

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. ESTUDIO DE LA VIABILIDAD MIOCÁRDICA

Autores

López Gandul S*, Pérez Moure G*, Simó Perdigó M, García Garzón JR, Setoain Peregó X, Pons Beristain C, Castell Conesa J, Lomeña Caballero F (slopezgandul@cetir.es)

*DUE CETIR CENTRE MÈDIC - UNITAT PET. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

Resumen

Las técnicas de medicina nuclear han sido de particular importancia en el diagnóstico cardiológico, empleando un extenso abanico de estudios que incluyen la valoración de la función ventricular, el estudio de la perfusión miocárdica, la cuantificación de cortocircuitos, la identificación del infarto de miocardio y en la actualidad, la medida del metabolismo miocárdico.

La cardiopatía isquémica es la enfermedad más frecuente y con más morbi-mortalidad en el mundo occidental. La consecuencia inmediata de la enfermedad arterial coronaria es la anormal perfusión miocárdica que puede provocar como manifestaciones clínicas la angina y el infarto de miocardio. Eventualmente se puede producir disfunción ventricular izquierda, lo que ensombrece el pronóstico de la enfermedad.

La tomografía por emisión de positrones (PET) ha emergido como una herramienta diagnóstica de propiedades únicas, no invasiva, en el diagnóstico de la cardiopatía isquémica. La PET es el método de elección para valorar "in vivo" el consumo miocárdico de glucosa y de ácidos grasos (1,2).

Palabras clave: PET (tomografía por emisión de positrones), viabilidad miocárdica, infarto de miocardio, Nitrógeno-13- amonio, F-18-FDG- fluorodesoxiglucosa.

Positron emission tomography (PET) in ischaemic cardiopathy. Study of myocardial viability.

Nuclear medicine techniques play an important role in studying several heart diseases to evaluate left ventricular function, myocardial perfusion, acute myocardial infarction, shunt quantification, and currently myocardial metabolism measurement.

The ischemic cardiopathy is the most frequent disease and the one with most morbidity-mortality in the western world.

The immediate consequence of the coronary arterial disease is the abnormal myocardial perfusion that can cause other clinical manifestations, such as angina and myocardial infarction. Possibly left ventricular disfunción can be produced, what makes more difficult the prognosis of the disease.

Positron emission tomography (PET) provides us with a new non invasive tool into nuclear cardiology field to measure the myocardial flow "in vivo" and it is the only technique that offers information about glucose and fatty acid myocardial consumption. PET-FDG is the gold standard for myocardial viability study.

Key words: Positron emission tomography · PET · myocardial viability · acute myocardial infarction · nitrogen-13-ammonia, F-18-FDG-fluordeoxyglucose.

(Rev Enferm Cardiol 2003; 28:29-34)

Base Metodológica

La PET requiere de la administración previa de un trazador marcado con un isótopo radioactivo emisor de positrones (masa del electrón con carga positiva), que se concentrará en un tejido determinado según sus características fisicoquímicas. Los positrones emitidos por el isótopo radioactivo colisionan con los electrones (con carga negativa) de los átomos que componen las moléculas tisulares. La colisión positrón-electrón supone la aparición de un par de fotones, con aniquilamiento de las masas del positrón y del electrón. Estos fotones de 511 KeV cada uno, tendrán una única dirección y sentido contrario y, excitarán 2 detectores opuestos del tomógrafo (fig. 1-2). Esta detección "por coincidencia" permite la reconstrucción tomográfica del órgano en el que se ha distribuido el trazador.

