

11229  
4

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN 3 SUROESTE D.F.  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ  
SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

UTILIDAD DE  $^{99m}\text{Tc}$ -CIPROFLOXACINO EN LA DETECCIÓN  
DE PROCESOS INFECCIOSOS, COMPARÁNDOLO CON  $^{67}\text{Ga}$ -CITRATO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE  
DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA NUCLEAR  
P R E S E N T A :  
DRA. ERENDIDA GARCÍA GARCÍA

ASESOR:  
DR. RODRIGO MUÑOZ OLVERA  
DRA. DIANA MENEZ DIAZ



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

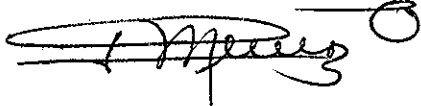


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

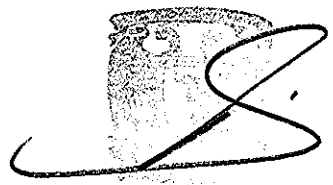
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR RODRIGO MUÑOZ OLVERA  
ASESOR DE TESIS  
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR



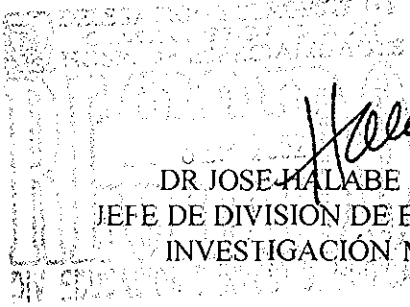
SUBDIRECCION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNAM



DRA DIANA MENEZ DIAZ  
ASESOR DE TESIS  
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR



DR FELIPE GORDON BARABEIZYK  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA NUCLEAR



DR JOSE HALABE CHEREM  
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION E  
INVESTIGACIÓN MEDICA.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN  
SIGLO XXI

## ***Agradecimientos:***

*A mi esposo:*

*Que Incondicionalmente Me Apoyo Para Realizar Mis  
Proyectos Profesionales.*

*A mis padres:*

*Por Todo El Apoyo Brindado Durante Mi Formación  
Profesional, Ya Que La Distancia No Impidió Que Su Calor  
Me Cobijara.*

*A mis seres queridos:*

*Por Los Consejos, Comprensión Y Sobre Todo Su  
Confianza Durante Estos Años.*

*A Todas Aquellas Personas Que Me Brindaron La  
Oportunidad De La Superación.*

DEDICATORIA

A II RENE

A TODA LA GENIE QUE QUIERO.

*UTILIDAD DE <sup>99m</sup>Tc-CIPROFLOXACINO  
EN LA DETECCION DE PROCESOS  
INFECCIOSOS, COMPARÁNDOLO  
CON <sup>67</sup>Ga-CITRATO*

# ÍNDICE

---

Introducción	1
Planteamiento del problema	6
Hipótesis	6
Objetivos	7
General	
Específicos	
Sujetos, material y métodos	8
Procedimiento	13
Consideraciones éticas	16
Resultados	17
Discusión	24
Conclusión	26
Bibliografía	27

## INTRODUCCIÓN

En los pacientes con procesos infecciosos es importante la detección temprana de ésta para establecer un tratamiento temprano y exitoso <sup>(1)</sup>. El proceso infeccioso puede ser insidioso, oculto y escapar fácilmente a la detección clínica o bien ser de presentación alarmante ya que la presencia de fiebre puede ser de oscilaciones impresionantes generada por pirógenos endógenos y prostaglandinas. En algunos casos a pesar de contar con cultivos sanguíneos, biometría hemática completa con presencia de leucocitosis que suele aumentar a 15,000 o 20,000 por mm cúbico o llegar a semejar una reacción leucemoide, el sitio de la infección no es identificable con métodos radiológicos, principalmente cuando se trata de procesos músculo esqueléticos <sup>(2,3)</sup>. En diversas situaciones, la demostración del sitio anatómico de infección suele ser de mayor importancia que la identificación del agente microbiano aislado en el absceso <sup>(4,5)</sup>. En estos casos la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y el Ultrasonido son de gran utilidad para la ubicación de un proceso infeccioso, siempre que las características anatómicas se encuentren preservadas <sup>(6)</sup>. Sin embargo muestran cierta dificultad en pacientes con proceso quirúrgico reciente y en aquellos en los que el proceso es agudo y aún no se ha consolidado un absceso <sup>(7)</sup>.

La medicina nuclear es de gran utilidad en aquellos pacientes que presentan signos sistémicos de infección pero sin focos localizados clínica o radiológicamente <sup>(8)</sup>.

Los agentes centelleográficos deben brindar precisión y confianza en la ubicación de procesos infecciosos agudos, subagudos y crónicos, lo cual tiene implicaciones importantes en el manejo de los pacientes; de manera que los clínicos inicien rápidamente el tratamiento apropiado. Dichos agentes brindan la imagen basados en los procesos fisicoquímicos del tejido, siendo un método no invasivo que puede determinar la existencia de enfermedad infecciosa o inflamatoria.

El radiofármaco ideal para imagen centelleográfica de infección/inflamación deben tener las siguientes características: a) acumulación eficiente y buena retención



en los focos inflamatorios, b) depuración plasmática rápida, c) ausencia de acumulación en tejido no inflamatorio, d) ausencia de efectos secundarios, e) bajo costo y fácil preparación y f) habilidad para discriminar el foco infeccioso de la inflamación estéril <sup>(8)</sup>.

El Citrato de Galio ( $^{67}\text{Ga}$ -Citrato) utilizado desde 1971 es producto de ciclotrón, emisor de rayos gamma con un rango de energías que van de 93 keV a 880 keV, con los siguientes picos de energía principales 93 keV, 184 keV, 296 keV y 388 keV. Se ubica en el grupo III b (metales de transición) de la Tabla periódica de los elementos, posee características similares al Hierro, uno de sus mecanismos de captación es la unión a la transferrina. Aproximadamente del 10 al 25% de la dosis inyectada es excretada vía renal durante las primeras 24 hrs, posteriormente la ruta de excreción es la vía gastrointestinal localizándose principalmente en colon. A las 48 hrs, aproximadamente el 75% de la dosis inyectada es distribuida en hígado, hueso y médula ósea e intestino. Esta distribución puede variar y confundir la interpretación. En presencia de un proceso infeccioso  $^{67}\text{Ga}$ -Citrato es incorporado a los leucocitos, y unido a la lactoferrina intracelular abundante en estas células. Las imágenes son comúnmente realizadas a las 48 o 72 hrs de la inyección <sup>(8,9)</sup>.

