

Artículo original

Sensibilidad y especificidad del gammagrama ciprofloxacino-Tc^{99M} en osteomielitis infantil

Félix Gustavo Mora Ríos,* Agustín Isunza Ramírez,**

Alberto López Marmolejo,*** Rosa María Palma Rosillo,**** Sergio Guízar Cuevas,*****

Ignacio Mora Magaña,***** Víctor Hugo Velázquez Pedroza*****

Instituto Nacional de Pediatría

RESUMEN. *Introducción:* El complejo ciprofloxacino-Tc^{99m} introducido en 1993, ha sido evaluado extensamente alrededor del mundo, con buenos resultados en el diagnóstico de infecciones bacterianas activas osteoarticulares. Son pocas las publicaciones de la aplicación de este procedimiento en edades pediátricas. En nuestro estudio evaluamos la eficacia del gammagrama con ciprofloxacino-Tc^{99m} en el diagnóstico de infecciones osteoarticulares en la población infantil, valorando su sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y negativo. *Material y métodos:* Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional en 94 pacientes con sospecha clínica de infección osteoarticular a quienes se realizó gammagrama óseo con ciprofloxacino-Tc^{99m} y se corroboró el diagnóstico por medio de cultivos transquirúrgicos y hemocultivos. Se analizaron los resultados obtenidos con el gammagrama con ciprofloxacino-Tc^{99m} y con los reportes de los cultivos, determinando la sensibilidad, especificidad, así como los valores predictivos positivos y negativos del gammagrama con ciprofloxacino-Tc^{99m}. *Resultados:* De los pacientes con cultivos transquirúrgicos y hemoculturales, 80 casos (85.1%) resultaron positivos para infección ósea y 14 casos (14.9%) negativos para

ABSTRACT. *Introduction:* the Tc-99m-ciprofloxacin complex, introduced in 1993, has been extensively evaluated all over the world with good results for the diagnosis of active bacterial osteoarticular infections. There are only a few publications on the use of this procedure in pediatric ages. In our study we evaluated the efficacy of the Tc-99m ciprofloxacin scan for the diagnosis of osteoarticular infections in the pediatric population assessing its sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value. *Material and methods:* a retrospective, descriptive, observational study was done in 94 patients with clinical suspicion of osteoarticular infection in whom a Tc-99m ciprofloxacin bone scan was performed; the diagnosis was confirmed with intraoperative cultures and blood cultures. The results obtained with the Tc-99m ciprofloxacin scan and the culture reports were analyzed, as well as the sensitivity, specificity and the positive and negative predictive values of the Tc-99m ciprofloxacin scan. *Results:* Among the patients with intraoperative and blood cultures, 80 cases (85.1%) were positive and 14 cases (14.9%) were negative for bone infection. In the Tc-99m ciprofloxacin scan 78 cases (83%) were found to be positive for infection and 16 cases (17%) were

Nivel de evidencia: IV (Act Ortop Mex, 2010)

* Adscrito al Módulo Ortopedia Pediátrica Hospital Regional General Ignacio Zaragoza ISSSTE.

** Jefe del Servicio de Ortopedia Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

*** Médico Adscrito al Servicio de Ortopedia Pediátrica INP.

**** Jefe del Departamento de Medicina Nuclear INP.

***** Residente 4to año Hospital Regional «Gral. I. Zaragoza» ISSSTE.

***** Jefe del Departamento de Metodología de Investigación INP.

***** Residente de Postgrado del Servicio de Ortopedia Pediátrica INP.

Dirección para correspondencia:

Dr. Félix Gustavo Mora Ríos

Calzada Ignacio Zaragoza Núm. 1711 Col. Ejército Constitucionalista, Delegación Iztapalapa. México, Distrito Federal. CP 09220

Tel.: 57165200 Ext.: 16815

E-mail: drmoraortoped@hotmail.com

Este artículo también puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/actaortopedia/>

infección ósea. En el gammagrama con ciprofloxacino-Tc^{99m} se encontraron 78 casos (83%) positivos para infección y 16 casos (17%) negativos. Obteniendo 2 falsos negativos. Encontramos una sensibilidad de 97.6% y una especificidad de 100%, con un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 87.5%. Conclusión: El complejo ciprofloxacino-Tc^{99m} es útil para diagnóstico diferencial entre inflamación e infección en pacientes pediátricos con sospecha de proceso infeccioso osteoarticular.

