

INVESTIGACIÓN BÁSICA

El patrón discordante, representación visual de viabilidad miocárdica con PET

Alexánderson E,^{*,**} Ricalde A,^{**} Zerón J,^{**} Talayero JA,^{**} Cruz P,^{**} Adame G,^{**} Mendoza G,^{**} Meave A^{***}

Resumen

El estudio no invasivo de la perfusión y el metabolismo cardíaco mediante la tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica considerada como el estándar de oro para la detección de la viabilidad miocárdica. El radionúclido empleado para esta tarea es el 18 FDG (flúor-18-desoxiglucosa), el cual permite valorar la utilización de glucosa por el miocardio. La comparación del estudio de viabilidad con el de perfusión, para el cual se utilizan otros radiotrazadores como el ¹³N-amonio, permite establecer tres diferentes patrones para la evaluación de la viabilidad miocárdica: concordante transmural, concordante no transmural y el discordante. Este último está asociado al miocardio hibernante y demuestra la existencia de viabilidad miocárdica. La importancia de su detección es elemental para el estudio del paciente isquémico, pues permite establecer el diagnóstico preciso, el pronóstico y la decisión terapéutica más adecuada. Además, logra predecir tanto la recuperación de la función regional como la fracción de expulsión posterior a la revascularización en caso de haber sido determinada como necesaria. Todas estas consideraciones en torno a la viabilidad son determinantes para reducir el número de eventos adversos y mejorar el pronóstico del paciente.

Palabras clave: Viabilidad miocárdica, tomografía por emisión de positrones (PET), patrón discordante.

Key words: Myocardial viability, positron emission tomography (PET), discordant pattern.

Summary

DISCORDANT PATTERN, VISUAL IDENTIFICATION OF MYOCARDIAL VIABILITY WITH PET

PET (positron emission tomography) as a non-invasive imaging method for studying cardiac perfusion and metabolism has turned into the gold standard for detecting myocardial viability. The utilization of 18 FDG as a tracer for its identification permits to spot the use of exogenous glucose by the myocardium segments. By studying and comparing viability and perfusion results, for which the latter uses tracers such as ¹³N-ammonia, three different patterns for myocardial viability evaluation arise: transmural concordant pattern, non-transmural concordant pattern, and the discordant pattern; the last one exemplifies the hibernating myocardium and proves the presence of myocardial viability. The importance of its detection is fundamental for the study of an ischemic patient, since it permits the establishment of an exact diagnosis, prognosis, and the best treatment option. It also allows foreseeing functional recovery of the affected region as well as the ejection fraction rate after revascularization treatment if this is determined as necessary. All these elements regarding viability are determinant in order to reduce adverse events and help improving patients' prognosis.

(Arch Cardiol Mex 2006; 76: 347-354)

* Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

** Unidad PET-Ciclotrón, Facultad de Medicina UNAM.

*** Departamento de Resonancia Magnética del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Correspondencia: Dr. Erick Alexánderson Rosas. Departamento de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano Núm. 1, col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México D.F.). Correo electrónico: alexanderick@yahoo.com

Recibido: 13 de julio de 2006

Aceptado: 18 de septiembre de 2006

Viabilidad miocárdica

En la década de los 80's se observó que los pacientes que presentaban disfunción ventricular secundaria a infarto, si se sometían a un proceso de revascularización, tiempo después, la función ventricular mejoraba. A este fenómeno se le dio el nombre de viabilidad miocárdica.^{1,2} Éste se definió clínicamente como un miocardio capaz de recuperar la función contráctil o de impedir la remodelación una vez que se restauraba el flujo sanguíneo en eventos isquémicos.³ Estudios histopatológicos posteriores demostraron la presencia de miocitos íntegros en medio de una zona de fibrosis postinfarto. La célula miocárdica después de sufrir la agresión causada por la isquemia pierde su función contráctil en reposo, pero mantiene su viabilidad; esto lo logra mediante una modificación en su metabolismo, cambiando el sustrato utilizado para la producción de ATP. Dicha respuesta puede producir dos estados, el miocardio hibernante y el miocardio aturdido.

El miocardio aturdido es aquél en el que se observa una disfunción contráctil posterior a un evento isquémico con un flujo sanguíneo restituido.⁴ Este miocardio recupera su función en un lapso de días a semanas después de la agresión. El miocardio hibernante se produce como consecuencia de una discordancia entre el flujo y la función, donde la función contráctil se encuentra alterada en respuesta a una disminución en el flujo.^{3,5}

Patrones MATCH y MISMATCH

Los estudios de perfusión miocárdica con SPECT o con ¹³N-amonio mediante PET en correlación con el estudio con 18-FDG PET permiten establecer 3 diferentes patrones para la evaluación de la viabilidad miocárdica.