Sin embargo presenta ciertas desventajas en las imágenes de infección como lo es una pobre razón blanco-fondo, la necesidad de postergar la toma de imágenes hasta las 24 a 72 hrs antes de emitir la interpretación final. Además, la captación gastrointestinal normal puede enmascarar un absceso abdominal y dar baja especificidad para infecciones abdominales <sup>(10)</sup>.

Los leucocitos autólogos radiomarcados han llegado a ser el "Gold estándar" en la imagen de infección e inflamación en la medicina nuclear <sup>(11)</sup>. Han sido marcados con  $^{111}\text{In}$  el cual cuenta con las siguientes características: vida media física de  $^{67}\text{Ga}$ -Citrato horas, fotopicos de energía en 173 keV y 247 keV, con imagen tardía adecuada a las 24 hrs <sup>(12)</sup>. Para su marcaje con  $^{111}\text{In}$  se requiere manipular una muestra sanguínea de 40 o 45 mililitros en una jeringa con anticoagulante, el tiempo para una separación adecuada de células rojas y blancas varía de 30 a 60 minutos

pudiendo prolongarse hasta por 2 horas; el sobrenadante contendrá poco más de 70% de leucocitos, debiendo utilizar un quelante como la oxima con lo que se logra una eficacia de 95% en el marcaje <sup>(13,14,15,16)</sup>. El 75% de las lesiones inflamatorias se han encontrado de manera temprana a los 40 minutos postinyección; 100% de las lesiones son detectadas a las 3 hrs postinyección <sup>(17)</sup>. Reportándose una sensibilidad para la localización de proceso infeccioso/inflamatorio del 95% <sup>(18,19,20,21)</sup>.

Por razones de costo, conveniencia, resolución de imagen, y dosimetría se ha utilizado el marcaje de los leucocitos con <sup>99m</sup>Tecnecio y oxima. Técnicamente el marcaje con [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO (hidroxi metil propilen amino oxima) es en principio idéntico al marcaje con <sup>111</sup>In requiriendo la separación de los leucocitos de la fórmula roja y su exposición al complejo. Se realizan imágenes a la hora y 4 hrs postinyección <sup>(22,23,24)</sup>.

La preparación de los leucocitos radiomarcados es laboriosa, requiere de equipo y personal especializado, y pudiera ser riesgoso por la potencial contaminación de la sangre y la subsecuente transmisión de virus de Hepatitis-B y/o VIH. El aislamiento y marcaje de las células blancas toma un tiempo aproximado de 3 horas <sup>(11)</sup>.

Una desventaja de ambas técnicas es el no poder diferenciar de manera adecuada un proceso infeccioso de uno exclusivamente inflamatorio.

Se han utilizado diversos anticuerpos monoclonales y fragmentos de anticuerpos para la imagen de lesiones infecciosas radiomarcados con <sup>99m</sup>Tc o <sup>123</sup>I como son inmunoglobulina humana no específica, anticuerpos antigranulocitos (NCA-95), fragmentos antigranulocitos (IMMU-MN3), algunas lesiones solo son detectadas después de 20 hrs postinyección. La sensibilidad es de 89% y especificidad del 84% <sup>(25)</sup>.

Existe el marcaje de Inmunoglobulina G humana no específica con <sup>99m</sup>Tc o <sup>111</sup>In. Dentro de sus limitaciones son la incapacidad para las imágenes en lesión vascular (por alta actividad vascular). Su principal desventaja es el relativo gran tiempo entre la inyección y el diagnóstico final (24 o 48 hrs) <sup>(6)</sup>.

Se cuenta también con liposomas radiomarcados y péptidos con los que es factible una imagen rápida de infección o inflamación. De igual manera se han marcado interleucina 1, interleucina 2 y la interleucina 8, además de factor plaquetario 4 los que cuentan con una sensibilidad de 70% <sup>(8)</sup>.

Con los avances de la tecnología, hoy en día el uso de la  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxiglucosa en la Tomografía por Emisión de Positrones (FDG-PET) ha incrementado su utilidad en diversos campos. La imagen en infección se basa en que los granulocitos y macrófagos poseen un alto consumo de glucosa. Alta resolución espacial y acumulación rápida en los focos infecciosos son ventajas significativas sobre las técnicas de imagen convencional <sup>(26,27,29,30,31)</sup>. Un gran inconveniente en nuestro medio es la nula disponibilidad de estos recursos

El radiofármaco disponible para la localización de proceso infeccioso en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI es el Citrato de Galio ( $^{67}\text{Ga}$ -Citrato) que requiere de múltiples imágenes a las 6, 24, 48 e inclusive 72 hrs, el cual tiene un costo elevado y disponibilidad limitada. El marcaje de leucocitos requiere de la preparación de la muestra sanguínea siendo radiomarcado con Pertecneciato de Sodio o con  $^{111}\text{In}$ , este último no disponible en el servicio además de carecer del equipo necesario para este fin; el marcaje de interleucinas y transferrina que no se encuentran disponibles en nuestro medio, lo mismo que las inmunoglobulinas. En México no se cuenta con ciclotrón comercial ni cámaras híbridas para la adquisición de estudios metabólicos como lo es el  $^{18}\text{F}$  FDG.

En los últimos años se ha buscado un radiofármaco que brinde una buena calidad de imagen, rapidez para la interpretación, sin efectos adversos sobre el paciente y facilidad de marcaje.

Proponemos como alternativa, al Ciprofloxacino marcado con tecnecio, radiofármaco basado en el antibiótico 4-fluoroquinolona, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis del DNA a través de la girasa en las células bacteriana, además se ha descrito captación por neutrófilos y macrófagos que al

parecer depende de la temperatura, independientemente del pH sanguíneo <sup>(32,33)</sup> y que posee un amplio espectro de acción tanto para gram-positivos como gram-negativos. Su marcaje con el <sup>99m</sup>Tc que posee una vida media de 6 hrs, emisor de rayos gama con una energía de 140 keV le brinda una buena calidad de imagen. No se han observado efectos adversos o reacciones alérgicas en los pacientes, contribuyendo al diagnóstico diferencial entre inflamación estéril y bacteriana. Su marcaje es rápido y sencillo en comparandolo con los leucocitos radiomarcados, y se eliminan los riesgos potenciales en el manejo de muestra sanguínea. Su captación es independiente de la cuenta leucocitaria del paciente.

