

Artículo original

Utilidad de la gammagrafía con ubiquicidina 29-41 en el diagnóstico de osteomielitis piógena de columna vertebral

Dillmann-Arroyo C,* Cantú-Leal R,** Campa-Núñez H,*** López-Cavazos C,****
Bermúdez-Argüelles M,***** Mejía-Herrera JC*****

Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad

RESUMEN. *Antecedentes:* El diagnóstico no invasivo de la osteomielitis vertebral es difícil. Estudios confirman a la RMN como el estándar de oro con sensibilidad de 92% y especificidad de 94%. La gammagrafía combinada con Tc99-Galio67 era el procedimiento de elección antes del advenimiento de la TEP con glucosa marcada, la cual tiene sensibilidad y especificidad altas, pero no tiene la capacidad de distinguir el foco de infección del de inflamación. La gammagrafía con UBI 29-41 es un estudio específico para infecciones recientemente descrito en la literatura. No hay estudios que muestren su valor en el diagnóstico de osteomielitis vertebral. *Objetivo:* El propósito del estudio es demostrar que la gammagrafía con Tc99-UBI29-41 tiene una sensibilidad de 99% en osteomielitis vertebral. *Métodos:* Estudio de prueba diagnóstica. La casuística se construyó a partir del registro de gammagrafías con UBI del Departamento de Medicina Nuclear del HChMAE. La gammagrafía fue interpretada en forma ciega e independiente por 2 observadores experimentados. El diagnóstico final se obtuvo por el estudio histopatológico o cultivo microbiológico, o por los hallazgos clínicos después de un seguimiento de al menos 6 meses. Se determinó la sensibilidad y la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo y la proporción de probabilidad

ABSTRACT. *Background:* The non-invasive diagnosis of vertebral osteomyelitis is a difficult one. Studies confirm MRI as the gold standard with 92% sensitivity and 94% specificity. Scintigraphy combined with Tc99-Ga67 used to be the procedure of choice before the advent of PET with labeled glucose, which has a high sensitivity and specificity, but cannot distinguish a focus of infection from inflammation. Scintigraphy with UBI29-41 is an infection-specific study that was recently described in the literature. There are no studies showing its value in the diagnosis of vertebral osteomyelitis. *Objective:* The purpose of the study is to show that the Tc99-UBI29-41 scan has 99% sensitivity for vertebral osteomyelitis. *Methods:* This is a study of a diagnostic test. The case series was composed of the records of UBI scans performed at the Nuclear Medicine Department, HChMAE. The scans were interpreted in a blind and independent fashion by 2 experienced observers. The final diagnosis was obtained with the histopathologic study or a microbiologic culture or with the clinical findings after a follow-up of at least 6 months. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and the positive and negative probability ratio were determined, always using a 95% confidence interval (CI). The sample size

Nivel de evidencia: IV (Act Ortop Mex, 2011)

* Infectólogo, Jefe de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica del Hospital Christus Muguerza.

** Ortopedista, Cirujano de Columna, HChMAE.

*** Neurocirujano, Cirujano de Columna Vertebral, HChMAE.

**** Ortopedista, Cirujano de Columna, HChMAE.

***** Jefe Departamento de Medicina Nuclear HChMAE.

***** Fellow Ortopedista.

Dirección para correspondencia:

Dr. Juan Carlos Mejía-Herrera.

Navarra No. 6113 Colonia Villa Alegre C.P. 64130 Monterrey, N.L.