Palabras clave: gammagrama, ciprofloxacino, osteomielitis, diagnóstico.

negative. There were two false negatives. We found a 97.6% sensitivity and 100% specificity, with a 100% positive predictive value and an 87.5% negative predictive value. Conclusion: the Tc-99m-ciprofloxacin complex is useful to make the differential diagnosis between inflammation and infection in pediatric patients in whom an osteoarticular infectious process is suspected.

Key words: scan, ciprofloxacin, osteomyelitis, diagnosis.

Introducción

Las infecciones, en particular las del sistema osteoarticular, son una de las mayores causas de morbilidad en todos los países sin tomar en cuenta el desarrollo económico.¹⁻³ Provocan impactos sociales y económicos, tienen una significativa morbilidad si se retrasa su detección o si el tratamiento inicial es incorrecto, además produce una elevada incidencia de las formas crónicas, secuelas estéticas y funcionales. Por tanto es de importancia el diagnóstico precoz, determinación de la extensión y el seguimiento de estas enfermedades por métodos no invasivos.⁴ Las imágenes radiológicas y las de alta resolución anatómica tales como las de resonancia y las de tomografía son morfológicas y requieren de la formación del absceso para permitir la visualización del mismo. Las imágenes de medicina nuclear siendo funcionales, pueden identificar la infección en forma temprana. Existen métodos para la detección de infecciones a través de medicina nuclear que han demostrado ser sensibles pero inespecíficos, tal es el caso de los gammagramas óseos. Actualmente se han utilizado antibióticos radiomarcados y péptidos antimicrobianos marcados con Tc^{99m}.^{2,4-7}

Para la detección precoz de tales infecciones. Dentro del presente estudio nos enfocaremos al uso del complejo ciprofloxacino-Tc^{99m} debido a que ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad para su uso en detección de focos bacterianos activos óseos y es el único que presenta 2 estudios en los que se incluyen pacientes pediátricos en su uso sin mostrar efectos adversos.^{2,7}

El complejo ciprofloxacino-Tc^{99m} fue introducido en 1993 y ha sido evaluado extensamente por diferentes grupos alrededor del mundo en una amplia gama de escenarios presentando muy buenos resultados en el diagnóstico de infecciones bacterianas activas.^{3,8-10}

Existen pocas publicaciones a nivel mundial sobre el uso de este procedimiento en pacientes pediátricos.^{2,10} El Instituto Nacional de Pediatría es el único lugar que utiliza este

procedimiento en niños en México, por lo que se realizó el siguiente estudio con el fin de evaluar la utilidad del gammagrama óseo con ciprofloxacino-Tc^{99m} en el diagnóstico de infección osteoarticular en la población pediátrica.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional a un total de 106 pacientes ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría con sospecha clínica de infección osteoarticular en el período comprendido de Junio del 2005 a Diciembre del 2006. Del estudio eliminamos a 12 pacientes por no contar con el expediente completo. Analizando finalmente 94 pacientes, 60 masculinos (63.8%) y 34 femeninos (36.2%), con una edad promedio de 10.9 años (17 días a 17 años). De los 94 pacientes incluidos, a 71 se les realizó hemocultivo y a 23 se les realizó cirugía con cultivo transquirúrgico. Criterios de inclusión: pacientes menores de 17 años, con consentimiento informado firmado por el responsable legal, con sospecha clínica de infección osteoarticular con dos o más de los siguientes datos: fiebre, dolor local, aumento de volumen, eritema, calor local, leucocitosis, velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada; pacientes a los cuales se les realizó gammagrama con ciprofloxacino-Tc^{99m}. A los que posteriormente se les corroboró presencia o ausencia de infección osteoarticular mediante intervención quirúrgica con cultivo transoperatorio y hemocultivo. Criterios de exclusión: pacientes mayores de 17 años, sin datos clínicos sospechosos de infección osteoarticular, sin gammagrama con ciprofloxacino-Tc^{99m}. Criterios de eliminación: pacientes con expediente clínico incompleto.