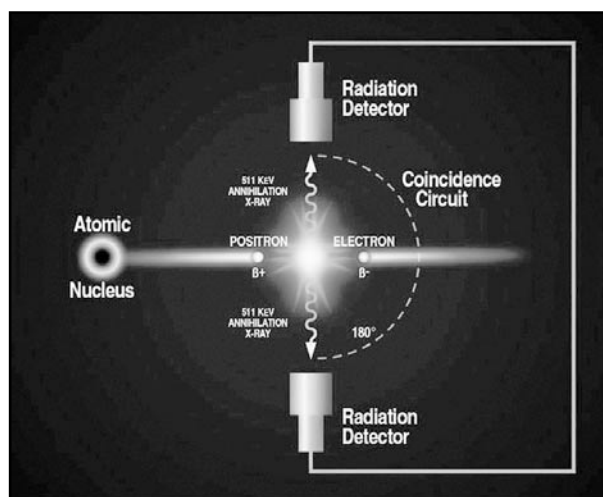


Figura 1

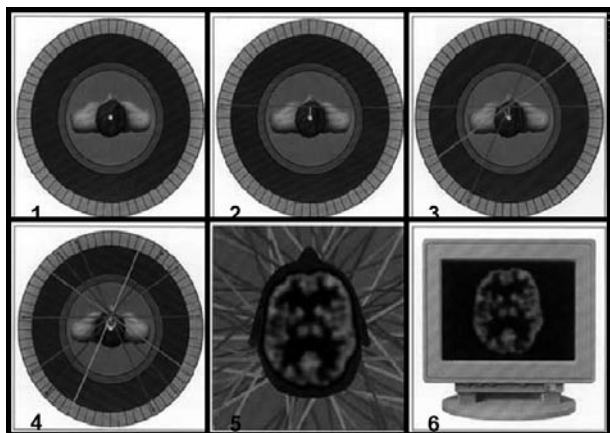


Figura 2

Ciclotrón y trazadores

El ciclotrón es un acelerador de partículas en el que se producen los elementos radioactivos emisores de positrones. Los isótopos radioactivos más empleados en la PET son ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O y ¹⁸F, ya que permiten marcar fácilmente cualquier sustancia, sustituyendo en su molécula átomos de O, C o N por ¹⁵O, ¹¹C o ¹³N, o halogenándola con ¹⁸F. De esta forma podemos utilizar trazadores para PET como ¹⁵O-oxígeno, ¹⁵O-agua, ¹¹C-timidina, ¹³N-amonio o ¹⁸F-fluordesoxiglucosa (FDG), es decir, sustancias químicas análogas a las que participan en los distintos mecanismos bioquímicos y fisiológicos celulares.

De esta manera, la PET es capaz de ofrecer, en imágenes tomográficas, la distribución regional de múltiples sucesos funcionales, no mesurables in vivo y de forma incruenta por ninguna otra técnica. Los isótopos radiactivos empleados tienen un período de semidesintegración muy corto, por lo que su uso queda restringido a centros que dispongan de ciclotrón propio y tomógrafo PET, en el caso del ¹⁵O, ¹³N y ¹¹C, mientras que los trazadores marcados con ¹⁸F pueden ser distribuidos a otros centros no distantes que dispongan sólo del tomógrafo PET.

Tomógrafos

Los tomógrafos PET se basan en la detección simultánea de los pares de fotones opuestos, que se han producido en los aniquilamientos positrón-electrón. Para ello, deben disponer de detectores opuestos. Los detectores son paquetes de cristales de centelleo, principalmente BGO (germanato de bismuto), que están conectados a varios fotomultiplicadores. La configuración de los tomógrafos PET (fig. 3) comerciales es la de multicristales en anillo, en la que los detectores se colocan cubriendo toda la circunferencia de un anillo (fig.2). Un tomógrafo PET puede disponer según el modelo comercial entre 6-32 anillos y 750-18500 cristales. El diámetro de los anillos (58-60 cm) permite introducir en el sistema detector cualquier parte del cuerpo.

La señal eléctrica producida por los fotomultiplicadores se digitaliza. El ordenador del tomógrafo acepta solamente las coincidencias que se producen en los distintos pares opuestos de detectores, para finalmente reconstruir la imagen volumétrica del órgano por retroproyección filtrada o por métodos iterativos. El volumen del órgano se representa en tomografías o secciones paralelas a cualquier plano del espacio. De esta forma se obtienen los 3 planos.

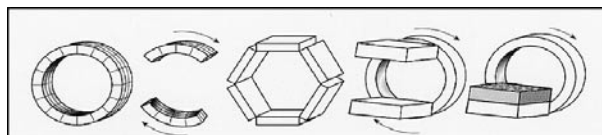


Figura 3. Diferentes configuraciones de tomógrafos PET.