Se han realizado diversos estudios con su utilización mostrando una captación moderada en glándula hepática y esplénica, su excreción es a través de vía urinaria, se puede apreciar escasa excreción biliar, con ocasional actividad en fosa iliaca derecha. Las imágenes se realizan a la hora, 4 hrs y excepcionalmente a las 24 hrs. Ha demostrado utilidad en la identificación de osteomielitis, procesos infecciosos abdominales, torácicos e incluso en enfermedad pélvica inflamatoria con infección bacteriana activa, mostrando una sensibilidad que va del 84 al 91%, especificidad del 91 al 96 % y una exactitud diagnóstica del 90% <sup>(34-40)</sup>. La dosis de radiación a cuerpo total de este radiofármaco es de  $8.3 \times 10^{-3}$  mSv/MBq <sup>(34)</sup>.

La dosis de radiación a cuerpo total para los radiofármacos previamente descritos, es de:

$59 \times 10^{-2}$  mSv/MBq para los <sup>111</sup>In-Leucocitos de  $17 \times 10^{-03}$  mSv/MBq para el <sup>99m</sup>Tc-HMPAO y para el <sup>67</sup>Ga-Citrato de  $12 \times 10^{-02}$  mSv/MBq y de  $8.3 \times 10^{-03}$  mSv/MBq para el <sup>99m</sup>Tc-Ciprofloxacino <sup>(34)</sup>.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál será la validez diagnóstica del Ciprofloxacino marcado con <sup>99m</sup>Tc en la detección de procesos infecciosos focalizados, comparándolo con <sup>67</sup>Ga-Citrato?

## HIPÓTESIS

La sensibilidad y especificidad del <sup>99m</sup>Tc-Ciprofloxacino para la localización de foco(s) infeccioso(s) es similar a la del <sup>67</sup>Ga-Citrato.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál será la validez diagnóstica del Ciprofloxacino marcado con <sup>99m</sup>Tc en la detección de procesos infecciosos focalizados, comparándolo con <sup>67</sup>Ga-Citrato?

## HIPÓTESIS

La sensibilidad y especificidad del <sup>99m</sup>Tc-Ciprofloxacino para la localización de foco(s) infeccioso(s) es similar a la del <sup>67</sup>Ga-Citrato.

## OBJETIVOS

### GENERAL:

Validar la utilización de  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino como prueba de confirmación en el diagnóstico de procesos infecciosos focalizados, comparándola con

$^{67}\text{Ga}$ -Citrato.

### ESPECÍFICOS:

\*Demostrar que la utilización de  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino en la identificación de procesos infecciosos focalizados tiene igual sensibilidad que el  $^{67}\text{Ga}$ -Citrato

\*Demostrar que la utilización de  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino tiene igual especificidad para la identificación de procesos infecciosos focalizados que el  $^{67}\text{Ga}$ -Citrato

\*Comparar la exactitud diagnóstica de las imágenes planares contra las imágenes obtenidas con técnica de SPECT y  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino.

## SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

### 1 Universo de trabajo:

Pacientes remitidos por los diversos servicios del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI con sospecha clínica de proceso infeccioso focalizado, en el período comprendido de marzo de 2002 a septiembre del mismo año.

### 2 Diseño del estudio:

Prueba Diagnóstica

### 3 Selección de la muestra:

A)Tamaño de la muestra

A conveniencia por casos consecutivos.

B)Criterios de selección

B1) Criterios de inclusión

Pacientes de sexo masculino o femenino mayores de 16 años.

Pacientes con sospecha clínica de proceso infeccioso focalizado en base a criterios clínicos y Biometría hemática completa y cultivo positivo. Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social

Que aceptasen participar voluntariamente en el estudio y firmaran carta de consentimiento informado.

B2) Criterios de no inclusión

Pacientes en estado de gravidez , con sospecha de ello o lactando.



### B3) Criterios de exclusión

Pacientes que libremente decidieran retirarse del estudio

Pacientes en quienes faltase un estudio.

### 4 Definición de variables:

Variables

Variable Predictora:

1.- Diagnóstico de procesos infecciosos focalizados con  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino:

Definición conceptual: Método de diagnóstico no invasivo que se basa en el registro centelleográfico de la acumulación de un antibiótico sintético de amplio espectro marcado con pertecneciato de sodio ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) que se une específicamente a bacterias tanto gram-negativas como gram-positivas.

Definición operacional: El diagnóstico de proceso infeccioso se hará mediante el registro centelleográfico de acúmulos anormales en el sitio rastreado con Ciprofloxacino marcado con  $^{99m}\text{Tc}$ .

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Escala de medición: nominal.

Categorías: Acúmulo, ausencia de acúmulo

Variable de contrastación:

2.- Diagnóstico de procesos infecciosos focalizados con  $^{67}\text{Ga}$ -Citrato:

Definición conceptual: Método de diagnóstico no invasivo basado en el registro centelleográfico de la acumulación del radionúclido  $^{67}\text{Ga}$ -Citrato, cuyo mecanismo

de incorporación es mediante unión a proteínas plasmáticas como la transferrina.

Definición operacional: Se considerará como positivo para proceso infeccioso focalizado a la acumulación anormal del radionúclido en el área explorada, siendo mayor a la del tejido adyacente.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Escala de medición: nominal.

Categorías: Acúmulo = positivo, ausencia de acúmulo = negativo.

### COVARIABLES

Edad

Sexo

Sitio de focalización del proceso infeccioso

Tiempo de evolución del proceso infeccioso

Biometría hemática completa

Cultivo de secreción

### DEFINICION OPERACIONAL DE COVARIABLES

Edad: años cumplidos al momento del ingreso

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Escala de medición: de razón

Sexo: Características fenotípicas que distinguen al hombre y a la mujer.

Tipo de variable: nominal dicotómica

Escala de medición: nominal

Categorías: femenino o masculino

Sitio de localización del proceso infeccioso: Se considerará el lugar anatómico por región topográfica en el que se corrobore por clínica, imágenes o cultivo la invasión de microorganismos patógenos.

Tipo de variable: nominal

Escala de medición: nominal politómica

Tiempo de evolución del proceso infeccioso: se medirá en días, meses o años a partir del primer síntoma.

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Escala de medición: de razón.

Biometría hemática completa: Se cuantificará la concentración sérica de leucocitos considerando como normal un valor de 4.6 a 10.2  $\mu\text{l}$ ., cualquier valor fuera de los límites.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Escala de medición: de intervalo

Categorías: normal, anormal (por arriba de 10.2  $\mu\text{l}$ )

Cultivo de Secreción: Método de diagnóstico basado en obtención de muestra del sitio de infección con sembrado en caja de petri a fin de observar el desarrollo de

las bacterias causantes

Se cuantificará el número de colonias y la variedad desarrollada.

Tipo de variable: cuantitativa discreta y cualitativa

Escala de medición: de razón y nominal politómica

Categorías: Positivo : más de 10,000 colonias , negativo : 10,000 colonias o menos.