1. *Patrón concordante transmural*: Cuando la captación tanto en el estudio de perfusión (SPECT o ¹³N-amonio mediante PET) como en el de viabilidad (18-FDG PET) están ausentes o reducidas de forma importante en el mismo segmento miocárdico estudiado se le denomina patrón “concordante o match transmural”, lo que implica la existencia de un infarto transmural sin viabilidad miocárdica detectable.
2. *Patrón concordante no transmural*: Si existe una reducción ligera o moderada de la captación en el estudio de perfusión y de viabili-

dad se le denomina “patrón concordante o match no transmural”, lo que sugiere la presencia de una combinación de tejido viable y no viable en una región miocárdica dada y por lo tanto necrosis miocárdica no transmural.¹¹

3. *Patrón “discordante”*: Cuando la captación miocárdica en el estudio de perfusión (SPECT o ¹³N-amonio mediante PET) está reducida de forma importante o ausente y existe una captación de FDG incrementada de forma desproporcionada en el mismo segmento miocárdico se le denomina patrón “discordante o mismatch”. Este patrón representa el miocardio hibernante y por lo tanto viabilidad miocárdica (Figs. 1 y 2).

Bases físicas de la tomografía por emisión de positrones (PET)

Con esta técnica es posible estudiar no sólo la perfusión miocárdica sino también permite el estudio del metabolismo cardíaco, el índice de reacciones bioquímicas en el tejido miocárdico y algunos mecanismos farmacológicos con una alta sensibilidad y especificidad.^{6,7} Actualmente el PET es considerado el estándar de oro para la detección de viabilidad miocárdica de forma no invasiva.^{6,8}

Para su funcionamiento el PET utiliza radioisótopos emisores de positrones (electrones cargados positivamente) que permiten marcar compuestos biológicos y de esta forma estudiar el metabolismo a nivel celular. La inestabilidad de los radioisótopos por el exceso de protones en su núcleo conlleva a la emisión de positrones. Éstos son emitidos con un rango continuo de energías hasta un valor máximo característico de cada isótopo; posteriormente cada positrón choca con un electrón generando una reacción denominada “reacción de aniquilación de positrones” cuando su energía es cercana a cero, lo que da como resultado un par de fotones que viajan con una energía de 511 KeV en direcciones totalmente opuestas.⁷ La cámara PET gracias a sus diversos detectores, capta los dos fotones de manera simultánea. Con la información obtenida se realiza el análisis y reconstrucción de imágenes.

Para el estudio de la viabilidad miocárdica, el radionúclido empleado es 18F (flúor) a partir del cual se produce 18 F 2-deoxy-2 fluoro D glucosa (18 FDG) que tiene una vida media de 109.8 minutos.⁷ El 18 FDG al igual que la glucosa libre

