



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ



DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN DE HERIDA ESTERNAL CON EL PÉPTIDO
ANTIMICROBIANO UBIQUICIDINA MARCADO CON TECNECIO-99^m

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

CARDIOLOGÍA CLÍNICA

DR. ALBERTO TEJERO LANGARICA

RESIDENTE DE 3er AÑO DE CARDIOLOGÍA



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. FAUSE ATTIE CURI
DIRECTOR DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA**

**DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA**

**DR. ENRIQUE P. VALLEJO VENEGAS
MÉDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA NUCLEAR
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
TUTOR DE TESIS**

**DR. GUSTAVO SÁNCHEZ MIRANDA
MÉDICO ADJUNTO DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA POSTQUIRÚRGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
COTUTOR DE TESIS**

DEDICATORIA:

A MI ESPOSA VERO POR SU PACIENCIA Y APOYO

A MI HIJA ANA, MI MOTIVO PARA SEGUIR ADELANTE

A MIS PADRES

A MI HERMANA

A MIS ABUELOS Y TÍOS

A MIS AMIGOS

A MIS MAESTROS

AGRADECIMIENTOS:

A IRMA Y LUIS

AL DR. ENRIQUE VALLEJO

AL DR. GUSTAVO SÁNCHEZ MIRANDA

AL DR. DAVID BIALOSTOZKY

**Gracias a ellos fue posible
la realización de este trabajo.**

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
I. INTRODUCCIÓN	3
II. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE INFECCIÓN DE HERIDA ESTERNAL	4
III. USO DE ARTERIAS MAMARIAS COMO FACTOR DE RIESGO	6
IV. CLASIFICACIÓN DE INFECCIÓN DE HERIDA ESTERNAL	8
V. ASPECTOS CLÍNICOS	10
VI. MICROBIOLOGÍA	11
VII. ANTECEDENTES DEL USO DE UBI-29-41 MARCADO CON Tc-99 ^m	12
VIII. OBJETIVO GENERAL	14
IX. OBJETIVO ESPECÍFICO	14
X. JUSTIFICACIÓN	15
XI. HIPÓTESIS NULA	17
XII. HIPÓTESIS ALTERNA	17
XIII. MATERIAL Y MÉTODOS	18
XIV. PROCEDIMIENTOS	19
XV. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
XVI. RESULTADOS	23
XVII. DISCUSIONES	30
XVIII. LIMITANTES DEL ESTUDIO	32
XIX. CONCLUSIONES	32
XX. BIBLIOGRAFÍA	34

Diagnóstico de Infección de Herida Esternal con el Péptido Antimicrobiano Ubiquidina marcado con Tc-99^m (UBI- Tc^{99m})

RESUMEN

Antecedentes: La infección de herida esternal (IHE) después de cirugía de corazón es una complicación poco frecuente pero devastadora, asociada con una mortalidad significativa, mayores costos y con más días de hospitalización. Por tal motivo se deseó valorar la utilidad del péptido antimicrobiano, ubiquidina, marcado con tecnecio-99m (UBI- Tc^{99m}) para diferenciar una infección bacteriana de un proceso inflamatorio estéril.

Objetivo: Analizar la utilidad de UBI-Tc^{99m} para el diagnóstico de IHE.

Diseño: Es un estudio descriptivo y prospectivo con casos y controles.

Escenario: Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez, México D.F., México

Pacientes: Se incluyeron once pacientes, de los cuales 6 pertenecieron al grupo control y 5 al grupo de casos. En el grupo de controles se incluyeron a los pacientes que fueron sometidos a cirugía cardíaca (2 cambios valvulares aórticos, 2 cambios valvulares mitrales, 1 cirugía de revascularización coronaria y 1 cierre de defecto septal auricular) y no tuvieron complicaciones en el postoperatorio. En el grupo de casos se incluyeron a los pacientes que fueron sometidos a cirugía de corazón (2 cambios valvulares aórticos, 2 revascularizaciones coronarias y 1 cambio valvular mitral) y que, por decisión de su médico tratante y sin conocer el resultado del estudio gammagráfico, fueron sometidos a exploración mediastinal por sospecha clínica de IHE.

Método: Las imágenes de medicina nuclear, después de la administración de UBI-Tc^{99m}, fueron adquiridas 1.83 días (rango de 1 a 3 días) después de la cirugía de corazón en el grupo control y 12.4 días (rango de 6 a 20 días) después de la cirugía de corazón en los casos, antes de la reexploración. Estas fueron interpretadas cualitativa y cuantitativamente por un cardiólogo nuclear sin conocimiento de las características clínicas ni de laboratorio de ambos grupos. Para el análisis cuantitativo, las cuentas fueron medidas en pulmón y en mediastino después de la administración de UBI-Tc^{99m}, para poder calcular el índice mediastino / pulmón (m/p). Si este índice superaba la mediana más un error estándar de los valores del grupo control, la imagen se consideraba como positiva desde el punto de vista cuantitativo.

Resultados: En el análisis cualitativo de las imágenes el resultado fue negativo en cada uno de los 6 pacientes del grupo control, mientras que, de los 5 casos con IHE, hubo 3 positivos y 2 negativos. Estos últimos 2 pacientes, con IHE y resultado "falso negativo", habían sido sometidos a cirugía de revascularización coronaria utilizando arterias mamarias. Esto confiere una especificidad del 100% con una sensibilidad del 60% (Valor Predictivo Positivo [VPP] = 100%, Valor Predictivo Negativo [VPN] = 75%). En el análisis cuantitativo tampoco hubo resultados positivos en el grupo control pero, en el grupo de casos, 3 fueron negativos y 2 positivos, disminuyendo la sensibilidad a 40%, pero conservando la especificidad del 100% (VPP = 100%, VPN = 66%). A 2 de los 3 pacientes del grupo de los casos con resultado cuantitativamente negativo, se les había realizado cirugía de revascularización coronaria con arterias mamarias. El tercer caso con imagen cuantitativamente negativa fue claramente positivo desde el punto de vista cualitativo, pero las cuentas medidas en el pulmón fueron mayores, resultando en un menor índice m/p. Dos de estos pacientes, con IHE pero imágenes negativas, eran obesos.

Conclusiones: Las imágenes nucleares adquiridas después de la administración de UBI-Tc^{99m} mostraron tener una alta especificidad para el diagnóstico de IHE después de cirugía de corazón, tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo. La sensibilidad fue baja con ambos métodos, pero más baja con el método cuantitativo. Estos métodos probablemente no sean adecuados para el diagnóstico de IHE en pacientes obesos y en pacientes que han sido sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Un número de cuentas elevado en pulmón, de cualquier etiología, puede resultar en una imagen negativa con un índice m/p bajo.

Diagnosis of Sternal Wound Infection with the Technetium-99m labeled Antimicrobial Peptide Ubiqicidin (UBI- Tc^{99m}).

ABSTRACT

Background: Postoperative Sternal Wound Infection (SWI) is not frequent but is a devastating complication, associated with significant mortality, higher costs and more days of hospitalization. This is why we wanted to know de utility of the technetium-99m labeled antimicrobial peptide ubiqicidin for the differentiation of bacterial infection from a sterile inflammatory process.

Objective: To analyze the utility of the Technetium-99m labeled Antimicrobial Peptide Ubiqicidin (UBI-Tc^{99m}) for the diagnosis of SWI.

Design: It is a descriptive and prospective study with cases and controls.

Setting: Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez, México D.F., México

Patients: Eleven patients were included in this study of whom 6 belonged to the control group and 5 belonged to the case group. The former were those who underwent cardiac surgery (two aortic valve replacement, two mitral valve replacements, one coronary revascularization, and one atrial septal defect closure). The case group were those who underwent cardiac surgery (two aortic valve replacement, two coronary revascularization, and one mitral valve replacement) and were about to undergo mediastinal exploration because of clinical and laboratory suspicion of SWI.

Methods: Nuclear images were taken after the administration of UBI-Tc^{99m} 1.83 days (rank of 1 to 3 days) after heart surgery in the control group, and 12.4 days (rank of 6 to 20 days) just before mediastinal exploration in the case group. These were interpreted qualitatively and quantitatively by a nuclear cardiologist without knowledge of the clinical and laboratory characteristics of both groups. For quantitative analysis, after the administration of UBI-Tc^{99m}, counts were measured in the lung and in the mediastinum to calculate the mediastinum / lung ratio (m/l). This ratio, when elevated more than the median plus one standard error of the control group, defined an image as quantitatively positive.

Results: Qualitatively, images in each of the 6 control patients were negative, while images were negative in two and positive in three of the 5 case patients with SWI. Both case patients with negative results had been undergone to coronary revascularization using mammary arteries. This gives a specificity of 100% and a sensibility of 60% (Positive Predictive Value [PPV] = 100%; Negative Predictive Value [NPV] = 75%). Quantitatively, none of the of the control patients had positive results, but three were negative and two were positive in the case group, giving to this method a lower sensibility of 40%, preserving the high specificity of 100% (PPV 100%, NPV = 66%). Two of the three case patients with negative images had been undergone to coronary revascularization using mammary arteries and the other one had been undergone aortic valve replacement. The last one was clearly positive from the qualitative point of view, but the counts measured in the lung were higher which resulted in a lower m/l ratio. Two of these three patients were obese.

Conclusions: Nuclear images taken after the administration of UBI-Tc^{99m} showed a high specificity for the diagnosis of postoperative SWI, both qualitatively and quantitatively. The sensitivity of both methods was low, but even lower when using the quantitative method. These methods are probably not adequate for the diagnosis of SWI in obese patients and in patients who have been undergone coronary revascularization using mammary arteries. High counts in the lung, because of any etiology, can result in a negative image with a low m/l ratio.

