



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. DR. BERNARDO  
SEPÚLVEDA G.  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA DEL SPECT/CT CON 99MTC –  
CIPROFLOXACINO CON CULTIVO Y ANTIBIOGRAMA EN  
PROCESOS INFECCIOSOS**

TESIS QUE PRESENTA:

**DR. ALAN JAVIER AGUILAR LÓPEZ**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

**MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLÓGÍA  
MOLECULAR**

ASESOR:

**DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2021**



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.

**TÍTULO DE LA TESIS:  
CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA DEL SPECT/CT CON 99MTC – CIPROFLOXACINO CON  
CULTIVO Y ANTIBIOGRAMA EN PROCESOS INFECCIOSOS**



**DOCTORA**

**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

**JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI**



**DOCTOR**

**JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ**

**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGINOLOGÍA  
MOLECULAR**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI**



**DOCTOR**

**JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ**

**TUTOR**

**JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 03 de agosto de 2020

**M.C. JORGE IVAN GONZALEZ DIAZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA DEL SPECT/CT CON 99mTc – CIPROFLOXACINO CON CULTIVO Y ANTIBIOGRAMA EN PROCESOS INFECCIOSOS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-221

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Frodo Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité de Ética en Investigación 36018.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 20 de julio de 2020

**M.C. JORGE IVAN GONZALEZ DIAZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA DEL SPECT/CT CON 99mTc – CIPROFLOXACINO CON CULTIVO Y ANTIBIOGRAMA EN PROCESOS INFECCIOSOS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dra. Sue Cynthia Gómez Cortés**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36018

[Imprimir](#)

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## ÍNDICE

I	Hoja de datos	6
II	Resumen	7
III	Marco teórico	9
IV	Justificación	24
V	Planteamiento del problema	24
VI	Pregunta de investigación	25
VII	Objetivo	25
VIII	Hipótesis	26
IX	Material y métodos	26
X	Definición de variables	29
XI	Análisis estadístico	33
XII	Consideraciones éticas	33
XIII	Recursos del estudio	34
XIV	Resultados	35
XV	Discusión	41
XVI	Conclusiones	43
XVI	Referencias	44
XVII	Anexos	50

## I. HOJA DE DATOS

**Alumno:** Dr. Alan Javier Aguilar López

Licenciado en Medicina

Residente de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Teléfono: (64)41538073

E-mail: [alanjavieraquilarlopez@gmail.com](mailto:alanjavieraquilarlopez@gmail.com)

**Asesor:** Dr. Jorge Iván González Díaz

Especialista en Medicina Nuclear

Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Teléfono: 56276900 ext. 21306

E-mail: [drjorgeivan81@gmail.com](mailto:drjorgeivan81@gmail.com)

## II. RESUMEN

Los procesos infecciosos representan un gran número de patologías en el área hospitalaria y ambulatoria. Dentro de ellos, las infecciones por bacterias son de gran importancia en el contexto de pacientes con comorbilidades asociadas, principalmente enfermedades crónicas como diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. Los métodos de imagen como la tomografía computada permiten localizar los sitios afectados, pero están limitados a cambios estructurales y extensión del estudio. La confirmación se realiza mediante cultivo de distintos tipos de muestras, así como la observación directa del patógeno por medios microscópicos. Así mismo el uso del antibiograma permite identificar los antimicrobianos más eficientes para cada bacteria aislada. La medicina nuclear ha demostrado gran utilidad en la localización de los sitios afectados, incluso sin la presencia de cambios anatómicos, así como en valorar la extensión de la enfermedad. Estudios gammagráficos con  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ -leucocitos y en las últimas décadas el uso de la tomografía por emisión de positrones con  $^{18}\text{F}$ -FDG, han sido fundamentales para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, pero están limitados a la radiación administrada al paciente, la sensibilidad y especificidad, así como el costo del método. El  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad para procesos infecciosos, sobre todo en infecciones musculoesqueléticas, pero debido a los estudios limitados, no se ha mostrado la utilidad en otras infecciones bacterianas. Así mismo la resistencia bacteriana podría jugar un papel importante en la concentración del radiofármaco. Debido a su bajo costo y mayor accesibilidad comparado con otros métodos, este podría ser un fármaco ideal para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con procesos infecciosos bacterianos.

**OBJETIVOS:** Conocer la correlación que existe entre el SPECT/CT con 99mTc-Ciprofloxacino y los datos obtenidos en el antibiograma en los pacientes positivos por cultivo para infección, con el objetivo de mejorar su uso clínico y con ello el rendimiento diagnóstico de este método de imagen.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se incluirán estudios gammagráficos realizados con 99mTc-Ciprofloxacino en pacientes con diagnóstico de proceso infeccioso, confirmado por cultivo, con realización de prueba de antibiograma que, a su vez, que cumplan los criterios de inclusión establecidos. Se determinará los sitios de afección y se correlacionará con la sensibilidad-resistencia bacteriana al antimicrobiano.

**TIPO DE ESTUDIO:** Observacional, trasversal, retrospectivo.

**LUGAR Y PERIODO:** El periodo de observación será del 1° de marzo del 2018 al 31 de julio del 2020 en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**UNIVERSO DE TRABAJO:** Pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, referidos al hospital de especialidades con diagnóstico de algún proceso infeccioso, confirmado por cultivo, con realización de prueba de antibiograma.

**TAMAÑO DE MUESTRA:** Muestra no probabilística de casos consecutivos con diagnóstico con proceso infeccioso confirmado por cultivo, con realización de prueba de antibiograma.

### III. MARCO TEÓRICO

Dentro de las patologías más importantes a nivel mundial tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio son las relacionadas con los procesos infecciosos independientemente del tipo de etiología microbiológica.(1)

Existen muchos tipos de microorganismos involucrados como son los virus, hongos y bacterias, siendo estas últimas las de mayor preocupación en la decisión clínica del tratamiento específico, ya que puede existir distintos tipos resistencias a ciertos antimicrobianos que entorpecen la correcta evolución del paciente.(2) (3)

Así también, existen distintos comportamientos patológicos de una misma especie bacteriológica, por lo que identificar el tipo y la localización del proceso infeccioso en el paciente es de suma importancia para su correcto tratamiento.

La diversidad etiológica de las infecciones, las presentaciones atípicas o infrecuentes, así como las múltiples resistencias farmacológicas de los patógenos, hacen cada vez más necesario que se recurra a distintos tipos de métodos diagnósticos y terapéuticos. (2)

#### 2. Epidemiología

A nivel mundial se presentan múltiples patologías bacterianas que se presentan en todos los países, siendo los mayormente afectados los países de tercer mundo y los que se encuentran en vías de desarrollo.

Los microorganismos más importantes en este tema son los que afectan al tracto urinario, respiratorio, gastrointestinal y en el sistema musculo esquelético. Cada uno

de los anteriores poseen microorganismos específicos que afectan a dichos sitios.(4)

Las bacterias más comunes son *Escherichia coli* (la cual es la enterobacteria más y representa hasta el 79% de las infecciones bacterianas), *Klebsiella pneumoniae* (14,3%) *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas*, completando el cuadro de microorganismos bacterianos con más prevalencia a nivel mundial. (4)

Existen otras bacterias con menor prevalencia, que aun así pueden presentarse principalmente en pacientes inmunocomprometidos como *Staphylococcus epidermidis*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.* y *Clostridium spp.* que representan menos del 5% de las infecciones bacterianas totales. (4)

### 3. Factores de Riesgo

Los pacientes involucrados en procesos infecciosos comúnmente pueden encontrarse en un estado inmunocomprometidos, como es el caso de las enfermedades crónicas, los procesos oncológicos, otras infecciones no bacterianas y personas trasplantadas (5)

La Diabetes mellitus es una patología que afecta al 10% de la población general y está asociada a tasas elevadas de morbilidad. Cerca del 13 al 26% de los ingresos hospitalarios corresponden a pacientes con diabetes, siendo un 30 al 40% de estos con motivo de infecciones de diversas etiologías. (5)

La infección en pacientes inmunocomprometidos se considera una situación clínica de gravedad debido a la alta mortalidad que produce, y se considera una de las

complicaciones más frecuentes en pacientes oncológicos, principalmente las bacterianas, sobre todo a los sometidos a quimioterapia, ya que depende en gran medida a la duración e intensidad de la neutropenia. (6)

#### 4. Cuadro clínico

Los signos y síntomas presentes en los pacientes con procesos infecciosos bacterianos resultan de presentación diversa, mediante cuadros clínicos muy floridos, ya que sus manifestaciones de éste dependerán tanto del tipo de microorganismo involucrado, así como el sitio de afección de este en el cuerpo.(7)

Comúnmente, en las entidades infecciosas se presentan datos de respuesta inflamatoria, siendo la fiebre el síntoma y signo cardinal (presente en más del 90% de los casos). Otros síntomas generales comúnmente presentados corresponden como malestar general, diaforesis, mialgias, entre otros. (7)

La inflamación generalmente se caracteriza por una triada clínica clásica, los cuales son signos muy inespecíficos como la hiperemia, el edema y dolor localizado. El proceso inflamatorio puede definirse como aguda cuando nos referimos a la respuesta temprana ante una lesión o afección teniendo una duración corta (de 8 a 10 días), mientras que la inflamación crónica es de una duración mayor la cual puede durar varias semanas o incluso años.(8)

El resto del cuadro clínico que presentan estos pacientes depende del aparato/sistema de mayor afectación, por ejemplo, en afectaciones respiratorias la odinofagia y la tos son los más comunes, alteraciones de la motilidad en sistema gástrico, artralgias y aumentos de volumen en infecciones del sistema óseo, cefalea y convulsiones en afectaciones nerviosas, etcétera.(9)

## 5. Diagnóstico

Como en toda patología, el método clínico o anamnesis médica continúa siendo la herramienta más importante al momento de obtener un diagnóstico certero, fomentando la relación médico paciente, un adecuado interrogatorio y la exploración física, y sobre todo, siendo los signos y síntomas de inflamación el punto cardinal para los procesos infecciosos. (3)

La búsqueda intencionada de signos que identifiquen el sitio de afectación es un paso básico al trato con cualquier paciente, mediante técnicas de percusión, palpación, auscultación y la aplicación de ciertas maniobras, que nos pueden orientar clínicamente a determinar la etiología. (9)

Existe elevación de distintos marcadores de inflamación y cambios en estudios de laboratorio como la leucocitosis (generalmente con predominio de neutrófilos), el aumento en la velocidad de sedimentación globular, elevación de la proteína C reactiva, fibrinógeno, y procalcitonina pueden guiarnos hacia este tipo de etiología, los cuales están alterados en el 90% de los pacientes de manera general, independientemente del tipo de patógeno bacteriano involucrado, aunque poseen baja especificidad para estos trastornos. (2)

En algunos casos y debido a la creciente resistencia antimicrobiana que presentan algunos pacientes hospitalizados en algunos países en vías de desarrollo, en donde la prescripción antibiótica se realiza de forma rutinaria sin noción etiológica y además de ser de fácil obtención, resulta necesario la realización de algunos cultivos, lo cual ha cobrado mucha relevancia en la búsqueda de etiologías, tales como los hemocultivos, en donde la obtención de un estudio positivo nos puede confirmar y determinar qué planes diagnósticos y terapéuticos se deben seguir. (10)

