



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN No. 3 SUR DEL DISTRITO FEDERAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL SPECT-CT CON 99M TC-
CIPROFLOXACINO EN EL DIAGNÓSTICO DEL OSTEOMIELITIS.

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. ITIZIA VERDUZCO FLORES

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA NUCLEAR

ASESORES:

DRA. ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ
DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ

MÉXICO, DF.

FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

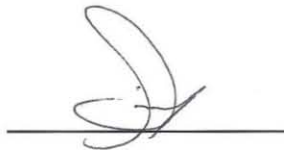


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



DOCTORA

DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DOCTORA

ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA

NUCLEAR

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DOCTORA

ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ

ASESOR DE TESIS

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón.

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 001
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUERRERO, UNIDAD MÉDICA NACIONAL 8000 XXC,
C.P. 500

FECHA 24/07/2015

DRA. ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ

PRESENTE

Tengo el agrado de informarle, que el protocolo de investigación con título:

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL SPECT/CT CON 99mTc CIPROFLOXACINO EN EL
DIAGNÓSTICO DE OSTEOMIELITIS**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3801-154

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 001

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

Datos del alumno	1. Datos del alumno
(Autor)	
Apellido paterno	Verduzco
Apellido materno	Flores
Nombre (s)	Itzia
Teléfono	55 43 49 09 91
Correo electrónico	gomin_hola11@hotmail.com
Universidad	Universidad del Ejército y Fuerza Aérea Mexicanos
Facultad o escuela	Escuela Médico Militar
Carrera	Médico Cirujano Militar
No. De cuenta	513229956
2. Datos de asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno	Villanueva
Apellido materno	Pérez
Nombre (s)	Rosa María
Teléfono	55 18 00 14 77
Correo electrónico	rosamariavillanueva@gmail.com
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título	Sensibilidad y especificidad del SPECT-CT con ^{99m} Tc- Ciprofloxacino en el diagnóstico de osteomielitis.
No. Paginas	45
Año	2015
No. de registro	R-2015-3601-153

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
JUSTIFICACIÓN.....	23
HIPÓTESIS.....	25
OBJETIVOS.....	26
METODOLOGÍA.....	27
RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN.....	40
CONCLUSIONES.....	42
BIBLIOGRAFÍA.....	43

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La osteomielitis (de *osteo-*, el gr *myelós*, médula, y de- *itis*)¹ es una infección ósea que involucra la médula ósea, causada por bacterias aerobias o micobacterias. Es progresiva y ocasiona destrucción del hueso, necrosis y formación de tejido óseo nuevo. Existen tres vías implicadas en el proceso de la infección: (a) hematológica, (b) por inoculación directa y (c) por contigüidad.² Las complicaciones y secuelas de la osteomielitis pueden llegar a ser devastadoras, descubriéndose su manejo desde tiempos de Hipócrates, quien inicio su tratamiento con apósitos de miel y cera, esta patología se considera el mayor de los desastres en ortopedia debido a lo doloroso que es para el paciente en su larga estancia hospitalaria, además de ser una dificultad médica para el diagnóstico en su etapa inicial, siendo este un serio problema ya que el diagnostico precoz es muy importante para el tratamiento.³

Los radionúclidos son usados frecuentemente como parte del estudio diagnóstico y seguimiento de la osteomielitis. Sin embargo una de las desventajas de los radionúclidos utilizados es la dificultad para diferenciar entre proceso inflamatorio aséptico y proceso infeccioso, por lo que se implementó el uso de antibióticos radiomarcados siendo el más utilizado el ciprofloxacino marcado con ^{99m}Tecnecio, pero su uso no ha sido extendido de manera generalizada debido a las dudas que existen aún en cuanto a su utilidad diagnóstica.

OBJETIVO; Determinar la sensibilidad y especificidad del SPECT / CT con ^{99m}Tc Ciprofloxacino realizado en el servicio de Medicina Nuclear en el diagnóstico de osteomielitis, correlacionando los resultados obtenidos con reporte de cultivo de hueso y/o hemocultivo.

METODOLOGIA Y RESULTADOS: Se evaluaron 291 expedientes de pacientes con diagnóstico o sospecha de osteomielitis a quienes se les realizó SPECT-CT con ^{99m}Tc-Ciprofloxacino, correlacionando los resultados de medicina nuclear con el reporte bacteriológico, de ellos 117 (40.2%) del sexo femenino y 174 (59.8 %) del sexo masculino; 91 (31.3%) pacientes tuvieron con resultado de SPECT-CT negativo para la presencia de osteomielitis y 200 (68.7%) con resultado positivo; al correlacionar estos resultados con los cultivos, de los 91 pacientes con resultado negativo por medicina nuclear, 8 de ellos presentaron cultivo positivo, mientras que de los 200 SPECT-CT positivos para la presencia de osteomielitis 11 presentaron cultivo sin desarrollo bacteriano. Con lo que se obtuvo una sensibilidad de 95.93 %, especificidad de 88.29 %, VPP 91.20 %, VPN 91.20. Los patógenos aislados más frecuentes fueron *S. aureus* en 109 (37.5 %) pacientes, *E. Coli* en 35 (12%), *S. epidermidis* en 15 (5.2%) *Enterobacter* en 17 (5.8%), *P. aeruginosa* en 5 (1.7%), *Klebsiella* 3 (1%), *Mucor* 3 (1%), Polimicrobiano 2 (0.7%), *Aeromonas hydrophyla* 2 (0.7), *Coccidioides immitis* 2 (0.7) *S.saprophytus* 2 (0.7 %), *Enterococcus Faecalis* 1 (0.3%) *Brucella sp.* 1 (0.3%), *Candida sp* 2 (0.7%), *Burkholderia* 1 (0.3 %)

INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

a. Osteomielitis.

. Definición.

La osteomielitis (de *osteo-*, el gr *myelós*, médula, y de- *itis*)¹ es una infección ósea que involucra la médula ósea, causada por bacterias aerobias o micobacterias. Es progresiva y ocasiona destrucción del hueso, necrosis y formación de tejido óseo nuevo. Existen tres vías implicadas en el proceso de la infección: (a) hematógena, (b) por inoculación directa y (c) por contigüidad. La vía hematógena representa el 20 % de las causas de osteomielitis en adultos y la vía más común en pacientes pediátricos. La artritis infecciosa es monoarticular en el 90% de los casos²⁻⁴.