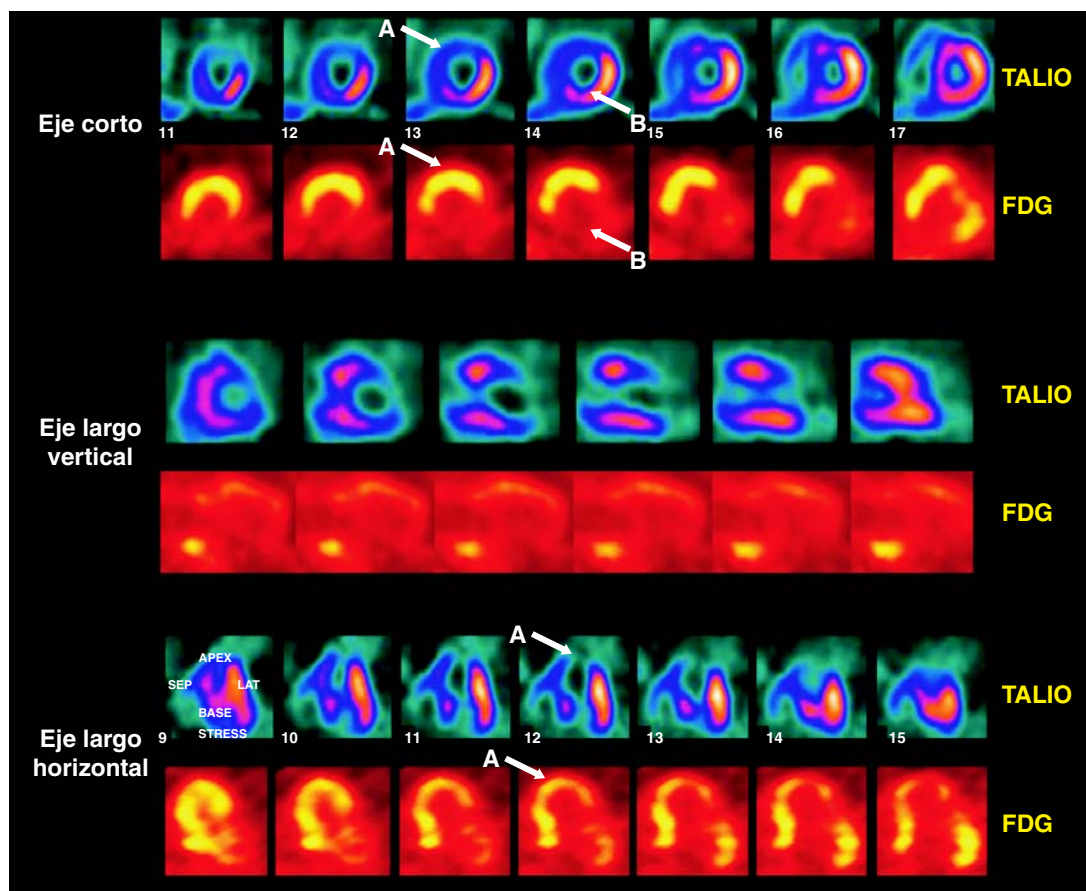


Fig. 1. Estudio de Talio-201 y FDG-PET para búsqueda de tejido viable. En las imágenes con talio se observa una zona extensa de necrosis anteroseptal y apical (territorio de la arteria descendente anterior), en la que se demuestra importante cantidad de tejido viable en el estudio PET (flecha A). Nótese que la zona bien perfundida en el estudio con talio (región lateral e inferior) no muestra captación de FDG dado que esta zona utiliza a los ácidos grasos y no a la glucosa como fuente de energía (flecha B).

entra al miocito mediante el sistema de transportadores sarcolémicos GLUT 1 y GLUT 4 y es fosforilada a 18 FDG-6 fosfato por una hexokinasa en una reacción unidireccional. Debido a que en el miocardio no existe la fosfatasa encargada de su conversión, la captación miocárdica de 18 FDG permite valorar la utilización exógena de glucosa por el miocardio de forma segmentaria lo que refleja la distribución relativa de ésta, y por lo tanto se relaciona con la presencia de metabolismo cardíaco y por lo tanto de viabilidad.^{6,9,10}

El miocardio hibernante se caracteriza por un incremento en el almacenamiento de glucógeno y una sobreexpresión de los transportadores de glucosa, por lo que el incremento de la captación de 18 FDG en regiones disfuncionales del miocardio, representa la presencia de viabilidad

miocárdica.¹¹ El estudio de viabilidad con 18 FDG-PET se realiza en condiciones “post-prandiales” aunado a un “CLAMP” euglicémico-hiperinsulinémico, a la administración oral de un derivado del ácido nicotínico (Acipimox), o bien a la administración oral de glucosa, lo que genera una menor heterogeneidad de la captación miocárdica de 18 FDG y mejora la calidad de imagen.¹¹⁻¹³

La evaluación de la distribución de FDG en el miocardio se puede realizar tanto con cámaras PET como con cámaras de coincidencia.^{14,15} Para la comparación del estudio de perfusión con el de viabilidad se utilizan radionúclidos como el TC-99m sestamibi, tetrofosmin, Talio-201 o amonio (perfusión) y por otro lado FDG (viabilidad).¹⁶⁻²² Existe buena correlación entre los resultados obtenidos en los estudios de viabili-