A la vez, los estudios de imagen nos permiten en muchas ocasiones, localizar de manera más precisa el sitio afectado por el proceso infeccioso. En la práctica médica las herramientas diagnósticas que se utilizan con mayor frecuencia y en ocasiones como rutinarias son las de imagenología (radiografía, ultrasonido y/o tomografías) según sea la orientación diagnóstica que se tenga. (4)

La tomografía computada permite identificar los cambios anatómicos en los distintos escenarios de procesos infecciosos. La osteomielitis es una de las afecciones en la que se observa la mayor utilidad del método, tanto en procesos agudos como crónicos, presentando en estos últimos una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 88%. Uno de los problemas del método en este contexto es la incapacidad de detectar los cambios mínimos a nivel óseo (lesiones osteolíticas y cambios inflamatorios) en los procesos infecciosos agudos, así como la dificultad de distinguir entre cambios por infección crónica activa o resuelta.(11)(12)

Existen casos en que las modalidades de imagen convencionales tienen una limitada utilidad, siendo requeridas la utilización de modalidades funcionales, mediante técnicas de medicina nuclear que son ideales para pacientes con datos de inflamación. (4)

Por otro lado, en algunos pacientes que cursan con fiebre, que no son compatibles del todo como fiebre de origen desconocido, ya que cuentan con hemocultivo positivos pero no se localiza el foco de la infección, donde las pruebas convencionales no son concluyentes, las pruebas de imagen por medicina nuclear con radiofármacos basados en antibióticos resultan de gran utilidad ya que pueden identificar el sitio de infección, tumores malignos e inflamatorios, que pueden comprender su etiología.(13)

El estándar de oro en el diagnóstico de los procesos infecciosos es el cultivo en sus distintas modalidades (cultivo de muestra por punción, hemocultivo, urocultivo o cultivo de catéteres), o la confirmación directa por estudio de biopsia del sitio de infección. El tipo de cultivo o la toma de biopsia dependerá del sitio de sospecha de infección ya sea clínica o por imagen, o en su defecto ante la duda diagnóstica, en los pacientes que cursan con sepsis se prefiere el uso del hemocultivo (central o periférico), aunque este último se limita solamente a la confirmación de la infección sin otorgar información sobre el sitio involucrado. Los resultados obtenidos pueden verse alterados por la contaminación de la muestra, siendo la mayor parte de las ocasiones, microorganismos de la flora bacteriana normal del sitio.(14)

## 8.- Tratamiento

El tratamiento en el caso de infección puede ser de dos tipos principales:

**Empírico:** cuando el tratamiento para la infección va dirigido hacia un amplio espectro de microorganismos, siendo la clínica la guía para los probables patógenos involucrados. No se conoce el patógeno.

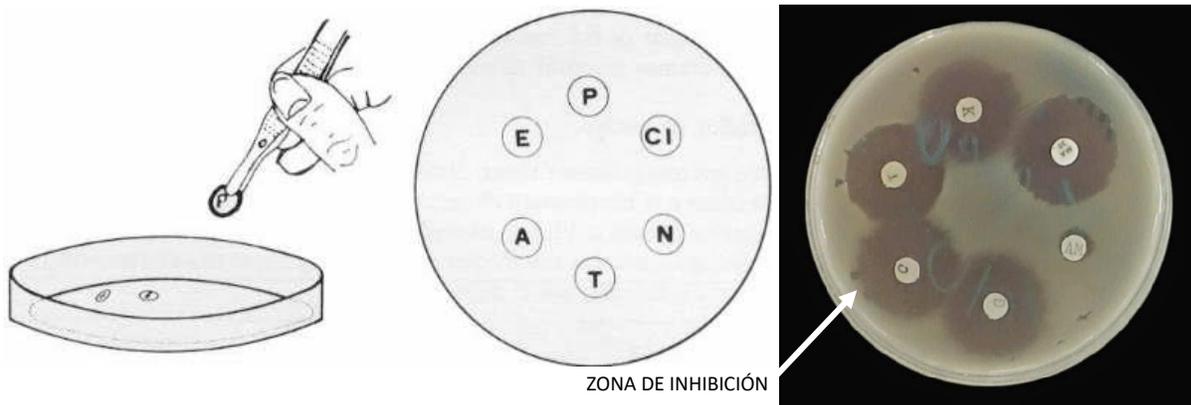
**Específico:** el tratamiento antibiótico dirigido a un patógeno ya confirmado por cultivos y /o biopsia.

En el contexto clínico, el uso de la terapia empírica se emplea en la mayoría de las ocasiones, esto por la probable evolución tórpida del paciente con algún proceso infeccioso en el caso de no recibir tratamiento antibiótico. En el caso de los tratamientos específicos, se utilizan después de conocer el microorganismo involucrado, y la selección del antibiótico dependerá del mismo. En ocasiones este

último puede no ser efectivo en el control bacteriano al existir distintas sensibilidades a antibióticos incluso en la misma especie del microorganismo. (15)

El antibiograma es un método laboratorial que permite la obtención de información sobre la susceptibilidad de una bacteria específica a distintos antibióticos. Este es un estudio fenotípico, observando el crecimiento bacteriano de la cepa incubada en presencia del antibiótico a estudiar. Existen distintos métodos que incluyen dilución en agar, macro y microdilución en caldo, tiras con gradiente de antibiótico y la difusión disco-placa. Para su interpretación se siguen las normas publicadas de distintos organismos como el por diversos organismos como el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) y el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).(16)

El antibiograma de difusión en disco es el más comúnmente utilizado por su disponibilidad y bajo costo, a su vez permite la valoración de bacterias que no poseen un crecimiento acelerado. El método más utilizado es el de Kirby- Bauer, este se realiza de la siguiente manera: 1) Dentro de un medio de cultivo donde se inocula en microorganismo a estudiar (Mueller-Hinton o agar sangre), el cual se obtiene de un estudio de cultivo positivo 2) se colocan las placas (discos de papel) que contienen cantidades muy bajas del antibiótico a estudiar que dependen del tipo de medicamento (comúnmente menos de 500 mcg). 3) 18-24 horas posteriores, los discos aparecen con un área alrededor llamada zona de inhibición, la cual es medida para establecer tres categorías dependiendo del tamaño del halo (figura 1). Comúnmente se interpretan como sensible (S), intermedia (I) o resistente (R), siendo las medidas establecidas en la CLSI, y dependen del tipo de bacteria y antibiótico estudiado. Para facilitar su interpretación clínica, algunos laboratorios establecen un sistema de cruces (+) que, dependiendo del número de estas (máximo 4), se establece la sensibilidad al fármaco. (17)



**Figura 1.** Método de realización del antibiograma por placas de difusión. La flecha blanca muestra el aspecto de la zona de inhibición que circunda la placa.

## 9.- Medicina Nuclear en infección.

Existen distintas técnicas en medicina nuclear que han sido utilizadas, y que actualmente tienen un uso específico para ciertos tipos de patologías.

El gammagrama óseo es un método que ha demostrado alta sensibilidad, pero baja especificidad para procesos infecciosos en el sistema musculoesquelético. Los difosfonatos como el Metildifosfonato (MDP), y algunas de sus variantes son los mayormente utilizados para este estudio, estos son marcados principalmente con tecnecio 99 metaestable ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Las imágenes son obtenidas en tres fases: la fase vascular, la fase tisular y fase tardía, con lo que se mejora la sensibilidad y especificidad para procesos infecciosos, como la osteomielitis aguda y crónica, así como las infecciones protésicas, las cuales varían de un 70 al 92% para la sensibilidad y un 70 al 85% para la especificidad. La Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT), permite aumentar la sensibilidad y especificidad del estudio hasta en un 90% para ambos. (18)

El galio 67 se ha utilizado para el estudio y seguimiento de procesos oncológicos, aunque su utilización en ese campo está en desuso, su utilidad en la fiebre de origen oscuro sigue siendo importante, sobre todo en centros donde no se cuenta con otros métodos más actualizados. La sensibilidad para la detección de procesos infecciosos es alta (hasta un 95%), pero la dificultad en la distinción entre distintos agentes y otros procesos no infecciosos disminuyen su especificidad en este campo hasta en un 70%, la cual puede aumentar hasta en un 83% al realizarse un estudio tridimensional (tomografía por emisión de fotón único) fusionado con una imagen morfológica (tomografía computada) (8). Su uso combinado con la gammagrafía ósea ofrece una sensibilidad de 91% y una especificidad del 94% para procesos infecciosos óseos.(18)(8)

Los leucocitos marcados con indio 111 o HMPAO-<sup>99m</sup>Tc muestran una alta sensibilidad y una especificidad adecuada para los procesos infecciosos las cuales llegan hasta un 92% y 92 al 100% respectivamente. Para la realización del estudio se requiere una inyección intravenosa de leucocitos autólogos, por lo que algunas reacciones adversas pueden llegar a suceder. Otro de los problemas con este método diagnóstico es el alto costo, ya que los equipos de marcaje y el radiofármaco utilizado pueden tener un precio incluso al de la tomografía por emisión de positrones con fluordesoxiglucosa (19). También se ha utilizado en conjunto con el gammagrama óseo para los procesos infecciosos en el esqueleto (8).

La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad para procesos infecciosos (hasta un 90% para ambos), los cuales aumentan con la realización de una fusión de la Tomografía computada (CT) hasta en un 92% de sensibilidad y de un 96 al 100% de especificidad (20). En la fiebre de origen desconocido está limitado por la distribución del radiotrazador, así como el coste del estudio y el poco acceso a los equipos necesarios para su realización en los distintos hospitales.(13)

Otros trazadores como la ubiucidina y el ciprofloxacino radiomarcados han presentado gran datos favorables para su uso en distintas patologías infecciosas.(18)

## 10. Ciprofloxacino

El ciprofloxacino es un agente antimicrobiano perteneciente a la familia de las fluoroquinolonas. Posee un amplio espectro frente a las bacterias gram- negativas, así como gérmenes gram-positivos, aunque también se han detectado resistencias en algunas cepas de *Staphylococcus aureus* y pneumococos. Puede utilizarse en el conjunto con otros fármacos en el tratamiento de micobacterias.(21).

