

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume 72

Suplemento
Supplement 1

Enero-Marzo
January-March 2002

Artículo:

El Futuro del PET en Cardiología

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

El futuro del PET en cardiología

Enrique Vallejo*

Resumen

La Tomografía con emisión de positrones (PET) es un método no-invasivo, cuantitativo y útil para los investigadores en el área cardiovascular y para el cardiólogo clínico. La capacidad de marcar biomoléculas con radionúclidos que emiten positrones sin alterar sus propiedades fisiológicas permite evaluar y cuantificar el flujo coronario, el metabolismo cardíaco y los cambios que ocurren en situaciones patológicas. Sin embargo, las aplicaciones del PET en la práctica clínica están limitadas por la baja disponibilidad del equipo necesario y su alto costo. Con el objetivo de que este método sea un recurso costo-efectivo en la práctica clínica, las indicaciones del PET se limitan para aquellos pacientes con resultados equívocos en métodos de imagen convencionales o bien para demostrar la presencia de tejido viable y recomendar con mayor seguridad entre el tratamiento de revascularización quirúrgica o trasplante cardíaco. Múltiples publicaciones han sugerido que las imágenes obtenidas con 18-FDG-SPECT pudieran convertirse en el protocolo de elección para el estudio de la viabilidad miocárdica. Esta nueva metodología, aumenta la disponibilidad del estudio y reduce los costos en comparación con el PET.

Summary

THE FUTURE OF PET IN CARDIOLOGY

Positron emission tomography (PET) is an intrinsically quantitative method that provides an approach for the clinical cardiologist and cardiovascular researchers to evaluate the heart noninvasively. The ability to label biomolecules with positron-emitting radioisotopes, without disturbing their physiological properties, offers the opportunity to prove and quantify coronary blood flow, myocardial metabolism, and the alterations that occur with disease states. However, the major drawback prohibiting implementation of PET imaging in clinical routine is the limited availability of PET equipment and its greater cost per study. In order to enhance cost savings and resource efficiency in clinical practice, PET studies should be limited to those patients with equivocal studies by other imaging modalities or to define areas of potential viability and improve decisions for recommending coronary bypass grafting or cardiac transplantation. The combined data of multiple investigators suggest that 18-FDG-SPECT imaging may become the protocol of choice for determining myocardial viability because of its increased availability and cost-effectiveness as compared to PET.

Palabras clave: PET. SPECT. Perfusion miocárdica. Flujo coronario. Metabolismo cardíaco. 18-FDG-SPECT.
Key words: PET. SPECT. Myocardial perfusion. Coronary flow. Myocardial metabolism. 18-FDG-SPECT.

La Tomografía con Emisión de Positrones (PET) es un método no-invasivo y útil en el estudio de la perfusión, del metabolismo y de la función del corazón.¹ Gracias a su naturaleza cuantitativa y a los diversos componentes del metabolismo cardíaco que potencialmente son evaluados con esta técnica, los estudios con PET han aportado un vasto conocimiento en la evaluación de los procesos fisiológicos cardiovasculares tanto en circunstancias clínicas como experimentales.

Características Físicas del PET

El conocimiento de las características físicas del PET, de los radionúclidos utilizados y de las diferencias técnicas con la Tomografía Computada con Emisión de Fotón Unico (SPECT) es indispensable para definir los beneficios y las limitaciones de este método.

El SPECT utiliza una gammacámara con 1 a 3 detectores que le permiten recuperar la actividad radiactiva proveniente del corazón. Sin embargo

* Servicio de Cardiología Nuclear.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.). Tel: 5573-2911 Fax: 5573-0994 Correo electrónico: epv2@hotmail.com

la energía liberada por el radionúclido tiene una dirección al azar y los detectores no rodean por completo al paciente. En consecuencia, muchos eventos radioactivos no son captados por la gammacámara y el número de cuentas es relativamente bajo (millones de cuentas por estudio). A diferencia del SPECT, el PET utiliza una gammacámara con detectores de radiación dispuestos en anillo que rodean completamente al paciente. Esto permite la recuperación de un mayor número de cuentas radioactivas (millones de cuentas por segundo) y por tanto la sensibilidad del PET es mayor que la del SPECT.²

