



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LAS IMÁGENES CON Tc-99m  
CIPROFLOXACINO PARA EL DIAGNÓSTICO DE PROCESOS  
INFECCIOSOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO  
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.”

FOLIO: R-2010-3601-136

T E S I S

QUE PRESENTA:

**DR. IVAN EUDALDO DÍAZ MENESES**

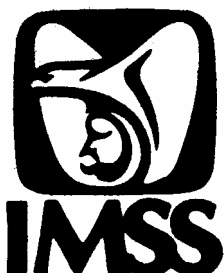
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

**MEDICINA NUCLEAR**

ASESORES:

**DRA. ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ**

**DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ**



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TÍTULO

“RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LAS IMÁGENES CON Tc-99m  
CIPROFLOXACINO PARA EL DIAGNÓSTICO DE PROCESOS INFECCIOSOS EN  
EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO  
XXI.”

FOLIO 2010-3601-136

TESIS QUE PRESENTA  
DR. IVAN EUDALDO DÍAZ MENESES  
PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA NUCLEAR

ASESORES: DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ  
DRA. ROSA M. VILLANUEVA PÉREZ

---

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2011

DOCTORA  
DIANA G. MENEZ DÍAZ  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA  
ROSA M. VILLANUEVA PÉREZ  
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA NUCLEAR  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

ASESOR

DOCTORA  
DIANA G. MENEZ DÍAZ  
MEDICINA NUCLEAR  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

## AGRADECIMIENTOS

A LA DRA DIANA G. MENEZ POR SU AMABLE APOYO Y ASESORÍA  
A LA DRA ROSA M. VILLANUEVA POR LAS FACILIDADES OTORGADAS  
A MI ESPOSA E HIJOS POR SOPORTAR DULCEMENTE LA PENURIA DE UN  
ESPOSO Y PADRE ITINERANTE.

## DEDICATORIAS

A MI ESPOSA E HIJOS QUE HAN SIDO FUENTE DE MI INSPIRACIÓN Y  
MOTIVACIÓN

A MI FAMILIA QUE SIEMPRE HA CREIDO EN MI

## ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
HIPÓTESIS	11
OBJETIVO	11
DESCRIPCION DE VARIABLES	12
MATERIAL Y MÉTODOS	14
Preparación de Tc-99m ciprofloxacino	14
Adquisición de datos	15
Evaluación de datos	15
Análisis estadístico	17
Consideraciones éticas	18
RESULTADOS	19
Selección de estudios	19
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIÓN	37
BIBLIOGRAFIA	38
ANEXOS	42

## RESUMEN.

ANTECEDENTES: La detección y localización de un foco infeccioso mediante técnicas de medicina nuclear es una tarea de total importancia en la cual se ha invertido ya varios años de investigación y experimentación tanto en pruebas pre-clínicas como clínicas. Sin embargo a la fecha no existe un radiofármaco con la especificidad ideal para poder discernir de manera confiable entre inflamación aséptica e infección. La relevancia de confirmar o descartar de manera confiable la presencia de microorganismos patógenos en un área corporal determinada, estriba en el hecho de que tal presencia o ausencia tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas distintas e importantes. Sin embargo, hacer la distinción entre inflamación e infección con métodos no invasivos es una tarea difícil y no siempre exitosa. Una de las vertientes para hallar tan ansiado radiotrazador es la visualización *in vivo* directamente de los microorganismos patógenos mediante el radiomarcaje de antibióticos. El Tc-99m ciprofloxacino se ha introducido a la práctica clínica debido a su mejor especificidad reportada en los estudios iniciales y en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI se ha adoptado como un instrumento importante para éste fin, sin embargo no conocemos los valores de eficacia diagnóstica de éste estudio gammagráfico en nuestra práctica clínica. En oposición a lo publicado inicialmente se han reportado resultados contradictorios y actualmente la eficacia de éste radiofármaco ha sido cuestionada en la literatura mundial. OBJETIVO: Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de

los estudios realizados con Tc-99m ciprofloxacino comparándolo con el cultivo y el curso clínico. MATERIAL Y MÉTODOS: Se evaluaron un total de ochenta posibles focos infecciosos en diferentes localizaciones mediante imágenes planares y SPECT, y se compararon los resultados del gammagrama con Tc-99m ciprofloxacino contra los resultados de los cultivos o la evolución clínica para calcular los parámetros de eficacia diagnóstica. RESULTADOS: Se obtuvo sensibilidad de 73.8%, especificidad de 42.1%, valor predictivo positivo de 58.4% y valor predictivo negativo de 59.2%. En éste estudio los resultados más exitosos se obtuvieron en la evaluación del compromiso óseo con una sensibilidad de 70% y especificidad de 83%, así como excelente sensibilidad (100%) para valorar los injertos vasculares y el oído. En contraparte los peores resultados se obtuvieron al evaluar el riñón, los focos intra-abdominales y el hígado donde se presentaron la mayoría de los resultados falsos positivos. Resalta también el hecho de que no existe un protocolo de adquisición estandarizado en nuestro servicio. CONCLUSIÓN: Los resultados indican que el gammagrama con Tc-99m ciprofloxacino no fue una herramienta diagnóstica apropiada en general, para la visualización de procesos infecciosos, se deben corregir los errores detectados y utilizar esta herramienta diagnóstica de manera correcta en la práctica clínica en aquellas indicaciones en las cuales pudiera demostrar valía. Es necesario revalorar en un estudio prospectivo bien diseñado la eficacia diagnóstica del gammagrama con Tc-99m ciprofloxacino.



1. Datos del alumno (Autor)	1. Datos del alumno
Apellido Paterno: Apellido materno: Nombre	Díaz Meneses Iván Eudaldo
Teléfono	01.71.41.43.60.39
Universidad Facultad o escuela Carrera: No. De cuenta	Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Medicina Nuclear 508212718
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor (es)
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s)	Menez Díaz Diana Graciela  Villanueva Pérez Rosa María
3. Datos de la tesis	3. Datos de la Tesis
Título:	“Rendimiento diagnóstico de las imágenes con Tc-99m ciprofloxacino para el diagnóstico de procesos infecciosos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.”
No. de páginas	42
Año:	2011

## INTRODUCCION.

La detección y localización de un foco infeccioso mediante técnicas de medicina nuclear es una tarea en la cual se han invertido ya varios años de investigación y experimentación, tanto en pruebas pre-clínicas como clínicas. Sin embargo, a la fecha no existe un radiofármaco con la especificidad ideal para poder discernir de manera confiable entre inflamación aséptica e infección. Los radiofármacos como los difosfonatos marcados con tecnecio 99m (Tc-99m), el citrato de Galio 67, los leucocitos y las inmunoglobulinas humanas radiomarcadas muestran buena sensibilidad para identificar procesos inflamatorios, pero adolecen de la capacidad de localizarse específicamente en lugares donde microorganismos vivos provocan procesos infecciosos. En general, las técnicas de medicina nuclear, no necesariamente proveen un diagnóstico específico y puede requerirse punción, biopsia o cultivo de tejidos y fluidos para confirmar la presencia de un foco infeccioso identificado por dichos radiotrazadores (1-3).