### VARIABLE DE CONFUSION

Antecedente de proceso quirúrgico reciente (manipulación abierta y/o drenaje)

Definición conceptual: Aplicación de técnicas quirúrgicas con la finalidad de liberar al paciente del proceso infeccioso.

Definición operacional: Tratamiento quirúrgico en un período de tres meses antes del estudio.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica.

Categorías: presente, ausente.

## PROCEDIMIENTO.

Los pacientes que reunieron los criterios de selección, fueron referidos a Medicina Nuclear por los servicios de Gastrocirugía, Neurocirugía, Neurología, Nefrología, Angiología, Otorrinolaringología, Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con solicitud de estudio debidamente requisitada por el médico tratante y se procedió a registrar cita para Centelleografía. En el servicio de Medicina Nuclear fueron recibidos por cualquiera de los médicos participantes en el proyecto, quienes llenaron las hojas de recolección de datos diseñada para ellos por el autor del proyecto. Se explicó detalladamente al paciente el procedimiento que se le realizaría y los beneficios que obtendría de ello, además de la ausencia de efectos adversos al administrar el material radiactivo a su organismo, firmando una carta de consentimiento informado.

Se corroboró mediante revisión de expedientes que existiese reporte de laboratorio de la cuenta leucocitaria con no más de 3 días previos al examen centelleográfico, así como los resultados de cultivo, si los hubiera y la descripción de posibles intervenciones quirúrgicas.

Una vez en el servicio de Medicina Nuclear y previa preparación del radiofármaco por alguno de los médicos participantes en el proyecto, con la técnica descrita en el apartado inferior; preparado el radiofármaco se inyectó una dosis de 30 mCi al paciente por vía endovenosa y se obtuvieron imágenes planares a los 60 minutos y 4 hrs postinyección utilizando una Gammacámara SOPHA DSX equipada con un colimador de baja energía alta resolución con un fotopico de energía de 140 keV y una ventana de 20%, con una matriz de 512X512 en proyección anterior, posterior y lateral derecha e izquierda con amplificación de la imagen de 1.33 a 1.60 colectando 1000 kct además se realizó adquisición en técnica de SPECT (Tomografía Computada por Emisión de Fotón Único) de la zona afectada, con una matriz de 64X64, una amplificación de 1.33 o 1.60, en una circunferencia de 360° con toma de imagen cada 6° con un total de 64 imágenes cada una de ellas de 25 seg. La reconstrucción de las imágenes se

realizó en una computadora SOPHA VISION utilizando procesamiento manual con filtro Butterworth orden de 7 con una frecuencia de corte de 2.8 obteniendo cortes transversales, coronales y sagitales

Se verificó el control de calidad del radiofármaco con una imagen de cuello y abdomen en proyección anterior y se procedió a registrar las imágenes al encontrar ausencia de captación tiroidea y de estómago.

24 horas después se inyectará una dosis endovenosa de Citrato de Galio (<sup>67</sup> Ga-Citrato) a razón de 3 mCi obteniéndose imágenes a las 24 hrs postinyección, con una Gamacámara SOPHA DSX equipada con un colimador de mediana energía propósitos generales con un fotopico de energía de 93 keV y 184 keV y ventana de 20%. Las imágenes planares se realizaran en proyección anterior, posterior, lateral derecha y lateral izquierda con amplificación de 1.33 a 1.60 durante 1200 segundos, posteriormente se realizara estudio con la utilización de la técnica de SPECT (Tomografía Computada por Emisión de Fotón Unico) de la zona afectada, con matriz de 64X64, amplificación de 1.33 o 1.60, en una circunferencia de 360° con toma de imagen cada 6° con un total de 64 imágenes , cada una de 30 seg. La reconstrucción de imágenes se realizará en una computadora SOPHA VISION utilizando procesamiento manual con un filtro Butterworth orden de 7 con frecuencia de corte de 3.0 obteniéndose cortes transversales, coronales y sagitales. Las imágenes fueron interpretadas por dos investigadores, sin conocimiento del sitio de la infección y de los resultados de laboratorio y cultivo.

Marcaje del <sup>99m</sup>Tc-Ciprofloxacino:

Tubo con ausencia de O<sub>2</sub>

1.0 mg de Cloruro estañoso [SnCl<sub>2</sub>+2(H<sub>2</sub> O)]

Obtener 2ml de <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> (Pertecneciato de sodio) con 30mCi.

Obtener 1 ml de Ciprofloxacino (2 mg).

Mezclar los materiales y agitar suavemente.

Injectar el radiofármaco en los siguientes 5 minutos.

Mantener condiciones asépticas, mediante el uso de guantes y cubreboca durante cada uno de los pasos del proceso.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El proyecto se apegó a las disposiciones en materia de investigación dispuestas en el Reglamento de la Ley General de Salud en su capítulo III relativo a la Investigación con isótopos radiactivos y dispositivos y generadores de radiaciones ionizantes y electromagnéticas, así como por el Instituto Mexicano del Seguro Social y no violó las Normas internacionales de los tratados de Tokio y Helsinki.

La centelleografía con  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino es un procedimiento no invasivo y seguro que no pone en riesgo la vida del paciente, no se han reportado reacciones alérgicas con el uso de este radiofármaco. Se les solicitó consentimiento por escrito y se proporcionó una amplia explicación del procedimiento a realizar.



## RESULTADOS

Se estudiaron 13 pacientes con un rango de edad de 30 a 86 años con una media de 61.4 años, de los cuales 7 fueron femeninos (53.8%) y 6 masculinos (46.2%), enviados al servicio de Medicina Nuclear con la sospecha de proceso infeccioso, para la realización de Centelleografía con Ciprofloxacino marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  (Tabla 1).

De los 13 pacientes estudiados 5 (38.5%) fueron enviados con el diagnóstico de probable Osteomielitis, 3 (23%) por absceso peritoneal, 3(23%) con infección de injerto vascular y los dos últimos con probable neuroinfección.

Para fines de análisis se consideró como positivo para infección a todo paciente con cuadro clínico sugestivo y/o que ameritara tratamiento con antibiótico debido a que no se realizó cultivo en todos los pacientes

Ningún paciente presentó evidencia clínica de reacciones adversas a la administración endovenosa del radiofármaco.

Se corroboró biodistribución normal de la  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino con captación en corazón, hígado y bazo y siendo su eliminación por vía renal se apreció la vejiga. Todo acumulo fuera de esta biodistribución se consideró centelleográficamente como proceso infeccioso.