El mecanismo de acción del ciprofloxacino se basa en la inhibición de la síntesis de ADN. El fármaco penetra la pared celular a través del uso de porinas, inhibiendo directamente la replicación bacteriana al interactuar con dos enzimas; la ADN girasa (proteína tetramérica compuesta por dos pares de subunidades A y B, codificadas por los genes GyrA y GyrB) y la topoisomerasa tipo IV (proteína tetramérica compuesta por dos pares de subunidades A y B, codificados por los genes ParC y ParE), las cuales son necesarias para realizar el superenrollamiento del ADN. La biodisponibilidad del fármaco no depende del tipo de administración y va del 70 al 90%.(21)(22)

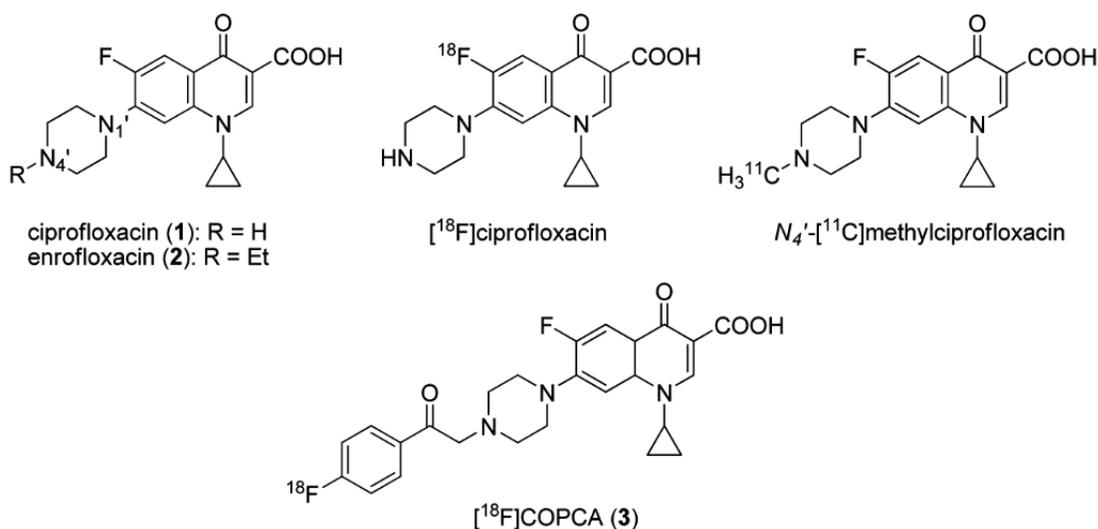
La resistencia bacteriana puede presentarse en distintos tipos de bacterias, y se debe principalmente a tres mecanismos: 1) Mutaciones cromosómicas en genes codificantes, que reducen la concentración citoplásmica de quinolonas por genes de resistencia a quinolonas mediados por plásmidos (PMQR, por sus siglas en inglés). 2) Las mutaciones cromosómicas afectan las regiones determinantes de resistencia a quinolonas de ADN girasa y topoisomerasa IV. 3) La reducción de la

concentración intracelular de quinolonas por reducción de la permeabilidad a través de proteínas extra membranales que forman canales y activamente, mediante sobreexpresión de sistemas de eflujo multidroga pertenecientes a la superfamilia de división de resistencia-nodulación (DRN) impiden la entrada a nivel intracelular. (21)(22)

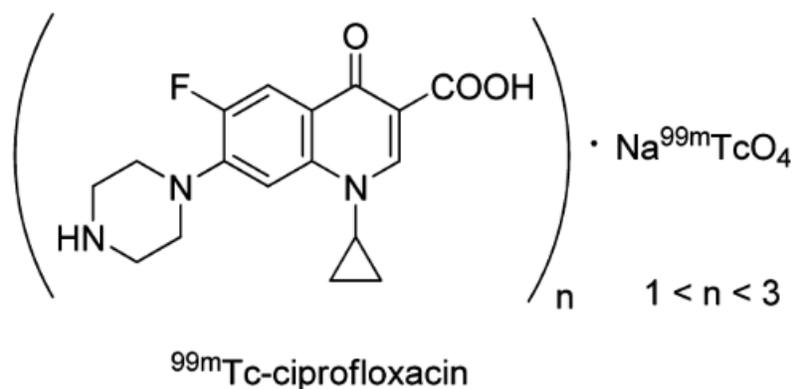
## 9.2. Ciprofloxacino en la medicina nuclear.

El ciprofloxacino radiomarcado con  $^{99m}\text{Tc}$  (conocido también como *Infecton*) fue el primer antibiótico usado en humanos en medicina nuclear, esto debido a su amplio espectro antimicrobiano. Distintos estudios han mostrado una alta especificidad (del 85 al 95%) para distinguir entre un proceso infeccioso y una inflamación aséptica (23)

Para la preparación del radiofármaco se requieren dosis diagnósticas, comúnmente se utilizan 2 mg de ciprofloxacino con 500 mcg de cloruro estañoso, el cual se marca con tecnecio 99 metaestable. Existen además métodos de marcaje para otros radionúclidos, como flúor 18 y carbono 11, utilizados en equipos PET (figuras 2 y 3)(24)



**Figura 2.** Imagen esquemática de la estructura molecular del ciprofloxacino y el enrofloxacin (uso veterinario), así como las variantes de radio-marcaje con  $^{18}\text{F}$  y  $^{11}\text{C}$ . (24)

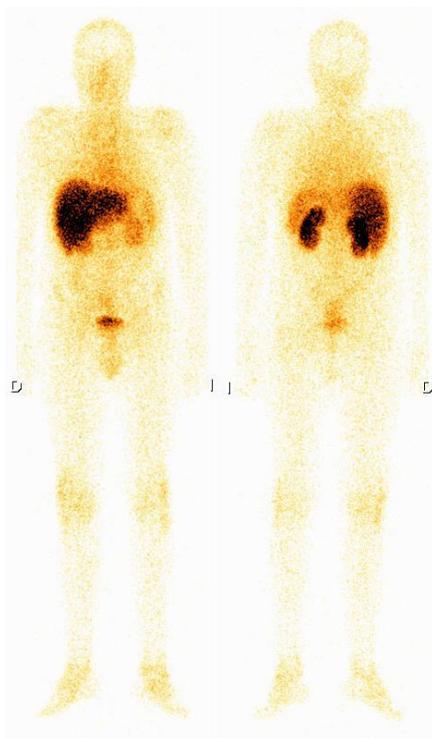


**Figura 3.** Esquema de la estructura molecular del ciprofloxacino marcado con tecnecio 99 metaestable. (24)

La dosis común del fármaco es de 10 a 20 mCi (370 a 740 MBq). El fármaco es inyectado vía intravenosa, por lo cual se pueden obtener imágenes tempranas para valorar el flujo (imagen vascular y tisular) e imágenes tardías, estas últimas permiten al fármaco localizarse en los sitios específicos de infección. Distintas investigaciones recomiendan la adquisición de imágenes a las 4 horas, para la valoración tisular de la infección, pero son las adquisiciones de 24 horas las que actualmente poseen alto valor diagnóstico (25). El uso de dosis terapéuticas de ciprofloxacino durante el estudio o anterior a este, no interviene en la concentración del fármaco. Al igual que el ciprofloxacino utilizado en tratamiento, hasta el 90% del fármaco es eliminado por vía urinaria.(26)

Los efectos adversos al fármaco como las alergias son prácticamente inexistentes debido a la dosis de ciprofloxacino la dosis administrada (2 mg), aunque se han descrito casos muy aislados. (27)

El fármaco se distribuye principalmente en cavidad cardiaca, grandes vasos, hígado y bazo, con una captación de cerebro, pulmón y médula ósea baja a ausente. La eliminación es urinaria por lo que es común encontrar concentración elevada del trazador en riñones y vejiga, esta última es el órgano que recibe mayor radiación (Figura 4).(28)(27)



**Figura 4.** Rastreo corporal total con  $^{99m}\text{Tc}$ - Ciprofloxacino que muestra la distribución normal del radiotrazador en cavidad cardiaca, grandes vasos, hígado y bazo, así como su eliminación por vía renal.

El ciprofloxacino radiomarcado con  $^{99m}\text{Tc}$  ha demostrado mayor ventaja en el diagnóstico de infección bacteriana que otros radiotrazadores, especialmente comparado con los leucocitos radiomarcados, esto debido a que su preparación es más sencilla y las imágenes obtenidas son de mayor calidad.(29)

La concentración del radiofármaco en los sitios de infección puede variar por circunstancias tales como el tipo de infección, su localización, la cepa de los microorganismos y la presencia de antibióticos. Los resultados también dependen de la modalidad de imagen (SPECT o gammagrafía planar) y los criterios de interpretación, así como. la falta de parámetros de imagen estandarizados Algunos autores han considerado el  $^{99m}\text{Tc}$ - ciprofloxacino como un agente de imagen potencial solo para el diagnóstico de infecciones ortopédicas, infecciones vertebrales, tuberculosis osteoarticular e infecciones del pie diabético.(27)(30)

El tipo de bacteria puede alterar la concentración del radiofármaco. Raza Naqvi y colaboradores realizaron un estudio in vitro en medios de cultivo y antibiograma, junto con adquisición de imagen por medio de medicina nuclear donde se valoró la sensibilidad del ciprofloxacino y el ciprofloxacino radiomarcado con  $^{99m}\text{Tc}$  en el uso con tres tipos diferentes de bacterias: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, y *Pseudomonas aeruginosa*. Se demostró por la medición de zonas de inhibición que *S. aureus* mostro mayor susceptibilidad ( $1.8 \pm 0.13\text{-mm}$ ), seguida de *P. aeruginosa* ( $1.6 \pm 0.07\text{ mm}$ ) y *E. coli* ( $0.6 \pm 0.02\text{ mm}$ ). Para la obtención de imágenes se utilizaron conejos a los cuales se les inoculo en un muslo cada una de las bacterias antes mencionadas y, 48 horas posteriores, se inyectó vía intravenosa 185 MBq del ciprofloxacino radiomarcado obteniéndose imágenes SPECT a la hora y las 4 horas, encontrando correlación con los hallazgos obtenido in vitro por medio de la medición del ratio fondo/lesión, siendo esta mayor en *S. aureus* ( $2.81 \pm 0.51$ ). (23)

Otro factor de importancia es el microambiente ya que algunos estudios han demostrado que un proceso inflamatorio estéril en etapas agudas pueden provocar falsos positivos por este método.(27)(30) El pH del medio puede intervenir en la concentración del fármaco ya que, desde la preparación del fármaco (el cual obtiene su mayor marcaje con pH de entre 4 y 5) se obtiene una solución ligeramente acida, por lo que un ambiente alcalino puede alterar la estabilidad del mismo y provocar la aparición de tecnecio libre. (31)

La resistencia bacteriana puede jugar un papel importante en la concentración del fármaco. In vitro, el ciprofloxacino es absorbida por una amplia variedad de bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobias (incluidas las bacterias resistentes al ciprofloxacino). La resistencia bacteriana puede ser adquirida por la bacteria mediante distintas situaciones, siendo una de ellas el uso de terapias de ciprofloxacino previas, sin embargo, su tratamiento durante o previo al estudio no interviene con los niveles de concentración del radiofármaco. Como se describió anteriormente, existen tres mecanismos por los que la célula bacteriana adquiere resistencia al ciprofloxacino las cuales son la reducción de la concentración citoplásmica mediados por plásmidos, mutaciones de la ADN girasa y topoisomerasa IV, y alteración de proteínas extra membranales que impiden la entrada a nivel intracelular. Este último mecanismo no permitiría la adecuada concentración del ciprofloxacino, por lo que el estudio gammagráfico podría obtener resultados falsos negativos. A pesar de esto, no existe evidencia in vivo de lo anterior con el uso del radiofármaco. (21)(27)

De acuerdo con distintos métodos, la tomografía computada (CT) ha permitido la correcta detección de procesos infecciosos en distintos sitios. Como se describió anteriormente el  $^{99m}\text{Tc}$ - Ciprofloxacino se ha estudiado principalmente en infecciones musculo esqueléticas. En este contexto, la CT presenta una gran utilidad, principalmente en infecciones crónicas (S=90%, E=80%), sin embargo, no permite distinguir entre procesos activos y los que no lo son. La gammagrafía planar con  $^{99m}\text{Tc}$ - Ciprofloxacino en este escenario tiene una sensibilidad baja (menor al 50%) y una especificidad de hasta el 85%. El estudio tridimensional (SPECT) por el contrario presenta una alta sensibilidad (mayor al 90%) y una especificidad similar. Los equipos híbridos permiten la fusión de ambos estudios tridimensionales (SPECT-CT) aumentando la sensibilidad (95-100%) y especificidad (93-95%) en las infecciones musculoesqueléticas.(12)(25). En otro contexto, el ciprofloxacino radiomarcado ha mostrado mayor utilidad en procesos infecciosos

gastrointestinales comparado con la CT, como es el caso de las pancreatitis de origen bacteriano y las infecciones a órganos secundarios, donde el estudio funcional ha mostrado una S= 93% y E=92% comparado con la CT (S=12.5% y E=100%). Al fusionar ambos métodos de imagen nos permite una mayor sensibilidad y especificidad para este tipo de patologías. (32)

A pesar de las distintas investigaciones en relación con el uso del  $^{99m}\text{Tc}$  Ciprofloxacino en los procesos infecciosos, no existe suficiente evidencia aun del comportamiento del radiofármaco en la resistencia bacteriana por lo que, los resultados obtenidos por este método de imagen podrían verse alterados por el comportamiento del microorganismo involucrado.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN.**

La resistencia bacteriana a antibióticos es un fenómeno que atañe a los centros hospitalarios en general, y en lo particular cobra relevancia para los estudios de imagen diagnóstica que involucran la administración de fármacos antimicrobianos. Es necesario conocer si la resistencia bacteriana a ciprofloxacino puede causar variaciones en la captación de dicho fármaco por los tejidos cuando se usa para detectar procesos infecciosos por medio de la SPECT-CT  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino, toda vez que en dicha variación estriba una posible deficiencia del método de imagen molecular.