En cardiología nuclear, la energía de los radionúclidos es también determinante de la capacidad diagnóstica del método. Los fotones detectados en SPECT tienen una energía aproximada de 70Kev (talio-201) y 140Kev (Tc-99m). En PET se utilizan radionúclidos que emiten dos fotones en dirección opuesta (decaimiento por anhilación) con una energía de 511 Kev. Con mayor energía se logra, a) mejorar la resolución óptica del sistema (mayor sensibilidad), b) aumentar el número de eventos radioactivos detectados por la gammacámara (mayor sensibilidad), y c) disminuir los artificios por atenuación (mayor especificidad). La especificidad del PET también aumenta al corregir los fenómenos de atenuación mediante la adquisición de "mapas corporales" en cada paciente (el mismo principio que utilizan los estudios de tomografía computada por rayos X). Este mapa de atenuación permite identificar los órganos y las estructuras que reducen artificialmente el número de cuentas en el corazón y corregir los defectos ocasionados por atenuación.³

Finalmente, el poder de resolución del sistema óptico en SPECT es 2 a 3 veces menor que en PET (10-15 mm versus 5-7mm), por tanto, la sensibilidad en el diagnóstico de los defectos pequeños es mayor con PET.

Radiotrazadores en PET

Los radionúclidos utilizados en PET permiten la evaluación cuantitativa del flujo por miligramo de tejido en la unidad de tiempo (15-O, 13-N) y el marcaje de moléculas propias del metabolismo cardiaco (11-C, 18-F), (Tabla I). Sin embargo, la disponibilidad de estos agentes es limitada por dos razones, a: son obtenidos mediante un ciclotrón y b: son de vida media corta. Ambas situaciones exigen que el ciclotrón se encuentre en el mismo sitio de la gammacámara o bien, como

en el caso del 18-F (vida media de 110 minutos), la gammacámara se encuentre a una distancia que permita la administración del radiotrazador al paciente en un tiempo corto.⁴

La evaluación del flujo coronario es la piedra angular en el diagnóstico de la enfermedad arterial coronaria (EAC) y el restablecimiento del flujo coronario es el objetivo primario de la terapéutica de revascularización. Existen dos grupos de radionúclidos en PET que nos permiten evaluar cuantitativamente ambas situaciones: a) aquellos que son extraídos por el miocardio (82-RbCl, 13-NH₃) y b) aquellos que difunden libremente por la circulación coronaria sin ser extraídos (H₂O₁₅). Con el uso de estos radiotrazadores se han logrado cifras muy elevadas en la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de EAC (> 95% y > 90% respectivamente). Sin embargo, los altos costos y la disponibilidad del método limitan su indicación para aquellos casos con diagnósticos no concluyentes mediante métodos convencionales (enfermedad coronaria balanceada, síndrome X, trasplante cardíaco, miocardiopatías).⁵

Evaluación del metabolismo miocárdico con PET

El corazón es un órgano aeróbico que requiere del aporte constante de oxígeno para satisfacer la demanda de energía necesaria para la contracción y la homeostasis de los canales iónicos. En condiciones normales, el miocito utiliza a los ácidos grasos para la producción de energía (40-60%). En ciertas situaciones (fisiológicas y/o patológicas) el miocito tiene la capacidad de cambiar de sustrato energético y utilizar la glucosa. Este cambio metabólico depende principalmente de los niveles arteriales de glucosa, oxígeno y de catecolaminas circulantes.⁶

En condiciones patológicas la oxidación de los ácidos grasos disminuye y se incrementa la utilización de la glucosa; este es el primero y más importante cambio metabólico que sufre el corazón. Sin embargo, la glucólisis únicamente satisface el 30% de las demandas energéticas del miocardio por lo que la función contrátil se reduce significativamente (la acumulación de ácidos grasos de cadena larga también se asocia con disfunción contrátil y arritmogénesis) y sólo se conserva el gasto energético necesario para mantener la integridad celular y por tanto la viabilidad. Finalmente, es claro que la disminución del flujo coronario ocasiona las alteraciones metabóli-

Tabla I. Radionúclidos y radiofármacos de uso común en PET.