Figura 4. Tomógrafo Advance Nxi (GEMS). Gentileza GE.

APLICACIONES CLÍNICAS DE LA PET-FDG	
Oncología:	Diagnóstico de tumor primitivo: Benigno vs Maligno Estudio de Extensión y Estadificación previo a Terapia Detección Tumor Residual tras Terapia. Valoración Precoz de la Eficacia de la Quimioterapia Diagnóstico Diferencial entre Recurrencia vs Fibrosis y/o Radionecrosis Detección de Recurrencia en caso de sospecha Clínica y/o Analítica Re-evaluación Extensión tras Diagnóstico de Recurrencia
Neurología:	Evaluación Prequirúrgica de las Epilepsias
Cardiología:	Valorar Viabilidad Miocárdica

Tabla nº1. Aplicaciones clínicas de la PET

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

La viabilidad miocárdica

La viabilidad miocárdica se define como la existencia de tejido miocárdico que presenta una severa alteración de la contractilidad, perfundido por arterias estenóticas, y que recupera la función si se restaura el flujo coronario. La utilidad clínica de la determinación de la viabilidad miocárdica es, en consecuencia, diferenciar las zonas de cicatriz de los segmentos miocárdicos viables que presentan alteraciones de la contractilidad, pero que conservan suficiente tejido vivo y que, por tanto, pueden beneficiarse de las técnicas revascularizadoras (3,4).

La diferenciación del miocardio isquémico del necrótico presenta notables dificultades en el diagnóstico clínico. Los criterios clínicos, electrocardiográficos, coronariográficos, etc., presentan notables limitaciones. Es en este ámbito donde las técnicas de Medicina Nuclear, encabezadas por la PET, juegan un papel importante en la identificación del miocardio viable. En la actualidad se puede afirmar que no todos los pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular deben ser catalogados de patología irreversible y definidos como candidatos a trasplante cardíaco. La PET puede rescatar a un porcentaje de ellos, con miocardio viable y que van a beneficiarse de las técnicas de revascularización miocárdica.

Metabolismo miocárdico

El miocardio requiere para realizar su función mecánica una primera fuente de energía que son los ácidos grasos. En menor medida, carbohidratos, lactatos, piruvatos y aminoácidos, que van a ser oxidados en la célula miocárdica para producir compuestos de alta concentración energética como el ATP. Este proceso metabólico requiere un importante proceso oxidativo que también es necesario para la eliminación de los productos derivados de la oxidación de estos sustratos. La contracción ventricular normal depende en consecuencia de la normal perfusión tisular. En estados de isquemia miocárdica hay una modificación del metabolismo, con mayor utilización de la glucosa a través de la glicolisis anaerobia. No obstante, la persistencia de este proceso va a conducir a la acumulación de lactato con inhibición de la vía glicolítica.

Existen dos situaciones definidas del metabolismo miocárdico conocidas como "miocardio hibernado" y "miocardio aturdido". El término de miocardio hibernado fue utilizado por primera vez por Diamond (5) para describir la disfunción contráctil producida por la disminución crónica o reiterada del flujo sanguíneo coronario, que es potencialmente reversible con la restauración de este. En esas circunstancias el metabolismo celular utiliza en mayor medida la glicolisis anaerobia que los ácidos grasos. El miocardio aturdido es la

alteración metabólica y de contractilidad que sigue a un episodio de isquemia miocárdica y que persiste a pesar de la restauración del flujo, mediante trombolisis o angioplastia. En estas condiciones, la perfusión puede ser normal pero la isquemia aguda ha provocado en estos casos alteraciones reversibles de la contractilidad. Desde el punto de vista metabólico se observa una disminución de la vía oxidativa.

Trazadores de perfusión y metabolismo

Los trazadores de perfusión miocárdica podrían dividirse en dos grandes grupos según el mecanismo por el cual nos proporcionan información. El primer grupo comprendería aquellos trazadores retenidos en el miocardio, ya sea en el compartimento intravascular o en el intracelular. El segundo grupo incluye aquellos trazadores que difunden libremente entre los compartimentos intravasculares e intracelulares.