#### **V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En nuestro país, el Ciprofloxacino marcado con Tecnecio 99 metaestable se ha utilizado desde hace 10 años. En nuestro hospital se utiliza como complemento diagnóstico de enfermedades infecciosas como la osteomielitis, la artritis séptica y los abscesos de difícil localización. En la literatura extranjera se ha reportado una

sensibilidad de hasta el 96% y una especificidad del 91 al 100% para procesos infecciosos óseos, así como una sensibilidad y especificidad del 94% y 79% respectivamente para otras patologías como la endocarditis(33).

Actualmente no existe una guía de práctica para la correcta selección de pacientes candidatos a la realización del estudio SPECT/CT con <sup>99m</sup>Tc-Ciprofloxacino, por lo que surge la necesidad de establecer criterios adecuados para el estudio. Es necesario conocer las implicaciones que puede tener la resistencia bacteriana para el resultado de los estudios de medicina molecular que detectan focos de infección.

## **VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En los pacientes del Hospital de Especialidades CMN SXXI, Bernardo Sepúlveda Gutiérrez que presentan una infección confirmada por estudio histológico y cultivo bacteriano positivo para Gram (+/-) ¿Cuál es la influencia de la resistencia antimicrobiana a ciprofloxacino sobre la captación del <sup>99m</sup>Tc ciprofloxacino en el estudio de SPECT/CT?

## **VII. OBJETIVO**

### **Objetivo general:**

Determinar el grado de concordancia entre los resultados para infección por SPECT/CT con <sup>99m</sup>Tc-Ciprofloxacino y la resistencia positiva o negativa a ciprofloxacino en el antibiograma de la muestra histológica.

### **Objetivos secundarios:**

1. Identificar factores adicionales que influyen en la captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino en las infecciones: sitio de la infección, uso de antibióticos, agente bacteriano involucrado.
2. Determinar las ventajas y desventajas del uso del  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino de acuerdo con los resultados del antibiograma.

### **VIII. HIPÓTESIS**

Se encontrará una alta concordancia (superior al 80%) entre la resistencia a ciprofloxacino por antibiograma de la muestra histológica y el resultado negativo para infección del estudio SPECT/CT con  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino.

### **IX. MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Tipo de estudio:** Observacional analítico, transversal, retrospectivo.

**Diseño del estudio:** Prueba diagnóstica.

**Periodo del estudio:** marzo de 2018 a mayo de 2020

**Universo del estudio:** Pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, referidos al hospital de especialidades con diagnóstico de algún

proceso infeccioso, confirmado por cultivo, con realización de prueba de antibiograma.

**Tamaño de muestra:** Muestra no probabilística de casos consecutivos con diagnóstico con proceso infeccioso confirmado por cultivo, con realización de prueba de antibiograma.

### **Pacientes y métodos:**

Los pacientes se obtuvieron mediante la búsqueda en la base de datos del archivo del servicio de medicina nuclear, con las palabras clave de  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino e infección, de los meses de marzo de 2018 y mayo de 2020, y se seleccionaron a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión al estudio.

Manual de procedimientos del servicio de Medicina nuclear: A los pacientes se les administró una dosis de 1110 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacino por vía intravenosa en vena periférica, 24 horas posteriores se realizó la adquisición del estudio en modalidad SPECT/CT de la zona de sospecha clínica., en equipo híbrido de doble cabezal Phillips Precedence 16P. El SPECT fue obtenido utilizando un colimador de baja energía y alta resolución, utilizando una matriz de 64 x 64, 60 ángulos de 30 segundos, con ventana de 20% centrada en fotópico de 140 keV. La tomografía computada se obtuvo con un voltaje de 120 kV y 2.5 mA, con cortes de 3 mm. Se realizó reconstrucción iterativa Astonish 8 conjunto y 8 subconjuntos, con corrección por atenuación con TAC y filtro Hanning de 1.8.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes del sexo masculino o femenino, mayores de 18 años.
- Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Pacientes con diagnóstico de algún proceso infeccioso bacteriano con resultado positivo por cultivo y realización de antibiograma.

### **Criterios de no inclusión:**

- Pacientes que no completen el estudio gammagráfico o que no cuenten con expediente completo.
- Que no acepten participar en el protocolo.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes sin resultados de antibiograma.
- Presenten datos de imagen en relación con marcado inadecuado del radiotrazador.
- Imágenes subóptimas para interpretar.

## X. DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA
<b>SPECT/CT con <sup>99m</sup>Tc- Ciprofloxacino</b>	Cualitativa nominal dicotómica	Método diagnóstico de imagen de tipo no invasivo que se obtiene mediante la detección, con cámaras de centelleo, de la radiación gamma emitida por un radionúclido (tecnecio 99 metaestable) unido a una molécula de ciprofloxacino, obteniendo imágenes tomográficas las cuales se interpretan de forma híbrida con una tomografía computada, permitiendo la evaluación de procesos infecciosos bacterianos.	Se refiere al estudio gammagráfico para la evaluación de procesos infecciosos, se medirá de acuerdo con los sitios de concentración del radiofármaco en las imágenes obtenidas.	Positivo: aumento de la concentración del trazador de manera focal, respecto al fondo.  Negativo: sin evidencia de concentración del trazador con respecto al fondo.

<p><b>Cultivo bacteriológico y /o biopsia</b></p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>Método para la multiplicación “in vitro” de microorganismos, tales como lo son bacterias en el que se prepara un medio óptimo (medio de cultivo) para favorecer el proceso deseado. La muestra se obtiene del sitio de sospecha clínica o de manera periférica (muestra sanguínea)</p> <p>La biopsia se obtiene del sitio de sospecha clínica, siendo un examen microscópico de la fracción de tejido obtenido para la búsqueda de agentes causales.</p>	<p>Se refiere al método para valorar la presencia o no de microorganismos en una muestra, se medirá de acuerdo con el desarrollo o no de una o varias bacterias en el medio de cultivo.</p>	<p>Positivo: cultivo con crecimiento bacteriano o biopsia con presencia de microorganismos anormales en el sitio de obtención.</p> <p>Negativo: cultivo sin crecimiento bacteriano o biopsia sin evidencia microscópica de patógenos.</p>
<p><b>Antibiograma</b></p>	<p>Cualitativa Ordinal Politómica</p>	<p>Prueba microbiológica que se realiza para determinar la susceptibilidad (sensibilidad o</p>	<p>Se refiere a una prueba de laboratorio que permite identificar los fármacos</p>	<p>Sensible: resultado que muestra susceptibilidad al antibiótico (ciprofloxacino). Esta sensibilidad se mide</p>

		resistencia) de una bacteria a un grupo determinados de antibióticos, para definir el mejor esquema de tratamiento para pacientes con procesos infecciosos.	resistentes y sensibles hacia un microorganismo, se medirá a través del resultado obtenido en número de sensibilidad o en la presencia de resistencia.	en cruces, de una a cuatro (+, ++,+++,++++), siendo mayor el número de ellas, mejor respuesta al antibiótico.  Resistente: no se presenta ningún tipo de respuesta al antibiótico (ciprofloxacino).
--	--	---	--	---

:

COVARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA
<b>Sexo</b>	Cualitativa nominal dicotómica	Características fenotípicas que distinguen a hombres y mujeres	Se refiere a las características físicas que distinguen cada género, se medirá de acuerdo con la presencia de dichas características.	Masculino femenino
<b>Edad</b>	Cuantitativa discreta	Tiempo cronológico de vida al momento del estudio	Se refiere al tiempo de vida y se medirá de acuerdo con el	Número de años de vida

			tiempo desde su nacimiento.	
<b>Comorbilidad</b>	Cualitativa nominal	Enfermedades crónico-degenerativas no relacionadas al proceso infeccioso	Se refiere a las enfermedades establecidas de tipo crónicas no relacionadas con infección, se medirán con la presencia o no de ellas	hipertensión Arterial Sistémica (HAS). Diabetes Mellitus (DM) Insuficiencia Renal crónica (IRC)
<b>Tiempo de evolución</b>	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la realización del estudio	Se refiere al tiempo desde el diagnóstico de la infección, se medirá de acuerdo con el número de meses desde el diagnóstico.	Aguda: menor a 3 meses Crónica: mayor a tres meses
<b>Tratamiento antibiótico</b>	Cualitativa nominal dicotómica	Utilización de terapia con antibióticos	Se refiere a la terapia recibida para un patógeno, se medirá por la utilización o no de ella al momento del estudio.	Presente Ausente
<b>Tiempo de utilización de antibiótico</b>	Cuantitativa Discreta	Tiempo transcurrido entre el inicio de la antibioticoterapia y la realización del estudio.	Se refiere al tiempo desde el inicio de la terapia para el patógeno, se	Aguda: menor a 3 meses Crónica: mayor a tres meses

			medirá en nuro de meses.	
<b>Microorganismo aislado en cultivo</b>	Cualitativa nominal	Microorganismo aislado en los pacientes con proceso infeccioso	Se refiere al genero y especie bacteriano, se medirá por el tipo de microorganismo.	Nombre del microorganismo

## XI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se realizó con método de base de datos con las variables anteriormente comentadas en el sistema estadístico SPSS en su versión 10.0.

Se obtuvieron resultados mediante la frecuencia de variables cualitativas nominales y ordinales, con curvas de desviación estándar para las cuantitativas.

Se realizó análisis de concordancia de Kappa entre los métodos diagnósticos.

## XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de estudio respetó las disposiciones nacionales e internacionales en investigación en salud. En el marco de la Ley General de Salud (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17), los procedimientos que se proponen representan un mayor al riesgo mínimo. Los candidatos fueron informados sobre los posibles riesgos y beneficios de participar en el estudio; a quienes aceptaron participar se les solicito el consentimiento informado por escrito, previo conocimiento que tenían la libertad de abandonar el estudio cuando así lo decidían (Anexo Carta de consentimiento). En el caso de que

el protocolo de estudio revelara información que pueda ser de relevancia para la atención de los participantes, ésta fue proporcionada a su médico tratante en el IMSS.