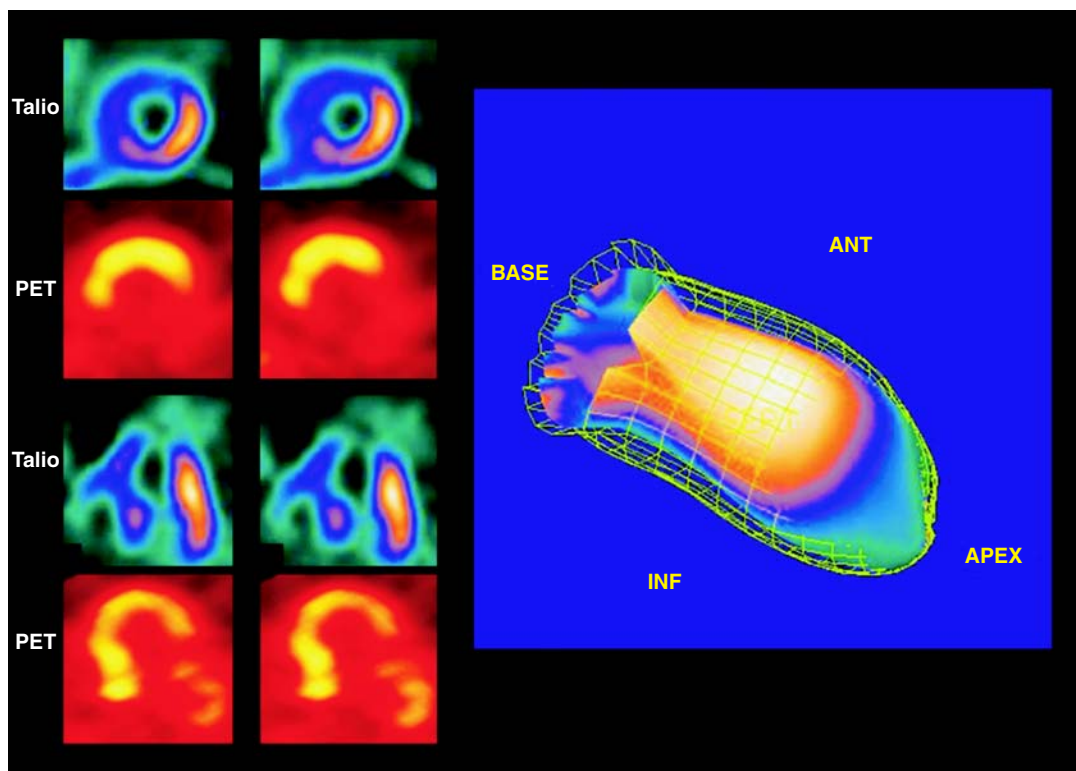


Fig. 2. Estudio de viabilidad miocárdica en el que la gran zona de necrosis anteroseptal y apical se acompaña de alteraciones importantes de la movilidad demostradas en el GATED SPECT. Dado que el estudio PET muestra importante cantidad de tejido viable, se espera que las alteraciones de la movilidad mostradas mejoren, con un procedimiento de reperusión.

dad miocárdica realizados con FDG mediante PET y con FDG mediante SPECT.^{19,23-26}

Fundamentos fisiológicos del patrón discordante

Para la comprensión adecuada de la génesis del patrón discordante es importante conocer algunos fundamentos del metabolismo cardíaco en condiciones normales y en presencia de isquemia. En condiciones normales los ácidos grasos libres son el sustrato principal del metabolismo cardíaco. En períodos de ayuno, hasta el 80% del aporte energético proviene de la β -oxidación de ácidos grasos, siendo el resto, producto del metabolismo de la glucosa y el lactato. En el período postprandial, la utilización de glucosa como sustrato energético aumenta por dos factores: la acción de la insulina sobre el miocito y los efectos que tiene el metabolismo de los ácidos grasos sobre el metabolismo de la glucosa. La insulina aumenta la expresión de transportadores GLUT 4 en la membrana plasmática, y la actividad de la hexocinasa en ratones.²⁷ Además, inhibe la lipólisis en tejido adiposo disminu-

yendo así los ácidos grasos libres que pueden ser utilizados como sustrato.²⁸

Los ácidos grasos poseen un papel inhibitorio en el metabolismo de la glucosa. Esta inhibición ocurre a diferentes niveles y está mediada por la concentración intracelular de ácidos grasos o sus derivados. El aumento intracelular del ácido graso activado acil-CoA activa a la proteína cinasa C, la cual a su vez fosforila al receptor de insulina y a algunos de sus sustratos como la proteína cinasa B, provocando así su inactivación.²⁹ El aumento de la β -oxidación produce un aumento de la relación acetil-CoA/CoA mitocondrial, ocasionando la inhibición del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa (PDH) que cataliza el paso limitante en la oxidación de los carbohidratos.²⁸