Se registró el diagnóstico gammagráfico y se comparó con el diagnóstico definitivo en base a los resultados de la cirugía, los cultivos transoperatorios y hemocultivos.

Se realizó un análisis estadístico para establecer la especificidad, sensibilidad, el valor predictivo positivo y el negativo.

Resultados

En los pacientes a los que se les realizaron cultivos transquirúrgicos y hemocultivos, 80 casos (85.1%) resultaron positivos para infección ósea con diversos agentes etiológicos y 14 casos (14.9%) negativos para infección ósea, positivos para proceso inflamatorio (*Figura 1*). Los resultados del gammagrama con ciprofloxacino-Tc^{99m} revelaron 78 casos (83%) positivos para infección (*Figura 2*) y 16 casos (17%) negativos. Con lo anterior observamos que se obtuvieron 2 falsos negativos, de los cuales en un caso se aisló *Candida albicans*.

Basado en los resultados del gammagrama con ciprofloxacino-Tc^{99m} en donde encontramos 78 casos verdaderos positivos, 14 casos verdaderos negativos, 2 casos falsos negativos y ningún caso falso positivo, se habla de que en nuestro estudio encontramos una sensibilidad de 97.6% y una especificidad de 100%, con un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 87.5%. J de Youden de 0.976.

Discusión

En la búsqueda del compuesto ideal para el diagnóstico precoz de la infección ósea, se ha investigado la fisiopatología de los procesos infecciosos e inflamatorios y se han utilizado diferentes intermediarios y receptores que se activan y externalizan durante los procesos infecciosos e inflamatorios agudos y crónicos. Estos han sido diseñados con el objeto de obtener imágenes específicas de los procesos sospechosos de inflamación/infección.^{2,4-7}

Se mencionan técnicas radioisotópicas consideradas como «estándar de oro» de las infecciones tales como los leucocitos radiomarcados con Tc⁹⁹ pero su uso está limitado

debido a que no puede ser útil para hacer diagnóstico diferencial entre un proceso inflamatorio no bacteriano y uno con actividad bacteriana, además de que con esta técnica se requiere manipulación sanguínea con los riesgos que esto conlleva. El objetivo de marcar antibióticos, fue el obtener un radiofármaco de alta especificidad diagnóstica, selectivo del proceso infeccioso, que presentara una imagen positiva ante la infección y no registrara captación centellográfica en las inflamaciones, de éstos los más utilizados han sido ciprofloxacino, ceftizoxima y entre los péptidos antimicrobianos la ubiquicidina marcada con Tc^{99m}, etambutol, esta última tiene la desventaja de su elevado costo comparado con el de los antibióticos.^{3-5,7,10,11}

El ciprofloxacino es un antibiótico de amplio espectro efectivo contra bacterias gram positivas así como gram negativas inhibiendo la síntesis de DNA bacteriano por medio de su unión a la enzima DNA girasa. Se obtiene por medio de la reducción de 2 mg de ciprofloxacino con 500 ng de cloruro de estanoso en un bùfer pH 4.0 y se marca con 10 mCi (370 MBq) Tc^{99m}. La administración es intravenosa y los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que se presenta acumulación del fármaco en abscesos bacterianos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* y no es retenido en ausencia de infección, es metabolizado por el hígado y eliminado por medio de excreción renal durante las primeras 24 horas y por vía biliar en los siguientes 5 días.^{3-5,10,12} El rastreo con ciprofloxacino-Tc^{99m} no requiere suspender la antibioticoterapia, aún cuando el paciente estuviera medicado por ciprofloxacino.^{5,13-16}

La elección del método para el diagnóstico de infección depende de varios factores como: la edad del paciente, localización del proceso infeccioso, de la vía de infección y estado inmunológico.