Diagnóstico de Infección de Herida Externa con el Péptido Antimicrobiano Ubiquidina marcado con Tc-99^m (UBI- Tc^{99m})

I. INTRODUCCIÓN

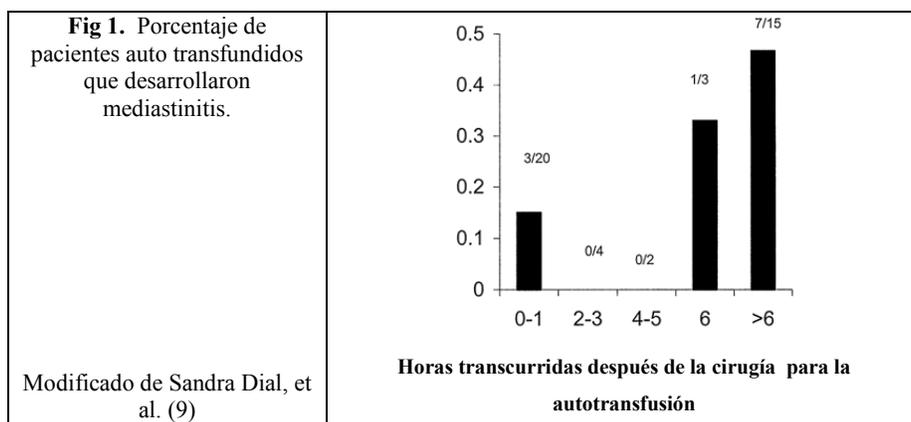
La infección de herida externa después de cirugía de corazón es una complicación poco frecuente (del 0.4% al 7%) pero devastadora, asociada a un costo mucho mayor y a una estancia hospitalaria más prolongada. La mortalidad intra-hospitalaria es alta (hasta del 60%), al igual que la mortalidad a largo plazo (28% a 1.5 años). Los efectos a largo plazo, como dolor intermitente, inestabilidad del esternón y debilidad de los hombros, entre otros, son algo que se debe de tomar en cuenta (1, 2). El diagnóstico definitivo y el tratamiento requieren de la reexploración del mediastino para la inspección directa y el desbridamiento (3).

Es por todo esto que se desea valorar la utilidad de un péptido antimicrobiano (en este caso Ubiquidina marcado con Tc^{99m}) para intentar distinguir una infección bacteriana de un proceso inflamatorio estéril. Además, en un futuro, podría ser útil para monitorizar la eficacia del tratamiento antibiótico (4).

II. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE INFECCIÓN DE HERIDA ESTERNA.

En un análisis multivariado realizado por Milano, et al (2), cuatro fueron los factores predictores de mediastinitis: Clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), obesidad, cirugía previa ($p < 0.05$) y tiempo de circulación extracorpórea (CEC) ($p = 0.05$). Los pacientes con clase funcional I de la NYHA la incidencia de mediastinitis fue de $< 1\%$, comparado con los pacientes con clase funcional IV de la NYHA que tuvieron una incidencia de $> 3\%$. Janet, et al. (8) identificaron otros dos factores de riesgo: el tabaquismo ($p = 0.002$) y el índice de masa corporal ($p = 0.003$). Además, en 5 de 8 pacientes, en quienes los cultivos nasales eran disponibles, se identificaron sepsas en el sitio de infección quirúrgico idénticas a las sepsas cultivadas en la nariz, apoyando una fuente endógena de infección.

Por otro lado, Sanda Dial, et al. (9) encontraron que los pacientes con mediastinitis eran más propensos a tener índice de masa corporal > 30 (RR no ajustado 9.9), a haber recibido antibióticos durante las 2 semanas previas a la cirugía (RR 12), o a haber sido reexplorados dentro de las 24 horas posteriores a la cirugía original (RR 8.3). Después del ajuste para otros factores de riesgo, se observó que la autotransfusión de sangre derramada en el mediastino 6 horas o más, después de la cirugía, se asociaba con el desarrollo de mediastinitis (RR ajustado 11.9 [Figura 1.]). En este mismo estudio los pacientes que desarrollaron mediastinitis tenían 3.4 factores de riesgo conocidos, mientras que los que no desarrollaron mediastinitis tenían en promedio 1.4 factores de riesgo. Santiago, et al. (10) observaron que había una relación directa entre el número de unidades transfundidas y el índice de infecciones, incluyendo mediastinitis.



Los factores de riesgo de infección de herida esternal (IHE) se pueden dividir en 3 categorías (ver tabla): 1) preoperatorios, 2) transoperatorios y 3) postoperatorios (1).

Preoperatorios*	Transoperatorios*	Postoperatorios*
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes Mellitus Insulino Dependiente (7) • Diabetes Mellitus no Insulino Dependiente (5) • Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (8) • Estancia preoperatoria en Cuidados intensivos preoperatorios (4) • Obesidad (4) • Edad > 70 años (3) • Sexo masculino (1) • Tabaquismo (9) • Respuesta inmune alterada (8) 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de ambas arterias mamarias (6) • Uso de una arteria mamaria (3) • Cirugía > 4 hrs de duración (7) • Tiempo de circulación extracorpórea > 2 hrs (6) • Reexploración por sangrado (6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión / hipoperfusión (8) • Uso de dopamina o dobutamina únicamente. (2) • Otros Vasoactivos (desviación del flujo de la piel a otros tejidos) (6) • Ventilador mecánico > 48 hrs. (6) • Reanimación Cardio-Pulmonar (compresiones torácicas) (7) • Transfusiones sanguíneas • Hipoxemia

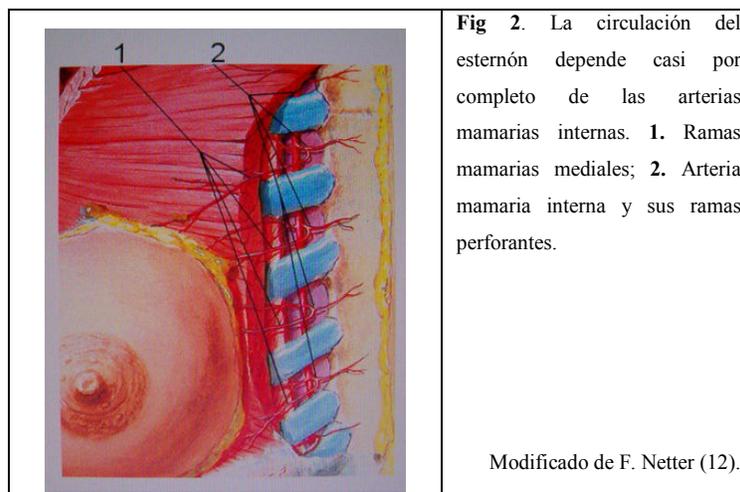
* () = peso de cada uno de los factores de riesgo.

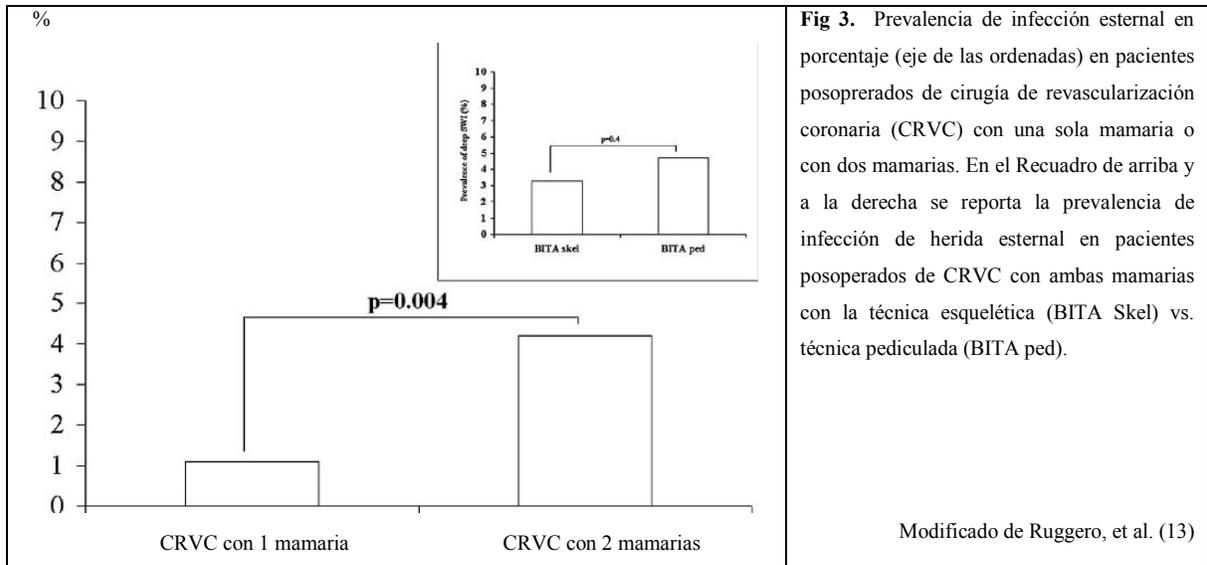
Modificado de Hussey, et al. (1)

En base a estos 19 o 21 factores de riesgo, Hussey et al. (1) desarrollaron una escala de predicción de infección esternal (SWIPS, con 19 factores o SWIPS R con 21 factores [del inglés Sternal Wound Infection Prediction Scale]) en donde cualquier clasificación de infección esternal indicada por cultivo positivo fue incluida. El peso de cada uno de los factores de riesgo (en escala del 1 al 9) fue asignado por expertos y examinado y ajustado en base a resultados estadísticos (por ejemplo, al tabaquismo se le asignó un valor de 9 por estar significativamente relacionado con infección esternal) y, las definiciones de tiempo prolongado de cirugía, tiempo prolongado de circulación extracorpórea y obesidad fueron tomadas de la literatura y revisadas por expertos. La puntuación SWIPS R predice en forma correcta la infección o no infección esternal en un 72.8%, en donde SWIPS R >27 se asocia con mayor riesgo de infección.