Radionúclido	Vida Media	Radiofármaco	Uso
Oxígeno-15	2.1 minutos	H ₂ O CO ₂ O ₂	Flujo coronario Flujo coronario Metabolismo
Nitrógeno-13	10 minutos	NH ₃ Aminoácidos	Flujo coronario Metabolismo
Carbón-11	20.4 minutos	Palmitato Acetato Glucosa Microesferas Hidroxiefedrina	Metabolismo Metabolismo Metabolismo Flujo coronario Receptores adrenérgicos
Flúor-18	110 minutos	Aminoácidos Deoxiglucosa Isonidazol Dopamina	Metabolismo Metabolismo Miocardio hipóxico Receptores adrenérgicos

cas en la cardiopatía isquémica. Sin embargo, en las miocardiopatías primarias, los cambios en el metabolismo no son ocasionados por alteraciones en el flujo coronario sino que son consecuencia de los trastornos a escala celular (genéticos, bioquímicos y/o estructurales). Por ello, el interés en el metabolismo cardíaco y en la posibilidad de marcar con radionúclidos los substratos moleculares ha sido, desde sus orígenes, un objetivo central en el uso del PET.⁶

Valor pronóstico del PET

Hoy en día contamos con métodos de gran confiabilidad para el diagnóstico de cardiopatía isquémica (ecocardiografía, SPECT, PET, resonancia magnética, etc.). Sin embargo, un método diagnóstico también debe tener un alto valor pronóstico. No es suficiente con saber si el sujeto es portador de la enfermedad sino que es necesario predecir cuáles son las posibilidades de sufrir eventos coronarios en caso de estar enfermo. Por tanto, el mejor método es aquel que además de ser confiable en el diagnóstico estratifica el riesgo del paciente y por tanto facilita la selección terapéutica.

Recientemente Siebelink y cols,⁷ compararon el valor pronóstico del SPECT y del PET en 103 pacientes con EAC conocida. En el estudio también se analizó la influencia de ambas técnicas, y sus resultados, en la selección de los procedimientos de revascularización (ACTP vs CRVC) y/o tratamiento médico. Con un seguimiento a 28 meses los autores demostraron que: a) no existieron diferencias significativas en la selección

del tratamiento médico y/o de revascularización y b) el valor pronóstico de los métodos utilizados (SPECT vs PET) no es diferente. En conclusión, los autores demostraron que el PET no es un método de primera elección en el diagnóstico y pronóstico de la cardiopatía isquémica.

Sin embargo, en el trabajo de Siebelink y cols, el número de pacientes con infartos extensos y disfunción grave del VI fue insuficiente para realizar un análisis por grupos de enfermos con base a la gravedad de su enfermedad. Recientemente Rohatgi y cols,⁸ evaluaron el valor predictivo del PET en 99 pacientes con disfunción sistólica grave del VI (FEVI 22% ± 6%) y con seguimiento a 26 ± 10 meses. Previamente los pacientes fueron evaluados con talio-201, obteniéndose resultados negativos para la presencia de tejido viable. Los autores demostraron que en este subgrupo de enfermos la correlación del SPECT con el PET no es buena. En el 59% de los enfermos se demostró tejido viable con PET (SPECT negativo) y sólo existió concordancia en el 41% de los enfermos (SPECT-PET negativos). Por otro lado, los estudios con PET demostraron que 58 enfermos tenían tejido viable; 29 de estos enfermos fueron llevados a revascularización y sólo 2 tuvieron algún evento cardíaco en el seguimiento (insuficiencia cardíaca y trasplante). En comparación, de los 29 pacientes que fueron sometidos a tratamiento médico, 20 presentaron eventos cardíacos (muerte, infarto o trasplante). Finalmente, en el grupo de 41 pacientes sin tejido viable, no hubo diferencias significativas en el pronóstico de aquellos enfermos que fueron sometidos a revascularización con respecto a los que recibieron tratamiento médico.

Podemos concluir que, en pacientes con infartos extensos y disfunción sistólica grave del VI, el PET ofrece ventajas en el diagnóstico de viabilidad y en la estratificación de riesgo con respecto al SPECT.