Tel. 1737-7182

E-mail: drmejiamuguerza@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actaortopedica>

positiva y negativa, siempre utilizando un intervalo de confianza (IC) de 95%. El tamaño de muestra necesario para demostrar una sensibilidad de 99%, con IC 95% y poder estadístico de 80% es de 15 pacientes. Se determinó la concordancia con el índice Kappa. **Resultados:** Se incluyeron 27 pacientes con sospecha de osteomielitis vertebral, de los cuales 15 eran hombres y 12 mujeres, siendo la edad promedio de 50 años (DE 16). El antecedente quirúrgico está presente en 14 y 12 tienen implantes metálicos. Nueve pacientes tenían antecedente de infiltración de columna. El número de pacientes que tuvieron gammagrafía positiva fue de 20. La sensibilidad para detectar osteomielitis piógena vertebral fue de 100% (CI 0.901-1), la especificidad fue de 87.5% (CI 0.647-0.875). El valor predictivo positivo fue de 0.95 (CI 0.859-0.950), el valor predictivo negativo de 1 (CI 0.739-1). El valor de kappa intra e interobservador fue de 1. **Conclusiones:** La gammagrafía con UBI mostró una sensibilidad de 100% y una especificidad de 88% para osteomielitis vertebral. Aunque aún no se define el rol de este método diagnóstico en el protocolo diagnóstico del paciente con sospecha de osteomielitis vertebral, la gammagrafía fue de utilidad en este grupo de pacientes para establecer el diagnóstico con alta certeza.

Palabras clave: ubiquicidina, osteomielitis, columna, sensibilidad y especificidad, gammagrafía.

necessary to show 99% sensitivity with a 95% CI and a statistical power of 80% was 15 patients. The concordance with the kappa index was determined. **Results:** Twenty-seven patients with suspected vertebral osteomyelitis were included; 15 males and 12 females, with a mean age of 50 years (SD = 16). Fourteen patients had a history of surgery and 12 had metallic implants. Nine patients had a history of spinal infiltrations. The number of patients with a positive scan was 20. The sensitivity for detecting pyogenic vertebral osteomyelitis was 100% (CI: 0.901-1) and the specificity was 87.5% (CI: 0.647-0.875). The positive predictive value was 0.95 (CI: 0.859-0.950), and the negative predictive value was 1 (CI: 0.739-1). The intra- and interobserver kappa value was 1. **Conclusions:** The UBI scan showed 100% sensitivity and 88% specificity for vertebral osteomyelitis. Although the role of this method in the diagnostic protocol of the patient with suspected vertebral osteomyelitis has not yet been defined, the scan was useful in this group of patients to arrive at a certain diagnosis.

Key words: ubiquicidine, osteomyelitis, spine, sensitivity and specificity, gammagraphy.

Introducción

La osteomielitis piógena vertebral representa 2-4% de todos los casos de osteomielitis del adulto. Es un problema serio por el riesgo de complicaciones severas tales como la formación de absceso epidural, inestabilidad estructural y deterioro neurológico, por lo que se requiere de un diagnóstico oportuno que permita establecer el tratamiento antibiótico.

El diagnóstico se realiza por la presencia de criterios menores, tales como la elevación de los reactantes de fase aguda, la evidencia radiológica por resonancia y la gammagrafía ósea con Tc⁹⁹ de tres fases. La resonancia es el estándar de oro por su elevada sensibilidad y especificidad. El criterio mayor es la identificación del microorganismo a partir del estudio histopatológico o tras la positividad del cultivo, pero la sensibilidad es de 80%.¹

La gammagrafía UBI 29-41 es un estudio funcional que permite localizar el foco de infección por la afinidad del péptido ubiquicidina a la membrana negativa de las bacterias. La positividad del estudio permite elaborar el diagnóstico antes de la confirmación histopatológica definitiva aun en ausencia de anomalía estructural visible en la resonancia.

La ubiquicidina 29-41 es un péptido de 21 aminoácidos, aislado en macrófagos activados en ratones, el cual ha demostrado ser efectivo en estudios *in vitro*, en animales y en humanos para localizar el foco de infección por grampositivos y hongos.

El propósito del estudio fue determinar la certeza diagnóstica de la gammagrafía UBI en osteomielitis vertebral mediante la determinación de sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Se aplicó el protocolo de 3 fases: vascular, tisular y tardía.