No sólo los ácidos grasos juegan un papel regulador en el metabolismo. El metabolismo de los carbohidratos posee actividad reguladora sobre el metabolismo de los ácidos grasos. La glucosa inhibe la β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga a través del malonil-CoA que actúa inhibiendo a la enzima carnitina palmitoil transferasa 1, que forma el paso limitante para la

transferencia de los grupos acilo al interior de la mitocondria.³⁰⁻³¹

Situaciones especiales como el ejercicio intenso, la diabetes mellitus o la isquemia alteran el metabolismo cardíaco. Durante el ejercicio intenso el principal sustrato utilizado para la producción de ATP es el lactato.³² Durante la isquemia o la diabetes mellitus los cambios son más complejos, y se caracterizan por la utilización de glucosa como sustrato principal del metabolismo. Este aumento está producido por una mayor traslocación de transportadores GLUT 4 y GLUT 1 a la membrana del miocito.³³⁻³⁴ Este cambio juega un papel protector, ya que a pesar de una disminución del flujo sanguíneo y la concentración de glucosa en el espacio intersticial, la célula es capaz de concentrar altas cantidades de glucosa en su citoplasma, manteniendo así energía suficiente para su metabolismo basal. El fundamento bioquímico que explica el cambio de sustratos durante la isquemia es simple; menos moles de oxígeno son necesarios para la oxidación de glucosa que para la de los ácidos grasos. Si la isquemia continúa y el aporte de oxígeno no es suficiente para llevar a cabo la oxidación de la glucosa, ésta se metaboliza por la vía de la glucólisis anaerobia como último recurso para producir ATP, teniendo como principal efecto adverso la formación de ácido láctico y protones que alteran el pH intracelular.³⁵ Es por ello que en presencia de viabilidad miocárdica tras un infarto, la perfusión está tan reducida que no se observa en los estudios de perfusión miocárdica. Sin embargo, las células mantienen su viabilidad y su metabolismo está basado en glucosa como sustrato metabólico, el cual puede ser detectado utilizando FDG con la técnica PET, que a su vez genera un patrón discordante entre el estudio de perfusión y el de viabilidad.

Ventajas de la detección de viabilidad

La detección de viabilidad con FDG-PET permite predecir tanto la recuperación de la función regional como la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) posterior a la revascularización con un valor predictivo positivo (VPP) del 71% y un valor predictivo negativo (VPN) del 86%.³⁶⁻³⁷ Es importante demostrar la presencia de viabilidad en los pacientes con infarto del miocardio y disfunción ventricular previo a la revascularización, ya que no sólo se ha visto mejoría en la FEVI en los pacientes con patrón discordante (viabili-

dad), sino que se ha observado que en los pacientes que no tienen dicho patrón la FEVI después de la revascularización permanece igual o incluso disminuye.³⁸⁻⁴¹ A su vez, la mayoría de los pacientes con disfunción ventricular desarrollan sintomatología de insuficiencia cardíaca. En torno a esto se ha demostrado que la detección de viabilidad se correlaciona con mejoría en la sintomatología posterior a la revascularización en aquellos pacientes que tienen un patrón discordante en estudio por PET o SPECT con FDG.^{42,43-45}

La evaluación de viabilidad permite tomar decisiones terapéuticas ya que los pacientes en los cuales se detecta viabilidad y son llevados a revascularización tienen menos eventos adversos que aquellos que son manejados únicamente con terapia médica (13% y 48% respectivamente) y presentan una supervivencia mayor [(75% y 30% respectivamente ($p = 0.007$)). En cambio, en los pacientes que no se detecta viabilidad y son llevados a revascularización, tienen un promedio de eventos adversos similar al de aquellos que reciben únicamente terapia médica (13% y 15% respectivamente).^{42,43,46-48}

La detección de viabilidad es de gran importancia en pacientes en espera de un trasplante cardíaco por cardiopatía isquémica y disfunción ventricular, ya que se demostró que los pacientes en los cuales existe viabilidad miocárdica y se llevan a revascularización tienen una mortalidad menor (16.7%) que los pacientes transplantados y que aquellos que reciben solamente terapia médica (18.2% y 44.9% respectivamente). La supervivencia a 5 años de los pacientes llevados a revascularización es de 71.4% y la de los pacientes transplantados es de 80.1%, mientras que en los que solamente reciben terapia médica, es de 42.2%. Estas consideraciones disminuyen el número de pacientes candidatos a trasplante y reducen costos de forma significativa.⁴⁹ Muchos pacientes en lista de trasplante se beneficiarían con un procedimiento de revascularización si se demuestra la presencia de viabilidad.