Evaluación del flujo de reserva coronario con PET

La medición del flujo de reserva coronario con PET, se correlaciona significativamente con los resultados obtenidos con Doppler intracoronario ($r = 0.98$ SEE = 0.3, $p < 0.001$) en sujetos sanos, en pacientes con enfermedad coronaria y en pacientes con miocardiopatías de origen no-isquémico.⁶ Los estudios del flujo coronario (flujo en reposo, flujo máximo y flujo de reserva coronaria) con esta técnica han demostrado los

efectos de diversos factores como el envejecimiento, las enfermedades sistémicas (diabetes, LES, etc.), el estrés mental y las medidas terapéuticas (estatinas, óxido nítrico, angiogénesis, trasplante cardíaco) que modifican la reserva coronaria.⁹

Bergmann et al,⁵ demostraron que algunos sujetos sanos, con coronarias normales e historia familiar de cardiopatía isquémica, tienen disminuido el flujo máximo y que el tratamiento con estatinas restablece el flujo de reserva coronario. Otros estudios con PET han evaluado el efecto del estrés mental sobre el flujo coronario. Arrighi y cols,¹⁰ demostraron que el flujo de reserva coronario aumenta en situaciones de estrés (en sujetos sanos) y que esta respuesta se encuentra significativamente disminuida en sujetos con lesiones angiográficas no-significativas o en pacientes diabéticos.

Evaluación de la viabilidad con PET

Auerbach y cols,¹¹ demostraron con PET que la prevalencia de tejido viable, en pacientes candidatos a trasplante cardíaco por cardiopatía isquémica y disfunción sistólica grave del VI (FEVI 26% ± 8%), es del 55%. Estos autores observaron que en el 27% de estos enfermos existe tejido viable en suficiente cantidad para mejorar la función ventricular después de la revascularización (“viabilidad funcionalmente significativa”: 25% de tejido vivo en las zonas de infarto) y que en el 28% existe tejido vivo que, al ser revascularizado, no mejora la función ventricular pero modifica el pronóstico del enfermo (“viabilidad con valor pronóstico”: 5-25% de tejido vivo en las zonas de infarto). Finalmente, con un análisis multivariado en el que incluyeron edad, sexo, historia de revascularización y/o infarto, diabetes, angina, flujo coronario en reposo, tamaño del corazón y FEVI, los autores demostraron que la presencia de angina es el único factor que permitió diferenciar entre aquellos pacientes con tejido viable “funcionalmente significativo” de aquellos pacientes con tejido viable “de valor pronóstico”.

Reserva contráctil y su relación con el flujo de reserva coronario

Existen múltiples estudios que han demostrado que la reserva contráctil (evaluada con ecocardiografía y/o medicina nuclear con dobutamina) es útil en el diagnóstico de viabilidad miocárdica.¹²⁻¹³ Sin embargo, previos estudios^{14,15} han demostrado que la reserva contráctil se encuentra disminuida no

sólo por la ausencia de tejido viable sino también por las alteraciones en el flujo coronario (cuanto mayor es la estenosis menor es el flujo máximo y a menor flujo máximo menor flujo de reserva coronario). Existe una clara relación entre la respuesta inotrópica y el flujo de reserva coronario. En algunos segmentos cardíacos, con respuesta negativa al estímulo inotrópico, la falta de movilidad y/o engrosamiento no es debido a la ausencia de tejido vivo sino ocasionada por el flujo de reserva coronario disminuido que le impide contraerse por falta de aporte.

Estos resultados han sido confirmados por Baumgartner et al.¹⁶ Los autores correlacionaron los resultados del SPECT, PET y ecocardiografía con dobutamina y los hallazgos histopatológicos en corazones explantados de enfermos sometidos a trasplante cardíaco. Los resultados demostraron que existe un significativo número de segmentos viables con respuesta negativa al estímulo con dobutamina. Además, se observó que la ausencia de respuesta a la dobutamina es más frecuente en segmentos irrigados por coronarias con lesiones más graves. También se demostró que la concordancia entre los estudios de viabilidad con métodos de perfusión y la respuesta inotrópica es mayor en cuanto más tejido vivo existe.