Material y métodos

El trabajo se realizó en el Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad bajo la aprobación del Comité de Ética y el Departamento de Enseñanza. La casuística se obtuvo del Departamento de Medicina Nuclear con pacientes con sospecha de osteomielitis.

Se establece el diagnóstico final de osteomielitis vertebral con base en resultados de estudios histopatológicos, cultivo microbiológico o por hallazgos clínicos después de al menos 6 meses de seguimiento. Los parámetros clínicos son la disminución del dolor y/o la mejoría en los signos de inflamación tras el tratamiento antibiótico, la mejoría en los parámetros de

Tabla 1. Datos demográficos. Análisis de datos con prueba de Kolmogorov-Smirnov.

		Ejemplo de la prueba Kolmogorov-Smirnov	Años	Kilogramos	Metros	IMC
N		27	27	27	27	27
Parámetros normales ^{a,b}	Media	50.930	83.260	1.690	29.321	
	Desviación estándar	16.550	15.990	0.105	6.578	
Diferencias	Absoluto	0.149	0.226	0.187	0.194	
más significativas	Positivo	0.149	0.226	0.187	0.194	
	Negativo	-0.098	-0.149	-0.153	-0.113	
Kolmogorov-Smirnov Z		0.776	1.172	0.970	1.009	
Asy mp. Sig. (2-tailed)		0.584	0.128	0.304	0.260	

a. La distribución de la prueba t es normal
b. Calculado por datos

laboratorio y la correlación entre los estudios. El gammagrama UBI-Tc99 se realiza con el equipo de alta tecnología General Electric, aplicándose por vía intravenosa el radionúclido con jeringa de 3 ml durante 30 segundos para adquirir imágenes dinámicas del área sospechosa. Las imágenes se tomaron a los 120 minutos de la administración del UBI. La interpretación de las imágenes se realizó de forma independiente por dos médicos nucleares experimentados. Se diseñó un estudio no experimental-observacional, tipo de prueba diagnóstica. Se incluyeron los pacientes con sospecha de espondilodiscitis a los que se les realizó gammagrafía con UBI del 2005 al 2007. Se excluyeron pacientes con información incompleta y se eliminaron cuando la interpretación fue inadecuada por los médicos nucleares. La técnica muestral es no probabilística por conveniencia. El tamaño de muestra para demostrar sensibilidad de al menos 99% (+5%) con IC95% y poder estadístico de 80% que se requiere es de 15 pacientes. El error alfa utilizado para establecer significancia es de 5%.

Análisis estadístico: los datos se analizaron con la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de los datos, determinándose obtención de media como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión.

La estadística inferencial se realizó con las tablas de 2 vías de Java, determinándose sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de verosimilitud. La precisión de los resultados se determinó con el cálculo de los intervalos de confianza del 95%. La fiabilidad se determinó al calcular la concordancia interobservador e intraobservador para la gammagrafía mediante índice kappa.

Resultados

Se incluyeron 27 pacientes con sospecha de osteomielitis vertebral, de los cuales 15 eran hombres y 12 mujeres, siendo la edad promedio de 50 años (DE 16) (*Tabla 1*). El antecedente quirúrgico está presente en 14 y 12 tienen implantes metálicos. Nueve pacientes tenían antecedente de infiltración de columna. El número de pacientes que tuvieron gammagrafía con UBI positiva fue de 20. Se confirmó osteomielitis en 19 y se descartó en 8 (*Tabla 2*).

Todos los casos de osteomielitis fueron identificados por los dos observadores. Hubo 1 caso falso positivo y no hubo falso negativo. La sensibilidad para detectar osteomielitis piógena vertebral fue de 100% (CI 0.901-1) y la especificidad fue de 88% (CI 0.647-0.875). El poder predictivo positivo fue de 0.95 (CI 0.859-0.950), el negativo de 1 (CI 0.739-1). La certeza diagnóstica global fue de 0.74%. El acuerdo inter e intraobservadores fue alto, con un valor de kappa de 1.

