




Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

***TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN  
DE POSITRONES CON  $^{18}\text{F}$ -FDG  
EN  
PATOLOGÍA CARDÍACA  
Y VASCULAR***

*Tesis doctoral presentada por*

***LAURA MARIA GRÀCIA SÁNCHEZ***

*Programa de Doctorado en Medicina.*



*Barcelona, 2016.*



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

***TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN  
DE POSITRONES CON  $^{18}\text{F}$ -FDG  
EN  
PATOLOGÍA CARDÍACA  
Y VASCULAR***

*AUTORA: LAURA MARIA GRÀCIA SÁNCHEZ*

*TUTOR: Dr. DAVID GARCÍA-DORADO*

*DIRECTORES: Dr. JOAN CASTELL CONESA*

*Dra. GLORIA ENCABO DURO*

*Barcelona, 2016.*



*Per a tu iaia Maria*



## **AGRADECIMIENTOS**

*Gracias de todo corazón a los pacientes que han formado parte de este trabajo. Sin ellos nada hubiera sido posible. Gracias por haber dejado a un lado la pena, la rabia y el dolor que conlleva la enfermedad y participar desinteresadamente en este proyecto, para beneficio futuro de personas totalmente desconocidas. Gracias.*

*Gràcies a tu iaia Maria, per estimar-me, ensenyar-me, guiar-me, i fer-me costat tots els anys que hem estat juntes. Mai podré agrair-te tot el que m'has donat. T'estimaré tota la meva vida.*

*Gracias Jesús por amarme. Gracias por insistir hace dieciséis años en que fuera tu novia. Si no hubiera sido por ti, hoy no estaríamos donde estamos, ni tendríamos lo que tenemos. Deseo continuar caminando a tu lado por el resto de mi vida.*

*Gracias a mi familia y en especial a mi madre Pepita y a mi padre Quico. Gracias por ser los pilares de mi vida y por enseñarme el sentido completo de la palabra amor.*

*Gràcies Dr. Agudé, per ser com ets. Gràcies per haver-me introduït en el món de la Cardiologia Nuclear. Ets el meu referent a seguir, tant professionalment com sens dubte a nivell personal. Gràcies per tota la feina que has fet, consells y recolzament.*

*Gracias Dr. Castell y Dra. Encabo por ser los directores de esta tesis, gracias por ayudarme a realizar este trabajo, por enseñarme tanto durante la residencia y transmitirme vuestra motivación y visión científica.*

*Gracias Dr. García Dorado por ser el tutor de esta tesis, por participar y apoyar la realización de este proyecto.*

*Gracias Naza y Mónica por el apoyo, ánimos y confianza que me brindáis con vuestra amistad.*

*Gracias a todos los amigos y compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de la Vall d'Hebron. Especialmente al personal de enfermería, técnicos de imagen y secretaria del PET. Gracias por todo el trabajo realizado. Sin vuestra ayuda desinteresada yo no hubiera podido construir este proyecto.*

*Gracias a mis compañeros de residencia y médicos adjuntos por el apoyo brindado.*

*Gracias a todos los amigos y compañeros de la unidad PET-TC IDI del Hospital de Bellvitge, por sus ánimos en la trayectoria final de este trabajo.*

*Gracias a mis amigos por todo el apoyo incondicional que me habéis brindado.*

*Finalment, gràcies a tu Asier, gràcies per donar sentit a la meva vida.*





# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>13</b>
1.1. HISTORIA DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.....	13
1.2. CICLOTRÓN, RADIOISÓTOPOS Y RADIOFÁRMACOS.....	15
1.3. METABOLISMO Y TRANSPORTE DE GLUCOSA.....	17
1.4. PRINCIPIOS DE LA IMAGEN ONCOLÓGICA CON <sup>18</sup> F-FDG.....	19
1.5. METABOLISMO CARDIACO.....	20
1.6. ESTUDIO DEL METABOLISMO CARDIACO CON TOMOGRAFIA POR EMISIÓN DE POSITRONES.....	21
1.7. ESTUDIO DE PATOLOGÍA INFECCIOSA E INFLAMATORIA EN TERRITORIO CARDIACO CON TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.....	22
1.8. TÉCNICAS DE PREPARACIÓN DEL MIOCÁRDIO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS CON TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.....	26
1.8.1. ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL.....	28
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO.....</b>	<b>35</b>
<b>3. HIPÓTESIS.....</b>	<b>36</b>
3.1 OBJETIVOS PRINCIPAL Y SECUNDARIOS.....	36
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>37</b>
4.1 SUJETOS.....	37
4.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	37
4.2 MÉTODOS.....	38
4.2.1 ANALÍTICA SANGUÍNEA.....	39
4.2.1.1 HEMOGLOBINA GLICOSILADA.....	39
4.2.1.2 LÍPIDOS Y LIPOPROTEINAS.....	41
4.2.2 CLASIFICACIÓN DE LOS SUJETOS A ESTUDIO.....	42
4.2.3 PET-CT <sup>18</sup> F-FDG.....	43
4.2.3.1 ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES PET-CT <sup>18</sup> F-FDG.....	43
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
5.1 Clasificación de la frenación visual miocárdica en toda la población a estudio y su relación con diversas características biológicas.....	48
5.2 Clasificación de la frenación visual miocárdica en el grupo control y su relación con diversas características biológica.....	49
5.3 Clasificación de la frenación visual miocárdica en el grupo a estudio, donde se ha realizado ayuno y se ha administrado heparina endovenosa, previo a la administración	

de la dosis de <sup>18</sup> F-FDG, y su relación con diversas características biológicas.....	50
5.4 Clasificación de la frenación visual miocárdica en toda la población a estudio...56	
5.5 Clasificación de la frenación visual miocárdica en las subpoblaciones estudiadas.....58	
5.5.1 INDIVIDUOS NORMALES.....	58
5.5.2 INDIVIDUOS DISLIPÉMICOS SIN TRATAMIENTO.....	60
5.5.3 INDIVIDUOS DISLIPÉMICOS CON TRATAMIENTO.....	62
5.5.4 INDIVIDUOS DIABÉTICOS CON O SIN TRATAMIENTO.....	64
5.5.5 INDIVIDUOS CON SINDROME METABÓLICO.....	66
5.6 Estudio de las variables cuantitativas mediante SUV en toda la población estudio.....	68
5.7 Estudio de las variables cuantitativas mediante SUV, (corazón, hígado y aorta) entre el grupo control (Ayuno) y el grupo estudio (Ayuno+Heparina endovenosa).....	69
5.8 Estudio de las variables cuantitativas mediante SUV, (corazón, hígado y aorta) por subpoblaciones.....	70
5.9 Estudio de las variables cuantitativas mediante SUV, (corazón, hígado, aorta, RatioCorazón/Hígado y RatioCorazón/Aorta) por subpoblaciones, entre el grupo control (Ayuno) y el grupo estudio (Ayuno+Heparina endovenosa).....	71
5.10 Estudio de la captación miocárdica, en aquellos sujetos con captación superior a la del hígado (rangos 2-3-4) NO FRENACIÓN MIOCÁRDICA.....	75
5.11 Valoración mediante índices de concordancia de las captaciones máximas y mínimas visuales vs las captaciones máximas y mínimas numéricas cardíacas.....	79
5.12 Valoración mediante índices de concordancia de varias variables prínceps objetivadas por dos observadores diferentes.....	80
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>81</b>
6.1 Valoración de las características biológicas en toda la población a estudio, en el grupo control donde únicamente se ha realizado ayuno y en el grupo a estudio donde se ha administrado heparina endovenosa, antes de la administración de la dosis de <sup>18</sup> F-FDG.....	81
6.2 Valoración de la frenación visual miocárdica en toda la población a estudio.....	83
6.3 Valoración de la frenación visual miocárdica en las diferentes subpoblaciones estudiadas.....	84

6.4 Valoración de las variables cuantitativas por SUV en toda la población a estudio.....	87
6.5 Valoración de las variables cuantitativas mediante SUV, (corazón, hígado y aorta) entre el grupo control (Ayuno) y el grupo estudio (Ayuno+Heparina endovenosa).	88
6.6 Valoración de las variables cuantitativas mediante SUV, (corazón, hígado y aorta) por subpoblaciones.....	89
6.7 Valoración de las variables cuantitativas mediante SUV, (corazón, hígado, aorta, RatioCorazón/Hígado y RatioCorazón/Aorta) por subpoblaciones, entre el grupo control (Ayuno) y el grupo estudio (Ayuno+Heparina endovenosa).....	89
6.8 Valoración de la captación miocárdica, en aquellos sujetos con captación superior a la del hígado (grupos 2-3-4) NO FRENACIÓN MIOCÁRDICA. Valoración mediante índices de concordancia de las captaciones máximas y mínimas visuales vs las captaciones máximas y mínimas numéricas miocárdicas.....	92
6.9 Valoración mediante índices de concordancia de varias variables prínceps objetivadas por dos observadores diferentes.....	92
6.10 Aplicabilidad clínica de los resultados obtenidos en esta tesis doctoral.....	92
6.11 Nuevas líneas de investigación.....	93
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>94</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>96</b>
<b>9. ANEXO-INDICES.....</b>	<b>103</b>
9.1 INDICE DE FIGURAS.....	103
9.2 INDICE DE TABLAS.....	103
9.3 INDICE DE CUADROS.....	103
9.4 INDICE DE IMÁGENES.....	103
9.5 INDICE DE GRÁFICAS.....	103
9.6 ABREVIATURAS .....	104



## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 HISTORIA DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.**

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET de aquí en adelante, por sus siglas en inglés Positron Emission Tomography) es una técnica de diagnóstico por la imagen que permite la visualización in vivo de fenómenos biológicos y bioquímicos de forma no invasiva en los organismos.

Gracias a que la PET es capaz de visualizar estos procesos a un nivel molecular, se puede usar en múltiples aplicaciones, los más destacados; son el estudio de enfermedades humanas, la investigación farmacológica, la caracterización de la expresión genética y el estudio de los cambios inducidos en el fenotipo por la manipulación genética en estudios con animales de laboratorio.

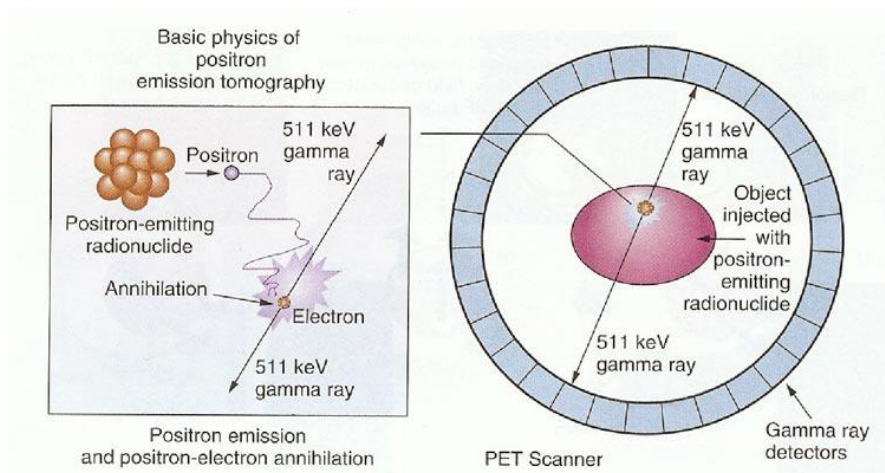
La historia del desarrollo de la PET es rica y extensa. Múltiples disciplinas están involucradas en su desarrollo como la física, las matemáticas, la química, la medicina y la biología.<sup>1</sup>

Un aspecto fundamental de la historia de la PET fue el descubrimiento teórico y experimental del positrón. La existencia y propiedades del positrón fueron predichas en 1927 por el físico francés Paul A.M. Dirac<sup>2</sup> y posteriormente, en 1932, Charles David Anderson, fue el primero en detectar los positrones en los rayos cósmicos.<sup>3</sup>

El positrón es una partícula subatómica (antimateria) que posee la misma masa del electrón ( $9,10938215 \times 10^{-28} \text{g}$ ) pero con carga eléctrica opuesta (positiva).

El positrón posee una característica básica y fundamental de la antimateria; cuando se encuentra con el electrón (materia) se aniquila. Reacción materia-antimateria que transforma toda su masa en energía; (1,022 MeV) y produce la generación de dos fotones  $\gamma$  (gamma) que viajan en la misma dirección pero en sentidos opuestos, con una energía de 511 keV cada uno.

Las ventajas de la detección de imágenes por emisión de positrones en pacientes han sido ampliamente demostradas. Usando un sistema detector en anillo que puede determinar las coincidencias (colisiones en detectores opuestos con un intervalo de tiempo menor de 4 ns). Son obtenidas en diversas direcciones detectando los fotones cuando éstos interactúan en un material centelleador (transductor de la energía del fotón en luz) y creando un pulso de luz que es transformado en pulso eléctrico por un tubo fotomultiplicador (dispositivo electrónico receptor de luz y que genera un impulso eléctrico proporcional a la luz recibida). Mediante la utilización de técnicas de reconstrucción de imagen se llega a la obtención de una imagen tridimensional y volumétrica del mapa de distribución de emisión de positrones en el cuerpo humano.<sup>4-9</sup> Este proceso lo podemos ver reflejado en la figura 1.1.



**FIGURA 1.1** Esquema de desintegración.<sup>9</sup>

Casi a finales de 1950 fue posible aplicar las propiedades de la aniquilación de los positrones en la detección de neoplasias cerebrales, así como de otras enfermedades. Sus creadores fueron el Dr. Gordon Brownell, y William Sweet, del Hospital General de Massachussets.<sup>4-5</sup> A pesar del hecho, de que la instrumentación y la generación de imágenes empleadas no eran muy sofisticadas, las imágenes obtenidas con este equipo eran sensiblemente mejores que las obtenidas por otros instrumentos de imagen disponibles en la época.

Hacia finales de 1960, se desarrolló una nueva versión del tomógrafo por emisión de positrones donde se logró incrementar la sensibilidad y se tuvo la posibilidad de obtener imágenes tridimensionales más elaboradas.<sup>6-11</sup> Los logros alcanzados hasta entonces eran muy alentadores, no obstante, los sistemas de detección generaban resultados con muy baja resolución dado las limitaciones de los métodos de reconstrucción empleados hasta entonces. No fue hasta principios del año 1967 cuando se empezaron a desarrollar nuevos métodos de reconstrucción de las imágenes tomográficas gracias al uso de los ordenadores. Los avances del PET se incrementaron con el desarrollo de la tomografía computarizada, la cual empleaba los rayos X. En 1979, Godfrey Hounsfield y Alan Cormack fueron galardonados con el premio Nobel de medicina por su contribución en el desarrollo de la tomografía computarizada (CT de aquí en adelante, por sus siglas en inglés, Computed Tomography).<sup>12-13</sup>

La versión más moderna del equipo PET que engloba 3 anillos detectores adyacentes, finalmente llegó a ser una realidad y fue llevada a cabo por Michael Phelps y Edward Hoffman a mediados de 1975.<sup>14</sup> Townsend y Cherry, en el Centro médico de la Universidad de Pittsburg, en 1998, fueron los primeros en realizar la combinación de ambas modalidades PET y CT en un mismo equipo. La nueva técnica fue rápidamente aceptada en la práctica oncológica.

La PET-CT es una técnica que aporta mediciones eficientes de la atenuación y también combina la integración de información metabólica y morfológica para la detección, fase de estadio del tumor y control de la terapia. Asimismo, la PET-CT se ha ido desarrollando en otros múltiples campos de interés a parte del terreno de la oncología como podría ser el diagnóstico de patología cardiovascular o la detección de procesos infecciosos e inflamatorios, en pacientes con dicha sospecha clínica.

## **1.2 CICLOTRÓN, RADIOISÓTOPOS Y RADIOFÁRMACOS.**

Desde la invención del acelerador de partículas tipo ciclotrón, hecha por el premio Nobel Ernest Lawrence en el año 1930, se han producido y desarrollado distintos radionúclidos de vida media corta, útiles para numerosas aplicaciones y de gran utilidad en la técnica PET.<sup>15</sup>

Los radioisótopos emisores de positrones o también conocidos como radionúclidos; los más producidos por su utilización de forma rutinaria tanto en aplicaciones clínicas como en investigación han sido el “flúor-18”, “carbono-11”, “nitrógeno-13” y “oxígeno-15” (<sup>18</sup>F, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N y <sup>15</sup>O) cuyas vidas medias (T1/2) son: 110, 20, 10 y 2 min, respectivamente. Las vidas medias cortas de los radionúclidos PET presentan ciertas ventajas y desventajas.

Las ventajas principales para el paciente incluyen: una dosis baja absorbida en el tejido, además de una baja tasa de exposición de la radiación lo que permite la posibilidad de realizar varios estudios en un mismo día. La mayor desventaja es que prácticamente la mayoría de los radionúclidos PET tienen que producirse localmente, ya que el tiempo de transporte es muy superior a su vida media.

La razón principal por lo que estos radionúclidos son tan comunes, es debido a que pueden sustituirse con relativa facilidad en las biomoléculas de interés. El <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N y <sup>15</sup>O son elementos de la vida, el cuerpo humano está constituido casi al 100% por estos elementos. El <sup>18</sup>F puede ser sustituido por un grupo hidroxilo en una molécula de glucosa o situado en una posición donde su presencia no altere significativamente el comportamiento biológico de la misma.

Estos radionúclidos se introducen en moléculas que posteriormente se inyectan al paciente en cantidades de traza (picomolares), por lo que no se producen efectos farmacodinámicos apreciables. Estas moléculas se denominan radiotrazadores/radiofármacos y su elección depende del objetivo del estudio que se realice al paciente.

Las moléculas a marcar pueden ser metabolitos como la glucosa o sus análogos, aminoácidos, ácidos grasos (AG), agua y oxígeno. También pueden ser moléculas afines a receptores celulares diversos. Esto le da una característica especial a la técnica de PET respecto a su capacidad de explorar las funciones de la célula y de diversos tejidos u órganos. Una vez las moléculas estén marcadas con el radionúclido, se denominaran radiofármacos. En el cuadro 1.1 se presentan algunos de los radiofármacos más utilizados.<sup>16</sup>

De todos los radiofármacos empleados en esta técnica el más utilizado es el 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-FDG); que nos indica el metabolismo de la glucosa. Este compuesto es un análogo de la glucosa, siendo captado y fosforilado en las células por la hexokinasa, pero no metabolizado en el ciclo de ácidos tricarbóxicos, y es un excelente trazador del metabolismo glicídico.

Las células cancerosas, infecciosas e inflamatorias tienen acelerado su metabolismo, lo que tiene como consecuencia un mayor consumo de glucosa. Así, si introducimos un radionúclido en moléculas de glucosa y las inyectamos en el paciente, se producirá una



acumulación del radiofármaco en dichas células. Al obtener las imágenes del PET detectaremos una mayor emisión  $\gamma$  en las regiones tumorales, infecciosas o inflamatorias.

Los radionúclidos emisores de positrones generalmente son producidos mediante un acelerador de partículas tipo ciclotrón. Dicho ciclotrón, por razones estratégicas, idealmente, puede instalarse junto a un laboratorio de radiofarmacia y así realizarse en línea las correspondientes síntesis y controles de calidad de los radiofármacos PET producidos. O bien el acelerador puede estar situado de tal forma que los radiofármacos PET sintetizados en los laboratorios de radiofarmacia central puedan distribuirse regionalmente a los distintos hospitales o centros de referencia donde serán utilizados.

El principal objetivo de los radiofármacos PET es generar información en relación al estado clínico del paciente. En el ámbito oncológico las principales funciones son: diagnóstico preliminar de la enfermedad oncológica y su caracterización, control de la evolución de la enfermedad, valoración de respuesta al tratamiento realizado (radioterapia y/o quimioterapia, etc.) y determinar la agresividad de la enfermedad en el curso del tiempo.

Actualmente, el uso del estudio  $^{18}\text{F}$ -FDG abarca más del 90% de las exploraciones en el diagnóstico de cáncer. Debido a esto se le conoce como el estándar de oro en la medicina nuclear por su uso como trazador del metabolismo de la glucosa en los tumores.

No obstante, también pueden ser utilizados con herramienta diagnóstica en procesos infecciosos e inflamatorios, en diagnóstico de patología cardiovascular o enfermedades del sistema nervioso central.<sup>17</sup>

<b>RADIOFÁRMACO</b>	<b>USO</b>
$^{15}\text{O}$	CARDIOLOGÍA
$^{18}\text{F}$ -FDG	ONCOLOGÍA
$^{18}\text{F}$ -DOPA	NEUROLOGÍA
$\text{H}_2^{15}\text{O}$	CARDIOLOGÍA
$^{11}\text{C}$ -METIONINA	ONCOLOGÍA
$^{11}\text{C}$ -ACETATO	CARDIOLOGÍA
$^{11}\text{C}$ -COLINA	ONCOLOGÍA
$^{13}\text{NH}_3$ -AMONÍACO	CARDIOLOGÍA

**CUADRO 1.1** Moléculas sintetizadas en una radiofarmacia integrada con un acelerador tipo ciclotrón más empleadas en PET.<sup>16</sup>

### **1.3 METABOLISMO Y TRANSPORTE DE LA GLUCOSA.**

Se le llama metabolismo a la transformación de las biomoléculas llevada a cabo por vías muy reguladas, catalizadas enzimáticamente. Los hidratos de carbono (HC) constituyen un grupo de biomoléculas más abundante en la naturaleza, al representar aproximadamente el 75% de la materia orgánica terrestre. Estructuralmente, un hidrato de carbono es una cadena hidrocarbonada polialcohólica que suele contener un grupo carbonilo en uno de sus carbonos.

Dicha estructura proporciona variadas funciones biológicas:

- Fuente inmediata de energía para la inmensa mayoría de las células.
- Precursores para formar otras biomoléculas en las rutas anapletóricas.
- Reserva energética en tejidos como el hígado y los músculos.
- Papel estructural en otros tejidos como el conjuntivo.

Según su tamaño molecular, los hidratos de carbono se pueden clasificar en monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. Los monosacáridos y sus productos digestivos finales, los más importantes en relación con la PET llegan al hígado en un 60%.

El hígado, a través del hepatocito controla la homeostasis de la glucosa por diferentes vías: glucólisis anaeróbica, glucólisis aeróbica, la vía de las pentosas fosfato, la vía del ácido D-glucurónico, la gluconeogénesis, la glucogenosíntesis y la glucogenólisis.<sup>18-19.</sup>

El transporte de glucosa al interior de la célula se realiza a través de la membrana celular y es llevado a cabo por dos familias de proteínas.<sup>20-22</sup> Ver cuadro 1.2.

- Los transportadores de glucosa.
- Los transportadores de glucosa acoplados a sodio.

**Los transportadores de glucosa (GLUT)** también conocidos como transportadores de difusión facilitada para hexosas, son proteínas transmembrana con doce  $\alpha$ -hélices con asas intracelulares y extracelulares. En un inicio se pensaba que solo transportaban glucosa, pero con el tiempo se supo que también transportaban otros sustratos como la fructosa, el mioinositol y los uratos. Se conocen 14 tipos.

**Los transportadores de glucosa acoplados a sodio (SGLT)** también conocidos como cotransportadores de  $\text{Na}^+$ /glucosa, se expresan principalmente en los epitelios que se encargan de absorber y reabsorber nutrientes. Se conocen 6 tipos.

<b>TIPO DE TRANSPORTADOR</b>	<b>LOCALIZACIÓN (TEJIDO)</b>
GLUT 1 (SLC2A1)	TODOS LOS TEJIDOS
GLUT 2 (SLC2A2)	HÍGADO, ISLOTES PANCREÁTICOS
GLUT 3 (SLC2A3)	CEREBRO
GLUT 4 (SLC2A4) (activado por INSULINA)	MÚSCULO, CORAZÓN, TEJIDO ADIPOSO
GLUT 5 (SLC2A5)	INTESTINO, TESTICULO, RINÓN, ERITRÓCITOS
GLUT 6 (SLC2A6)	BAZO, LEUCOCITOS, CEREBRO
GLUT 7 (SLC2A7)	HIGADO
GLUT 8 (SLC2A8)	TESTÍCULOS, CEREBRO
GLUT 9 (SLC2A9)	HIGADO, RINÓN
GLUT 10 (SLC2A10)	HÍGADO, CORAZÓN, PULMÓN, CEREBRO, RIÑON, PÁNCREAS
GLUT 11 (SLC2A11)	CORAZÓN Y MÚSCULO
GLUT 12 (SLC2A12)	CORAZÓN, MÚCULO ESQUELÉTICO,
GLUT 13 (SLC2A13)	CEREBRO
GLUT 14 (SLC2A14)	TESTÍCULOS
SGLT 1 (SLC5A1)	ÍLEON
SGLT 2 (SLC5A2)	CORTICAL RENAL E ÍLEON
SGLT 3 (SLC5A4)	MÚSCULO ESQUELÉTICO Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
SGLT 4 (SLC5A9)	INTESTINO Y RIÑON
SGLT 5 (SLC5A10)	INTESTINO DELGADO Y RIÑON
SGLT 6 (SLC5A11)	CEREBRO

**CUADRO 1.2** Diferentes tipos de transportadores de glucosa en el organismo y su localización.<sup>20</sup>

#### 1.4 PRINCIPIOS DE LA IMAGEN ONCOLÓGICA CON $^{18}\text{F}$ -FDG.

La 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG); es el radiofármaco más utilizado en la imagenología oncológica. Ello se debe a sus propiedades biológicas, a su amplia disponibilidad y a la posibilidad de ser transportada hasta centros situados a varias horas de un ciclotrón donde se produce, debido a la vida media de 110 minutos del flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ). Se trata de un análogo de la glucosa que habitualmente se sintetiza por el método de Hamacher<sup>23</sup> mediante módulos automáticos de síntesis. A la molécula de glucosa endógena se le extrae el ión hidroxilo en el carbono 2 y se le añade una molécula de flúor-18 en dicha posición para convertirse en  $^{18}\text{F}$ -FDG.<sup>23-24</sup> Este proceso se puede ver reflejado en la figura 1.2.

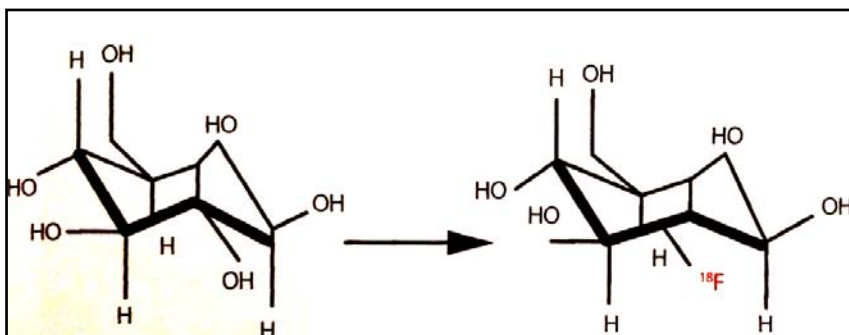


FIGURA 1.2 Molécula de glucosa, transformada en  $^{18}\text{F}$ -FDG.<sup>23</sup>

Tras ser introducida en el organismo por vía intravenosa (IV), pasa al interior de las células por difusión pasiva facilitada por proteínas transportadoras, cuya actividad se incrementa por efecto de la hipoxia. En el interior de las células, la  $^{18}\text{F}$ -FDG es fosforilada por efecto de las enzimas hexocinasa y glucocinasa, pasando a  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-fosfato. La reversión de la reacción es catalizada por la enzima glucosa-6-fosfatasa, que a su vez es inhibida por la insulina. La  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-fosfato no sigue las vías metabólicas de la glucosa (vía glucolítica o glucogenogénesis), quedando atrapada en el interior de las células durante un tiempo inversamente proporcional a la concentración de glucosa-6-fosfatasa. Mediante el  $^{18}\text{F}$ , que es el radionúclido incorporado que emite los positrones, permite tener la imagen de la glucosa incorporada a la célula en base a su metabolismo glicídico.<sup>23-24</sup> Este proceso se puede ver reflejado en la figura 1.3.

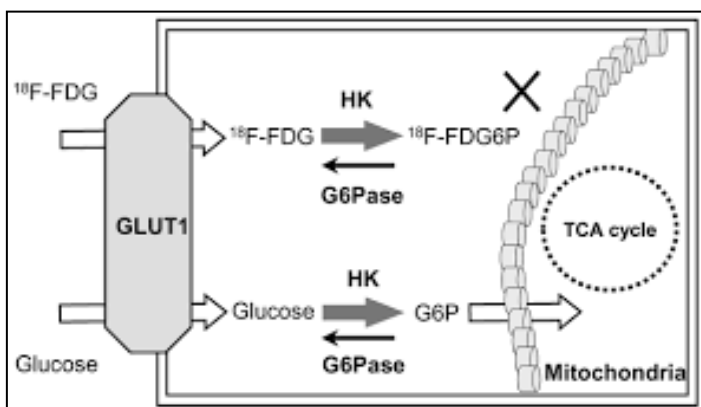


FIGURA 1.3 Modelo del transporte de la glucosa.<sup>23</sup>

## 1.5 METABOLISMO CARDÍACO.

El corazón es un órgano aeróbico que requiere del aporte continuo de oxígeno y de los sustratos metabólicos y energéticos para mantener una contracción ventricular suficiente que logre la homeostasis corporal. En condiciones fisiológicas (es decir aporte adecuado de oxígeno), el corazón produce el trifosfato de adenosina (ATP) a partir de la betaoxidación de los ácidos grasos, pero puede cambiar rápidamente al metabolismo de los carbohidratos, cuerpos cetónicos y otros sustratos disponibles dependiendo de las concentraciones arteriales de oxígeno, de estos sustratos y de ciertos factores neurohormonales. Dichas vías metabólicas quedan reflejadas en la figura 1.4.

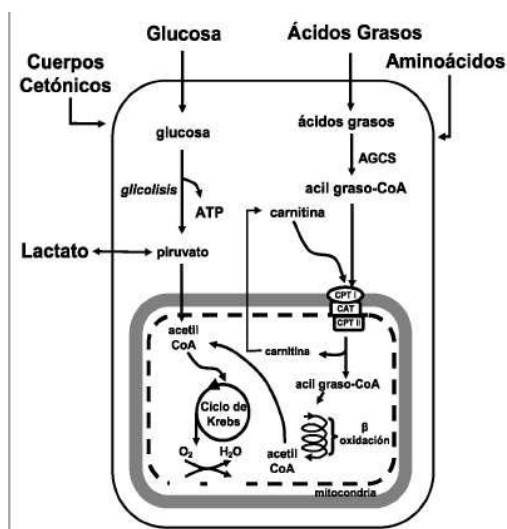


FIGURA 1.4 Vías metabólicas del miocito.<sup>25</sup>

Normalmente, los ácidos grasos aportan entre el 40 y 60% de la energía requerida por el miocardio. Los ácidos grasos son rápidamente extraídos por el miocardio formando cadenas de acetilcoenzima A (acetil-CoA). La forma activada de los ácidos grasos puede ser utilizada para la síntesis de triglicéridos o fosfolípidos, pero la mayor parte de la acetil-CoA es transportada por medio de la carnitina de la mitocondria, en donde es metabolizada mediante la betaoxidación. La acetil-CoA de cadena corta es el producto final de la betaoxidación, y esta es incluida en el ciclo de Krebs, que es la vía final del metabolismo oxidativo de todos los sustratos para la producción de ATP.<sup>25</sup>

Cuando existen niveles plasmáticos elevados de ácidos grasos y niveles bajos de insulina, el miocardio metaboliza solo pequeñas cantidades de glucosa. Sin embargo, después de una carga de glucosa, como ocurre en periodo postprandial o durante la infusión de soluciones glucosadas, el corazón realiza un ajuste en las vías metabólicas y tiende a utilizar la glucosa como fuente primaria de energía. Este ajuste se encuentra principalmente mediado por la insulina y sus efectos antilipolíticos.<sup>26</sup>

El metabolismo cardíaco sufre cambios semejantes cuando el aporte de oxígeno al corazón se encuentra disminuido. La oxidación de los ácidos grasos disminuye, los niveles de lactato se incrementan y el pH disminuye; entonces el miocardio necesita obtener energía bajo condiciones anaeróbicas y la glucólisis adquiere un papel fundamental durante los períodos de isquemia y reperfusión miocárdica.<sup>27</sup>

## **1.6 ESTUDIO DEL METABOLISMO CARDIACO CON TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.**

El principal objetivo del estudio del metabolismo cardiaco mediante la técnica PET es el abordaje integral del paciente con cardiopatía isquémica, donde mediante estudios de imagen cardiaca se pueda realizar un diagnóstico preciso, establecer el grado de severidad de la enfermedad arterial coronaria y definir su pronóstico y por lo tanto, normar la conducta terapéutica a seguir.

La PET-CT se ha posicionado recientemente como una herramienta muy útil en el estudio no invasivo de la patología isquémica del corazón. Ambas técnicas aplicadas en conjunto poseen enormes recursos útiles para el estudio anatómico y funcional del paciente, sin embargo, cada método aislado presenta limitaciones técnicas que deben ser consideradas al momento de decidir qué estudio es el ideal para cada paciente en particular.

La PET es una herramienta confiable para el estudio del metabolismo cardíaco, viabilidad miocárdica, la perfusión miocárdica, la función ventricular, el flujo de reserva coronario y la función endotelial. La CT cardíaca permite un estudio anatómico cuantificando el grado de calcificación intracoronaria (índice de calcio), estudiar tanto la luz como la pared arterial, verificar la permeabilidad vascular y determinar la extensión, severidad y composición de las placas ateroscleróticas.

Es por ello que hoy en día se pueden encontrar equipos híbridos PET-CT que permiten evaluar en una sola exploración el estado anatómico y funcional del paciente, brindando una enorme cantidad de información útil en el diagnóstico, clasificación y pronóstico.<sup>28</sup>

A parte de las indicaciones anteriormente citadas y dejando al margen la gran importancia de en el ámbito oncológico; la <sup>18</sup>F-FDG PET-CT puede ser de gran utilidad y en el diagnóstico, extensión y tratamiento en patología infecciosa/inflamatoria, y especialmente en territorio intracardiaco.<sup>29</sup>

En los últimos años la PET-CT con <sup>18</sup>F-FDG está demostrando ser una técnica con gran proyección y probablemente muy necesaria en un futuro próximo para el seguimiento y control a la terapia realizada en diversas entidades infecciosas/inflamatorias. Procesos como la endocarditis sobre prótesis valvulares o dispositivos o la sarcoidosis cardíaca entre muchos otros procesos infecciosos/inflamatorios se caracterizan por presentar múltiples factores etiopatogénicos asociados y una dificultad nada despreciable en el manejo del paciente tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del mismo.<sup>30</sup>

## **1.7 ESTUDIO DE PATOLOGÍA INFECCIOSA E INFLAMATORIA EN TERRITORIO CARDIACO CON TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.**

En la inflamación e infección se producen complejos procesos fisiopatológicos de defensa frente a una agresión en los que intervienen múltiples factores, tanto celulares (macrófagos, granulocitos, fibroblastos, plaquetas, linfocitos) como mediadores químicos (citoquinas, sistema del complemento, histaminas, fibrinógeno, plasmina) y moléculas de adhesión, que se asocian con vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular lo que provoca una extravasación de proteínas y células al área afectada <sup>31</sup>. Las fases involucradas en el proceso inflamatorio son la activación del endotelio, la migración de los leucocitos (que son reclutados por las moléculas de adhesión del endotelio) y la resolución. Frecuentemente, su diagnóstico precoz y localización son fundamentales para un manejo terapéutico adecuado de los pacientes.

Las técnicas estructurales proporcionan una excelente resolución anatómica, aunque presentan inconvenientes y limitaciones inherentes a cada una de ellas. La ecografía es operador-dependiente, tiene dificultades para valorar las estructuras profundas y una mala penetración en el gas, como en el intestino, y en estructuras densas, como el hueso. La tomografía computarizada tiene como desventajas el uso de radiación ionizante y la imposibilidad de utilizar contraste intravenoso en pacientes alérgicos o con deterioro de la función renal. Las limitaciones de la resonancia magnética (RM) derivan de la presencia de marcapasos e implantes, su menor disponibilidad y mayor coste, la larga duración de las exploraciones que provoca artefactos por movimiento, la frecuente intolerancia a la prueba y las reacciones adversas al gadolinio. Sin embargo, las limitaciones que destacan por encima de todas son la falta de información del componente funcional de la inflamación y que no detectan la inflamación en los estadios iniciales, ya que solo objetivan los cambios anatómicos tardíos.