Los autores concluyeron que la sensibilidad y el valor predictivo de los estudios de perfusión (SPECT y PET) es mayor, que la especificidad de la ecocardiografía con dobutamina es mejor y que los pacientes con reserva inotrópica negativa y tejido viable identifican a un grupo de enfermos, con grado intermedio de viabilidad, en los que se requiere de valorar los procedimientos terapéuticos de acuerdo al riesgo-beneficio.

Sistemas híbridos: SPECT-PET

La disponibilidad de un ciclotrón y del PET es muy limitada. Existen actualmente 150 centros en el mundo que cuentan con esta tecnología (predominantemente en las costas este y oeste de los Estados Unidos, Europa central y Japón). Una gammacámara de PET tiene un valor aproximado de 1.5 millones de dólares. Habilitar un centro PET, incluido el ciclotrón, requiere de una inversión inicial de aproximadamente 5 millones de dólares. El personal necesario para el manejo de estos centros exige de especialistas en física nuclear, química nuclear y medicina nuclear. Finalmente, el costo estimado por estudio en PET es de 2,500 dólares. Es evidente que estas condiciones limitan la disponibilidad del PET.

Es aceptado que el máximo beneficio de esta sofisticada tecnología resulta en pacientes con miocardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca grave. En estos enfermos la presencia de viabilidad miocárdica es esencial para la selección del tratamiento definitivo. Recientemente se ha demostrado que mediante el uso de un radionúclido generado en el ciclotrón (18-FDG) y la obtención de imágenes con una gammacámara SPECT modificada (con colimador especial) es posible evaluar la presencia de tejido viable en el corazón con estudios 18-FDG-SPECT.^{17,18} Esta metodología es más accesible y los estudios reportados con 18-FDG-SPECT mantienen el mismo valor predictivo que con PET.¹⁹

El PET en México

La Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) se encuentra habilitando un centro PET (gammacámara y ciclotrón) que le permitirá realizar labores de investigación y diagnóstico en las áreas de oncología, neurología y cardiología. Las autoridades de la Facultad de Medicina y del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH) han iniciado acuerdos de trabajo para que ambas instituciones obtengan los recursos materiales y humanos con los que se logre optimizar el uso de esta tecnología en beneficio de la investigación y de la asistencia médica en el área cardiológica.

En el futuro inmediato, es posible que el servicio de cardiología nuclear del INCICH utilice una gammacámara que le permita realizar estudios 18-FDG-SPECT gracias a la generación del radionúclido en el ciclotrón de la UNAM y a la obtención de imágenes con este equipo. Esta estrategia resultaría de menor costo e igual beneficio que el PET en el estudio de la viabilidad miocárdica.

Conclusiones

La evaluación de la perfusión miocárdica y del metabolismo cardíaco, con tomografía de emisión de positrones, es de gran utilidad en los estudios clínicos y experimentales de la viabilidad miocárdica y del flujo coronario. Sin embargo, es una tecnología de alto costo y poco accesible. Por tanto, para que los estudios con PET sean una estrategia "costo-benefíc当地" se debe justificar su indicación de manera precisa y nunca ser considerado, en la clínica, como un método de primera elección. El 90% de los casos en los que se requiera de la evaluación de la perfusión miocárdica y/o viabilidad deberán ser realizados con técnicas SPECT. En el 10% restante se justifica el uso de técnicas más sofisticadas como el PET. Con el desarrollo de los sistemas híbridos (18-FDG-SPECT) se abaten los costos sin disminuir la efectividad del método por lo que esta tecnología, de futura aplicación en México, será de gran beneficio para la cardiología.