Esta entidad ya era conocida desde tiempos de Hipócrates, quien inicio su tratamiento con apósitos de miel y cera; esta patología se considera el mayor de los desastres en ortopedia debido a lo doloroso que es para el paciente en su larga estancia hospitalaria, además de ser una dificultad médica para el diagnóstico en su etapa inicial, siendo este un serio problema ya que el diagnostico precoz es muy importante para el tratamiento.³ Mas tarde Sir *Benjamín Brodie* (1783-1862), médico inglés, que describió por primera vez lo que sería conocido hasta nuestros días como absceso de *Brodie*, una de las formas crónicas de la osteomielitis, en un artículo llamado "Resultado de algunos casos crónicos de abscesos de la tibia".⁵

Antes de la era de los antibióticos, constituía un serio riesgo para la vida, pero actualmente es uno de los problemas de salud controlados por la medicina moderna; aunque en la actualidad no pone en riesgo la vida, si es una enfermedad que de no ser tratada a tiempo pone en riesgo la función a largo plazo, lo que conlleva a pérdidas económicas 1no solo para el paciente, que en no pocas ocasiones deja de ser productivo, sino también para el hospital y el país en general, considerando las ausencias laborales y los largos periodos de hospitalización y convalecencia que tienen estos pacientes, aunado a los prolongados tratamientos con antibióticos que les son administrados y las secuelas a largo plazo.

2. Datos epidemiológicos.

La osteomielitis hematógena ocurre predominantemente en niños (85%) mientras que la causa más común en adolescentes y adultos es de origen postraumático o por contigüidad, este último ocupa hasta un 50 % de todos los casos de osteomielitis.

De acuerdo a la literatura la incidencia de osteomielitis aguda en el mundo es de 1 caso por 5000 niños. La incidencia y prevalencia de osteomielitis crónica en adultos es desconocida ya que no es una de las enfermedades que deban notificarse o vigilarse y es posible que sea subestimada debido al uso de antibióticos.

El riesgo de osteomielitis crónica después de un cuadro agudo es de 5% a 25%.

La osteomielitis en miembros inferiores ocurre en cerca del 90% de los casos y el 10% restante en miembros superiores. Los huesos más afectados son tibia en un 50%, fémur en un 30%. A nivel mundial no se conoce exactamente su incidencia.⁵

3. Patogenia

Los microorganismos acceden al hueso por vía hematológica, por inoculación directa a partir de un foco contiguo o por herida penetrante. Los traumatismos, la isquemia y los cuerpos extraños aumentan la predisposición del hueso a la invasión microbiana, al exponer lugares a los que se pueden fijar las bacterias. Los fagocitos intentan contener la infección y, en este proceso, liberan enzimas que lisan el hueso. Las bacterias escapan a las defensas del hospedador al adherirse con firmeza al hueso dañado e ingresar en los osteoblastos y conservarse en su interior, y al cubrirse a sí mismas y a la superficie subyacente con una biopelícula protectora rica en polisacárido. El pus se extiende a los canales vasculares, elevando la presión intraósea y dificultando el flujo sanguíneo; al volverse crónica la infección no tratada, la necrosis isquémica del hueso da lugar a la separación de grandes fragmentos desvascularizados (*secuestros*). Cuando el pus se abre paso a través de la cortical, se forman abscesos subperiósticos o de partes blandas, y el periostio alto deposita hueso nuevo (el *involucro*) alrededor del secuestro. Los principales datos histológicos de la osteomielitis aguda son los microorganismos, los infiltrados de neutrófilos y los vasos sanguíneos congestionados o trombosados. La característica distintiva de la osteomielitis crónica es el hueso necrótico, que se identifica por la ausencia de osteocitos

vivos. En las infecciones crónicas predominan las células mononucleares, y los tejidos de granulación y fibroso sustituyen al hueso que ha sido resorbido por los osteoclastos. En la fase crónica, los microorganismos pueden ser demasiado escasos como para detectarlos en la tinción.

La metafisis especialmente cerca de la rodilla, son áreas de predilección. La presión intraósea secundaria al edema y la rígida cavidad medular, van produciendo trombosis de los vasos. Esto exacerba y favorece la propagación de la infección. El exudado sigue por los canales de Havers de la cortical, los cuales son delgados y propaga la inflamación a la región subperiosteal, ocasionando elevación del periostio. Esto causa trombosis de los vasos periostiales y necrosis. Las enzimas secretadas por las bacterias, las células polimorfonucleares y el tejido muerto.⁴

Los agentes patógenos tienden a arribar por los vasos metafisarios en la osteomielitis hematógena; estos vasos tienen un flujo sanguíneo lento pero turbulento, una cantidad reducida de leucocitos así como una capacidad fagocítica disminuida, lo cual conduce a una mayor proliferación de microorganismos.⁴

4. Presentación Clínica

Los síntomas generales de la osteomielitis son los propios de inflamación aguda, que ocurre inmediatamente posterior al daño como son fiebre, malestar general, sudoración, fatiga, náuseas, cefalea etc. Esta desaparece después de 5 a 7 días. En caso de contaminación bacteriana puede durar varios días más.⁶ Estos síntomas variaran con la edad, virulencia del germen,

localización de la infección, estado inmunitario del huésped, duración de la enfermedad y su tratamiento. Los síntomas locales son dolor exquisito, bien localizado que condiciona limitación del movimiento en la mayoría de las ocasiones.⁷

5. Clasificación

Existen varias clasificaciones de esta enfermedad, en esta ocasión mencionare las más utilizadas, la cuales son la de Waldvogel quien la clasifica de acuerdo a la duración de la enfermedad en:

- Aguda

- Crónica

Según la fuente de infección en

- Hematógena

- Contigua

- Por Insuficiencia vascular

También existe la clasificación de Cierny y Mader quien la clasifica desde el punto de vista anatómico y fisiológico de la siguiente manera:⁸