El estudio se realizó en el Hospital de especialidades de CMN siglo XXI, el cual cuenta con el área física, equipo y personal capacitado para colaborar en el protocolo en cuestión.

Las responsabilidades éticas del equipo de investigación incluyeron la presentación por escrito del protocolo a la Dirección de Investigación y Comité de Ética, así como reportes sobre el proceso cuando fuese solicitado por estas instancias y un reporte final de la investigación. Todo en base al código de ética de los servidores públicos del gobierno federal.

### **XIII. RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

#### **1. Recursos humanos**

- Médico residente que presenta este estudio de investigación.  
Asesores:
- Dr. Jorge Iván González Díaz. Jefe del servicio de Medicina Nuclear
- Dr. Carlos Sánchez Luna. Médico adscrito al Servicio de Radiología

#### **2. Recursos materiales**

- Lápiz, hojas de papel, computadora personal.
- Estudios realizaron con el equipo híbrido de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía computada (CT) de la marca Phillips en el modelo Precedence T16.

### 3. Aspectos financieros, equipamiento y apoyo

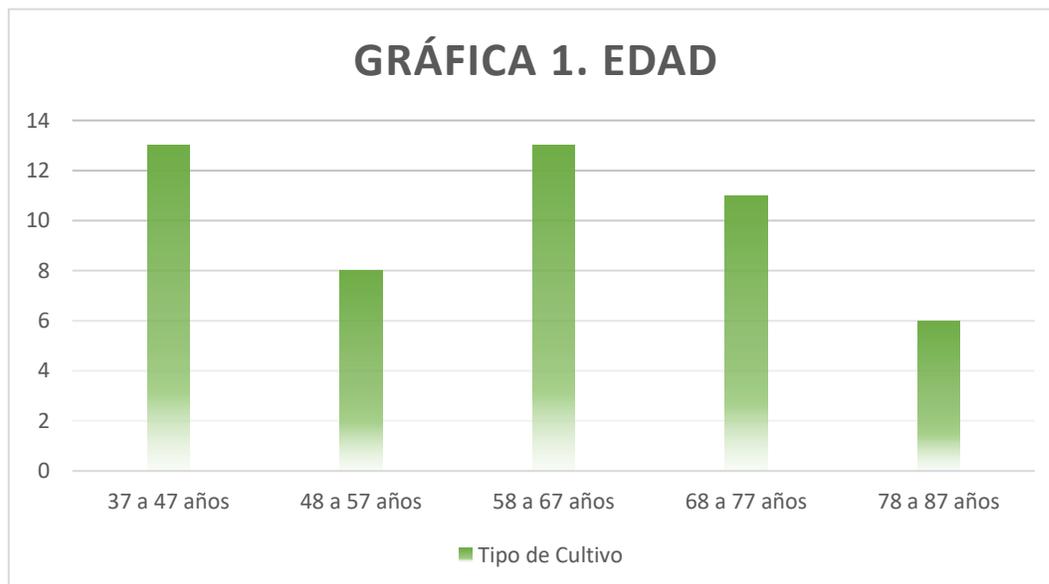
- No existió ningún conflicto de interés dentro de los miembros del equipo, u no se recibirá ningún tipo de compensación económica, laboral o personal para la realización del estudio. El estudio se realizó con equipo y materiales presentes en el instituto.

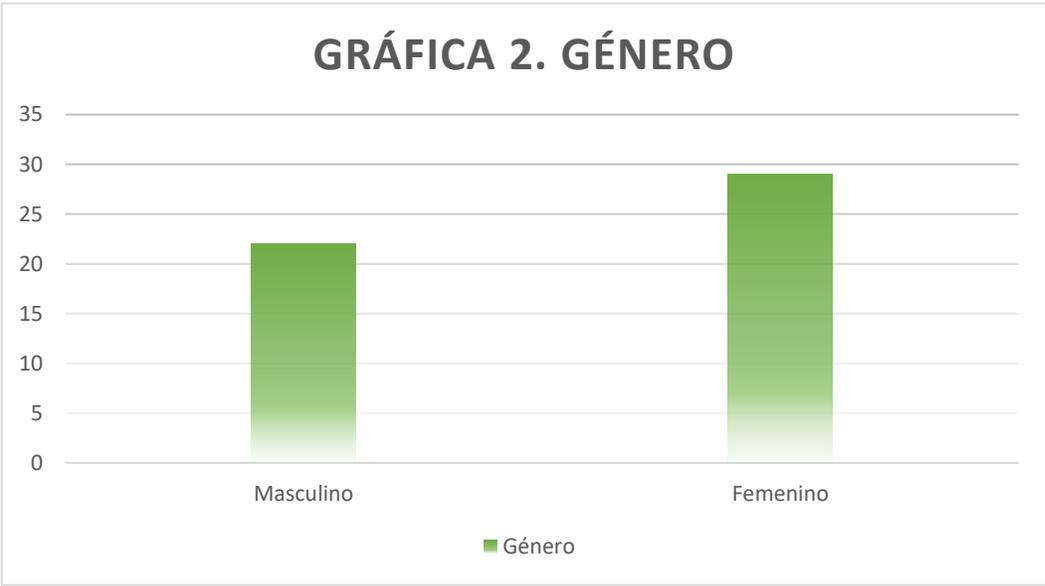
### 4. Factibilidad del estudio

- Por el tipo de estudio y los recursos que se emplearán, este estudio es factible.

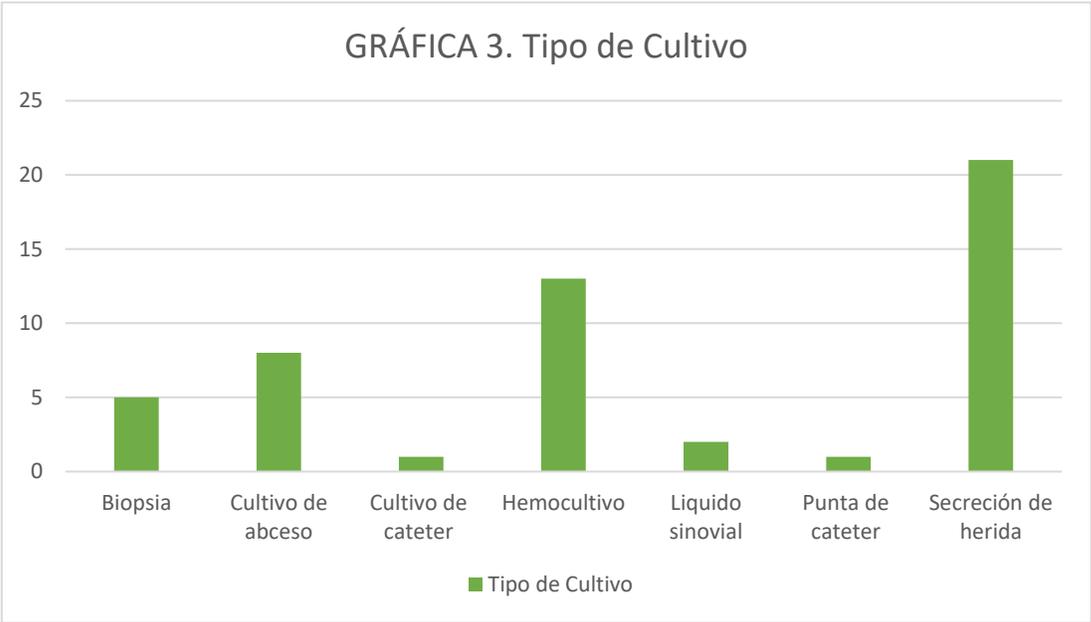
## XIV. RESULTADOS

EL estudio se realizó en 51 pacientes de los cuales 13 presentaban una edad entre 37 y 47 años, 8 entre 48 y 57 años, 13 entre 58 y 67 años, 11 entre 68 y 77 años y 6 entre 78 y 87 años. En cuanto al género 22 eran hombres y 29 mujeres (**GRÁFICA 1 y 2**).

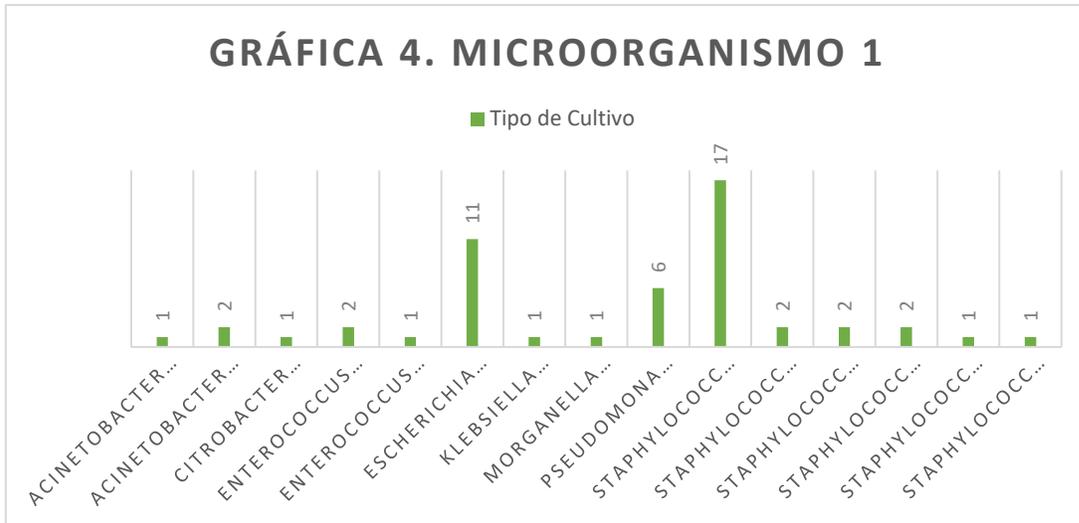




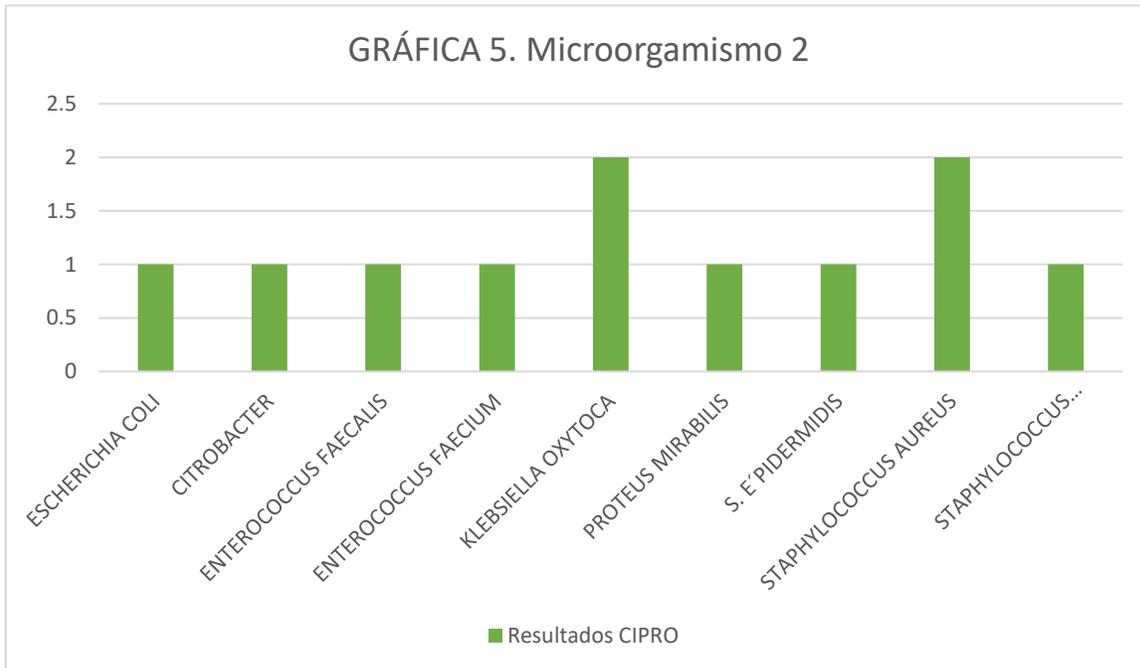
El tipo de cultivo realizado a 21 pacientes fue secreción de herida, a 13 hemocultivo, a 8 cultivo de absceso, a 5 biopsia, a 2 liquido sinovial, a 1 cultivo de catéter y al restante punta de catéter (**GRÁFICA 3**).