Conclusiones

1. La viabilidad miocárdica debe ser investigada en pacientes con antecedente de infarto del miocardio y disfunción ventricular izquierda, en los que no se ha demostrado isquemia residual.
2. Dentro del área de cardiología nuclear, el estudio más sensible para detección de miocar-

dio viable es el de 18 FDG-PET. El Talio 201 SPECT puede subestimar la presencia de tejido viable hasta en un 40% de los casos.

3. Para la correcta interpretación de un estudio con FDG-PET siempre deberá tenerse un estudio de perfusión (201 Talio, 99mTC sestamibi o tetrofosmin SPECT, o ^{13}N amonio PET) con el que se comparará. La falta de un estudio de perfusión para el análisis de las imágenes

del metabolismo del PET, puede llevar a errores graves en la correcta interpretación del estudio.

Agradecimiento:

Agradecemos a los técnicos T.M.N Luis Osorio Cardiel y T.M.N. Isabel Porras Orta por su valiosa colaboración en la adquisición de las imágenes.

Referencias

1. RAHIMTOOLA SH: *The hibernating myocardium*. Am Heart J 1989; 117: 211-21.
2. WIJNS W, VATNER S, CAMICI P: *Hibernating Myocardium*. N Engl J Med 1998; 339(3): 173-81.
3. JIMENEZ BORREGUERO LJ, RUIZ-SALMERON R: *Assessment of Myocardial Viability in Patients Before Revascularization*. Rev Esp Cardiol 2003; 56(7): 721-33.
4. REDWOOD SR, FERRARI R, MARBER MS: *Myocardial hibernation and stunning: From physiological principles to clinical practice*. Heart 1998; 80: 218-22.
5. VANOVERSCHELDE LJ, WIJNS W, DEPRE C, ESSAMRI B, HEYNDRIKX G, BORGES M, ET AL: *Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans: new insights from the study of noninfarcted collateral dependent myocardium*. Circulation 1993; 87: 1513-23.
6. ALEXÁNDERSON E, KERIK N, UNZEK S, FERMON S: *Principios y aplicaciones de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la cardiología. PET en México: una realidad*. Arch Cardiol Mex 2002; 72: 157-64.
7. DUTKA DP, CAMICI PG: *The contribution of positron emission tomography to the study of ischemic heart failure*. Prog Cardiovasc Dis 2001; 43(5): 399-418.
8. SCHELBERT HR: *Metabolic imaging to assess myocardial viability*. J Nucl Med 1994; 35: 8S.
9. FITZGERALD J, PARKER A, DANIAS P: *F-18 fluoro deoxyglucose SPECT for assessment of myocardial viability*. J Nucl Cardiol 2000; 7(4): 382-7.
10. STILLMAN AE, WILKE N, JEROSCH-HEROLD M: *Myocardial Viability*. Radiol. Clin North Am 1999; 37(2): 361-78.
11. BAX JJ, VEENING MA, VISSER FC, VAN LINGEN A, HEINE RJ, COMEL JH, VISSER CA: *Optimal metabolic conditions during fluorine-18 fluorodeoxyglucose imaging; a comparative study using different protocols*. Eur J Nucl Med. 1997; 24(1): 35-41.
12. KNUUTI MJ, NUUTILA P, RUOTSALAINEN U, SARASTE M, HARKONEN R, AHONEN A, ET AL: *Euglycemic Hyperinsulinemic Clamp and Oral Glucose Load in Stimulating Myocardial Glucose Utilization During Positron Emission Tomography*. J Nucl Med, 1992; 33(7): 1255-1262.
13. KNUUTI MJ, YKI-JARVINEN H, VOIPPIO-PULKKI LM, MAKI M, RUOTSALAINEN U, HARKONEN R, TERAS M, ET AL: *Enhancement of Myocardial [Fluorine-18]Fluorodeoxyglucose Uptake By a Nicotinic Acid Derivative*. J Nucl Med 1994; 35(6): 989-998.
14. VAN LINGEN A, HUIJGENS PC, VISSER FC, OSSENKOPPELE GJ, HOEKSTRA OS, MARTENS HJ, ET AL: *Performance characteristics of a 511-keV collimator for imaging positron emitters with a standard gamma-camera*. Eur J Nucl Med 1992; 19(5): 315-21.
15. SANDLER MP, BAX JJ, PATTON JA, VISSER FC, MARTIN WH, WIJNS W, ET AL: *Fluorine-18-fluorodeoxyglucose cardiac imaging using a modified scintillation camera*. J Nucl Med, 1998; 39(12): 2035-43.
16. BAX JJ, VISSER FC, VAN LINGEN A, HUITINK JM, KAMP O, VAN LEEUWEN GR, ET AL: *Feasibility of Assessing Regional Myocardial Uptake of F-18-Fluorodeoxyglucose Using Single Photon Emission Computed Tomography*. Eur Heart J 1993; 14(12): 1675-1682.
17. BAX JJ, VISSER FC, VAN LINGEN A, GROENEVELD AB, HUITINK JM, TEULE GJ, ET AL: *Relation Between Myocardial Uptake of Thallium-201 Chloride and Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Imaged With Single-Photon Emission Tomography in Normal Individuals*. Eur J Nucl Med 1995; 22(1): 56-60.
18. SANDLER MP, VIDELEFSKY S, DELBEKE D, PATTON JA, MEYEROWITZ C, MARTIN WH, 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(4): 870-8.
19. MARTIN WH, DELBEKE D, PATTON JA, HENDRIX B, WEINFELD Z, OHANA I, ET AL: *FDG-SPECT: correlation with FDG-PET*. J Nucl Med 1995; 36(6): 988-95.
20. STOLL HP, HELLWIG N, ALEXANDER C, OZBEK C, SCHIEFFER H, OBERHAUSEN E: *Myocardial metabolic imaging by means of fluorine-18 deoxyglucose/technetium-99m sestamibi dual-isotope single-photon emission tomography*. Eur J Nucl Med. 1994; 21(10): 1085-93.