Los trazadores más utilizados en los estudios de perfusión coronaria son aquellos retenidos en el miocardio, como el N13-amonio y el Rb-82. Gracias a las características técnicas de la PET, estos métodos permiten obtener cuantificaciones absolutas de la perfusión miocárdica basal y del flujo coronario de reserva tras intervención fisiológica medicamentosa (6,7).

El corazón se caracteriza por poseer una demanda energética muy elevada. Cada 100 gramos de tejido miocárdico necesita entre 6-8 ml/min. de oxígeno mientras que el músculo esquelético sólo requiere 0,15 ml/min. por el mismo peso de tejido. Aproximadamente el 80% del consumo miocárdico de oxígeno se relaciona con el trabajo mecánico cardíaco, mientras que el restante 20% es utilizado en el mantenimiento de la actividad celular. La extracción miocárdica de oxígeno es alta por lo que en condiciones normales el flujo coronario debe estar cercano a los requerimientos energéticos cardíacos. En consecuencia, la relación entre el flujo coronario y el consumo miocárdico de oxígeno es lineal y el incremento del flujo es el único mecanismo para incrementar la oferta de oxígeno en el tejido.

En comparación con otras técnicas nucleares que valoran primordialmente la perfusión miocárdica como resultado de dos variables indistinguibles: flujo arterial e integridad celular, la PET permite el examen por separado del metabolismo miocárdico y su relación con el flujo coronario regional. Durante un episodio de isquemia, tanto el miocardio aturdido como el hibernado presentan, como hemos comentado, un incremento de la utilización de glucosa por vía anaerobia y una disminución de la beta-oxidación de los ácidos grasos libres. En consecuencia, se puede observar que el miocardio isquémico presenta un aumento de lactato

y una disminución de la producción de anhídrido carbónico como expresión de una actividad oxidativa disminuida.

El trazador empleado para valorar el metabolismo miocárdico es la F-18-FDG, que se incorpora a la célula miocárdica a través de proteínas transportadoras cuya actividad es sensible a la insulina. Una vez en el espacio intracelular es fosforilada por la acción de la hexoquinasa, formando un sustrato no adecuado para la síntesis de glucógeno, para ser incorporado al ciclo de las pentosas. La captación de la F-18-FDG por el miocardio refleja la suma del transporte y fosforilación de la glucosa. La F-18-FDG es transportada de la sangre al miocardio en proporción a los niveles de glucosa. Tras 40-60 minutos de la inyección de F-18-FDG la concentración tisular representa la tasa de utilización o consumo regional de la glucosa.

Patrones metabólicos, isquemia, necrosis y tejido viable

El estudio de la viabilidad miocárdica mediante la PET se ha realizado siguiendo diferentes metodologías. La más utilizada es la que implica al N-13-Amonio como medidor de flujo y para la medición de la utilización miocárdica de glucosa se usa la F-18-FDG. Cuando se utiliza la PET, el área isquémica viable presenta un aumento de la captación de FDG, hecho diferencial con respecto a los estudios realizados con Talio-201 o Isonitrilos, donde el área patológica presenta una disminución en la captación (8). Algunos centros optan por realizar un SPET de perfusión miocárdica con tecnecios y un estudio de viabilidad con FDG.

Considerando el flujo regional y la captación de F-18-FDG, pueden obtenerse dos patrones (9):

1. Coincidencia Flujo – Metabolismo (“Flow-Metabolism Match”)
2. Desajuste Flujo – Metabolismo (“Flow-Metabolism Mismatch”)

Un patrón coincidente Flujo-Metabolismo puede representar tanto una situación de tejido miocárdico normal (flujo normal acompañado de captación normal de F-18-FDG), como la manifestación de tejido cicatricial (flujo disminuido acompañado de reducción en la captación de F-18-FDG).

El patrón denominado desajuste flujo-metabolismo que sugiere tejido isquémico pero viable consiste en la disminución regional del flujo sanguíneo asociado a un incremento absoluto o relativo de la captación regional de F-18-FDG. Ese patrón representa la reducción del flujo sanguíneo regional con consumo de glucosa aumentado.