Las técnicas convencionales de medicina nuclear, son usadas desde hace décadas en la patología inflamatoria/infecciosa y han contribuido de forma significativa al manejo clínico y terapéutico de los pacientes. Sus principales indicaciones son la detección y localización de focos inflamatorios/ infecciosos, el seguimiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento. Su gran aportación diferencial sobre las técnicas estructurales es que muestran los cambios funcionales precoces. <sup>30</sup>

Una gran variedad de radiotrazadores han sido usados para el estudio de la patología inflamatoria/infecciosa. Sin embargo, solo unos pocos son de uso generalizado en la práctica clínica diaria. Entre estos se incluyen los fosfonatos marcados con <sup>99m</sup>Tc para la gammagrafía ósea en 3 fases, los leucocitos marcados con <sup>99m</sup>Tc o <sup>111</sup>In, y el <sup>67</sup>Ga-citrato. La acumulación de estos radiotrazadores en los tejidos inflamados se basa en diferentes mecanismos, ninguno de ellos específico.

La evolución de las técnicas gammagráficas convencionales ha seguido el progreso tecnológico; tanto en el paso de las imágenes planares a la técnica de SPECT (single photon emission computed tomography) y posteriormente al correregistro con la CT, y a los equipos híbridos SPECT-CT, que proporcionan una mayor resolución y una más precisa localización anatómica; como del software de procesamiento de imágenes, los algoritmos de reconstrucción y los programas de cuantificación.

Al igual que en el caso de la gammagrafía convencional, los avances en la tomografía por emisión de positrones se han producido tanto en la instrumentación como en los radiotrazadores. La instrumentación ha evolucionado desde los primeros equipos PET al PET-CT hasta los más modernos PET-CT 4 D con corrección de los movimientos respiratorios y cardíacos, y la PET-RM que proporciona una mejor definición de los tejidos blandos. Igualmente, también se han desarrollado nuevos programas informáticos de reconstrucción y cuantificación de imágenes. El especial interés en el uso de la PET en la patología inflamatorio/infecciosa es la mayor sensibilidad de esta técnica de detección sobre la gammagrafía convencional con SPECT.

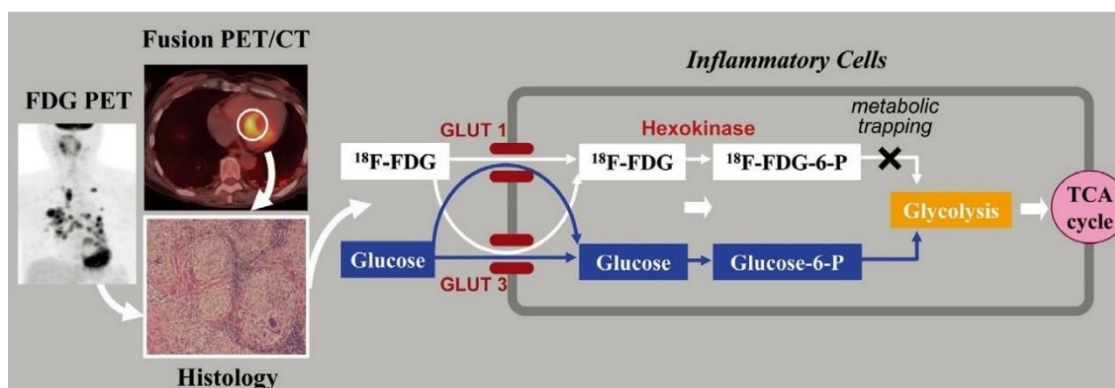
Aunque varios radiotrazadores PET han sido probados en patología inflamatoria, incluyendo los desarrollados inicialmente para oncología y otros diseñados específicamente para inflamación e infección<sup>30</sup> es la <sup>18</sup>F-FDG el más usado. Ver cuadro 1.3. Las células tumorales muestran una captación aumentada de <sup>18</sup>F-FDG, debido a una elevada tasa de glucólisis y a una sobreexpresión del número de transportadores de membrana de glucosa. Sin embargo, esta captación no es específica de tumor ya que está presente en procesos inflamatorios e infecciosos, siendo la principal causa de falsos positivos en oncología, lo que a su vez posibilita su uso en estas patologías. Su acumulación en los tejidos inflamatorios está igualmente relacionada con un metabolismo incrementado de glucosa en un proceso probablemente más complicado que en las células tumorales. Numerosas citoquinas y factores de crecimiento actúan sobre las células inflamatorias (macrófagos y leucocitos, principalmente) y las transforman en células activadas, lo que provoca un aumento de la expresión y afinidad de los transportadores de glucosa (principalmente GLUT-1 y GLUT-3) y una mayor producción de enzimas glucolíticas como la hexoquinasa. Todo ello hace que se incremente la captación de <sup>18</sup>F-FDG<sup>32,33,34</sup>, que es dependiente del grado de activación celular y es mayor en los neutrófilos y macrófagos; por ello, los procesos en los que predominen estas células serán más probablemente visualizados con <sup>18</sup>F-FDG. Ver figura 1.5.

Al igual que las técnicas gammagráficas convencionales, la <sup>18</sup>F-FDG PET-CT ofrece una información funcional y molecular del proceso inflamatorio, pero además ofrece ventajas como son: una gran sensibilidad, una excelente resolución espacial, un alto contraste lesión/fondo. El empleo de una dosis de radiación relativamente baja y que el diagnóstico se pueda establecer de forma más rápida que con otros radiotrazadores de la medicina nuclear convencional. En la última década hemos asistido a un notable incremento de estudios dirigidos a evaluar diferentes aplicaciones de radiotrazadores PET, principalmente la <sup>18</sup>F-FDG, en numerosas patologías inflamatorias. Como consecuencia de este interés, la European Association of Nuclear Medicine (EANM) y la Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) han elaborado y publicado de forma conjunta por vez primera una guía para el uso de la <sup>18</sup>F-FDG en inflamación e infección.<sup>35-36</sup> Asimismo, se han descrito varias técnicas de preparación del miocardio para la optimización de la adquisición de la exploración y obtener por consiguiente, el máximo rendimiento y resultados de la técnica PET con <sup>18</sup>F-FDG en sospecha de patología infecciosa/inflamatoria. Tema que se irá desarrollando en los siguientes puntos del manuscrito.



RADIOFÁRMACO	MECANISMO
$^{18}\text{F}$ -FDG	Inflamación mediada por macrófagos
$^{11}\text{C}$ -(R)-PK11195	R. benzodiazepinas (macrófagos)
$^{18}\text{F}$ -fluorocolina	Inflamación mediada por macrófagos (proliferación celular)
$^{11}\text{C}$ -colina	Inflamación mediada por macrófagos (proliferación celular)
$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE	Inflamación mediada por macrófagos
$^{11}\text{C}$ -acetato	Síntesis de ácidos grasos
$^{64}\text{Cu}$ -nanopartículas	Fagocitosis por macrófagos

**CUADRO 1.3** Radiotrazadores en PET en el estudio de la patología inflamatoria<sup>30</sup>.

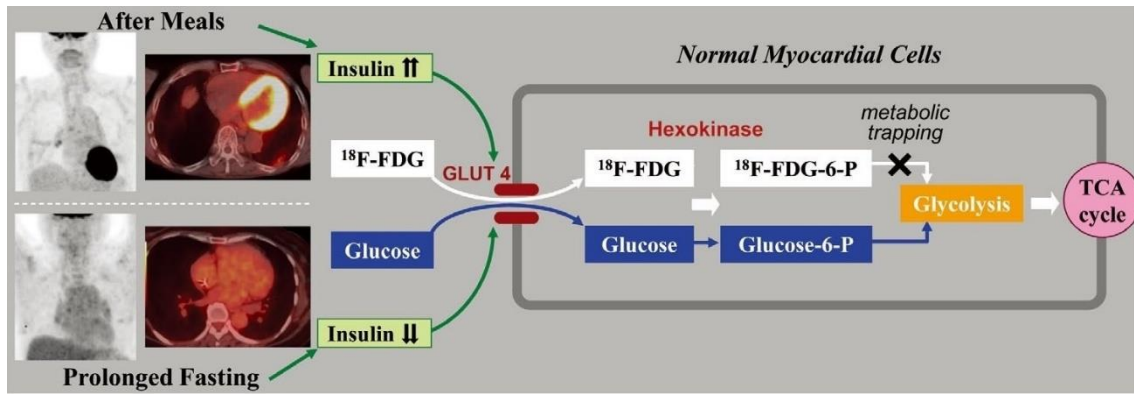


**FIGURA 1.5** Esquema de la actividad celular miocárdica en un estado inflamatorio<sup>33</sup>.

En la imagen del  $^{18}\text{F}$ -FDG PET se observa un aumento de captación glicídica en el corazón, múltiples adenopatías hiliares bilaterales y mediastínicas y captación pulmonar, atribuibles a actividad inflamatoria en un paciente con sarcoidosis activa. En la imagen fusionada del  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT se observa un aumento de captación focal de FDG en territorio septal cardiaco. En la imagen histológica de la biopsia miocárdica realizada a dicho paciente se confirma sarcoidosis cardiaca.

En un proceso inflamatorio, fisiológicamente, las células inflamatorias además de encontrarse aumentadas en concentración en relación al resto de células; también tienen un incremento de expresión de los transportadores GLUT 1 y GLUT 3 y una nula o importante disminución de los transportadores GLUT 4. Una vez que la  $^{18}\text{F}$ -FDG entra dentro de la célula, se fosforila mediante la hexokinasa y queda atrapada dentro de la célula inflamatoria incapaz de iniciar el ciclo de la glucólisis.

Asimismo los macrófagos que se encuentran plenamente activos en el proceso inflamatorio presentan un incremento de concentración de hexokinasa 10 veces mayor que en comparación con el resto de las células, de manera, que la  $^{18}\text{F}$ -FDG fosforilada al no poder entrar en la vía glucolítica queda acumulada en la célula en una relación directamente proporcional a la actividad metabólica de la misma.



**FIGURA 1.6** Esquema de la actividad celular miocárdica en estado postprandial y tras ayuno prolongado.<sup>33</sup>

En la primera imagen <sup>18</sup>F-FDG PET se observa un paciente sano, con 6 horas de ayuno, y una captación metabólica miocárdica fisiológica del ventrículo izquierdo (VI).

En la segunda imagen <sup>18</sup>F-FDG PET se observa el mismo paciente tras 18 horas de ayuno. En este caso no se objetiva captación de las paredes del VI (FRENACIÓN DEL METABOLISMO CARDIACO). La mínima captación que se observa es “pool” vascular.

Fisiológicamente, tras la ingesta de comida y en un periodo corto de ayuno (6 horas), las células miocárdicas presentan más apetencia por la glucosa, esto es debido a que los niveles de glucosa en sangre son mayores, los receptores de insulina se encuentran incrementados y hay una sobreexpresión de transportadores GLUT 4.

Por el contrario en el proceso de ayuno prolongado los niveles de glucosa, los receptores insulínicos y los transportadores GLUT 4 (dependientes de insulina) se encuentran muy disminuidos. Las células miocárdicas utilizarán los ácidos grasos como primer sustrato metabólico. Por tanto en el caso que el paciente presentara actividad glicídica incrementada sería atribuida a receptores GLUT 1 y 3 secundarios a un incremento de actividad inflamatoria.

## **1.8 TÉCNICAS DE PREPARACIÓN DEL MIOCÁRDIO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS CON TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.**

El corazón, y especialmente el músculo del ventrículo izquierdo (miocardio) puede captar  $^{18}\text{F}$ -FDG de manera fisiológica. Este hecho, se repite en otros órganos: el cerebro o el hígado también presentan un aumento de captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en ausencia de enfermedad.

Dicha captación fisiológica puede enmascarar posibles hallazgos patológicos atribuibles a patología inflamatoria, infecciosa o incluso de origen oncológico. Este es el principal motivo por el cual intentar optimizar la calidad de imagen en el territorio cardiaco favorecería de manera directa la capacidad de diagnosticar de una manera más efectiva lesiones patológicas en el miocardio, territorio pulmonar (lóbulo medio, principalmente) y territorio mediastínico; disminuyendo así el número de falsos positivos a la hora de interpretar las imágenes corporales.<sup>37-38</sup>

Las guías establecidas de PET-CT elaboradas por comités de expertos, para el diagnóstico, estadificación y seguimiento de procesos oncológicos, recomiendan que antes de la administración de la dosis endovenosa con  $^{18}\text{F}$ -FDG se realice un ayuno de 4-6 horas. El objetivo principal de este ayuno es el de disminuir significativamente los niveles de glucosa e insulina en el torrente sanguíneo, y de manera secundaria disminuir la captación de glucosa por parte de las células no tumorales del organismo.<sup>39</sup>

El ayuno predispone a las células miocárdicas a la utilización de un sustrato energético concreto: los ácidos grasos, de forma que disminuye, el consumo de glucosa y/o la sobreexpresión de insulina para intentar omitir la vía metabólica de la glucólisis como primera fuente de obtención energética.

Tras estas horas de ayuno, existen pacientes que no presentan captación miocárdica. No obstante, también existe un número no despreciable de pacientes que tras realizar un ayuno de 5-12 horas siguen presentando captación miocárdica de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Esto es debido, a las características metabólicas intrínsecas de los pacientes y a la gran capacidad que tienen las células miocárdicas de utilizar diferentes sustratos (glucosa, ácidos grasos o aminoácidos) como fuente energética.<sup>40</sup>

Varios estudios han demostrado que sujetos sin evidencia de patología cardiaca subyacente pueden presentar diferentes grados de captación con  $^{18}\text{F}$ -FDG independientemente de las horas de ayuno establecidas.<sup>41-42</sup>

Otros estudios, describieron que la captación cardiaca de  $^{18}\text{F}$ -FDG no cambia en los diversos estudios tomográficos a lo largo del tiempo en un mismo paciente, pero si lo hacen cuando se hacen estudios comparativos por grupo. Khandani et al.<sup>43</sup> describió que la captación miocárdica no cambiaba significativamente en el tiempo en los 47 pacientes con 4 o más PETs realizados a lo largo del tiempo.

También se ha estudiado la variabilidad de la captación fisiológica del miocardio, Glopler et al.<sup>44</sup> y Bartlett et al.<sup>45</sup> describieron que frecuentemente se observaba la captación fisiológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG en la pared lateral del ventrículo izquierdo cardiaco en sujetos sanos. El grupo Nuutila et al.<sup>46</sup> expuso en su estudio que la captación fisiológica de

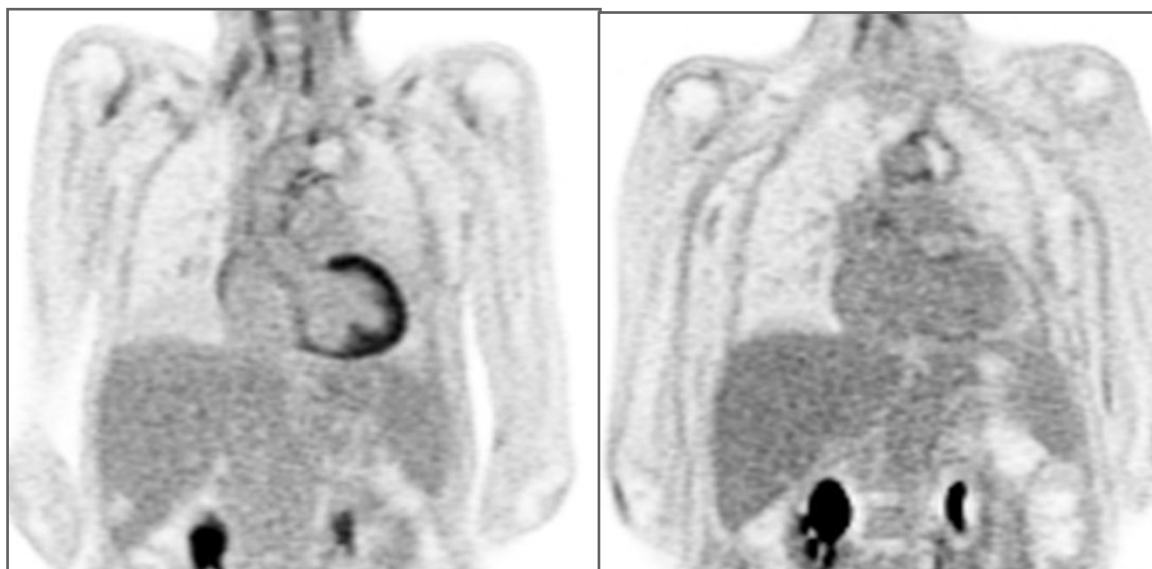
glucosa en territorio miocárdico no tenía que estar necesariamente asociada a la captación de glucosa en el resto de órganos corporales o a nivel del músculo esquelético en relación a unos valores estándares de glucosa en sangre.

Esta variabilidad en la captación del miocardio entre sujetos dificulta la estandarización de la preparación del paciente antes de la realización del PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG.<sup>47</sup>

Dado que no se puede diferenciar la captación fisiológica de la patológica, la interpretación del estudio cardiaco y mediastínico puede llegar a ser en muchos casos dificultosa. Debido a esta razón y gracias a la colaboración científica de múltiples grupos multidisciplinares a nivel mundial se han ido desarrollando a lo largo del tiempo varias metodologías para intentar solventar el problema expuesto anteriormente.

Existen principalmente tres metodologías para intentar minimizar la captación miocárdica de glucosa:

1. Periodo de ayuno prolongado superior a 12 horas (Overnight Fasting): Con esta técnica favorecemos que los niveles de glucosa y los receptores insulínicos del miocito se encuentren muy disminuidos y que el sustrato energético de elección por parte de la célula miocárdica sean los ácidos grasos. Ver tabla 1.1.
2. Dieta pobre en carbohidratos y rica en ácidos grasos, el día anterior a la prueba (Low-carbohydrate/High-fat diet). Ver tabla 1.2.
3. Inyección intravenosa de Heparina no fraccionada al 1% (50U/kg) 10-15 minutos previos a la administración de  $^{18}\text{F}$ -FDG (Low-dose Heparin): Mediante esta técnica por un efecto secundario de la heparina incrementamos transitoriamente la concentración de ácidos grasos en el torrente sanguíneo, permitiendo que sean primer sustrato energético para la célula miocárdica. Ver tabla 1.3.



**IMAGEN 1.1 Imagen A:** PET de paciente con captación miocárdica fisiológica de VI sin haber realizado ninguna técnica de frenación. **Imagen B:** Mismo paciente tras la realización de dos técnicas simultaneas de frenación. Ayuno prolongado >12 horas y administración de heparina endovenosa no fraccionada antes de la administración de la dosis de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

### **1.8.1 ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL**

Los estudios iniciales descritos en la literatura científica para intentar frenar el metabolismo fisiológico cardiaco se basaron principalmente en someter a los pacientes a un ayuno prolongado. Como se ha comentado anteriormente, en estados de ayuno prolongado los niveles de glucosa, los receptores insulínicos y los transportadores GLUT 4 (dependientes de insulina) se encuentran muy disminuidos y por tanto las células miocárdicas utilizarían los ácidos grasos como primer sustrato metabólico; permitiendo así, que la actividad glicídica incrementada de  $^{18}\text{F}$ -FDG fuera atribuida a una etiología inflamatoria, infecciosa o tumoral.

Un ayuno prolongado favorece la supresión de captación miocárdica de  $^{18}\text{F}$ -FDG. En concreto contra más tiempo de ayuno, mayor efectividad en la supresión fisiológica del miocardio por la  $^{18}\text{F}$ -FDG. El estudio de Langah et al.<sup>50</sup> demostró que un ayuno mayor a 18 horas suprimía significativamente la captación miocárdica de  $^{18}\text{F}$ -FDG. (Ver tabla 1.1.)

Asimismo, con el avance de la metodología y estandarización de los protocolos con PET y PET-TC en el transcurso del tiempo se observó que los protocolos dietéticos previos a la realización de la exploración tomográfica mejoraban la preparación del paciente y facilitaban la lectura e interpretación de las imágenes PET.

Muchos protocolos dietéticos han demostrado un mejor resultado para suprimir la captación fisiológica del miocardio con  $^{18}\text{F}$ -FDG en comparación con los protocolos de ayuno solo. (Ver tabla 1.2.)

Lum et al.<sup>53-54</sup> describieron que los protocolos dietéticos reducían los artefactos de la captación fisiológica miocárdica en el PET  $^{18}\text{F}$ -FDG y facilitan la lectura de las imágenes.

Williams and Kolodny<sup>55</sup> describieron una importante reducción en el SUV del miocardio en pacientes que habían realizado una dieta pobre en carbohidratos, rica en ácidos grasos y proteínas permitidas de tres a seis horas antes de la administración  $^{18}\text{F}$ -FDG en comparación con el grupo de pacientes que habían realizado un protocolo únicamente de ayuno de 4 horas.

Wykrzykowska et al.<sup>56</sup> demostró que los pacientes que habían realizado el protocolo dietético presentaban mayor reducción en la captación miocárdica que el grupo de pacientes que habían realizado ayuno desde la noche de antes. El protocolo dietético se caracterizaba por ser una dieta pobre en carbohidratos, rica en ácidos grasos desde la noche antes de la prueba e ingerir la mañana de la prueba una bebida líquida de aceite vegetal. (ClearScan) E-Z-Em Inc.

El grupo de Cheng et al.<sup>57</sup> realizó un estudio comparativo entre un protocolo únicamente de ayuno en comparación con dos tipos de dieta. El protocolo dietético se basó en dos tipos de dieta. La dieta 1 fue únicamente pobre en carbohidratos (<5g) desde la noche previa a la prueba y la dieta 2 constaba en un dieta pobre en carbohidratos (<5g) y rica en ácidos grasos (>35g) desde la noche previa a la prueba asociada aún suplemento líquido de ácidos grasos (Resource Benecalorie) una hora antes de la exploración tomográfica. El protocolo que conseguía mayor frenación miocárdica fue la dieta 1 pobre

en carbohidratos en comparación con la dieta número 2 y el protocolo únicamente de ayuno.

Este estudio de Cheng et al.<sup>57</sup> difiere de los realizados por Williams and Kolodny<sup>55</sup> y por Wykrzykowska et al.<sup>56</sup> expuestos anteriormente donde destacaban que la dieta pobre en hidratos de carbono y rica en ácidos grasos era mejor que la dieta caracterizada únicamente de hidratos de carbono. Los autores atribuyen esta diferencia de variabilidad en la captación del miocardio a la diferencia de horas de ayuno entre los diferentes estudios, el cumplimiento estricto de los pacientes a la hora de realizar los protocolos dietéticos y la patología cardiovascular de base de los diferentes grupos de pacientes estudiados que podría predisponer a la utilización de glucosa o de ácidos grasos como primer sustrato energético dependiendo del ciclo metabólico cardíaco y la posible patología cardíaca subyacente.

Harisankar et al.<sup>58</sup> Balink et al.<sup>59</sup> y Coulden et al.<sup>60</sup> demostraron con sus respectivos protocolos dietéticos pobre en hidratos de carbono y ricos en ácidos grasos eran más efectivos que los protocolos de ayuno prolongados de más de 12 horas.

En el estudio realizado por Kobayashi et al.<sup>61</sup> se observó una supresión completa de la captación miocárdica de <sup>18</sup>F-FDG en el 71.4% de voluntarios sanos tras 24 horas de restricción de hidratos de carbonos más la combinación de ingesta de líquido compuesto por altos niveles de ácidos grasos una hora antes de la administración de <sup>18</sup>F-FDG (Atkins Advantage Shake). Solo el 28.6% de pacientes restante presentaban una captación residual de <sup>18</sup>F-FDG en la musculatura papilar. Esta técnica demostró ser mucho más efectiva que el protocolo caracterizado por una cena rica en alto contenido graso (>60 g) la noche previa a la prueba o una dieta baja (no restrictiva) de hidratos de carbono el día previo a la exploración.

Existen múltiples estudios en la literatura científica para el diagnóstico de sarcoidosis cardíaca o procesos infecciosos en territorio cardíaco que han utilizado el protocolo dietético para intentar frenar el metabolismo cardíaco fisiológico.<sup>62-67</sup> o incluso asociar dicha metodología dietética a un protocolo heparinizante para intentar una mejor optimización del estudio cardíaco.<sup>72</sup>

Otra de las metodologías utilizadas para intentar disminuir la captación fisiológica de <sup>18</sup>F-FDG son los protocolos farmacologizados con heparina no fraccionada intravenosa. Son varios los estudios publicados en la literatura científica que demuestran dicha teoría. (Ver tabla 1.3)

La heparina incrementa en el plasma los niveles de ácidos grasos.<sup>80-82</sup> Este hecho se produce a través de una estimulación de la actividad lipolítica mediante la activación de lipoproteínas y lipasas hepáticas. El incremento de ácidos grasos en el plasma favorece la utilización de estos mismos como primer sustrato metabólico para la obtención energética de las células miocárdicas.

El procedimiento se basa en la inyección intravenosa de un bolus de heparina no fraccionada al 1% (50 unidades/Kg) 15 minutos antes de la administración intravenosa de <sup>18</sup>F-FDG. Esta dosis de heparina es muy baja (inferior a la indicada para profilaxis de procesos trombóticos) y no incrementa el riesgo de eventos hemorrágicos.<sup>83</sup>

Los estudios con heparina se han utilizado principalmente y durante mucho tiempo en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con patología inflamatoria como la sarcoidosis.  
68-72,76-78

Existen otras patologías en territorio cardiaco donde la utilización de la heparina puede optimizar el diagnóstico de extensión de la enfermedad de estudio.

Minamimoto et al.<sup>73</sup> describe la utilidad de la administración de heparina para bloquear la captación fisiológica de <sup>18</sup>F-FDG en el tejido miocárdico en pacientes con patología oncológica y en concreto con linfoma primario cardiaco.

Klaipetch et al.<sup>74</sup> y Pizzi et al.<sup>77</sup> utilizan la heparina para disminuir la captación fisiológica glicídica miocárdica en sospecha de procesos infecciosos como endocarditis sobre válvulas (nativas y protésicas) y dispositivos cardiacos (bolsas de marcapasos o cables extra/intracardiacos).

El protocolo de heparina no obstante, funciona únicamente en un número limitado de sujetos, restando captación miocárdica en un porcentaje no despreciable de sujetos.<sup>69</sup>

En el estudio realizado por Gormsen et al.<sup>77</sup> comparó dos protocolos: el primer protocolo se caracterizó por un ayuno prolongado >12 horas más 2 horas de una infusión salina continua y el segundo protocolo se caracterizó por un ayuno prolongado >12 horas más 2 horas de infusión con somatostatina (300 ug/hora) y heparina (70 mIE/KG/minutos). El objetivo de la administración de la somatostatina y la heparina era el de intentar bloquear los receptores insulínicos y aumentar la carga de ácidos grasos en plasma respectivamente, para ser primera fuente de sustrato energético para las células miocárdicas. En este estudio, no obstante, no se demostró que el protocolo heparinizado fuera superior a la supresión miocárdica realizada por un ayuno prolongado.

Asimismo en el estudio de Mooroka et al.<sup>78</sup> se comparó un protocolo heparinizado más ayuno de 12 horas con un protocolo exclusivo de ayuno prolongado >18 horas. En este caso, se objetivo la superioridad del ayuno prolongado en la frenación de la captación fisiológica de <sup>18</sup>F-FDG en comparación con el protocolo heparinizado.

La literatura médica publicada hasta el momento, aún no ha demostrado que protocolo es el más efectivo para realizar dicha supresión. Por tanto, se recomienda de manera generalizada dentro de la comunidad médica la combinación de las tres metodologías expuestas anteriormente para intentar frenar el metabolismo cardiaco fisiológico con <sup>18</sup>F-FDG.<sup>105</sup>

**TABLA 1.1** Literatura científica con utilización de metodología basada en ayunos prolongados.

NÚMERO	Estudio	Año	Motivo de estudio	Número de pacientes	Protocolo de Ayuno	Horas de Ayuno	Protocolo de Dieta	Protocolo con Heparina	INFORMACIÓN DEL ESTUDIO
1.	Yamagishi et al <sup>48</sup>	2003	Diagnóstico de sarcoidosis	17	Si	>5	No	No	Se compara PET <sup>13</sup> N-NH <sub>3</sub> con PET <sup>18</sup> F-FDG para detectar sarcoidosis cardiaca. Únicamente se realiza ayuno de 5 horas.
2.	Okumura et al <sup>49</sup>	2004	Diagnóstico de sarcoidosis	22	Si	>12	No	No	Se compara la PET <sup>18</sup> F-FDG con gammagrafía con <sup>67</sup> Ga, realizando ayuno de 12 horas para detectar sarcoidosis cardiaca.
3.	Inglese et al <sup>41</sup>	2007	Captación miocárdica con <sup>18</sup> F-FDG	49	Si	>6	No	No	Se realizan en el tiempo tres PETs al mismo paciente con un protocolo de ayuno. Se detecta variabilidad en la captación miocárdica en el mismo paciente.
4.	Matoh et al <sup>79</sup>	2008	Sospecha de sarcoidosis	12	Si	>5	No	No	PET <sup>18</sup> F-FDG para detectar sarcoidosis cardiaca, en pacientes con sarcoidosis sistémica.
5.	Langah et al <sup>50</sup>	2009	Sospecha de sarcoidosis	65	Si	>18	No	No	PET <sup>18</sup> F-FDG para detectar sarcoidosis cardiaca, en pacientes con sarcoidosis sistémica.
6.	Tahara et al <sup>52</sup>	2010	Sospecha de sarcoidosis	24	Si	>12	No	No	PET <sup>18</sup> F-FDG en pacientes con sarcoidosis sistémica y cardiomiopatía de origen desconocido.
7.	Youssef et al <sup>51</sup>	2012	Sospecha de sarcoidosis	24	Si	>12	No	No	PET <sup>18</sup> F-FDG para detectar sarcoidosis cardiaca, en pacientes con sarcoidosis sistémica.



NÚMERO	Estudio	Año	Motivo de estudio	Número de pacientes	Horas de Ayuno	Protocolo de Dieta	INFORMACIÓN DEL ESTUDIO
1.	Lum et al <sup>53-54</sup>	2000 2002	Captación miocárdica con <sup>18</sup> F-FDG	49	Desde la noche antes de la prueba.	Pobre en HC.	Los protocolos dietéticos reducen artefactos y falsos negativos en territorio cardíaco secundarios a la captación fisiológica <sup>18</sup> F-FDG en el corazón.
2.	Williams et al <sup>55</sup>	2008	Captación miocárdica con <sup>18</sup> F-FDG	60	4-12	Pobre en HC. Rica en AG. Proteínas permitidas.	Comparación protocolo de dieta con protocolo de ayuno. La mejor técnica es la dieta.
3.	Wykrzykowska et al <sup>56</sup>	2009	Diagnóstico de inflamación y placas vulnerables en arterias coronarias	32	Desde la noche antes de la prueba.	La noche antes se realiza dieta: Pobre en HC. Rica en AG. La mañana del estudio se ingiere: Aceite vegetal líquido.	La PET <sup>18</sup> F-FDG puede ser una importante herramienta para detectar inflamación y placas vulnerables en arterias coronarias. El protocolo con dieta favorece dicho diagnóstico, en comparación con el protocolo de ayuno.
4.	Cheng et al <sup>57</sup>	2010	Captación miocárdica con <sup>18</sup> F-FDG	21	Desde la noche antes de la prueba	La noche antes se realiza dieta: Dieta 1: Pobre en HC (<5g) Dieta 2: Pobre en HC (<5g) Rica en AG (>35g) Una hora antes del estudio: Preparado líquido rico en AG.	Se compara dos tipos de dieta con un protocolo de ayuno. La mejor técnica es la dieta 1; Pobre en Hidratos de Carbono.
5.	Harisankar et al <sup>58</sup>	2011	Captación miocárdica con <sup>18</sup> F-FDG	50	>12	Noche antes y 4 horas antes del estudio dieta: Pobre en HC. Rica en AG. Proteínas permitidas.	Comparación protocolo de dieta con protocolo de ayuno. La mejor técnica es la dieta.
6.	Balink et al <sup>59</sup>	2011	Captación miocárdica con <sup>18</sup> F-FDG	100	>6 (4-12)	24 horas antes de la prueba empezar la dieta: Pobre en HC. Rica en AG. Proteínas permitidas.	Comparación protocolo de dieta con protocolo de ayuno. La mejor técnica es la dieta.
7.	Coulden et al <sup>60</sup>	2012	Captación miocárdica con <sup>18</sup> F-FDG	120	Desde la noche antes de la prueba >8	24 horas antes de la prueba empezar la dieta: Pobre en HC: Atkins Style (<3g) Rica en AG. Proteínas permitidas.	Comparación protocolo de dieta con protocolo de ayuno. La mejor técnica es la dieta.

8.	Kobayashi et al <sup>61</sup>	2013	Captación miocárdica con <sup>18</sup> F-FDG	14	>6 (6-20)	Dieta 1: 24 horas antes de la prueba restricción de HC y tomar una hora antes del estudio un preparado líquido rico en AG. Dieta 2: La noche previa. Rica en AG. (>35g). HC a dosis bajas.	Se comparan dos dietas. La primera prohíbe los HC y la segunda se permiten a dosis muy bajas. La dieta restrictiva ofrece mejores resultados de frenación.
9.	Lebasnier et al <sup>65</sup>	2013	Sospecha de sarcoidosis	14	No se especifica	24 horas antes de la prueba dieta: Pobre en HC. Rica en AG.	Sospecha/Diagnóstico de sarcoidosis cardiaca, por <sup>18</sup> F-FDG PET.
10.	Ambrosini et al <sup>64</sup>	2013	Diagnóstico de sarcoidosis cardiaca	28	12h y 6 h	Dieta 1: Dieta+Ayuno de 12 horas. Pobre en HC. Rica en AG. Dieta 2: Sin dieta+Ayuno de 6 horas.	Valoración cardiaca con las dos dietas en pacientes con sarcoidosis cardiaca confirmada.
11.	Mc Ardle et al <sup>62</sup>	2013	Sospecha de sarcoidosis	134	>12	Pobre en HC. Rica en AG.	Estudio de la actividad inflamatoria con <sup>18</sup> F-FDG PET en territorio cardiaco secundario a sarcoidosis en pacientes con alteraciones eléctricas.
12.	Soussan et al <sup>66</sup>	2013	Sospecha de sarcoidosis cardiaca	58	>4	Desayuno el día del PET. Pobre en HC. Rica en AG.	Sospecha sarcoidosis cardiaca, por <sup>18</sup> F-FDG PET.
13.	Ahamadian et al <sup>67</sup>	2014	Sospecha de sarcoidosis cardiaca	31	>12	Pobre en HC. Rica en AG.	Estudio de la actividad inflamatoria en territorio cardiaco comparando <sup>18</sup> F-FDG PET con PET de rubidio-82, en pacientes con sarcoidosis.
14.	Blankstein et al <sup>63</sup>	2014	Sospecha de sarcoidosis	118	>3	Pobre en HC. Rica en AG. Rica en proteínas.	Estudio de la actividad inflamatoria en territorio cardiaco comparando <sup>18</sup> F-FDG PET con PET de rubidio-82, en pacientes con sarcoidosis.

**TABLA 1.2** Literatura científica con utilización de metodología basada en protocolos dietéticos. HC (Hidratos de carbono), AG (ácidos grasos).

**TABLA 1.3** Literatura científica con utilización de metodología basada en protocolos heparinizantes.

NÚMERO	Estudio	Año	Motivo de estudio	Número de pacientes	Protocolo de Ayuno	Horas de Ayuno	Protocolo de Dieta	Protocolo con Heparina	INFORMACIÓN DEL ESTUDIO
1.	Ishimaru et al <sup>69</sup>	2005	Diagnóstico de sarcoidosis	32	No	>6	No	Si	Heparina antes de la inyección de <sup>18</sup> F-FDG. Se compara la PET <sup>18</sup> F-FDG con la gammagrafía con <sup>67</sup> Ga. PET <sup>18</sup> F-FDG para detectar sarcoidosis cardiaca, en pacientes con sarcoidosis sistémica.
2.	Nishiyama et al <sup>70</sup>	2006	Diagnóstico de sarcoidosis	18	No	>5	No	Si	Heparina antes de la inyección de <sup>18</sup> F-FDG. Se compara la PET <sup>18</sup> F-FDG con la gammagrafía con <sup>67</sup> Ga. PET <sup>18</sup> F-FDG para detectar s sarcoidosis sistémica.
3.	Ohira et al <sup>71</sup>	2008	Diagnóstico de sarcoidosis	21	No	>6	No	Si	Heparina antes de la inyección de <sup>18</sup> F-FDG. Se compara la PET <sup>18</sup> F-FDG con la RMN cardiaca. PET <sup>18</sup> F-FDG para detectar sarcoidosis cardiaca, en pacientes con sarcoidosis sistémica
4.	Ohira et al <sup>72</sup>	2011	Artículo de revisión	-	Si	-	Si	Si	Protocolos de preparación y realización de PET <sup>18</sup> F-FDG en sarcoidosis cardiaca
5.	Minamimoto et al <sup>73</sup>	2011	Diagnóstico de linfoma cardiaco	1	No	-	No	Si	Heparina antes de la inyección de <sup>18</sup> F-FDG. Utilidad de la heparina en un caso clínico.
6.	Klaipetch et al <sup>74</sup>	2012	Diagnóstico de endocarditis	1	SI	>18	No	Si	Heparina antes de la inyección de <sup>18</sup> F-FDG. Utilidad de la heparina en un caso clínico.
7.	Ito et al <sup>76</sup>	2013	Diagnóstico de sarcoidosis	1	SI	>12	No	Si	Heparina antes de la inyección de <sup>18</sup> F-FDG. Utilidad de la heparina en un caso clínico.
8.	Gomersen et al <sup>77</sup>	2013	Diagnóstico de sarcoidosis	6	SI	>12	No	Si	Se compara un protocolo de ayuno >12 horas con un protocolo de ayuno >12 horas+heparina+ supresión de insulina con somatostatina.
9.	Mooroka et al <sup>78</sup>	2014	Diagnóstico de sarcoidosis	96	Si	>18	No	Si	Se compara un protocolo de ayuno prolongado >18 horas con protocolo de heparina+ayuno de 12 horas.
10.	Manabe et al <sup>68</sup>	2014	Diagnóstico de sarcoidosis cardiaca	59	Si	>6	No	Si	Diagnóstico de sarcoidosis cardiaca por PET <sup>18</sup> F-FDG en pacientes con biopsia cardiaca positiva para sarcoidosis.
11.	Pizzi et al <sup>75</sup>	2015	Diagnóstico de endocarditis	92	Si	>12	No	Si	Protocolo mixto: Ayuno prolongado>12 horas +Heparina antes de la inyección de <sup>18</sup> F-FDG.

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO**

En la última década la técnica PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG, ha demostrado ser de gran utilidad en el diagnóstico, extensión y control de diversas patologías inflamatorias e infecciosas.

El territorio miocárdico, no obstante, sigue presentando un reto a la hora de valorar dichas patologías, dada su versatilidad a la hora de presentar o no, captación fisiológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Las metodologías príncipes para intentar frenar el metabolismo cardiaco fisiológico, como ya se han comentado anteriormente, son el ayuno prolongado, la dieta pobre en hidratos de carbono y rica en ácidos grasos, y la administración endovenosa de heparina minutos antes de la inyección de  $^{18}\text{F}$ -FDG, siempre y cuando no existan contraindicaciones.

Cada día acuden al servicio de imagen PET-CT de los hospitales muchos pacientes que por sus antecedentes patológicos y en concreto por la diabetes mellitus tanto la tipo I como la II o por sus características individuales o sociales no pueden realizar ayunos prolongados o cumplir estrictamente dietas preestablecidas previas a la exploración tomográfica.

Como último recurso muchos de estos pacientes únicamente disponen de la metodología heparinizante para intentar optimizar el estudio cardiaco y a pesar de este hecho, la heparina endovenosa no acaba siendo efectiva en todos los pacientes.

El proceso de administrar heparina a un paciente antes de la prueba con  $^{18}\text{F}$ -FDG, presenta un coste económico del vial y del material necesario para su administración. Además se requiere de un tiempo, nada despreciable, por parte de los facultativos y de los miembros del servicio de enfermería para la realización de dicho protocolo.

Por este motivo, sería de gran utilidad poder prever en que pacientes el tratamiento heparinizante podría ser óptimo o por lo contrario, que probablemente no funcionara dados sus antecedentes patológicos, uso de fármacos o características personales. De esta manera evitaríamos la administración de un fármaco que previsiblemente no va a ser efectivo, ahorrándonos la administración del mismo y optimizando la pérdida económica que supone el vial de heparina y el tiempo del facultativo y de enfermería para realizar el procedimiento.

### **3. HIPÓTESIS**

¿Es la heparina una herramienta de mayor utilidad para intentar frenar el metabolismo glicídico fisiológico miocárdico que el protocolo caracterizado por un ayuno mínimo de 6 horas en una población estándar que acude al hospital a realizarse un PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG?

#### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL Y SECUNDARIOS**

##### **Principal**

Evaluar la utilidad de la metodología con heparina para intentar frenar el metabolismo cardiaco fisiológico en pacientes con diabetes, dislipemia y síndrome metabólico, y grupo normal (presentan ausencia de las enfermedades anteriormente citadas), que acuden al servicio PET-CT del Hospital Vall d'Hebron con indicación de realizarse un PET-CT secundario a su enfermedad de base (proceso oncológico, o sospecha de proceso infeccioso o inflamatorio en territorio cardiaco o vascular).

Se plantean una serie de cuestiones:

1. ¿La heparina produce mayor frenación del metabolismo glicídico miocárdico en la subpoblación de normales (sin diabetes ni dislipidemia)?
2. ¿Existe algún grupo de sujetos que por sus características fisiopatológicas (diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DLP) o síndrome metabólico (diabetes y dislipidemia conjuntamente) presente diferencias en la captación fisiológica del miocardio tras la administración del protocolo heparinizante?
3. ¿Los tratamientos hipolipemiantes y/o los antidiabéticos (tanto orales como insulínicos) pueden alterar el metabolismo glicídico y de ácidos grasos de los pacientes que puedan provocar que la heparina no sea efectiva?

##### **Secundarios**

1. Determinar qué características intrínsecas de los sujetos (sexo, edad, peso, talla, IMC) pueden ser de utilidad a la hora de prever la frenación del metabolismo cardíaco fisiológico con  $^{18}\text{F}$ -FDG.
2. Esclarecer que datos analíticos antes de la prueba (glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos) pueden estar asociados en la frenación efectiva del metabolismo cardíaco fisiológico con  $^{18}\text{F}$ -FDG.
3. Demostrar si la administración de heparina puede disminuir los valores SUVmax, en comparación con el grupo control en la captación fisiológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG en tejidos sanos.
4. Identificar que territorios miocárdicos presentan mayor captación SUVmax en aquellos pacientes donde no existe una frenación miocárdica de  $^{18}\text{F}$ -FDG, tanto en el grupo control como en el grupo heparinizante.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 SUJETOS**

Los sujetos incluidos en dicho estudio proceden del servicio de oncología y cardiología del hospital Universitario de la Vall d'Hebron de Barcelona. Se incluyeron un total de 479 sujetos, (230 mujeres-249 hombres) con una media de edad de 65 años (22-86).

Los pacientes derivados del servicio de oncología tenían indicación de realizarse un PET-CT para establecer el diagnóstico inicial de un proceso oncológico, valoración del estado de la enfermedad oncológica tras una terapia realizada en el tiempo (quimioterapia o radioterapia) o diagnóstico de recaída de un proceso oncológico previo.

Las enfermedades neoplásicas estudiadas fueron de: pulmón, mama, linfoma, sistema urológico y de glándulas suprarrenales, tiroides, sistema digestivo, ginecológico, melanoma, cabeza y cuello y tumores de origen desconocido.

Los pacientes derivados del servicio de cardiología tenían como indicación la realización de un PET-CT para establecer el diagnóstico y la extensión de un proceso infeccioso/inflamatorio en territorio cardiaco y detectabilidad de diseminación infecciosa o inflamatoria a otros órganos o territorios corporales.

Todos los pacientes fueron entrevistados por el personal de enfermería del servicio de medicina nuclear. Se les proporcionó una explicación oral y escrita de la finalidad del proyecto a realizar y se le solicitó consentimiento informado para realizar una extracción sanguínea, y acceso a las imágenes PET-CT y al historial médico informatizado del hospital incluyendo antecedentes personales y farmacológicos.

#### **4.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

##### **Criterios de exclusión**

Se realizó una consulta al servicio de farmacología clínica del Vall d' Hebron de Barcelona, exponiendo los objetivos del estudio y se nos remitió un informe determinando que tipo de pacientes podían recibir una dosis de heparina intravenosa basándose en la ficha técnica de la Heparina elaborada por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.<sup>83</sup>

Quedaron excluidos:

- Pacientes con alteraciones de hemostasia o sangrado activo que pudieran contraindicar la administración de heparina endovenosa.
- Pacientes con mal estado general y/o enfermedades terminales; dificultades para la comunicación (deterioro cognitivo y/o sensorial), embarazo, lactancia, barrera idiomática o claustrofobia.

##### **Criterios de inclusión**

Pacientes mayores de 18 años con indicación asistencial de estudio PET-CT, que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

## 4.2 MÉTODOS

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó los siguientes procedimientos, de manera consecutiva.

- 1) **BMTEST:** Permite medir de forma rápida la glucemia capilar del paciente previo a la exploración tomográfica. Es una prueba sencilla que consiste en realizar una pequeña punción, en la yema del dedo, para obtener una gota de sangre que se deposita en una tira reactiva unida a un glucómetro (aparato medidor). En cuestión de segundos proporciona la cifra de glucosa en sangre de forma fiable.  
Siempre que el paciente presentara valores de glucemia (<180 mg/L) se continuaba con el protocolo, si los valores eran mayores (>180 mg/L), se descartaba continuar con el protocolo.
- 2) **ANALÍTICA SANGUÍNEA:** extracción sanguínea previa a la exploración, tras la realización del BM test y tras obtener una glucemia capilar (<180 mg/L).
- 3) **PET-CT <sup>18</sup>F-FDG**

A todos los pacientes se les canalizó una vía endovenosa. Las localizaciones de la vía fueron elección de los profesionales de enfermería del servicio de Medicina Nuclear. En base a las características anatómicas propias de cada paciente y accesibilidad para la obtención de la misma. Los territorios utilizados fueron:

- Red venosa dorsal de la mano: venas cefálica y basílica.
- Antebrazo: venas cefálica y antebraquiales.
- Fosa antecubital: vena basílica.

La vía endovenosa fue requerida para obtener:

- 1) Una muestra sanguínea previa a la administración del radiofármaco.
- 2) Para administrar heparina endovenosa no fraccionada en aquellos pacientes del grupo heparinizado. Los pacientes recibieron una dosis de heparina endovenosa no fraccionada a razón de 50 U/kg, 15 minutos antes de administración endovenosa de <sup>18</sup>F-FDG.
- 3) Para administrar la dosis de <sup>18</sup>F-FDG requerida para realizar el estudio tomográfico. La dosis <sup>18</sup>F-FDG se individualizó a razón del peso de cada paciente (3.7%±10% MBq/kg).

#### **4.2.1 ANALÍTICA SANGUÍNEA**

Los laboratorios clínicos del Hospital de la Vall d'Hebron, analizaron las muestras sanguíneas. Indicamos valores de referencia de normalidad de los parámetros evaluados.

##### **Sustratos bioquímicos:**

- Glicemia basal previa al PET (78-114 mg/dL).
- HbG: Hemoglobina glicosilada (A1C) (4.7-6.4 % de Hb).
- HbGIFCC: Hemoglobina glicosilada (A1C) IFCC (28-47 mmol/mol).

##### **Lípidos y lipoproteínas:**

- Colesterol total (132-220 mg/dL)
- Colesterol-HDL (>40 mg/dL)
- Colesterol-LDL (<130 mg/dL)
- Triglicéridos (43-200 mg/dL)

#### **4.2.1.1 HEMOGLOBINA GLICOSILADA**

La hemoglobina (Hb) es un compuesto químico constituido por un núcleo de hierro transportado por la sangre dentro de los glóbulos rojos, y permite la llegada del oxígeno a los tejidos del organismo. Los glóbulos rojos viven aproximadamente 120 días, y durante todo ese tiempo la hemoglobina sufre un proceso llamado glucosilación, que consiste en la incorporación de glucosa a su molécula. El aumento sostenido de la glucemia hace que la glucosilación sea más intensa, y mayor el porcentaje de hemoglobina glucosilada con respecto a la hemoglobina normal.<sup>84-85</sup>

La hemoglobina glucosilada (hemoglobina A1c, Hb1c, HbA1c, o A1c)<sup>86</sup> es un examen que mide la cantidad de hemoglobina que se glucosila en la sangre, e indica un valor estimado de qué tan bien está siendo tratada la diabetes mellitus (DM) durante los últimos 3 meses. En general, cuanto más alto sea el nivel de HbA1c, mayor será el riesgo para el paciente de desarrollar complicaciones oculares, renales, vasculares y de los nervios periféricos.

Las hemoglobinas glucosiladas pueden ser A1a, A1b y A1c. Estas hemoglobinas son producto de una pequeña modificación postsintética de la hemoglobina A. La hemoglobina A1c representa del 3 al 6 % de la hemoglobina total de los individuos sanos, y puede doblarse (e incluso triplicarse) en pacientes con DM según sus niveles de glucemia.<sup>84-88</sup>

##### **Medición de la HbA1c**

Existen diferentes métodos para cuantificarla, algunos miden el total de las hemoglobinas glucosiladas, pero otros, exclusivamente la concentración de la hemoglobina A1c.<sup>89-92</sup> En general, esta última es la que se utiliza con mayor frecuencia en los últimos años.

Existen diversas técnicas para la medición de la HbA1c, unas se basan en las diferencias de carga (*high performance liquid chromatography* (HPLC)) y otras en la estructura (afinidad por el boronato o técnica de inmunoensayo combinado con química general).<sup>89-90</sup>



Inicialmente su estandarización fue mínima y los resultados variaban según los métodos empleados.<sup>91</sup> En los años 1990 fueron desarrollados varios programas de estandarización de la HbA1c, más notable en Suecia, Japón y los Estados Unidos.

Con el propósito de mejorar este último acápite, la *International Federation for Clinical Chemistry* (IFCC) ,<sup>92</sup> desarrolló un método de medición de HbA1c que utiliza un hexapéptido N-terminal enclavado en la cadena beta de la hemoglobina por la enzima endoproteinasa Glu-C. Los hexapéptidos glucosilados y no glucosilados son separados unos de otros por *high performance liquid chromatography* (HPLC) y cuantificadas por métodos de espectrometría o electroforesis. Este sistema produce valores absolutos de HbA1c que son 1,5 a 2,0 % menores que el sistema NGSP,<sup>93</sup> (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) dados por la gran especificidad de este método.

La HbA1c es usualmente reportada como el por ciento total de hemoglobina, tomando los valores del NGSP, que son los más usados. Para evitar confusiones con estos valores, y en conformidad con el Sistema Internacional de Unidades, los resultados IFCC son reportados en mmol/mol.<sup>92-95</sup>

### **Factores que interfieren en la interpretación de los resultados**

Los resultados pueden diferir dependiendo de la técnica utilizada, la edad del sujeto, y las variaciones biológicas entre individuos. Dos individuos con igual promedio de glucemias pueden tener diferentes medidas de HbA1c tanto como 1 %.<sup>96-97</sup> Las variaciones encontradas con respecto a grupos raciales o étnicos son relativamente pequeñas (0,4% HbA1c) y no son clínicamente significantes. Su incremento con la edad es alrededor de 0,03% por año en individuos no diabéticos, y algunos autores concluyen que este incremento es mínimo y no se necesitan cambios en cuanto a los límites entre los diferentes grupos de edades.<sup>96-97</sup>

Niveles de HbA1c no esperados pueden encontrarse en personas que recibieron recientemente una transfusión de sangre, o con un recuento bajo de hematíes, como en los individuos con anemias crónicas (déficit de hierro, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, drepanocitosis, paludismo, pérdida de sangre crónica, o alguna otra condición que cause muerte prematura de las células rojas). Asimismo, niveles de HbA1c más altos de lo esperado se relacionan con un mayor tiempo de vida del hematíe (sujetos esplenectomizados, con deficiencia de vitamina B12 o de ácido fólico).<sup>98</sup>

En personas no diabéticas el valor normal de la HbA1c es <6 %. En los diabéticos, cifras menores de 7 % muestran un buen control metabólico, pudiéndose aceptar niveles mayores en los ancianos. Los niveles de hemoglobina glucosilada no son similares, pero sí equivalentes con los de glucemia en plasma venoso. Además, representan en mejor medida el grado de control metabólico que una muestra aislada de glucemia, ya sea en ayunas o postprandial, por lo que las variaciones en el tratamiento de la DM frecuentemente se basan en sus resultados. Las personas diabéticas con buen control glucémico muestran niveles de HbA1c dentro de los rangos de la normalidad.

#### **4.2.1.2 LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS**

El perfil lipídico lo constituye la cuantificación analítica de una serie de lípidos que son transportados en la sangre por los diferentes tipos de lipoproteínas plasmáticas. La determinación de estos parámetros es un procedimiento analítico básico para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades metabólicas, primarias o secundarias. Entre estos parámetros analíticos que se pueden determinar están: el colesterol total, el colesterol transportado por las LDL, el colesterol transportado por las HDL, los triglicéridos totales, ciertas apoproteínas particulares etc.

Los triglicéridos y el colesterol son dos sustancias que pertenecen al grupo de los lípidos que están presentes en nuestro organismo.

El colesterol es un esteroide que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo. Es precursor de las hormonas sexuales, de la vitamina D y de las hormonas corticoesteroidales, forma parte de las membranas celulares, y es un componente básico de las sales biliares.

Los triglicéridos son acilglicérols, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos, saturados o insaturados. Los triglicéridos forman parte de las grasas, sobre todo de origen animal. Se pueden obtener directamente de los alimentos que ingerimos. Cuando una persona se excede en el consumo de calorías, el organismo termina convirtiendo esas extra calorías en triglicéridos, los cuales son almacenados en las células de grasa (adipocitos) para su uso posterior. La acumulación de triglicéridos normalmente viene, del consumo excesivo de carbohidratos y grasas a través de la dieta.

La diferencia bioquímica básica es que el colesterol es un alcohol, mientras que los triglicéridos son grasas. Asimismo, los triglicéridos pueden ser degradados y utilizados para producir energía cuando la necesitamos, mientras el colesterol es empleado para otro tipo de funciones en el organismo. Otra diferencia clave entre los dos es que los niveles de colesterol son afectados por la cantidad de grasa que se consume mientras que los niveles de triglicéridos son afectados por las cantidades de calorías consumidas (aun si las calorías no provienen de las grasas).

Las lipoproteínas LDL y HDL son proteínas transportadoras de las moléculas de lípidos y colesterol. Circulan por la sangre llevándolo a los diferentes tejidos del cuerpo. La única diferencia entre ellas es su densidad, LDL son de baja densidad y HDL son de mayor densidad.<sup>99-100</sup>

Los parámetros anteriormente citados: glucosa, hemoglobina glicosilada y lípidos y lipoproteínas se encuentran en el torrente sanguíneo y son utilizados como fuente energética por las células miocárdicas para la obtención de energía. Su concentración en sanguínea podría ser determinante en la utilidad de la heparina para intentar frenar el metabolismo fisiológico cardíaco. Motivo por el cual, el análisis de dichos valores previos a la administración de heparina son motivo de estudio.

#### **4.2.2 CLASIFICACIÓN DE LOS SUJETOS A ESTUDIO**

Los sujetos incluidos en el estudio se clasificaron en 5 subpoblaciones. Dicha clasificación se realizó en relación a sus antecedentes patológicos, tratamiento farmacológico habitual y valores de referencia de diversos parámetros analíticos: perfil lipídico (colesterol, HDL, LDL, y triglicéridos) y perfil glicídico: (glucosa en sangre, HB glicada) obtenidos por una muestra sanguínea previa a la realización del PET-TC con <sup>18</sup>F-FDG.

Las 5 subpoblaciones que se determinaron a priori:

- Individuos NORMALES
- Individuos con DISLIPEMIA SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HIPOLIPEMIANTE
- Individuos con DISLIPEMIA CON TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HIPOLIPEMIANTE
- Individuos con DIABÉTES MELLITUS CON O SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ANTIDIABÉTICO.
- Individuos con SD. METABÓLICO (DISLIPEMIA+ DIABÉTES MELLITUS)

Se caracterizaron por:

- Individuos NORMALES: Sujetos sin antecedentes patológicos de diabetes o dislipemia conocidos, sin tratamiento habitual para dichas patologías y sin alteraciones analíticas en perfil lipídico ni glicídico.
- Individuos con DISLIPEMIA SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HIPOLIPEMIANTE. Sujetos sin antecedentes patológicos de diabetes o dislipemia conocidos y sin tratamiento crónico para dichas patologías. Alteraciones analíticas del perfil lipídico con valores por encima de la normalidad. Fue criterio de exclusión alteraciones analíticas en el perfil glicídico.
- Individuos con DISLIPEMIA CON TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HIPOLIPEMIANTE: Sujetos con antecedentes patológicos de dislipemia y tratamiento hipolipemiente crónico. Sin antecedentes de diabetes mellitus ni alteraciones analíticas en el perfil glicídico. Alteraciones analíticas en el perfil lipídico no fueron criterio de exclusión para clasificarse en esta subpoblación.
- Individuos con DIABÉTES MELLITUS CON O SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ANTIDIABÉTICO. Sujetos con antecedentes patológicos de diabetes y/o con pautas dietéticas o tratamiento antidiabético crónico. Alteraciones analíticas del perfil glicídico con valores por encima de la normalidad. Fue criterio de exclusión alteraciones analíticas en el perfil lipídico.
- Individuos con SD. METABÓLICO (DISLIPEMIA+ DIABÉTES MELLITUS) Sujetos con antecedentes patológicos de diabetes o dislipemia conocidos, con tratamiento habitual para dichas patologías y/o con alteraciones analíticas en perfil lipídico y/o glicídico, que implicaran con valores por encima de la normalidad.

### **4.2.3 PET- CT <sup>18</sup>F-FDG**

Las imágenes tomográficas fueron adquiridas en todos los pacientes con un mínimo 6 horas de ayuno. Por norma general realizaron un ayuno mínimo de 6 horas y máximo de 18 horas.<sup>35,39</sup>

**No se requirió a ningún paciente la realización de un protocolo dietético previo al día de la exploración tomográfica.**

Las imágenes tomográficas fueron obtenidas por un equipo PET-CT (SIEMENS Biograph mCT 64S), a los 60 minutos de la administración de la dosis de <sup>18</sup>F-FDG.

El protocolo de adquisición se caracterizó por la realización primero de un CT de cuerpo completo para corregir la atenuación de tejidos blandos en el posterior procesado de imágenes y posteriormente se realizó la adquisición de las imágenes PET a razón de 2 minutos por posición de la camilla.

Tras las adquisición de las imágenes tomográficas fueron procesadas y reconstruidas por un algoritmo iterativo TrueX+TOF (ultraHD-PET).

Ningún efecto adverso ocurrió tras realización de dicho protocolo.

Las imágenes tomográficas fueron interpretadas por un experto médico nuclear.

#### **4.2.3.1 ANÁLISIS DE LA IMÁGENES PET- CT <sup>18</sup>F-FDG**

Las imágenes metabólicas fueron interpretadas mediante un análisis visual y un análisis semi-cuantitativo.

**Análisis visual:** La actividad cardiaca de <sup>18</sup>F-FDG se comparó con la captación fisiológica del hígado. Se utilizó la escala Likert para valorarla.<sup>55</sup>

0: captación homogénea menor a la del hígado.

1: captación homogénea cardiaca igual a la del hígado.

2: captación heterogénea: zonas inferiores a la captación del hígado y otras con igual o superior captación (parcheado).

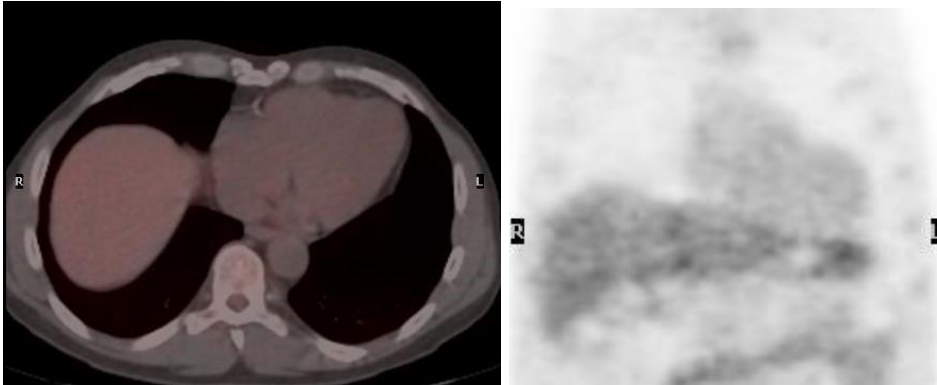
3: captación homogénea discretamente superior a la del hígado (parcialmente frenado).

4: captación muy superior a la del hígado.

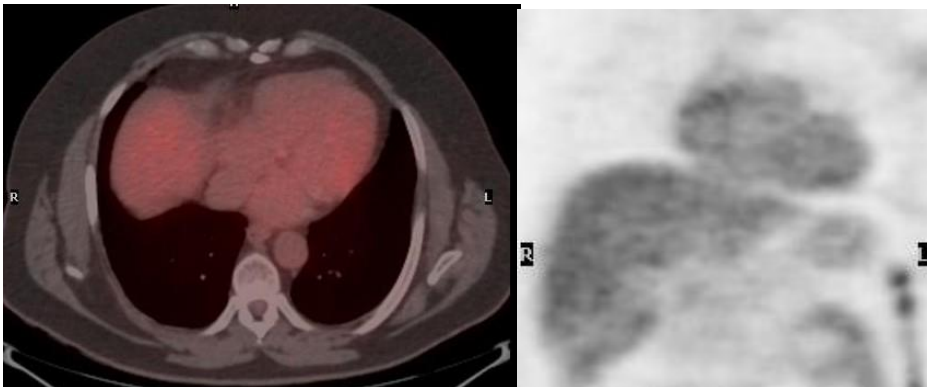
Se realizó una segunda clasificación agrupando los cinco rangos citados anteriormente en dos: determinando que los sujetos catalogados en los rangos **0** y **1** pertenecerían al grupo de **FRENACIÓN** del metabolismo miocárdico y los rangos **2, 3, 4** al grupo de **NO FRENACIÓN** miocárdica.

## FRENACIÓN DEL METABOLISMO CARDIACO RANGOS 0 Y 1

**0: captación homogénea menor a la del hígado.**



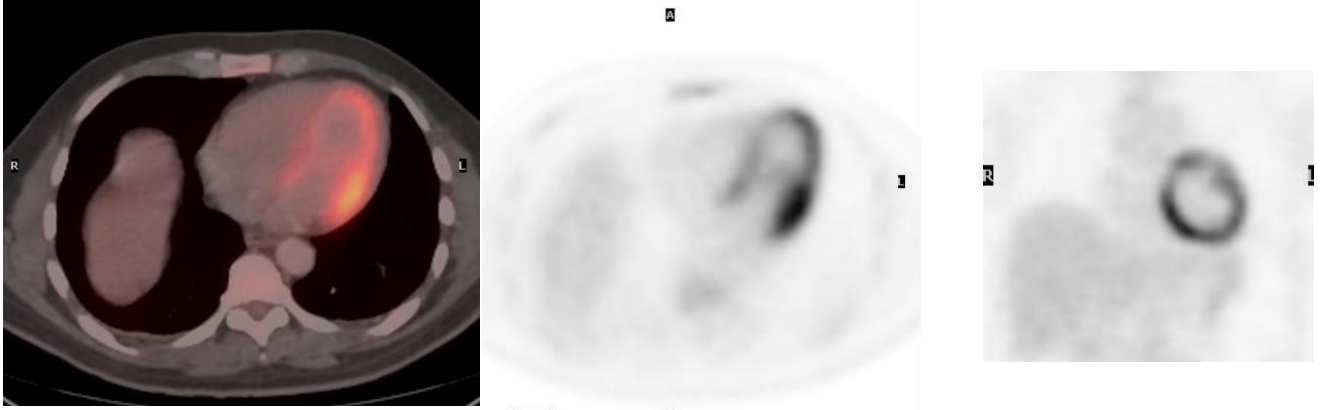
**1: captación homogénea cardiaca igual a la del hígado.**



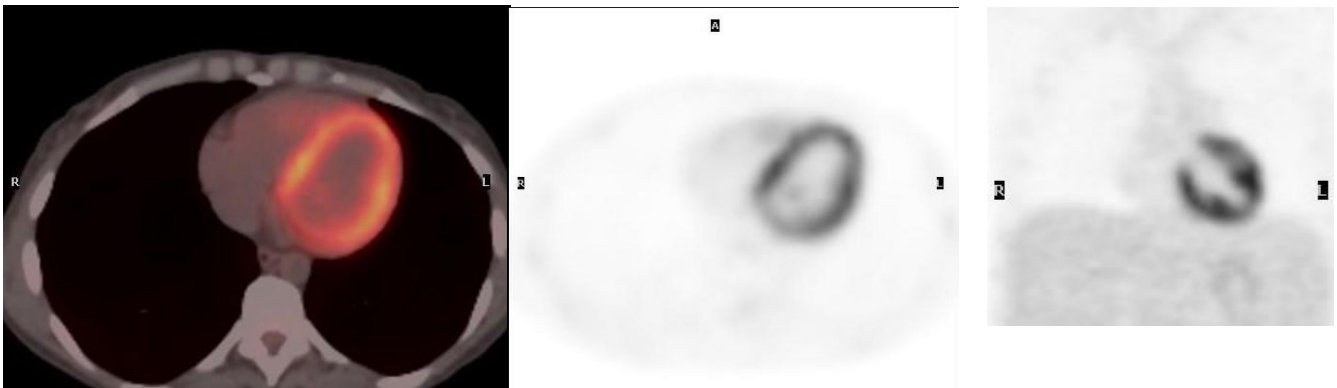
**IMAGEN 1.2: Frenación del metabolismo miocárdico.**

## NO FRENACIÓN DEL METABOLISMO CARDIACO RANGOS 2, 3 Y 4

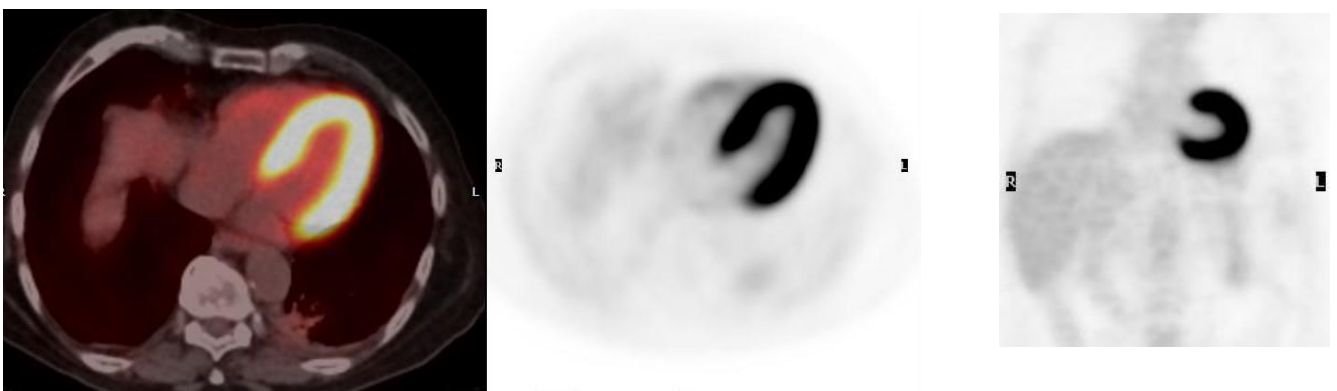
**2: captación heterogénea: zonas inferiores a la captación del hígado y otras con igual o superior captación (parcheado).**



**3: captación homogénea discretamente superior a la del hígado (parcialmente frenado).**



**4: captación muy superior a la del hígado.**



**IMAGEN 1.3: No frenación del metabolismo miocárdico.**

**Análisis semi-cuantitativo:** La intensidad de  $^{18}\text{F}$ -FDG fue medida mediante el valor de estandarizado de captación máximo (SUVmax: maximum standardized uptake value, por sus siglas en inglés) y valor de estandarizado de captación promedio (SUV mean: mean standardized uptake value, por sus siglas en inglés)

La captación del radiofármaco por los diferentes órganos corporales y procesos tumorales en un sujeto refleja el consumo tisular de glucosa y se expresa mediante el valor de captación estandarizado (SUV). Éste se define como el cociente entre la concentración de  $^{18}\text{F}$ -FDG en el tumor (en MBq/Kg) y la dosis inyectada (en MBq) multiplicado por un factor de normalización (peso corporal).

De manera generalizada se podría exponer que una lectura del SUV cercana al 1-2 es la línea de base o la actividad celular normal. Un SUV de 2.5 o superior puede indicar actividad sobreelevada del metabolismo glicídico, lo que podría traducir un proceso oncológico primario o metastásico y otros procesos como los infecciosos/inflamatorios.

También hay que tener en cuenta que los valores SUV pueden modificarse dependiendo de la concentración de glucosa sanguínea, el tamaño de las lesiones y el peso corporal del paciente, por lo que existen diferentes correcciones o normalizaciones para dichas variables.<sup>101-102</sup>

Se analizaron varias regiones de interés (ROI: region of interest, por sus siglas en inglés).

Una ROI global cardiaca de entre 10 y 20 cm de diámetro máximo que englobara el corazón en proyección anterior y transversal, donde se visualizaran mayor amplitud de las cavidades ventriculares.

Y asimismo el ventrículo izquierdo se dividió en los siguientes territorios de estudio:

- Septal
- Lateral
- Anterior
- Apical
- Inferior

La captación septal y lateral se midió en un corte transversal medio sin incluir los músculos papilares cardiacos. Y la captación anterior e inferior en un corte sagital a la altura de la musculatura papilar.

En todos los pacientes se midió el SUVmax y SUVmean de la ROI global cardiaca y en aquellos sujetos donde la frenación miocárdica fue superior a la del hígado (análisis visual 2,3,4) se midió además el SUVmax y SUVmean de los territorios cardiacos citados anteriormente del ventrículo izquierdo.

Se utilizó las medidas (g/ml) para indicar los valores SUVmax y SUVmean.

Se realizaron además varias ROIS con mediciones del SUVmax y SUVmean en otros órganos corporales, para hacer un estudio comparativo con estructuras fácilmente reproducibles entre los diferentes individuos que formaran parte del estudio.

- En arteria aorta ascendente y aorta descendente a la altura de la carina con una ROI de 1 cm de diámetro máximo

- En lóbulo hepático derecho e izquierdo a la altura de la visualización de ambos riñones con una ROI de 5 cm de diámetro máximo
- En los sujetos que presentaban un proceso neoplásico se midió la captación máxima de la lesión oncológica con mayor SUVmax. En los pacientes que presentaron proceso infeccioso o inflamatorio en contexto de su enfermedad, se midió la captación SUVmax de la lesión con mayor actividad metabólica. Las ROI global de interés presentaron un intervalo de medición de 2 a 20 cm de diámetro máximo.
- Y aquellos pacientes que no presentaban ninguna lesión neoplásica o inflamatoria o infecciosa se midió el SUVmax del órgano corporal con mayor actividad metabólica, (exceptuando el cerebro, la vejiga urinaria y uréteres dado que son órganos con importante actividad metabólica fisiológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG). Los órganos con mayor actividad fisiológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG fueron: corazón, hígado, intestinos, medula ósea y grasa parda. Las ROI global de interés presentaron un intervalo de medición de 2 a 20 cm de diámetro máximo.



## 5. RESULTADOS

### 5.1 Clasificación de la frenación visual miocárdica en toda la población a estudio y su relación con diversas características biológicas.

Características Biológicas n:479	Clasificación de la Frenación Visual						p-valor
	NO FRENACIÓN n:247			FRENACIÓN n:232			
	Captación superior al hígado (2-3-4)			Captación menor o igual al hígado (0-1)			
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
<b>Edad</b>	61	46	73	65	54	75	<b>0,011</b>
<b>Talla en cm</b>	165	160	170	168	161	173	<b>0,031</b>
Peso en kg	70	60	80	70	60	80	0,356
Índice de masa corporal	25,53	22,49	27,68	25,31	22,04	28,25	0,844
<b>Glucemia basal previa al PET</b>	97,00	88,00	109,00	104,50	92,00	126,50	<b>&lt;0,001</b>
Dosis de 18F-FGD	7,00	6,00	8,00	7,00	6,00	8,00	0,283
<b>Glucemia basal de laboratorio</b>	86,00	76,00	98,00	93,00	83,50	114,00	<b>&lt;0,001</b>
<b>HB Glicada (A1C)</b>	5,60	5,30	5,90	5,70	5,40	6,40	<b>&lt;0,001</b>
<b>HB Glicada (A1C) IFCC</b>	38,00	34,00	41,00	39,00	36,00	46,00	<b>&lt;0,001</b>
<b>Colesterol</b>	192,00	167,00	224,00	186,00	155,50	213,00	<b>0,007</b>
<b>HDL</b>	50,00	41,00	60,00	44,00	35,50	53,00	<b>&lt;0,001</b>
<b>LDL</b>	118,00	98,00	143,00	111,00	89,50	136,00	<b>0,005</b>
<b>Triglicéridos</b>	98,00	75,00	142,00	121,00	88,00	161,50	<b>&lt;0,001</b>

Análisis del conjunto de toda la población a estudio. En negrita, variables significativamente diferentes entre aquellos sujetos que han presentado frenación del metabolismo cardiaco y los que no.

La edad, la talla, la glucemia basal previa al PET, la glucemia basal obtenida en laboratorio y la HB glicada presentan **valores inferiores** en el grupo de **NO FRENACIÓN** respecto al grupo de **FRENACIÓN**.

El colesterol, el HDL y el LDL presentan **valores superiores** en el grupo de **NO FRENACIÓN** respecto al grupo de **FRENACIÓN**.

Los triglicéridos presentan **valores superiores** en el grupo de **FRENACIÓN**

El peso, el índice de masa corporal (IMC) y la dosis de <sup>18</sup>F-FGD no presentan diferencias significativas entre los dos grupos de estudio; aquellos sujetos que han presentado frenación del metabolismo cardiaco y los que no.

## 5.2 Clasificación de la frenación visual miocárdica en el grupo control y su relación con diversas características biológica.

Características Biológicas n:242	Clasificación de la Frenación Visual						p-valor
	NO FRENACIÓN n:134			FRENACIÓN n:108			
	Captación superior al hígado (2-3-4)			Captación menor o igual al hígado (0-1)			
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
Edad	60	46	73	65	54	75	0,091
<b>Talla en cm</b>	165	160	170	168	162	174	<b>0,042</b>
Peso en kg	69	60	80	70	61	80	0,231
Índice de masa corporal	25,02	22,22	27,41	25,11	22,04	27,76	0,957
<b>Glucemia basal previa al PET</b>	98,00	90,00	109,00	109,00	98,00	128,50	<b>&lt;0,001</b>
Dosis de 18F-FGD	7,00	6,00	8,00	7,00	6,00	8,00	0,085
<b>Glucemia basal de laboratorio</b>	84,00	72,00	96,00	93,00	81,00	113,50	<b>&lt;0,001</b>
<b>HB Glicada (A1C)</b>	5,60	5,30	6,00	5,80	5,50	6,90	<b>&lt;0,001</b>
<b>HB Glicada (A1C) IFCC</b>	38,00	34,00	42,00	40,00	37,00	52,00	<b>0,001</b>
<b>Colesterol</b>	194,00	168,00	221,00	181,50	154,50	211,00	<b>0,010</b>
<b>HDL</b>	49,50	41,00	61,00	44,00	36,00	52,50	<b>0,001</b>
<b>LDL</b>	123,00	100,00	142,00	109,00	90,00	129,50	<b>0,005</b>
<b>Triglicéridos</b>	98,00	70,00	133,00	116,50	82,50	154,50	<b>0,010</b>

Análisis del grupo control donde únicamente se ha realizado ayuno. En negrita, variables significativamente diferentes entre los dos grupos a estudio; aquellos sujetos que han presentado frenación del metabolismo cardiaco y los que no.

La talla, la glucemia basal previa al PET, la glucemia basal obtenida en laboratorio, la HB glicada presentan **valores inferiores** en el grupo de **NO FRENACIÓN** respecto al grupo de **FRENACIÓN**.

En cambio, el colesterol, el HDL y el LDL presentan **valores superiores** en el grupo de **NO FRENACIÓN** respecto al grupo de **FRENACIÓN**.

Los triglicéridos presentan **valores superiores** en el grupo de **FRENACIÓN**

La edad, el peso, el índice de masa corporal (IMC) y la dosis de <sup>18</sup>F-FGD no presentan diferencias significativas entre los dos grupos de estudio; aquellos sujetos que han presentado frenación del metabolismo cardiaco y los que no.

**5.3 Clasificación de la frenación visual miocárdica en el grupo a estudio, donde se ha realizado ayuno y se ha administrado heparina endovenosa, previo a la administración de la dosis de <sup>18</sup>F-FDG, y su relación con diversas características biológicas.**

Características Biológicas n:237	Clasificación de la Frenación Visual						p-valor
	NO FRENACIÓN n:113			FRENACIÓN n:124			
	Captación superior al hígado (2-3-4)			Captación menor o igual al hígado (0-1)			
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
Edad	61	45	72	65	55	75	0,059
Talla en cm	165	160	170	167	160	172	0,303
Peso en kg	70	61	80	71	60	81	1,000
Índice de masa corporal	25,71	23,31	28,34	25,54	22,13	28,77	0,646
<b>Glucemia basal previa al PET</b>	95,00	85,00	106,00	100,50	87,00	120,00	<b>0,015</b>
Dosis de 18F-FDG	7,00	6,00	8,00	7,00	6,00	8,00	0,739
<b>Glucemia basal de laboratorio</b>	89,00	80,00	101,00	93,50	86,00	114,00	<b>0,007</b>
<b>HB Glicada (A1C)</b>	5,50	5,20	5,90	5,70	5,30	6,30	<b>0,023</b>
<b>HB Glicada (A1C) IFCC</b>	37,00	33,00	41,00	39,00	34,00	45,00	<b>0,025</b>
Colesterol	189,00	166,00	228,00	190,50	157,50	214,50	0,171
<b>HDL</b>	50,00	43,00	59,00	43,00	35,00	53,50	<b>&lt;0,001</b>
LDL	115,00	97,00	146,00	115,50	88,50	138,50	0,229
<b>Triglicéridos</b>	99,00	79,00	145,00	124,00	92,50	180,00	<b>0,003</b>

Análisis del grupo a estudio donde se ha realizado ayuno y se administrado heparina endovenosa. En negrita, variables significativamente diferentes entre los dos grupos a estudio; aquellos sujetos que han presentado frenación del metabolismo cardíaco y los que no.

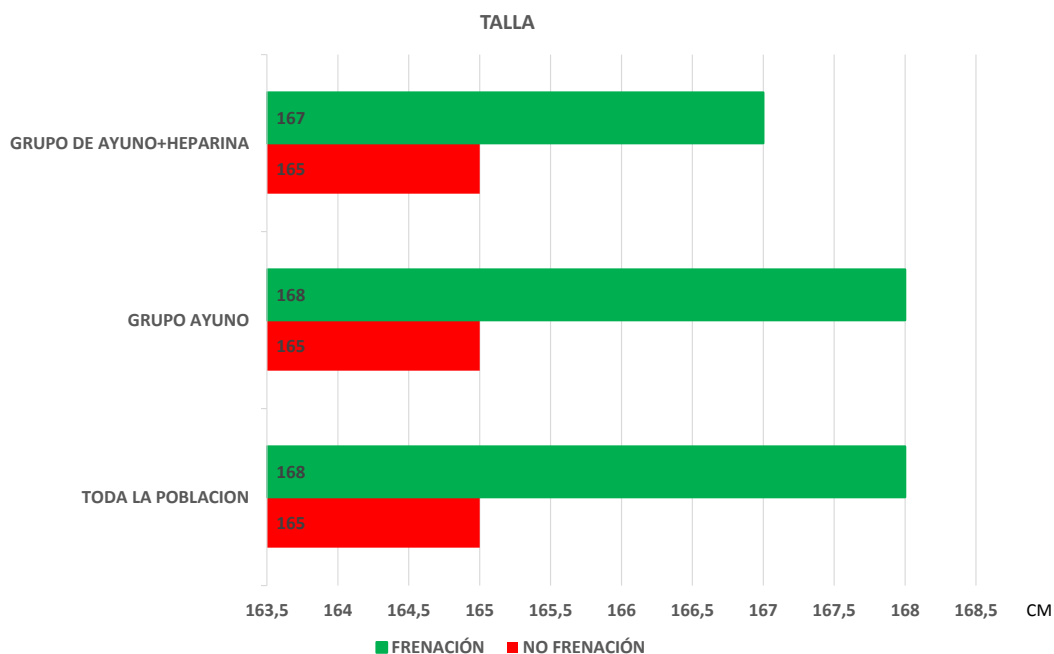
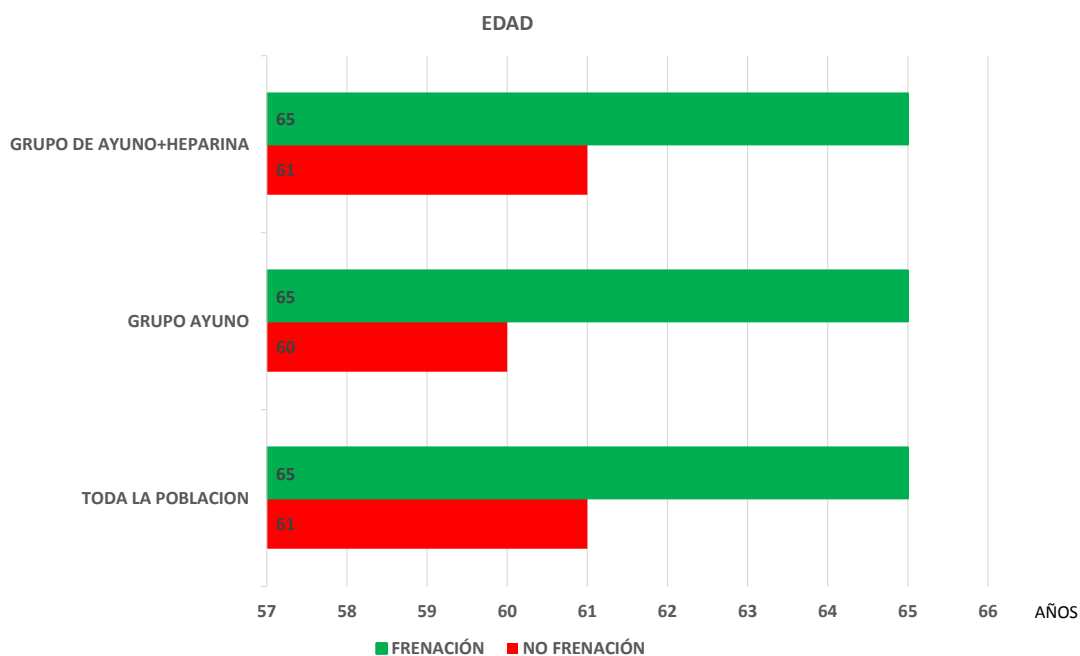
La glucemia basal previa al PET, la glucemia obtenida en laboratorio y la HB glicada presentan **valores inferiores** en el grupo de **NO FRENACIÓN** respecto al grupo de **FRENACIÓN**.

En cambio, el HDL presenta **un valor superior** en el grupo de **NO FRENACIÓN** respecto al grupo de **FRENACIÓN**.

Los triglicéridos presentan **valores superiores** en el grupo de **FRENACIÓN**

La edad, la talla, el peso, el índice de masa corporal (IMC) y la dosis de <sup>18</sup>F-FDG, el colesterol y el LDL no presentan diferencias significativas entre los dos grupos de estudio.

La característica biológica: **edad** presenta únicamente diferencias estadísticamente significativas en relación a los dos grupos a estudio (FRENACIÓN VS NO FRENACIÓN) en el análisis conjunto de toda la población a estudio. En los otros dos grupos (Ayuno y Ayuno+Heparina) a pesar de existir diferencias, no son estadísticamente significativas.

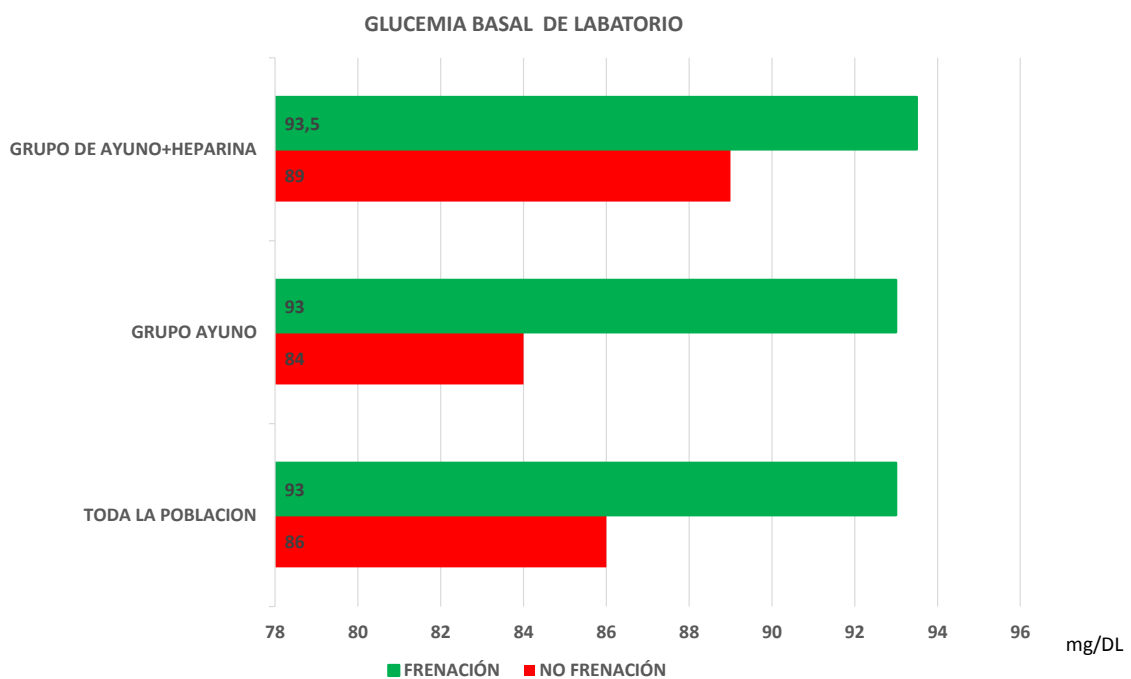
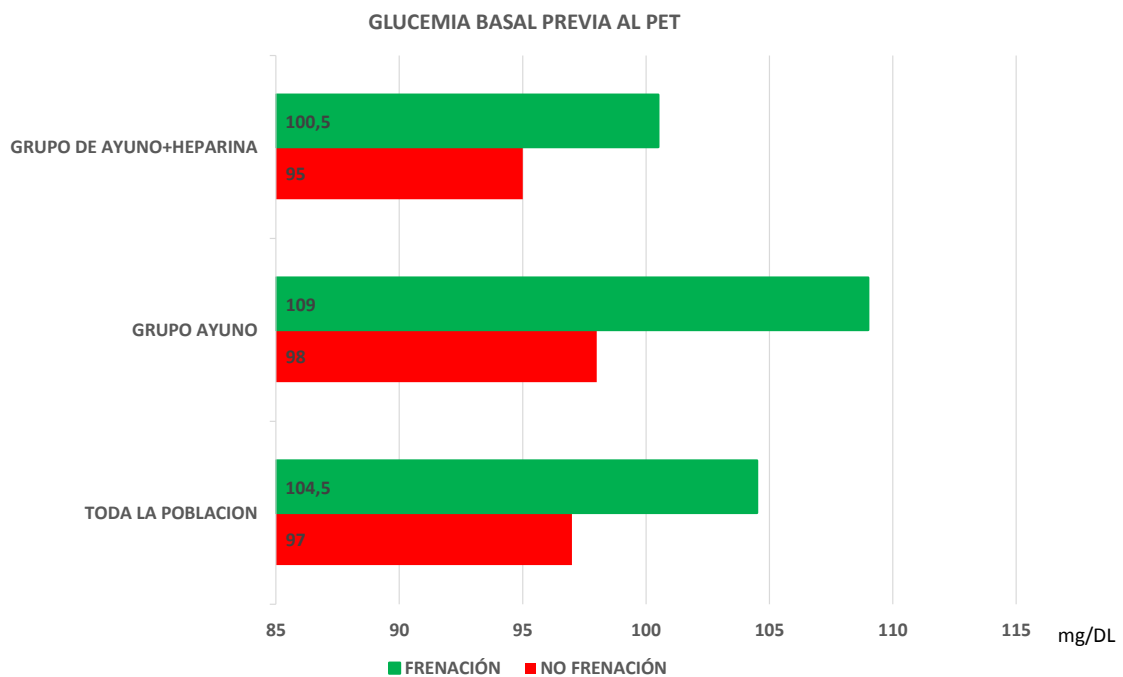


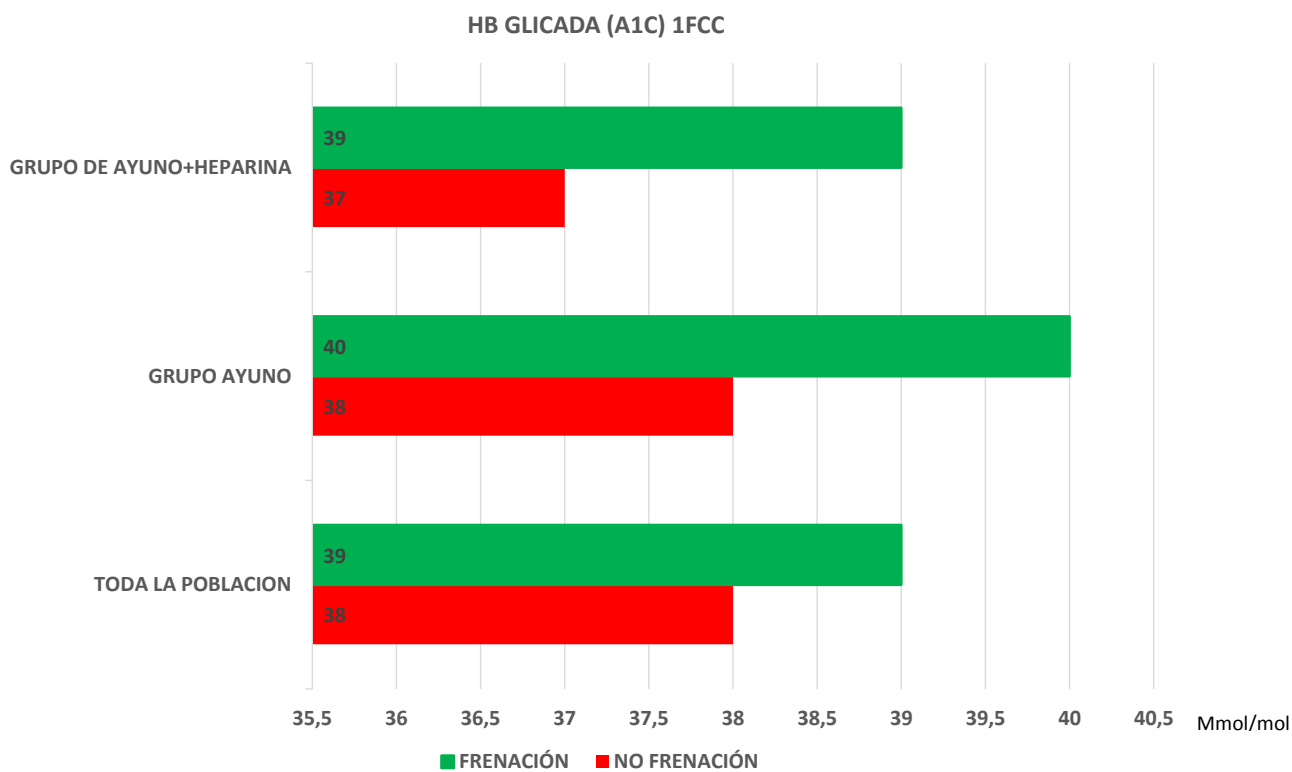
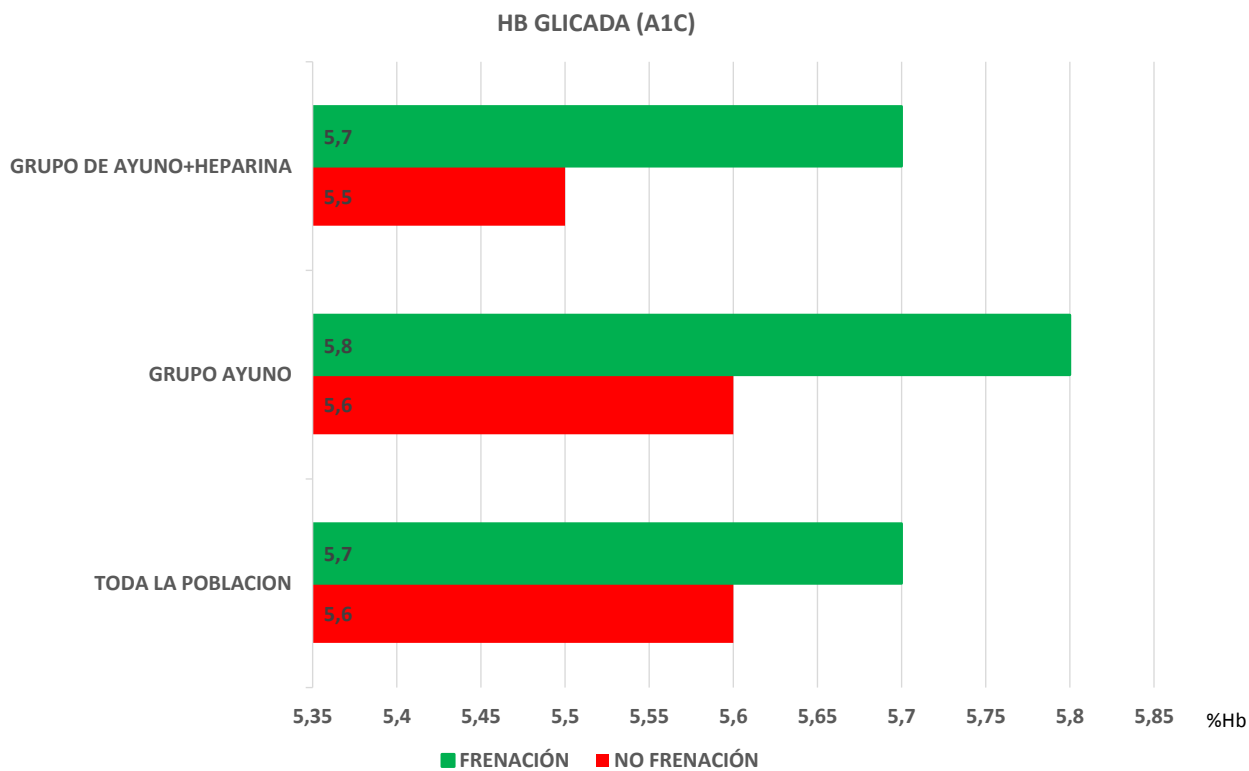
La característica biológica: **talla** presenta únicamente diferencias estadísticamente significativas en relación a los dos grupos a estudio (FRENACIÓN VS NO FRENACIÓN) en el análisis de toda la población a estudio y en el análisis del grupo de Ayuno. En el grupo de Ayuno+Heparina a pesar de existir diferencias, no son estadísticamente significativas.

Tanto la edad como la talla presentan **valores inferiores** en el grupo de **NO FRENACIÓN** respecto al grupo de FRENACIÓN.

Las características biológicas: **glucemia basal previa al PET, la glucemia basal obtenida en laboratorio, HB glicada**, presentan diferencias estadísticamente significativas en relación a los dos grupos a estudio (FRENACIÓN VS NO FRENACIÓN) en el análisis de toda la población a estudio, en el grupo de Ayuno y en el grupo de Ayuno+Heparina.

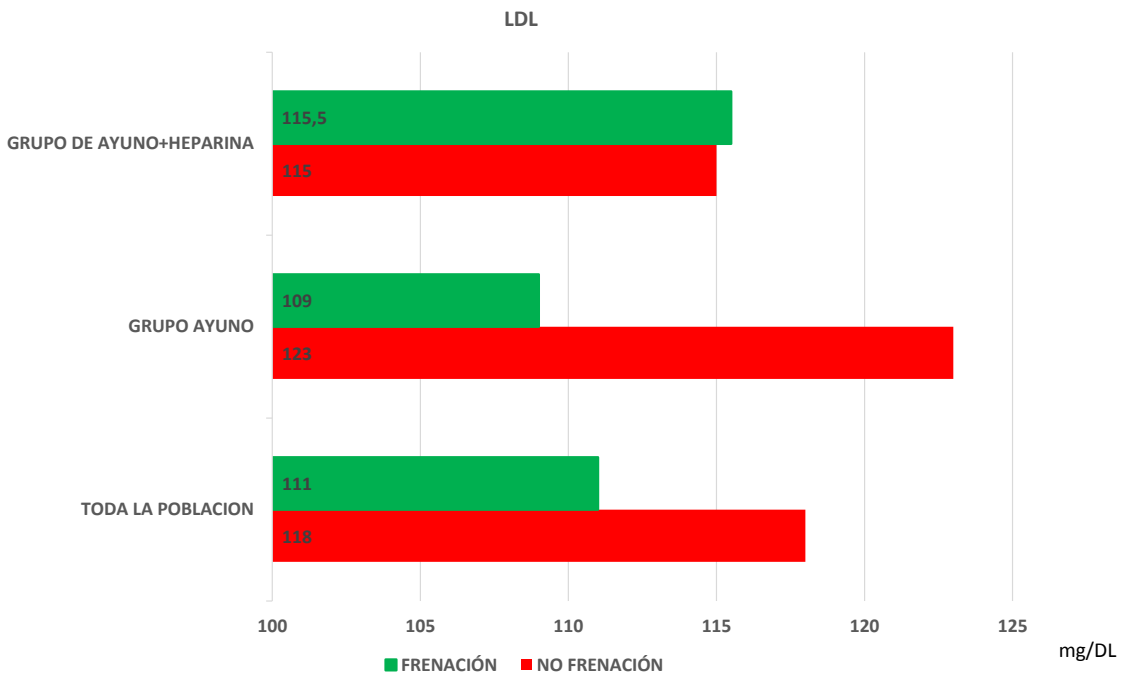
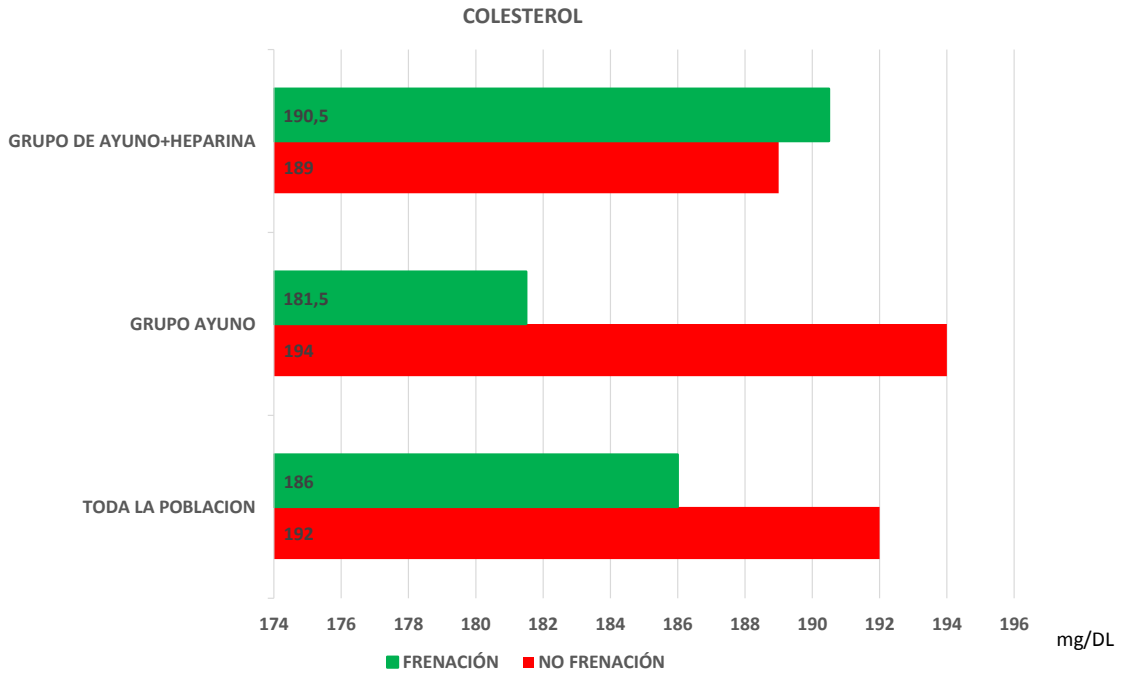
La glucemia basal previa al PET, la glucemia obtenida en laboratorio y la HB glicada presentan siempre **valores inferiores** en el grupo de **NO FRENACIÓN** respecto al grupo de FRENACIÓN.





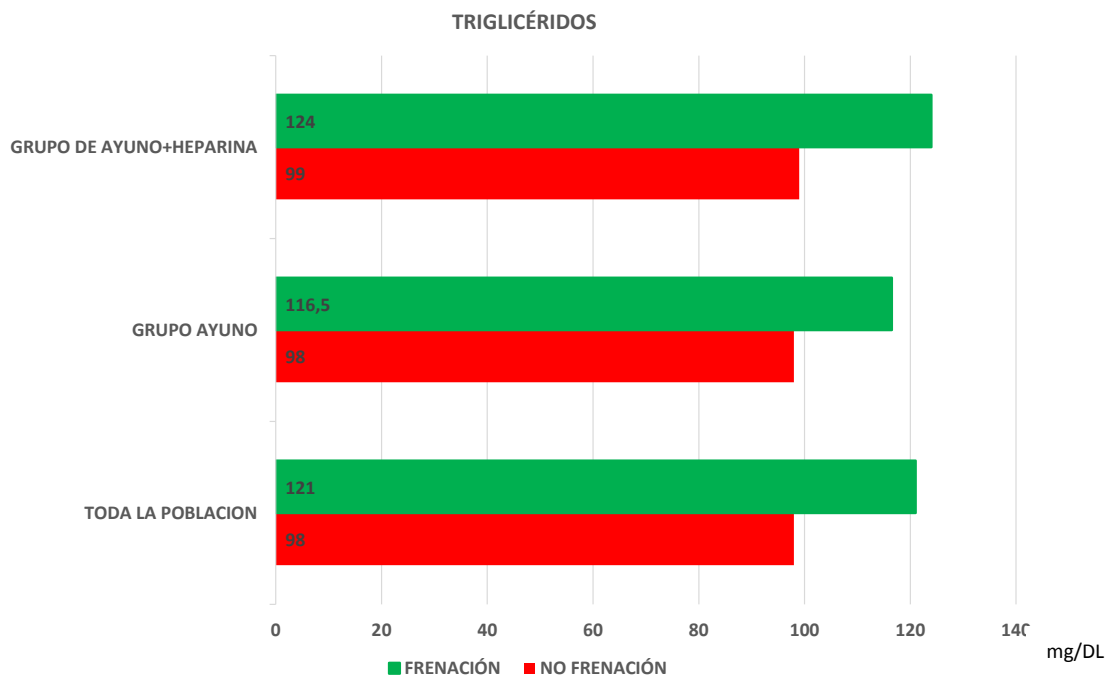
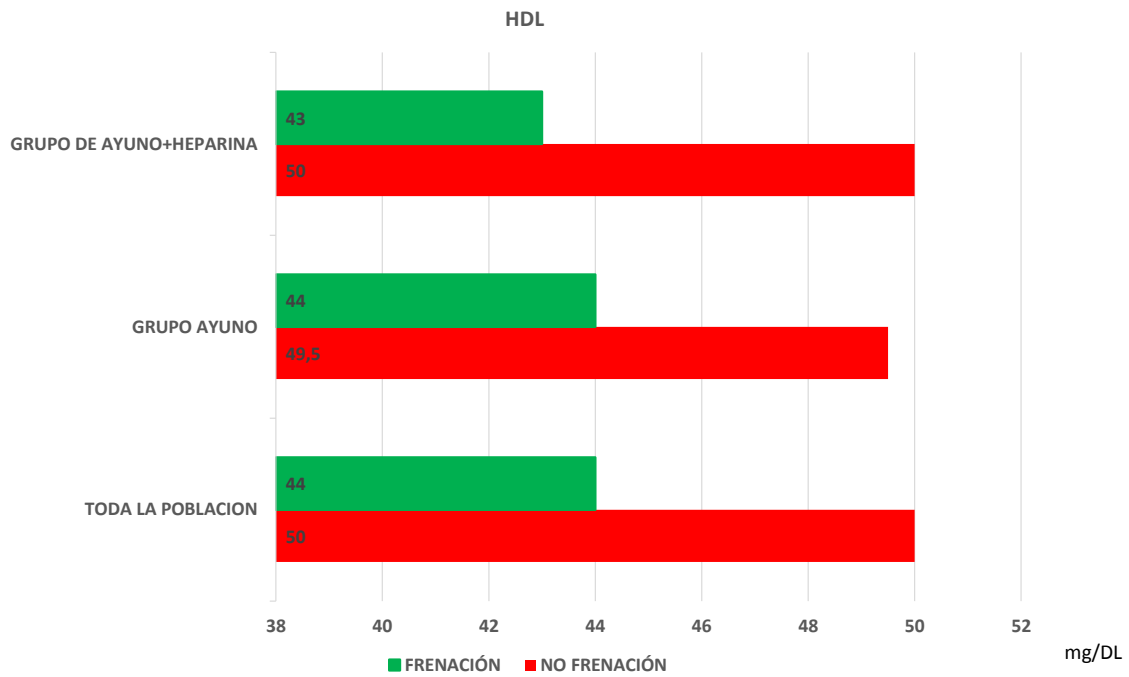
Las características biológicas: **Colesterol y LDL** presenta únicamente diferencias estadísticamente significativas en relación a los dos grupos a estudio (FRENACIÓN VS NO FRENACIÓN) en el análisis de toda la población a estudio y en el grupo de Ayuno. En el grupo de Ayuno+Heparina los valores son prácticamente idénticos y no existen diferencias estadísticamente significativas.

El colesterol, y el LDL presentan **valores superiores** en la clasificación de **NO FRENACIÓN** respecto a la de FRENACIÓN en toda la población a estudio y en el grupo de Ayuno.



Las características biológicas: **HDL y triglicéridos**, presentan diferencias estadísticamente significativas en relación a los dos grupos a estudio (FRENACIÓN VS NO FRENACIÓN) en el análisis de toda la población a estudio, en el grupo de Ayuno y en el grupo de Ayuno+Heparina.

El HDL presenta un **valor superior** en el grupo de **NO FRENACIÓN** respecto al de FRENACIÓN. Y los triglicéridos presentan un **valor superior** en el grupo de **FRENACIÓN** respecto al de NO FRENACIÓN.





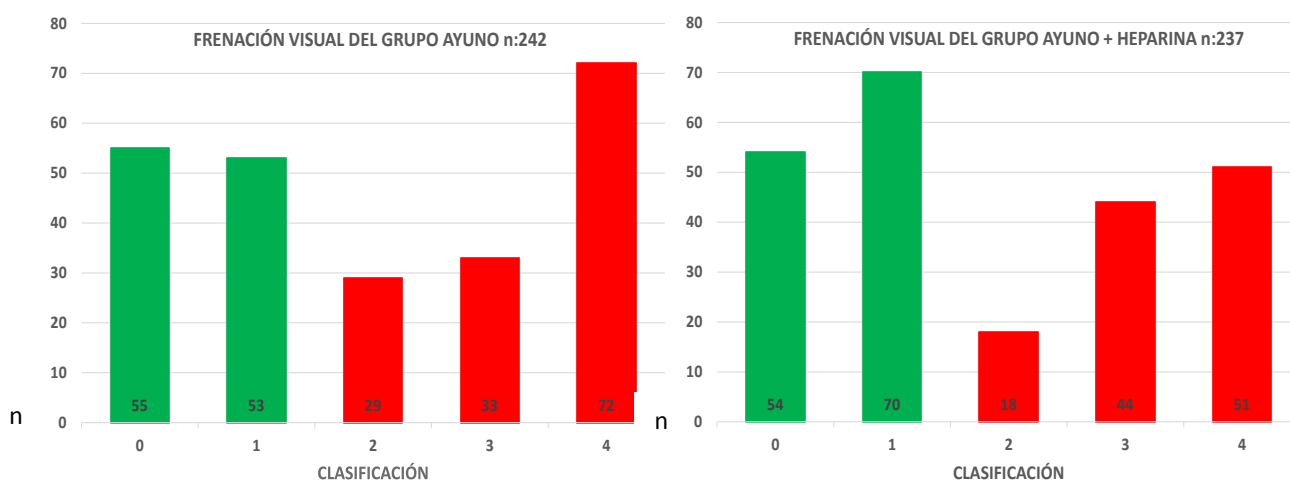
## 5.4 Clasificación de la frenación visual miocárdica en toda la población a estudio.

Clasificación de la Frenación Visual		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
0: Menor al hígado	n:	55	54	109
	%:	22,7%	22,8%	22,8%
1: Igual al hígado	n:	53	70	123
	%:	21,9%	29,5%	25,7%
2: Parcheado	n:	29	18	47
	%:	12,0%	7,6%	9,8%
3: Mayor al hígado Parcialmente frenado	n:	33	44	77
	%:	13,6%	18,6%	16,1%
4: Mayor al hígado Muy superior al hígado	n:	72	51	123
	%:	29,8%	21,5%	25,7%
Total	n:	242	237	479
	%:	100,0%	100,0%	100,0%

Test = Chi-cuadrado

p-valor = 0,040

Diferencias significativas



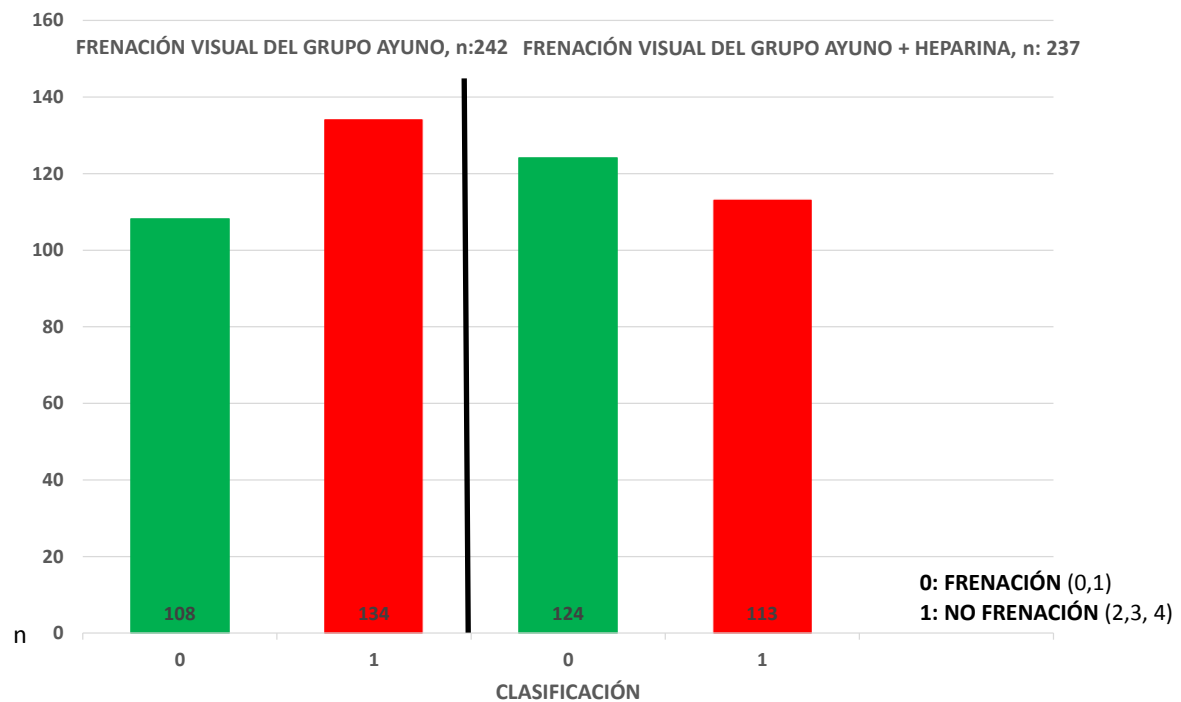
En el análisis de toda la población a estudio se puede observar que hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con Ayuno+Heparina y el grupo Ayuno (control). En el grupo Ayuno+Heparina existe un mayor porcentaje de sujetos dentro de la clasificación 1 (Igual al hígado) y en 3 (Mayor al hígado parcialmente frenado). Y un menor porcentaje de sujetos dentro de la clasificación 2 (Parcheado) y 4 (Mayor al hígado muy superior). La clasificación 0 (Menor al hígado) es prácticamente igual en ambos grupos.

Clasificación de la Frenación Visual		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
<b>1: NO FRENACIÓN</b>	n:	134	113	247
Captación superior al hígado (2-3-4)	%:	55,4%	47,7%	51,6%
<b>0: FRENACIÓN</b>	n:	108	124	232
Captación menor o igual al hígado (0-1)	%:	44,6%	52,3%	48,4%
Total	n:	242	237	479
	%:	100,0%	100,0%	100,0%

Test = Chi-cuadrado

p-valor = 0,092

Diferencias NO significativas



En el análisis de toda la población a estudio, y clasificando a los sujetos en aquellos que han presentado frenación y los que no, (agrupando por tanto las cinco clasificaciones citadas anteriormente en dos). Se puede observar que a pesar de que el número de sujetos dentro de la clasificación de FRENACIÓN (Menor / Igual) sigue siendo mayor en el grupo tratado Ayuno+Heparina (124) que en comparación con el grupo Ayuno (108) el p-valor estadísticamente no es significativo.

## 5.5 Clasificación de la frenación visual miocárdica en las subpoblaciones estudiadas.

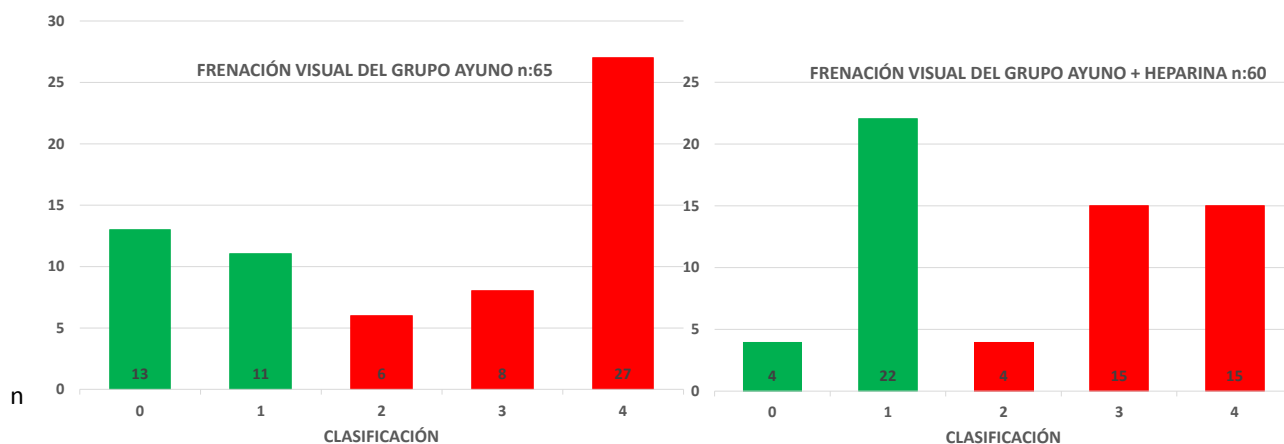
### 5.5.1 INDIVIDUOS NORMALES (sin diabetes, ni dislipemia, ni síndrome metabólico)

Clasificación de la Frenación Visual		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
0: Menor al hígado	n:	13	4	17
	%:	20,0%	6,7%	13,6%
1: Igual al hígado	n:	11	22	33
	%:	16,9%	36,7%	26,4%
2: Parcheado	n:	6	4	10
	%:	9,2%	6,7%	8,0%
3: Mayor al hígado Parcialmente frenado	n:	8	15	23
	%:	12,3%	25,0%	18,4%
4: Mayor al hígado Muy superior al hígado	n:	27	15	42
	%:	41,5%	25,0%	33,6%
Total	n:	65	60	125
	%:	100,0%	100,0%	100,0%

Test = Chi-cuadrado

p-valor = 0,007

Diferencias significativas



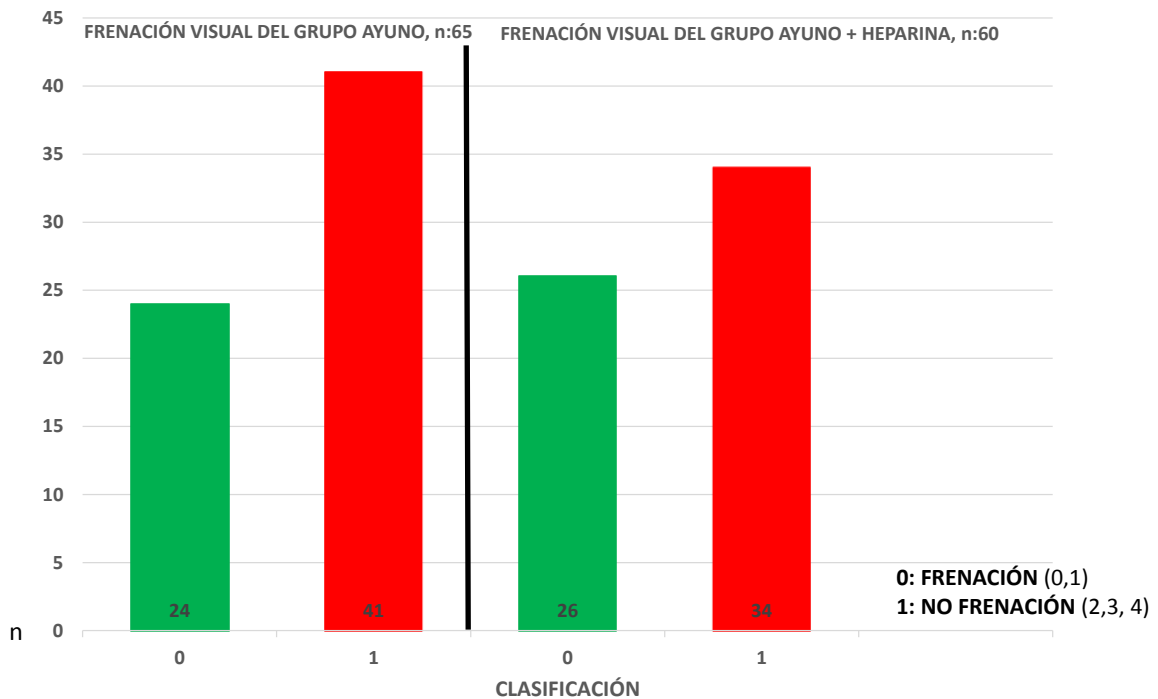
Cuando se analiza el grupo de individuos normales (sin diabetes, ni dislipemia, ni síndrome metabólico) se observa que hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado Ayuno+Heparina y el grupo Ayuno (control). En el grupo Ayuno+Heparina existe un mayor porcentaje de sujetos dentro de la clasificación 1 (Igual al hígado) y en 3 (Mayor al hígado parcialmente frenado). Y un menor porcentaje de sujetos dentro de la clasificación 0 (Menor al hígado), 2 (Parcheado) y 4 (Mayor al hígado muy superior).

Clasificación de la Frenación Visual		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
<b>1: NO FRENACIÓN</b>	n:	41	34	75
Captación superior al hígado (2-3-4)	%:	63,1%	56,7%	60,0%
<b>0: FRENACIÓN</b>	n:	24	26	50
Captación menor o igual al hígado (0-1)	%:	36,9%	43,3%	40,0%
Total	n:	65	60	125
	%:	100,0%	100,0%	100,0%

Test = Chi-cuadrado

p-valor = 0,465

Diferencias NO significativas



En el análisis de individuos normales, y clasificando a los sujetos en aquellos que han presentado frenación y los que no, (agrupando por tanto las cinco clasificaciones citadas anteriormente en dos). Se puede observar que a pesar de que el número de sujetos dentro de la clasificación de FRENACIÓN (Menor / Igual) sigue siendo mayor en el grupo tratado con Ayuno+Heparina, (26) que en comparación con el grupo Ayuno (24) el p-valor estadísticamente no es significativo.

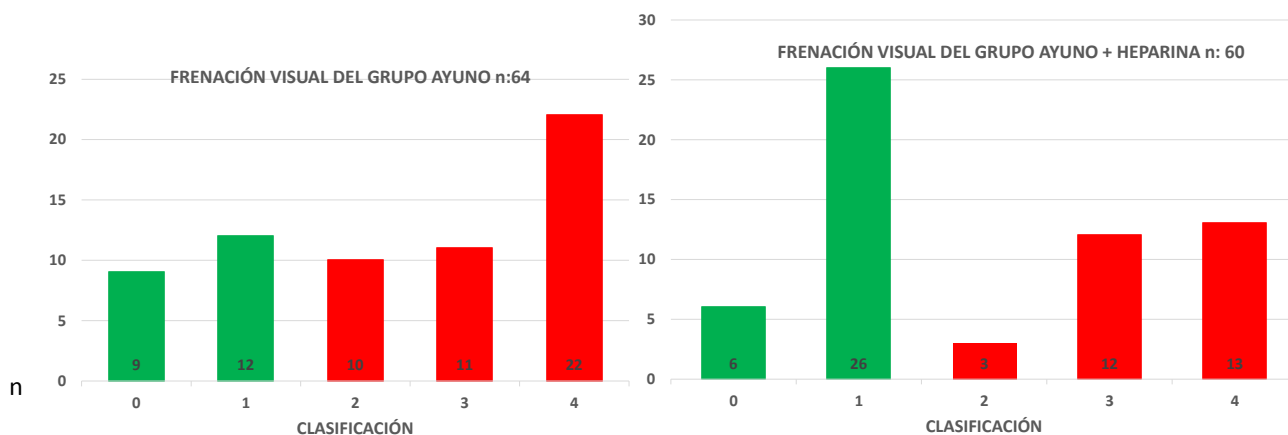
## 5.5.2 INDIVIDUOS DISLIPÉMICOS SIN TRATAMIENTO

Clasificación de la Frenación Visual		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
0: Menor al hígado	n:	9	6	15
	%:	14,1%	10,0%	12,1%
1: Igual al hígado	n:	12	26	38
	%:	18,8%	43,3%	30,6%
2: Parcheado	n:	10	3	13
	%:	15,6%	5,0%	10,5%
3: Mayor al hígado Parcialmente frenado	n:	11	12	23
	%:	17,2%	20,0%	18,5%
4: Mayor al hígado Muy superior al hígado	n:	22	13	35
	%:	34,4%	21,7%	28,2%
Total	n:	64	60	124
	%:	100,0%	100,0%	100,0%

Test = Chi-cuadrado

p-valor = 0,019

Diferencias significativas



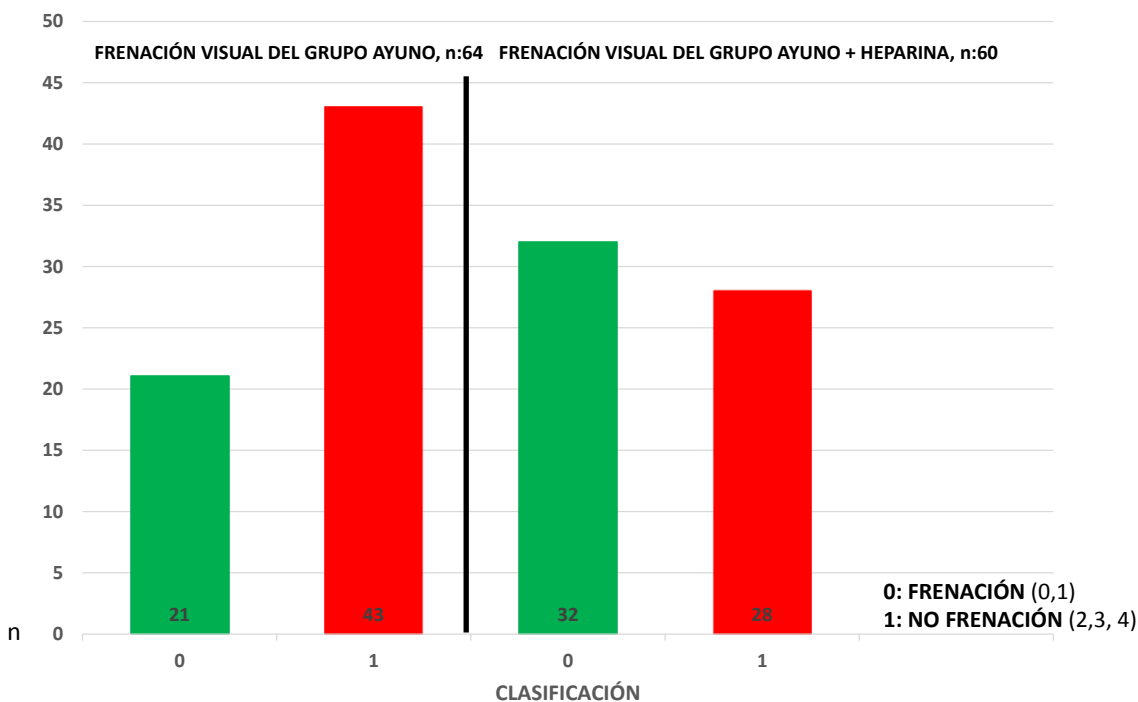
Cuando se analiza el grupo de individuos dislipémicos sin tratamiento se puede observar que hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con Ayuno+Heparina y el grupo Ayuno (control). En el grupo Ayuno+Heparina existe un mayor porcentaje de sujetos dentro de la clasificación 1 (Igual al hígado) y en 3 (Mayor al hígado parcialmente frenado). Y un menor porcentaje de sujetos dentro de la clasificación 0 (Menor al hígado), 2 (Parcheado) y 4 (Mayor al hígado muy superior).

Clasificación de la Frenación Visual		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
<b>1: NO FRENACIÓN</b>	n:	43	28	71
Captación superior al hígado (2-3-4)	%:	67,2%	46,7%	57,3%
<b>0: FRENACIÓN</b>	n:	21	32	53
Captación menor o igual al hígado (0-1)	%:	32,8%	53,3%	42,7%
Total	n:	64	60	124
	%:	100,0%	100,0%	100,0%

Test = Chi-cuadrado

p-valor = 0,021

Diferencias significativas



En el análisis de dislipémicos sin tratamiento, y clasificando a los sujetos en aquellos que han presentado frenación y los que no, (agrupando por tanto las cinco clasificaciones citadas anteriormente en dos). Se observa que hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de Ayuno+Heparina y el grupo Ayuno. En el grupo de Ayuno+Heparina se objetiva un mayor número de sujetos dentro de la clasificación de FRENACIÓN (Menor / Igual) (32) que en comparación con el grupo Ayuno (21).

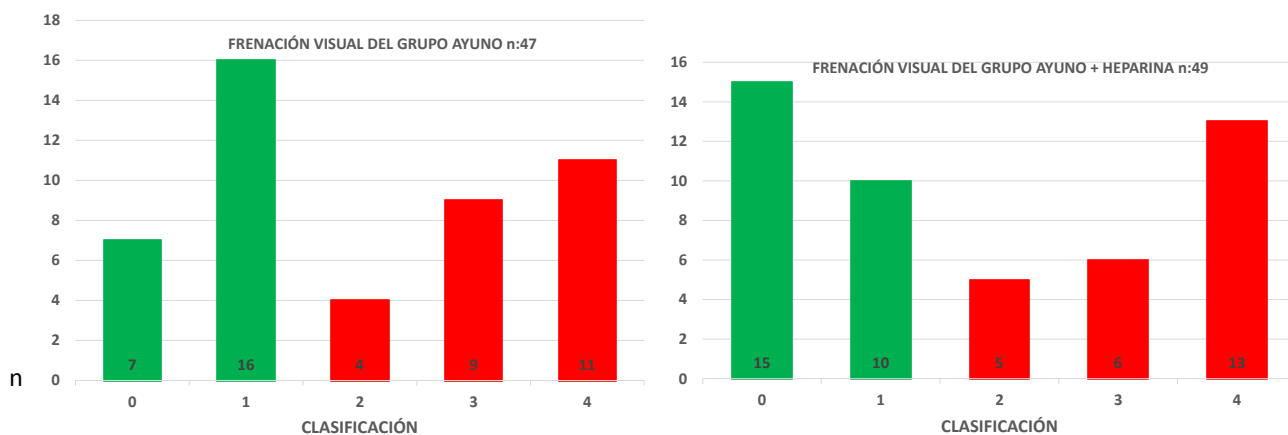
### 5.5.3 INDIVIDUOS DISLIPÉMICOS CON TRATAMIENTO

Clasificación de la Frenación Visual		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
0: Menor al hígado	n:	7	15	22
	%:	14,9%	30,6%	22,9%
1: Igual al hígado	n:	16	10	26
	%:	34,0%	20,4%	27,1%
2: Parcheado	n:	4	5	9
	%:	8,5%	10,2%	9,4%
3: Mayor al hígado Parcialmente frenado	n:	9	6	15
	%:	19,1%	12,2%	15,6%
4: Mayor al hígado Muy superior al hígado	n:	11	13	24
	%:	23,4%	26,5%	25,0%
Total		n: 47	49	96
		%: 100,0%	100,0%	100,0%

Test = Chi-cuadrado

p-valor = 0,274

Diferencias NO significativas



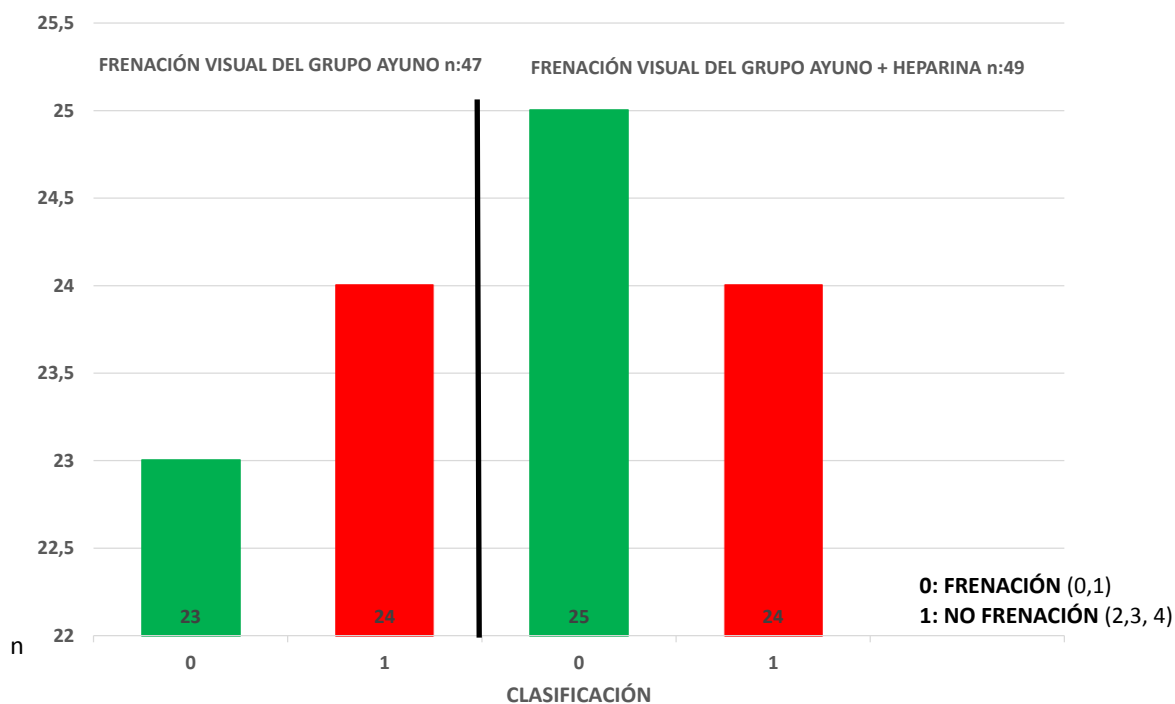
Cuando se analiza el grupo de individuos dislipémicos con tratamiento se puede observar que no hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con Ayuno+Heparina y el grupo Ayuno (control). A pesar de que el número de sujetos es mayor en grupo Ayuno+Heparina en las clasificaciones 0 (Menor al hígado), 2 (Parcheado) y 4 (Mayor al hígado muy superior) el p-valor estadísticamente no es significativo.

Clasificación de la Frenación Visual		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
<b>1: NO FRENACIÓN</b>	n:	24	24	48
Captación superior al hígado (2-3-4)	%:	51,1%	49,0%	50,0%
<b>0: FRENACIÓN</b>	n:	23	25	48
Captación menor o igual al hígado (0-1)	%:	48,9%	51,0%	50,0%
Total	n:	47	49	96
	%:	100,0%	100,0%	100,0%

Test = Chi-cuadrado

p-valor = 0,838

Diferencias NO significativas



En el análisis de dislipémicos con tratamiento, y clasificando a los sujetos en aquellos que han presentado frenación y los que no, (agrupando por tanto las cinco clasificaciones citadas anteriormente en dos). Se observa que en la clasificación FRENACIÓN los valores obtenidos tanto en el grupo Ayuno+Heparina como en el grupo Ayuno son muy similares (25vs23) siendo el p-valor estadísticamente no significativo.



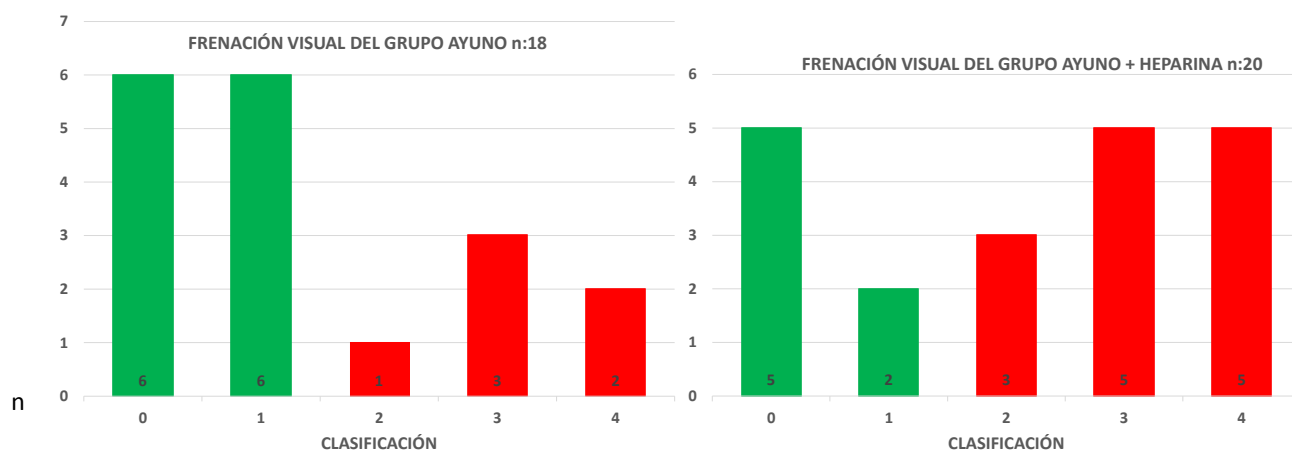
### 5.5.4 INDIVIDUOS DIABÉTICOS CON O SIN TRATAMIENTO

Clasificación de la Frenación Visual		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
0: Menor al hígado	n:	6	5	11
	%:	33,3%	25,0%	28,9%
1: Igual al hígado	n:	6	2	8
	%:	33,3%	10,0%	21,1%
2: Parcheado	n:	1	3	4
	%:	5,6%	15,0%	10,5%
3: Mayor al hígado Parcialmente frenado	n:	3	5	8
	%:	16,7%	25,0%	21,1%
4: Mayor al hígado Muy superior al hígado	n:	2	5	7
	%:	11,1%	25,0%	18,4%
Total		n: 18	20	38
		%: 100,0%	100,0%	100,0%

Test = Mann-Whitney

p-valor = 0.167

Diferencias NO significativas



En el análisis de la población diabética se ha realizado un test estadístico de Mann-Whitney debido al número de sujetos dentro de la muestra.

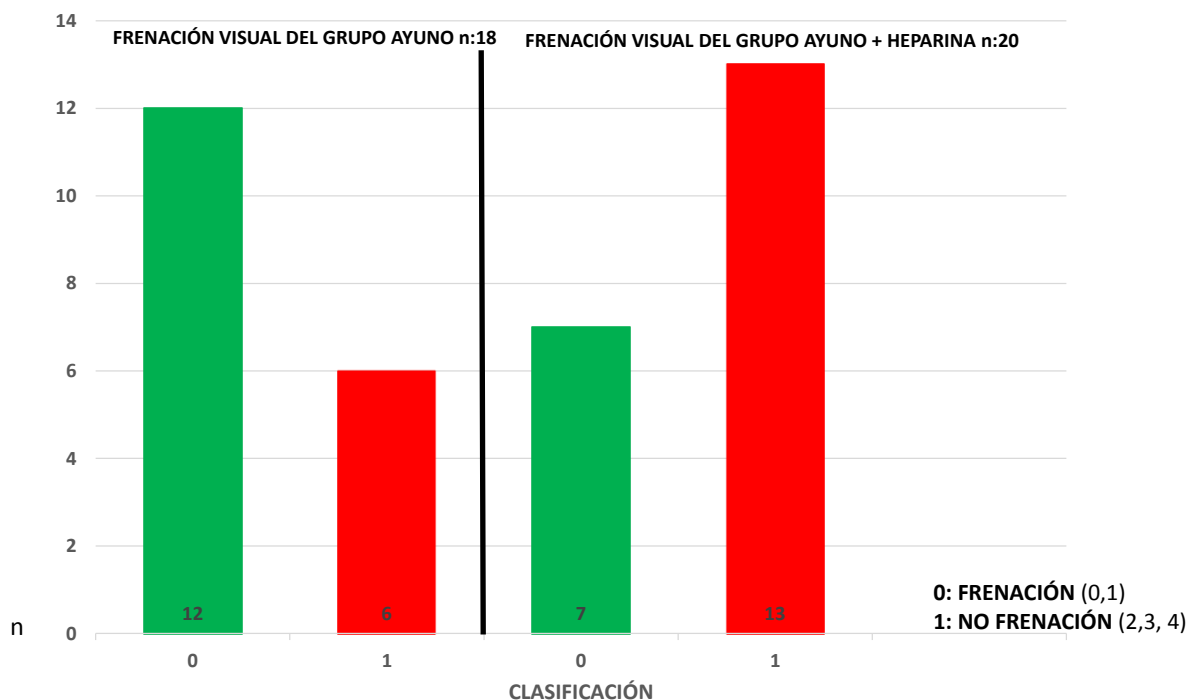
No hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con Ayuno+Heparina y el grupo Ayuno (control). A pesar de que el número de sujetos es mayor en grupo de Ayuno+Heparina en las clasificaciones 2 (Parcheado), 3 (Mayor al hígado parcialmente frenado) y 4 (Mayor al hígado muy superior) el p-valor estadísticamente no es significativo.

Clasificación de la Frenación Visual		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
<b>1: NO FRENACIÓN</b>	n:	6	13	19
Captación superior al hígado (2-3-4)	%:	33,3%	65,0%	50,0%
<b>0: FRENACIÓN</b>	n:	12	7	19
Captación menor o igual al hígado (0-1)	%:	66,7%	35,0%	50,0%
Total	n:	18	20	38
	%:	100,0%	100,0%	100,0%

Test = Chi-cuadrado

p-valor = 0,051

Diferencias NO significativas



En el análisis de diabéticos y clasificando los sujetos en aquellos que han presentado frenación y los que no, (agrupando por tanto las cinco clasificaciones citadas anteriormente en dos). Se observa que el número de sujetos es mayor en la clasificación de NO FRENACIÓN en el grupo de Ayuno+Heparina (13) respecto al grupo Ayuno (6), no obstante, el p-valor estadísticamente no es significativo.

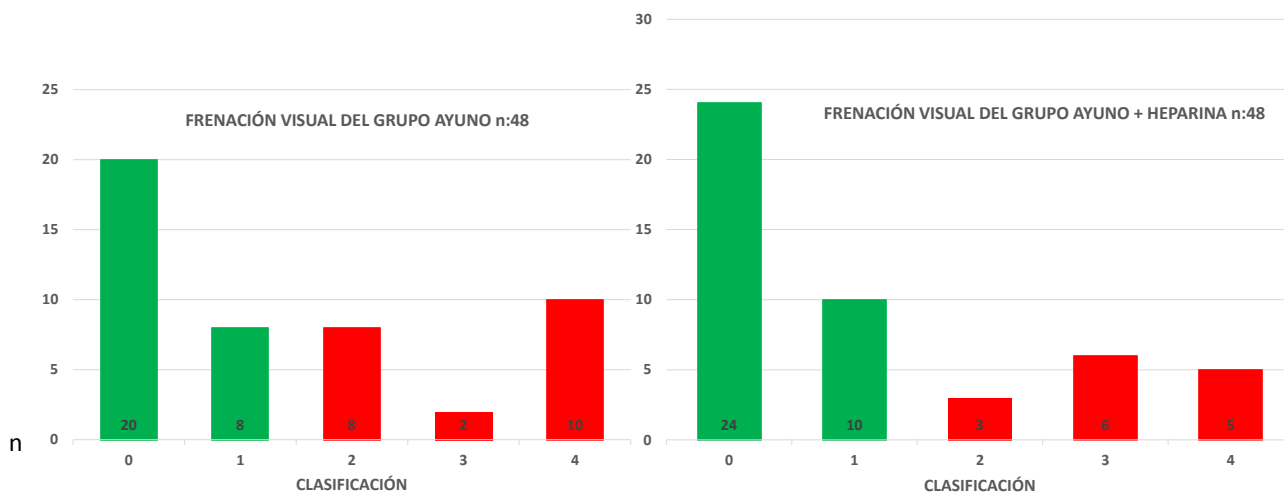
### 5.5.5 INDIVIDUOS: SÍNDROME METABÓLICO

Clasificación de la Frenación Visual		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
0: Menor al hígado	n:	20	24	44
	%:	41,7%	50,0%	45,8%
1: Igual al hígado	n:	8	10	18
	%:	16,7%	20,8%	18,8%
2: Parcheado	n:	8	3	11
	%:	16,7%	6,3%	11,5%
3: Mayor al hígado Parcialmente frenado	n:	2	6	8
	%:	4,2%	12,5%	8,3%
4: Mayor al hígado Muy superior al hígado	n:	10	5	15
	%:	20,8%	10,4%	15,6%
Total		n: 48	48	96
		%: 100,0%	100,0%	100,0%

Test = Chi-cuadrado

p-valor = 0,163

Diferencias NO significativas



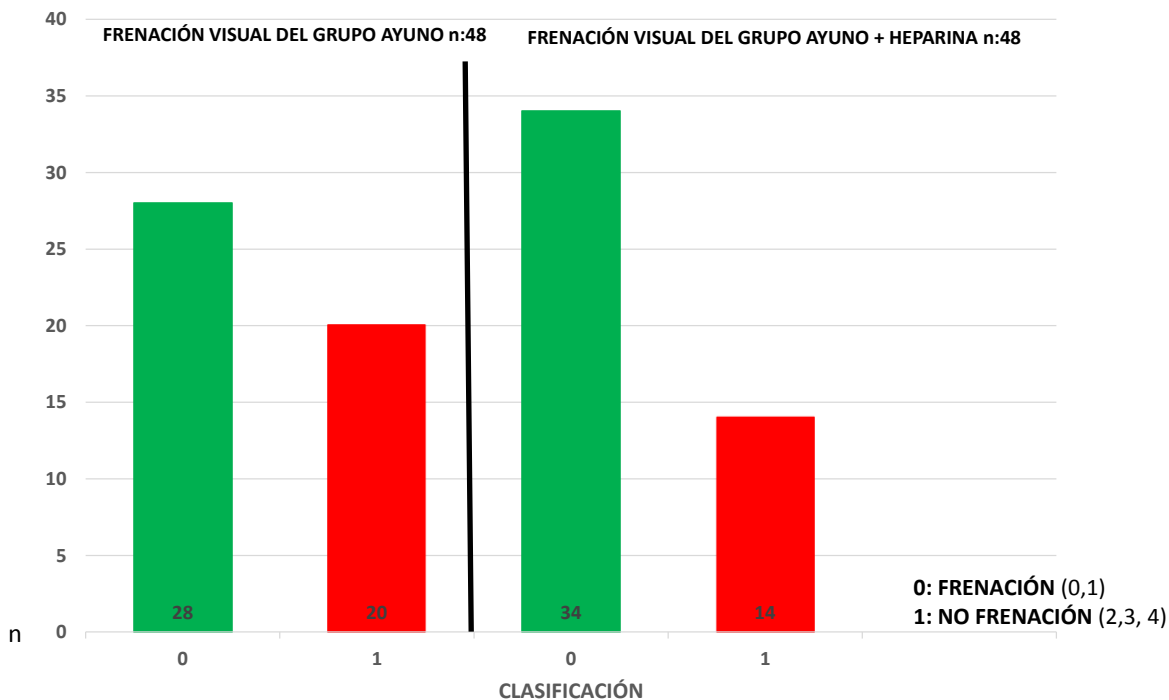
En el análisis de individuos con síndrome metabólico se observa que no hay diferencias significativas entre el grupo tratado con Ayuno+Heparina y el grupo Ayuno (control). El p-valor estadísticamente no es significativo a pesar de que el número de sujetos es mayor en el grupo de Ayuno+Heparina en las clasificaciones 0 (Menor al hígado), 1 (Igual al hígado) y 3 (Mayor al hígado parcialmente frenado) y menor en las clasificaciones 2 (Parcheado) y 4 (Mayor al hígado muy superior).

Clasificación de la Frenación Visual		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
<b>1: NO FRENACIÓN</b>	n:	20	14	34
Captación superior al hígado (2-3-4)	%:	41,7%	29,2%	35,4%
<b>0: FRENACIÓN</b>	n:	28	34	62
Captación menor o igual al hígado (0-1)	%:	58,3%	70,8%	64,6%
Total	n:	48	48	96
	%:	100,0%	100,0%	100,0%

Test = Chi-cuadrado

p-valor = 0,200

Diferencias NO significativas



Cuando clasificamos a los sujetos con síndrome metabólico en aquellos que han frenado y los que no. Se puede observar que a pesar de que el número de sujetos dentro de la clasificación de FRENACIÓN (Menor / Igual) sigue siendo mayor en el grupo Ayuno+Heparina, (34) vs (28) del grupo de Ayuno, el p-valor estadísticamente no es significativo.

### 5.6 Estudio de las variables cuantitativas mediante SUV en toda la población a estudio.

Variables	Población n:479									p-valor
	Total			Ayuno			Ayuno+Heparina			
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	
AortaAscendenteMax	2,27	1,88	2,62	2,26	1,84	2,64	2,27	1,91	2,61	0,556
AortaAscendentePromedio	1,87	1,55	2,19	1,83	1,47	2,18	1,90	1,63	2,20	0,227
AortaDescendenteMax	2,22	1,84	2,56	2,20	1,81	2,51	2,24	1,89	2,60	0,205
AortaDescendentePromedio	1,89	1,55	2,19	1,87	1,50	2,20	1,90	1,62	2,19	0,222
HígadoLHDMax	3,84	3,39	4,33	3,89	3,40	4,40	3,77	3,35	4,24	0,292
HígadoLHDPromedio	2,39	2,07	2,68	2,32	2,01	2,68	2,40	2,11	2,70	0,170
HígadoLHEMax	3,62	3,18	4,16	3,58	3,13	4,10	3,67	3,22	4,19	0,214
<b>HígadoLHEPromedio</b>	2,45	2,13	2,75	2,39	2,07	2,68	2,47	2,19	2,80	<b>0,035</b>
CorazónMax	5,64	3,58	11,22	6,95	3,76	11,72	5,06	3,40	10,61	0,066
CorazónPromedio	2,55	1,79	4,13	2,65	1,80	3,94	2,47	1,79	4,18	0,970
<b>NeoplasiaMax</b>	13,55	9,40	18,63	15,22	10,33	19,77	12,40	8,94	17,20	<b>0,020</b>
NoNeoplasiaMax	9,94	6,63	14,25	10,59	7,38	15,36	9,57	5,58	13,44	0,063

El análisis del conjunto de toda la población a estudio, se observa que las variables **HígadoLHEPromedio** y **Neoplasia máxima** presenta diferencias estadísticamente significativas entre toda la población a estudio y el grupo Ayuno y el grupo tratado con Ayuno+Heparina.

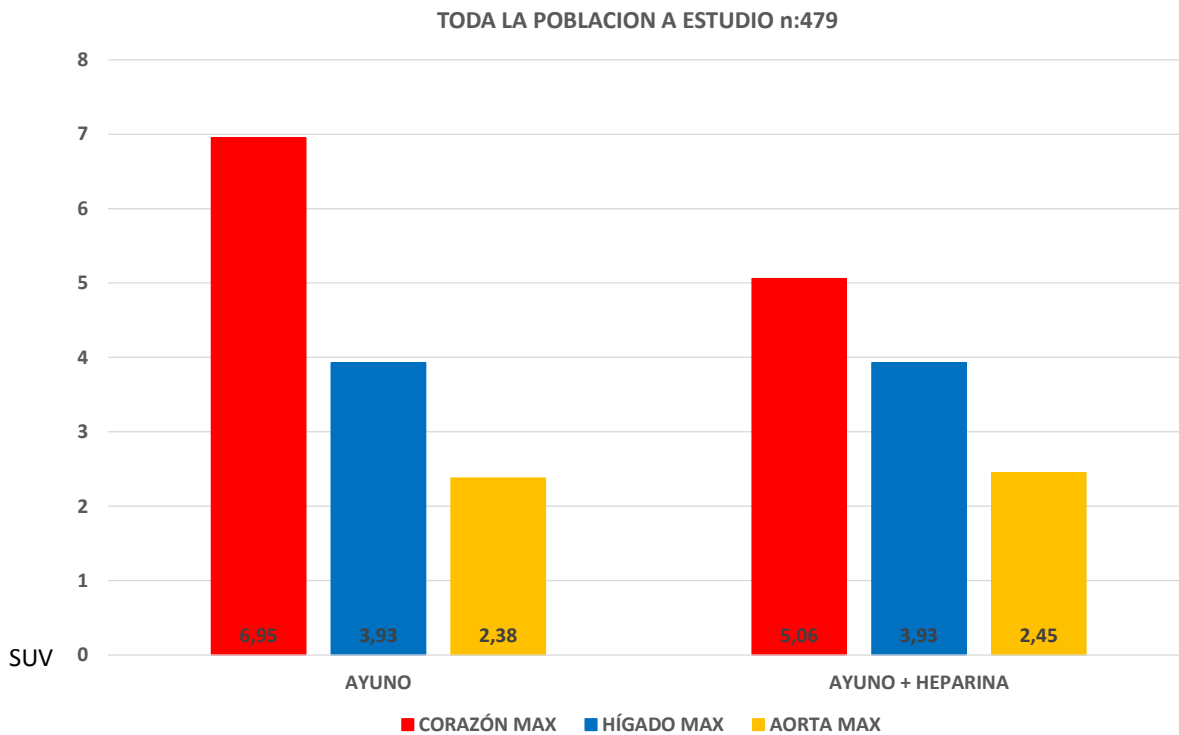
**5.7 Estudio de las variables cuantitativas mediante SUV, (corazón, hígado y aorta) entre el grupo control (Ayuno) y el grupo estudio (Ayuno+Heparina endovenosa).**

n:479	CorazónMax			HígadoMax			AortaMax			(1)	(2)
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75		
Ayuno	6,95	3,76	11,72	3,93	3,46	4,47	2,38	1,97	2,71	<0,001	<0,001
Ayuno+Heparina	5,06	3,40	10,61	3,93	3,47	4,42	2,45	2,11	2,76	<0,001	<0,001

(1) P-valor corazón vs hígado

(2) P-valor corazón vs aorta

Toda la población n:479	Corazón	Hígado	Aorta
(p-valor)	0,855	0,989	0,689



El análisis del conjunto de toda la población a estudio e incluyendo tanto aquellos sujetos que han presentado frenación cardíaca como los que no, se puede observar cómo los valores SUVmax en la captación cardíaca máxima es mayor en el grupo de Ayuno en comparación con el grupo de Ayuno+Heparina. A pesar que dicha captación máxima cardíaca varía cerca de 2 unidades entre los dos grupos, estas diferencias estadísticamente no son significativas. La captación hepática y la captación en territorio aórtico presentan valores SUVmax muy similares en ambos grupos de estudio, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas. Únicamente se observa diferencias estadísticamente significativas entre la captación máxima cardíaca y la captación hepática y vascular respectivamente, en ambos grupos de estudio.

## 5.8 Estudio de las variables cuantitativas mediante SUV, (corazón, hígado y aorta) por subpoblaciones.

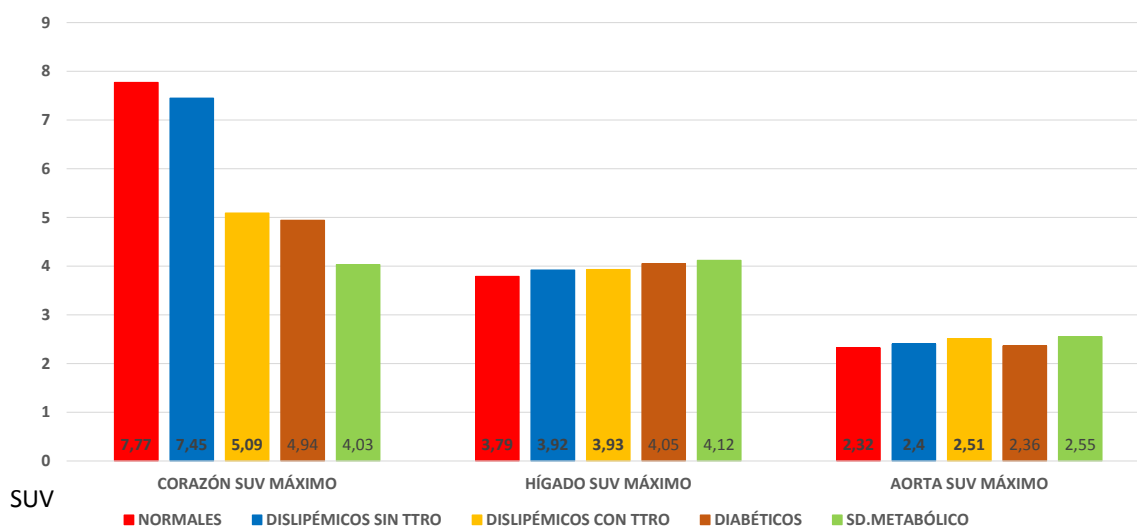
n:479	CorazónMax			HígadoMax			AortaMax			(1)	(2)
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75		
Normales	7,77	3,85	13,98	3,79	3,16	4,20	2,32	1,84	2,58	<0,001	<0,001
Dislipémicos sin trata.	7,45	4,02	11,85	3,92	3,48	4,40	2,40	2,01	2,64	<0,001	<0,001
Dislipémicos con trata.	5,09	3,69	11,39	3,93	3,63	4,53	2,51	2,11	2,86	<0,001	<0,001
Diabéticos	4,94	3,35	9,74	4,05	3,36	4,56	2,36	2,04	2,87	0,008	<0,001
Síndrome metabólico	4,03	3,24	7,27	4,12	3,67	4,60	2,55	2,17	2,77	0,085	<0,001

(1) P-valor corazón vs hígado

(2) P-valor corazón vs aorta

Toda la población n:479	Corazón	Hígado	Aorta
(p-valor)	0,066	0,959	0,190

ESTUDIO POR SUBPOBLACIONES INDEPENDIEMENTE DE LA TÉCNICA n:479



El análisis por subpoblaciones e incluyendo tanto aquellos sujetos que han presentado frenación cardíaca como los que no. Se observa que la mediana del valor SUVmax en la captación cardíaca máxima es mayor en el grupo de Normales y van disminuyendo entre los sujetos con Dislipemia y Diabetes, presentando el valor SUVmax menor en el grupo con Síndrome Metabólico. La captación máxima cardíaca varía cerca de 3 unidades entre la subpoblación de Normales y la subpoblación con Síndrome Metabólico, respectivamente. A pesar de ésta variabilidad, no se evidencian estadísticamente diferencias significativas. La mediana del valor SUVmax de la captación hepática y en la captación en territorio aórtico es muy similar en las 5 subpoblaciones estudiadas, y no se evidencian diferencias estadísticamente significativas. Únicamente se observan diferencias estadísticamente significativas en las cinco subpoblaciones entre la captación máxima cardíaca y la captación hepática y vascular respectivamente.

**5.9 Estudio de las variables cuantitativas mediante SUV, (corazón, hígado, aorta, RatioCorazón/Hígado y RatioCorazón/Aorta) por subpoblaciones, entre el grupo control (Ayuno) y el grupo estudio (Ayuno+Heparina endovenosa).**

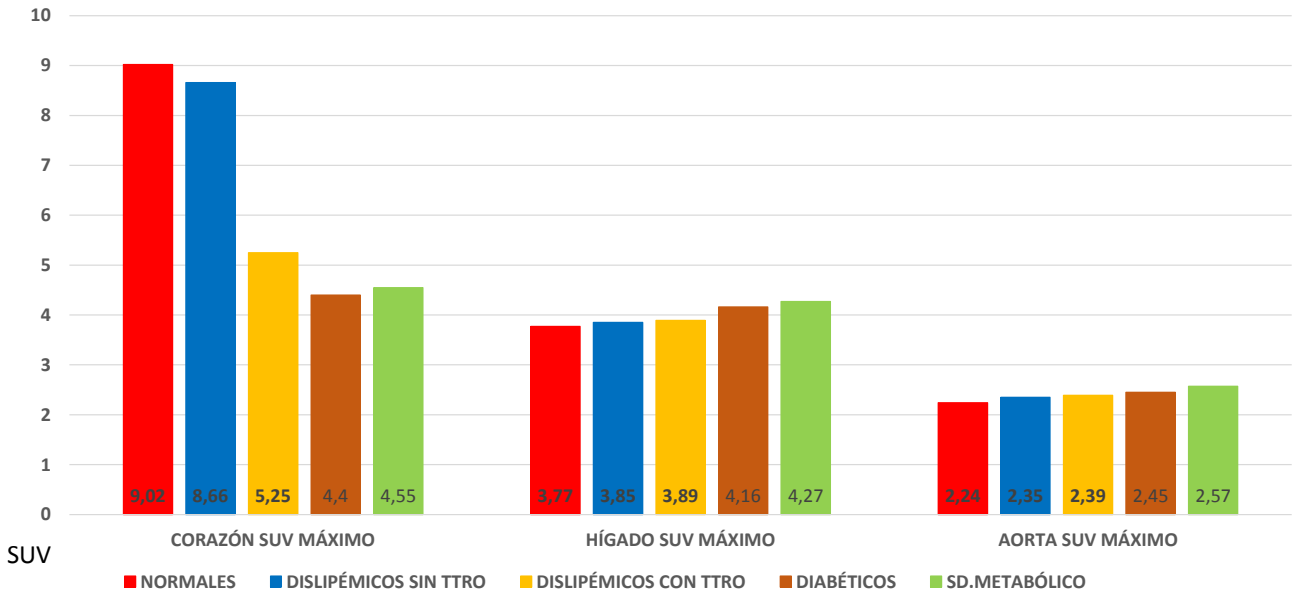
AYUNO n:242	CorazónMax			HígadoMax			AortaMax			RatioCorazón/Hígado			RatioCorazón/Aorta		
	Median	P25	P75	Median	P25	P75	Median	P25	P75	Median	P25	P75	Median	P25	P75
Normales	9,02	3,62	14,32	3,77	3,12	4,31	2,24	1,70	2,55	2,15	,94	4,09	4,46	1,50	7,16
Dislipémicos sin trata.	8,66	4,44	11,85	3,85	3,36	4,37	2,35	1,94	2,60	2,19	1,05	3,45	3,71	1,87	5,65
Dislipémicos con trata.	5,25	3,74	11,72	3,89	3,62	4,39	2,39	2,05	2,81	1,20	,88	3,03	2,52	1,55	4,30
Diabéticos	4,40	3,56	8,67	4,16	3,43	4,58	2,45	1,95	3,09	,94	,87	2,32	1,59	1,32	3,14
Síndrome metabólico	4,55	3,54	8,31	4,27	3,80	4,73	2,57	2,26	2,79	,96	,84	2,01	1,65	1,27	3,45

AYUNO+HEPARINA n:237	CorazónMax			HígadoMax			AortaMax			RatioCorazón/Hígado			RatioCorazón/Aorta		
	Median	P25	P75	Median	P25	P75	Median	P25	P75	Median	P25	P75	Median	P25	P75
Normales	5,84	4,10	12,60	3,83	3,23	4,10	2,43	1,98	2,63	1,83	1,05	3,51	2,65	1,68	5,64
Dislipémicos sin trata.	5,48	3,77	11,90	4,00	3,59	4,50	2,44	2,11	2,70	1,15	,87	3,07	1,86	1,30	4,89
Dislipémicos con trata.	4,82	3,52	11,11	3,98	3,64	4,63	2,54	2,19	2,97	1,39	,81	2,83	2,41	1,42	4,30
Diabéticos	8,44	3,28	10,74	3,91	3,35	4,39	2,34	2,11	2,86	1,86	,88	3,21	2,64	1,38	4,99
Síndrome metabólico	3,46	3,00	6,50	4,00	3,57	4,29	2,45	2,12	2,76	,87	,76	1,51	1,50	1,17	2,56

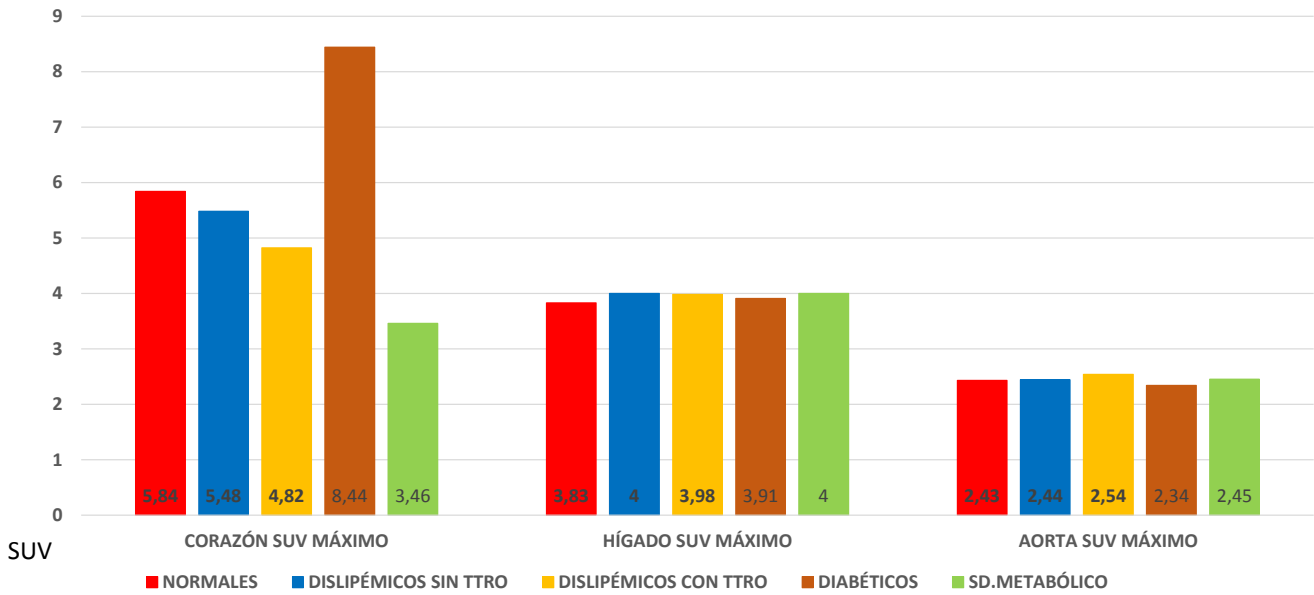
Subpoblaciones (p-valor)	Corazón	Hígado	Aorta	Ratio Corazón/Hígado	Ratio Corazón/Aorta
Normales	0,547	0,673	0,133	0,530	0,358
Dislipémicos sin tratamiento	0,154	0,168	0,148	0,140	0,053
Dislipémicos con tratamiento	0,829	0,618	0,545	0,550	0,652
Diabéticos	0,478	0,443	0,762	0,377	0,361
Síndrome metabólico	<b>0,012</b>	<b>0,034</b>	0,420	0,096	0,088



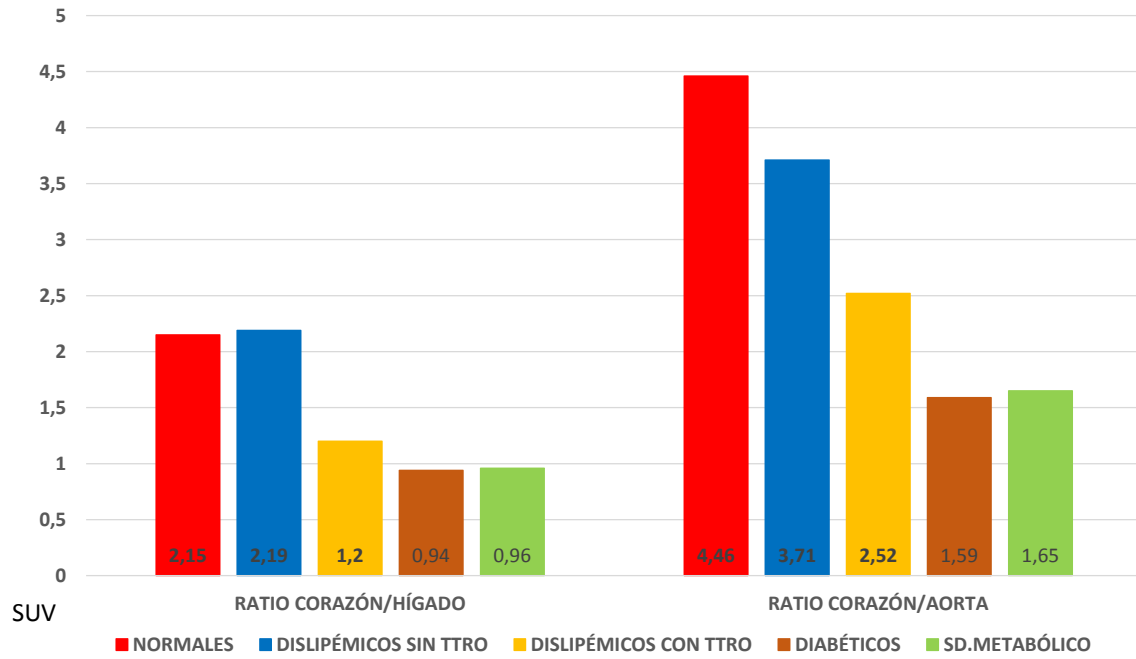
ESTUDIO POR SUBPOBLACIONES EN EL GRUPO DE AYUNO n:242



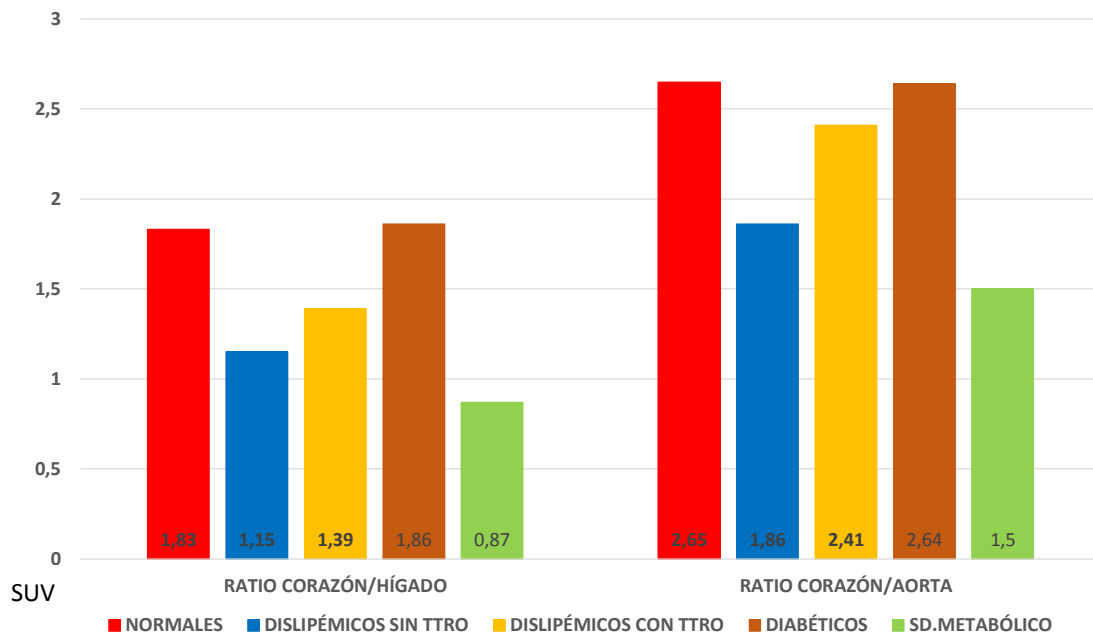
ESTUDIO POR SUBPOBLACIONES EN EL GRUPO DE AYUNO+HEPARINA n:237



ESTUDIO POR SUBPOBLACIONES EN EL GRUPO DE AYUNO n:242



ESTUDIO POR SUBPOBLACIONES EN EL GRUPO DE AYUNO+HEPARINA n:237



Cuando se analizan las diferentes variables cuantitativas por subpoblaciones, entre el grupo Ayuno y el grupo estudio Ayuno+Heparina, e incluyendo toda la población a estudio (tanto aquellos sujetos que han presentado frenación cardíaca como los que no). Se observa que en el grupo de Ayuno el valor SUVmax de la captación cardíaca máxima es mayor en la subpoblación de Normales y va disminuyendo entre los sujetos con Dislipemia sin tratamiento y con tratamiento y Diabetes, y vuelve aumentar relativamente en el grupo con Síndrome Metabólico.

En cambio en el grupo de Ayuno+Heparina el valor SUV de la captación cardíaca máxima es mayor en la subpoblación de Diabéticos y Normales y va disminuyendo entre los sujetos con Dislipemia y con Síndrome Metabólico.

La captación máxima cardíaca varía cerca de 4 unidades entre la subpoblación de Normales y la subpoblación de Síndrome Metabólico en el grupo de Ayuno y cerca de 5 unidades entre la subpoblación de Diabéticos y la subpoblación Síndrome Metabólico en el grupo de Ayuno+Heparina.

Entre los dos grupos de estudio únicamente se observan diferencias estadísticamente significativas entre la captación máxima cardíaca y la captación máxima hepática de la subpoblación con síndrome metabólico entre el grupos de Ayuno y el grupo Ayuno+Heparina.

Tanto la captación hepática como la captación en territorio aórtico presentan valores SUVmax muy similares en las 5 subpoblaciones estudiadas y entre dos grupos de estudio.

**5.10 Estudio de la captación miocárdica, en aquellos sujetos con captación superior a la del hígado (grupos 2-3-4) NO FRENACIÓN MIOCÁRDICA.**

La captación **máxima** del territorio cardiaco mediante una **clasificación visual**, se presenta más frecuentemente en territorio inferior y lateral, en ambos grupos de estudio.

Captación Máxima Visual		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
Septal	n:	20	19	39
	%:	14,9%	16,8%	15,8%
<b>Lateral</b>	n:	45	39	84
	%:	<b>33,6%</b>	<b>34,5%</b>	<b>34,0%</b>
Anterior	n:	12	8	20
	%:	9,0%	7,1%	8,1%
<b>Inferior</b>	n:	46	42	88
	%:	<b>34,3%</b>	<b>37,2%</b>	<b>35,6%</b>
Apical	n:	11	5	16
	%:	8,2%	4,4%	6,5%
Total	n:	134	113	247
	%:	100,0%	100,0%	100,0%

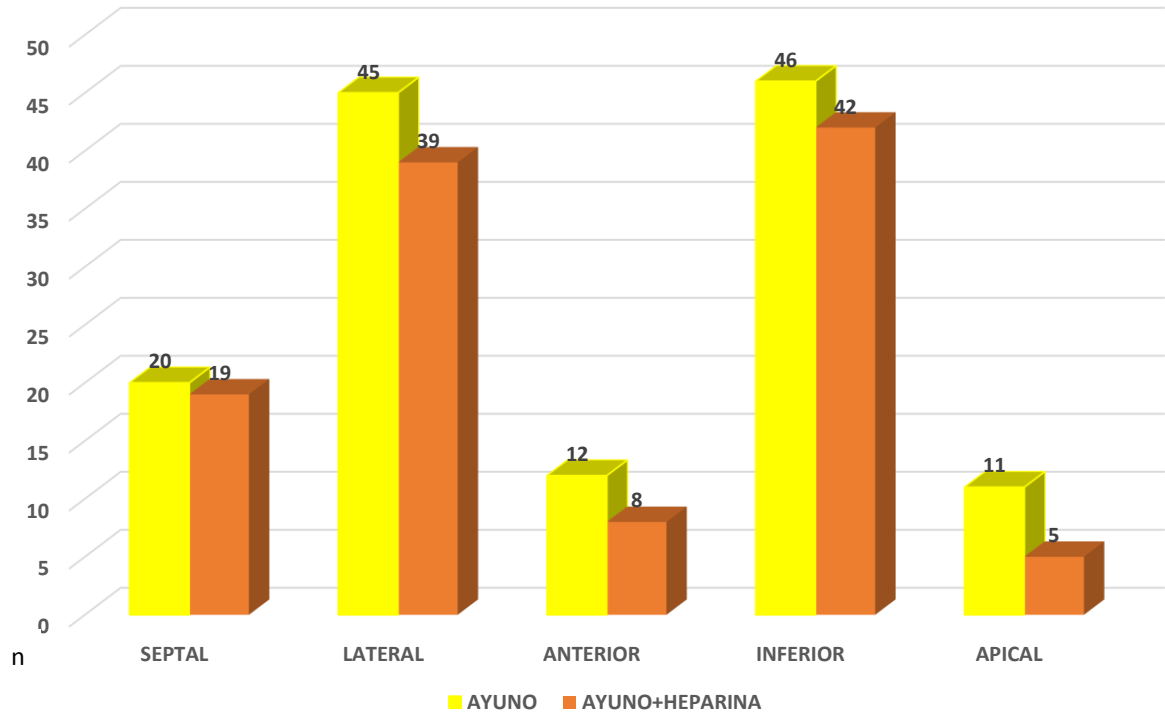
**Test = Chi-cuadrado      p-valor = 0,751      Diferencias NO significativas**

La captación **máxima** del territorio cardiaco mediante una **clasificación numérica**, se presenta más frecuentemente en territorio inferior y lateral, en ambos grupos de estudio.

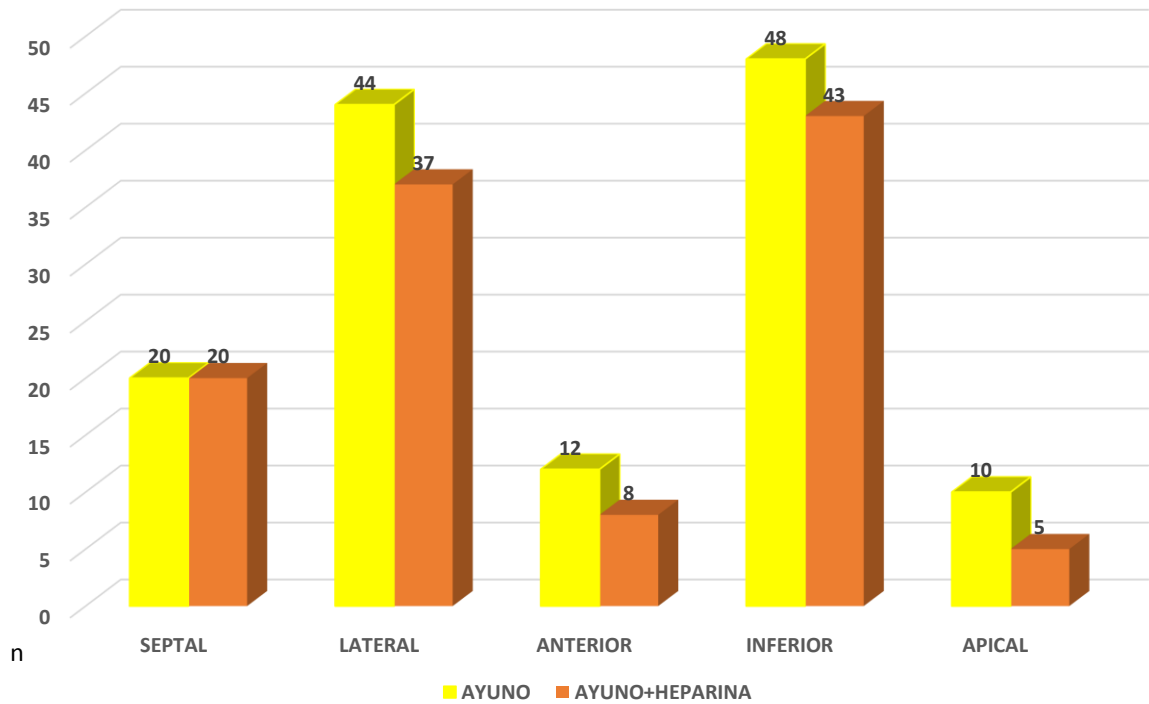
Captación Máxima Numérica (SUV)		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
Septal	n:	20	20	40
	%:	14,9%	17,7%	16,2%
<b>Lateral</b>	n:	44	37	81
	%:	<b>32,8%</b>	<b>32,7%</b>	<b>32,8%</b>
Anterior	n:	12	8	20
	%:	9,0%	7,1%	8,1%
<b>Inferior</b>	n:	48	43	91
	%:	<b>35,8%</b>	<b>38,1%</b>	<b>36,8%</b>
Apical	n:	10	5	15
	%:	7,5%	4,4%	6,1%
Total	n:	134	113	247
	%:	100,0%	100,0%	100,0%

**Test = Chi-cuadrado      p-valor = 0,814      Diferencias NO significativas**

### CAPTACIÓN MÁXIMA VISUAL



### CAPTACIÓN MÁXIMA NÚMERICA (SUV)



La captación **mínima** del territorio cardiaco mediante una **clasificación visual**, se presenta más frecuentemente en territorio anterior y apical, en ambos grupos.

Captación Mínima Visual		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
Septal	n:	36	21	57
	%:	26,9%	18,6%	23,1%
Lateral	n:	7	8	15
	%:	5,2%	7,1%	6,1%
<b>Anterior</b>	n:	40	48	88
	%:	<b>29,9%</b>	<b>42,5%</b>	<b>35,6%</b>
Inferior	n:	12	12	24
	%:	9,0%	10,6%	9,7%
<b>Apical</b>	n:	39	24	63
	%:	<b>29,1%</b>	<b>21,2%</b>	<b>25,5%</b>
Total	n:	134	113	247
	%:	100,0%	100,0%	100,0%

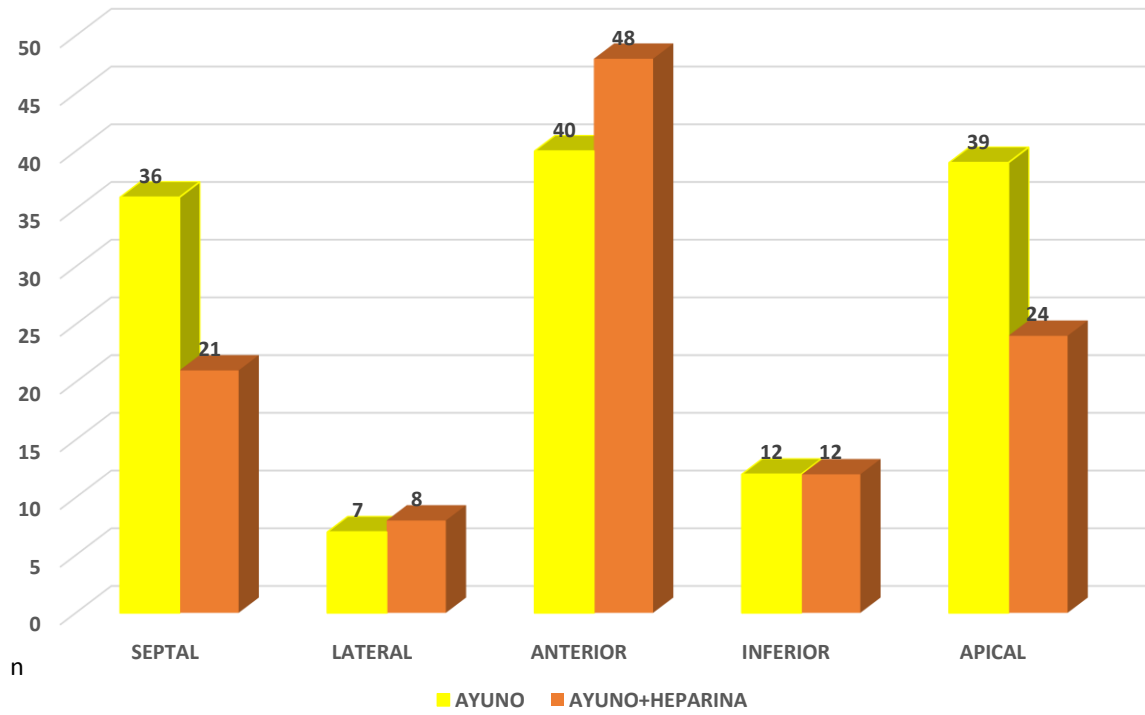
Test = Chi-cuadrado                      p-valor = 0,160                      Diferencias NO significativas

Captación **mínima** del territorio cardiaco mediante una **clasificación numérica**, valores SUV, se presenta más frecuentemente en territorio anterior y apical en ambos grupos.

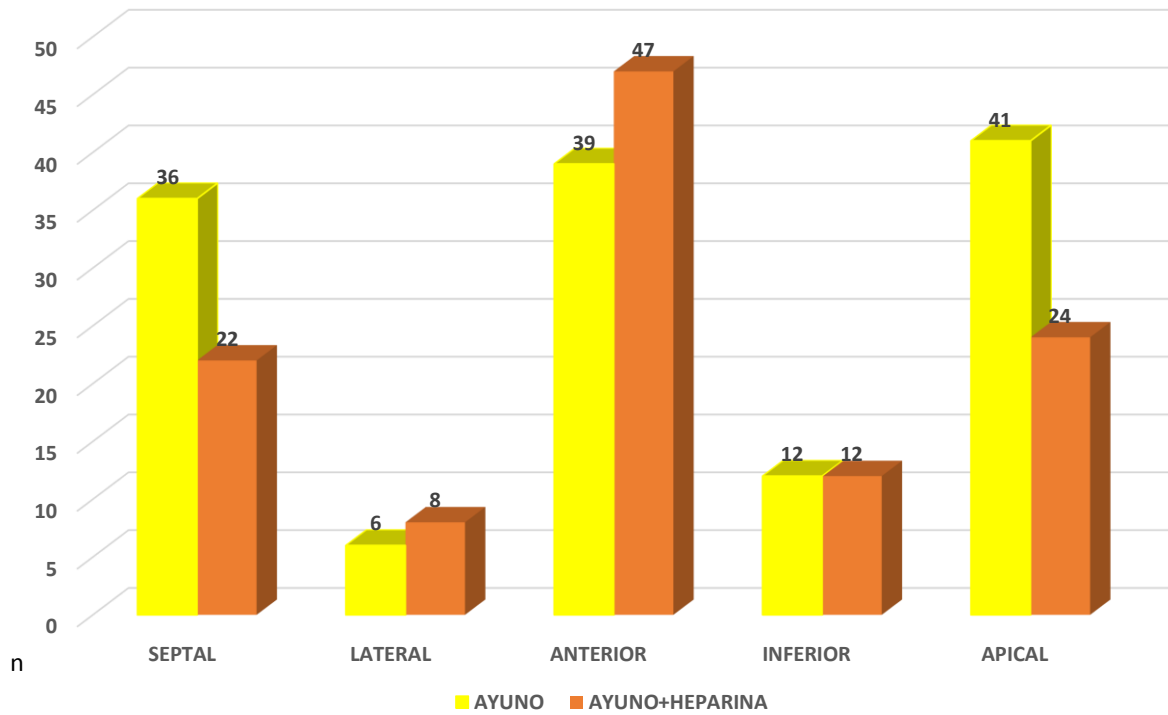
Captación Mínima Numérica (SUV)		Grupo		Total
		Ayuno	Ayuno+Heparina	
Septal	n:	36	22	58
	%:	26,9%	19,5%	23,5%
Lateral	n:	6	8	14
	%:	4,5%	7,1%	5,7%
<b>Anterior</b>	n:	39	47	86
	%:	<b>29,1%</b>	<b>41,6%</b>	<b>34,8%</b>
Inferior	n:	12	12	24
	%:	9%	10,6%	9,7%
<b>Apical</b>	n:	41	24	65
	%:	<b>30,6%</b>	<b>21,2%</b>	<b>26,3%</b>
Total	n:	134	113	247
	%:	100,0%	100,0%	100,0%

Test = Chi-cuadrado                      p-valor = 0,130                      Diferencias NO significativas

### CAPTACIÓN MÍNIMA VISUAL



### CAPTACIÓN MÍNIMA NÚMERICA (SUV)



**5.11 Valoración mediante índices de concordancia de las captaciones máximas y mínimas visuales vs las captaciones máximas y mínimas numéricas cardíacas.**

**Captación Máxima**

Captación Máxima Visual	Captación Máxima Numérica					Total
	Septal	Lateral	Anterior	Inferior	Apical	
Septal	39	0	0	0	0	39
Lateral	0	81	0	3	0	84
Anterior	0	0	20	0	0	20
Inferior	1	0	0	87	0	88
Apical	0	0	0	1	15	16
Total	40	81	20	91	15	247

**Índice de concordancia Kappa = 0,972 (p-valor<0,001)**

Cuando el coeficiente kappa vale 0 significa que no hay concordancia, y su valor puede llegar a 1 cuando la concordancia es perfecta.

En las dos variables estudiadas la concordancia es significativa, cercana a 1. Por tanto no se observan diferencias entre la variable captación máxima visual y la captación máxima numérica (SUV).

**Captación Mínima**

Captación Mínima Visual	Captación Mínima Numérica					Total
	Septal	Lateral	Anterior	Inferior	Apical	
Septal	56	0	0	0	1	57
Lateral	0	14	0	0	1	15
Anterior	1	0	85	0	2	88
Inferior	0	0	0	24	0	24
Apical	1	0	1	0	61	63
Total	58	14	86	24	65	247

**Índice de concordancia Kappa = 0,962 (p-valor<0,001)**

Cuando el coeficiente kappa vale 0 significa que no hay concordancia, y su valor puede llegar a 1 cuando la concordancia es perfecta.

En las dos variables estudiadas la concordancia es significativa, cercana a 1. Por tanto no se observan diferencias entre la variable captación mínima visual y la captación mínima numérica (SUV).



## 5.12 Valoración mediante índices de concordancia de varias variables prínceps objetivadas por dos observadores diferentes.

Variable	Tipo	N	Coeficiente	Valor	p-valor
Frenación visual	Cualitativa	49	Kappa	0,709	<0,001
Captación máxima	Cuantitativa	49	Correlación intraclase	0,903	<0,001

Dos observadores diferentes han valorado dos variables: frenación visual (variable cualitativa) y captación máxima cardíaca (variable cuantitativa) de manera independiente.

Los coeficientes kappa y correlación intraclase valen 0 cuando no hay concordancia, y su valor puede llegar a 1 cuando la concordancia es perfecta.

El análisis estadístico de estas dos variables muestra que la concordancia es significativa, cercana a 1. Por tanto no se observan diferencias interobservador entre las dos variables estudiadas.

## 6. DISCUSIÓN

El objetivo de esta tesis doctoral es demostrar la utilidad de la administración de heparina no fraccionada intravenosa previa a la administración de la dosis de  $^{18}\text{F}$ -FDG para intentar frenar el metabolismo cardiaco fisiológico en un grupo de pacientes con indicación de realización de un PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG secundario a un proceso oncológico o por un proceso infeccioso/inflamatorio cardiológico.

El grupo control se ha caracterizado por realizar únicamente un protocolo de ayuno con un mínimo de 6 horas de ayuno antes de la prueba. A ningún paciente se le ha requerido de la realización de un protocolo dietético previo al día de la exploración tomográfica.

Se ha realizado un análisis de diversas características biológicas que podrían influir en el resultado de la técnica heparinizante en toda la población a estudio, y en diversas subpoblaciones dependiendo de los antecedentes patológicos de los mismos. Asimismo se ha analizado visualmente y cuantitativamente el ventrículo izquierdo (VI) determinado la efectividad de la técnica heparinizante en comparación con el grupo control.

### 6.1 Valoración de las características biológicas en toda la población a estudio, en el grupo control donde únicamente se ha realizado ayuno y en el grupo a estudio donde se ha administrado heparina endovenosa, antes de la administración de la dosis de $^{18}\text{F}$ -FDG

- El peso, el índice de masa corporal (IMC) y la dosis de  $^{18}\text{F}$ -FDG no presentan diferencias significativas entre las dos clasificaciones a estudio; (FRENACIÓN VS NO FRENACIÓN) tanto el conjunto de la población a estudio como tampoco en el grupo Ayuno como en el grupo de Ayuno+Heparina.
- La característica biológica: **edad** presenta únicamente diferencias significativas (FRENACIÓN VS NO FRENACIÓN) en el análisis conjunto de toda la población a estudio. En los otros dos grupos, Ayuno y Ayuno+Heparina no hay diferencias estadísticamente significativas probablemente por la homogeneización entre los sujetos que forman parte de las muestras poblacionales.
- La característica biológica: **talla** presenta únicamente diferencias significativas (FRENACIÓN VS NO FRENACIÓN) en el análisis de toda la población a estudio y en el análisis del grupo de Ayuno. En el grupo de Ayuno+Heparina a pesar de presentar diferencias, no son estadísticamente significativas.
- Las características biológicas: **glucemia basal previa al PET, la glucemia basal obtenida en laboratorio, HB glicada**, presentan diferencias significativas entre las dos clasificaciones a estudio; (FRENACIÓN VS NO FRENACIÓN) en el análisis de toda la población a estudio, en el grupo de Ayuno y en el grupo de Ayuno+Heparina. La glucemia basal previa al PET, la glucemia obtenida en laboratorio y la HB glicada presentan siempre **valores inferiores** en el grupo de **NO FRENACIÓN** respecto al grupo de FRENACIÓN.
- Las características biológicas: **Colesterol y LDL** presenta únicamente diferencias significativas en relación a los dos grupos a estudio (FRENACIÓN VS NO

FRENACIÓN) en el análisis de toda la población a estudio y en el grupo de Ayuno. En el grupo de Ayuno+Heparina estos valores son prácticamente iguales y no existen diferencias significativas. El **HDL** presentan diferencias estadísticamente significativas en los tres grupos de estudio.

El colesterol, el LDL y HDL presentan **valores superiores** en la clasificación de **NO FRENACIÓN** respecto a la de FRENACIÓN en los tres grupos.

- Las características biológica: **Triglicéridos**, presenta diferencias estadísticamente significativas (FRENACIÓN VS NO FRENACIÓN) en el análisis de toda la población a estudio, en el grupo de Ayuno y en el grupo de Ayuno+Heparina. Presentando un **valor superior** en el grupo de **FRENACIÓN** respecto al de NO FRENACIÓN.

Tras el análisis de estos resultados se puede afirmar que los niveles de **triglicéridos**, son la característica biológica más importante a la hora de determinar si existirá frenación del metabolismo glicídico cardiaco. En los tres grupos de estudio: en toda la población a estudio, en el grupo de Ayuno y en el grupo de Ayuno+Heparina, el valor de este parámetro ha presentado diferencias significativas entre las dos clasificaciones a estudio (FRENACIÓN VS NO FRENACIÓN). Y se ha llegado a la conclusión que **valores superiores de triglicéridos** implican mayor **FRENACIÓN** del metabolismo glicídico en todos los grupos de estudio.

Otro dato importante a destacar es que a **valores elevados de colesterol, LDL y HDL** son prevalentes en la clasificación de **NO FRENACIÓN** en prácticamente los tres grupos de estudio: en toda la población a estudio, en el grupo de Ayuno y en el grupo de Ayuno+Heparina.

A pesar de que el estudio del perfil lipídico lo constituyen los cuatro lípidos anteriormente expuestos: el colesterol, el LDL, HDL y los triglicéridos, unidos a sus lipoproteínas plasmáticas propias, los tres primeros se comportan de manera opuesta a los triglicéridos

Estos resultados concuerdan con lo expuesto en la literatura científica.<sup>53-67</sup> Donde se expone que la diferencia bioquímica básica entre ambas sustancias es que el colesterol es un alcohol, mientras que los triglicéridos son grasas.<sup>99-100</sup>

La principal diferencia entre el colesterol y los triglicéridos, es que los triglicéridos pueden ser degradados y utilizados para producir energía, mientras el colesterol es empleado para otro tipo de funciones en el organismo tales como la producción de hormonas, sales biliares o elemento estructural de las membranas celulares. Otra diferencia clave entre los dos es que los niveles de colesterol son afectados por la cantidad de grasa que se ingiere, mientras que los niveles de triglicéridos son afectados por las cantidades de calorías ingeridas (aun si las calorías no provienen de las grasas).

Es por eso, que valores elevados en el torrente sanguíneo de triglicéridos antes de la inyección de <sup>18</sup>F-FDG optimizan la técnica frenatoria fisiológica miocárdica por <sup>18</sup>F-FDG.<sup>53-67</sup>

**La glucemia basal previa al PET, la glucemia obtenida en laboratorio y la HB glicada presentan siempre valores inferiores** en los tres grupos de estudio, en la clasificación de **NO FRENACIÓN**.

Estos resultados llaman atención, porque a priori, se podría esperar que valores inferiores de glucemia en sangre podrían sugerir más FRENACIÓN del metabolismo glícido miocárdico, dado que hay menor sustrato energético de este tipo en sangre, y por tanto las células miocárdicas no metabolizarían la  $^{18}\text{F}$ -FDG, sino que utilizarían más ácidos grasos.

Una vez analizados los resultados, se ha obtenido unos resultados contrarios a los esperados. Se ha observado que la glucemia basal siempre es inferior en el grupo de NO FRENACIÓN.

Probablemente el factor de mayor peso para la obtención de energía por parte del miocardio, no dependa de la cantidad de sustrato energético en sangre, sino del orden prioridad que requiere la célula miocárdica para funcionar. La primera fuente energética a utilizar son los ácidos grasos y en su defecto, en ausencia de estos, se utilizara los hidratos de carbono.

El grupo Nuutila et al.<sup>46</sup> expuso en su estudio que la captación fisiológica de glucosa en territorio miocárdico no tenía que estar necesariamente asociada a la captación de glucosa en el resto de órganos corporales o a nivel del músculo esquelético en relación a unos valores estándares de glucosa en sangre. Hay que tener en cuenta que el transporte de glucosa al interior de la célula se realiza a través de la membrana celular y es llevado a cabo por dos familias de proteínas (GLUT y SGLT) estos transportadores de glucosa y sus diferentes subtipos predominan en diferente cuantía dependiendo del órgano corporal, y muchos de ellos además, dependen de otros factores intrínsecos asociados como puede ser la insulina.<sup>20-22</sup>

Asimismo, estos resultados concuerdan con lo expuesto en la literatura científica. En varios estudios se investigó si el antecedente de diabetes mellitus era un factor que influyera en la captación de la  $^{18}\text{F}$ -FDG, o solo el hecho de tener hiperglucemia con o sin diabetes mellitus diagnosticada. En los pacientes con glucemia elevada (más de 180mg/ml) se aumentó de manera significativa la incidencia de falsos negativos en los casos oncológicos disminuyendo la sensibilidad del estudio, no obstante, no hubo cambios en los sujetos con glucemia elevada pero menor a 180mg/ml y o con procesos inflamatorios/infecciosos.<sup>103-104</sup>

## **6.2 Valoración de la frenación miocárdica visual en toda la población a estudio.**

En el análisis de **toda la población** a estudio y cuando catalogamos la visualización miocárdica en 5 rangos de captación visual; se puede observar que **hay diferencias estadísticamente significativas** entre el grupo tratado con Ayuno+Heparina y el grupo Ayuno (control).

En el grupo Ayuno+Heparina existe un mayor porcentaje de sujetos dentro del rango de frenación miocárdica (rango 1). Y un menor número de sujetos sin frenación miocárdica en el (rango 2 y 4) que en comparación con el grupo de Ayuno.

El análisis de estos resultados concuerda con lo publicado en la literatura científica, donde se afirma que el tratamiento heparinizante es de utilidad para realizar frenación del metabolismo fisiológico cardíaco previo a la administración de  $^{18}\text{F}$ -FDG.<sup>68-78</sup> No obstante, cuando catalogamos la visualización miocárdica en 2 rangos de captación visual (FRENACIÓN (rangos 0,1) vs NO FRENACIÓN (rangos 2, 3,4) se observa que **estadísticamente no hay diferencias significativas**.

El porcentaje de frenación en el grupo Ayuno+Heparina en comparación con el grupo de Ayuno es (52,3% vs 44,6%,  $p=0,092$ ). Este resultado estadístico se debe probablemente a que el sumatorio de rangos de no frenación (rangos 2, 3, 4), es muy similar en ambos grupos Ayuno+Heparina vs Ayuno a pesar de seguir observándose un mayor número de sujetos con frenación miocárdica en el grupo Ayuno+Heparina (124) que en comparación con el grupo de Ayuno (108).

### **6.3 Valoración de la frenación visual miocárdica en las diferentes subpoblaciones estudiadas.**

En el análisis de la subpoblación de **individuos NORMALES**: (Sujetos sin antecedentes patológicos de diabetes o dislipemia conocidos, sin tratamiento habitual para dichas patologías y sin alteraciones analíticas en perfil lipídico ni glicídico). Cuando catalogamos la visualización miocárdica en 5 rangos de captación visual; se puede observar que **hay diferencias estadísticamente significativas** entre el grupo tratado con Ayuno+Heparina y el grupo Ayuno (control).

En el grupo Ayuno+Heparina existe un mayor porcentaje de sujetos dentro del rango de frenación miocárdica (rango 1). Y un menor número de sujetos sin frenación miocárdica en el (rango 2 y 4) que en comparación con el grupo de Ayuno.

Cuando catalogamos la visualización miocárdica en 2 rangos de captación visual (FRENACIÓN (rangos 0,1) vs NO FRENACIÓN (rangos 2, 3,4), y a pesar de seguir observándose un mayor número de sujetos con frenación miocárdica en el grupo Ayuno+Heparina se observa que estadísticamente **no hay diferencias significativas**.

El porcentaje de frenación en el grupo Ayuno+Heparina en comparación con el grupo de Ayuno es (43,3% vs 36,9%,  $p= 0,465$ ).

En el análisis de la subpoblación de individuos con **DISLIPEMIA SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HIPOLIPEMIANTE**: (Sujetos sin antecedentes patológicos de diabetes o dislipemia conocidos y sin tratamiento crónico para dichas patologías. Alteraciones analíticas del perfil lipídico con valores por encima de la normalidad y sin alteraciones analíticas en el perfil glicídico)

Cuando catalogamos la visualización miocárdica en 5 rangos de captación visual; se puede observar que **hay diferencias estadísticamente significativas** entre el grupo tratado con Ayuno+Heparina y el grupo Ayuno (control).

En el grupo Ayuno+Heparina existe un mayor porcentaje de sujetos dentro del rango de frenación miocárdica (rango 1). Y un menor número de sujetos sin frenación miocárdica en el (rango 2,3 y 4) que en comparación con el grupo de Ayuno.

Cuando catalogamos la visualización miocárdica en 2 rangos de captación visual (FRENACIÓN (rangos 0,1) vs NO FRENACIÓN (rangos 2, 3,4) se observa que **estadísticamente hay diferencias significativas**.

El porcentaje de frenación en el grupo Ayuno+Heparina en comparación con el grupo de Ayuno es (53,3% vs 32,8%,  $p=0,021$ )

En el análisis de la subpoblación de individuos con **DISLIPEMIA CON TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HIPOLIPEMIANTE**: (Sujetos con antecedentes patológicos de dislipemia y tratamiento hipolipemiente crónico. Sin antecedentes de diabetes mellitus ni alteraciones analíticas en el perfil glicídico. Alteraciones analíticas en el perfil lipídico no fueron criterio de exclusión para clasificarse en esta subpoblación).

Cuando catalogamos la visualización miocárdica en 5 rangos de captación visual; se puede observar que **no hay diferencias estadísticamente significativas** entre el grupo tratado con Ayuno+Heparina y el grupo Ayuno (control).

Cuando catalogamos la visualización miocárdica en 2 rangos de captación visual (FRENACIÓN (rangos 0,1) vs NO FRENACIÓN (rangos 2, 3,4) tampoco se observa **diferencias estadísticamente significativas**, entre los dos grupos de estudio.

El porcentaje de frenación en el grupo Ayuno+Heparina en comparación con el grupo de Ayuno es (51,0% vs 48,9%,  $p=0,838$ ).

En el análisis de la subpoblación de individuos con **DIABÉTES MELLITUS CON O SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ANTIDIABÉTICO**: (Sujetos con antecedentes patológicos de diabetes y/o con pautas dietéticas o tratamiento antidiabético crónico. Alteraciones analíticas del perfil glicídico con valores por encima de la normalidad. Fue criterio de exclusión alteraciones analíticas en el perfil lipídico)

Cuando catalogamos la visualización miocárdica en 5 rangos de captación visual; se puede observar que **no hay diferencias estadísticamente significativas** entre el grupo tratado con Ayuno+Heparina y el grupo Ayuno (control). A pesar observarse un mayor número de sujetos **SIN** frenación miocárdica en el grupo Ayuno+Heparina.

Cuando catalogamos la visualización miocárdica en 2 rangos de captación visual (FRENACIÓN (rangos 0,1) vs NO FRENACIÓN (rangos 2, 3,4), se observa unos resultados **casi significativos** entre los dos grupos estudio. Existe un mayor porcentaje de sujetos en el grupo de NO FRENACIÓN, en el grupo de Ayuno+Heparina. Se demuestra por tanto, que la técnica heparinizante es poco útil en este tipo de subpoblación.

El porcentaje de frenación en el grupo Ayuno+Heparina en comparación con el grupo de Ayuno es (35,0% vs 66,7,  $p=0,051$ ).

En el análisis de la subpoblación de individuos con **SD. METABÓLICO (DISLIPEMIA+ DIABÉTES MELLITUS)**: (Sujetos con antecedentes patológicos de diabetes o dislipemia conocidos, con tratamiento habitual para dichas patologías y/o con alteraciones analíticas en perfil lipídico y/o glicídico)

Cuando catalogamos la visualización miocárdica en 5 rangos de captación visual; se puede observar que **no hay diferencias estadísticamente significativas** entre el grupo

tratado con Ayuno+Heparina y el grupo Ayuno (control). A pesar observarse un mayor número de sujetos con frenación miocárdica en el grupo Ayuno+Heparina.

Cuando catalogamos la visualización miocárdica en 2 rangos de captación visual (FRENACIÓN (rangos 0,1) vs NO FRENACIÓN (rangos 2, 3,4), y a pesar de seguir observándose un mayor número de sujetos con frenación miocárdica en el grupo Ayuno+Heparina se observa que estadísticamente **no hay diferencias significativas**.

El porcentaje de frenación en el grupo Ayuno+Heparina en comparación con el grupo de Ayuno es (70,8% vs 58,3%,  $p=0,200$ )

Resumiendo globalmente los resultados anteriormente descritos se observa:

- Un mayor número de sujetos que presentan frenación miocárdica en el grupo Ayuno+Heparina aunque con un resultado **estadísticamente no significativo** en la **subpoblación normal** (43,3% vs 36,9%,  $p= 0,465$ ) y en la **subpoblación con síndrome metabólico** (70,8% vs 58,3%,  $p=0,200$ )
- Un mayor número de sujetos que presentan frenación miocárdica en el grupo Ayuno+Heparina y con un resultado **estadísticamente significativo** en la **subpoblación de dislipémicos sin tratamiento** (53,3% vs 32,8%,  $p=0,021$ )
- Una frenación miocárdica muy similar tanto en el grupo Ayuno+Heparina como el grupo Ayuno en la **subpoblación de dislipémicos con tratamiento** (51,0% vs 48,9%,  $p=0,838$ ) y por lo tanto, **sin diferencias** estadísticamente significativas.
- Un menor número de sujetos con frenación miocárdica en el grupo Ayuno+Heparina en la subpoblación diabética con o sin tratamiento **con unos resultados casi significativos** (35,0% vs 66,7,  $p=0,051$ ).

Tras el análisis de estos datos podemos afirmar que dichos resultados concuerdan con lo publicado en la literatura científica hasta el momento,<sup>53-67, 69-78</sup> donde se expone que valores altos de ácidos grasos en sangre antes de la administración de  $^{18}\text{F}$ -FDG favorece la frenación del metabolismo glúcido miocárdico.

Teniendo en cuenta que los sujetos analizados no han realizado ningún protocolo dietético concreto en los días previos a la exploración tomográfica y han mantenido su dieta alimenticia habitual, se puede afirmar que los resultados obtenidos en el estudio de toda la población se observan que **hay diferencias estadísticamente significativas** entre el grupo tratado con Ayuno+Heparina y el grupo Ayuno (control). Encontrando un mayor número de sujetos con frenación glúcida en primer grupo respecto al control.

Se puede afirmar asimismo, con valores estadísticamente significativos que el protocolo heparinizante presenta mayor número de sujetos con nula captación fisiológica del trazador de  $^{18}\text{F}$ -FDG en la subpoblación de dislipémicos sin tratamiento hipolipemiente y con casi resultados casi significativos en la subpoblación con síndrome metabólico y normal.

Las subpoblaciones de dislipémicos sin tratamiento y con sd. metabólico basalmente ya presentan niveles de ácidos grasos en sangre elevados, hecho que favorece que la técnica heparinizante sea más efectiva. La subpoblación de normales a pesar de presentar basalmente valores de ácidos grasos dentro la normalidad presentan mayor frenación

glicídica, confirmando la tesis de que la heparina provoca un liberación de ácidos grasos en torrente sanguíneo previo a la administración de  $^{18}\text{F}$ -FDG, y por tanto la técnica heparinizante sea más efectiva, dado que las células miocárdicas utilizarían este sustrato como primera fuente energética.

Por el contrario la heparina no es efectiva en sujetos diabéticos, donde se observa un mayor número de sujetos SIN frenación miocárdica. A pesar de presentar unos valores de normalidad glúcemicos en sangre el día de la exploración tomográfica, todos los sujetos mantenían unos valores sobreelevados HB glicada en sangre de carácter patológico. Los resultados obtenidos en esta subpoblación se podrían justificar por el hecho que los sujetos diabéticos presentan una alteración importante de la vía metabólica glicolítica, y por tanto una sobreexpresión de la misma en el torrente sanguíneo, hecho que podría favorecer la obtención energética por dicha vía metabólica obviando o dejando de manera secundaria la vía de los ácidos grasos. Asimismo desconocemos si estos pacientes presentan alteraciones fisiológicas de la estructura celular miocárdica secundaria a los trastornos patológicos que ocasiona la diabetes crónica (alteración de la microvasculatura) y/o patología cardíaca isquémica que pudieran alterar la estructura celular cardíaca. Ambas situaciones podrían modificar la obtención energética por parte de las células miocárdicas.

Finalmente también podemos afirmar que la heparina tampoco funciona en la subpoblación de individuos con tratamiento hipolipemiente. El hecho de que este grupo de sujetos difiera totalmente con los resultados obtenidos en la subpoblación de dislipémicos sin tratamiento, confirma que el tratamiento hipolipemiente es el factor principal por el que la heparina no es efectiva en este grupo. Dado que disminuye el nivel de ácidos grasos en sangre, no permitiendo así que la heparina sea funcional.

#### **6.4 Estudio de las variables cuantitativas por SUV en toda la población a estudio.**

En el análisis de las variables cuantitativas en los diferentes órganos corporales, en toda la población; se observó que no existen diferencias significativas entre la muestra poblacional respecto al grupo Ayuno y al grupo tratado con Ayuno+Heparina en: Aorta ascendente y descendente (SUV max y mean) en Lóbulo Hepático Derecho (SUV max y mean) y Lóbulo Hepático Izquierdo (SUV max), Corazón (SUV max y mean) y NoNeoplasia (SUV max). Podemos afirmar que la heparina no modifica dichos valores, dado que se mantienen estables entre los dos grupos a estudio.

Únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas en la captación del Lóbulo Hepático Izquierdo (SUV mean) y en la variable Neoplasia máxima (SUV max).

La captación hepática en la técnica PET puede ser muy distinta entre pacientes e incluso en un mismo paciente dependiendo del estado metabólico del mismo.

La variable SUV mean en Lóbulo Hepático Izquierdo (**HígadoLHEPromedio**) a pesar de presentar unos valores absolutos muy parecidos en los tres grupos de estudio se observan diferencias estadísticamente significativas. El conjunto de la muestra poblacional presenta un (SUVmax 2,45), el grupo de Ayuno+Heparina (SUVmax 2,47) y el grupo de Ayuno (SUVmax 2,39). El análisis de estos resultados hay que



contextualizarlos dentro del grupo de sujetos que forman la muestra poblacional, donde no se ha realizado un estudio analítico del metabolismo hepático en los sujetos a estudio y la mayoría de estos pueden presentar alteraciones hepáticas secundarias al tratamiento quimioterápico realizado por su enfermedad oncológica de base o su estado general secundario a enfermedades sistémicas. También hay que tener en cuenta que el resto de variables hepáticas (captación en lóbulo hepático derecho máxima y promedio y captación del lóbulo hepático izquierdo máximo) no presentan diferencias significativas.

La variable Neoplasia máxima (**NeoplasiaMáx**) también presenta diferencias significativas. A pesar de dicha diferencia hay que tener presente que no se ha realizado una repetición secuencial de PETS a los mismos pacientes sino a sujetos independientes con enfermedades oncológicas diferentes. Dichos procesos oncológicos asimismo son de diferente etiología, localización y estadio oncológico. Se han incluido pacientes con un diagnóstico inicial de la enfermedad neoplásica como también sujetos que han recibido tratamiento tanto quirúrgico, como radioterápico o quimioterápico.

Asimismo y a pesar de lo expuesto anteriormente, cuando se analizan los valores absolutos de la variable Neoplasia máxima, se observa que son menores en el grupo de Ayuno+Heparina (SUVmax 12,40) en comparación con el grupo del conjunto de la muestra poblacional (SUVmax 13,55) y el grupo de Ayuno (SUVmax 15,22) lo que podría plantear la duda de que quizá la técnica heparinizante podría disminuir la captación SUVmax en lesiones tumorales. Para responder a dicha cuestión, se debería realizar un estudio específico.

### **6.5 Estudio de las variables cuantitativas mediante SUV, (corazón, hígado y aorta) entre el grupo control (Ayuno) y el grupo estudio (Ayuno+Heparina endovenosa).**

El análisis del conjunto de toda la población a estudio e incluyendo tanto aquellos sujetos que han presentado frenación cardíaca como los que no, se puede observar cómo los valores SUVmax en la captación cardíaca máxima es mayor en el grupo de Ayuno (SUVmax 6,95) en comparación con el grupo de Ayuno+Heparina (SUVmax 5,06).

A pesar que dicha captación máxima cardíaca varía cerca de 2 unidades entre los dos grupos, estas diferencias estadísticamente no son significativas.

La captación hepática y la captación en región aórtica presentan valores SUVmax muy similares en ambos grupos de estudio, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas.

Únicamente se observa diferencias estadísticamente significativas entre la captación máxima cardíaca y la captación hepática y vascular respectivamente, en ambos grupos de estudio.

### **6.6 Estudio de las variables cuantitativas mediante SUV, (corazón, hígado y aorta) por subpoblaciones.**

El análisis por subpoblaciones, incluyendo tanto aquellos sujetos que han presentado frenación cardíaca como los que no.

Se observa que la mediana del valor SUVmax en la captación cardiaca máxima es mayor en el grupo de Normales (SUVmax 7,77) y van disminuyendo entre los sujetos con Dislipemia sin tratamiento (SUVmax 7,45), Dislipemia con tratamiento (SUVmax 5,09) y Diabetes (SUVmax 4,94), presentando el valor SUVmax menor en el grupo con Síndrome Metabólico (SUVmax 4.03).

La captación máxima cardiaca varía cerca de 3 unidades entre la subpoblación de Normales y la subpoblación con Síndrome Metabólico, respectivamente. A pesar de ésta variabilidad, no se evidencian estadísticamente diferencias significativas

La mediana del valor SUV max de la captación hepática y en la captación en region aórtica es muy similar en las 5 subpoblaciones estudiadas, y no se evidencian diferencias estadísticamente significativas.

Únicamente se observan diferencias estadísticamente significativas en las cinco subpoblaciones entre la captación máxima cardíaca y la captación hepática y vascular respectivamente.

#### **6.7 Estudio de las variables cuantitativas mediante SUV, (corazón, hígado, aorta, RatioCorazón/Hígado y RatioCorazón/Aorta) por subpoblaciones, entre el grupo control (Ayuno) y el grupo estudio (Ayuno+Heparina endovenosa).**

Cuando se analizan las diferentes variables cuantitativas por subpoblaciones, entre el grupo Ayuno y el grupo estudio Ayuno+Heparina, e incluyendo toda la población a estudio (tanto aquellos sujetos que han presentado frenación cardíaca como los que no).

Se observa que en el grupo de Ayuno el valor SUVmax de la captación cardiaca máxima es mayor en la subpoblación de Normales (SUVmax 9,02) y va disminuyendo entre los sujetos con Dislipemia sin tratamiento (SUVmax 8,66) y Dislipemia con tratamiento (SUVmax 5,25) y Diabetes, (SUVmax 4,40) y vuelve aumentar relativamente en el grupo con Síndrome Metabólico (SUVmax 4,55).

En cambio en el grupo de Ayuno+Heparina el valor SUVmax de la captación cardiaca máxima es mayor en la subpoblación de Diabéticos (SUVmax 8,44) y Normales (SUVmax 5,84) y va disminuyendo entre los sujetos con Dislipemia sin tratamiento (SUVmax 5,48) y Dislipemia con tratamiento (SUVmax 4,82) y con Síndrome Metabólico (SUVmax 3,46).

La captación máxima cardiaca varía cerca de 4 unidades entre la subpoblación de Normales y la subpoblación de Síndrome Metabólico en el grupo de Ayuno y cerca de 5 unidades entre la subpoblación de Diabéticos y la subpoblación Síndrome Metabólico en el grupo de Ayuno+Heparina.

Entre los dos grupos de estudio únicamente se observan diferencias estadísticamente significativas entre la captación máxima cardíaca y la captación máxima hepática de la subpoblación con Síndrome Metabólico entre el grupos de Ayuno y el grupo Ayuno+Heparina.

Tanto la captación hepática como la captación en región aórtica presentan valores SUVmax muy similares en las 5 subpoblaciones estudiadas y entre dos grupos de estudio.

Asimismo las RatioCorazón/Hígado y RatioCorazón/Aorta tampoco entre los dos grupos Ayuno vs Ayuno+Heparina tampoco presentan diferencias estadísticamente significativas.

Analizando los resultados descritos anteriormente, en los puntos 6.5, 6.6 y 6.7 se observan varias tendencias o patrones a pesar de que muchos resultados no son estadísticamente significativos.

1) El grupo heparinizante presenta casi siempre menor captación cardiaca en comparación con el grupo control donde únicamente se ha realizado Ayuno tanto en el conjunto global de la población como también cuando se analiza por subpoblaciones. A pesar de estas diferencias, únicamente en la subpoblación con Sd. Metabólico se encuentran valores estadísticamente significativos para afirmar dicha tesis.

Asimismo, se observa una única excepción en el patrón anteriormente descrito, y se da en la subpoblación de Diabéticos en el grupo de Ayuno+Heparina donde se objetiva una captación cardíaca máxima (SUVmax 8,44) respecto al grupo de Ayuno (SUVmax 4,40).

Este resultado concuerda y se mantiene en línea con los resultados obtenidos en el análisis visual de la captación cardiaca, descrito anteriormente en el punto **6.3 (Valoración de la frenación visual miocárdica en las diferentes subpoblaciones estudiadas)**. Donde la subpoblación diabética presenta un porcentaje menor de frenación en el grupo Ayuno+Heparina en comparación con el grupo de Ayuno de (35,0% vs 66,7,  $p=0,051$ ), con unos resultados prácticamente significativos indicativos que la técnica heparinizante no es efectiva en sujetos diabéticos.

En el análisis global de estos datos, se observa que estos resultados concuerdan con la literatura científica donde se expone que la técnica heparinizante frena el metabolismo glicídico fisiológico del miocardio.<sup>69-78</sup> No obstante, existen casos donde y a pesar de realizar la técnica adecuadamente, no se acaba de producir la frenación óptima deseada, en nuestro caso principalmente la subpoblación diabética.<sup>69, 77-78</sup>

2) Dentro de la clasificación por subpoblaciones, y tanto en el conjunto global de la población, como también, en el grupo de Ayuno y Ayuno+Heparina. Se observa que la mediana del valor SUVmax en la captación cardiaca máxima es mayor en el grupo de Normales y van disminuyendo entre los sujetos con Dislipemia con tratamiento y sin tratamiento. La única excepción en este patrón se da en la subpoblación con Síndrome Metabólico en el grupo de Ayuno. Y en la subpoblación de Diabéticos en grupo de Ayuno+Heparina, donde en ambos casos se encuentran elevados.

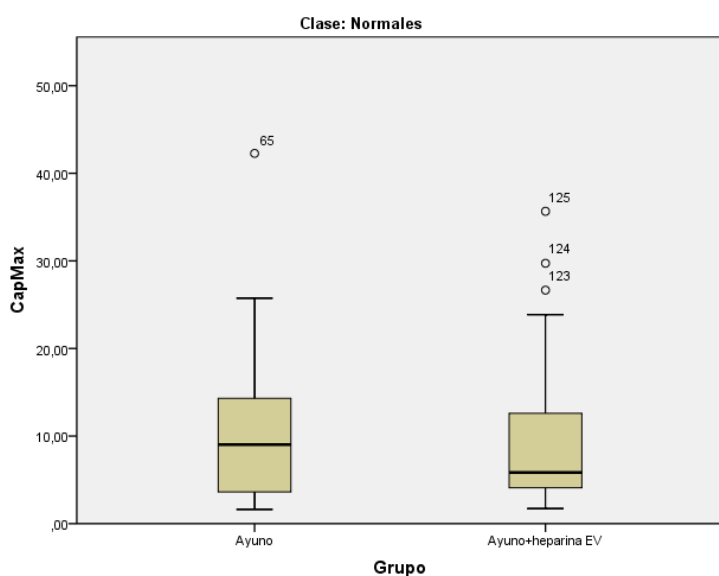
Estos resultados se deben probablemente a las características intrínsecas de la subpoblación de Normales. Al no presentar antecedentes patológicos de diabetes o dislipemia conocidos, y sin tratamiento habitual para dichas patologías como tampoco alteraciones analíticas en perfil lipídico ni glicídico, presentan mejor resultados en la técnica de frenación del miocardio con heparina (SUVmax 9,02) vs sin heparina (SUVmax 5,84).

Estos resultados se mantienen en línea con los resultados obtenidos en el análisis visual de la captación cardiaca, descrito anteriormente en el punto **6.3 (Valoración de la frenación visual miocárdica en las diferentes subpoblaciones estudiadas)**. Donde el análisis de la subpoblación de Normales y cuando catalogamos la visualización miocárdica en 5 rangos de captación visual; se puede observar que **hay diferencias**

**estadísticamente significativas** entre el grupo tratado con Ayuno+Heparina y el grupo Ayuno (control). Presentando en el grupo Ayuno+Heparina un mayor porcentaje de sujetos dentro del rango de frenación miocárdica

3) La captación hepática y aórtica se mantiene estable siempre. Tanto en el grupo de Ayuno+Heparina como en el grupo de Ayuno, y en el análisis de toda la población como también el estudio de las diferentes subpoblaciones establecidas. Podemos afirmar que la heparina no modifica los valores en estos órganos diana, dado que los valores SUVmax siempre se mantienen en unos valores prácticamente idénticos y no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos. La única excepción a esta afirmación se produce en la captación máxima hepática en la subpoblación con Sd. Metabólico en el grupo de Ayuno+Heparina (SUVmax 4,27) cuando se compara con el grupo de Ayuno (SUVmax 4) que a pesar de presentar valores muy equivalentes si se evidencian diferencias estadísticamente significativas.

4) Otro dato llamativo ha sido el de no encontrar diferencias estadísticamente significativas en la captación cardiaca máxima entre el grupo Ayuno y el grupo estudio Ayuno+Heparina, en las diferentes subpoblaciones descritas cuando la mediana de dichos valores oscilaba en 2 y 5 unidades entre ambos grupos. Estos resultados se deben a que a pesar de que la mediana difiere de un grupo al otro, los percentiles 25 y 75 son prácticamente muy similares. Por tanto, cuando se analizan los valores globalmente estadísticamente no existen diferencias significativas.



**GRÁFICA 1.1:** Distribución de la captación cardiaca máxima en la subpoblación de normales en relación a los dos grupos de estudio Ayuno vs Ayuno+Heparina.

### **6.8 Estudio de la captación miocárdica, en aquellos sujetos con captación superior a la del hígado (grupos 2-3-4) NO FRENACIÓN MIOCÁRDICA. Valoración mediante índices de concordancia de las captaciones máximas y mínimas visuales vs las captaciones máximas y mínimas numéricas miocárdicas.**

Mediante una clasificación visual y numérica la captación máxima del territorio cardiaco se presenta más frecuentemente en territorio lateral e inferior y la captación mínima en territorio anterior y apical y en ambos grupos de estudio: tanto en el grupo de Ayuno como en el de Ayuno+Heparina.

El análisis estadístico de estas dos variables estudiadas (visual y numérica) se ha realizado mediante un coeficiente Kappa.

Se ha observado un **Índice de concordancia Kappa = 0,972 (p-valor<0,001)**, para la captación máxima y un **Índice de concordancia Kappa = 0,962 (p-valor<0,001)** para la captación mínima. Estos resultados indican que la concordancia es significativa, cercana a 1. Por lo tanto, no se observan diferencias entre la variable captación máxima y mínima visual y la captación máxima y mínima numérica miocárdica (SUV) respectivamente.

Tanto la clasificación visual como la numérica en la captación máxima del territorio cardiaco se presentan más frecuentemente en territorio lateral. Estos resultados se mantienen en línea con lo descrito en la literatura científica en relación a la variabilidad de la captación fisiológica del miocardio. Glopler et al.<sup>44</sup> y Bartlett et al.<sup>45</sup> describieron que frecuentemente predominaba la captación fisiológica de <sup>18</sup>F-FDG en la pared lateral del ventrículo izquierdo cardiaco en sujetos sanos.

### **6.9 Valoración mediante índices de concordancia de varias variables príncipes objetivadas por dos observadores diferentes.**

Las dos variables estudiadas por dos observadores diferentes (frenación visual de la captación miocárdica y captación máxima cardiaca) en una muestra poblacional de 49 sujetos se observó unos coeficientes (kappa y correlación intraclase) cercanos al 1. Por tanto, estadísticamente significativos. Se demostró que no hubo diferencias interobservador entre las dos variables estudiadas.

### **6.10 Aplicabilidad clínica de los resultados obtenidos en esta tesis doctoral.**

El protocolo heparinizante obtiene mayor frenación del metabolismo glicídico miocárdico con resultados estadísticamente significativos en toda la población a estudio y en la subpoblación de dislipémicos sin tratamiento. Por lo tanto, en la subpoblación de dislipémicos sin tratamiento hipolipemiente se recomendaría utilizar un protocolo heparinizante para obtener mayor frenación del metabolismo glicídico. En aquellos pacientes que se desconoce sus antecedentes patológicos y/o tratamiento farmacológico

crónico también se recomendaría utilizar un protocolo heparinizante para obtener mayor frenación del metabolismo glicídico.

El protocolo heparinizante obtiene un mayor número de sujetos que presentan frenación miocárdica aunque con un resultado estadísticamente no significativo, en la subpoblación normal y en la subpoblación con síndrome metabólico. En estas dos subpoblaciones se recomendaría utilizar un protocolo heparinizante para obtener mayor frenación del metabolismo glicídico.

El protocolo heparinizante no es de utilidad con unos resultados casi significativos, en la subpoblación diabética con o sin tratamiento, y en la subpoblación con dislipemia con tratamiento farmacológico crónico. En estas dos subpoblaciones, sería más efectivo realizar un protocolo únicamente caracterizado por ayuno, mínimo de 6 horas.

### **6.11 Nuevas líneas de investigación**

Tras los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, se plantean nuevas incógnitas y dudas en relación a frenación del metabolismo fisiológico miocárdico. Asimismo, se podrían plantear nuevas líneas de investigación, en relación a dicho tema.

¿Las dietas hipergrasas e hipoglúcidas previas a la exploración con  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-TC en una población con uso y costumbre de dieta mediterránea (población muestra) podrían provocar un incremento significativo de triglicéridos en sangre que facilitarían la frenación fisiológica del miocardio?

¿El incremento de triglicéridos en sangre, secundarios a la interrupción de tratamientos crónicos hipolipemiantes días previos a la exploración con  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-TC, podría complementar la funcionalidad de la heparina e.v para optimizar la frenación fisiológica del miocardio?

¿Hay diferencias significativas en relación a la frenación del metabolismo glicídico miocárdico entre los sujetos con diabetes mellitus dependientes de tratamientos insulínicos puros versus los sujetos en tratamiento con antidiabéticos orales crónicos?

¿En qué grado la patología cardíaca (principalmente la cardiopatía isquémica) puede alterar el metabolismo de la célula miocárdica y condicionar la frenación fisiológica del miocardio en protocolos dietéticos, heparinizantes o protocolos caracterizados en realizar ayunos prolongados?

## **7. CONCLUSIONES**

Una vez analizados los resultados obtenidos en esta tesis doctoral podemos dar respuesta a la hipótesis del proyecto y a la serie de cuestiones planteadas en los objetivos primarios y secundarios en el inicio de este trabajo.

### **HIPÓTESIS**

**¿Es la heparina una herramienta de mayor utilidad para intentar frenar el metabolismo glicídico fisiológico miocárdico que el protocolo caracterizado por un ayuno mínimo de 6 horas en una población estándar que acude al hospital a realizarse un PET-CT con <sup>18</sup>F-FDG?**

La heparina es una herramienta útil a la hora de intentar frenar el metabolismo glicídico miocárdico. Se han observado diferencias estadísticamente significativas, entre los sujetos que han realizado el protocolo heparinizante en comparación con el grupo de estudio, donde únicamente sea realizado un protocolo de ayuno. Existe un mayor número de sujetos con frenación del metabolismo glicídico en el protocolo heparinizante en comparación con el protocolo de ayuno, en el conjunto de toda la población a estudio.

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

**1. ¿La heparina produce mayor frenación del metabolismo glicídico miocárdico en la subpoblación de normales (sin diabetes ni dislipidemia)?**

Se han observado un mayor número de sujetos pero con diferencias no estadísticamente significativas entre los sujetos de la subpoblación de normales que han realizado el protocolo heparinizante en comparación con el grupo de estudio, donde únicamente se ha realizado un protocolo de ayuno.

**2. ¿Existe algún grupo de sujetos que por sus características fisiopatológicas (diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DLP) o síndrome metabólico (diabetes y dislipidemia conjuntamente) presente diferencias en la captación fisiológica del miocardio tras la administración del protocolo heparinizante?**

Se ha observado que existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de sujetos y que como consecuencia de sus características fisiopatológicas (diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DLP), o síndrome metabólico (SDM) (diabetes y dislipidemia) la heparina puede ser o no efectiva, dependiendo de dicha característica patológica.

**3. ¿Los tratamientos hipolipemiantes y/o los antidiabéticos (tanto orales como insulínicos) pueden alterar el metabolismo glicídico y de ácidos grasos de los pacientes que puedan provocar que la heparina no sea efectiva?**

Efectivamente, se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con prescripción crónica de dichos tratamientos en comparación con sujetos normales (sin prescripción). Se confirma que los

tratamientos hipolipemiantes y antidiabéticos pueden alterar la funcionalidad de la heparina a la hora de frenar el metabolismo glicídico miocárdico.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- 1. Determinar qué características intrínsecas de los sujetos (sexo, edad, peso, talla, IMC) pueden ser de utilidad a la hora de prever en la frenación del metabolismo cardíaco fisiológico con  $^{18}\text{F}$ -FDG.**

No se ha evidenciado resultados estadísticamente significativos en relación a características intrínsecas de los sujetos (sexo, edad, peso, talla, IMC) que sean de utilidad para prever la frenación del metabolismo cardíaco fisiológico con  $^{18}\text{F}$ -FDG.

- 2. Esclarecer que datos analíticos antes de la prueba (glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos) pueden llegar a ser significativos en la frenación del metabolismo cardíaco fisiológico con  $^{18}\text{F}$ -FDG.**

Se ha evidenciado con resultados estadísticamente significativos que el único parámetro significativo a la hora de determinar la frenación del metabolismo glicídico miocárdico son los triglicéridos.

- 3. Demostrar si la administración de heparina puede disminuir los valores SUVmax, en comparación con el grupo control en la captación fisiológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG de las células corporales.**

No se ha observado diferencias estadísticamente significativas en la captación de arteria aorta ascendente y descendente, lóbulo hepático derecho e izquierdo y en los órganos con mayor actividad fisiológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG en ausencia de proceso neoplásico e inflamatorio/infeccioso (hígado, intestinos, medula ósea y grasa parda)

Únicamente se ha evidenciado con resultados estadísticamente significativos que la administración de heparina puede alterar la captación de lesiones tumorales, disminuyendo los valores SUVmax, entre el grupo heparinizante y el grupo control. Puntualizar, que en ningún caso se ha visto modificada la capacidad diagnóstica de la detección de lesiones tumorales en el rastreo corporal por  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT.

- 4. Identificar que territorios miocárdicos presentan mayor captación SUVmax en aquellos pacientes donde no existe una frenación miocárdica de  $^{18}\text{F}$ -FDG, tanto en el grupo control como en el grupo heparinizante.**

Tanto en la clasificación visual como en la numérica, la captación máxima del territorio cardíaco se presenta más frecuentemente en territorio lateral.



## 8. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Brownell, L.G. A history of positron imaging. Conmemoración del 50 Aniversario del Hospital General de Massachussets, USA 1999.
2. Dirac, P.A.M. Theory of electrons and positrons. Nobel Lecture. December 12 1933.
3. Anderson, C.D. The production and properties of positrons. Nobel Lecture. December 12 1936.
4. Sweet, W.H. The use of nuclear desintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor. New England Journal of Medicine 1951; 245: 875-878.
5. Brownell, G.L. & Sweet, W.H. Localization of brain tumors with positron emitters. Nucleonics 1953; 11: 40-45.
6. Brownell, G.L. et al. New developments in positron scintigraphy and the application of cyclotron-produced positron emitters. Proceeding of the Symposium on Medical Radioisotope Scintigraphy (Salzburg 6-15 August 1968, Vienna, IAEA) pags. 163-176.
7. Brownell, G.L. & Burnham, C.A. MGH positron camera. Nerem 1972 Record 2, 117.
8. Burnham, C.A. & Brownell, G.L. A multi-crystal positron camera. IEEE Transactions on Nuclear Science 1972; NS-19: 201-205.
9. Brownell, G.L., Burnham, C.A., Hoop, B.Jr. & Bohning, D.E. Quantitative dynamic studies using short-lived radioisotopes and positron detection. Proceedings of the Symposium on Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine, Rotterdam (August 31-September 4, 1970, IAEA, Vienna, 1971) pags. 161-172.
10. Chesler, D.A. Positron tomography and three-dimensional reconstruction technique in Tomographic Imaging in Nuclear Medicine. The Society of Nuclear Medicine, New York, 1973; 176-183.
11. Chesler, D.A., Hoop, B.Jr. & Brownell, G.L. Transverse section imaging of myocardium with  $^{13}\text{NH}_4$ . Journal of Nuclear Medicine 1973; 14: 623.
12. Hounsfield, G.N. Computerized transverse axial scanning (tomography). Part I: Description of system. Part II: Clinical applications. British Journal of Radiology 1973; 46: 1016-1022.
13. Cormack, A.M. Reconstruction of densities from their projections, with applications in radiological physics. Physics in Medicine and Biology 1973; 18: 195-207.
14. Phelps, M.E., Hoffman, E.J., Mullani, N.A. & Ter-Pogossian, M.M. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. J. Nucl. Med. 1975; 16: 210-224.
15. López-Duran, Fred Alonso, Zamora-Romo, Efraín. Tomografía por Emisión de Positrones: Los nuevos paradigmas. TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas 2007; 10(1):26-35.
16. Pointon B. Nuclear medicine technology. Canada. British Columbia Institute of Technology; 2000.

17. Lomeña-Caballero, FJ, Simó, M. Indicaciones de la tomografía por emisión de positrones. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(19):742-9.
18. Lozano Teruel JA. Metabolismo de hidratos de carbono. En: Lozano Teruel JA, ed. *Bioquímica y biología molecular para ciencias de la salud*. 2ª edición. Madrid: Mc-Graw-Hill Interamericana de España; 2000.p.35-147.
19. Wahl RL. Principles of cáncer imaging with fluorodeoxyglucose. En: Wahl RL, ed. *Principles and practice of positron emission tomography*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.p.100-109.
20. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st century. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.2010; 298 E141-E145.
21. Wilson-O'Brien AL, Patron N, Rogers S. Evolutionary ancestry and novel functions of the mammalian glucose transporter (GLUT) family. *BMC Evol Biol*. 2010; 10:152-54.
22. Estrada G, Altamirano J, Ochoa FJ. Captaciones fisiológicas y variantes anatómicas en el estudio PET/CT con <sup>18</sup>FDG. *Cir*.2007; 75:491-97.
23. Hamacher K, Coene HH, Stöcklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-(18F)-fluor-2-deoxy-D-glucose using amino-polyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med*.1986; 27:235-8.
24. Padgett HC, Schmidt DG, Luxen A, Vida GT, Satyamurthy N, Barrio JR. Computer-controlled radiochemical synthesis: A chemistry process control unit for the automated reduction of radiochemicals. *Appl Radiat Isot*. 1989; 40(5):433-45.
25. Liedtke AJ. Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart. *Progr Cardiovasc Dis*. 1981; 23:321-336.
26. Depre C, Vanoverschelde JL, Taegtmeyer H. Glucose for the heart. *Circulation*. 1999; 99:578-588.
27. Oppie LH. Effects of regional ischemia on metabolism of glucose and fatty acids. Relative rates of aerobic and anaerobic energy production during myocardial infarction and comparison with effects of anoxia. *Circ Res*. 1976; 38:152-174.
28. Alexánderson E, Cruz P, Sierra C, Talayero JA, Meave Aloha. Cardiopatía isquémica: evaluación anatomofuncional en una sola exploración con PET-CT multicorte. *Archivos de cardiología de México*. Vol. 76 Supl. 4/Octubre-Diciembre 2006: S4, 111-120.
29. Francois Jamar, John Buscombe, Arturo Chiti, Paul E. Christian, Dominique Delbeke, Kevin J. Donohoe, Ora Israel, Josep Martin-Comin and Alberto Signore. EANM/SNMMI Guideline for <sup>18</sup>F-FDG Use in Inflammation and Infection. *J Nucl Med*. 2013; 54:647-658.
30. Martínez-Rodríguez. I, Carril J.M. Actualización del uso de radiotrazadores PET en patología inflamatoria. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013; 32(6):378-386.
31. Rankin JA. Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clin Issues*. 2004; 15:3-17.
32. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: High accumulation in

- macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med.* 1992; 33:1972–80.
33. Zhuang H, Alavi A. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. *Semin Nucl Med.* 2002; 32:47–59.
  34. Love C, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ. FDG PET of infection and inflammation. *Radiographics.* 2005; 25:1357–68.
  35. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med.* 2013; 54:647–58.
  36. Miyagawa M et al. FDG-PET/CT for imaging and inflammatory Cardiovascular Diseases. *Circulation Journal.* June 2014. Vol 78.(6):1302-10.
  37. Engel H, Steinhart H, Buck A, Berthold T, Huch Boni RA, von Schulthess GK. Whole body PET: Physiological and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations. *J Nucl Med* 1996; 37:441-6.
  38. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics.* 1999;19: 61–77.
  39. Boellaard et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: versión 2.0. *EUR J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42:328-354.
  40. van der Vusse GJ, Glatz JF, Stam HC, Reneman RS. Fatty acid homeostasis in the normoxic and ischemic heart. *Physiol Rev* 1992; 72:881-940. Khandani AH, Isasi CR, Donald Blaufox M. Intra-individual variability of cardiac uptake on serial whole-body 18F-FDG PET. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 787–791.
  41. Kaneta T, Hakamatsuka T, Takanami K, Yamada T, Takase K, Sato A, Higano S, Kinomura S, Fukuda H, Takahasi S, Yamada S. Evaluation of the relationship between physiological FDG uptake in the heart and age, blood glucose level, fasting period and hospitalization. *Ann Nucl Med.* 2006 Apr;20(3):203-208.
  42. Inglese E, Leva L, Matheoud R et al. Spatial and temporal heterogeneity of regional myocardial uptake in patients without heart disease under fasting conditions on repeated whole-body 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2007; 48:1662–1669.
  43. Khandani AH, Isasi CR, Donald Blaufox M. Intra-individual variability of cardiac uptake on serial whole-body 18F-FDG PET. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 787–791.
  44. Gloppler RJ, Siegel BA, Lee KJ et al. Nonuniformity in myocardial accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in normal fasted humans. *J Nucl Med* 1990; 31:1749–1756.
  45. Bartlett ML, Bacharach SL, Voipio-Pulkki LM et al. Artifactual inhomogeneities in myocardial PET and SPECT scans in normal subjects. *J Nucl Med* 1995; 36:188–195.
  46. Nuutila P, Maeki M, Laine H et al. Insulin action on heart and skeletal muscle glucose uptake in essential hypertension. *J Clin Invest* 1995; 96:1003–1009.

47. Israel O, Weiler-Sagie M, Rispler S, Bar-Shalom R, Frenkel A, et al. PET/CT quantitation of the effect of patient-related factors on cardiac 18F-FDG uptake. *J Nucl Med* 2007; 48: 234–239.
48. Yamagishi H, Shirai N, Takagi M, Yoshiyama M, Akioka K, Takeuchi K, et al. Identification of cardiac sarcoidosis with (13)NNH(3)/(18) F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003; 44: 1030 – 1036.
49. Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, Iso T, Arai M, Oriuchi N, et al. Usefulness of fasting 18F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2004; 45: 1989 – 1998.
50. Langah R, Spicer K, Gebregziabher M, Gordon L. Effectiveness of prolonged fasting 18F-FDG PET-CT in the detection of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 801 – 810.
51. Youssef G, Leung E, Mylonas I, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med*. 2012;53:241–248.
52. Tahara N, Tahara A, Nitta Y, Kodama N, Mizoguchi M, Kaida H, et al. Heterogeneous myocardial FDG uptake and the disease activity in cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 1219 – 1228.
53. Lum DP, Wandell S, Ko J, Coe MN. Reduction of myocardial fluorodeoxyglucose uptake artifacts with a carbohydrate restricted diet. *Clin Positron Imaging* 2000; 3:155. 12.
54. Lum DP, Wandell S, Ko J, Coel MN. Reduction of myocardial 2-deoxy-2[18F]fluoro-D-glucose uptake artifacts in positron emission tomography using dietary carbohydrate restriction. *Mol Imaging Bio* 2002; 4: 232–237.
55. Williams G, Kolodny GM. Suppression of myocardial 18F-FDG uptake by preparing patients with a high-fat, low-carbohydrate diet. *AJR*. 2008; 190: W151–W156.
56. Wykrzykowska J, Lehman S, Williams G, Parker JA, Palmer MR, et al. Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18F-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a lowcarbohydrate, high-fat preparation. *J Nucl Med* 2009; 50: 563–568.
57. Cheng VY, Slomka PJ, Ahlen M, Thomson LE, Waxman AD, et al. Impact of carbohydrate restriction with and without fatty acid loading on myocardial 18F-FDG uptake during PET: A randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 286–291.
58. Harisankar C, Mittal B, Agrawal K, Abrar M, Bhattacharya A. Utility of high fat and low carbohydrate diet in suppressing myocardial FDG uptake. *Journal of Nuclear Cardiology* 2011; 18: 926–936.
59. Balink H, Hut E, Pol T, Flokstra FJ, Roef M. Suppression of 18F-FDG Myocardial uptake using a fat-allowed, carbohydrate- restricted diet. *J Nucl Med Technol* 2011; 39:185-189.
60. Coulden R, Chung P, Sonnex E, Ibrahim Q, Maguire C, Abel J. Supresion of myocardial 18F-FDG uptake with a preparatory “Atkins-style” low-carbohydrate diet. *Eur Radiol* 2012; 22:2221-2228

61. Kobayashi Y, Kumita S-i, Fukushima Y, Ishihara K, Suda M, et al. Significant suppression of myocardial <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose uptake using 24-h carbohydrate restriction and a low-carbohydrate, high-fat diet. *Journal of cardiology* 2013; 62: 314–319.
62. Mc Ardle BA, Birnie DH, Klein R, de Kemp RA, Leung E, Renaud J, et al. Is there an association between clinical presentation and the location and extent of myocardial involvement of cardiac sarcoidosis as assessed by <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography? *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 617 – 626.
63. Blankstein R, Osborne M, Naya M, Waller A, Kim CK, Murthy VL, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 329 – 336.
64. Ambrosini V, Zompatori M, Fasano L, et al. (18)F-FDG PET/CT for the assessment of disease extension and activity in patients with sarcoidosis: results of a preliminary prospective study. *Clin Nucl Med*. 2013;38:e171–e177.
65. Lebasnier A, Lasnon C, Legallois D, et al. Diagnostic value of cardiac dynamic FDG-PET/CT for cardiac sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:S138–S139.
66. Soussan M, Brillet PY, Nunes H, et al. Clinical value of a high-fat and lowcarbohydrate diet before FDG-PET/CT for evaluation of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2013;20:120–127.
67. Ahmadian A, Brogan A, Berman J, et al. Quantitative interpretation of FDG PET/CT with myocardial perfusion imaging increases diagnostic information in the evaluation of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2014;21:925–939.
68. Manabe O, Yoshinaga K, Ohira H, et al. Right ventricular (18)F-FDG uptake is an important indicator for cardiac involvement in patients with suspected cardiac sarcoidosis. *Ann Nucl Med*. 2014;28:656–663.
69. Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, Tsukamoto E, Sakaue S, Kamigaki M, et al. Focal uptake on <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 1538 – 1543.
70. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, et al. Comparative evaluation of <sup>18</sup>FFDG PET and <sup>67</sup>Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med*. 2006; 47:1571–1576.
71. Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S, et al. Myocardial imaging with <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:933–941.
72. Ohira H, Tsujino I, Yoshinaga K. <sup>18</sup>F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38: 1773-1783.
73. Minamimoto R, Morooka M, Kubota K, et al. Value of FDG-PET/CT using unfractionated heparin for managing primary cardiac lymphoma and several key findings. *J Nucl Cardiol*. 2011;18:516-520
74. Klaipecth A, Manabe O, Oyama-Manabe N, Chiba S, Naya M, Yamada S, Hirata K, Tsutsui H, Tamaki N. Cardiac <sup>18</sup>F-FDG PET-CT with heparin detects infective

- vegetation in a patient with mechanical valve replacement. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 1184-1185.
75. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas MT, Oristrell G, Gracia-Sánchez L, González JJ, Rodríguez-Palomares J, Galiñanes M, Maisterra-Santos O, García-Dorado D, Castell-Conesa J, Almirante B, Agudé-Bruix S, Tornos P. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices with 18F-FDG-PET/CT-Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center.. *Circulation*. 2015;132 :1113-1126.
  76. Ito K, Morooka M, Okazaki O, Minamoto R, Kubota K, Hiroe M. Efficacy of Heparin loading during a 18F-FDG PET-CT. Examination to search for cardiac sarcoidosis activity. *Clin Nucl Med* 2013; 38: 128-130.
  77. Gormsen L, Christensen N, Bendstrup E, Tolbod L, Nielsen S. Complete somatostatin-induced insulin suppression combined with heparin loading does not significantly suppress myocardial 18F-FDG uptake in patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2013;6: 1108-1115.
  78. Mooroka et al. Long fasting is effective in inhibiting physiological myocardial 18F-FDG uptake and for evaluating active lesions of cardiac sarcoidosis. *EJNMMI Research* 2014; 4:1
  79. Matoh F, Satoh H, Shiraki K, et al. The usefulness of delayed enhancement magnetic resonance imaging for diagnosis and evaluation of cardiac function in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiol*. 2008;51:179–188.
  80. Wisneski JA, Gertz EW, Neese RA et al. Metabolic fate of extracted glucose in normal human myocardium. *J Clin Invest* 1985; 76: 1819–1827.
  81. Persson E. Lipoprotein lipase, hepatic lipase and plasma lipolytic activity. Effects of heparin and a low molecular weight heparin fragment (Fragmin). *Acta Med Scand Suppl* 1988; 724:1–56.
  82. Nuutila P, Koivisto VA, Knuuti J et al. Glucose-free fatty acid cycle operates in human heart and skeletal muscle in vivo. *J Clin Invest* 1992; 89: 1767–1774.
  83. Ficha técnica de la Heparina Sódica Chiesi 1.000/5.000 UI/ml. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Junio 2009.
  84. Peterson KP, JG Pavlovich. What is hemoglobin A1c? An analysis of glycosylated hemoglobins by electrospray ionization mass spectrometry. *Clin Chem*. 1998;44(9):1951-8.
  85. Kilpatrick ES. Glycosylated haemoglobin in the year 2000. *J Clin Pathol*. 2000;53(5):335-9.
  86. Larsen ML, Hørder M, Mogensen EF. Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1990;323(15):1021-5.
  87. Rohlfing CL, Little RR. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the U.S. population. *Diabetes Care*. 2000;23(2):187-91.
  88. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2007. *Diabetes Care*. 2007;30(Suppl.1):4-41.

89. Bruce WB, Benjamin RI, Jeffrey AP, Michael A, Annette LC. Advances in Hemoglobin A1c Point of Care Technology. *J Diabetes Sci Technol.* 2007;3:319-21.
90. Peterson J, Finley JB, Okorodudu AO, Mohammad AA, Grady JJ, Bajaj M. Effect of Point-of-Care on Maintenance of Glycemic Control as Measured by A1c. *Diabetes Care.* 2007;30(3):1-7.
91. Berg AH, Sacks DB. Haemoglobin A1c analysis in the management of patients with diabetes: from chaos to harmony. *J Clin Pathol.* 2008;61:983-7.
92. Randie R. Littlea and David B. Sacksb. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16:113-8.
93. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method comparison study. *Clin Chem.* 2004;50:166-74.
94. Developing Point of care HbA1c tests for diabetes monitoring.1994;308,1323-1328.
95. Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for HbA1c. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:1081-2.
96. Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little R. Biological variation of glycohemoglobin. *Clin Chem.* 2002 48(7):1116-8.
97. Hemoglobin A1c Test. *MedicineNet.com*
98. Executive Summary: standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care.* 2009;32:S6S12.
99. González de Buitrago JM, Arilla Ferreiro E, Rodríguez-Sedade M, Sánchez Pozo A (1998): *Bioquímica Clínica* . Editorial McGraw-Hill.-Interamericana, Madrid.
100. D'Ocon Navaza C, García-Saavedra MJ, Vicente García JC (1999): *Fundamentos y Técnicas de Análisis Bioquímico, Análisis de Muestras Biológicas.* Editorial Paraninfo, Madrid.
101. Wahl RL. Principles of cáncer imaging with fluorodeoxyglucose., ed. Principles and practice of positron emission tomography. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002.p 100-109.
102. Boellard R.Standards of PET image acquisition and quantitative data analysis.*J Nucl Med.*2009;50:11S-20S.
103. Delbeke D, Coleman, E, Guibertaeau M, Brown M, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET-CT. *J Nucl Med.* 2006.
104. Nair N, Archi A, Rajnath J, Substituion of oral 18F-FDG for intravenous 18F-FDG in PET scanning. *J Nucl Tech.* 2007;35(2):100-104.
105. Reuben Tang Jeffrey, Louis Wang, Ken Le et al. Impact of patient preparation on the Diagnostic Performance of 18F-FDG PET in Cardiac Sarcoidosis. A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Nuclear Medicine* 2016 Jul;41(7):e327-39.

## **9. ANEXO-INDICES**

### **9.1 INDICE DE FIGURAS**

Figura 1.1 Esquema de desintegración.....	14
Figura 1.2 Molécula de glucosa, transformada en <sup>18</sup> F-FDG.....	19
Figura 1.3 Modelo de transporte de glucosa.....	19
Figura 1.4 Vías metabólicas del miocito.....	20
Figura 1.5 Actividad celular miocárdica en estado inflamatorio.....	24
Figura 1.6 Actividad celular miocárdica en estado postprandial.....	25

### **9.2 INDICE DE TABLAS**

Tabla 1.1 Literatura científica con utilización de metodología basada en ayunos prolongados.....	31
Tabla 1.2 Literatura científica con utilización de metodología basada en protocolos dietéticos.....	32-33
Tabla 1.3 Literatura científica con utilización de metodología basada en protocolos heparinizantes.....	34

### **9.3 INDICE DE CUADROS**

Cuadro 1.1 Moléculas sintetizadas en ciclotrón.....	16
Cuadro 1.2 Tipos de transportadores de glucosa.....	18
Cuadro 1.3 Trazadores PET.....	24

### **9.4 INDICE DE IMÁGENES**

Imagen 1.1 Captación miocárdica del VI.....	27
Imagen 1.2 Frenación del metabolismo miocárdico.....	44
Imagen 1.3 No frenación del metabolismo miocárdico.....	45

### **9.5 INDICE DE GRÁFICAS**

Gráfica 1.1 Distribución de la captación cardiaca máxima en la subpoblación de normales.....	91
--	----



## 9.6 INDICE DE ABREVIATURAS

Positron Emission Tomography: (PET)

Computed Tomography: (CT)

Flúor-18: ( $^{18}\text{F}$ )

2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa: ( $^{18}\text{F}$ -FDG)

Resonancia magnética: (RM)

Single photon emission computed tomography: (SPECT)

Carbono-11: ( $^{11}\text{C}$ )

Nitrógeno-13: ( $^{13}\text{N}$ )

Oxígeno-15: ( $^{15}\text{O}$ )

Ácidos grasos: (AG)

Hidratos de carbono: (HC)

Transportadores de glucosa: (GLUT)

Transportadores de glucosa acoplados a sodio: (SGLT)

Vía intravenosa: (IV)

Trifosfato de adenosina: (ATP)

Acetilcoenzima A: (acetil-CoA)

European Association of Nuclear Medicine: (EANM)

Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: (SNMMI)

Diabetes mellitus: (DM)

Dislipidemia: (DLP)

Índice de masa corporal: (IMC)

Hemoglobina: (Hb)

High performance liquid chromatography: (HPLC)

International Federation for Clinical Chemistry: (IFCC)

National Glycohemoglobin Standardization Program: (NGSP)

Máximum standardized uptake value: (SUV<sub>max</sub>)

Mean standardized uptake value: (SUV<sub>mean</sub>)

Region of interest: (ROI)