Referencias

1. TEWSON TJ, KROHN KA: *PET radiopharmaceuticals: state-of-the-art and future prospects.* Sem Nucl Med 1998; 38: 221-234.
2. BUDINGER TF: *PET instrumentation: What are the limits?* Sem Nucl Med 1998; 38: 247-267,
3. GALT JR, CULLOM J, GARCÍA E: *Attenuation and scatter compensation in myocardial perfusion SPECT.* Sem Nucl Med 1998; 38: 204-220.
4. SRINIVASAN G, KITSIOU AN, BACHARACH SL, BARLETT ML, MILLER-DAVIS C, DILSIZIAN V: *18(F)fluorodeoxyglucose single photon emission computed tomography: can it replace PET and thallium SPECT for the assessment of myocardial viability?* Circulation 1998; 97: 843-50.
5. BERGMANN SR: *Cardiac positron emission tomography.* Sem Nucl Med 1998; 38: 320-340.
6. ARRIGHI JA: *F-18 fluorodeoxyglucose imaging in myocardial ischemia: beyond myocardial viability.* J Nucl Cardiol 2001; 8: 417-20.
7. SIEBELINK HM: *No difference in cardiac event-free survival between PET-guided and SPECT-guided patient management.* J Am Coll Cardiol 2001; 37: 81-88.
8. ROHATGI R, EPSTEIN S, HENRIQUEZ J, ABABNEH A, HICKIE KT, PINSKY D, ET AL: *Utility of Positron Emission Tomography in predicting cardiac events and survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction.* Am J Cardiol 2001; 87: 1096-1099.
9. SCHELBERT HR: *Cardiac PET: microcirculation and substrate transport in normal and disease human myocardium.* Annals of Nuclear Medicine 1996; 8: 91-100.
10. ARRIGHI JA, BURG M, COHEN IS, KAO AH, PFAU S, CAULIN-GLASER T, ET AL: *Myocardial blood-flow response during mental stress in patients with coronary artery disease.* Lancet 2000; 356: 310-311.
11. AUERBACH MA, SCHÖDER H, HOH C, GAMBHIR SS, YAGHOUBI S, SAYRE JW, ET AL: *Prevalence of myocardial viability as detected by positron emission tomography in patients with ischemic cardiomyopathy.* Circulation 1999; 99: 2921-2926.

12. SKLENAR J, CAMARANO G, GOODMAN C, ISMAIL S, JAYAWEERA AR, KAUL S: *Contractile versus microvascular reserve for the determination of the extent of myocardial salvage after reperfusion. The effect of residual coronary stenosis.* Circulation 1996; 94: 14430-1440.
13. GERBER BL, VANOVERSCHELDE JLJ, BOL A, MICHEL C, LABAR D, WIENS W, ET AL: *Myocardial blood flow, glucose uptake, and recruitment of inotropic reserve in chronic left ventricular ischemic dysfunction. Implications for the pathophysiology of chronic myocardial hibernation.* Circulation 1996; 94: 651-659.
14. PANZA JA, DILSIZIAN V, CURIEL RV, UNGER EF, LAURIENZO JM, KITSIOU AN: *Myocardial blood flow at rest and contractile reserve in patients with chronic artery disease and left ventricular dysfunction.* J Nucl Cardiol 1999; 6: 487-94.
15. RAGOSTA M, POWERS ER, SAMADY H, GIMBLE L, SAREMBOCK IJ, BELLER G: *Relationship between extent of residual myocardial viability and coronary flow reserve in patients with recent myocardial infarction.* Am Heart J 2001; 141: 456-62.
16. BAUMGARTNER H, PORENTA G, LAU YK, WUTTE M, KLAAR U, MEHRABI M, ET AL: *Assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography, positron emission tomography and thallium-201 SPECT. Correlation with histopathology in explanted hearts.* J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1701-8.
17. DILSIZIAN V: *Fluorine 18-fluorodeoxyglucose SPECT and coincidence imaging for myocardial viability: clinical and technologic issues.* J Nucl Cardiol 2001; 8: 75-88.
18. KERROU K, TOUSSAINT JF, FROISSART M, TALBOT JN: *Myocardial viability assessment with FGD imaging: comparison of PET, SPECT, and gamma-camera coincidence detection.* J Nucl Med 2000; 41: 2099-2100.
19. SANDLER M, PATTON JA: *Fluorine 18-labeled fluorodeoxyglucose myocardial single photon emission computed tomography: an alternative for determining myocardial viability.* J Nucl Cardiol 1996; 3: 342-9.