La inflamación y la infección son dos procesos biológicos diferentes; sin embargo, suelen coexistir como parte de un proceso fisiológico reactivo. La inflamación es básicamente una respuesta inmune inespecífica, que no requiere necesariamente la presencia de microorganismos para ocurrir, y puede surgir como respuesta a trauma, neoplasia, isquemia, ataque autoinmune y, por supuesto; invasión tisular microbiana. Por otra parte, la presencia de un foco de acumulación de microorganismos, puede no provocar una respuesta inflamatoria, como es el caso

de los pacientes inmunocomprometidos, pero aún así, constituye una infección (3,4).

La relevancia de poder confirmar o descartar de manera confiable la presencia de microorganismos patógenos en un área corporal determinada, estriba en el hecho de que tal presencia o ausencia tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas totalmente distintas e importantes. A pesar de las variadas herramientas imagenológicas disponibles, hacer esta distinción con métodos no invasivos es, y ha sido; una tarea difícil y no siempre exitosa.

Reconociendo la importancia de identificar la infección, así como la no ideal especificidad de los radiotrazadores usados en la práctica clínica actual; surgió la necesidad natural de desarrollar otros radiotrazadores que ofrezcan la misma sensibilidad pero al mismo tiempo alcancen niveles de especificidad lo suficientemente altos para sustituir a sus antecesores.

Una de las vertientes para crear tan ansiado radiotrazador es la visualización *in vivo* de los microorganismos patógenos, mediante el radiomarcaje de antibióticos. Esta perspectiva se inicio hace más de dos décadas por Solanki y colaboradores, quienes lograron marcar ciprofloxacino con Tc-99m (5).

Teóricamente, los antibióticos radiomarcados serían incorporados y metabolizados por las bacterias presentes en los focos infecciosos; asumiendo que la captación

es proporcional al número de microorganismos vivos presentes y que el radiomarcaje no afectaría las propiedades farmacocinéticas ni farmacodinámicas del agente antimicrobiano, la radiactividad detectada podría de manera exacta y específica localizar la infección.

Varios antibióticos han sido estudiados y puestos a prueba para éste propósito, la mayoría pertenecen a la familia de las quinolonas, siendo el ciprofloxacino el más ampliamente utilizado y con el cual se tiene la mayor experiencia.

El ciprofloxacino es una quinolona de segunda generación con un amplio espectro antimicrobiano, su uso como radiotrazador para diagnosticar infección fue informado por primera vez en 1993. En estudios preclínicos y clínicos, tanto *in vitro* como *in vivo*; se ha reportado que este antibiótico radiomarcado es captado y retenido por microorganismos patógenos, localizándose en altas concentraciones debido a su unión a las bacterias vivas presentes; pero no así en sitios de inflamación aséptica o que contenían bacterias muertas; y por lo tanto con la capacidad de discernir entre inflamación e infección, con la consecuente mejor especificidad para diagnosticar procesos infecciosos. En uno de esos estudios, éste radiofármaco también mostró la capacidad de detectar focos infecciosos conformados por bacterias resistentes al ciprofloxacino (5-10).

Este antimicrobiano es activo contra bacterias tanto Gram negativas como Gram positivas, penetra al interior de éstas mediante los canales transmembrana; y una vez su interior se acopla a la enzima ADN girasa (topoisomerasa II) de los

patógenos Gram negativos inhibiendo su acción; por su parte en los patógenos Gram positivos, se une a la enzima topoisomerasa IV provocando el mismo efecto (11,12).

La biodistribución del ciprofloxacino radiomarcado incluye a los riñones, la vejiga, el hígado y el bazo. La radiactividad de fondo temprana del radiotrazador disminuye conforme transcurre el tiempo y es menor en las imágenes tardías a medida que éste es aclarado del plasma y subsecuentemente eliminado principalmente por vía urinaria. No existe captación por parte del cerebro, hueso, médula ósea o tejidos blandos (6,13).

Las imágenes gammagráficas muestran captación difusa o focal, y progresivamente mayor en los focos infecciosos, a diferencia de lo que ocurre en los sitios no infectados. La captación bacteriana del radiofármaco puede apreciarse tan tempranamente como una hora después de su administración intravenosa; pero las imágenes tardías (4 y 24 horas después) son una ayuda valiosa para delinear y valorar los sitios sospechosos de manera más exacta, al aumentar la relación de captación entre el foco infeccioso y el fondo; para evidenciar la persistencia o lavado del radiotrazador. En general las imágenes se valoran mediante el análisis visual cualitativo de las imágenes tempranas y tardías, aunque se ha reportado la utilidad del análisis semi-cuantitativo mediante el uso de índices de captación y valores de corte, en aras de mejorar la especificidad (14-16).

Las características imagenológicas del ciprofloxacino radiomarcado han permitido su uso clínico en la evaluación de infecciones que involucran al sistema musculoesquelético, gastrointestinal, en los pacientes post-operados y con material protésico u ortopédico, aunque no se limitan a estas indicaciones.(17)

En los estudios multicéntricos más grandes (el primero con 500 pacientes y el subsecuente con aproximadamente 900 pacientes), el diagnóstico de infección con el uso de este radiofármaco mostró una sensibilidad de 93% y 88% y una especificidad del 86% y 82% respectivamente (17,18).

Este radiotrazador ha sido utilizado como instrumento diagnóstico en pacientes en los cuales se sospecha de infecciones óseas, ortopédicas y de la columna vertebral (estos son los escenarios clínicos en los que más se ha probado el radiofármaco), debido a su nula captación en el hueso y a que los otros radiotrazadores no son adecuados para este tejido; mostrando su utilidad para este fin (19-21).

También se ha evaluado su desempeño en pacientes con fiebre de origen desconocido e infecciones abdominales, pélvicas y gastrointestinales. En estos estudios se han reportado sensibilidades del 67 y 79% y especificidades del 100% y 91%, respectivamente (22-24).

A pesar de que en estudios clínicos el ciprofloxacino radiomarcado ha mostrado sensibilidad y especificidad aceptables para la identificación de una amplia

variedad de focos infecciosos, hay estudios pre-clínicos y clínicos que son la contraparte de aquellos y cuestionan la preconizada especificidad que tendría este radiotrazador para detectar procesos infecciosos. En estos estudios se han reportado resultados falsos negativos y falsos positivos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, displasia fibrosa, necrosis avascular, artroplastías inflamatorias y otras enfermedades osteoarticulares. Aún más, se ha postulado que este radiotrazador es incapaz en realidad de cumplir su rol como agente específico para visualizar la infección, llegando incluso a recomendar el abandono de su uso como agente para la diferenciación entre inflamación e infección. Se han propuesto varias causas para tratar de explicar el motivo de resultados tan contradictorios y se ha especulado que tendría que ver con la actividad de las células implicadas en la reacción inflamatoria, a la presencia de bacterias resistentes al ciprofloxacino, al tratamiento con antibióticos previo a la realización del estudio imagenológico, a deficiencias en el marcaje del ciprofloxacino, al tamaño de la molécula, a la formación de partículas coloides, al aumento de la permeabilidad capilar, así como protocolos inadecuados de adquisición. Sin embargo, a la fecha no hay evidencia contundente que explique el porqué, el desempeño diagnóstico de éste radiofármaco ha sido diferente entre los distintos estudios publicados (11, 21, 25-31).