Discusión

El estándar de oro para el diagnóstico de infección de columna es la resonancia magnética contrastada, ya que provee excelente imagen de los tejidos blandos, elementos neurales y los cambios inflamatorios del hueso, además de determinar extensión peridural o paravertebral, siendo su sensibilidad del 96% y especificidad del 93%. Tiene su mayor utilidad en el paciente no operado, siendo de valor limitado para discriminar entre edema e infección activa posterior a una cirugía o en presencia de elementos metálicos (*Figuras 1 y 2*).²

La gammagrafía es un estudio funcional capaz de detectar alteración en ausencia de anormalidad morfológica. Permite obtener imágenes de cuerpo entero, lo cual es de utilidad para localizar infección oculta, sin embargo los métodos actuales no distinguen entre infección e inflamación.³ El radionúclido ideal para infección permitiría unión estable al tecñecio sin perder sus propiedades, alta especificidad y sensibilidad, capacidad de identificar incluso pequeñas infecciones focalizadas, habilidad para discriminar infección de inflamación o neoplasia, diferenciar osteomielitis aguda de crónica, mo-

Tabla 2. Tabla de Java 2 x 2 para cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

	Osteomielitis vertebral	Sin osteomielitis	Total
Gammagrama positivo	a = VP (19)	b = FP (1)	(VP + FP) 20
Gammagrama normal	c = FN (0)	d = VN (7)	(FN + VN) 7
Total	(VP + FN) 19	(FP + VN) 8	27

nitorizar la respuesta terapéutica, cuantificando la extensión y severidad de la infección. Su aclaramiento debe ser rápido para exponer al paciente a poca radiación, debe permitir la obtención de imágenes en forma temprana, preferentemente en 2 horas y con alta resolución y adecuada localización anatómica, no debe acumularse en tejidos normales, no depender de la función de los leucocitos, no ser tóxico y no tener efectos colaterales. Un punto adicional es el bajo costo, facilidad para la preparación y la disposición. No existe el radionúclido ideal que cumpla todos los criterios de manera perfecta.⁴

El estudio funcional de primera elección según la literatura anglosajona es la tomografía de emisión de positrones con glucosa marcada con flúor, la cual tiene sensibilidad, especificidad y certeza diagnóstica de 100, 81 y 86% respectivamente.⁵ La gammagrafía combinada Tc⁹⁹-Gadio⁶ es una alternativa, pero su sensibilidad es del 70% y su especificidad mala, pudiendo ser positivo en caso de linfoma y otros tumores, procesos granulomatosos crónicos como tuberculosis y sarcoidosis, además de tener captación intestinal.⁵ Actualmente la gammagrafía está indicada como un estudio complementario a la resonancia contrastada cuando se deben diferenciar cambios postquirúrgicos de una infección.⁶ Se establece que la TEP con 18-FDG podría ser la modalidad de elección en esta difícil población debido a

la información temprana que ofrece y la falta de alternativas. La TEP híbrida fue superior a la resonancia magnética, especialmente en pacientes con espondilitis de grado bajo, infección de tejidos blandos adyacentes y degeneración avanzada.⁷ Una limitación de la TEP es que no está disponible en todos los centros de medicina nuclear⁸ y no tiene la capacidad de distinguir inflamación de infección.⁹

Los radiotrazadores para infección e inflamación que se han mostrado prometedores y están actualmente en investigación son los péptidos quimiotácticos, liposomas, quinolonas marcadas, fragmentos de anticuerpo antigranulocito y citocinas.¹⁰

La ubiquicidina es un radiotrazador utilizado recientemente en medicina nuclear por su afinidad por las bacterias con resultados prometedores. Las ventajas potenciales del gammagrama con UBI 29-41 respecto a la TEP son la adquisición de imágenes tempranas a los 30 minutos, la poca captación por hueso normal o médula ósea, su costo accesible y su especificidad para discriminar entre inflamación e infección. Además no se afecta el resultado en el paciente diabético y ante la presencia de implantes metálicos.^{11,12}