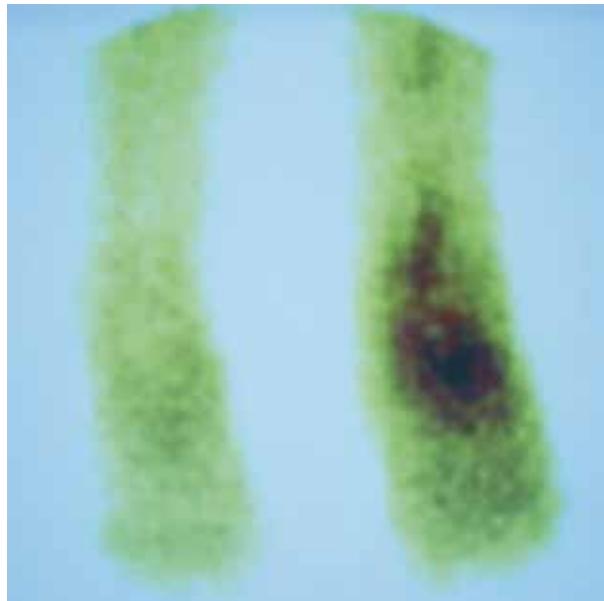


Figura 1. Imagen de paciente con sospecha clínica de infección osteoarticular en tobillo derecho con gammagrama con ciprofloxacino-Tc^{99m} hipercaptante.

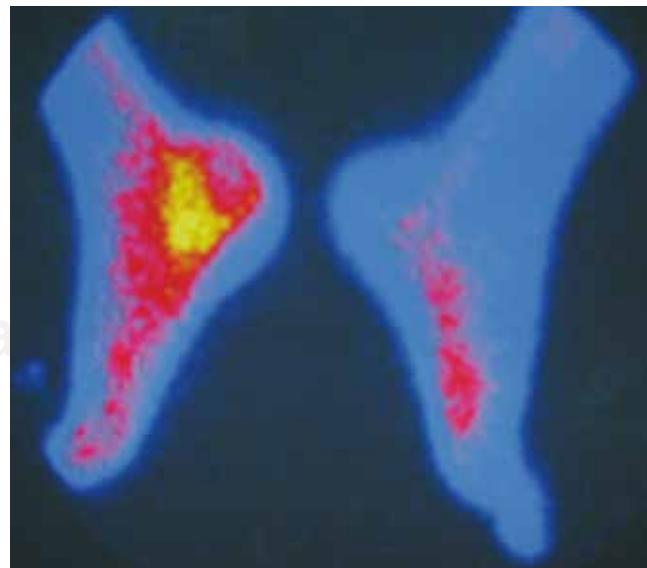


Figura 2. Gammagrama con ciprofloxacino-Tc^{99m} hipercaptante en proceso infeccioso óseo de tobillo izquierdo.

El complejo ciprofloxacino-Tc^{99m} es estable, no produce efectos secundarios, económicos y accesibles desde este punto de vista para los Hospitales Mexicanos. La gammagrafía con este fármaco es útil para diagnóstico diferencial entre inflamación e infección ósea dada su especificidad y sensibilidad. Será de utilidad diseñar un protocolo para determinar la efectividad de este estudio en actividad infecciosa ósea, con el supuesto de que será sensible y específico y de tal manera evitar terapias antimicrobianas prolongadas e innecesarias. Ninguno de nuestros pacientes mostró hipersensibilidad al fármaco, ni datos de toxicidad o de efectos colaterales indeseables, lo cual está previamente reportado.