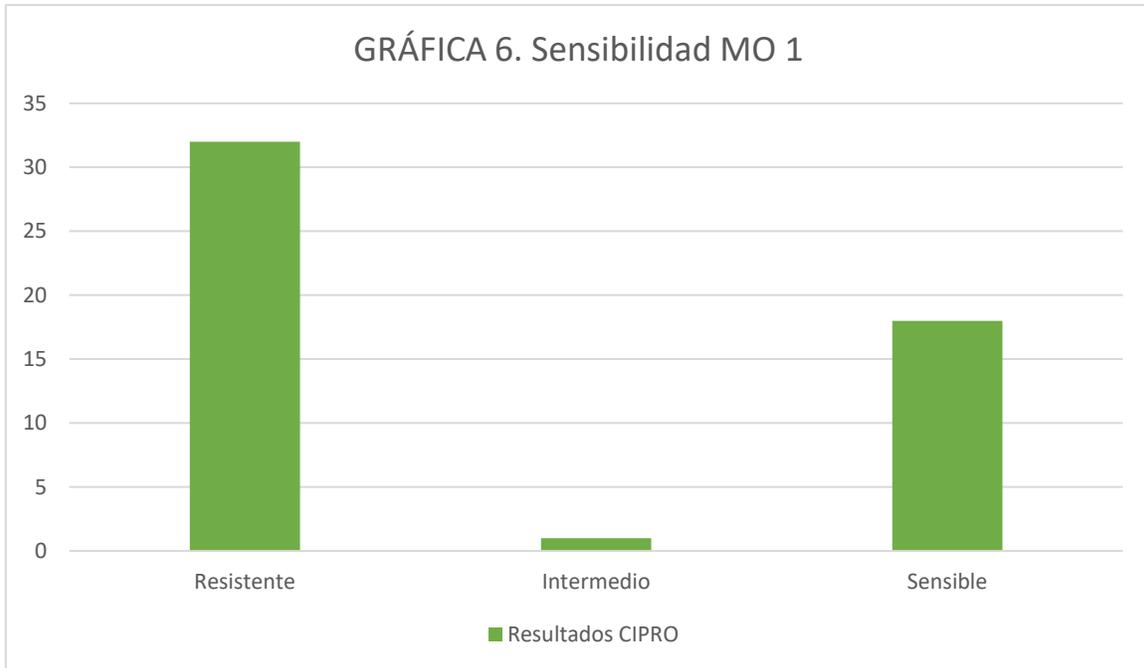
De los 51 pacientes analizados, se encontró a 17 con *staphylococcus aureus* que fue el mayor número seguido de *escherichia coli* con 11. (GRÁFICA 4)



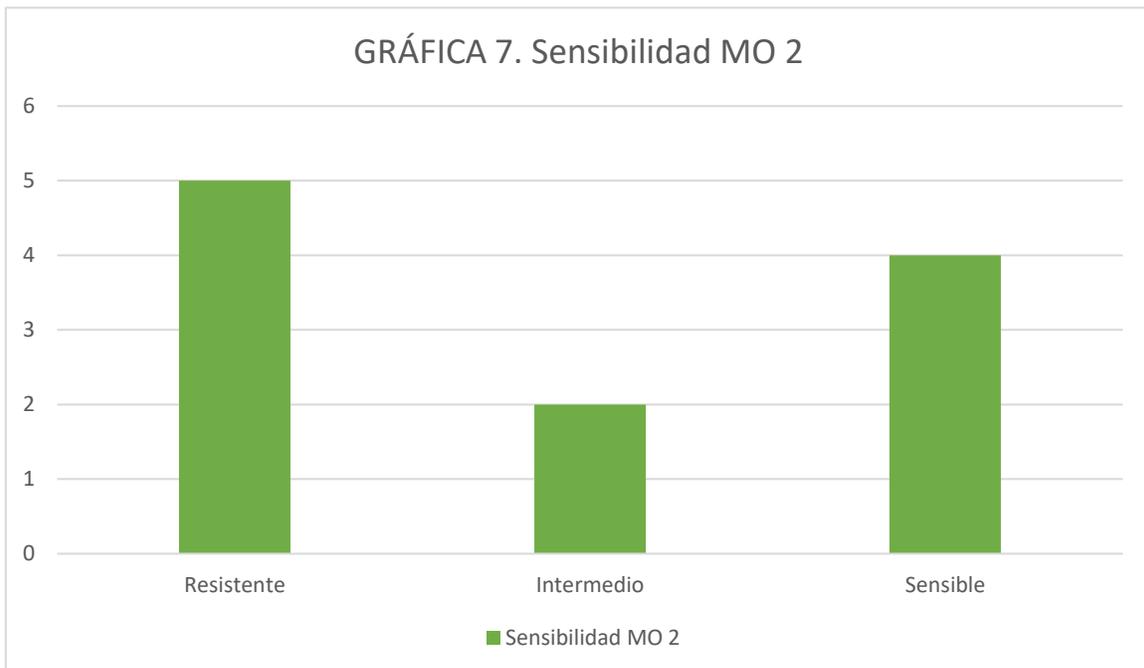
El segundo microorganismo encontrado fue *staphylococcus aureus* a 2 pacientes al igual que *klebsiella oxytoca* al mismo número de pacientes. (GRÁFICA 5)



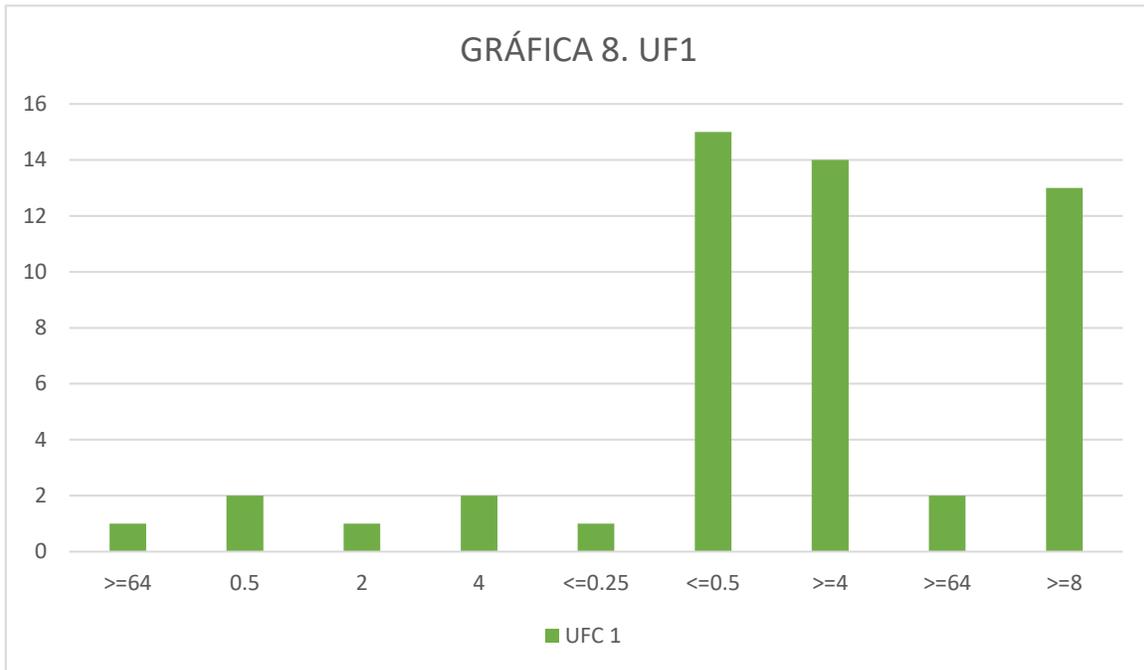
Se observa que en el primer microorganismo encontrado 32 son resistentes, 1 intermedio y 18 sensibles. (GRÁFICA 6)



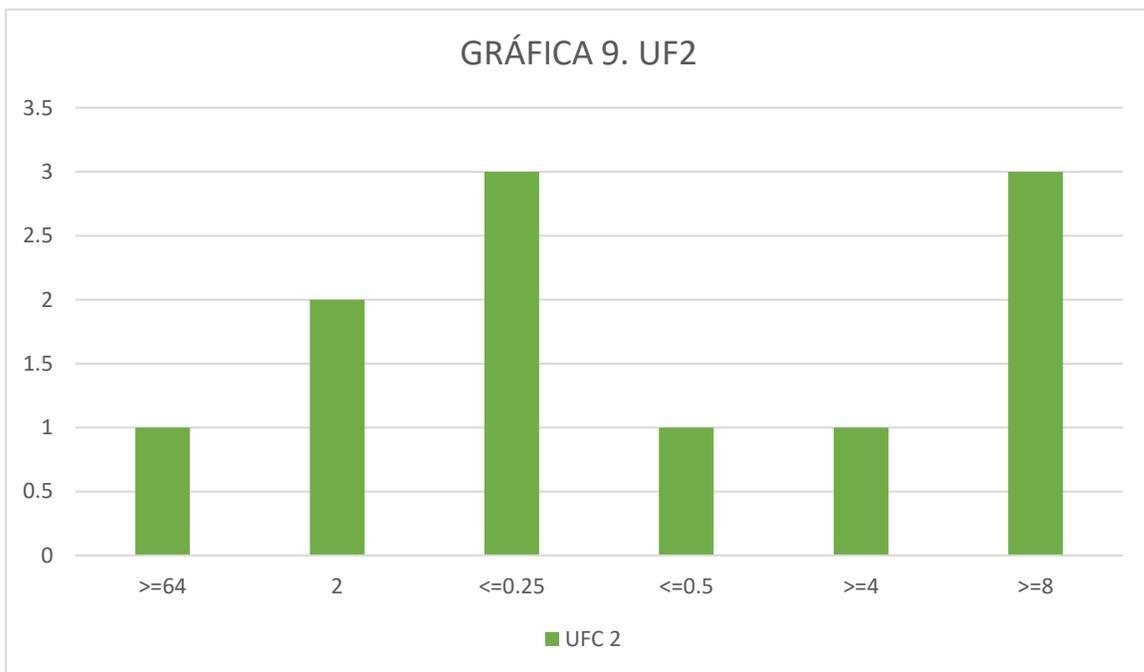
Mientras que en el segundo microorganismo encontrado 5 son resistentes, 2 intermedio, y 4 sensibles. (GRÁFICA 7)