TABLA 1 CLASIFICACIÓN DE CIERNY Y MADER

TIPO ANATÓMICO	DESCRIPCIÓN
----------------	-------------

I	MEDULAR	ENDOSTEAL
II	SUPERFICIAL	SUPERFICIE CORTICAL INFECTADA POR FALTA DE COBERTURA.
III	LOCALIZADA	SECUESTRO CORTICAL QUE PUEDE DEBRIDARSE
IV	DIFUSA	CUALQUIERA DE LAS ANTERIORES MAS INESTABILIDAD MECÁNICA ANTES O DESPUÉS DEL DESBRIDAMIENTO.
TIPO FISIOLÓGICO		
A	NORMAL	INMUNOCOMPETENTE CON BUENA VASCULARIDAD
B	COMPROMETIDO	FACTORES LOCALES O SISTÉMICOS QUE COMPROMETEN LA INMUNIDAD O CICATRIZACIÓN.
C	PROHIBITIVO	DISCAPACIDAD MÍNIMA, MORBILIDAD GRAVE, MAL PRONÓSTICO DE CURACIÓN

5.1 Osteomielitis hematógena.

Supone aproximadamente 20% de los casos de osteomielitis afectando principalmente a niños, adultos de edad avanzada y consumidores de drogas por vía intravenosa. La osteomielitis hematógena aguda afectando un solo hueso con mayor frecuencia tibia, fémur o humero en niños y en adultos cuerpos vertebrales. Las metástasis se establecen en la metáfisis ricamente vascularizada. La osteomielitis vertebral es el sitio de mayor frecuencia en los adultos ya que el cuerpo vertebral cuenta con buen riego sanguíneo por las arterias espinales. La infección puede originarse en las vías urinarias particularmente en varones mayores de 60 años. Otros trastornos que pueden originar bacteriemia incluyen endocarditis, abscesos dentales, infecciones de

tejidos blandos y contaminación. La diabetes mellitus, hemodiálisis y la inyección intravenosa, incrementan el riesgo de infección espinal.

5.2 Osteomielitis por contigüidad.

Representa cerca del 80 % de todos los casos, se observa particularmente en adultos, incluye infecciones adquiridas por heridas penetrantes como mordidas, lesiones punzantes y fracturas abiertas: por procedimientos quirúrgicos y por extensión de directa de la infección de zonas contiguas de tejido blando.

La osteomielitis postraumática es una de las complicaciones más severas de las fracturas abiertas o tratamientos quirúrgicos de daños óseos. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos con apoyo en imagenología.

5.3 Osteomielitis crónica.

Con tratamiento adecuado menos de 5% de osteomielitis aguda hematógena progresan a osteomielitis crónica. Es más probable en los casos de focos contiguos. La presencia de cuerpo extraño incrementa el riesgo de infección crónica. Son aspectos característicos de la osteomielitis crónica la evolución clínica prolongada, periodos prolongados de aparente remisión y exacerbación recurrente.⁴

6. Etiología.

Las bacterias son el agente etiológico más común. Los patógenos varían de acuerdo a la edad y ciertos grupos de pacientes. Sin embargo la causa predominante de osteomielitis es *Staphylococcus aureus* en todos los grupos de edad. Los *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina han ido en aumento en la última década. La mayoría de estos acarrean el gen *Panton valentine leucocidin* el cual produce una toxina que destruye a los leucocitos, por lo que la enfermedad es más grave y con mayores complicaciones.

Los *Streptococcus* del grupo B es el siguiente agente etiológico más común de osteomielitis en niños. Las bacterias gram-negativas como *Scherichia coli* y otras anaerobias son frecuentemente encontradas en adultos y pacientes diabéticos. *Staphylococcus epidermidis* es común entre usuarios de drogas intravenosas y aquellos con implantes articulares. Salmonella es frecuente en pacientes con anemia de células falciformes.

El *S. aureus* se adhiere al hueso por la expresión de receptores (adhesinas) por los componentes de la matriz (fibronectina, laminina, colágeno y sialoglicoproteína) y cartílago. Esto elabora adhesinas de unión a la fibroectina con lo que se adhiere a los implantes colocados en hueso.

La osteomielitis hematógena es causada en un 95% por un solo microorganismo, en 50 % se aísla *Staphylococcus aureus*, 25% es causada por *E. coli*. La tuberculosis y brucelosis afectan principalmente a la columna vertebral. .⁴⁻⁶

En la infección causada por contigüidad el 50 % de los casos el patógeno es *S. aureus*, sin embargo este tipo de afectación suele ser polimicrobiana, implicando bacterias *gram* negativas y anaerobias. Las amputaciones debidas

a osteomielitis son alrededor de 46 por cada 100, 000. En pacientes diabéticos aproximadamente dos tercios de la amputaciones son a consecuencia de una úlcera en pie diabético.⁹⁻¹⁰

7. Diagnóstico.

El diagnóstico de osteomielitis sigue siendo un reto y se han implementado varios estudios diagnósticos, para lograr un diagnóstico oportuno y una terapéutica adecuada, encaminada a lograr un mejor pronóstico en esta entidad; todo esto dado lo doloroso que resulta para los pacientes y lo difícil que es el diagnóstico en sus etapas tempranas, aunado a la larga estancia hospitalaria y el la pérdida económica que representa debido a las largas estancias hospitalarias, ausencia laboral y complicaciones graves que incapacitan a los pacientes.

La sospecha temprana de la presencia de osteomielitis es esencial. El diagnóstico es basado fundamentalmente en la clínica, es decir, en los signos y síntomas de infección así como un adecuado interrogatorio de los antecedentes.¹¹⁻¹²

8. Métodos de diagnóstico por imagen.

8.1 Radiografía simple.

Los hallazgo tempranos encontrados en la radiografía incluyen osteopenia peri articular, erosión, y efusión articular. La presencia de fractura mutifragmentaria y defectos óseos pueden enmascarar la presencia de osteolisis. Los signos

fisiológicos de remodelación ósea y curación incluyen reacción endostial y periostial, adelgazamiento cortical y esclerosis, en ocasiones irregularidad cortical y puede parecer involucro de hueso infectado.

El absceso de Brodie es una osteomielitis de bajo grado usualmente de origen estafilococcico que puede tener un origen postraumático. La radiografía puede mostrar una lesión osteolítica rodeada de un área de esclerosis típicamente en la diáfisis o metafisis de hueso tubular. ⁶

8.2 Ecografía.

La ecografía no es útil para valorar los cambios en la medula ósea sin embargo puede evaluar cambios en los tejidos blandos asociados a osteomielitis. Es útil para evaluar EFUSION de articulaciones y abscesos de tejidos blandos los cuales pueden ser aspirados guiados por ultrasonido. En niños la presencia de absceso subperiosteal puede ser fácilmente demostrada por este método, con presencia de líquido cerca de cortical siendo sugestivo de osteomielitis. Una colección cerca de la corteza y la falta de consolidación es por lo regular patognomónico de osteomielitis crónica. Una de sus ventajas es que no es limitada por la presencia de prótesis o artefactos metálicos.