21. BAX JJ, VALKEMA R, VISSER FC, VAN LINGEN A, CORNEL JH, POLDERMANS D, ET AL: *FDG SPECT in the assessment of myocardial viability. Comparison with dobutamine echo*. Eur Heart J 1997; 18(Suppl D): D124-9.
22. DELBEKE D, VIDELEFSKY S, PATTON JA, CAMPBELL MG, MARTIN WH, OHANA I, 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(11): 2110-9.
23. BURT RW, PERKINS OW, OPPENHEIM BE, SCHAUECKER DS, STEIN L, WELLMAN HN, ET AL: *Direct comparison of fluorine-18-FDG SPECT, fluorine-18-FDG PET and rest thallium-201 SPECT for detection of myocardial viability*. J Nucl Med 1995; 36(2): 176-9.
24. BAX JJ, CORNEL JH, VISSER FC, FIORETTI PM, VAN LINGEN A, REIJS AE, ET AL: *Prediction of recovery of myocardial dysfunction after revascularization. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose/thallium-201 SPECT, thallium-201 stress-reinjection SPECT and dobutamine echocardiography*. J Am Coll Cardiol 1996; 28(3): 558-64.
25. SRINIVASAN G, KITSIOU AN, BACHARACH SL, BARTLETT ML, MILLER-DAVIS C, DILSIZIAN V: *[F-18] fluorodeoxyglucose single photon emission computed tomography: Can it replace PET and thallium SPECT for the assessment of myocardial tomography?* Circulation 1998; 97(9): 843-850.
26. CHEN EQ, MACINTYRE WJ, GO RT, BRUNKEN RC, SAHA GB, WONG CY, ET AL: *Myocardial viability studies using fluorine-18-FDG SPECT: a comparison with fluorine-18-FDG PET*. J Nucl Med 1997; 38(4): 582-6.
27. USSELL RR, MRUS JM, MOMMESSIN JI, TAEGTMEYER H: *Compartmentation of hexokinase in rat heart*. J Clin Invest 1992; 90: 1972-1977.
28. TAEGTMEYER H, MCNULTY P, YOUNG M: *Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes*. Circulation 2002; 105: 1727-1733.
29. RUDERMAN NB, SAHA AK, VAVVAS D, WITTERS LA: *Malonyl-CoA, fuel sensing, and insulin resistance*. Am J Physiol 1999; 276: E1-E18.
30. SAHA AK, VAVVAS D, KUROWSKI TG, APAZIDIS A, WITTERS LA, SHAFRIR E ET AL: *Malonyl-CoA regulation in skeletal muscle: its link to cell citrate and the glucose-fatty acid cycle*. Am J Physiol 1997; 272: E641-E648.
31. CALVANI M, REDA E, ARRIGONI-MARTELLI E: *Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions*. Basic Res Cardiol 2000; 95: 75-83.
32. ALEXANDERSON E, GOMEZ-MARTIN D, BENITO I, RUIZ-RAMIREZ L, RICALDE A, MEAVE A: *Tomografía por emisión de positrones (PET): Una herramienta útil para el estudio del metabolismo cardíaco*. Arch Cardiol Mex 2004; 74: 220-228.
33. BROSIUS FC, LIU Y, NGUYEN N, SUN D, BARTLETT J, SCHWAIGER M: *Persistent myocardial ischemia increases GLUT 1 glucose transporter expression in both ischemic and non-ischemic heart regions*. J Mol Cell Cardiol 1997; 29(6): 1675-85.
34. YOUNG LH, RENFU Y, RUSSELL R, HU X, CAPLAN M, REN J, SHULMAN GI, SINUSAS AJ: *Low-flow ischemia leads to translocation of canine heart GLUT 4 and GLUT 1 glucose transporters to the sarcolemma in vivo*. Circulation 1997; 95: 415-422.