El ciprofloxacino marcado con Tc-99m, se ha introducido en la práctica clínica como un radiofármaco prometedor para hacer la distinción confiable entre inflamación séptica y aséptica; sin embargo, los resultados disímboles que los

estudios realizados a lo largo del mundo han arrojado con el paso de los años han motivado controversias respecto a su utilidad como radiotrazador específico de procesos infecciosos, lo que se ha visto reflejado en el apaciguamiento de la euforia inicial que se vivió con la introducción en la práctica clínica de este radiofármaco, tomando tintes más cautos en los últimos años, en espera de acumular evidencia contundente que nos indique su real valor diagnóstico.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Cuál es la eficiencia diagnóstica del Tc-99m ciprofloxacino en pacientes con sospecha de procesos infecciosos atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## **HIPÓTESIS.**

El Tc-99m ciprofloxacino tendrá un rendimiento diagnóstico al menos igual que el cultivo bacteriológico procedente del sitio de probable infección.

## **OBJETIVO.**

Calcular sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los estudios realizados con Tc-99m ciprofloxacino comparándolo con cultivo y curso clínico.

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

### 1. Variable de Comparación:

A). Resultado del Cultivo Bacteriológico definido como positivo para infección si existe crecimiento de alguna colonia bacteriana patógena, producto de la siembra en medios adecuados de muestras biológicas obtenidas de tejidos sospechosos de albergar algún proceso infeccioso, y como negativo para infección si no existe crecimiento tal referido después de un tiempo de espera adecuado, o

B). Diagnóstico Clínico Final: Resultado de la evolución clínica, compatible con presencia de infección si se cumplen los criterios para la definición de infecciones nosocomiales de los Centers for Diseases Control (CDC) y, no compatible con presencia de infección si no se cumplen esos criterios (32).

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: nominal dicotómica.

Categorías: presente, ausente.

2. Variable de prueba: Resultado del estudio con Tc-99m ciprofloxacino, catalogado como positivo para infección, si se evidencia captación focal o difusa en sitios sospechosos y/o fuera de la biodistribución del radiofármaco, observado en las imágenes tempranas y tardías; y como negativo para infección, a la ausencia de captación del radiofármaco en

sitios sospechosos observado en las imágenes tempranas y tardías. Se define como imagen temprana a aquella que se adquiere a los 60 minutos después de la administración del radiofármaco, se define como imagen tardía a aquella que se adquiere a las 4 horas y -en los casos necesarios- a las 24 horas después de la administración del radiofármaco.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Categorías: positivo, negativo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **Preparación del Tc-99m ciprofloxacino.**

Para la realización del estudio gammagráfico, el radiofármaco fue provisto por la radiofarmacia del servicio de medicina nuclear de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Para el marcar el ciprofloxacino con Tc-99m se utilizó un tubo de ensayo al vacío y estéril con 0.5 mg de cloruro de estaño (II) con  $2H_2O$  como agente reductor, se agregaron 2 mg de ciprofloxacino en 1 ml de solución, se agitó gentilmente, enseguida y sin perder el vacío se agregaron 20 a 30 mCi (740 a 1110 MBq) de Tc-99m recién eluido en 1 ml de solución, se dejó reposar a temperatura ambiente por 5 minutos. Se administró por vía intravenosa en un lapso de tiempo no mayor a 15 minutos.

Se realizaron controles de calidad periódicos mediante cromatografía de capa fina en un laboratorio de referencia, los cuales reportaban una eficacia de marcaje del 85% (el control de calidad se hacia aproximadamente una hora después de la preparación del radiofármaco debido a que se debía de transportar hasta el sitio donde se hacia el mencionado control, por lo que suponemos que en realidad la eficacia de marcaje era mayor).

### **Adquisición de datos.**

Para la adquisición de datos se utilizó una cámara Siemens E-Cam equipada con un doble cabezal y una cámara Sopha DSX de un solo cabezal, ambas con un colimador de orificios paralelos de baja energía y ultra alta resolución, con un fotopico centrado a 140 Kev y una ventana del 20%. Los protocolos de adquisición no se estandarizaron y cada médico utilizaba un protocolo distinto, de tal manera que se adquirirían imágenes dinámicas, estáticas, rastreos corporales y SPECT a diversos tiempos después de la administración intravenosa de 10 mCi del radiofármaco (inmediatas, una hora, dos horas, cuatro horas y 24 horas). Las imágenes adquiridas eran reconstruidas iterativamente (cuando era requerido) haciendo uso del algoritmo OSEM (ordered subset expectation maximization), y analizadas en una estación de trabajo SYNGO o MIRAGE, según la gammacámara utilizada.

### **Evaluación de los datos.**

Las imágenes gammagráficas fueron evaluadas independientemente por cada médico nuclear encargado del estudio. Los estudios fueron catalogados mediante análisis visual cualitativo como positivos para la presencia de proceso infeccioso, si se evidencia captación focal o difusa en sitios sospechosos y/o fuera de la biodistribución del radiofármaco, observado en las imágenes tempranas (inmediatas, una, dos y cuatro horas) y tardías (24 horas); y como negativo para

proceso infeccioso, si no se evidenciaba captación del radiofármaco en sitios sospechosos observado en las imágenes tempranas y tardías.

La clasificación del status infeccioso de los pacientes a los cuales se les había realizado previamente un estudio gammagráfico con Tc-99m ciprofloxacino, fue llevada a cabo haciendo uso de los criterios de los centers for disease control (CDC) para el diagnóstico de infección, éstos criterios se basan en una combinación de hallazgos clínicos, radiológicos, operativos, microbiológicos e histológicos, en adición a los resultados de otros exámenes de laboratorio.

Se consideró como presencia de proceso infeccioso mediante la realización de cultivo bacteriológico si existía crecimiento de colonias bacterianas patógenas, producto de la siembra en medios adecuados de muestras biológicas obtenidas de tejidos sospechosos de albergar algún proceso infeccioso, y como ausencia de proceso infeccioso si no existía crecimiento tal referido después de un tiempo de espera adecuado. Por otra parte, se consideró como presencia de proceso infeccioso mediante evolución clínica si los pacientes cumplían los criterios de los CDC y el paciente era tratado como infectado, y como ausencia de proceso infeccioso si no cumplía con los criterios de los CDC y se llegaba subsecuentemente a un diagnóstico alternativo que no involucrara una causa infecciosa.

Los resultados del estudio gammagráfico fueron comparados con los resultados de los cultivos bacteriológicos o la evolución clínica y se catalogaron como resultados verdaderos positivos si las imágenes gammagráficas eran positivas y existía evidencia de la presencia de proceso infeccioso en los cultivos o evolución clínica dentro de un lapso no mayor de cinco días de la realización del estudio con Tc-99m ciprofloxacino; como falsos positivos si las imágenes gammagráficas eran positivas y no existía evidencia de presencia de proceso infeccioso en los cultivos o evolución clínica dentro de un lapso no mayor de cinco días de la realización del estudio con Tc-99m ciprofloxacino; como resultados verdaderos negativos se las imágenes gammagráficas eran negativas y no existía evidencia de presencia de proceso infeccioso en los cultivos o evolución clínica dentro de un lapso no mayor de cinco días de la realización del estudio con Tc-99m ciprofloxacino y; como falsos negativos si las imágenes gammagráficas eran negativas y existía evidencia de presencia de proceso infeccioso en los cultivos o evolución clínica dentro de un lapso no mayor de cinco días de la realización del estudio con Tc-99m ciprofloxacino.