Conclusiones

El gammagrama con ciprofloxacino-Tc^{99m} tiene alta sensibilidad y especificidad para diagnóstico diferencial entre inflamación e infección confiable para su uso en pacientes pediátricos con proceso infeccioso osteoarticular. No se han detectado efectos adversos consecutivos a la realización de este estudio. Este procedimiento se puede realizar en Hospitales de 3er nivel de atención en nuestro país y por aumentar la precisión del diagnóstico precoz de la infección ósea será útil para evitar las secuelas funcionales, cosméticas y económico-sociales de las graves infecciones óseas diagnosticadas y tratadas tardíamente.

Bibliografía

1. Appelboom T, P emery, et al: Evaluation of technetium-99m-ciprofloxacin (infection) for detecting sites of inflammation in arthritis. *Rheumatology* 2003; 42: 1179-82.
2. Bererhi H, Hussein S, Wali Y: Comparison of Tc 99 ciprofloxacin (infection) and Tc-99m methylene diphosphonate (MDP) three-phase bone scintigraphy in the diagnosis of osteomyelitis in patients with sickle cell disease. *World J of Nucl Med* 2003; 2(2): 110-5.
3. Hall AV, Solanki KK, Vinjamuri S: Evaluation of the efficacy of 99mTc-infecton, a novel agent for detecting sites of infection. *J Clin Pathol* 1998; 51: 215-9.
4. Malamitsi J, Giannarellou, et al: Infection: a 99m-tcciprofloxacin radiopharmaceutical for the detection of bone infection. *Cin Microbiol Infect* 2003; 9: 101-9.
5. Wareham D, Michael J, Das S: Advances in bacterial specific imaging. *Braz Arch of Biol and Tech* 2005; 48: 145-52.
6. Devasenan D, Farmer K: Diagnosing osteomyelitis in patients with diabetic neuropathic osteoarthropathy. *Diabetes Care* 2002; 24(12): 2154-5.
7. Kerin S, Meral S, et al: Usefulness of 99 Tc-ciprofloxacin (infection) scan in diagnosis of chronic orthopedic infection: comparative study with 99mTc-HMPAO leukocyte scintigraphy. *J Nucl Med* 2001; 42: 567-74.
8. Amaral H: Cold-hot mismatch between Tc 99m HMPAO-labeled leukocytes and Tc99m ciprofloxacin in axial skeleton infections: a case report. *Clin Nucl Med* 1999; 24(11): 855-61.
9. Ettore P, Cinizia B, Michele P, et al: 99mTc-HMPAO-Leukocyte scintigraphy in patients with symptomatic total hip or knee arthroplasty: improved diagnostic accuracy by means of semiquantitative evaluation. *J of Nucl Med* 2004; 45: 438-44.
10. Britton K, Wareham D, Das S, et al: Imaging bacterial infection with 99mTc-ciprofloxacin (infection). *J Clin Pathol* 2002; 55: 817-23.
11. Gemmel F, De winter F, et al: 99mTc ciprofloxacin imaging for the diagnosis of infection in the postoperative spine. *Nuclear Medicine Communications* 2004; 25(3): 277-83.
12. Singh BR, Aggarwal A, et al: Technetium-99m ciprofloxacin imaging in the diagnosis of the response to antibiotic therapy: a case report. *J of Otrhop Surg* 2005; 13(2): 190-4.
13. Vinjamuri S, Hall AV, Solanki K, et al: Comparison of 99mTC infection imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection. *The Lancet* 1996; 347: 233-5.
14. Marrero R, Alvarez R, Hernandez A, et al: Valor de la gammagrafía con 99mTc-ciprofloxacina cubana en la detección de prótesis de cadera infectadas. *Rev Cubana Ortop Traumatol [On line]* 2006; 20(1).
15. Mei-Hsiu L, Cheng-Xiang Y, et al: 99m-Tc-ciprofloxacin: a potential radiopharmaceutical for the detection of infection. *Ann Nucl Med Sci* 2004; 17: 147-51.
16. Soroa V: Rol de la medicina nuclear en el diagnóstico de las infecciones/inflamaciones, tema de actualización médica, Asociación Argentina para el estudio de cadera y Rodilla, en http://www.acaro.org.ar/protected/tema/tema_1/tema1 revisado 07/11/06.