La técnica PET se ha utilizado en la fase aguda del infarto de miocardio, hallándose un patrón de desajuste flujo-metabolismo con captación aumentada de F-18-FDG, posiblemente secundaria a una

mayor actividad de las vías glicolíticas anaeróbicas en las regiones hipoperfundidas (10). La PET se ha convertido en la técnica diagnóstica más precisa para localizar el tejido miocárdico viable en pacientes con alteración de la función ventricular izquierda y ha adquirido un papel decisivo relevante en la identificación de los pacientes que se beneficiarán de la revascularización coronaria. En los últimos años diversos trabajos con seguimiento clínico prolongado han confirmado que la utilización de la caracterización mediante estudios de flujo-metabolismo permite seleccionar adecuadamente el tratamiento idóneo para cada paciente (11,12).

Estudio de flujo coronario basal

Previa cateterización de una vena antecubital en ambos brazos (preferiblemente con 2 abocaths de calibre grande, nº20) se coloca al paciente en posición decúbito supino en la camilla del tomógrafo. La correcta colocación del paciente en el campo de adquisición se realizará mediante un estudio previo de transmisión, de unos 2 minutos. Finalizado el estudio de transmisión, y previa verificación de un correcto centraje del paciente, se inicia la administración del N13-amonio. La dosis del N13-amonio se calcula a razón de 0.125 mCi de amonio por Kg de peso, con una dosis máxima de 20 mCi, diluyéndose en 50cc de suero fisiológico. La administración del trazador se realiza de forma lenta, con bomba de infusión durante 2 minutos. Inmediatamente, tras el inicio de la perfusión se empieza una detección dinámica de las imágenes. La secuencia de imágenes establecida es de 1 imagen cada 10 segundos durante los dos primeros minutos; una imagen cada 30 segundos del minuto 3 al 5, seguido de 3 imágenes de 2 minutos y 4 imágenes de 5 minutos. La duración total del estudio será de 30 minutos. Posteriormente se efectúa un estudio de transmisión de 10 minutos, para la corrección por atenuación (13).

Estudio de flujo coronario tras estrés farmacológico

Finalizado el estudio del flujo coronario basal, deberá esperarse un mínimo de 30 minutos para que desaparezca la radioactividad del N13-amonio. Bajo supervisión de un cardiólogo, se inicia la administración la adenosina en bomba, a razón de 0.14 mg por Kg de peso y minuto, durante 6 minutos. La adenosina debe ser administrada sin diluir y se recomienda separar los puntos de administración intravenosa del radionúclido y realizar las determinaciones de la presión sanguínea en el brazo opuesto al de la perfusión de este vasodilatador coronario, para evitar un efecto “bolus”. Durante todo este período se realizará una correcta monitorización electrocardiográfica del paciente, con

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

tomas seriadas de frecuencia cardíaca y tensión arterial. Asimismo se registrarán todas las posibles incidencias destacables. Al inicio del tercer minuto de la administración de adenosina, se administrará la dosis de N13-amonio. La dosis y forma de administración del N13-amonio se realizará de la misma manera al descrito con anterioridad en el estudio basal.

La adenosina (ADENOSCAN®) intravenosa es un vasodilatador coronario que incrementa el flujo sanguíneo en el músculo cardíaco. El profesional DUE debe conocer que este fármaco está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a la adenosina
- Bloqueo A-V de segundo o tercer grado, síndrome del seno enfermo excepto en pacientes con marcapasos artificial funcionando
- Síndrome del QT largo
- Hipotensión grave
- Angina inestable no estabilizada satisfactoriamente con terapia médica
- Insuficiencia cardíaca descompensada
- EPOC con presencia de broncoespasmo (p.e. asma bronquial)
- Uso concomitante con Dipyridamol.

La administración de la adenosina junto a otros fármacos, alimentos o bebidas puede cambiar sus efectos. El DUE debe informarse sobre si el paciente está tomando dipyridamol, aminofilina, teofilina y otras xantinas, ya que estos fármacos deben evitarse durante las 24 horas previas al estrés farmacológico.