8.3 Tomografía axial computarizada.

La tomografía representa correctamente los cambios óseos como destrucción cortical, proliferación periosteal y cambios en tejidos blandos; cuerpos extraños y gas intramedular. Es el método de elección para

demostrar secuestro, fistulas e involucro. La desventaja de la TC es la necesidad de radiación ionizante y la presencia de artefacto en el caso de prótesis metálicas.⁶

8.4. Resonancia Magnética Nuclear.

La resonancia magnética nuclear es la mejor modalidad para detectar infección ósea crónica debido al gran detalle anatómico que proporciona y a la gran resolución espacial. Los hallazgos de osteomielitis en la RMN incluyen baja intensidad de señal ponderada en T1 en imágenes con reemplazo de señal de grasa y alta intensidad de señal en ponderada en T2 con (STIR), con el medio de contraste. Sin embargo estos cambios son inespecíficos y en ocasiones puede ser difícil diferenciar de un tejido cicatricial vascularizado. La señal de penumbra ha sido descrita como útil en el diagnóstico de osteomielitis subaguda.⁶

8.5. Medicina Nuclear.

Los radionúclidos son usados frecuentemente como parte del estudio diagnóstico de la osteomielitis (OM). La gammagrafía ósea se ve afectada por varias condiciones como: enfermedad articular degenerativas y procedimientos ortopédicos quirúrgicos, lo cual disminuye la especificidad del estudio. En situaciones no complicadas el estudio óseo de tres fases con ^{99m}Tc Metilendifosfonato, con una sensibilidad del 90% y especificidad del 78%,¹² las tres fases incluyen fase vascular, fase tisular e imagen tardías a las dos o tres horas (en ocasiones se puede realizar una imagen a las 24

horas). Cuando existe osteomielitis la captación del radiotrazador se observa desde la fase vascular con intensa captación en imagen tardía.¹³

En algunos casos se puede utilizar otros radiotrazadores como el ⁶⁷Galio que fue usado de manera conjunta en el diagnóstico de OM¹³ con estudio óseo de tres fases con una sensibilidad combinada de 90% con una especificidad cercana al 100%, considerando a estos los estudios de elección.¹²

La gammagrafía con leucocitos marcados fue el estudio de elección para el diagnóstico de osteomielitis complicada. Los leucocitos se acumulan en la medula ósea con o sin infección su uso combinado con la gammagrafía con ^{99m}Tc sulfuro coloidal facilitó la diferenciación entre OM y medula ósea normal.¹² Este método tiene como limitaciones la necesidad de personal perfectamente entrenado, dado que el proceso de marcado requiere por lo menos 3 horas, debido a que se debe extraer un volumen no inferior a 45-50 ml y posteriormente separar los leucocitos homólogos. Además el ¹¹¹Indio es un radioisótopo de importación, caro, no disponible en los laboratorios de medicina nuclear.¹⁵

Los antigranulocitos y fragmentos de anticuerpos como ^{99m}Tc-besilesomab y ^{99m}Tc-sulesomab, fueron desarrollados para eliminar las desventajas asociadas de los leucocitos radiomarcados.¹²

Estos agentes sin embargo tuvieron poco éxito y no se encuentran disponibles. La biotina fue usada como factor de crecimiento de ciertas bacterias, ¹¹¹In-biotina es útil para el diagnóstico de infección espinal.

Los fragmentos radiomarcados de la ubicidina, un péptido de origen natural dirigido a bacterias puede diferenciar la entre inflamación estéril e infección y

puede monitorizar la respuesta a la terapia.¹² El PET ^{18}F -FDG es extremadamente útil en el diagnóstico de la osteomielitis. Con una sensibilidad del 95% y especificidad del 75 al 95 %. ^{18}F -FDG es el radionúclido de elección en la infección espinal. El PET ^{18}F -DG es sensible con un alto valor predictivo negativo y fiable para diferenciar proceso vertebral de tipo degenerativo y otras anomalías de infección vertebral los datos sobre la exactitud del ^{18}F -FDG para el diagnóstico de osteomielitis en pie diabético aún son contradictorios y el papel en esta entidad aun no es determinado. La investigación inicial sugiere que la precisión del ^{18}F -FDG para el diagnóstico de infección peri protésica es útil para diferenciar infección de aflojamiento protésico.¹² Datos preliminares de la PET con otros agentes como ^{68}Ga y ^{124}I Fialuridina indican que pueden ser útiles en el diagnóstico de OM. Sin embargo aún está en discusión debido al limitado acceso que tienen los pacientes y a la falta de equipos PET en muchos lugares del país.¹³

Estos métodos tienen la desventaja de no discriminar correctamente en algunos casos entre proceso inflamatorio aséptico y la presencia de infección por lo que se empezó a buscar otras alternativas con mayor significancia clínica, por lo que se empezaron a marcar varios antibióticos encontrando como ideal al $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino dada sus propiedades y su amplio espectro antimicrobiano.

El uso de antibióticos radiomarcados pareció prometedor en el diagnóstico de procesos infecciosos porque se unen a un componente bacteriano específico. La principal ventaja de estos compuestos es que pueden hacer el diagnóstico diferencial entre infección y proceso inflamatorio estéril; localizan el foco infeccioso.¹⁶

El ^{99m}Tc -Ciprofloxacino se introdujo en el campo de la medicina nuclear en la década de los 90s. La experiencia reportada en la literatura menciona que la especificidad de la gammagrafía con ^{99m}Tc -Ciprofloxacino es de aproximadamente 90%, como en los estudios realizados por Sonmezoglu y colaboradores, quienes reportaron una sensibilidad del 94 % y especificidad del 93% en un estudio con 51 pacientes con osteomielitis.¹⁸ Más tarde Britton y cols realizaron un estudio multicéntrico en el que incluyeron 879 pacientes de los cuales 422 tenían diagnóstico de osteomielitis y material protésico infectado y reportaron una sensibilidad y especificidad del 95 % y 96 % respectivamente.¹⁹

Marrero y cols, estudiaron a 15 pacientes en quienes se sospechaba prótesis articular infectada obteniendo una sensibilidad y especificidad de 100% y 95% respectivamente.²⁰

Sin embargo, Sarda y cols, en un estudio prospectivo realizado en 16 pacientes con sospecha de artritis séptica u osteomielitis y 11 con enfermedad osteoarticular sin evidencia de infección, genero controversia al reportar una sensibilidad de 100 % con especificidad de 37 %, concluyendo que el radiofármaco no era útil para diferenciar entre patología ósea infecciosa de la no infecciosa.²¹

El ciprofloxacino radiomarcado es captado por la ADN girasa de los microorganismos patógenos, ofreciendo la capacidad de detectar la presencia de microorganismos vivos el área infectada. Este potencial es clínicamente significativo no solo para el correcto diagnóstico sino para la determinación del correcto tratamiento con antibióticos y su duración, particularmente en la infección ósea, en la cual el tratamiento es muy prolongado. Se ha observado

que en los casos de resistencia al ciprofloxacino, no existe alteración en la concentración del antibiótico radiomarcado en el área infectada; en algunos casos la ADN girasa A o topoisomerasa IV sufren mutaciones que no interfieren con la concentración del radiofármaco. En contraste, la resistencia bacteriana en la cual la membrana celular bacteriana es impermeable al ciprofloxacino si afecta la concentración del radiofármaco en el área afectada, sin embargo para confirmar esto hacen falta estudios microbiológicos en conjunto con medicina nuclear, prospectivos y aleatorizados, para confirmar dicha información.

Por otro lado los neutrófilos y macrófagos activados pueden concentrar ciprofloxacino. En estudio en animales se demostró que el radiofármaco es concentrado solo en lugares donde hay bacterias, no así en abscesos y colecciones estériles.

Las ventajas del ^{99m}Tc -ciprofloxacino sobre la gammagrafía con leucocitos marcados con ^{111}In -HMPAO es su ausencia de concentración en la médula ósea, pero debido a su pequeño tamaño pueden penetrar fácilmente en áreas infectadas.²²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La sensibilidad y especificidad del SPECT/CT con ^{99m}Tc Ciprofloxacino realizado en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del CMN SIGLO XXI, en el diagnóstico de osteomielitis es mayor al 90%

JUSTIFICACIÓN.

La osteomielitis es frecuente en pacientes con fracturas expuestas, posoperados de colocación de prótesis articular, pie diabético, úlceras varicosas o por decúbito, infectadas, y de manera menos frecuentes en pacientes con ciertas comorbilidades como tuberculosis, brucelosis, o inmunodeprimidos. Dadas las complicaciones a largo plazo que suele llevar esta entidad de no ser diagnosticada y tratada a tiempo, realizar el diagnóstico temprano se ha convertido en un reto, tanto para médicos clínicos como los del área de imagen. Actualmente contamos con gran variedad de métodos de imagen para confirmar el diagnóstico e ir evaluando la respuesta al tratamiento, sin embargo aún existen discrepancias entre los mismos, puesto que los cambios en las estructuras óseas son progresivos y pueden no apreciarse en etapas tempranas. En las últimas décadas se han desarrollado múltiples radiofármacos en un intento por disminuir los falsos negativos o positivos, así como las desventajas que presentan los radiotrazadores que se han utilizado tradicionalmente. Hace aproximadamente 15 años empezó a utilizarse el ^{99m}Tc -Ciprofloxacino (infecton) en el diagnóstico de osteomielitis, muchos no lo consideraron de utilidad porque se pensaba que sobreestimaba el diagnóstico cayendo incluso en desuso en algunos centros; pero al ir perfeccionando la técnica de marcaje, y con la introducción de equipos híbridos, que nos permiten realizar correlación anatómica y corrección por

atenuación al realizar SPECT-CT, se ha incrementado la sensibilidad y especificidad de este radiofármaco. Tomando en cuenta el elevado número de pacientes con sospecha o diagnóstico de osteomielitis en nuestro medio, el presente estudio pretende sustentar científicamente el valor de la SPECT-CT ^{99m}Tc -ciprofloxacino que se realiza en el servicio de medicina nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, correlacionando los resultados de los SPECT-CT realizados con el resultado microbiológico de los mismos en aquellos que se realizó biopsia del sitio afectado y/o cultivo, dependiendo de la etiología de la enfermedad

HIPÓTESIS

El SPECT / CT con ^{99m}Tc Ciprofloxacino muestra una sensibilidad y especificidad mayor al 90% en el diagnóstico de osteomielitis.

OBJETIVOS.

1. OBJETIVO PRINCIPAL

1. Determinar la sensibilidad y especificidad del SPECT / CT con ^{99m}Tc Ciprofloxacino en el diagnóstico de osteomielitis, mediante la correlación de los resultados del SPECT-CT con los resultados de biopsia de hueso y cultivos.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Evaluar el SPECT-CT como instrumento de evaluación de respuesta a la terapia en aquellos expedientes de pacientes con osteomielitis en quienes se realizaron SPECT-CT con ^{99m}-Tc-Ciprofloxacino subsecuentes.

METODOLOGÍA

1. DISEÑO DE ESTUDIO.

Descriptivo-Analítico y retrospectivo.

2. ÁREA DE ESTUDIO.

Servicio de Medicina Nuclear de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional SIGLO XXI, Av. Cuauhtémoc No.330 Col. Doctores C.P. 06725, México D.F.

3. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se estudiaron los expedientes de todos los pacientes que fueron referidos al servicio de Medicina Nuclear de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional SIGLO XXI, en el periodo comprendido desde el mes de noviembre del 2012 hasta el mes de mayo de 2015.

4. TAMAÑO DE LA MUESTRA

No probabilística, por casos consecutivos en el periodo comprendido entre los meses de noviembre del 2012 a mayo del 2015.

5. CRITERIOS INCLUSIÓN.

Se consideraron los expedientes de pacientes referidos a nuestro servicio con solicitud de SPECT-CT para búsqueda de osteomielitis cuando:

1. Reunieron criterios clínicos para sospecha y diagnóstico de osteomielitis.
2. De ambos sexos.
3. Mayores de 18 años.
4. Que fueron referidos durante el periodo de estudio.
5. Que contaron con resultado de biopsia directa del sitio afectado y/o cultivo.

6. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

No serán incluyeron aquellos expedientes de pacientes cuando:

1. Solo se les haya realizado estudio de medicina nuclear, es decir, que no cuenten con CT.
2. se les realizó SPECT-CT con ^{99m}Tc-Ciprofloxacino, por un proceso infeccioso que no involucró estructuras óseas.

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Expedientes de pacientes que fueron referidos a nuestro servicio con solicitud de SPECT-CT para búsqueda de osteomielitis que no contaron con biopsia del sitio afectado y/o cultivo.

2. VARIABLES DEL ESTUDIO

1. VARIABLES PREDICTORIAS

1. OSTEOMIELITIS

Definición conceptual: Se consideró osteomielitis cuando:

1. Existió el antecedente de patologías (tuberculosis, brucelosis, diabetes mellitus, septicemia, fracturas expuestas, cirugía ósea y/o articular) y,
2. Datos clínicos que indicaron la posibilidad de afectación del tejido óseo.
3. Se identificó la presencia de focos infecciosos (secuestros, involucros, abscesos intraóseos, asociados a concentración anormal del radiofármaco
4. Diagnosticados por los médicos: traumatólogo, infectólogo ó internista.

Definición operacional: Concentración anormal del radiofármaco en tejido óseo, medido por escala visual.

Tipo de variable: nominal.

Indicadores: positivo ó negativo.

5. SPECT-CT

Definición conceptual: Técnica tomográfica que se obtiene mediante la adquisición y obtención de imágenes tridimensionales por emisión de fotón único, previa administración endovenosa de un radiofármaco, realizando fusión de imágenes

moleculares con imágenes morfológicas adquiridas al mismo tiempo en un equipo híbrido.

Definición operacional: Identificación visual de zonas con concentración anormal del radiofármaco en estructuras óseas

Tipo de variable: nominal

Indicadores: positivo ó negativo.

6. VARIABLES DE COMPARACIÓN

1. CULTIVO DE HUESO (YA SEA REALIZADO POR RASPADO DIRECTO Ó BIOPSIA DE HUESO POR ASPIRACIÓN).

Definición conceptual: Proceso de crecimiento de microorganismos en un medio *ad hoc* después de la obtención de muestra (del tejido directo, en sangre y diferentes líquidos corporales).

Definición operacional: muestra de hueso obtenida por raspado directo o aspirado de hueso y colocado en un ambiente artificial llamado caja de *Petri*, para evaluar el crecimiento bacteriano y determinar el tipo de patógeno aislado en la muestra.

Tipo de variable: nominal

Indicadores: positivo ó negativo y patógeno aislado.

2. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

1. SEXO

Definición conceptual: características fenotípicas asignadas a un individuo que lo identifica como hombre o mujer.

Definición operacional: fenotipo designado en los datos del expediente.

Tipo de variable: nominal.

Indicadores: femenino ó masculino.

2. EDAD:

Definición conceptual: años cumplidos al momento de realizarse el estudio.

Definición operacional: edad designada en el expediente en el momento del estudio.

Tipo de variable: ordinal

3. FUENTE DE INFORMACIÓN.

Indirecta ya que la información fue tomada de los expedientes clínicos de pacientes que fueron referidos a nuestro servicio.

4. PROCEDIMIENTO Y DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de los pacientes que fueron referidos al servicio de Medicina Nuclear para búsqueda de osteomielitis entre noviembre del 2012 y abril del 2015. El estudio se realizó con un equipo híbrido de

SPECT/CT Philips Precedence T'16 con la adquisición de imágenes cuatro horas posteriores a la administración endovenosa del radiofármaco, utilizando un colimador de agujeros paralelos de baja energía, alta resolución, con el fotopico de energía centrado en 140 KeV con ventana del 20%, la matriz utilizada fue de 128 x 128, sin amplificación para la correcta fusión de imágenes con la tomografía, con una circunferencia de 360 grados y de 25 a 30 segundos por imagen.

Una vez adquiridas las imágenes se procesaron con un filtro astonish bone fusionando las imágenes post procesamiento con las imágenes anatómicas y evaluado visualmente la presencia o no de radiofármaco en las estructuras óseas.

Se reportaron como negativos todos aquellos estudios en los que no se observó ni la mínima concentración del radiofármaco en hueso y como positivo aquellos que mostraron concentración focalizada en estructuras óseas.

El control de calidad del radiofármaco fue visual, tomando en cuenta que a las 4 horas no debe existir concentración del radiofármaco en pulmones.

Con la ayuda de la base de datos de la UMAE "Bernardo Sepúlveda" (Pac's) se documentó la presencia de resultados de cultivos de hueso.

También se recolectó información sobre las variables siguientes: edad, sexo, sitio anatómico de la infección, germen aislado, antecedente de fractura o cirugía.

Se realizó una correlación del resultado reportado en el SPECT-CT con el reportado en la biopsia y/o cultivo de hueso. Una vez ingresados los datos se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS para mostrar frecuencias absolutas y relativas, así como medidas de tendencia central.

Los resultados se presentaron gráficamente en tablas, barras y pasteles.

K. RECURSOS

a. Humanos

1. Un médico nuclear.
2. Un residente de medicina nuclear

b. Materiales

1. Una computadora con paquetería de office (Excel y Word principalmente).
2. Programa estadístico SPSS
3. Lápices y bolígrafos.
4. Block de notas.

c.. Institucionales.

Expedientes clínicos de los pacientes estudiados.

1. FINANCIAMIENTO

No se requiere.

2. FACTIBILIDAD.

Por la naturaleza de estudio, es factible.

3. ASPECTOS ÉTICOS

Debido a que se trabajó con expedientes de pacientes que fueron referidos al servicio de medicina nuclear en el lapso del mes de noviembre del 2012 al mes de abril del 2015 se solicitará autorización al director de la UMAE "BERNARDO SEPÚLVEDA" del CMN SIGLO XXI de utilizar los expedientes, asegurando que la información será conocida únicamente por los autores y utilizada para los fines de estudio.

RESULTADOS

A. ANÁLISIS.

Se recolectaron un total de 535 expedientes de pacientes que fueron enviados a este servicio de medicina nuclear de la UMAE "BERNARDO SEPÚLVEDA" del CMN SIGLO XXI entre noviembre del 2012 y mayo de 2015 para realización de SPECT CT con ^{99m}Tc -Ciprofloxacino por sospecha de osteomielitis, de los cuales fueron excluidos 244 por no contar con estudio bacteriológico, de estos 82 fueron por sospecha de espondilodiscitis, en quienes difícilmente se toma cultivo debido a lo invasivo que resulta el procedimiento.

Finalmente para el cálculo de sensibilidad y especificidad del SPECT/CT con ^{99m}Tc -Ciprofloxacino realizado en nuestro servicio se incluyeron un total de 291 expedientes de pacientes que contaron con estudio bacteriológico y de medicina nuclear, obteniendo los siguientes resultados:

a. Edad.

Las medidas de tendencia central del grupo de estudio (291 pacientes) fueron las siguientes: media 52.62, mediana 33 y moda 46.

b. Sexo.

Del grupo de estudio fueron 117 (40.2%) del sexo femenino y 174 (59.8 %) del sexo masculino.

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR GRUPOS ETARIOS Y SEXO.

Intervalo de edad	Femenino	Masculino	Total
17-30	10 3.4 %	26 8.9 %	36 12.4 %
30-39	12 4.1 %	24 8.2 %	36 12.4 %
40-49	28 9.6 %	29 10.0 %	57 19.6 %
50-59	23 7.9 %	29 10.0 %	52 17.9 %
60-69	19 6.5 %	33 11.3 %	52 17.9 %
70-79	13 4.5 %	29 10.0 %	42 14.4 %
>80	12 4.1 %	4 1.4 %	16 5.5%
TOTAL	117 40.2 %	174 59.8 %	291 100 %

4. Patógenos aislados.

Los patógenos aislados más frecuentes fueron *S. aureus* en 109 (37.5 %) pacientes, *E. Coli* en 35 (12%), *S. epidermidis* en 15 (5.2%) *Enterobacter* en 17

(5.8%), *P. aeruginosa* en 5 (1.7%), *Klebsiella* 3 (1%), *Mucor* 3 (1%), Polimicrobiano 2 (0.7%), *Aeromonas hydrophyla* 2 (0.7), *Coccidioides immitis* 2 (0.7) *S.saprophytus* 2 (0.7 %), *Enterococcus Faecallis* 1 (0.3%) *Brucella* sp. 1 (0.3%), *Candida* sp 2 (0.7%), *Burkholderia* 1 (0.3 %)

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN POR PORCENTAJE DE PATÓGENOS AISLADOS.

PATOGENO	NÚMERO DE PACIENTES	DEPORCENTAJE
<i>S. aureus.</i>	109	37.5%
<i>E. Coli</i>	35	12%
<i>Enterobacter</i>	17	5.8%
<i>S. epidermidis</i>	15	5.2%
<i>P. aeruginosa</i>	5	1.7%
<i>Klebsiella</i>	3	1%
<i>Mucor</i>	3	1%
Polimicrobiano	2	0.7%
<i>S. saprophytus</i>	2	0.7%
<i>Aeromonas hydrophyla</i>	2	0.7%
<i>Coccidioides immitis</i>	2	0.7%
<i>Candida</i> sp	2	0.7%
<i>Enterococcus Faecallis</i>	1	0.3%

<i>Brucella sp</i>	1	0.3%
<i>Burkholderia</i>	1	0.3%

5. Sitio anatómico más frecuente.

Los sitios anatómicos más frecuentemente afectados en los pacientes que fueron enviados a nuestro servicio en el periodo que se estudió fueron: huesos largos (tibia y fémur) 137 (47.1%), huesos de columna y pelvis 49 (16.8), huesos de pies y manos 45 (15.5%), rodilla 22 (7.6%) y huesos del tórax 12 (4.1%)

6. Sensibilidad y especificidad.

Al evaluar los resultados obtenidos se encontraron 91 (31.3%) pacientes con resultado de SPECT-CT negativo para la presencia de osteomielitis y 200 (68.7%) con resultado positivo; al correlacionar estos resultados con los cultivos, de los 91 pacientes con resultado negativo por medicina nuclear, 8 de ellos presentaron cultivo positivo, mientras que de los 200 SPECT-CT positivos para la presencia de osteomielitis 11 presentaron cultivo sin desarrollo bacteriano. Con lo que se obtuvo una sensibilidad de

94.5%, especificidad de 88.3%, valor predictivo positivo de 95.9%, valor predictivo negativo de 91.2%

TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN RESULTADOS DEL SPECT-CT CON ^{99m}Tc-CIPROFLOXACINO Y CULTIVO

CULTIVO	SPECT CT			
	NEGATIVO		POSITIVO	
	No.	%	No	%
NEGATIVO	83	91.2	8	8.8
		88.3		4.1
POSITIVO	11	5.5	189	94.5
		11.7		95.9
TOTAL	94	32.3	197	67.7

Encontrándose diferencia estadísticamente significativa con una Chi cuadrada de 206.1965 con un valor de $p < 0.05$.

DISCUSIÓN

La gammagrafía con ^{99m}Tc -Ciprofloxacino ha generado controversia en cuanto a su utilidad para diagnosticar la presencia de osteomielitis. En la literatura encontramos estudios que reportan una sensibilidad que varía desde 70 a 100% con especificidad muy baja incluso de 37%, dado que se considera que el radiofármaco no es confiable al momento de discriminar entre un proceso inflamatorio estéril y uno infeccioso. En la mayoría de estos reportes, los estudios que se realizaron fueron estudios planares, lo que sin demeritar el valor de la gammagrafía convencional, disminuye la sensibilidad y especificidad del estudio, tomando en cuenta la resolución de las imágenes planares, y comparando estos estudios con los que actualmente se realizan gracias a la introducción de equipos híbridos que nos permiten obtener imágenes morfológicas y funcionales en un mismo evento para posteriormente realizar fusión de imágenes y realizar una correlación anatómica, lo que indudablemente aumenta la sensibilidad y especificidad del ^{99m}Tc -Ciprofloxacino en el diagnóstico de la infección ósea, puesto que nos permite determinar si el proceso infeccioso se limita a tejidos blandos o realmente se encuentran involucradas las estructuras óseas.

Los resultados obtenidos en este estudio están a la par de la mayoría de los reportados en la literatura en cuanto a sensibilidad y especificidad, en lo que a infecciones óseas se refiere.

Uno de los puntos más controversiales, sigue siendo en la sospecha de osteomielitis sobre todo aquella causada por patógenos como *Brucella sp*, algunas micobacterias y hongos, en los cuales no se ha podido demostrar de manera determinante la utilidad del ^{99m}Tc -Ciprofloxacino y que de igual manera en nuestro estudio fueron

discordantes al tener un SPECT CT negativo y cultivos positivos para estos patógenos, todo ello aunado a que no es tan común que se tomen biopsias de médula cuando el sitio afectado es la columna vertebral, lo cual hace difícil llevar a cabo una correlación. En este estudio no fue posible establecer la sensibilidad y especificidad del SPECT CT con ^{99m}Tc-Ciprofloxacino para el diagnóstico de espondilodiscitis u osteomielitis vertebral, dado que el grueso de los pacientes con este diagnóstico clínico no contaban con cultivo.

Existen además otras condiciones que deben considerarse al momento de realizar los estudios como la presencia de una osteomielitis crónica inactiva, la presencia de infección por bacterias que no sean sensibles a quinolonas o por por micobacterias u hongos.

El grueso de pacientes a quienes se les realizó el SPECT CT por sospecha de osteomielitis fueron pacientes adultos jóvenes, con antecedente de fractura por accidente automovilístico que requirió manejo quirúrgico y colocación de material de fijación, lo cual incrementa el riesgo de padecer osteomielitis crónica y tener secuelas.

CONCLUSIONES

El SPECT-CT con ^{99m}Tc -Ciprofloxacino para búsqueda de infección ósea realizado en el servicio de medicina nuclear de la UMAE “BERNARDO SEPÚLVEDA” del CMN SIGLO XXI tiene una sensibilidad mayor al 90 %, con una especificidad de 88.3 % por lo que se puede considerar como una herramienta confiable para el diagnóstico de infección ósea.

Se sugiere la realización de un estudio prospectivo, dual con ^{99m}Tc -Ciprofloxacino y ^{67}Ga (SPECT-CT), en pacientes con diagnóstico y sospecha de osteomielitis vertebral, para establecer la sensibilidad y especificidad del ^{99m}Tc -Ciprofloxacino en esta entidad, que es donde menos evidencia existe al respecto.

BIBLIOGRAFIA

1. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. Editorial Científico-Técnica, 1977. (Edición Revolucionaria).
2. Jason Dipoce, MD, Mareva E. Ibarra, Arnold I. Brenner. Pediatric Osteomyelitis: A scintigraphic Case Review.
3. Walvogel, F.A. y col.: "Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic consideration and unusual aspects" N.Engl 1970; 282: 198-206.
4. Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson. HARRISON Principios de medicina interna. Enfermedades infecciosas. Vol. 1 16ª edición: páginas 836-840.
5. Sánchez Martín M. Historia de la cirugía, ortopedia y traumatología. Acta Histórico-Médica Vallosiletana, 1982.
6. David A. May MD, David G. Disler MD Muskuloskeletal imagin: The Requisites, 4th Edition pag 612.
7. Internet, www.infecto.edu.uy/terapeutica/guiaatb/osteo.html.
8. Shingo Chichara, MB, and John Segreti. MD Osteomyelitis January 2010
9. Anderson CA, Roukis TS: The diabetic foot. Surg Clin N Am 2007; 87:1149-1177.
10. Morales Lozano y cols. Validating the probe-to-bone test and other test for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot. Diabetes care 2010; 33:2140-2145.
11. S. Cerand, M. Dolan, P Laing, L.M. Smith. Diagnosis of osteomyelitis in neuropathic foot ulcers. J Bone and Joint Surg 78, 1996, 51-55

12. Palestro MD Radionuclide Imaging of osteomyelitis, Semin Nucl Med 2015:32-46.
13. Tirrel, Saajev Spinal Infections Hosp. Med Clin Elsevier 2013 pages 512.
14. Tehranzadeh, Wong, Wang Imaging of osteomyelitis in the mature skeleton Radiologic clinics of North America 2001 Vol 39 Number 2.
15. Halom RB, Yefremov N, Guralnik L, Keidar Z, Engel A, Nitecki S, et al. SPECT/CT using ⁶⁷Ga and ¹¹¹In-labeled leukocyte scintigraphy for diagnosis of infection. J Nucl Med. 2006;47:6-10
16. Britton KE, Wareham DW, Das SS, et al. Imaging bacterial infection with ^{99m}Tc ciprofloxacin. J Clin Pathol 2002;55:817–823.)
17. A.Doroudi, M, Erfani, M, Rahmatian, S,M, Saadi, F, Ahmadi, A. Kiasat, M,J, Khodayar, H, Meghdadi and S. Rezase. The sensitivity of ^{99m}Tc- Ciprofloxacin Scintigraphy Imaging to detect infection lesions induced by Staphylococcus Aureus Susceptible Or Resistant to Antibiotic ciprofloxacin in foot's rat. IOSR Journal of Pharmacy 2014; 2250-3013.
18. (Sonmezoglu K, Sonmezoglu M, Halac M et al. Usefulness of ^{99m}Tc-Ciprofloxacin (infecton) scan in diagnosis of chronic orthopedic infection: comparative study with ^{99m}Tc-HMPAO leukocyte scintigraphy. J Nucl Med. 2001;42:567-74)
19. Britton KE, Wareham DW, Das SS. Imaging bacterial infection with ^{99m}Tc Ciprofloxacin. J. Clin Pathol 2002;55:817-823
20. Marrero LO, Alvarez R. Hernandez A, Batista JF, Guerra CA, Perrera A. Valor de la gammagrafía con ^{99m}Tc-ciprofloxacin cubana en la detección de prótesis de cadera infectada. Rev. Cubana Ortop Traumatol 2006;20.

21. Sarda L, Cremieux A-C, Lebellec Y et al Inability of ^{99m}Tc ciprofloxacin scintigraphy to discriminate between septic and sterile osteoarticular diseases. J Nucl Med 2003; 44:920-926.
22. J. Malamitsi, H Giamarellou, K. Kanellakopoulou, E. Dounis, V. Grecka, J. Christakopoulos, G Koratzanis, A. Antoniadou, G.Panaoutsopoulos, C. Batsakis and Proukakis. Infecton: ^{99m}Tc -Ciprofloxacin radiopharmaceutical for a detection of bone infection. 2003; 101-109.