ischemic canine myocardium. *Cardiovasc Res* 1971; 5:54-61.
459. He ZX, Darcourt J, Guignier A, et al. Nitrates improve detection of ischemic but viable myocardium by thallium-201 reinjection SPECT. *J Nucl Med* 1993; 34: 1472-1477.
460. He ZX, Medrano R, Hays JT, Mahmarian JJ, Verani MS. Nitroglycerin-augmented Tl-201 reinjection enhances detection of reversible myocardial hypoperfusion. A randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Circulation* 1997, 95:1799-1805.
461. Basu S, Senior R, Raval U, Lahiri A. Superiority of nitrate-enhanced 201Tl over conventional redistribution 201Tl imaging for prognostic evaluation after myocardial infarction and thrombolysis. *Circulation* 1997; 96:2932-2937.
462. Sciagrà R, Bisi G, Santoro GM, Agnolucci M, Zoccarato O, Fazzini PF. Influence of the assessment of defect severity and intravenous nitrate administration during tracer injection on the detection of viable hibernating myocardium with data-based quantitative technetium 99m-labeled sestamibi single-photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 1996; 3:221-230.

463. Maurea S, Cuocolo A, Soricelli A, et al. Enhanced detection of viable myocardium by technetium-99m-MIBI imaging after nitrate administration in chronic coronary artery disease. *J Nucl Med* 1995; 36:1945-1952.
464. Bisi G, Sciagrà R, Santoro GM, Fazzini PF. Rest technetium-99m-sestamibi tomography in combination with short-term administration of nitrates: feasibility and reliability for prediction of postrevascularization outcome of asynergic territories. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1282-1289.
465. Flotats A, Carrió I, Estorch M, et al. Nitrate administration to enhance the detection of myocardial viability by technetium-99m tetrofosmin single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997; 24:767-773.
466. Dilsizian V, Bonow RO, Cannon RO, et al. The effect of coronary bypass grafting on left ventricular systolic function at rest: evidence for preoperative subclinical myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1988; 61:1248-1254.
467. Breisblatt WM, Vita NA, Armuchastegui M, Cohen LS, Zaret BL. Usefulness of serial radionuclide monitoring during graded nitroglycerin infusion for unstable angina pectoris for determining left ventricular function and individualized therapeutic dose. *Am J Cardiol* 1988; 61:685-690.
468. Popio KA, Gorlin R, Bechtel D, Levine JA. Postextrasystolic potentiation as a predictor of potential myocardial viability: preoperative analyses compared with studies after coronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 1977;39:944-953.
469. Nesto RW, Cohn LH, Collins JJ, Wynne J, Holman L, Cohn PF. Inotropic contractile reserve: a useful predictor of increased 5 year survival and improved postoperative left ventricular function in patients with coronary artery disease and reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 1982;50:39-44.
470. Wakers FJ, Berger HJ, Johnstone DE, et al. Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of the technique and assessment of variability. *Am J Cardiol* 1979; 43:1159-1166.
471. Rocco TP, Dilsizian V, Fischman AJ, Strauss HW. Evaluation of ventricular function in patients with coronary artery disease. *J Nucl Med* 1989; 30:1149-1165.
472. Bonaduce D, Morgano G, Petretta M, et al. Phase analysis of radionuclide angiography in acute myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 1990; 16:161-165.
473. Cortadellas J, Figueras J, Domingo E, et al. Ondas T negativas precoces y profundas en un primer infarto de

miocardio anterior. Relación con la contractilidad regional en la fase aguda y en el seguimiento a medio plazo. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50:93 (abstr).

474. Kaul S. Echocardiographic assessment of myocardial viability. En: Iskandrian AS, van der Wall EE eds. *Myocardial viability*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers 1994:71-102.
475. Benotti JR, Grossman W, Braunwald E, et al. Hemodynamic assessment of amrinone: a new inotropic agent. *N Engl J Med* 1978; 299:1373-1377.
476. Benotti JR, Grossman W, Braunwald E, Carabello BA. Effects of amrinone on myocardial energy metabolism and hemodynamics in patients with severe congestive heart failure to coronary artery disease. *Circulation* 1980; 62:28-34.
477. Christian TF, Miller TD, Hodge DO, Orszulak TA, Gibbons RJ. An estimate of the prevalence of reversible left ventricular dysfunction in patients referred for coronary artery bypass surgery. *J Nucl Cardiol* 1997; 4:140-6.
478. Borges-Neto S, Shaw LJ, Kesler K et al. Usefulness of serial radionuclide angiography in predicting cardiac death after coronary artery bypass grafting and comparison with clinical and cardiac catheterization data. *Am J Cardiol* 1997; 79:851-855.
479. Chaitman BR, Jaffe AS. What is the true perioperative myocardial infarction rate? Does anyone know for sure? The need for clarification. *Circulation* 1995; 91:1609-1610.
480. Dilsizian V, Bonow RO, Cannon RO, et al. The effect of coronary bypass grafting on left ventricular systolic function at rest: evidence for preoperative subclinical myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1988; 61:1248-1254.
481. Sciagrà A, Pellegrini M, Pupi A et al. Prognostic implications of Tc-99m sestamibi viability imaging and subsequent therapeutic strategy in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:739-45.
482. Cuocolo A, Acampa W, Nicolai E, Pace L, Petretta M, Salvatore M. Quantitative thallium-201 and technetium 99m sestamibi tomography at rest in detection of myocardial viability in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 2000; 7:8-15.
483. Kron IL, Flanagan TL, Blackburne LH, et al. Coronary revascularization rather than cardiac transplantation for chronic ischemic cardiomyopathy. *Ann Surg* 1989; 210:348-352.

484. Louie HW, Laks H, Milgalter E, et al. Ischemic cardiomyopathy. Criteria for coronary revascularization and cardiac transplantation. *Circulation* 1991; 84 (Supl.III): 290-295.
485. Luciani GB, Faggian G, Razzolini R, et al. Severe ischemic left ventricular failure. Coronary operation or heart transplantation? *Ann Thorac Surg* 1993; 55:719-723.
486. Van Trigt P. Ischemic cardiomyopathy. The role of coronary artery bypass. *Coron Artery Dis* 1993; 4:707-712.
487. Elefteriades JA, Tolis G, Jr, Levi E, et al. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction. Excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1411-1417.
488. Lansman SL, Cohen M, Galla JD, et al. Coronary bypass with ejection fraction of 0.20 or less using centrifugal cardioplegia. Long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:480-485.
489. Milano CA, White WD, Smith LR, et al. Coronary artery bypass in patients with severely depressed ventricular function. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:487-493.
490. Hausmann H, Ennker J, Topp H, et al. Coronary artery bypass grafting and heart transplantation in end-stage coronary artery disease. A comparison of hemodynamic improvement and ventricular function. *J Card Surg* 1994; 9: 77-84.