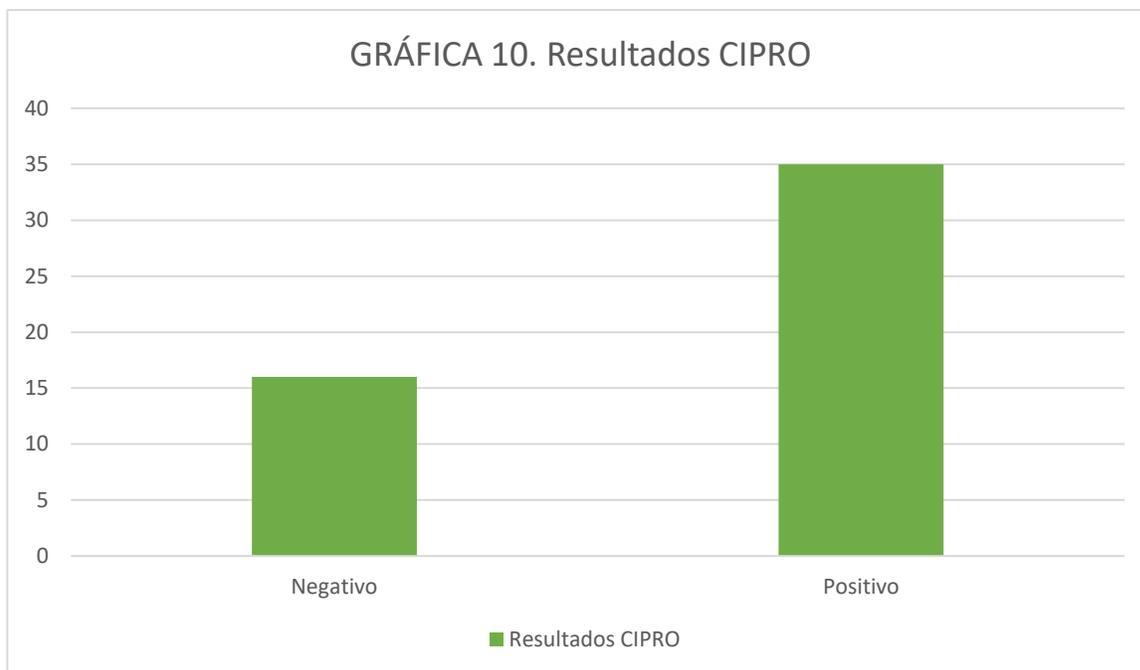
En UF1 se encuentra que el valor más alto es  $\leq 0.5$  con 15 pacientes. (GRÁFICA 8)



En UF2 encontramos que son los valores más altos fueron  $\leq 0.25$  y  $\geq 8$  con 3 pacientes cada uno. (GRÁFICA 9)



Los resultados de Ciprofloxacina fueron negativos en 16 pacientes y positivos en 35 pacientes. **(GRÁFICA 10)**



Esta tabla muestra la correlación entre la resistencia de los microorganismos encontrados y el resultado obtenido de la aplicación de ciprofloxacina. **(Tabla 1)**

Resistencia	Resultado	Correlación
Resistente	Negativo	0.93
Resistente	Positivo	0.26
Intermedio	Positivo	0.23
Sensible	Negativo	0.67
Sensible	Positivo	0.83

**TABLA 1**

## **XV. DISCUSIÓN.**

Nuestro estudio tiene como objetivo determinar la correlación entre los resultados obtenidos en un estudio de medicina nuclear y lo encontrado en los estudios de laboratorio (cultivo y antibiograma).

Los métodos de imagen en el diagnóstico de procesos infecciosos son de suma importancia para la detección temprana y seguimiento de los pacientes que presentan este tipo de patología. Actualmente el uso de los estudios de medicina nuclear ha tenido gran auge en nuestro medio clínico, por lo tanto, la necesidad de estandarizar estos métodos disponibles, podrían mejorar el manejo de este tipo de pacientes.

La imagen con 99mTc-Ciprofloxacino ha presentado gran utilidad en distintos estudios para la detección de infecciones bacterianas con gran hincapié en los procesos musculoesqueléticos. Sin embargo, existen aún incógnitas en su utilidad bajo ciertas condiciones, como es el caso de las resistencias bacterianas a dicho antimicrobiano.

Como se comenta en la literatura, la sensibilidad y especificidad del estudio que comúnmente se documentan varía del 90-95% y 80-90% respectivamente. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, y *Pseudomonas aeruginosa* son los microorganismos más comúnmente detectados en las infecciones bacterianas, independientemente del sitio y la extensión de la infección. Actualmente el correcto diagnóstico y el adecuado tratamiento previene un sinnúmero de complicaciones.

En el presente estudio se encontró que la resistencia bacteriana representa una gran cantidad de casos en los pacientes con procesos infecciosos. De acuerdo con los datos obtenidos, se observó que en procesos infecciosos por una bacteria con resistencia al ciprofloxacino mostraba una correlación de 0.93 con los resultados positivos con el estudio con dicho fármaco por parte de medicina nuclear, mostrando que el 65.6 % de los pacientes resistentes tuvieron dicho resultado. A su vez el 34.4

% de los pacientes con resultados resistentes en el antibiograma mostraban un estudio negativo de medicina nuclear con dicho fármaco, con una correlación del 0.26.

En cuanto a los pacientes con un resultado sensible en el antibiograma se observó que, de los 18 pacientes, solamente 13 mostraron un resultado positivo en el estudio de medicina nuclear (72.2%), y 5 pacientes (27.8%) mostraron un resultado negativo. Los valores de correlación obtenidos son del 7.6 y 5.3 respectivamente.

La mayor parte de los pacientes infectados presentaban infección por dos microorganismos principalmente, 17 de ellos mostraban una infección por *Staphylococcus aureus* (33.3%) y 11 por *Escherichia coli* (21.5%). El resto de los pacientes muestran una presentación más heterogénea de microorganismos. El sitio de muestra para la realización del cultivo no tuvo repercusión en el resultado final del estudio con ciprofloxacino

La resistencia bacteriana juega un papel muy importante en el tratamiento del paciente. La mayoría de dichas resistencias se presentan dentro del citoplasma celular. por lo que la internalización del fármaco puede ocurrir de manera normal, aunque no existe una acción farmacológica en la bacteria. Este mecanismo es el más importante y el que utilizan la mayoría de los patógenos, es por ello que aun con la presencia de dicha resistencia el radiofármaco que utilizamos puede entrar a nivel celular, y mostrar el sitio de infección y la extensión de la misma.

Existen muchas variables del paciente en la realización del estudio de medicina nuclear, como es el estado general del paciente, el tipo el género y especie del microorganismo, o el sitio de infección. Se ha observado que todas estas variables pueden influir en el resultado final de nuestro estudio. Por lo anterior, existen distintos estudios de medicina nuclear que pueden utilizarse en el contexto de pacientes resistentes o multirresistentes a distintos antibióticos, algunos siendo utilizados desde hace varias décadas en distintos procesos infecciosos con gran

utilidad pero que cuentan con algunos inconvenientes. Uno de los fármacos que podrían utilizarse es la ubiquidina radiomarcada, este es un péptido en forma de catión que entra al citosol de la célula bacteriana por otras vías diferentes al ciprofloxacino, pero que cuenta con algunos inconvenientes como su accesibilidad y precio, por lo que no es utilizado en todos los centros de estudio. Contamos además con radiotrazadores con menor especificidad como el citrato de galio y los leucocitos radiomarcados, que pueden presentar datos de positividad en procesos inflamatorios asépticos. En el caso de antibióticos radiomarcados, muchos de los más utilizados en procesos infecciosos en el día a día médico han sido marcados con algún radionúclido. Uno de los fármacos antibióticos marcados que podría ser de gran utilidad en los procesos infecciosos con resistencia bacteriana es la vancomicina, anteriormente marcada con talio 201, pero que en estudios recientes en murinos se ha podido marcar con tecnecio 99 metaestable. Este fármaco, por su mayor espectro de acción, puede ser una alternativa adecuada para procesos infecciosos de todo tipo, pero aún faltan estudios. (34).

## **XVI. CONCLUSIONES**

La técnica de estudio de medicina nuclear con ciprofloxacino marcado con tecnecio 99 metaestable es un método que se ha estudiado en los últimos años para el diagnóstico correcto de las infecciones en pacientes con distintos microorganismos

Los agentes causales más comunes que se encuentran en el área hospitalaria para las lesiones son el *Staphylococcus aureus* y la *Escherichia coli*, es por ello que la evaluación de estos microorganismos es esencial para la correcta utilización del método diagnóstico por medicina nuclear.

La correlación que existe entre los resultados del antibiograma en relación con la resistencia bacteriana a ciprofloxacino puede no tener gran impacto en el resultado final del gammagrama con el radiofármaco antes mencionado, ya que dependiendo

de las distintas variables en cuanto a los tipos de resistencia podemos encontrar la internalización del antibiótico dentro del citosol bacteriano. Aun así, aunque de forma menos común, puede existir alteraciones en la concentración del radiofármaco a nivel intracelular por otros factores añadidos, como el protocolo de estudio, el estado del paciente, y la dificultad del radiofármaco para localizarse en el sitio anatómico de infección, esto debido a la farmacocinética del radiofármaco.

Actualmente el estudio del ciprofloxacino para los estudios de medicina nuclear muestran que es un método con gran auge para las infecciones con compromiso musculo esquelético, lo cual abre un abanico de posibilidades de características diagnósticas, con lo que su utilización en los centros donde se encuentre disponible puede representar un método económico, fácil de realizar si se cuenta con el equipo necesario y que, de acuerdo a los estudios realizados, cuenta con una gran utilidad en los pacientes infectados independientemente del comportamiento del microorganismo involucrado. Todo lo anterior permitiría un adecuado manejo del proceso infeccioso, para una mejor respuesta al tratamiento.