III. USO DE ARTERIAS MAMARIAS COMO FACTOR DE RIESGO

En la cirugía de revascularización coronaria (CRVC) hay 3 diferentes formas de abordar a la arteria mamaria interna izquierda (6, 11): 1) La *técnica esqueletonizada*, en donde se moviliza únicamente la arteria dejando ambas venas en la pared torácica con la desventaja de que consume mucho tiempo y se debe de tener especial precaución para sostener la arteria mamaria completamente desnuda; 2) la *técnica semiesqueletonizada*, en donde la arteria mamaria interna es acompañada de venas y de un tejido delgado que permite sostener fácilmente a dicha arteria y la disección perimamaria es menor, reduciendo la posibilidad de sangrado. Por último, 3) la *técnica pediculada*, en donde el pedículo incluye la fascia y el músculo. Esto es importante tomarlo en cuenta ya que el aporte sanguíneo del esternón depende casi por completo de las arterias mamarias internas (Fig 2) (6, 12). Cuando se utilizan ambas arterias mamarias internas el riesgo de infección de herida esternal aumenta significativamente (Fig 3, $p=0.004$), especialmente en diabéticos en quienes se utilizó la técnica pediculada ($p=0.001$, diabéticos vs. no diabéticos); sin embargo el uso de la técnica esqueletonizada disminuye este riesgo (13).





Lorberboym, et al. (6) demostraron, con el uso de Tc^{99m} -metileno difosfato (Tc^{99m} -MDP), que el flujo sanguíneo del hemiesternón izquierdo disminuía significativamente cuando se utilizaba la arteria mamaria interna izquierda (AMII) con la técnica pediculada y, no cuando se utilizaba la técnica eskeletonizada o semieskeletonizada (Fig. 4). Parece ser que la isquemia es secundaria al daño de arterias pequeñas adyacentes durante la movilización de un pedículo ancho y no secundaria a la congestión pasiva venosa, ya que en la técnica semieskeletonizada se abordan las dos venas mamas junto con la AMII y la vascularidad no se ve tan afectada.

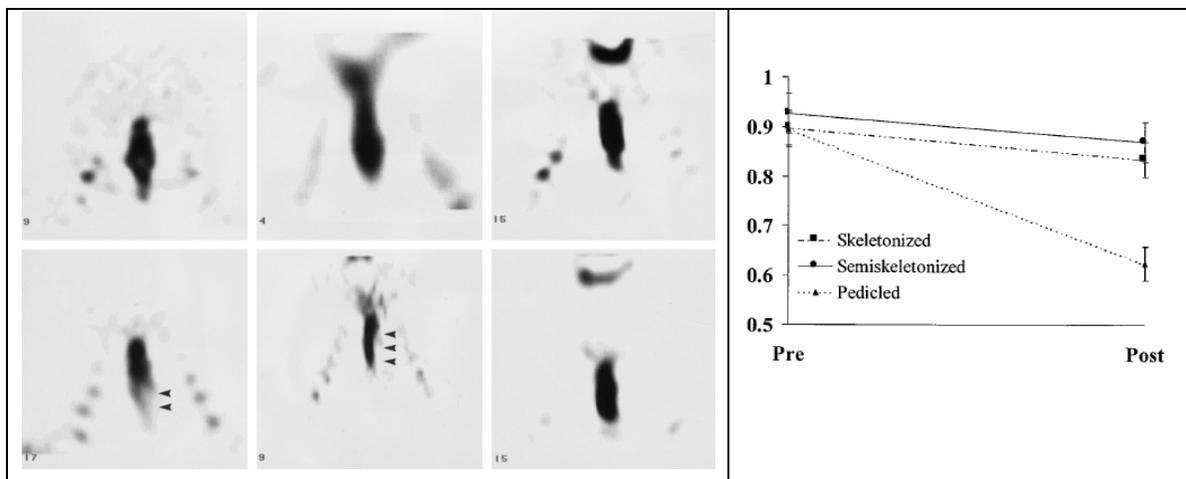


Fig. 4. A la izquierda, secciones coronales con el uso de Tc^{99m} -MDP en pacientes a los que se le realizó CRVC con técnica pediculada (columna de la izquierda y de medio) y con la técnica semieskeletonizada (columna derecha), antes de la cirugía (línea superior) y después (línea inferior). La vascularidad disminuida (solo con la técnica pediculada) se señala con las flechas. A la derecha, se muestra el rango de vascularidad (hemiesternón izquierdo/hemiesternón derecho) antes y después de la CRVC con puentes da AMII con diferentes técnicas. Modificado de Lorberboym, et al. (6)

IV. CLASIFICACIÓN DE INFECCIÓN DE HERIDA ESTERNAL (IHE)

Hay varias clasificaciones de infección de herida esternal. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention) definen a la infección de herida quirúrgica como (14): (Figura 5)

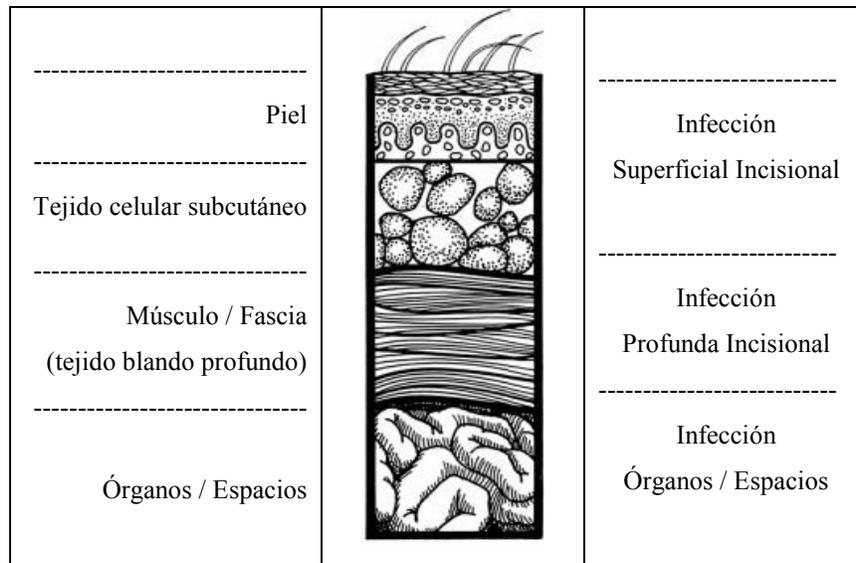


Fig 5. Modificado de Horan, TC, et al. (14).

1) *Superficial*: Ocurre en los primeros 30 días después de la cirugía e involucra solo piel y tejido celular subcutáneo de la incisión, e incluye una de las siguientes: a) drenaje purulento con o sin confirmación por laboratorio, b) organismos aislados de un cultivo de líquido o tejido de la incisión superficial, o c) dolor, rubor, edema, calor o apertura deliberada de la incisión con cultivo positivo.

2) *Profunda*: Ocurre en los primeros 30 días después de la cirugía e involucra tejidos blandos profundos o espacios por debajo del tejido subcutáneo e incluye uno de los siguientes: a) drenaje purulento, b) dehiscencia espontánea o deliberada por el cirujano con signos o síntomas tales como fiebre (>38°), dolor localizado, a menos de que el cultivo sea negativo, o c) absceso u otra evidencia de infección en el examen directo durante la reoperación, por estudio histopatológico o por examen radiológico.

3) *Infección de órganos y espacios*: Ocurre en los primeros 30 días después de la cirugía e involucra cualquier parte de la anatomía, que no sea la incisión y, que fue abierta y manipulada durante la

operación. Incluye al menos uno de los siguientes: a) salida de material purulento a través de un drenaje, b) organismos aislados del cultivo de líquido o tejido dentro del órgano o espacio, o c) abscesos u otra evidencia de infección encontrada en la exploración directa por el cirujano o por exploración histopatológica o radiológica.

En este documento, al mencionar Infección de Herida Externa (IHE), se hará referencia específicamente a *Mediastinitis* (infección del mediastino) y/o *Osteomielitis del esternón* (infección del esternón). Esto a su vez querrá decir *infección de espacios y órganos*. Característicamente el paciente con mediastinitis está severamente enfermo, con fiebre alta, leucocitosis y taquicardia y, con edema, eritema y dolor en la herida (1).

V. ASPECTOS CLÍNICOS

En la historia se debe de documentar el uso o no de arterias mamarias internas y los factores de riesgo como obesidad, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La exploración física debe incluir una evaluación cuidadosa de la herida y de lo que drena, de la presencia o no de exposición del alambre, de la estabilidad del esternón, así como la evaluación de una potencial comunicación con el espacio pleural. Usualmente la cuenta leucocitaria se encuentra elevada con predominio de polimorfonucleares. La función renal debe ser monitoreada ya que su deterioro anuncia falla orgánica multisistémica incipiente (5).

Las radiografías de tórax son útiles en la evaluación de empiema y de derrames pleurales, pero provee poca información del estado del esternón y del grado de osteítis. La gammagrafía ósea no ha sido de utilidad en este contexto. La resonancia magnética puede ser útil en la evaluación de colecciones de líquido subesternal. Por otro lado, la aspiración de colecciones de líquidos con aguja, puede proveer información bacteriológica de infección profunda en una herida superficial que esta curando, con un esternón dehisciente subyacente (15).

En los pacientes operados de corazón hay que excluir otras causas de sepsis. En el análisis de Jones, et al. (5), la falla orgánica múltiple y la sepsis abdominal por infarto mesentérico y, el empiema de la vesícula biliar, fueron vistos en varios pacientes.

La edad, el tipo de cirugía cardíaca, enfermedad subyacente, la severidad de la infección al momento de la admisión a la terapia intensiva, la dependencia de la ventilación mecánica al tercer día y la bacteriemia persistente también al tercer día, son factores que se asocian a mayor mortalidad dentro de la terapia intensiva (16).

VI. MICROBIOLOGÍA

Los microorganismos mas comunes son *Staphylococcus coagulasa negativo* (23 a 64%), *Staphylococcus aureus* (12 a 32%) y bacterias gram negativas (6 a 30%). Otros microorganismos se presentan en el 10 a 12%, mientras que no hay crecimiento microbiano en el 5 a 6% de los casos. Se considera que la principal causa de infección es la contaminación del campo intra-operatorio (17, 18). La infección por *Staphylococcus coagulasa negativo* es difícil de reconocer porque al inicio los síntomas son muy discretos y se presentan cuando el paciente ya está dado de alta (por lo general a los 30 días de la cirugía). Este microorganismo se asocia a una estancia intra-hospitalaria prolongada antes de la cirugía de corazón y la resistencia a antibióticos es alta (19).

VII. ANTECEDENTES DEL USO DE UBI-29-41 MARCADO CON Tc-99^m

Los péptidos antimicrobianos (*defensinas, ubiquidina, IgG*) tienen una gran distribución a lo largo del reino animal y vegetal y son producidos por fagocitos, células endoteliales y epiteliales y por otras células. Es posible que jueguen un papel en el inicio de la respuesta del huésped en contra de infecciones en donde los dominios catiónicos del péptido interactúan con la superficie negativamente cargada de los microorganismos. La inserción del péptido en el citoplasma puede alterar la permeabilidad de la membrana provocando salida de los constituyentes celulares como el potasio, resultando en la muerte de la célula. Es por esto que al marcar estos péptidos con Tc^{99m} podemos visualizar un tejido infectado y no un tejido inflamado (20).

- Un sitio específico y estable para el Tc^{99m}.

La Ubiquidina (UBI) es un fragmento de péptido antimicrobiano catiónico presente en varias especies incluyendo el humano. Esta molécula forma un complejo estable con el Tecnecio reducido. En el estudio que se demostró esto, el péptido UBI-29-41 fue marcado con Tc^{99m} por un *método directo* bajo condiciones alcalinas que tiene la ventaja de ser fácil de realizar y no es necesaria una purificación después del marcado. El método *indirecto* tiene la ventaja de que incluye una química bien definida, sin embargo el proceso puede ser complicado (4).

- Valoración *in vivo* e *in vitro* de la especificidad del UBI-Tc^{99m} hacia las bacterias:

G. Ferro-Flores, et al. (21) valoraron la especificidad del UBI-Tc^{99m} al compararlo con ⁶⁷Galio-Citrato. Mientras que el ⁶⁷Galio-citrato no distingue entre infección e inflamación, el radiopéptido UBI-Tc^{99m} tiene una alta especificidad por la infección (bacterias y hongos). Esto quedó demostrado *in vitro*, cuando el UBI-Tc^{99m} se unió a las bacterias pero no a células tumorales, e *in vivo*, cuando la captación del radiopéptido en una zona de infección era 2.08 veces mayor que la captación en zona de inflamación.

- Biocinética del UBI-Tc^{99m} en humanos:

El radiofármaco ideal para imagen de infección debe de tener los siguientes criterios: 1) captura alta y específica en el sitio de infección, 2) detección rápida de la infección, 3) depuración rápida de la actividad de fondo, 4) mínima acumulación en tejidos que no son de interés, 5) baja toxicidad, 6)

nula respuesta inmune y, en particular, 7) una habilidad para diferenciar entre infección de inflamación estéril (20, 22).

En 6 niños con sospecha de infección ósea (23), se demostró que UBI-Tc^{99m} tiene propiedades biocinéticas adecuadas; 1) la depuración de la actividad de fondo fue rápida con acumulación mínima en tejidos que no eran de interés y con poca absorción de radiación efectiva, 2) no se observaron reacciones adversas y, 3) los sitios de infección fueron bien detectados. El poco tiempo de captura de este radiopéptido (pocos niveles de radioactividad a las 4 hrs y prácticamente nula actividad a las 24 hrs) puede ser debido a que el UBI-Tc^{99m} interactúa con los lípidos de las membranas de las bacterias. Una vez que entra el radiofármaco a la bacteria, se une a un sitio específico en el citoplasma causándole una muerte y remoción rápidas (21, 23). Aparentemente las infecciones crónicas muestran una captura ligera del radiopéptido, mientras que las infecciones agudas muestran una captura mayor.

Ante estos resultados se sugiere que las imágenes se adquieran a la primera o segunda horas tras la administración de este radiofármaco (23).

VIII. OBJETIVO GENERAL

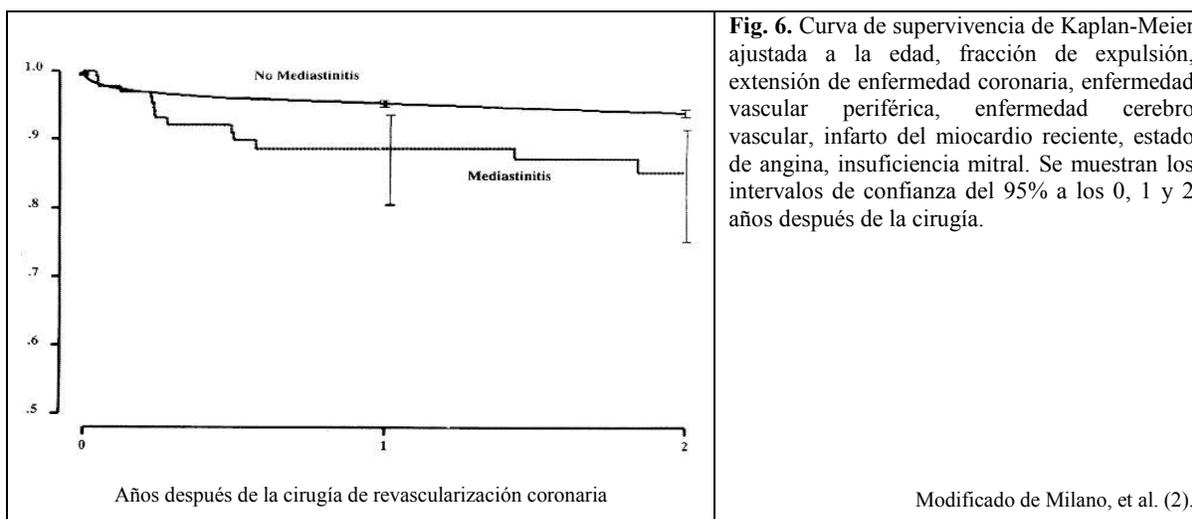
1. Identificar cualitativa y cuantitativamente, por medio del radiopéptido UBI-Tc^{99m}, la presencia o ausencia de infección de herida esternal, así como su localización.

IX. OBJETIVO ESPECÍFICO

1. Diferenciar, por medio del radiopéptido UBI-Tc^{99m}, si el proceso inflamatorio es, o no lo es, secundario a infección.
2. Valorar si el radiopéptido UBI-Tc^{99m} tiene o no un valor adicional al conjunto de factores de riesgo, manifestaciones clínicas y cultivos para el diagnóstico certero de infección de herida esternal.

X. JUSTIFICACIÓN

La infección de herida esternal es una infección nosocomial y una complicación de cirugía cardiaca que aumenta el costo 2.8 veces mas, comparado con un curso postoperatorio normal. La incidencia y mortalidad son variables pero puede disminuir significativamente si se reconoce y trata tempranamente el problema (1). En la figura 6 se muestra la curva de supervivencia a 2 años en pacientes con y sin mediastinitis (2).



Si bien las infecciones superficiales son fáciles de reconocer y de tratar, las infecciones esternales profundas son un desafío diagnóstico. El tratamiento comprende el uso intensivo de antibióticos y, desde una serie de desbridamientos, drenajes, hasta reconstrucciones con colgajos musculares o de epiplón. Esto implica que el paciente permanezca hospitalizado por un largo periodo de tiempo y que pueda tener efectos a largo plazo como dolor intermitente, inestabilidad del esternón y debilidad de los hombros, entre otros (1, 2).

En general el diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos con ayuda de radiografías, cultivos y tomografía computada tomando en cuenta factores e índices de riesgo (SWIPS-R) para infección de herida esternal (1, 2, 4, 6, 8, 9). También se ha utilizado la punción subesternal, que ha demostrado su utilidad al permitir el diagnóstico mas temprano ($p=0.04$) lo que se traduce en ventilación mecánica mas corta y menor estancia en la terapia intensiva ($p=0.02$) (15). La punción guiada por endosonografía es útil para el diagnóstico de lesiones mediastinales posteriores, identificando el

agente etiológico (24). La procalcitonina es un marcador confiable de infección después de cirugía de corazón, excepto en aquellos pacientes que recibieron tratamiento antibiótico previo. Falla circulatoria postoperatoria con procalcitonina sérica > 10 ng/mL es altamente indicativa de choque séptico (25).

Sin embargo, no se conocen métodos de medicina nuclear que sean auxiliares en el diagnóstico de esta enfermedad. Aunque en otras áreas de la medicina se han utilizado algunos radiofármacos para el diagnóstico de infección, estos se acumulan tanto en tejido inflamado no infeccioso como en tejido infectado. Entre estos radiofármacos podríamos mencionar Galio-67-citrato (^{67}Ga), Indio 111 (^{111}I), Inmunoglobulina humana policlonada marcada con $\text{Tc}^{99\text{m}}$, leucocitos autólogos marcados con ^{111}I o $\text{Tc}^{99\text{m}}$, anticuerpos monoclonales antigranulocíticos marcados con $\text{Tc}^{99\text{m}}$ y péptidos e interleucinas marcadas con $\text{Tc}^{99\text{m}}$. Es en este contexto en donde los péptidos antimicrobianos como la Ubiquidina son candidatos prometedores para discriminar un proceso inflamatorio estéril de una infección bacteriana o micótica y pueden ser útiles para monitorizar la eficacia del tratamiento antibiótico (20, 22, 23).

XI. HIPÓTESIS NULA

1. El radiopéptido UBI-Tc^{99m} no es útil para diferenciar si la inflamación mediastinal o esternal es o no es de origen infeccioso.
2. Tampoco tiene un valor adicional para el diagnóstico certero de mediastinitis.
3. No es útil para la localización de la infección ni para diferenciar una infección superficial y profunda de una mediastinitis y/o osteomielitis.

XII. HIPÓTESIS ALTERNA

1. El radiopéptido UBI-Tc^{99m} es útil para identificar la infección de herida esternal (mediastinitis y/o osteomielitis) y para diferenciarla de inflamación de origen no infeccioso, dándole un valor adicional a la información clínica, de laboratorio y de gabinete.
2. La inflamación de después de la cirugía sin infección no debe de ser identificada por este método.
3. Posiblemente oriente a la localización de la infección en mediastino y/o esternón.
4. Puede ser útil en la diferenciación de una infección superficial y profunda de una que afecte a mediastino y/o esternón, cuyos tratamientos son muy diferentes.

XIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

Se analizaron 11 sujetos después de cirugía cardiaca en el *Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez* desde Julio de 2004 hasta Agosto de 2005. De los 11 sujetos, 6 pertenecían al grupo control y 5 al grupo de casos. Los pacientes del primer grupo son aquellos pacientes a los que se les realizó cirugía de corazón y que no tuvieron evidencia clínica ni de laboratorio de IHE. En estos pacientes se adquirieron las imágenes de medicina nuclear después de la administración del radiopéptido UBI-Tc^{99m} tomando como regiones de interés el pulmón y mediastino para el análisis cuantitativo. Estas imágenes se adquirieron a los 1.83 días (rango de 1 a 3 días) de la cirugía de corazón y se les dio seguimiento por 208.33 días (rango de 22 a 455 días). Durante este tiempo nunca se demostraron datos clínicos ni de laboratorio sugerentes de IHE.

Los 5 casos fueron aquellos pacientes en quienes la cirugía de exploración mediastinal, después de cirugía de corazón, fue indicada por sospecha clínica y de laboratorio de IHE. A estos pacientes se les administró el mismo radiopéptido (UBI-Tc^{99m}) y se les adquirieron las mismas imágenes de medicina nuclear a los 12.4 días (rango de 6 a 20 días) después de la cirugía inicial de corazón, inmediatamente antes de la exploración mediastinal. Los resultados de las imágenes no influyeron en la decisión de la cirugía, de hecho los cirujanos no conocieron los resultados de las mismas. Los puntos de interés fueron los mismos (mediastino y pulmón).

Instrumentos de estudio

Tres son los instrumentos necesarios para este estudio:

1. El péptido UBI-29-41, cuya forma de marcado con Tc^{99m} será descrita posteriormente.
2. La gammacámara 1 del *Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez*, marca General Electric modelo MPR/MPS de un detector, con colimador de baja energía, alta resolución.
3. La computadora utilizada fue una DELL precision 330 Pentium 4. Las imágenes fueron adquiridas en una matriz de 128 x 128, hasta 500, 000 cuentas con zoom de 1 con una plataforma de procesamiento eNTEGRA versión 2.5302 de General Electric.

XIV. PROCEDIMIENTOS

Marcado del péptido y control de calidad

1. Los estudios fueron solicitados por los médicos tratantes en los servicios clínicos y/o de terapia intensiva del *Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez*. El estudio de imagen fue revisado previamente a la revisión mediastinal y el resultado no fue tomado en cuenta para la conducta médica y/o quirúrgica.

2. Una vez recibidas las solicitudes en el servicio de Cardiología Nuclear, se procedió a realizar el marcado del péptido UBI-29-41 siguiendo las siguientes instrucciones:
 - a. *Marcado del péptido UBI 29-41 (tiempo aproximado 47 min). El kit cuenta con dos viales*
 - i. *Vial 1: 25 mcg del péptido UBI 29-41*
 - ii. *Vial 2: 4 mcL de NaOH 0.1 M*
 - b. *En el segundo vial se adiciona como máximo 20 mCi de Tc^{99m} en un volumen no mayor de 1 mL y agitar por 10 segundos (tiempo aproximado 1 minuto). Es importante no adicionar más volumen para poder llevar a cabo el marcado en condiciones alcalinas. No se debe agregar lentamente el Tc^{99m} , ya que al agregarlo así el marcado se reduce a un 50%.*
 - c. *Succionar con una jeringa de 3 mL **toda** la solución del vial 2 y adicionarlo al vial 1 (tiempo aproximado 30 segundos).*
 - d. *Agitar por 10 segundos y dejar reposar el vial durante 15 minutos aproximadamente.*
Nota: *El pH de esta solución es de 9.0 a 10.0*
 - e. *Después de los 15 minutos, agregar 3 mL de solución salina isotónica estéril al vial 1 con la finalidad de ajustar el pH (tiempo aproximado 30 segundos)*
 - f. *Para el control de calidad: Tomar una muestra del radiopéptido (0.1mL) con una jeringa de 1 mL y colocar una gota sobre el papel indicador de pH. El pH deberá ser de 7.5 a 8.0 (tiempo aproximado 1 min)*
 - g. *Para realizar la cromatografía en placa fina o papel, se toma 0.1 mL del radiopéptido y se coloca una gota sobre el origen de la fase sólida (tiempo aproximado 20 min).*
 - i. *Fase móvil: NaCl 0.9%*

ii. Fase sólida: Papel o placa fina.

Factor de referencia péptido UBI 29-41 = 0.0

Factor de referencia Perteneclato (Tc^{99m}) = 1.0

h. Se hace una lectura de la cromatografía en un contador de poso para determinar el porcentaje de marcado del radiopéptido (tiempo aproximado 5 minutos).

% de marcado = $[(Act. Tc^{99m} + Act. UBI-Tc^{99m}) / Act. UBI-Tc^{99m}] \times 100$

i. Una vez comprobada la calidad del radiopéptido, se toma **todo** el contenido del vial 1 con una jeringa de 5 mL para ser administrado al paciente.

3. El radiopéptido se administró por vía intravenosa directa a cada paciente en la unidad de terapia intensiva o en el servicio de hospitalización.
4. 90 minutos después de la administración del radiopéptido, se solicitó que los pacientes fueran trasladados al servicio de Cardiología Nuclear para la adquisición de imágenes.

Adquisición de imágenes

- a. Los pacientes fueron colocados en la gammacámara en posición supino y decúbito lateral.
 - b. Se les colocó el colimador a nivel del tórax en proyección anterior para adquirir una imagen planar anteroposterior estática por el número de cuentas (400 a 500 Kctas).
 - c. Se les adquirió también una imagen planar estática lateral.
5. Una vez concluida la toma de imágenes, los pacientes se trasladaron a su servicio (terapia intensiva o área de hospitalización) o al quirófano.
 6. El procesamiento e interpretación de imágenes fue realizado en la computadora con una matriz de 128 x 128 hasta 500 Kctas con zoom de 1.

7. Las imágenes fueron interpretadas por uno de los cardiólogos nucleares adscritos al servicio de Cardiología Nuclear del *Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez*, sin conocimiento de los datos clínicos, ni paraclínicos de los pacientes; de hecho, se interpretaron las imágenes sin saber quienes eran los casos ni quienes eran los controles.
8. En el análisis cualitativo solo se mencionó si la captación del radiopéptido (UBI Tc^{99m}) en mediastino es positiva o negativa.
9. Para el análisis cuantitativo, las regiones de interés seleccionadas manualmente fueron mediastino y pulmón. En cada paciente se colocaron varias muestras tanto en mediastino como en pulmón y, con los resultados se obtuvo el promedio y la desviación estándar del número de cuentas. Las muestras para determinar el número de cuentas en el mediastino fueron colocadas en la parte alta del mismo, en base a lo descrito previamente con el uso de metaiodobenzilguanidina (26, 27). La muestra para determinar el número de cuentas en pulmón fue colocada en el pulmón izquierdo en un área de 8 x 8 píxeles de acuerdo a lo descrito previamente con el uso de Talio-201 (28, 29). Con esto se logró establecer el índice mediastino / pulmón (m/p).

XV. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio descriptivo y prospectivo de casos y controles. Debido al tamaño de la muestra, esta no tiene una distribución gaussiana, por lo que los resultados se expresan en medianas y rangos, así como en promedios para las variables no paramétricas. Para calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la prueba, se consideró el resultado de las imágenes obtenidas por medicina nuclear en forma cualitativa y se comparó con los criterios diagnósticos de infección de herida esternal. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba t de student. Así mismo, se consideraron los valores obtenidos del análisis cuantitativo de las regiones de interés y el índice m/p y, se compararon también con los criterios diagnósticos de infección de herida esternal. Se estableció el punto de corte, tomando en cuenta la mediana del grupo control y se le sumó un error estándar. El análisis estadístico de las variables no paramétricas se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney, con la ayuda del Software SPSS versión 10.0.1.

XVI. RESULTADOS

El número total de pacientes fue 11, de los cuales 6 pertenecieron al grupo de controles y 5 al grupo de casos. En la tabla 1 se muestran las diferencias preoperatorias, transoperatorias y postoperatorias entre los casos y los controles. En lo referente a los casos, la cirugía de reexploración por sospecha de infección de herida esternal (IHE) se basó en los criterios clínicos mencionados en la tabla 2. También, en esta tabla, se mencionan los hallazgos encontrados en dicha cirugía y los diagnósticos finales. En la tabla 3 se mencionan los hallazgos de microbiología y patología utilizados para el diagnóstico de IHE.

Preoperatorio			Transoperatorio			Postoperatorio		
	Casos	Controles		Casos	Controles		Casos	Controles
Edad	46.4 (34-64)	50.6 (42-62)	Uso de mamarias	2 (40%)	1 (16.66%)	Hipotensión / Hióperfüción	0	0
Sexo Masc	3 (60%)	2 (33.33%)	Radial	1 (20%)	0	Dopa/Dobuta	5 (100%)	5 (100%)
Dx CI	2 (40%)	1 (16.66%)	Hemoductos Venosos	0	1 (16.66%)	Otros Inotróp/vasoactivos	1 (20%)	1 (16.66%)
Dx Valvulares	3 (60%)	4 (66.66%)	Cambio valvular	3 (20%)	4 (66.66%)	AMV > 48 hrs	0	0
Dx CIA	0	1 (16.66%)	Otra Qx	0	1 (16.66%)	RCP (compresiones)	0	0
Días Hosp. antes de Qx	8 (3-13)	7.33 (2-15)	Tiempo de bomba > 2 hrs	1 (20%)	0	Unidades de sangre	2.3 (1-4)	2 (0-4)***
Días UCI antes Qx	0.4 (0-2)	1 (0-5)	Tiempo de bomba (min)	96.4 (50-157)	71.73 (51-106)	Hipoxemia	0	1 (16.66%)
Clase > o = III NYHA	1 (20%)	3 (50%)	Tiempo de PAo (min)	49.2 (36-62)	46.33 (0-69)	Alteración inmune	0	0
FEVI	0.56 (0.55-0.64)	0.55 (0.34-0.7)	Tiempo de Qx > 4 hrs	4 (80%)	4 (66.66%)	Fiebre	5 (100%)	1 (16.66%)
Choque cardiogénico	0	0	Hipotensión / hipoperfüción	1 (20%)	0	Taquicardia	1 (20%)	0
BIAC	0	1 (16.66%)	Hipoxemia	0	0	Eritema/edema/dolor	4 (80%)	0
Días de AMV	0	0	Transfusiones	2.7 (0-6)	2.5 (0-6)	Malestar general	2 (40%)	0
Cultivo + para Staph*	0	2 (33.33%)	Autotrans > 6 hrs	1 (20%)	1 (16.66%)	PCR aumentada**	1 (20%)	0
SWIPS	2.8 (0-9)	2.8 (0-7)	Reexploración por sangrado	1 (20%)	1 (16.66%)	Secreción purulenta	5 (100%)	0
SWIPS R	8.2 (0-18)	5.5 (0-14)	SWIPS	10.2 (3-15)	7 (0-15)	Hemocultivos + para Staph a.	1 (20%)	0
			SWIPS R	7.8 (3-13)	6.5 (0-13)	SWIPS	2 (2)	1.66 (0-2)
						SWIPS R	3.2 (2-8)	2.66 (0-8)

* = Información solo disponible en un caso y en 3 controles
 ** = información obtenida solo en dos casos y 3 controles
 *** = Información no disponible en un Paciente

Tabla 1: Diferencias preoperatorias, transoperatorias y postoperatorias entre casos y controles. Nota: los valores de SWIPS y SWIPS R están asignados según los diferentes factores de riesgo de acuerdo a Hussey, et al. (4), como se mencionó previamente en el capítulo de factores de riesgo. Dx= diagnóstico; Qx= cirugía; UCI= unidad de cuidados intensivos; FEVI= fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; BIAC= balón intra-aórtico de contrapulsación; AMV= apoyo mecánico ventilatorio; PAo= Pensamiento aórtico

Motivo de reexploración		Hallazgos en la cirugía		Diagnósticos finales	
Secreción Herida quirúrgica	5 (100%)	Absceso en tejidos blandos	3 (60%)	Infección Superficial	5 (100%)
Fiebre	5 (100%)	Coágulos en mediastino	1 (20%)	Infección profunda	3 (60%)
Taquicardia	1 (20%)	Fibrina en mediastino	1 (20%)	Mediastinitis	5 (100%)
Leucocitosis	3 (60%)	Natas F.P. en mediastino	3 (60%)	Osteomielitis	3 (60%)
Leucopenia	0	Natas F.P. en Tejido SC	1 (20%)	Periostitis	1 (20%)
Cultivos positivos	4 (80%)	Afectación ósea	3 (60%)		
		Necrosis SC	1 (20%)		
		Trayecto fistuloso F.P.	1 (20%)		

Tabla 2. Motivos de reexploración y hallazgos en la cirugía por sospecha de infección de herida externa en los 5 pacientes que fueron englobados en el grupo de los casos. Los diagnósticos finales se obtuvieron en base a hallazgos clínicos, quirúrgicos, microbiológicos y de patología de acuerdo a lo dictado por la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (7). En el grupo de controles nunca se documentó infección de órganos / espacios (mediastinitis y/o osteomielitis) a lo largo de un seguimiento de 208.33 días (rango de 22 a 455 días). F.P.= fibrino-purulentas.

Microorganismos cultivados	Casos				
	1	2	3	4	5
1	E. faecalis	E. aerógenes	E. coli	Staph epi	P. aeur
2	E. aerógenes	E. aerógenes	E. cloacae	Staph epi	P. aeur
3	E. aerógenes	E. aerógenes	Kluib asc	Staph epi	
4			E. cloacae	Staph epi	
5			E. faecalis	Staph epi	
6			Negativo	Staph epi	
7			Negativo	E. cloacae	
Localización					
1	Tejido en catéter	Secreción herida	Mediastino	Tejido subepicárdico	Drenaje
2	Coágulo mediastino	Cable marcapaso	Mediastino	Apéndice xifoides	Esternón
3	Esternón	Absceso ??	??	Tejido epicárdico	
4			Fístula	Drenaje retro	
5			Esternón	Tejidos blandos	
6			Catéter	Mediastino	
7			Hemocultivo	Mediastino	
Patología					
Osteomielitis		Si		Si	
Natas F.P. mediastino		Si			
Natas F.P. pericardio		Si			
Periostitis			Si		
Tejidos blandos			Si		

Tabla 3. Microorganismos cultivados y su localización, así como los hallazgos en el laboratorio de patología. ??= No se obtuvo la información acerca del sitio exacto del cultivo.

Análisis cualitativo.

Las imágenes analizadas cualitativamente fueron negativas en los 6 controles, en quienes nunca se demostró IHE en un seguimiento promedio de 208.33 días (rango de 22 a 455 días). En cambio, de los 5 casos, 3 tuvieron imagen positiva y dos tuvieron imagen negativa. Es de acuerdo a estos resultados que se logró una sensibilidad del 60%, con una especificidad del 100%, con un valor predictivo negativo (VPN) del 75% y un valor predictivo positivo (VPP) del 100% (tabla 4).

Sensibilidad = 60% Especificidad = 100% VPP = 100% VPN = 75%		IHE +	IHE -
	Imagen +	3	0
	Imagen -	2	6

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad de la prueba **de acuerdo al análisis cualitativo.** IHE = Infección de herida esternal (mediastinitis y/o osteomielitis del esternón)

En la tabla 5 se describen las características principales consideradas como factores de riesgo importantes para el desarrollo de mediastinitis, dividiendo a los casos y controles en 4 grupos: 1) Imagen negativa con IHE negativa, 2) Imagen negativa con IHE positiva, 3) Imagen positiva con IHE positiva, 4) Imagen positiva con IHE negativa.

No existió diferencia significativa entre los cuatro grupos ($p = NS$); sin embargo, a los dos pacientes con IHE e imagen negativa, se les había realizado cirugía de revascularización coronaria: en uno de ellos se utilizó una mamaria y en el otro se utilizaron las dos mamas, en ambos casos se utilizó la técnica pediculada. Ninguno de estos pacientes era mayor de 70 años, diabético, tenía enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ni tenía insuficiencia renal.

	Imagen – IHE –	Imagen – IHE+	Imagen + IHE+	Imagen + IHE –	P*
N	6	2	3	0	
Edad	50.6±7.1	35±1.4	49		0.92
Clase funcional NYHA	2.16±0.9	0	1		
DM	1	0	0		0.36
EPOC	0	0	0		1
Obesidad (IMC >30 Kg/m ²)	0	1/1 ^b	1		0.60
Cirugía previa	2	0	1		0.83
Tabaquismo	2	2	1		0.68
Insuficiencia renal	0	0	0		1
Cultivo nasal positivo	2 ^a	^c	0		0.18
Tiempo de CEC > 2 hrs	0	0	1		0.42
Uso de arterias mamarias	1	2	0		0.25
Reexploración en las 1ras 24 hrs	1	0	1		0.60
Autotransfusión después de 6 hrs	1	0	1		0.60
SWIPS R (pre+trans+postoperatorio)	14.83±10.02	27±0.82	14		0.32

Tabla 5. Características de los pacientes consideradas como factores de riesgo principales para IHE, de acuerdo a 4 diferentes grupos. El análisis de las imágenes es desde el punto de vista CUALITATIVO. IHE = Infección de herida esternal (mediastinitis y/o osteomielitis del esternón); NYHA = New York Heart Association; IMC = Índice de masa corporal; SWIPS R = Sternal Wound Infection Prediction Scale (escala de predicción de infección de herida esternal); CEC = circulación extra corpórea. ^a= solo se obtuvo esta información en 4 pacientes de este grupo y, de estos solo 2 fueron positivos; ^b= Información obtenida solo en uno de los 2 pacientes del grupo; ^c= no se obtuvo esta información en los pacientes de este grupo; * = Imagen - vs. Imagen +

Análisis cuantitativo.

En la tabla 7 se muestran los resultados del análisis cuantitativo de las imágenes. En pulmón, el número de cuentas está aumentado solo en un caso; sin embargo, esto solo pasa la mediana de los controles y no la mediana más un error estándar (columna 1). En mediastino la captación del radiotrazador es considerada como positiva solo en dos casos, en donde el número de cuentas rebasaba la mediana más un error estándar de los controles. En los otros dos casos el valor obtenido solo rebasa la mediana (columna 3).

Al calcular el índice mediastino / pulmón (m/p), dos casos fueron considerados como positivos al rebasar la mediana más un error estándar de los controles (columna 5). Estos dos casos fueron positivos también en el análisis cualitativo. Con este índice no se observaron falsos positivos pero sí falsos negativos, dándole una sensibilidad al método del 40% con una especificidad del 100% (tabla 6).

Sensibilidad = 40% Especificidad = 100% VPP = 100% VPN = 66%		IHE +	IHE -
	Imagen +	2	0
	Imagen -	3	6

Tabla 6. Sensibilidad y especificidad de la prueba de acuerdo al análisis Cuantitativo del índice mediastino / pulmón (m/p). IHE = Infección de herida esternal (mediastinitis y/o osteomielitis del esternón)

En la tabla 8 se describen los factores de riesgo considerados como importantes para el desarrollo de mediastinitis, dividiendo a los casos y controles en 4 grupos: 1) Imagen negativa con IHE negativa, 2) Imagen negativa con IHE positiva, 3) Imagen positiva con IHE positiva, 4) Imagen positiva con IHE negativa.

				1	2	3	4	5	
	N	nombre	registro	sexo	pulmón	pulmón ds	mediastino	mediastino ds	índice m/p
				m=0,h=1					
Controles	1	ncsr	173142	0	45	9	48	8.4	1.066666667
	2	bta	52422	0	46	7.4	31	2.4	0.673913043
	3	rmre	225438	0	48	9	52	8.6	1.083333333
	4	ram	283656	1	46	8.8	41	6.9	0.891304348
	5	rsr	283557	1	40	7.8	42	7	1.05
	6	jrs	274621	0	30	6.6	26	6.6	0.866666667
Promedio					42.5	8.1	40	6.65	0.938647343
Mediana					45.5	8.3	41.5	6.95	0.970652174
Error std					17.3505	3.3068	16.3299	2.7148	0.3831
+ 1 error std					62.8505	11.6068	57.8299	9.6648	1.353752174
Casos	1	mdj	282144	0	57	11.5	62	10.1	1.087719298
	2	jac	285656	1	42.09	7.9	42.2	7.03	1.002613447
	3	rbi	286384	1	44.6	10.3	41.4	7.9	0.928251121
	4	mvsb	157641	0	41	13.3	58.9	11.5	1.436585366
	5	jjgt	288639	1	30.9	7.5	47.9	8.8	1.550161812

ds = desviación estándar
m/p = mediastino / pulmón

Tabla 7. Análisis cuantitativo de las regiones de interés (pulmón, mediastino e índice mediastino / pulmón [m/p]).

	Imagen – IHE –	Imagen – IHE+	Imagen + IHE+	Imagen + IHE –	P*
n	6	3	2	0	
Edad > 70	50.6±7.1	44.6 ± 16.7	49 ± 1.4		NS
Clase funcional NYHA	2.16±0.9	1	0		NS
DM	1 (16%)	0	0		NS
EPOC	0	0	0		NS
Obesidad (IMC >30 Kg/m ²)	0	2 ^b	0		
Cirugía previa	2	0	1		NS
Tabaquismo	2	2	1		NS
Insuficiencia renal	0	0	0		NS
Cultivo nasal positivo	2 ^a	^c	^c		
Tiempo de CEC > 2 hrs.	0	0	1		NS
Uso de arterias mamarias	1	2	0		0.08
Reexploración en las 1ras 24 hrs.	1	0	1		NS
Autotransfusión después de 6 hrs.	1	0	1		NS
SWIPS R (pre+trans+postoperatorio)	14.83±10.02	22.3 ± 8.3	14.5 ± 0.7		NS
Captación pulmonar (cualitativo)	0	2			NS
Captación pulmonar (cuantitativo)	0	0 ^d	0		NS
Captación mediastino (cuantitativo)	0	1	1		NS
Imagen cualitativamente positiva	0	1	2	0	NS

Tabla 8. Características de los pacientes consideradas como factores de riesgo principales para IHE. Las imágenes son positivas o negativas de acuerdo al ANÁLISIS CUANTITATIVO. IHE = Infección de herida esternal (mediastinitis y/o osteomielitis del esternón); NYHA = New York Heart Association; IMC = Índice de masa corporal; SWIPS R = Sternal Wound Infection Prediction Scale (escala de predicción de infección de herida esternal); CEC = circulación extra corpórea. ^a= solo se obtuvo esta información en 4 pacientes de este grupo y, de estos solo 2 fueron positivos; ^b= Información obtenida solo en uno de los 2 pacientes del grupo; ^c= no se obtuvo esta información en los pacientes de este grupo; ^d= **En este grupo hay un paciente con captación pulmonar aumentada pero no rebasa la mediana más un error estándar de los valores obtenidos a partir del grupo control, sin embargo esto pudo ser suficiente para hacer negativo el índice m/p a pesar de que la captación en mediastino es mayor que la mediana mas un error estándar;** * = Imagen - vs Imagen +.

XVII. DISCUSIONES

Las imágenes adquiridas a nivel del tórax después de la administración del péptido antimicrobiano UBI-Tc^{99m} en pacientes después de cirugía de corazón, tienen una alta especificidad y un alto valor predictivo positivo (ambos del 100%) para el diagnóstico de IHE. Esto es debido a la ausencia de falsos positivos tanto en el análisis cualitativo, como en el análisis cuantitativo.

En los 5 casos se logró demostrar IHE, ya sea por clínica, laboratorio y/o patología. Sin embargo, en el análisis cualitativo hubo 2 falsos negativos y 3 verdaderos positivos, lo que se traduce en una sensibilidad del 60% con valor predictivo negativo del 75%. De los 3 verdaderos positivos, a dos se les había realizado cambio valvular aórtico y a uno se le había realizado recambio valvular mitral.

En cambio, a los dos falsos negativos (en el análisis cualitativo) se les había realizado cirugía de revascularización coronaria (CRVC) utilizando una y dos mamas, ambas con la técnica pediculada. Esta técnica de abordaje de las arterias mamas es fácil, sin embargo puede afectar la circulación esternal, como lo demostró Lorberboyn (6). Quizá el uso de las arterias mamas, con afectación de la circulación esternal, no es lo único que explique que las imágenes sean falsamente negativas. Es probable que la afectación de la circulación de una de las ramas de la arteria mama interna, la arteria pericardiofrénica, contribuye a la negativización de las imágenes: la afectación de esta arteria podría impedir que el péptido UBI-Tc^{99m} llegue al mediastino.

En el análisis cuantitativo no hubo falsos positivos, pero hubo solo 2 verdaderos positivos y 3 falsos negativos. Esto explica la disminución de la sensibilidad y del valor predictivo negativo. A dos de los falsos negativos se les había realizado CRVC. Como se mencionó ya, el uso de las mamas y la posible afectación de la circulación pericardiofrénica pueden ser responsables de un menor número de cuentas en mediastino y por lo tanto un menor índice m/p (segundo y tercer paciente del grupo "casos" en la tabla 7).

El otro falso negativo del análisis cuantitativo resultó francamente positivo en el análisis cualitativo; de hecho, se logra observar el trayecto fistuloso infectado demostrado durante la cirugía. Sin embargo, el número de cuentas medidas en el pulmón de este paciente (caso 1 columna 1 de la tabla 7) es mayor que en los demás casos: sobrepasa la mediana del grupo control, aunque no

sobrepasa la mediana más un error estándar. Este mayor número de cuentas en pulmón puede disminuir el índice m/p a pesar de que el número de cuentas en el mediastino de este paciente sobrepasa la mediana más un error estándar.

Otro punto que hay que tener en cuenta es que de los 3 falsos negativos, al menos 2 eran obesos, lo que posiblemente afecte el análisis de las imágenes, al menos el cuantitativo. También el sitio de toma de la muestra o región de interés (ROI, del inglés Region Of Interest) podría influir en el resultado: por ejemplo, el falso negativos en el análisis cuantitativo, era francamente positivo en el análisis cualitativo en donde se podía observar el trayecto fistuloso en la parte baja del mediastino (figura 7); pero, al analizarlo cuantitativamente, la región de interés valorada era la parte alta del mediastino como lo descrito en la literatura con el uso de metaiodobenzilguanidina (26, 27).

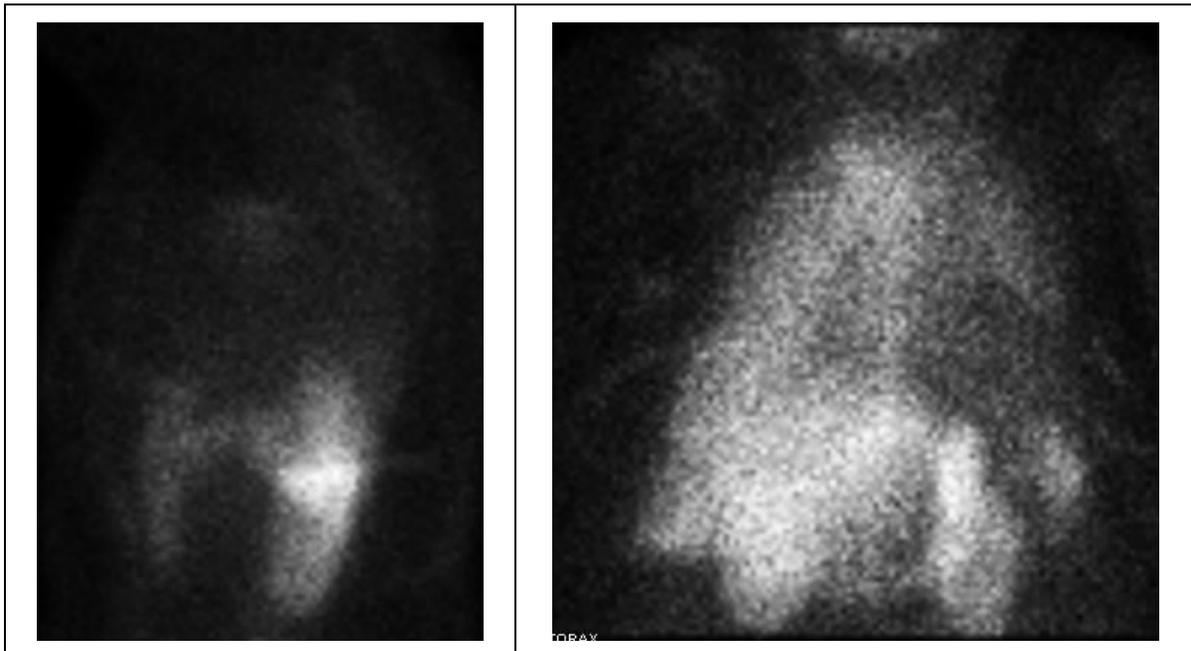


Figura 7. Proyección lateral y anteroposterior tras la administración de UBI-Tc99m en un paciente con IHE e imagen positiva en el análisis cualitativo pero negativa en el análisis cuantitativo. La región de interés es tomada en la parte alta del mediastino, mientras que el trayecto fistuloso infectado está en la parte baja del mediastino.

XVIII. LIMITANTES DEL ESTUDIO

Una de las principales limitantes del estudio es el tamaño de la muestra en donde un solo falso negativo adicional modificó drásticamente la sensibilidad y el valor predictivo de la muestra. El pequeño número de pacientes también afectó al observar que la presencia de diferentes factores de riesgo no difirió significativamente entre los grupos con y sin IHE, excepto la obesidad y el uso de arterias mamarias que se encontraron con más frecuencia en los pacientes con IHE (tablas 5 y 8). Además, el tipo de cirugía realizada a estos pacientes no fue la misma (unos con CRVC, otros con cambio valvular y otro con cierre de defecto septal auricular). Esto hace que la población no sea del todo homogénea.

XIX. CONCLUSIONES

1. El uso de UBI-Tc^{99m} en pacientes con sospecha de IHE tiene una gran especificidad y un gran valor predictivo positivo, tanto con el análisis cualitativo como con el análisis cuantitativo. Por lo tanto una imagen positiva me indica la posibilidad de infección y no de inflamación no infecciosa, lo cual le puede dar un valor adicional a la información clínica y paraclínica.
2. La sensibilidad y el valor predictivo negativo son bajas, especialmente cuando se utiliza el análisis cuantitativo, de tal manera que una imagen negativa no descarta la posibilidad de IHE.
3. El uso de este péptido antimicrobiano marcado con Tecnecio^{99m} parece poco útil en pacientes postoperados de CRVC con uso de mamarias, especialmente si se utiliza la técnica pediculada.
4. La obesidad puede ser un factor que contribuye a la baja sensibilidad.
5. A pesar de que en uno de los pacientes con IHE se observó por imagen un trayecto fistuloso infectado, logrando determinar su localización y profundidad (figura 7), no es posible concluir que este método es útil para la localización de la infección en un paciente con sospecha clínica de infección de herida esternal.

Tomando en cuenta las limitaciones del estudio, será necesario un estudio similar pero con mayor número de pacientes para poder determinar con mayor precisión la sensibilidad y la especificidad, así como los valores predictivos negativo y positivo. Esto permitirá además identificar los factores que disminuyen la sensibilidad (por ejemplo: ¿obesidad?, ¿uso de arterias mamarias en la CRVC?). También será necesario valorar la reproducibilidad del estudio tanto intra-observador como inter-observador.

XX. BIBLIOGRAFÍA

1. Hussey, Leslie C. RN, PhD; Leeper, Barbara MN, RN, CCRN; Hynan, Linda S. PhD. Development of Sternal Sound Infection Prediction Scale. *Heart & Lung, The Journal of Critical Care*. 1989. 27(5): 326-36.
2. Milano, Carmelo A. MD; Kesler, Karen MS; Archibald, Nancy MHA, MBA; Sexton, Daniel J. MD; Jones, Robert H. MD. Mediastinitis After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Risk Factors and Long-term Survival. *Circulation*. 1995; 92 (8): 2245-2251.
3. Vance G. Fowler, Jr, Keith S. Kaye, David L. Simel, Christopher H. Cabell, Douglas McClachlan, Peter K. Smith, Scott Levin, Daniel J. Sexton, L. Barth Reller, G. Ralph Corey, and Eugene Z. Oddone. *Staphylococcus aureus* Bacteremia After Median Sternotomy: Clinical Utility of Blood Culture Results in the Identification of Postoperative Mediastinitis. *Circulation*. 2003; 108: 73-78.
4. Cely Saad Abboud, Sergio Barsanti Wey and Valeria Trancoso Baltar. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004; 77: 676-83.
12. Liu S, Edwards DS, Barret JA. Tc-99m labeling of highly potent small peptides. *Bioconjugate Chem* 1997; 8: 621-36.
5. Jones, Glyn M.D.; Jurkiewicz, M.J.; Bostwick, John M.D.; Wood, Robert M.D.; Bried, Jean Trimble P.A.; Culberstone, John M.D.; Nahai, Foad M.D. Management of Infected Median sternotomy Wound with Muscle Flaps: The Emory 20-Year Experience. *Annals of Surgery*. 1997; 225 (6): 766-778.
6. M. Lorberboym, B. Medalion, O. Bder, J. Lockman, N. Cohen, A. Schachner and A.J. Cohen. 99mTc-MDP bone SPECT for the evaluation of sternal ischaemia following internal mammary artery dissection. *Nuclear Medicine Communications*, 2002, 23, 47-52.
7. Alicia J. Mangram, MD; Teresa C. Horan, MPH, CIC; Michele L. Pearson, MD; Leah Christine Silver, BS; William R. Jarvis, MD. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. GUIDELINE FOR PREVENTION OF SURGICAL SITE INFECTION, *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 1999; 20 (4): 247-78.
8. Janet P. Haas, RN, MS, CIC, Ann M. Evans, BSMT, Karen E. Preston, MS, and Elaine L. Larson, RN, PhD, FAAN, CIC, New York and Albany, New York. Risk factors for surgical site infection after cardiac surgery: The role of endogenous flora. *Heart & Lung* 2005; 34: 108-14.
9. Sandra Dial, MD, MSc; Dao Nguyen, MD; and Dick Menzies, MD, MSc. Autotransfusion of Shed Mediastinal Blood. A Risk factor for Mediastinitis After Cardiac Surgery? Results of a Cluster Investigation. *Chest*. 2003; 124: 1847-1851.

10. Santiago Ramón Leal-Noval, María Dolores Rincón-Ferrari, Andrés García-Curiel, Angel Herruzo-Avilés, Pedro Camacho-Laraña, José Garnacho-Montero, and Rosario Amaya-Villar. Transfusion of Blood Components and Postoperative Infection in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Chest*. 2001; 119: 1461 - 1468.
11. Taiko Horii, MD, and Hisayoshi Suma, MD. Semiskeletonization of Internal Thoracic Artery: Alternative Harvest Technique. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 867-8.
12. Frank H. Netter, M.D. 1993. "Atlas of Human Anatomy". Sixth printing. CIBA-GEIGY CORPORATION. Summit, New Jersey.
13. Ruggero De Paulis, Stefano de Notaris, Raffaele Scaffa, Saverio Nardella, Jacob Zeitani, Costantino Del Giudice, Alfonso Penta De Peppo, Fabrizio Tomai and Luigi Chiariello. The effect of bilateral internal thoracic artery harvesting on superficial and deep sternal infection: The role of skeletonization. *J thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129: 536-43.
14. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13(10):606-8.
15. Sidney Benlolo, MD, Joaquim Matéo, MD, Laurent Raskine, MD, Omar Tibourtine, MD, Didier Payen, MD, PhD. Sternal Puncture allows an early diagnosis of poststernotomy mediastinitis. *J Thorac Cardiovasc surg*. 2003; 125: 611-7.
16. Jean-Louis Trouillet, Albert Vuagnat, Alain Combes, Valeria Bors, Jean Chastre, Iradj Gandjbakhch and Claude Gibert. Acute poststernotomy mediastinitis managed with debridement and closed-drainage aspiration: Factors associated with death in the intensive care unit. *J thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129: 518-24.
17. Thomas Walther & Martin Elliot. Endogenously acquired deep sternal wound infection after congenital cardiac surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2003; 2: 131-132.
18. Sherif B. Mossad, MD, Janet M. Serkey, RN, JD, David L. Longworth, MD, Delos M. Cosgrove, MD III and Steven M. Gordon, MD. Coagulase-Negative Staphylococcal Sternal Wound Infections After Open Heart Operations. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63: 395-401
19. Anders Tegnell, MD, Claes Arén, MD, and Lena Öhman, MD, PhD. Coagulase-Negative Staphylococci and Sternal Infection After Cardiac Operation. *Ann Thorac surg* 2000; 69: 1104-09.
20. Antonella Lupetti, Mick M Welling, Ernest K J Pauwels, and Peter H Nibbering. Radiolabelled antimicrobial peptides for infection detection. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 223–29.

21. Guillermina Ferro-Flores, Consuelo Arteaga De Murphy, Martha Pedraza-López, Laura Meléndez-Alafort, Yu-Ming Zhang, Mary Rusckowski, Donald J. Hnatowich. *In vitro* and *in vivo* assessment of ^{99m}Tc-UCI specificity for bacteria. *Nuclear Medicine and Biology*. 2003, 30: 597-603.
22. [Nibbering PH](#), [Welling MM](#), [van den Broek PJ](#), [van Wyngaarden KE](#), [Pauwels EK](#), [Calame W](#). Radiolabelled antimicrobial peptides for imaging of infections: a review. *Nucl Med Commun*. 1998;19(12):1117-21.
23. Laura Meléndez-Alafort, Jeannette Rodríguez-Cortés, Guillermina Ferro-Flores, Consuelo Arteaga De Murphy, Ruth Herrera-Rodríguez, Eleni Mitsoura, Carlos Martínez-Duncker. Biokinetics of ^{99m}Tc-UBI 29-41 in humans. *Nuclear Medicine and Biology*. 2004; 31: 373-79.
24. Fritscher-Ravens, Annette MD; Schirrow, Lars MD; Pothmann, Werner MD; Knofel, Wolfram T. MD; Swain, Paul MD; Soehendra, Nib MD. Critical care transoesophageal endosonography and guided fine-needle aspiration for diagnosis and management of posterior mediastinitis. *Critical Care Medicine*. 2003; 31(1):126-132.
25. Aouifi, Abdellah MD; Piriou, Vincent MD, PhD; Bastien, Olivier MD, PhD; Blanc, Pascale MD; Bouvier, Helene MD; Evans, Rhys MD; Celard, Marie MD; Vandenesch, Francois MD, PhD; Rousson, Robert MD, PhD; Lehot, Jean Jacques MD, PhD. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Critical Care Medicine*. 2000; 28(9):3171-3176.
26. P Merlet, H Valette, JL Dubois-Rande, D Movse, D Duboe, P Dove, MH bourguignon, C Benvenum, AM Duvai and D Agostini. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med* 1992; 33: 471-7. [Abstract]
27. Miyanaga H, Yoneyama S, Kamitani T, et al. Abnormal myocardial uptake and clearance of 123I-labeled metaiodobenzylguanidine in patients with chronic renal failure and autonomic dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1996;3(6 Pt 1):508-15.
28. Morel O, Pezard P, Furber A, et al. Thallium-201 right lung/heart ratio during exercise in patients with coronary artery disease: relation to thallium- 201 myocardial single-photon emission tomography, rest and exercise left ventricular function and coronary angiography. *Eur J Nucl Med* 1999;26:640-6. [Abstract]
29. Anne Hitzel, Alain Manrique, MD, Alain Cribier, MD, and Pierre Véra, MD, PhD. Diagnostic value of TI-201 lung uptake is dependent on measurement method. *J Nucl Cardiol* 2001;8:332-8.