35. LOPASCHUK G, STANLEY W: *Glucose metabolism in the Ischemic Heart*. Circulation 1997; 95: 313-315.
36. BAX JJ, POLDERMANS D, ELHENDY A, BOERSMA E, RAHIMTOOLA SH: *Sensitivity, specificity and predictive accuracies of various non-invasive techniques for hibernating myocardium*. Curr Probl Cardiol 2001; 26(2): 141-6.
37. BAX JJ, VISSER FC, ELHENDY A, POLDERMANS D, CORNEL JH, VAN LINGEN A, ET AL: *Prediction of improvement of regional left ventricular function after revascularization using different perfusion-metabolism criteria*. J Nucl Med 1999; 40(11): 1866-73.
38. LUCIGNANI G, PAOLINI G, LANDONI C, ZUCCARI M, PAGANELLI G, GALLI L, ET AL: *Presurgical identification of hibernating myocardium by combined use of technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutylisocyanide single photon emission tomography and fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease*. Eur J Nucl Med 1992; 19(10): 874-81.
39. TILLISCH J, BRUNKEN R, MARSHALL R, SCHWAIGER M, MANDELKERN M, PHELPS M, ET AL: *Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography*. N Engl J Med 1986; 314(14): 884-8.
40. DEPRE C, VANOVERSCHELDE JL, MELIN JA, BORGERS M, BOL A, AUSMA J, ET AL: *Structural and metabolic correlates of the reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction in humans*. Am J Physiol 1995; 268(3 Pt 2): H1265-75.
41. DI CARLI MF, DAVIDSON M, LITTLE R, KHANNA S, MODY FV, BRUNKEN RC, 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(8): 527-33.
42. PAOLINI G, LUCIGNANI G, ZUCCARI M, LANDONI C, VANOLI G, DI CREDICO G, ET AL: *Identification and revascularization of hibernating myocardium in angina-free patients with left ventricular dysfunction*. Eur J Cardiothorac Surg 1994; 8(3): 139-44.
43. EITZMAN D, AL-AOUAR Z, KANTER HL, VOM DAHL J, KIRSH M, DEEB GM, ET AL: *Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography*. J Am Coll Cardiol 1992; 20(3): 559-65.

44. DI CARLI M, CZERNIN J, HOH CK, GERBAUDO VH, BRUNKEN RC, HUANG SC, ET AL: *Relation Among Stenosis Severity, Myocardial Blood Flow, and Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease*. Circulation 1995; 91(7): 1944-1951.
45. BAX JJ, VISSER FC, POLDERMANS D, ELHENDY A, CORNEL JH, BOERSMA E, ET AL: *Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms*. J Nucl Med 2001; 42(1): 79-86.
46. 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(4): 984-97.
47. LEE KS, MARWICK TH, COOK SA, GO RT, FIX JS, JAMES KB, 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(6): 2687-94.
48. DI CARLI MF: *Predicting improved function after myocardial revascularization*. Curr Opin Cardiol 1998; 13(6): 415-24.
49. DUONG T, HENDI P, FONAROW G, ASGARZADIE F, STEVENSON L, DI CARLI M, ET AL: *Role of positron emission tomographic assesment of myocardial viability in the management of patients who are referred for cardiac transplantation*. Circulation 1995; 92(8): 1-123.