De los 5 pacientes enviados por Osteomielitis, dos lo presentaban en base de cráneo derecho, dos en colgajo óseo en parietal derecho, y el último en la región malar derecha; de estos pacientes 3 mostraron acumulo anormal del radiotrazador equivalente a proceso infeccioso focalizado (1 en colgajo y 2 en cráneo) y fueron diagnosticados como Osteomielitis, de los dos pacientes restantes uno fue gamagráficamente negativo pero recibió tratamiento considerándose como falso negativo y el otro fue gamagráfica y clínicamente negativo.

Se incluyeron 3 pacientes para búsqueda de abscesos abdominales sin cuadro clínico actual de proceso infeccioso pero con el antecedente de haberlo presentado

y quienes se encontraban en protocolo de trasplante renal, dos resultaron centelleográficamente negativos; se obtuvo un resultado falso positivo en un paciente que tenía captación escasa en flanco derecho y no recibió tratamiento

En los dos pacientes con sospecha de neuroinfección se confirmó el diagnóstico con la centelleografía.

En dos de tres pacientes con antecedente quirúrgico de injerto vascular y sospecha de infección (uno aórtico y otro iliofemoral) la Centelleografía con <sup>99m</sup>Tc-Ciprofloxacino evidenció acúmulos en el sitio del injerto considerándose como estudios positivos, el tercero no presentó alteración en la Centelleografía considerándose negativo, lo que se confirmó con cirugía mediante la excisión de granuloma. Los tres pacientes fueron cubiertos con antibióticos, el último justificándose por ser portador de Diabetes mellitus ante la probabilidad de infección agregada posterior al acto quirúrgico.

Como se muestra en el cuadro 1 la sensibilidad del Ciprofloxacino marcado con <sup>99m</sup>Tc en el diagnóstico de infecciones focalizadas fue de 87.5%, especificidad del 80%, exactitud del 84.6%, valor predictivo positivo de 87.5% y un valor predictivo negativo de 80%.

Existió concordancia diagnóstica entre las imágenes con <sup>67</sup>Ga-Citrato y <sup>99m</sup>Tc-Ciprofloxacino en todos los casos, considerando por tanto, que la exactitud diagnóstica es la misma.

Las imágenes planares demostraron ser más útiles cuando los sitios de infección comprometieron abdomen o extremidades, en tanto la técnica de SPECT fue superior para evaluar lesiones de cráneo.

## RESULTADOS GAMAGRAFICOS DE LOS PACIENTES

	CON INFECCION	SIN INFECCION
GAMMAGRAFÍA CON <sup>67</sup> Ga-Citrato y <sup>99m</sup> Tc-Ciprofloxacino	7	1
GAMMAGRAFÍA CON <sup>67</sup> Ga-Citrato y <sup>99m</sup> Tc-Ciprofloxacino	1	4

Cuadro 1

Sensibilidad	87.5 %
Especificidad	80.0 %
Exactitud	84.6 %
Valor Predictivo Positivo	87.5 %
Valor Predictivo Negativo	80.0 %

## DATOS GENERALES DE LOS PACIENTES

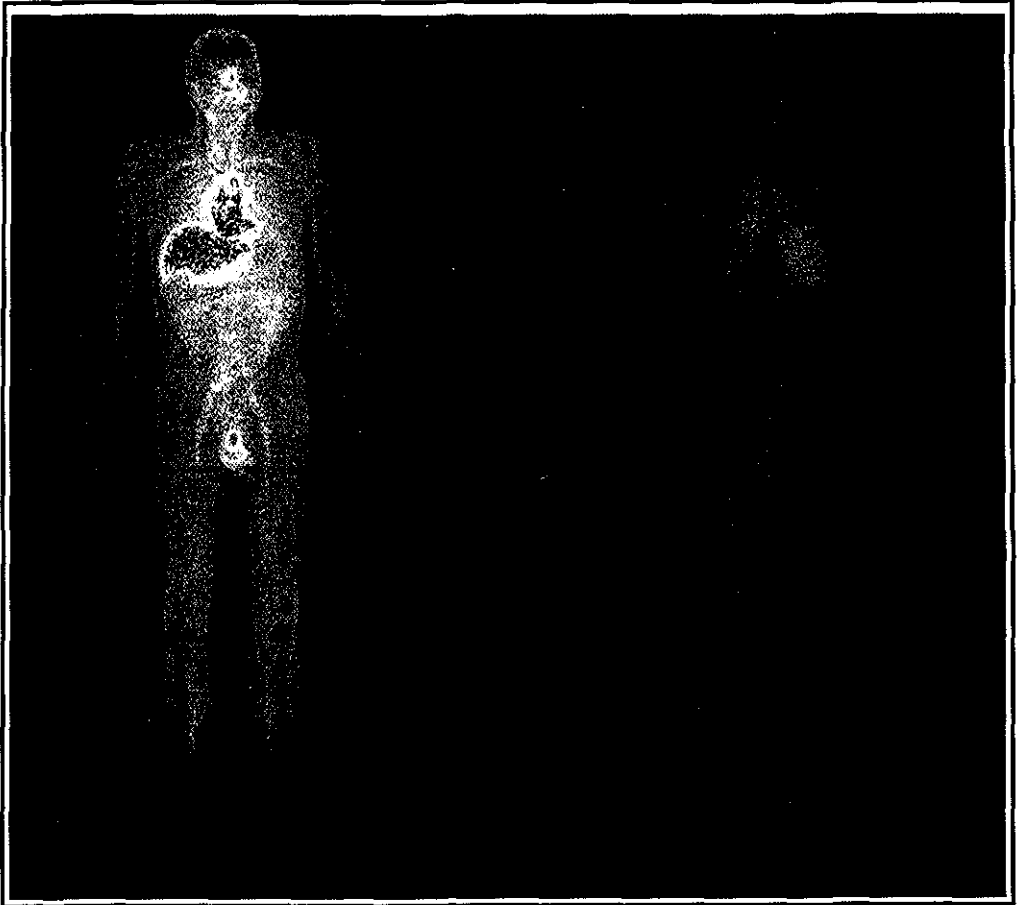
Paciente	Edad	Sexo	Dx envío	Cuadro clínico	Leuco-citosis	Cultivo	Centelleografía <sup>99m</sup> Tc-Ciprofloxacino	Centelleografía <sup>67</sup> Ga-Citrato	Sitio
1	71	M	O	P	SI	+	+	+	MD
2	60	F	O	P	NO	-	+	+	C
3	55	F	N	P	NO	NR	+	+	N
4	73	F	N	P	SI	+	+	+	N
5	81	M	I	P	SI	-	+	+	IR
6	63	M	P	A	NO	-	+	+	FD
7	36	F	I	P	SI	+	+	+	Mud
8	52	F	I	P	NO	-	-	-	C
9	30	M	P	A	NO	-	-	-	A
10	44	M	P	A	NO	-	-	-	A
11	86	M	I	A	SI	+	-	-	Mul
12	78	F	O	A	SI	-	-	-	C
13	70	F	O	P	SI	NR	+	+	MD

O= Osteomielitis, N= Neuroinfección, I= Injerto vascular, P= Peritoniti

P= Presente, A= Ausente, NR= No realizado.