### **Análisis estadístico.**

Las variables cualitativas se manejarán como porcentajes y se presentarán en gráficas y tablas. Se calcularán los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del estudio gammagráfico con Tc-99m ciprofloxacino usando una tabla de 2 x 2.

## **Consideraciones éticas.**

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón, Octubre de 1975, por la 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia, Octubre de 1983 y por la 41ª Asamblea Mundial Hong Kong, en Septiembre de 1989. Por tratarse de un estudio retrospectivo, no se requiere carta de consentimiento informado.



## **RESULTADOS.**

### **Selección de estudios.**

Se recabaron noventa y cinco estudios realizados con Tc-99m ciprofloxacino del archivo del servicio de medicina nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI llevados a cabo entre enero de 2008 y junio de 2010. La indicación del estudio gammagráfico fue la detección de procesos infecciosos como parte de la complementación diagnóstica en pacientes tratados en éste Hospital. Del total de los estudios se descartaron veintisiete por no estar disponible el expediente médico para constatar los resultados de los cultivos o en su defecto, el curso clínico del paciente. Finalmente los restantes sesenta y ocho estudios fueron incluidos para la realización de ésta investigación.

En los sesenta y ocho estudios gammagráficos con Tc-99m ciprofloxacino se evaluaron un total de ochenta posibles focos infecciosos (tabla 1), ésto fue debido a que en algunos estudios fue necesario confirmar o descartar la presencia de más de un foco. Mediante el expediente clínico de los pacientes, se registraron los resultados de los cultivos bacteriológicos y/o la evolución clínica. De ésta forma fue posible comparar los resultados del gammagrama con Tc-99m ciprofloxacino contra los resultados de los cultivos o la evolución clínica de cada uno de los posibles focos infecciosos sujetos a evaluación en cada paciente.

TABLA 1. Focos evaluados por sospecha de infección.

<b>LOCALIZACIÓN.</b>	<b>NÚMERO DE FOCOS.</b>
HÍGADO.	4
CATÉTER.	1
INJERTO VASCULAR.	8
CAVIDAD ABDOMINAL.	6
OÍDOS, NARIZ Y GARGANTA.	5
TEJIDOS BLANDOS.	12
HUESO.	29
RIÑÓN.	10
PULMÓN.	2
ENCÉFALO.	2
FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO	1
<b>TOTAL.</b>	<b>80</b>

De los ochenta posibles focos infecciosos evaluados mediante estudio gammagráfico con Tc-99m ciprofloxacino, cincuenta y tres (66%) fueron valorados mediante la adquisición de imágenes planares y veintisiete (34%) mediante SPECT (gráfico 1). De estos posibles focos infecciosos, el estudio gammagráfico categorizó a cincuenta y tres (66%) como positivos y veintisiete (34%) como negativos (gráfico 2).

GRÁFICO 1. Técnica de adquisición.

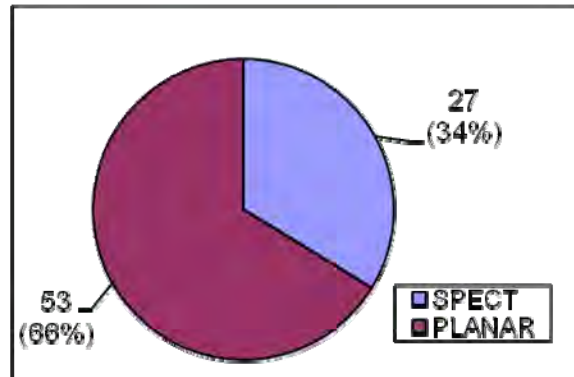
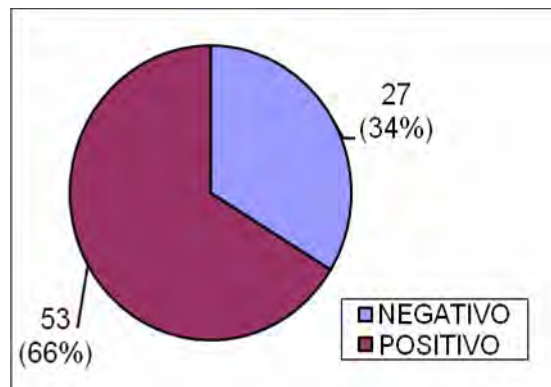


GRÁFICO 2. Resultados del estudio gammagráfico en el total de los pacientes con ambas técnicas.



Cuando se adquirieron imágenes planares, treinta y un (58.5%) posibles focos infecciosos resultaron positivos y veintidós (41.5%) resultaron negativos (gráfico 3); cuando la adquisición fue mediante SPECT, veintidós (81.5%) resultados fueron positivos y cinco (18.5%) negativos (gráfico 4).

GRÁFICO 3. Resultado de imágenes planares.

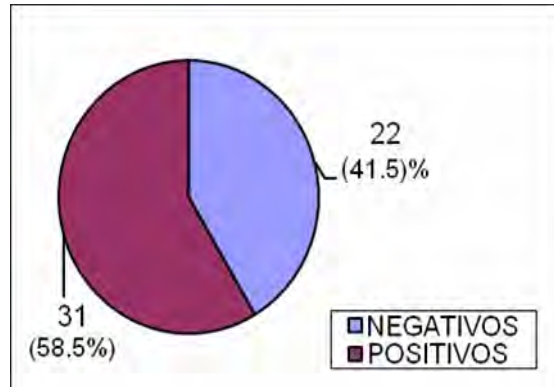
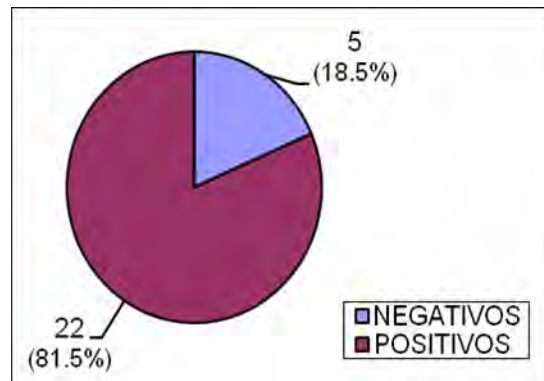


GRÁFICO 4. Resultados de SPECT.



Por otra parte, de los ochenta posibles focos infecciosos evaluados mediante cultivo o evolución clínica; cuarenta y dos (52.5%) fueron valorados mediante cultivo y treinta y ocho (47.5%) mediante evolución clínica (gráfico 5). De éstos posibles focos infecciosos, tanto el cultivo como la evolución clínica categorizaron a cuarenta y dos (52.5%) como positivos y treinta y ocho (47.5%) como negativos (gráfico 6).

GRÁFICO 5. Estudios de verificación.

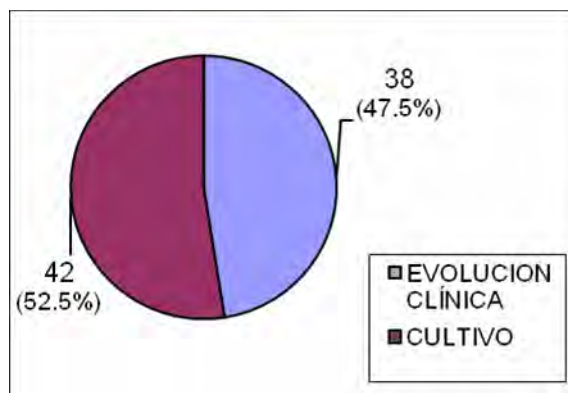
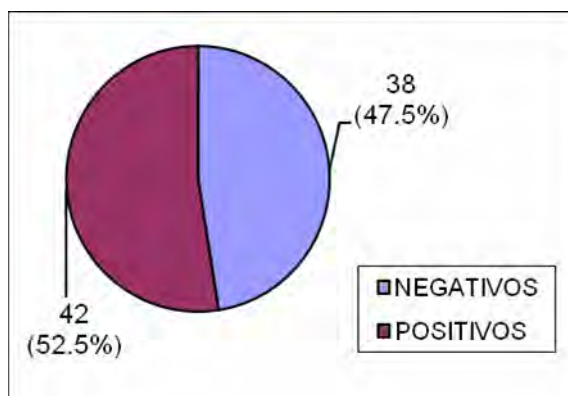


GRÁFICO 6. Resultados de estudios de verificación.



Cuando se utilizó el cultivo bacteriológico, treinta y cuatro (81%) focos resultaron positivos y ocho (19%) negativos (gráfico 7); en cambio, cuando se utilizó la evolución clínica, ocho (21%) focos resultaron positivos y treinta (79%) negativos (gráfico 8).

GRÁFICO 7. Resultados de cultivos.

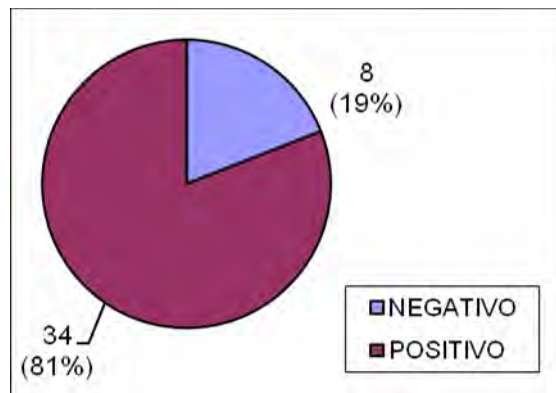
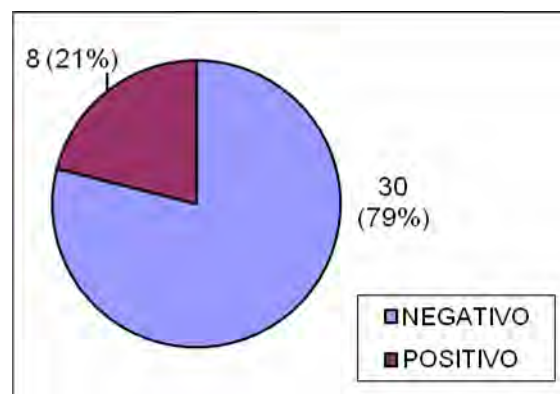
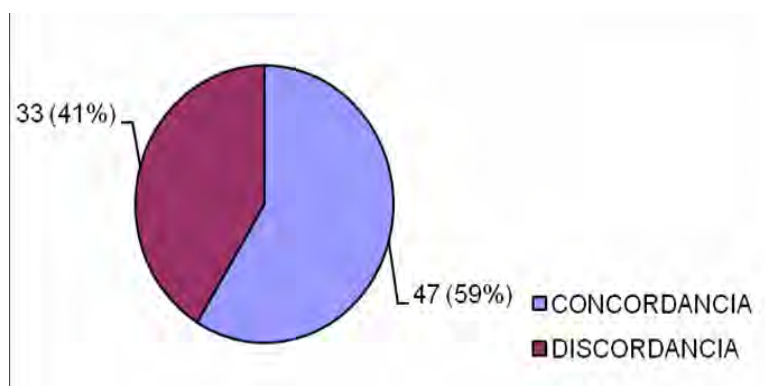


GRÁFICO 8. Resultados de evolución clínica.



Cuando se compararon los resultados del estudio gammagráfico con Tc-99m ciprofloxacino y los resultados del cultivo o la evolución clínica para cada posible foco infeccioso, se encontró que en cuarenta y siete (59%) focos éstos resultados fueron concordantes y en treinta y tres (41%) focos los resultados fueron discordantes (gráfico 9).

GRÁFICO 9. Concordancia diagnóstica entre los resultados con Tc-99 ciprofloxacino y el cultivo o evolución clínica.



Al comparar los resultados de los estudios gammagráficos planares con los resultados del cultivo se encontró que en dieciocho (58%) focos estos resultados fueron concordantes y en trece (42%) focos los resultados fueron discordantes (gráfico 10), por otra parte; al comparar los resultados de los estudios planares con los resultados de la evolución clínica se encontró que en once (50%) focos estos resultados fueron concordantes y en once (50%) focos los resultados fueron discordantes (gráfico 11); cuando se compararon los resultados de los estudios planares con los resultados del cultivo o la evolución clínica se encontró que en veintinueve (54.75%) focos los resultados fueron concordantes y en veinticuatro (45.75%) focos fueron resultados discordantes.

GRÁFICO 10. Concordancia diagnóstica entre el estudio con Tc-99m ciprofloxacino (imágenes planares) y el cultivo.

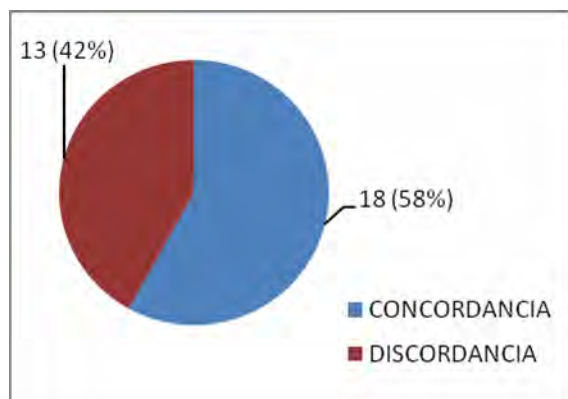
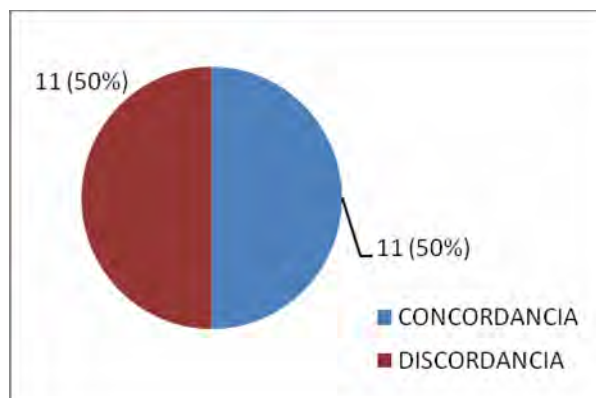


GRÁFICO 11. Concordancia diagnóstica entre el estudio con Tc-99m ciprofloxacino (imágenes planares) y evolución clínica.



Al comparar los resultados gammagráficos del SPECT con los resultados del cultivo se encontró que en siete (64%) focos éstos resultados fueron concordantes y en cuatro (36%) focos los resultados fueron discordantes (gráfico 12), por otra parte; al comparar los resultados del SPECT con los resultados de la evolución clínica se encontró que en once (69%) focos éstos resultados fueron concordantes



y en cinco (31%) focos los resultados fueron discordantes (gráfico 13); cuando se compararon los resultados del SPECT con los resultados del cultivo o la evolución clínica se encontró que en dieciocho (67%) focos éstos resultados fueron concordantes y en nueve (33%) focos los resultados fueron discordantes.

GRÁFICO 12. Concordancia diagnóstica entre el estudio con Tc-99m ciprofloxacino (SPECT) y el cultivo.

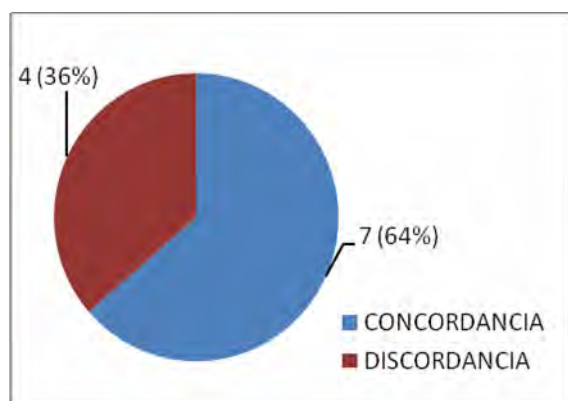
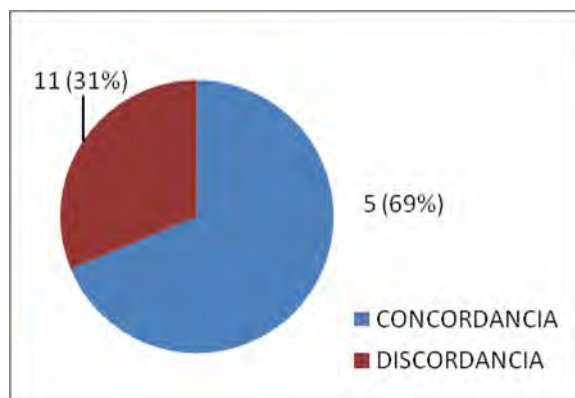


GRÁFICO 13. Concordancia diagnóstica entre el estudio con Tc-99m ciprofloxacino (SPECT) y la evolución clínica.



De ésta manera, los focos catalogados mediante el estudio gammagráfico con Tc-99m ciprofloxacino como procesos infecciosos al ser verificados con el cultivo o la evolución clínica, resultaron ser verdaderos positivos en treinta y un ocasiones (diecisiete para las imágenes planares y catorce para el SPECT) y falsos positivos en veintidós ocasiones (catorce para las imágenes planares y ocho para el SPECT), de acuerdo a nuestra definición. De estos resultados falsos positivos se sospechó de 8 focos infecciosos en riñón, 5 en cavidad abdominal, 2 en hígado, 2 en hueso y; 1 en injerto vascular, cavidad nasal, tejidos blandos, pulmón y encéfalo. Los focos catalogados mediante el estudio gammagráfico como procesos no infecciosos al ser verificados con el cultivo o la evolución clínica, resultaron ser verdaderos negativos en dieciséis ocasiones (doce para las imágenes planares y cuatro para el SPECT) y falsos negativos en once ocasiones (diez para las imágenes planares y uno para el SPECT) (tabla 2). De éstos resultados falsos negativos, 5 focos fueron infecciones en hueso, 3 en tejidos blandos y; 1 en riñón, en pulmón y en encéfalo.

TABLA 2. Categorización de los resultados del estudio con Tc-99m ciprofloxacino al ser verificados contra el cultivo o la evolución clínica.

	<b>VP.</b>	<b>FP.</b>	<b>VN.</b>	<b>FN.</b>
<b>PLANAR.</b>	17	14	12	10
<b>SPECT.</b>	14	8	4	1
<b>PLANAR+SPECT</b>	31	22	16	11

VP-verdaderos positivos, FP-falsos positivos, VN-verdaderos negativos, FN-falsos negativos.

Al calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los estudios gammagráficos con Tc-99m ciprofloxacino para detectar focos infecciosos se obtuvo una sensibilidad de 73.8% (siendo este valor de 63% para las imágenes planares y de 93% para el SPECT), una especificidad de 42.1% (siendo éste valor de 46% para la imágenes planares y de 33% para el SPECT), un valor predictivo positivo de 58.4% (siendo este valor de 54.8% para las imágenes planares y de 63.6% para el SPECT) y un valor predictivo negativo de 59.2% (siendo éste valor de 54.5% para las imágenes planares y de 80% para el SPECT) (Tabla 3).

TABLA 3. Rendimiento diagnóstico de la gammagrafía con Tc-99m ciprofloxacino vs cultivo/evolución clínica.

	<b>SENS.</b>	<b>ESP.</b>	<b>VPP.</b>	<b>VPN.</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
<b>PLANAR.</b>	63	46	54.8	54.5
<b>SPECT.</b>	93	33	63.6	80
<b>PLANAR+SPECT.</b>	73.8	42.1	58.4	59.2

SENS-sensibilidad, ESP-especificidad, VPP-valor predictivo positivo, VPN- valor predictivo negativo.

Al calcular los valores de los parámetros de rendimiento diagnóstico para una localización en particular; se obtuvo en la evaluación del compromiso óseo una sensibilidad de 70%, especificidad de 83%, valor predictivo positivo de 85% y valor predictivo negativo de 66%; los injertos vasculares y el oído mostraron una

excelente sensibilidad de 100%, por su parte para los tejidos blandos se obtuvo una sensibilidad del 72%, para el hígado una sensibilidad de 50%, para el riñón una especificidad del 10% y para focos intra-abdominales una especificidad de 14%. No fue posible calcular todos los parámetros en cada una de las localizaciones debido a que no se contaba con resultados gammagráficos positivos o negativos en algunas localizaciones, o bien era insuficiente el número de focos evaluados para una localización en particular como en el caso de encéfalo, pulmón, catéter y fiebre de origen desconocido. Es de resaltar que el mejor rendimiento diagnóstico se obtuvo cuando se evaluó el compromiso óseo, además de que ésta fue la indicación más frecuente para la realización del gammagrama con Tc-99m ciprofloxacino y en la cual hubo una cantidad suficiente de resultados gammagráficos y de estudios de verificación, tanto negativos como positivos que permitieron calcular todos los parámetros de eficacia diagnóstica.

## DISCUSIÓN.

Los resultados de este estudio retrospectivo demuestran que el gammagrama con Tc-99m ciprofloxacino en términos generales, no fue una herramienta diagnóstica apropiada para diferenciar de manera confiable entre procesos sépticos y asépticos en una variedad de localizaciones, como lo indican los bajos valores de especificidad obtenidos tanto para imágenes planares como para el SPECT (46% y 33% respectivamente). Por otra parte, la sensibilidad tampoco fue lo suficientemente alta para las imágenes planares (63%), y aunque el SPECT mostró alta sensibilidad (93%) este factor pierde relevancia al acompañarse de una baja especificidad. En cuanto a los valores predictivos positivo y negativo, estos tampoco resultaron ser lo suficientemente adecuados para las imágenes planares (54.8% y 54.5% respectivamente) ni para las imágenes de SPECT (63.6% y 80% respectivamente).

La relevancia de estos resultados estriba en el hecho de que aunque este estudio imagenológico no es un instrumento de primera línea en el algoritmo diagnóstico de procesos sépticos; en general, se solicita cuando los datos clínicos, de laboratorio y de imagen en otras modalidades no han sido concluyentes. Sin embargo, los valores de eficacia diagnóstica obtenidos, al momento de verificar la hipótesis planteada, nos impone la necesidad de replantear las indicaciones a la luz de nuestros resultados.

En las imágenes gammagráficas la biodistribución del radiofármaco fue la esperada de acuerdo a lo reportado en la literatura, indicando que existió un buen control de calidad en la preparación. Se observó una alta captación en los riñones y subsecuente excreción hacia la vejiga urinaria (que es la vía de excreción preferente), así como, captación moderada en el hígado y el bazo, en tanto que la médula ósea y el hueso mostraban ausencia de captación. La vesícula biliar puede ser visualizada debido a que el ciprofloxacino puede ser metabolizado en el hígado y excretado por vía biliar. En cuanto a la radiactividad de fondo ésta disminuía con el paso del tiempo.

Se hizo notar que no existe una estandarización para la adquisición de datos de los estudios gammagráficos, y los distintos protocolos eran una combinación de imágenes dinámicas, planares, tomográficas y de cuerpo entero a distintos tiempos (inmediatas, tardías de una hora, dos horas y hasta 24 horas). De tal manera que, dos terceras partes de los focos sospechosos fueron evaluados con imágenes planares y una tercera parte con SPECT. Aunque no se excluyó ningún estudio en base al protocolo con el cual se adquirió, si hubo diferencias en cuanto a los resultados obtenidos con una u otra técnica. Se observó una desigualdad en cuanto a la proporción de positividad y negatividad entre ambos tipos de imágenes siendo mas marcada para el SPECT, sugiriendo que el tipo de adquisición influiría en la probabilidad de obtener un resultado u otro.

Evaluar el desempeño de una prueba diagnóstica requiere la verificación de sus resultados contra el estándar de oro (cultivo) o el desenlace del paciente (evolución clínica). En éste estudio aproximadamente en la mitad de los casos no se contó con cultivos y se utilizaron otros criterios aceptados para definir la presencia de una infección clínicamente, se observó que los cultivos tendían a mostrarse positivos con mucho más frecuencia (mostrándose como un criterio más duro de comparación) que lo que lo hacía la evolución clínica, y lo contrario sucedía en lo que se refiere a los resultados negativos en los cuales la evolución clínica mostró una mayor tendencia a la negatividad en comparación con el cultivo, sin embargo, se contó con aproximadamente el mismo número de resultados positivos y negativos, por lo que se pudieron evaluar los indicadores de eficacia diagnóstica en una proporción equitativa.

Al verificar la concordancia general entre estudios gammagráficos y estudios de verificación (cultivo y evolución clínica), se encontró que ésta era aproximadamente del 60%, y se observó que el grado de concordancia mostraba diferencias dependiendo del tipo de imágenes adquiridas, ésta era mayor cuando se adquiría SPECT (aumentando la sensibilidad del estudio cuando se hacían imágenes tomográficas por la mejor resolución de contraste obtenida, por lo que se recomienda utilizar siempre este tipo de adquisición), y era muy similar tanto para la comparación con cultivo o evolución clínica; en cambio, la concordancia era menor para la imágenes planares y era solo ligeramente mayor cuando se comparaba con los cultivos que cuando se hacía con la evolución clínica, lo que

nos sugiere nuevamente que el tipo de adquisición influye en la eficiencia diagnóstica del estudio gammagráfico, independientemente del estudio de verificación empleado.

En éste estudio los resultados más exitosos se obtuvieron en la evaluación del compromiso óseo con una sensibilidad de 70% y especificidad de 83%, así como excelente sensibilidad (100%) para valorar los injertos vasculares y el oído, debido a que la captación en estos sitios es nula. En contraparte los peores resultados se obtuvieron al evaluar el riñón, los focos intra-abdominales y el hígado donde se presentaron la mayoría de los resultados falsos positivos, presumiblemente debido a que estos órganos son parte de la biodistribución habitual del radiotrazador o pudiera representar la eliminación del radiotrazador por vía urinaria o biliar y superponerse a las estructuras abdominales, pudiendo ser confusa su interpretación.

En los estudios previos que se han realizado para evaluar el rendimiento diagnóstico del Tc-99m ciprofloxacino; la valoración del compromiso óseo se ha mostrado como la indicación en la que se han obtenido mejores resultados y la que ha sido más ampliamente estudiada (17-21), los valores de sensibilidad y especificidad reportados no difieren sustancialmente de los obtenidos en éste estudio, aunque en general son mejores, probablemente debido a la estandarización de los protocolos de adquisición, al uso de índices semi-cuantitativos de captación y la utilización de imágenes tomográficas. Por otra



parte, también hay estudios que reportan resultados desalentadores, sobretodo en la referente a la especificidad del radiofármaco, y recomiendan el abandono de su uso clínico (26, 27). Las diferencias en las experiencias obtenidas parecen indicar que la técnica de adquisición y la forma de interpretar las imágenes juegan un papel importante. En lo referente a las indicaciones fuera del sistema esquelético, los estudios son escasos y los resultados no concluyentes.

Éste estudio muestra limitaciones y la que más resalta es la falta de estandarización en los protocolos de adquisición; también es de notar la heterogeneidad de focos evaluados, así como la desigualdad entre los casos que fueron positivos y negativos en cada uno los focos de una localización en particular, lo que hizo que en algunos casos no fuera posible obtener ambos parámetros de sensibilidad y especificidad o que éstos variaran de una localización a otra. Sin embargo, los datos obtenidos si nos da una referencia general de la eficacia del gammagrama con Tc-99m ciprofloxacino en nuestro hospital

La verificación de resultados adquiere importancia para conocer la utilidad que tiene una herramienta diagnóstica como lo es el gammagrama con Tc-99m ciprofloxacino. La curva de aprendizaje permite detectar y corregir fallas, al tiempo que indica cual es la práctica más adecuada, en cuanto a protocolos e indicaciones se refiere, permitiendo abandonar aquellas poco favorecedoras y enfocarnos en las cuales se haya obtenido mejor rendimiento, dándole un justo

valor al estudio con Tc-99m ciprofloxacino, sobre todo en el contexto álgido en el cual se encuentra actualmente la utilización de este radiofármaco. En nuestro hospital ha tenido una buena aceptación y en nuestro servicio es un estudio importante en cuanto a visualización de procesos infecciosos se refiere, sin embargo al no existir una estandarización del estudio gammagráfico resulta apropiado ser cautelosos en vista de los resultados obtenidos.

Se hace necesario reevaluar el rendimiento diagnóstico en un estudio prospectivo metodológicamente estricto y con un protocolo estandarizado de adquisición para aquellas indicaciones en las que se ha mostrado mayor fortaleza para clarificar aún más el desempeño de éste estudio gammagráfico dentro de nuestro Hospital y conocer su verdadero rendimiento diagnóstico.

## **CONCLUSIÓN.**

Los resultados indican que el gammagrama con Tc-99m ciprofloxacino no fue un instrumento diagnóstico apropiado en general, para la visualización de procesos infecciosos en nuestro hospital como lo indican los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. El obtener resultados no favorables no indica estrictamente que se deba descartar por completo el uso de este estudio en particular, antes bien se deben corregir los errores detectados y utilizarlo en la práctica clínica de manera correcta en aquellas indicaciones en las cuales pudiera demostrar valía y revalorar los resultados obtenidos en un estudio prospectivo bien diseñado.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Becker W. The contribution of nuclear medicine to the patient with infection. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1195-1211.
2. Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis* 2001;1:326-333.
3. Goldsmith SJ, Vallabhajosula S. Clinically proven radiopharmaceuticals for infection imaging: Mechanism and applications. *Semin Nucl Med* 2009;39:2-10
4. Petruzzi N, Shanthly N, Thakur M. Recent trends in soft-tissue infection imaging. *Semin Nucl Med.* 2009 Mar;39(2):115-23.
5. Solanki KK, Bomanji J, Siraj Q, Small M, Britton K. Tc99m-infecton, A new class of radiopharmaceutical for imaging infection, *J Nucl Med* 1993;34 Suppl:119P.
6. Venjamuri S, Hall AV, Solanki KK, et al. Comparison on Tc-99m infecton imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection. *Lancet* 1996;347:233-235
7. Sierra JM, Rodriguez-Puig D, Soriano A, Mensa J, et al. Accumulation of Tc-99m ciprofloxacin in staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob agents chemother* 2008;52:2691-2692
8. Zhang H, Jiang N, Zhui L. Experimental studies on imaging of infected site with Tc-99m labeled ciprofloxacin in mice. *Chin Med J* 2009;122:1907-1909
9. Hall AV, Solanki KK, Vinjamuri S, Britton KE, Das SS. Evaluation of the efficacy of Tc-99m infecton, a novel agent for detecting sites of infection. *J Clin Path* 1998;51:215-219
10. Britton KE, Vinjamuri S, Hall AV, Solanki KK et al. Clinical evaluation of Tc-99m infecton for the localization of bacterial infection. *Eur J Nucl Med* 1997;24:553-556

11. Hopper DC, Wolfson JS, Swartz MN. Mechanism of action and resistance to ciprofloxacin. *Am J Med* 1987;82:12-20
12. O'Donnell JA, Gelone SP. Fluoroquinolones. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14: 489-513
13. De Winter F, Van de Wiele C, Dumont F, et al. Biodistribution and dosimetry of Tc-99m ciprofloxacin, a promising agent for the diagnosis of bacterial infection. *Eur J Nucl Med* 2001;28:570-574
14. Larikka MJ, Ahonen AK, Niemala O, Junila JA, et al. Comparison of Tc-99m ciprofloxacin, Tc-99m white blood cells and three phase bone imaging in the diagnosis of hip prosthesis infections: improved diagnostic accuracy with extended imaging time. *Nucl Med Commun* 2002;23:665-661
15. Pucar D, Jankovic Z, Dugonjic S, Popovic Z. Estimation of Tc-99m ciprofloxacin accumulation indexes in bone and joint bacterial infections. *Vojnosanit Pregl* 2009;66:395-398
16. Singh B, Sunil HV, Sharma S, et al. Efficacy of indigenously developed single vial kit preparation of Tc-99m ciprofloxacin in the detection of bacterial infection: an indian experience. *Nucl Med Commun* 2008;29:1123-1129
17. Britton KE, Wareham DW, Das SS, et al. Imaging bacterial infection with Tc-99m ciprofloxacin (infecton). *J Clin Pathol* 2002;55:817-823
18. Britton KE, Soroa V, Amaral H, Malamitsi J, Kartamihardja H, Sundrum F, et al. Tc-99m infecton preliminary evaluation in over 500 patients through an IAEA coordinated research programme. *Eur J Nucl Med* 1998;25: OS 152
19. Falagas ME, Valotassiou VJ, Papadouli D, Papadopoulos A, Malamitsi J. 99mTechnetium-ciprofloxacin scintigraphy for the evaluation of spinal infections: a preliminary report. *Clin Orthop Relat Res.* 2006 Mar;444:34-37.

20. De Winter F, Gemmel F, Van Laere K, De Winter O, Poffijn B, Dierckx RA, Van de Wiele C. 99mTc-ciprofloxacin planar and tomographic imaging for the diagnosis of infection in the postoperative spine: experience in 48 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Feb;31(2):233-9.
21. Sonmezoglu K, Sonmenzoglu M, Halac M, Akgun I, et al. Usefulness on Tc-99m ciprofloxacin (infecton) scan in diagnosis of chronic orthopedic infections: comparative study with Tc-99m HMPAO leukocyte scintigraphy. *J Nucl Med* 2001;42:567-574
22. Sharma S, Tripathi M, Kabra SK, Gupta R, Malhotra A. Prospective evaluation of Tc-99m ciprofloxacin in pyrexia of unknown origin. *Eur J Nucl Med* 2005;32 Suppl 1:S226:P538
23. Artiko V, Davidovic B, Nikolic K, Petrovic M, et al. Detection of gastrointestinal and abdominal infection by Tc-99m ciprofloxacin. *Hepatogastroenterology* 2005;52:491-495
24. Im MW, Choe W, Hwang SO, Song ES. Pelvic inflammatory disease with Tc-99m ciprofloxacin imaging. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:754-758
25. Sarda L, Saleh-Mghir A, Peker C, Meulemans A, et al. Evaluation of Tc-99m ciprofloxacin scintigraphy in a rabbit model of staphylococcus aureus prosthetic joint infection. *J Nucl Med* 2002;43:239-245  
Dumarey N, Blocklet D, Appelboom T, Tant L, Schoutens A. infecton is not specific for bacterial osteo-articular infective pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:530-535
26. Sarda L, Cremieux AC, Lebellec Y, et al. Inability of Tc-99m ciprofloxacin scintigraphy to discriminate between septic and sterile osteoarticular diseases. *J Nucl Med* 2003;44:920-926

27. Alexander K, Drost WT, Mattoon JS, et al. Binding of ciprofloxacin labeled with technetium 99m versus Tc-99m pertechnetate to a live and killed equine isolate of Escherichia coli. *Can J Vet Res* 2005;69:272-277
28. Welling M, Stokkel M, Balter J, et al. The many roads to infection imaging. *Eur J Nucl Med Mol imaging* 2008;35:848-849
29. Palestro CJ, Love C, Miller TT. Diagnostic imaging test and microbial infections. *Cell Microbiol* 2007;9:2323-2333
30. Gemmel F, Dumarey N, Welling M. Future diagnostic agents. *Semin Nucl Med* 2009;39:11-26
31. [Garner JS](#), [Jarvis WR](#), [Emori TG](#), [Horan TC](#), [Hughes JM](#). CDC definitions for nosocomial infections. [Am J Infect Control](#) 1988;16:128-40

## ANEXOS

FOLIO\_\_\_\_\_

### ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

Paciente: \_\_\_\_\_

Numero de afiliación: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Indicación del estudio gammagráfico: \_\_\_\_\_

Tipo de adquisición de estudio gammagráfico:      Planar ( )      SPECT ( )

Resultado de estudio gammagráfico:      Positivo ( )      Negativo ( )

Resultado de cultivo:      Positivo ( )      Negativo ( )

Evolución clínica compatible con presencia de infección:      Positivo ( )      Negativo ( )