## **XVII. REFERENCIAS**

1. Cuellar P DLL. Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos. Rev Med Hered. 2013;24(24):156–61.
2. Chang-Dávila D, Arias-Torres J, Arroyo-Rojas G, Cavenago-Arce A, Cavenago-Arce E, Málaga-Rodríguez G, et al. Perfil de resistencia de las bacterias aisladas de hemocultivos en un Hospital General. Rev Soc Peru Med Interna. 2008;(June 2014):62–5.
3. Cruz Hernández J, Dra Pilar Hernández García I, Dra Nancy Dueñas Gobel I, Dra Alena Salvato Dueñas I Hospital Ginecobstétrico Docente II, Arias A,

Habana L, et al. Importancia del Método Clínico Importance of the clinical method. Rev Cuba Salud Pública [Internet]. 2012;38(3):422–37. Available from: <http://scielo.sld.cu>

4. Pachay Solórzano JW. Bacterial Infections And Their Resistance To Antibiotics. Case Study: Oncological Hospital “Dr. Julio Villacreses Colmont Solca”, Portoviejo. Rev Científica la Univ Cienfuegos [Internet]. 2018;10(5):219–23. Available from: <http://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus>
5. Yuste JR, Pozo JL, Quetglás EG, Azanza JR, Tph H. Infecciones más comunes en el paciente trasplantado. An Sist Sanit Navar. 2006;29(2):175–206.
6. Manterola A, Romero P, Martínez E, Villafranca E, Arias F, Domínguez MA, et al. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. An Sist Sanit Navar. 2004;27(SUPPL. 3):33–43.
7. Roberto Gabriel Albín, Fernández WP, Rodríguez FYM, Hernández JC, Yaque ASQ, Alaiza LRF de. Fiebre de origen desconocido. Estudio de 52 casos. MediSur [Internet]. 2003;13(3):391–405. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=59615&id2=>
8. Baljinder Singh, Sarika Harisankar MBR and BA. Role of Nuclear Medicine in infection Imaging [Internet]. Vol. 1, Osteomyelitis Edited. InTech; 2012. 29–44 p. Available from: <http://www.intechopen.com/books/osteomyelitis/role-of-nuclear-medicine-in-infection-imaging>

9. Moreno Rodríguez M. El arte y la ciencia en la anamnesis. *Rev Electrónica las Ciencias Médicas en Cienfuegos, Medisur*. 2010;8(5):28–32.
10. Romo J, Muñoz J. Protocolo diagnóstico en fiebre de origen desconocido para países en vías de desarrollo. *An la Fac Med Univ*. 2004;65(2):127–32.
11. Rodríguez\* MJRSPV, De Pablos J. OSTEOMIELITIS AGUDA CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS Y DE LABORATORIO. *Rev MEDICA COSTA RICA Y Centroam LXXII*. 2015;42(7):347–54.
12. Mateo Soria L. Técnicas de imagen en infección musculoesquelética. *Semin la Fund Esp Reumatol* [Internet]. 2013;14(2):51–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semreu.2013.02.003>
13. Censullo A, Vijayan T. Using nuclear medicine imaging wisely in diagnosing infectious diseases. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):1–7.
14. Gonzales-Avila G, Bello-Villalobos H. Hemocultivos simultáneos y diagnóstico de sepsis relacionada a catéter. *Nutr Hosp* [Internet]. 2004;19(5):259–62. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112004000500002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112004000500002)
15. Ramon-Pardo P, Sati H, Galas M. “One health” approach in the actions to address antimicrobial resistance from a Latin American standpoint. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35(1):103–9.
16. Alberto G, Rosselló M, Ángel M, Pérez B. Antibiograma rápido en

Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2014;(xx). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.11.014>

17. Cercenado E, Saavedra-Lozano J. El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I). *An Pediatr Contin*. 2009;7(4):214–7.
18. Love C, Palestro CJ. Nuclear medicine imaging of bone infections. *Clin Radiol* [Internet]. 2016;71(7):632–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2016.01.003>
19. Signore A, Jamar F, Israel O, Buscombe J, Martin-Comin J, Lazzeri E. Clinical indications , image acquisition and data interpretation for white blood cells and anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy : an EANM procedural guideline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4052-x>
20. Vaidyanathan S, Patel CN, Scarsbrook AF, Chowdhury FU. FDG PET / CT in infection and in inflammation d current and emerging clinical applications. *Clin Radiol* [Internet]. 2015;44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2015.03.010>
21. Álvarez-Hernández DA, Garza-Mayén GS, Vázquez-López R. Quinolonas. Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. *Rev Chil Infectol*. 2015;32(5):499–504.
22. Carrillo J, Flores F, Rodríguez A. Actualización en la prescripción de fluoroquinolonas. *Med Int Méx* [Internet]. 2018;34(1):89–105. Available from: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1429>

23. Raza Naqvi SA, Roohi S, Sabir H, Zhahzad S, Aziz A, Rasheed R. Susceptibility of  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacin for Common Infection Causing Bacterial Strains Isolated from Clinical Samples : an In Vitro and In Vivo Study. *Appl Biochem Biotechnol* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12010-018-2915-z>ASusceptibility
24. Sachin K, Kim EM, Cheong SJ, Jeong HJ, Lim ST, Sohn MH, et al. Synthesis of N 4' -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroalkylated ciprofloxacin as a potential bacterial infection imaging agent for PET study. *Bioconjug Chem*. 2010;21(12):2282–8.
25. Gustavo F, Ríos M, Ramírez AI, Marmolejo AL, María R, Rosillo P, et al. Sensibilidad y especificidad del gammagrama ciprofloxacino- $\text{Tc}^{99\text{M}}$  en osteomielitis infantil. 2010;24(4):248–51.
26. Britton KE, Wareham DW, Das SS, Solanki KK, Amaral H, Bhatnagar A, et al. Imaging bacterial infection with  $^{99\text{mTc}}$ -ciprofloxacin (Infecton). *J Clin Pathol*. 2002;55(11):817–23.
27. Akhtar MS, Imran MB, Nadeem MA, Shahid A. Antimicrobial peptides as infection imaging agents: Better than radiolabeled antibiotics. *Int J Pept*. 2012;2012.
28. De Winter F, Van de Wiele C, Dumont F, Van Durme J, Solanki K, Britton K, et al. Biodistribution and dosimetry of  $^{99\text{mTc}}$ -ciprofloxacin, a promising agent for the diagnosis of bacterial infection. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(5):570–4.
29. Oh SJ, Ryu JS, Shin JW, Yoon EJ, Ha HJ, Cheon JH, et al. Synthesis of  $^{99\text{mTc}}$ -ciprofloxacin by different methods and its biodistribution. *Appl Radiat*

Isot. 2002;57(2):193–200.

30. Auletta S, Galli F, Lauri C, Martinelli D, Santino I, Signore A. Imaging bacteria with radiolabelled quinolones, cephalosporins and siderophores for imaging infection: a systematic review. *Clin Transl Imaging*. 2016;4(4):229–52.
31. Aungurarat A, Ngamprayad T, Dangprasert M, Phumkem S, Jowanaridhi B. 99mTc-ciprofloxacin for diagnosis of bacterial infection. *J Phys Conf Ser*. 2015;611(1).
32. Wang JH, Sun GF, Zhang J, Shao CW, Zuo CJ, Hao J, et al. Infective severe acute pancreatitis: A comparison of 99mTc-ciprofloxacin scintigraphy and computed tomography. *World J Gastroenterol*. 2013;19(30):4897–906.
33. Winter F De, Gemmel F, Laere K Van, Winter O De, Poffijn B, Dierckx RA. planar and tomographic imaging for the diagnosis of infection in the postoperative spine : experience in 48 patients. 2004;31(2).
34. Kış TT, Köse Ş, Yılmaz O, Kış M, Yurt F, Acar E, Bekiş R, Yılmaz C, Barış M, Diniz G, Tatar B, Tunçel A. Evaluation of 99mTechnetium-Vancomycin Imaging Potential in Experimental Rat Model for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Curr Med Imaging*. 2020 Dec 29. doi: 10.2174/1573405616666201229161850. Epub ahead of print. PMID: 33372880.

**XVII.**

**ANEXOS**

**1.- Hoja de datos**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"  
SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR**

**HOJA DE DATOS**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA DEL SPECT/CT CON <sup>99m</sup>Tc  
– CIPROFLOXACINO CON CULTIVO Y ANTIBIOGRAMA EN PROCESOS INFECCIOSOS**

DATOS GENERALES

FECHA: \_\_\_\_\_

FOLIO: \_\_\_\_\_

NOMBRE		SEXO		NSS	
EDAD		RESIDENCIA			
TELÉFONOS					

**ANTECEDENTES**

ENFERMEDADES CRÓNICAS	HAS		DM		OTROS			
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS								
RESULTADO DEL CULTIVO			Patógeno aislado					
RESULTADO DE ANTIBIOGRAMA	Resistente A ciprofloxacino			Sensible a ciprofloxacino	+	++	+++	++++
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	Fármaco:			Tiempo de utilización:				

**ESTUDIO DE MEDICINA NUCLEAR**

RESULTADO DEL ESTUDIO CON <sup>99m</sup> Tc- CIPROFLOXACINO	NEGATIVO:	POSITIVO: SITO: TIPO DE CONCENTRACIÓN:
---	-----------	--

**OTROS ESTUDIOS DE IMAGEN:**

MEDICINA NUCLEAR	SI	NO	
CT	SI	NO	
OTROS			

MÉDICO QUE REALIZÓ: \_\_\_\_\_

## 2.-Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"  
SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

### CONSIDERACIONES ÉTICAS Y CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

#### PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA DEL SPECT/CT CON <sup>99m</sup>Tc – CIPROFLOXACINO CON CULTIVO Y ANTIBIOGRAMA EN PROCESOS INFECCIOSOS

Investigadores: Dr. Alan Javier Aguilar Lopez, Dr. Jorge Iván González, Dr. Carlos Sánchez Luna.

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

#### 1. Justificación y objetivo del estudio

El objetivo de este estudio es para valorar la correlación de los resultados del SPECT/CT (Tomografía por Emisión de Fotón Único/ Tomografía Computada, por sus siglas en inglés) con el radiofármaco <sup>99m</sup>Tc – CIPROFLOXACINO, lo obtenido en el Cultivo y los resultados del Antibiograma, para mejorar la utilización del estudio de medicina nuclear antes mencionado.

#### 2. Procedimiento.

Se realizará la revisión del expediente tanto físico como electrónico. A los pacientes se les administró una dosis de <sup>99m</sup>Tc-Ciprofloxacino por vía intravenosa en vena periférica, 24 horas posterior a la cual se les realizó la adquisición del estudio en modalidad SPECT/CT de la zona de sospecha clínica.

#### 3. Participación y retiro.

Usted participara de manera voluntaria, sin ningún tipo de persuasión, manipulación ni coerción. Puede abandonar el protocolo de estudio en cualquier momento si así lo desea, sin que esto afecte la atención que recibe en esta unidad.

#### 4. Confidencialidad

Su información personal (nombre, edad, dirección, diagnóstico, etc.) no será divulgada en ningún medio, ni se hará mal uso de ella en ningún momento. Los resultados obtenidos del estudio realizado se presentarán de en grupo y serán utilizados solo para fines de investigación.

#### 5. Beneficios

El estudio nos permitirá valorar la utilidad del método para su futura aplicación en pacientes con procesos infecciosos. No recibirá un beneficio directo.

#### 6. Riesgos y molestias

El estudio requiere de la administración intravenosa de un radiofármaco. Las molestias esperadas se encuentran en relación con la inyección del material como pueden ser dolor durante la aplicación, enrojecimiento y /o moretones. Al ser un material externo, existe la pequeña posibilidad de alergia al fármaco.

#### 7. Dudas, aclaraciones o problemas

En caso de cualquier pregunta antes, durante o después del estudio puede comunicarse con el Dr. Alan Javier Aguilar Lopez al número de teléfono 644 153807 o el Dr. Jorge Iván González Díaz. 56276900 ext 21306, 21462. Investigador responsable Instituto Mexicano del Seguro Social. Coordinación de Salud en el Trabajo. Centro Médico Nacional Siglo XXI.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión Nacional de Investigación Científica CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4 piso Bloque B de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D. F. CP 06720 Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230. Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com \*Nota: se llenará en el momento que se recabe la información

_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma