



Detección de isquemia miocárdica mediante ^{13}N -amonio PET: experiencia en Latinoamérica

RESUMEN

Objetivo: determinar el valor diagnóstico de los estudios de perfusión miocárdica con ^{13}N -amonio PET.

Metodología: en este trabajo se revisaron en forma retrospectiva todos los expedientes de los casos que se han evaluado en el área de Cardiovascular de la Unidad PET/CT Ciclotrón de la Facultad de Medicina de la UNAM desde el año 2003 hasta el año 2013 (1 004 casos en total). Identificamos los datos demográficos, la prevalencia de factores de riesgo e infarto previo, así como los resultados de los estudios realizados. De los resultados de la perfusión mediante PET y la anatomía coronaria mediante CT, estudiamos 348 pacientes y analizamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Resultados: de los 1 004 pacientes evaluados 64% fueron hombres (edad media de 60.2 ± 3.7). Los principales factores de riesgo cardiovascular fueron: tabaquismo (35.5%), hipertensión arterial sistémica (34%), dislipidemia (33.7%), diabetes mellitus tipo 2 (19.5%) con el 16% de pacientes con antecedente de infarto de miocardio. Los síntomas incluidos: angina típica 25%, atípica 15%, disnea 10%, síncope 6%, taquicardia 4% y síntomas no específicos 5%. De los estudios híbridos realizados 73% presentaron isquemia y/o necrosis por PET y 55.2% estenosis coronaria por CT. La relación entre el grado de estenosis por CT e isquemia por PET fue estadísticamente significativa ($p = 0.001$) y la relación entre el grado de isquemia (moderada o severa) y la de estenosis significativa fue $p = 0.001$. La sensibilidad del PET para detectar lesiones significativas fue 92%, especificidad 35%, valor predictivo positivo (VPP) 37% y valor predictivo negativo (VPN) 91%.

Conclusión: el ^{13}N -amonio PET tiene alta sensibilidad diagnóstica para la detección de isquemia miocárdica correlacionada con los hallazgos de angiotomografía coronaria. Esta sería la serie más grande de estudios de perfusión miocárdica con PET y angiotomografía en Latinoamérica.

Palabras clave: tomografía por emisión de positrones, isquemia miocárdica, vasos coronarios, estenosis coronaria.

Detecting myocardial ischemia by ^{13}N ammonia PET: experience in Latin America

ABSTRACT

Objective: determine the diagnostic value of myocardial perfusion studies with ^{13}N -ammonia PET.

Meave-González A¹
Maury-Ordaz S²
Magaña-Bailón E²
Barrero-Mier AF²
Jordán-Ríos A²
Martínez-Aguilar MM³
Alexanderson-Rosas E²

¹ Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Departamento de Resonancia Magnética Cardíaca.

² Departamento de Cardiología Nuclear. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México DF.

³ Unidad PET/CT Ciclotrón de la Facultad de Medicina de la UNAM, México, Distrito Federal.

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano 1

14080, México D.F.

Teléfono: (+52) (55) 5573 2911 ext. 1478

Recibido: 21 marzo 2014

Aceptado: 2 abril 2014

Correspondencia

Meave-González A
ameaveg@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Meave-González A, Maury-Ordaz S, Magaña-Bailón E, Barrero-Mier AF, Jordán-Ríos A, Martínez-Aguilar MM, Alexanderson-Rosas E. Detección de isquemia miocárdica mediante ^{13}N -amonio PET: experiencia en Latinoamérica. Anales de Radiología México 2014;13:110-116.



Methodology: this study retrospectively reviewed all files from cases evaluated in the Cardiovascular area of the UNAM Medical School PET/CT Cyclotron Unit from the year 2003 through the year 2013 (1004 cases in all). We identified demographic data, prevalence of risk factors and prior infarction, as well as the results of the studies performed. Of results of perfusion by PET and coronary anatomy by CT, we studied 348 patients and analyzed sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value.

Results: of the 1004 patients evaluated, 64% were males (average age 60.2 ± 3.7). The principal cardiovascular risk factors present were: smoking (35.5%), systemic arterial hypertension (34%), dyslipidemia (33.7%), and type 2 diabetes mellitus (19.5%), with 16% of patients with history of myocardial infarction. Symptoms included typical angina 25%, atypical angina 15%, dyspnea 10%, syncope 6%, tachycardia 4%, and non-specific symptoms 5%. Of the hybrid studies performed, 73% showed ischemia and/or necrosis by PET and 55.2% showed coronary stenosis by CT. The relationship between the degree of stenosis by CT and ischemia by PET was statistically significant ($p = 0.001$) and the relationship between the degree of ischemia (moderate or severe) and the presence of significant stenosis was $p = 0.001$. The sensitivity of PET in detecting significant lesions was 92%, specificity 35%, positive predictive value (PPV) 37% and negative predictive value (NPV) 91%.

Conclusion: 13N-ammonia PET has high diagnostic sensitivity for detection of myocardial ischemia correlated with findings of coronary angi-tomography. This would be the largest series of studies of myocardial perfusion with PET and angiotomography in Latin America.

Key words: positron emission tomography, myocardial ischemia, coronary blood vessels, coronary stenosis.

ANTECEDENTES

En 1999 se instaló el primer tomógrafo por emisión de positrones (ECAT EXACT HR+ CTI-Siemens®, Knoxville, Tennessee, USA) en la Facultad de Medicina de la UNAM. La tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés) es un método de la cardiología nuclear que permite analizar la perfusión miocárdica, la función y el metabolismo cardiacos, principalmente.

Su utilidad en cardiología se ha incrementado en los últimos años gracias al desarrollo de marcadores radioactivos dirigidos hacia el miocardio.^{1,2} El radiotrazador tiene como base un radionúclido

emisor de positrones³⁻⁷ que se incorpora a una molécula orgánica, preferentemente alguna que tenga ruta metabólica en el tejido a estudiar (en este caso el miocardio) y se administra al paciente en el momento que inicia el estudio.⁵⁻⁷ Las emisiones generadas por el radiotrazador son captadas por la PET y la imagen se genera en la estación de trabajo, para su posterior manipulación.¹ Para producir un radionúclido es necesario un acelerador de partículas conocido como ciclotrón.

Las aplicaciones de la PET cardiovascular son variadas y entre ellas podemos destacar la evaluación de la irrigación del miocardio, es posible

identificar regiones de tejido con perfusión inadecuada y visualizar la isquemia y necrosis. Así, al identificar las zonas con defectos en la perfusión se puede sugerir el origen topográfico de la lesión vascular.⁸⁻¹⁴ El marcador radioactivo más utilizado para los estudios de perfusión miocárdica, en la unidad PET/CT ciclotrón, es el ¹³N-amonio obtenido a partir de la adición del radioisótopo nitrógeno 13 (producto del decaimiento del oxígeno 13) a moléculas de amonio; tiene vida media de 9.8 minutos.¹⁰

También es posible evaluar la función cardiaca mediante el cálculo de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) al sincronizar la obtención de imágenes al electrocardiograma, identificando así las fases del ciclo cardiaco, esta técnica se denomina *Gated*-PET. Uno de los ejemplos en donde el *Gated*-PET demuestra su utilidad es en pacientes con enfermedad trivascular ya que en el estudio de perfusión se produce un fenómeno de pseudonormalización del flujo coronario en el que, debido a la lesión en todos los territorios vasculares, no es posible distinguir el tejido isquémico del que tiene adecuada perfusión. Al sumar los datos del *Gated*-PET con las imágenes de perfusión se identificará una disminución en la función ventricular y así se mejorará la capacidad diagnóstica de cardiopatías isquémicas.¹⁵ También es posible evaluar la actividad metabólica del corazón mediante la utilización de la 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa, abreviada como ¹⁸F-FDG, que es el marcador que se utiliza en la PET para identificar al miocardio hibernante.¹¹ El principio para el uso de un trazador metabólico en la evaluación de viabilidad miocárdica se basa en el hecho de que el tejido viable es metabólicamente activo mientras que el tejido cicatrizal no lo es.¹⁶

Una de las aplicaciones más exclusivas de la PET es la evaluación cuantitativa del flujo que recibe el miocardio en mililitros por minuto por gramo

de tejido (mL/min/g); así es posible evaluar el flujo de reserva coronaria. Mediante el cálculo de flujos se puede evaluar indirectamente la integridad de la función endotelial al adquirir imágenes bajo una prueba realizada por medio de un estímulo sistémico vasodilatador con efectividad coronaria, a través de la sumersión de un miembro torácico o pélvico en una solución a muy baja temperatura (3°C); se le denomina prueba tensora con frío (CPT por sus siglas en inglés) y consiste en comparar las imágenes y sus flujos en reposo y bajo estrés.¹⁶

El análisis fisiológico propiciado por la PET se ha visto beneficiado con la evaluación anatómica del corazón por medio de la tomografía computada simple (CT por sus siglas en inglés).^{1,8,9} Por eso, en 2007 se instaló el primer equipo PET/CT de 64 cortes (PET/CT Biograph TruePoint, Siemens® Medical Erlangen, Alemania) en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), único en América Latina.

Este equipo permite evaluar de forma integral las lesiones anatómicas en la cardiopatía isquémica y sus repercusiones metabólicas y funcionales en el miocardio. Gracias a ello es posible conocer con exactitud la perfusión miocárdica, el metabolismo del miocardio, el flujo coronario, la función endotelial, la función ventricular, la anatomía coronaria, la aterosclerosis, el índice de calcio coronario, el grado de estenosis producido por placas de ateroma y hasta la composición de las mismas en un solo estudio.¹²

MATERIAL Y MÉTODO

En este trabajo se revisaron de manera retrospectiva todos los expedientes de los casos que se han evaluado en el área cardiovascular de la Unidad PET/CT Ciclotrón de la Facultad de Medicina de la UNAM, desde el 2003 hasta el 2013 (1 004 casos). Identificamos los datos demográficos, la



prevalencia de factores de riesgo e infarto previo, así como los resultados de los estudios realizados. Estudiamos los resultados de la perfusión mediante PET y la anatomía coronaria mediante CT de 348 pacientes y se analizó la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo.

RESULTADOS

Se observó el incremento de las solicitudes anuales de estudios PET/CT cardiovascular en la Unidad PET/CT ciclotrón a lo largo de los años, desde 39 casos en el 2003 a 210 en el 2010. De los 1 004 pacientes evaluados, 64% fueron hombres (edad media 60.2 ± 3.7) y 36% mujeres (edad media 55.6 ± 8.3). Los principales factores de riesgo cardiovascular fueron hipertensión arterial sistémica (34%), dislipidemia (33.7%), diabetes mellitus tipo 2 (19.5%) y tabaquismo (35.5%). Tenían antecedente de infarto agudo de miocardio 16.8% de los pacientes (cuadro 1). Los síntomas de los pacientes antes de someterse al estudio se resumen en el cuadro 2. Resulta notable que el porcentaje mayor es el correspondiente a la suma de los pacientes con angina (típica y atípica): 40%.

De los estudios realizados 44.78% fueron protocolos de perfusión con 13N-amonio de 2 fases, 27.54% fueron protocolos de perfusión con 13N-amonio de 2 fases complementado con angiotomografía coronaria, 13.77% fueron únicamente angiotomografía coronaria, 11.20% protocolos de perfusión y función endotelial con 13N-amonio (3 fases: reposo, CPT y estrés), 2.31% estudios de viabilidad miocárdica con ^{18}F -FDG y 0.38% protocolos de perfusión con ^{11}C -acetato.

De los estudios de perfusión miocárdica realizados (incluyendo los protocolos de 3 fases y complementados con angiotomografía coronaria) encontramos que 52.87% resultaron

sin isquemia y 47.12% con isquemia. De los pacientes con isquemia 52% tuvo isquemia leve, 35% isquemia moderada y 23% isquemia grave. De los estudios de angiotomografía coronaria realizados a partir de 2007 se encontró que 40.2% de los pacientes no tenía lesiones estenóticas, mientras que 59.8% sí las mostró, de ellos 49.5% presentaba lesiones estenóticas no significativas y 50.5% tuvo lesiones estenóticas significativas (cuadro 3).

Cuadro 1. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población estudiada

Factores de riesgo cardiovascular	
Hipertensión arterial sistémica	34%
Dislipidemia	33.7%
Diabetes mellitus tipo 2	19.5%
Tabaquismo	35.5%
Infarto previo	16.8%

Cuadro 2. Síntomas previos al estudio

Asintomático	35%
Angina típica	25%
Angina atípica	15%
Disnea	10%
Síncope	6%
Taquicardia	4%
Otros	5%

Cuadro 3. Resultados de los estudios de 13N-amonio y angiotomografía coronaria

13N-amonio PET	
Sin isquemia	52.87%
Con isquemia	47.12%
Leve	52%
Moderada	35%
Grave	23%
Angiotomografía coronaria	
Sin lesiones estenóticas	40.20%
Con lesiones estenóticas	59.80%
No significativas	49.50%
Significativas	50.50%

PET: tomografía por emisión de positrones.

De los 348 pacientes con estudios híbridos 73% (254) tenían isquemia o necrosis detectadas mediante PET; 55.2% (192) tenía estenosis coronaria detectada por CT. 84% de los pacientes (162) de los 192 con estenosis coronaria tuvieron isquemia mediante PET; 156 pacientes tuvieron coronarias normales y 59% de ellos (92) tuvieron isquemia mediante PET. La relación entre el grado de estenosis por CT e isquemia por PET fue estadísticamente significativa ($p = 0.001$) y la relación entre isquemia mediante PET y estenosis mediante CT fue también significativa ($p = 0.001$). La relación entre el grado de isquemia (moderada o severa) y la presencia de estenosis significativa fue de $p = 0.001$. La sensibilidad del PET para detectar lesiones significativas fue de 92%, especificidad de 35%, valor predictivo positivo (VPP) de 37% y valor predictivo negativo (VPN) de 91%.

DISCUSIÓN

Vivimos en una época en la que los avances científicos y tecnológicos adquirieron una velocidad vertiginosa, la comunidad médica ha evolucionado constantemente buscando perfeccionar día a día técnicas diagnósticas y sus medidas terapéuticas. La cardiología nuclear ciertamente no ha sido la excepción ya que hemos visto el incremento en la solicitud de estudios de perfusión y viabilidad miocárdica, función endotelial mediante PET y evaluación anatómica mediante angiotomografía coronaria, en los últimos años, debido a que los métodos cada vez están más difundidos.⁷⁻⁹

Con la introducción de la tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) fue posible evaluar de manera cuantitativa la severidad de las anomalías de perfusión en pacientes con cardiopatía isquémica. Asimismo, se desarrolló la tomografía por emisión de positrones (PET) como una manera de cuantificar la perfusión miocárdica y la viabilidad tisular. Se ha demos-

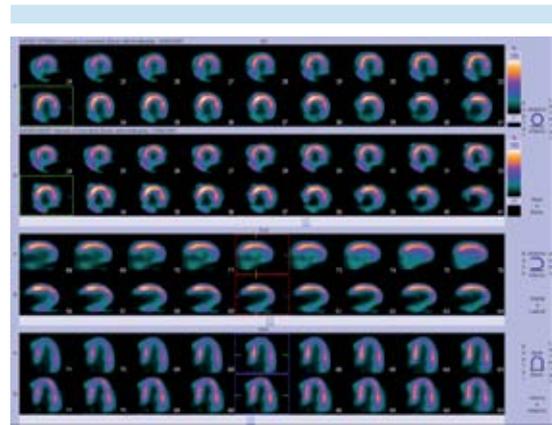


Figura 1. Tomografía por emisión de positrones: protocolo de perfusión con ^{13}N -amonio en reposo y en estrés. El estudio muestra defecto fijo de la perfusión (no reversibilidad) de predominio inferior, indicativo de necrosis en esa región; sugiere territorio de la arteria coronaria derecha.

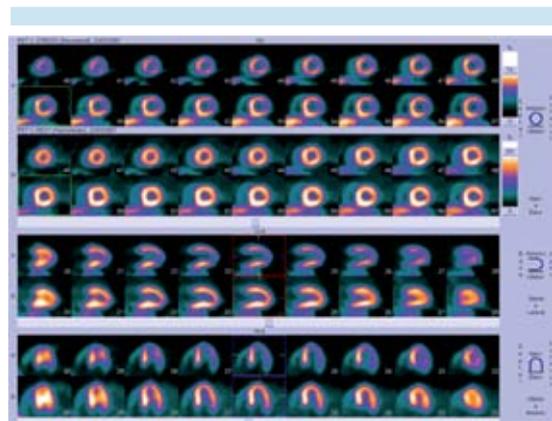


Figura 2. Tomografía por emisión de positrones: protocolo de perfusión con ^{13}N -amonio en reposo y en estrés. El estudio muestra defecto reversible de la perfusión de predominio lateral y apical, indicativo de isquemia miocárdica en esa región; sugiere territorio de la arteria descendente anterior.

trado ya la superioridad del PET en comparación con el SPECT en varios aspectos: mayor resolución espacial, corrección de atenuación más acertada (que evita artefactos y aumenta espe-

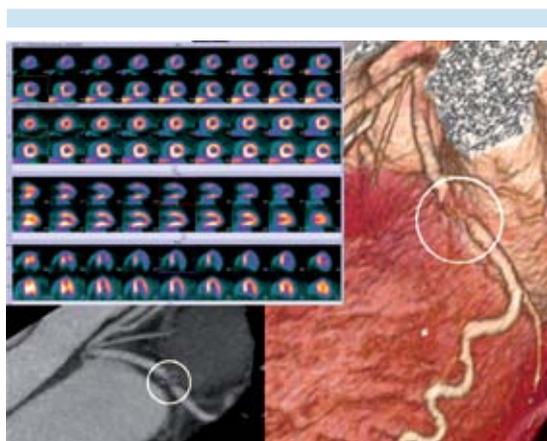


Figura 3. Correlación de imágenes por tomografía por emisión de positrones, protocolo de perfusión con 13N-amonio en reposo y en estrés. El estudio muestra un defecto reversible de la perfusión de predominio lateral y apical, indicativo de isquemia miocárdica en esa región; sugiere territorio de la arteria descendente anterior. En la imagen por tomografía computada se observa una lesión obstructiva de la arteria descendente anterior (círculo inferior izquierdo) que también se observa en la reconstrucción tridimensional del estudio (círculo superior derecho).

cificidad), mayor resolución temporal y el uso de radiotrazadores más fisiológicos.

Asimismo, hemos comprobado una vez más que los pacientes masculinos son los más afectados por las enfermedades cardiovasculares; sin embargo, con el incremento en la edad la necesidad de evaluación cardiovascular del género femenino va siendo más necesaria ya que el número de eventos cardiovasculares se incrementa con la edad.⁹

Se observó la importante prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en la población estudiada mediante PET/CT, el más encontrado fue el tabaquismo seguido por la hipertensión arterial sistémica, la dislipidemia y, finalmente, la diabetes mellitus tipo 2. Para la evaluación de estos factores de riesgo se han creado protocolos

de investigación en la Unidad PET/CT Ciclotrón mediante PET con 13N-amonio en 3 fases (reposo, CPT y estrés) para la función endotelial basal de estos pacientes y para la respuesta al tratamiento; se ha demostrado la mejoría de la función endotelial tras un tratamiento adecuado, lo que demuestra la importancia de la atención y tratamiento de los factores de riesgo desde edades tempranas, a fin de que no se inicie aterosclerosis en el futuro. El primer paso para la génesis de la aterosclerosis es, precisamente, la disfunción endotelial.¹²

Se ponderó la utilidad del PET en el seguimiento de los pacientes previamente infartados o que continuaban con síntomas aún después de establecido el tratamiento definitivo. De esto radica el segundo gran grupo de pacientes que llegaron asintomáticos a la Unidad.¹²

Para fines diagnósticos encontramos que el PET, asociado con angiotomografía coronaria, fue el principalmente indicado porque 40% de los pacientes presentaron episodios de angina, ya fuese típica o atípica, para descartar o confirmar el diagnóstico de cardiopatía isquémica. En los pacientes enviados con alteraciones del ritmo, manifestadas como síncope o palpitaciones, la indicación del estudio fue para descartar el origen isquémico de dichas manifestaciones. Los pacientes con disnea fueron evaluados para descartar el origen isquémico de insuficiencia cardíaca o bien para el seguimiento del tratamiento previamente establecido. Es por esta razón que el estudio más solicitado fue el de perfusión con 13N-amonio de 2 fases y, en segundo lugar, el protocolo de perfusión con 13N-amonio de 2 fases complementado con angiotomografía coronaria. Agregar la evaluación anatómica no sólo permite verificar la existencia o no de placas ateroscleróticas, es también una herramienta útil para evaluar los procedimientos de revascularización (por medio de endoprótesis o con puentes aortocoronarios),

es una herramienta útil en el seguimiento de estos tipos de paciente.

Finalmente, encontramos que el estudio menos difundido (por ser el menos solicitado) fue el de viabilidad miocárdica con ^{18}F -FDG; sin embargo, la utilidad de este estudio radica en la información que aporta para tomar la decisión de revascularizar o no a los pacientes en cuestión; recordemos que la revascularización evita el fenómeno de remodelado y aumenta la supervivencia de los pacientes.

CONCLUSIÓN

La combinación de métodos PET/CT es un procedimiento que aporta información funcional y anatómica, es por ello una herramienta útil para el diagnóstico de pacientes en quienes se sospecha cardiopatía isquémica y para el seguimiento de quienes están en tratamiento.

REFERENCIAS

1. Knaapen P, de Haan S, Hoekstra OS, Halbmeijer R, et al. Cardiac PET-CT: advanced hybrid imaging for the detection of coronary artery disease. *NethHeart J* 2010;18(2):90-8.
2. Wu JC, Chen IY, Wang Y, et al. Molecular imaging of the kinetics of vascular endothelial growth factor gene expression in ischemic myocardium. *Circulation* 2004;110(6):685-91.
3. Seibert JA. X-ray imaging physics for nuclear medicine technologists. Part 1: Basic principles of x-ray production. *J Nucl Med Technol* 2004;32(3):139-47.
4. Seibert JA, Boone JM. X-ray imaging physics for nuclear medicine technologists. Part 2: X-ray interactions and image formation. *J Nucl Med Technol* 2005;33(1):3-18.
5. Votaw JR. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Physics of PET. *Radiographics* 1995;15(5):1179-90.
6. Turkington TG. Introduction to PET instrumentation. *J Nucl Med Technol* 2001;29(1):4-11.
7. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics* 2004;24(2):523-43.
8. Pannu HK, Flohr TG, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in multi-detector row CT evaluation of the coronary arteries: principles, techniques, and anatomy. *Radiographics* 2003;23:S111-25.
9. Schoenhagen P, Stillman AE, Halliburton SS, White RD. CT of the heart: principles, advances, clinical uses. *CleveClin J Med* 2005;72(2):127-38.
10. Schindler et al. Emerging Role of PET Imaging. *Cardiovascular Imaging JACC* 2010;3(6):623-40.
11. Bamonde-Tejeda Jorge. Adaptación miocárdica a la isquemia o infarto. *RPSMI* 2002;15(4):12-5.
12. Erick Alexanderson, Patricio Cruz, Carlos Sierra, José Antonio Talayero, Aloha Meave. Cardiopatía isquémica: evaluación anatomofuncional en una sola exploración con PET-CT multicorte. *Arch Cardiol Mex* 2006;76:111-20.
13. Alexanderson E, ricalde A, Zerón J, Talaye roja, Cruz P, Adame G, Mendoza G, Meave A. El patrón discordante, representación visual de viabilidad miocárdica con PET. *Arch Cardiol Mex* 2006;76:347-54.
14. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo «PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis» Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Junio de 2004.
15. Adil Bashir, Robert J. Gropler. Translation of Myocardial Metabolic Imaging Concepts into the Clinics. *Cardiol Clin* 2009;27:291-310.
16. Erick Alexanderson Rosas, Nora E Kerik, Samuel Unzek Freiman, Salomón Fermon Schwaycer. Principios y aplicaciones de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la cardiología. PET en México: *Arch Cardiol Mex* 2002;72:157-164.