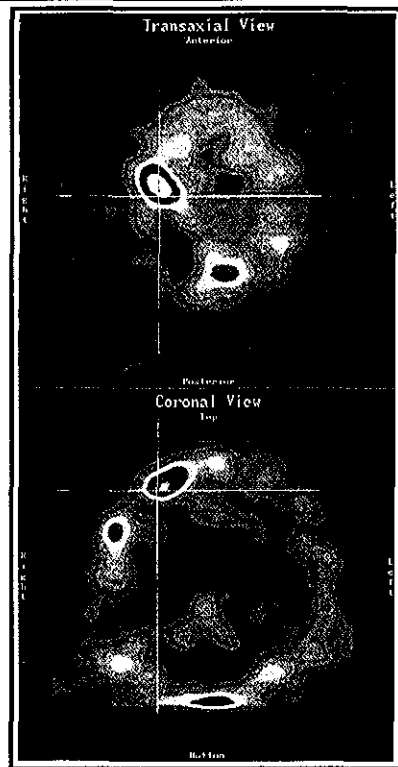
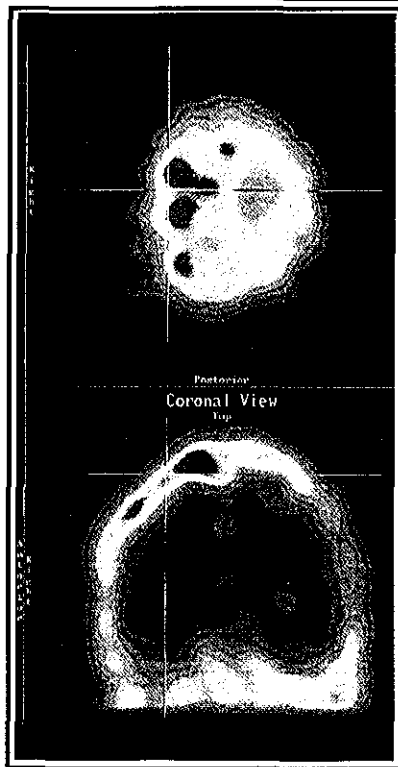
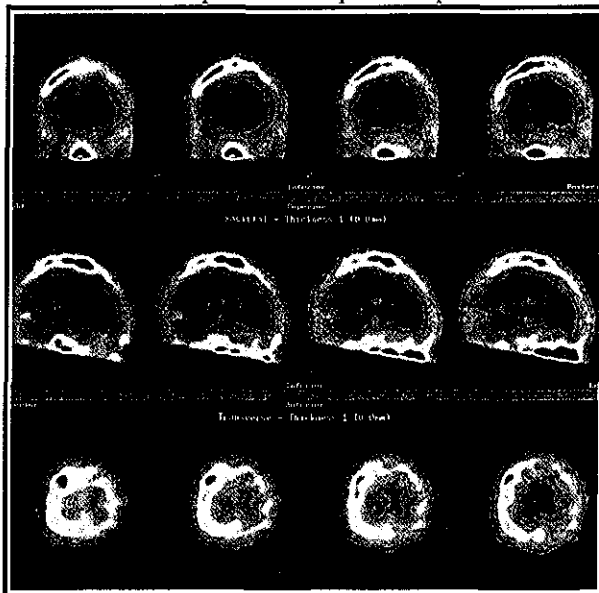
MD= mastoideas derecha, C= Craneo, N= Neuroinfección, IR= Infrarrenal, FD= Flanco derecho, Mud= Muslo derecho, A= Abdomen, Mul= Muslo izquierdo.

# Rastreo de cuerpo completo con $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprfloxacino Biodistribución normal



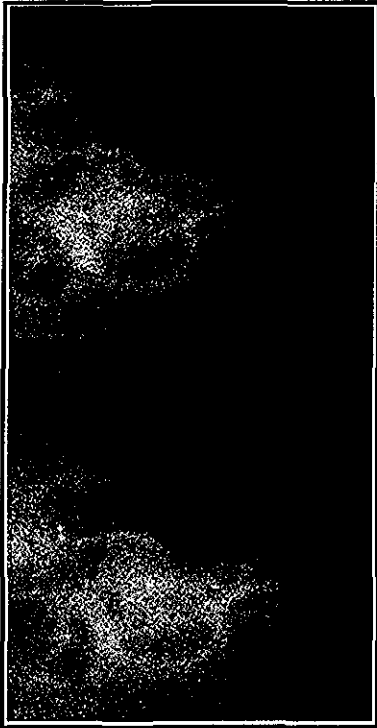
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino positivo para foco infeccioso

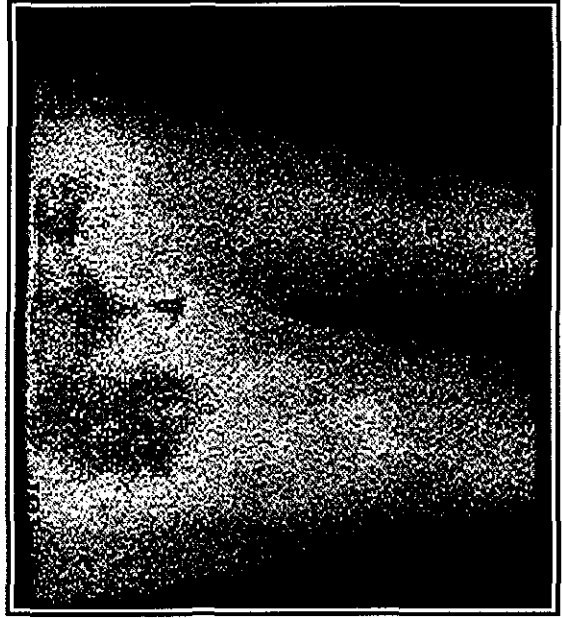


Imágenes de 4 horas con  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino

Imágenes de  $^{67}\text{Ga}$ -Citrato



Imágenes con  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacin infección en injerto



Imágenes con  $^{67}\text{Ga}$ -Citrato infección en injerto

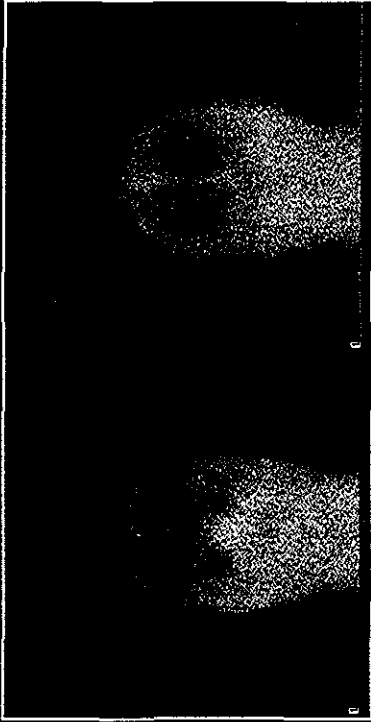


Imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacin positivo para foco infeccioso

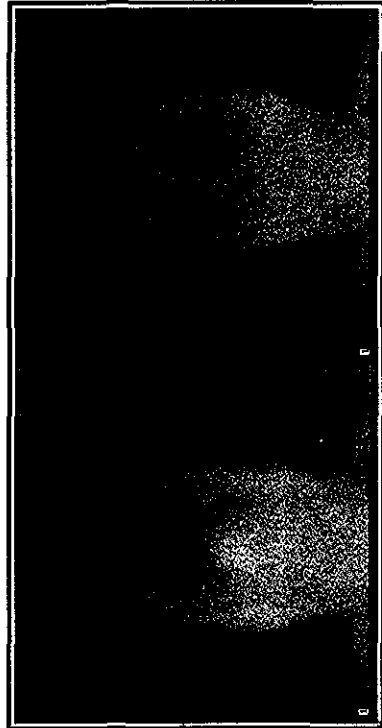


Imagen  $^{67}\text{Ga}$ -Citrate positivo para foco infeccioso

## DISCUSIÓN

El Ciprofloxacino es un antibiótico derivado de la 4-fluoroquinolona cuyo mecanismo de acción es inhibir la síntesis del DNA a través de la girasa en las células bacterianas, describiéndose captación por neutrófilos y también macrófagos, dependiente de la temperatura, pero no del pH <sup>(32,33)</sup> presenta mayor actividad ante los microorganismos gram-negativos como la *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.*, *Klebsiella sp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomona aeruginosa*; algunos gram-positivos como *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *neumoniae*, Grupo b estreptocócico, enterococos, además de mostrar efectividad sobre el *Mycobacterium tuberculosis* <sup>(41)</sup>; aún cuando algunos de estos microorganismos pueden crear resistencia, Britton en 1997 <sup>(34)</sup> y por Sonmezoglu en 2001 <sup>(40)</sup>, demostraron que la captación de <sup>99m</sup>Tc-Ciprofloxacino no se inhibe

Aunque se han reportado reacciones secundarias después de la administración parenteral de ciprofloxacino como flebitis, taquicardia, mialgias, artralgias y discrasias sanguíneas con dosis superiores a 200 mg ; llegando a presentarse precipitación de los metabolitos en el riñón (cristaluria) , a nivel ocular puede presentarse cataratas subcapsulares, en las articulaciones de carga se presentan alteraciones morfológicas, estas últimas con dosis superiores a 80 mg/Kg administradas por más de 4 semanas<sup>(42)</sup>, con las bajas dosis empleadas en el marcaje en nuestro grupo de pacientes (< 2 mg) no se observó ninguna de ellas.

Britton y cols reportaron que la captación del ciprofloxacino era independiente del número total de leucocitos, como lo demostraron los resultados positivos en pacientes neutropénicos <sup>(34)</sup> en nuestro estudio sólo dos pacientes presentaron recuento leucocitario normal que no impidió una centelleografía francamente positiva, quedará por evaluar su utilidad en pacientes VIH + con recuentos leucocitarios bajos.

La dificultad de contar con un cultivo en todos los casos y la revalidación de los datos clínicos en la epidemiología actual nos llevó a incluir a éste último como



patrón de referencia para el análisis estadístico, situación que no fue exclusiva para nuestro estudio ya que en los estudios de Zeynep<sup>(39)</sup> y de Sonmezoglu<sup>(40)</sup> tampoco se contó con los resultados histopatológicos ni de cultivo en la totalidad de pacientes.

El resultado falso negativo entre nuestros casos podría ser causado por la antibioticoterapia recibida por tiempo muy prolongado incluso antes de realizarse el estudio centelleográfico.

La sensibilidad obtenida en nuestro estudio fue de 87.5% que fue semejante a la reportada en la bibliografía existente, especificidad de 80% un poco menor que la reportada en algunos estudios (91%) y quizá explicable por la variabilidad en los sitios de infección y el pequeño número de pacientes<sup>(34)</sup>.

La correlación obtenida en nuestro estudio con el <sup>67</sup>Ga-Citrato fue del cien por ciento en comparación con el 81% obtenido en el estudio de Zeynep<sup>(39)</sup>.

Las ventajas de la centelleografía con <sup>99m</sup>Tc-Ciprofloxacino sobre el <sup>67</sup>Ga-Citrato son el bajo costo, la disponibilidad, el fácil y rápido marcaje, mejor calidad de imagen, menor tiempo entre la inyección y adquisición de las imágenes que acorta el tiempo al diagnóstico y tratamiento, además de diferenciar el proceso infeccioso del inflamatorio, todo ello en beneficio directo del paciente.

## CONCLUSIÓN

La centelleografía con  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino demostró poseer exactitud diagnóstica igual a aquella del  $^{67}\text{Ga}$ -Citrato en la identificación de procesos infecciosos focalizados, que aunado a un menor costo, facilidad de marcaje y disponibilidad, alta calidad de imagen y menor tiempo al diagnóstico la convierte en la actualidad en el radiofármaco de elección ante la sospecha de patología infecciosa.