No deberá tomarse té, cola, café, o cacao ni comer chocolate durante, al menos, 12 horas antes de la exploración. La adenosina puede ser co-administrada con seguridad con otros medicamentos cardioactivos o vasoactivos.

Los efectos relacionados con las características farmacológicas conocidas de la adenosina son frecuentes, pero generalmente auto-limitados y de corta duración. Los más frecuentes son: rubor facial, dolor u opresión torácica y disnea. También se han registrado cefaleas, vértigo o sensación de mareo, molestias abdominales, torácicas, en el cuello y en la mandíbula. Con menor frecuencia broncoespasmo, hipotensión, bloqueo A-V, depresión del ST, arritmia (taquicardia ventricular sostenida o no sostenida), sudoración, congestión nasal, hormigueos, nerviosismo, parestesias, temblor, somnolencia, tinnitus, visión borrosa, sequedad de boca, sabor metálico, disconfort en piernas y brazos, debilidad y urgencia urinaria. Puede ser necesario interrumpir la perfusión. Las metilxantinas, tales como la aminofilina o la teofilina intravenosas, se han utilizado para poner fin a los efectos secundarios persistentes. Por este

motivo el DUE debe tenerla preparada a razón de 50-125mg según peso y administrar en inyección intravenosa lenta.

Estudio de viabilidad miocárdica

Inmediatamente finalizado el estudio de amonio con adenosina, se iniciará el protocolo de viabilidad miocárdica con F-18-fluorodesoxiglucosa (FDG). Dadas las particulares metabólicas del músculo cardíaco, y para conseguir una adecuada entrada del trazador en la célula miocárdica, se realizará el método clamp- hiperinsulinémico. Esta metodología se basa en la administración endovenosa simultánea, en bomba, de 50ui de insulina rápida, previamente diluida en 50cc de suero fisiológico y de un suero glucosado al 20% con CIK (280/Kg paciente).

La velocidad de administración inicial de la insulina, se calculará mediante la fórmula: peso del paciente (en Kg) / 2.5 ml/hora. La velocidad de la bomba de glucosa se calculará según la fórmula: peso del paciente (en Kg) multiplicado por 1.2 ml/hora. A los 3 minutos del inicio de la perfusión de insulina, se reducirá su velocidad a la mitad hasta llegar a una velocidad de Kg de peso dividido 10ml/hora. La velocidad de la bomba de glucosa se irá modificando, con la finalidad de conseguir unos niveles de glucemia de entre 85 y 95 mg/dl. Una vez obtenidos estos niveles, se administrará la dosis de FDG en bolus. La dosis administrada será de 0.125 multiplicado por el peso del paciente, con una dosis máxima de 10 mCi. Tras la administración del trazador, deberá esperarse aproximadamente unos 45 minutos, para una correcta incorporación de la FDG. Posteriormente se iniciará la adquisición de las imágenes, mediante un estudio dinámico a razón de una imagen cada 10 minutos durante media hora. Durante toda la exploración, se realizarán determinaciones seriadas de glucemia, y se procederá en consecuencia ante situaciones adversas de hipoglucemias arritmias, etc. Una vez finalizado el estudio de emisión, se realizará un estudio de trasmisión de 10 minutos.



Figura 5. Protocolo clamp hiperinsulinémico.

Interpretación de imágenes tomográficas

En oncología son clásicos los cortes ortogonales con respecto a los ejes del cuerpo (sagital, transversal y coronal). Sin embargo en cardiología este tipo de cortes ofrecen una mala representación de las paredes ventriculares por lo que se ha de reorientar el ventrículo izquierdo siguiendo los propios ejes del corazón. Para estandarizar la tomografía cardíaca se han adoptado los ejes oblicuos que dependen de la orientación del corazón (Figura 6).

3 planos: Uno paralelo al septum interventricular y que sigue el eje largo del corazón (ELV) EJE LARGO VERTICAL (izquierda). Otro que sigue de igual manera el eje largo o cardíaco y perpendicular al anterior (ELH) EJE LARGO HORIZONTAL (centro). Por último el perpendicular a los dos anteriores (EC) EJE CORTO (derecha) (14).

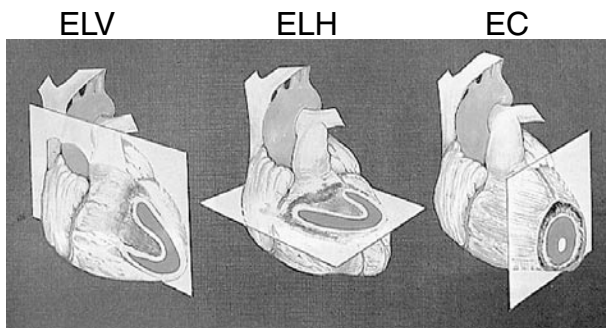


Figura 6. Esquema de los ejes oblicuos de corte en tomografía.

Imágenes PET

Paciente que sufrió un infarto de miocardio tratado con trombolisis y angioplastia primaria que fue remitido a nuestro centro PET para una valoración de la viabilidad miocárdica.

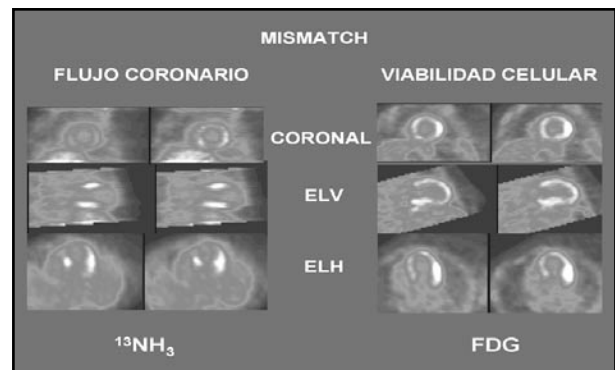


Figura 7. Los cortes tomográficos obtenidos durante el estudio PET con amonio basal (en la figura) y los obtenidos en el estrés con adenosina muestran un extenso defecto de perfusión en los territorios antero-septo-apical e infero-apical. Al efectuar el estudio con FDG se observa un metabolismo conservado en estos territorios miocárdicos lo que sugiere signos de viabilidad.

Bibliografía

1. Bergman SR. Cardiac positron emission tomography. *Semin. Nucl Med* 1998 Oct; 28 (4): 320-40.
2. Gambhir SS, Czernin J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med*, 2001 May; 42 (5 Suppl): IS-93S.
3. Dilsizian V. Myocardial Viability: Contractile reserve or cell membrane integrity? *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:443-6.
4. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: Evidence for the "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1467-1470.
5. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211-221.
6. Gropler RJ, Bergmann Sr. Myocardial Viability, What is the Definition? *J Nucl Med* 1991; 32:10-2.
7. Diamond GA, Forrester JS, de Luz P, Syatt HL, Swan HJ. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978;95:204-9.
8. Tamaki N, Yonekura Y, Senda M y cols. Myocardial positron computed tomography with 13-N amonia at rest and during exercise. *Eur J Nucl Med* 1985; 11:246-51.
9. Galli M, Marcassa C, Bolli R y cols. 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; 90:1387-97.
10. Tamaki N, Yonekura Y, Senda M y cols. Value and limitation of stress Thallium-201single photon emission tomography: comparison with Nitrogen-13 ammonia positron tomography. *J Nucl Med* 1988, 29, 1181.
11. Jimenez-Hoyuela JM, Alavi A, Araujo LI. Estudio de la viabilidad miocárdica mediante la tomografía de emisión de positrones. *Rev.Esp Med Nuclear* 1998;17,1,49-60.
12. DiCarli MF, 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.
13. Muzik O, Beanlands R, Wolfe E, Hutchins G, Schwaiger M. Automated Region Definition for Cardiac Nitrogen-13-Ammonia PET Imaging. *JNM* 1993; Vol 34, nº 2, pag 336-344
14. Candell J, Ortega D. *Cardiología Nuclear*. Doyma 1992; pág.72