La ubiquicidina es un péptido catiónico antimicrobiano con peso de 1.6 daltons que se encuentra presente en la piel humana, siendo aislado originalmente en el citosol de macrófagos activados de ratones. El fragmento 29-41 brinda la especificidad por las bacterias al interaccionar con la carga negativa de la membrana.^{13,14}

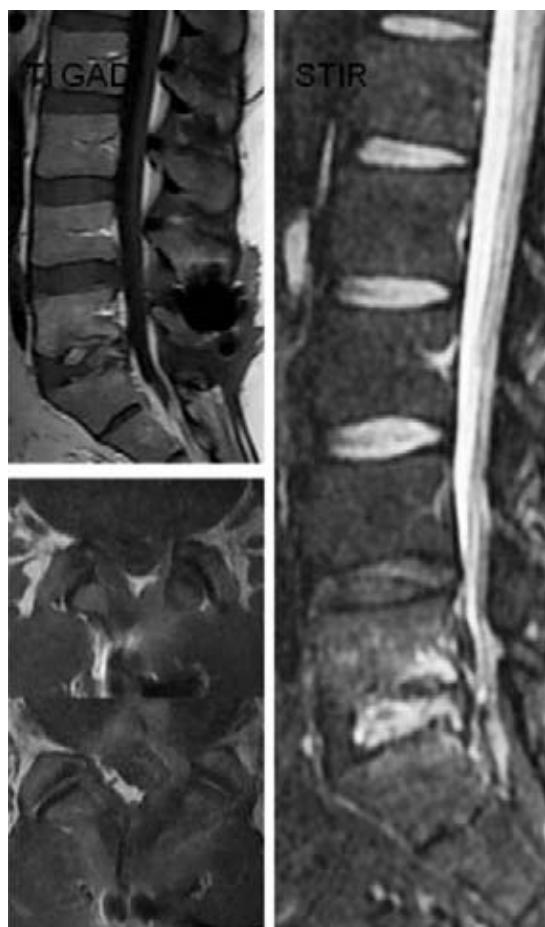


Figura 1. Corte sagital y axial de resonancia magnética en un paciente con dolor persistente y fiebre que muestra edema de plataformas en L5-S1.

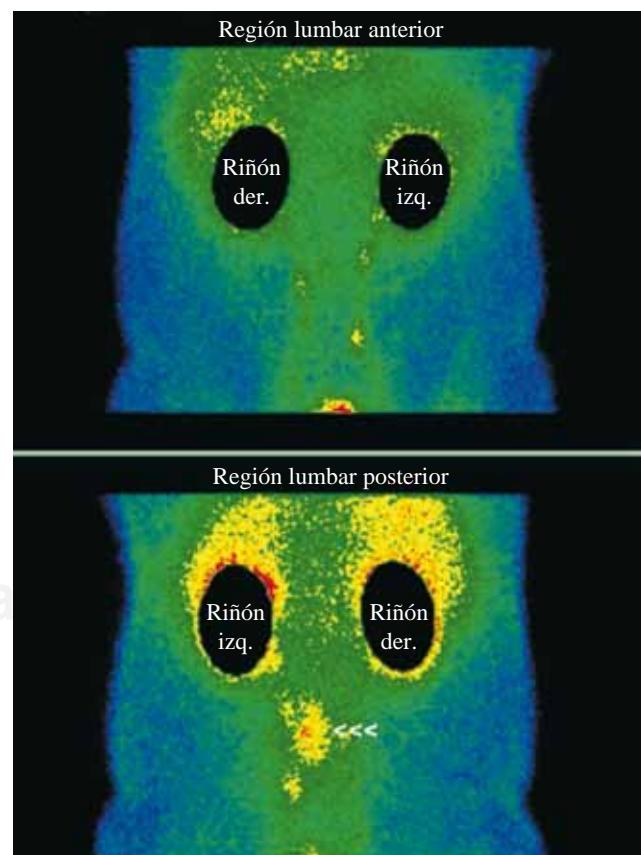


Figura 2. Gammagrafía UBI positiva para osteomielitis vertebral L5-S1.

Investigaciones *in vivo* y *vitro* realizadas por Ferro-Flores proveen evidencia de que existe un mecanismo específico responsable de la acumulación intracelular del UBI, ya que no se acumuló en 2 líneas de células tumorales.¹⁵ El complejo es estable en plasma y tiene una vida media de 30 minutos alcanzándose el pico máximo a las 1-2 horas. La unión con el tecnecio ocurre en menos de 10 minutos, tiene menos de 5% de impurezas, es estable y no tiene efectos adversos. El complejo discrimina infección de inflamación inducida por lipopolisacáridos de origen bacteriano.¹⁶

Welling demostró la afinidad del péptido en infecciones por *Candida albicans*, bacterias grampositivas y gramnegativas en ratones y conejos.¹⁷

Akhtar demostró en un estudio con 33 conejos, a los que se les indujo experimentalmente inflamación con aceite turpantino e infección con *S. aureus* y *E. coli* en el muslo, que la ubiquicidina discrimina adecuadamente entre inflamación e infección con imágenes a los 60 minutos. La ubiquicidina se acumula menos en la infección por *Escherichia coli* comparado con la de *Staphylococcus aureus*, debido a la poca virulencia de la cepa utilizada y a otras razones aún no determinadas. Los estudios preclínicos en modelos animales de infección e inflamación muestran resultados alentadores sin efectos secundarios demostrados.¹⁸

La radiactividad del compuesto en el sitio de infección correlaciona adecuadamente con el número de bacterias viables, por lo que podría utilizarse como monitoreo de la respuesta al tratamiento antiinfeccioso.¹⁹

Nibbering demostró en estudios en ratones que el UBI permite el monitoreo de la eficacia de los agentes antibacterianos en las infecciones por *S. aureus*.²⁰

El estudio de biodistribución determinó que el aclaramiento en humanos es por vía renal, eliminándose 85% a las 24 horas sin efectos adversos.^{21,22}

Akhtar realizó un estudio clínico de fase 1 para determinar la utilidad en humanos. Incluyó a 18 pacientes con sospecha de infección ósea, de tejidos blandos o protésica, a los cuales administró 400 µg/370-400 MBq IV, tomando lectura a los 30, 60, 120 y 240 minutos. Utilizó puntuación visual para determinar la positividad, al tener mayor captación comparado con el riñón. Se utilizó el cultivo como criterio mayor de infección y los resultados clínicos, radiográficos y la gammagrafía de tres fases como criterios menores. De los 18 estudios, 14 fueron positivos para infección y 4 negativos, los cuales fueron confirmados posteriormente y ser verdaderos negativos. Un gammagrama se interpretó como falso positivo debido a que el cultivo fue negativo y no había evidencia de infección en los criterios menores. En 10 casos, el criterio mayor fue usado y en 4 casos los criterios menores.

La sensibilidad, especificidad y certeza global fue de 100, 80 y 94.4% respectivamente. No se observaron reacciones adversas durante la adquisición de imágenes en los 5 días siguientes a la administración. La visualización fue óptima a los 30 minutos.¹¹

En el estudio, la gammagrafía UBI mostró sensibilidad de 100% y especificidad de 87.5% en osteomielitis piógena

vertebral. Debido a su simplicidad y alto grado de certeza, podría convertirse en el método de elección para detectar osteomielitis, ya que es específico para infección. Este estudio es de gran utilidad para el ortopedista y cirujano de columna para el estudio integral del paciente con sospecha de infección de columna vertebral.

Deben tenerse en cuenta las limitaciones éticas, ya que la cirugía se realizó sólo en los pacientes clínicamente indicados, por lo que el cultivo o examen histopatológico fue posible obtenerlo sólo en 4 pacientes. En el resto la determinación de si hubo o no infección se basó en hallazgos clínicos en un seguimiento promedio de 6 meses.

Bibliografía

1. Tay BK: Spinal Infections. *JAAOS*. 2002; 10(3): 188-97.
2. Seabold JE: Imaging techniques for evaluation of postoperative orthopaedic infections. *Q J Nucl Med* 1999; 43(1): 21-8.
3. Hain SF, Functional imaging and the orthopedic surgeon. *JBJS Br* 2002; 84B: 315-21.
4. Boerman OC: Radiopharmaceuticals to image infection and inflammation. *Semin Nuclear Medicine* 2001; 31(4): 286-91.
5. De Winter F: 18-Fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of infection in the postoperative spine. *Spine* 2003; 28(12): 1314-9.
6. Love C: Radionuclide imaging of infection. *J Nucl Med Technol* 2004; 32(2): 47-57.
7. Gratz S: 18F-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(4): 516-24.
8. Gemmel F: Radionuclide imaging of spinal infections. *Eur J Nucl Med Molecular Imaging* 2006; 33(10): 1226-37.
9. Imam SK: Radiotracers for imaging of infection and inflammation-A review. *World J Nucl Med* 2006; 5: 40-55.
10. Buscombe JR: The future of infection imaging. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2006; 50(2): 104-12.
11. Akhtar MS: Antimicrobial Peptide 99mTc-Ubiquicidin 29-41 as human infection-imaging agent: clinical trial. *J Nucl Med* 2005; 46(4): 567-73.
12. Hiemstra PS: Ubiquicidin, a novel murine microbial protein in the cytosolic fraction of the activated macrophages. *J Leukocyte Biol.* PMID: 10496312. 1999.
13. Welling MM: Radiochemical and biological characteristics of 99mTc-UBI 29-41 for imaging of bacterial infections. *Nucl Med Biol* PMID: 12031876. 2002; 29(4): 413-22.
14. Epanet RM: Diversity of antimicrobial peptides and their mechanisms of action. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1462(1-2): 11-28.
15. Ferro-Flores G: *In vitro* and *in vivo* assessment of 99mTc-UBI specificity for bacteria. *Nucl Med Biol* PMID: 12900285. 2003; 30(6): 597-603.
16. Sergienko VB: Imaging of inflammatory foci with 99m technetium labeled antimicrobial oligopeptide. *Vestn Roentgenol Radiol.* PMID: 17633887. 2006.
17. Welling MM: Technetium 99m labeled antimicrobial peptides discriminate between bacterial infections and sterile inflammations. *Eur J Nuc Med* PMID: 19774881. 2000.
18. Welling MM: 99mTc labeled antimicrobial peptides for detection of bacterial and *Candida albicans* infections. *J Nucl Med* PMID: 11337578. 2001; 42(5): 788-94.
19. Akhtar MS: 99mTc labeled antimicrobial peptide ubiquicidina (29-41) accumulates less in *Escherichia coli* infection than in *Staphylococcus aureus* infection. *J Nucl Med* 2004. PMID: 15136636.
20. Lupetti A: 99mTc-antimicrobial peptides: promising candidates for infection imaging. *Q J Nucl Med.* PMID: 14973416. 2003; 47(4): 238-45.
21. Nibbering PH: 99mTc-labelled UBI 29-41 peptide for monitoring the efficacy of antibacterial agents in mice infected with *Staphylococcus aureus*. *J Nucl Med* PMID: 14960656. 2004; 45(2): 321-6.
22. Melendez-Alafort L: Biokinetics of 99mTc-UBI 29-41 in humans. *Nucl Med Biol* PMID: 15028250. 2004; 31(3): 373-9.