Las imágenes planares demostraron ser de mayor utilidad en la localización de focos infecciosos faciales, de abdomen, tórax y extremidades; en tanto que las imágenes tomográficas son superiores en la evaluación de compromiso craneal.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment Vol 1. New York Churchill Livingstone 1994; 120-140.
- 2 Robbins SL, Cotran RS. Patología estructural y Funcional, México. Interamericana, 3ra. Edición 1987
3. Thakur ML, Coleman RE, Welch MJ. 111-In-labeled leukocytes for the localization of abscesses: Preparation, analysis, tissue distribution, and comparison with <sup>67</sup> Ga-Citrato-Ga citrate in dogs. J Clin Lab Med 1977; 89: 217.
4. Taylor A, Schuster DM, Alasraki N A Clinicians guide to Nuclear Medicine. USA. Society of Nuclear Medicine 2000; 117-137
5. Garcia F. Medicina Nuclear en la Clínica Oncológica. México DF McGraw-Hill Interamericana. 1999; 187.
6. Rubin RH, Fischman AJ. The use of radiolabeled nonspecific immunoglobulin in the detection of focal inflammation. Semin Nucl Med 1994; 24(2):169
7. Gerzon SG, Oates ME. Imaging techniques for infection in the surgical patient. Surg Clin North Am 1988;68: 147.
8. Boerman OC, Rennen H, Oyen WJG, et al. Radiopharmaceuticals to image infection and inflammation. Semin Nucl Med 2001; 31: 286.
- 9 Palestro CJ The current role of Gallium imaging in infection. Semin Nucl Med 1994; 24 (2): 128
10. Datz F Indium-111-labeled leukocytes for the detection of Infection: Current Status. Semin Nucl Med 1994; 24 (2); 92

11. Lange JMA, Boucher CAB, Hollak CEM, et al Failure of zidovudine prophylaxis after accidental exposure to HIV-1. *N Eng J Med* 1990; 323: 915.
12. Datz FI, Jacobs J, Baker W, et al. Decreased sensitivity of early imaging with <sup>111</sup>In oxine-labeled leukocytes in detection of occult infection. *J Nucl Med* 1984; 25: 303.
13. McAfee JG, Subramanian G, Gagne G. Technique of leukocyte harvesting and labeling : Problems and perspectives. *Semin Nucl Med* 1984; 14: 83.
14. Baker WJ, Datz FL. Preparation and clinical utility of <sup>111</sup>In-labeled leukocytes. *J. Nucl Med Technol* 1984; 12: 131.
15. Noyum S. Separation of blood leukocytes, granulocytes and lymphocytes. *Tissue Antigens* 1974; 24: 269
16. Segal AW, Detrix P, Carcia R, et al. <sup>111</sup>In label for leukocytes: A detrimental effect on neutrophil and lymphocyte function and improved method of cell labeling. *J Nucl Med* 1978; 19: 1238
17. Thakur ML, Gottschalk A. Experiences with <sup>111</sup>In-labeled neutrophils, platelets & lymphocytes. New York, NY, Triverium, 1981, pp 41-50.
18. Bassano DA, McAfee JG. Cellular radiation doses of labeled neutrophils and platelets. *J Nucl Med* 1979; 20: 255
19. Peters AM. The utility of [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO-leukocytes for imaging infection. *Semin Nucl Med* 1994; 24: 110.
20. Datz FL, Thorne DA. Effect of chronicity of infection on the sensitivity of the <sup>111</sup>In-labeled leukocyte scan. *Am J Roentgenol* 1986; 147: 809.
21. Dutcher JP, Schiffer CA, Johnston GS. Rapid migration of <sup>111</sup>In-labeled granulocytes to sites of infection. *New Engl J Med* 1981; 304: 586.

- 22 McAfee JG, Thakur ML. Survey of radioactive agents for in vitro labeling of phagocytic leukocytes. I Soluble agents. *J Nucl Med* 1976; 17: 480
- 23 Roddie ME, Peters AM, Danpure HJ, et al. Imaging inflammation with Tc-99m hexamethyl propyleneamineoxime (HMPAO) labeled leukocytes. *Radiology* 1988; 166: 7<sup>67</sup> Ga-Citrato.
24. Peters AM, Roddie ME, Danpure HJ, et al 99mTc HMPAO labeled leukocytes: Comparasion with 111-In-tropolonate labeled granulocytes. *Nucl Med Commun* 1988; 9: 449
- 25 Becker W, Goldenberg DM, Wolf F The use of monoclonal antibodies and antibody fragments in the imaging of infectious lesions. *Semin Nucl Med* 1994; 24: 142.
26. O Doherty MJ PET in oncology. I. Lung, breast, soft tissue sarcoma. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 224.
27. Nunan TO, Hain SF PET in oncology. II Other tumours. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 229.
28. Strauss LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: A major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1409.
29. Tahara T, Ichiya Y, Kuwabara Y, et al High [18F]-fluorodeoxyglucose uptake in abdominal abscesses: A PET study. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 829.
30. Ichiya Y, Kuwabara Y, Sasaki M, et al. FDG-PET in infectious lesions: The detection and assessment of lesion activity. *Ann Nucl Med* 1996; 10: 185.
31. Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G, et al. Chronic osteomyelitis: Detection with FDG PET and correlation with histopathologic findings. *Radiology* 1998; 206: 749

32. Easmon CS, Crane JP, Blowers A. Effect of ciprofloxacin on intracellular organisms: in-vitro and in-vivo studies. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18: 43.
33. Easmon CS, Crane JP. Uptake of ciprofloxacin by human neutrophils. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16 : <sup>67</sup> Ga-Citrato.
34. Britton KE, Vinjamuri S, Hail AV, et al. Clinical evaluation of technetium-99m infecton for localization of bacterial infection. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 553.
35. Rajnish S, Anupam M, Manisha S, et al. Tc-99m Infecton scan in possible pelvic inflammatory disease. *Clin Nucl Med* 2001; 26 : 208.
36. De Winter F, Van de Wiele C, Dumont F, et al. Biodistribution and dosimetry of 99mTc-ciprofloxacin, a promising agent for the diagnosis of bacterial infection. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:570.
37. Solanki K, Bomanji J, Siraj Q, et al. Tc-99m "infecton" a new class of radiopharmaceutical for imaging infection. [abstract] *J Nucl Med* 1993; 34: 119P.
38. Virijamuri S, Hall AV, Solanki KK, et al. Comparison of 99mTc Infecton imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection. *Lancet* 1996; 347: 233.
39. Yapar Z, Kibar M, Yapar AF, et al. The efficacy of technetium-99mTc ciprofloxacin (Infecton) imaging in suspected orthopaedic infection: a comparison with sequential bone/gallium imaging. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 822
40. Sonmezoglu K, Sonmezoglu M, Halac M, et al. Usefulness of 99mTc-ciprofloxacin (infecton) scan in diagnosis of chronic orthopedic infections: Comparative study with 99mTc-HMPAO leukocyte Scintigraphy. *J Nucl Med* 2001; 42: <sup>67</sup> Ga-Citrato.

- 41 Sanders C., Sanders W., Goering R. Overview of preclinical studies with ciprofloxacin. *Am J Med* 1987; 82 Suppl 4A : 2.
- 42 Schlüter G Ciprofloxacin: Review of potential toxicologic effects. *Am J Med* 1987; 82 Suppl 4A: 91