

Complejo Científico Ortopédico Internacional "Frank País"
Ciudad de La Habana, Cuba

Valor de la gammagrafía con ^{99m}Tc-ciprofloxacina cubana en la detección de las prótesis de cadera infectadas

Dr. Luis O. Marrero Riverón,¹ Dr.Cs. Rodrigo Álvarez Cambras,² MSc. Abel Hernández Cairo,³ Dr. Juan F. Batista Cuellar,⁴ Dr. Carlos Alberto Guerra Ordoñez⁵ y MSc. Alejandro Perera Pintado⁶

RESUMEN

Con el propósito de determinar la eficacia de la ^{99m}Tc-ciprofloxacina cubana en la evaluación de las infecciones bacterianas en las prótesis de cadera, se realizó un estudio de concordancia en 15 pacientes con sospecha de un proceso infeccioso; que se remitieron al departamento de Medicina Nuclear del Complejo Científico Ortopédico Internacional "Frank País", en un período comprendido entre el 1ro. de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2004. Se emplearon gammagrafías óseas con ^{99m}Tc-metiléndifosfonato y ^{99m}Tc-ciprofloxacina a la hora, 4 y 24 h después de la inyección, el cultivo/biopsia se utilizó como criterio de confirmación. Al analizar visualmente todos los pacientes se obtuvo una sensibilidad en el 100 %, una especificidad en el 75 %, una exactitud diagnóstica en el 93,3 %, un valor predictivo positivo en el 91,6 % y un valor predictivo negativo en el 100 %. La relación lesión/sano mostró diferencias significativas entre los pacientes con y sin infección en las diferentes horas de adquisición, con un nivel de significación de $\alpha = 0,05$. Se demostró la efectividad de la formulación cubana de ^{99m}Tc-ciprofloxacina en la evaluación de las infecciones bacterianas de las prótesis de cadera.

Palabras clave: prótesis de cadera, infecciones, ^{99m}Tc-ciprofloxacina.

La población mundial envejece, aparejado a ello aumenta la incidencia de enfermedades articulares degenerativas, y la necesidad de cirugía de reemplazo articular está constantemente en aumento.

En sus inicios la artroplastia total de cadera (ATC) se utilizó para tratar pacientes con disímiles afecciones, lo que difiere considerablemente de la situación actual, pues la mayoría se colocan en pacientes con artropatía degenerativa o con algún tipo de artritis. El concepto de reemplazo de las articulaciones humanas defectuosas data de varios miles de años, según demuestran estudios arqueológicos de las momias egipcias. Si bien entre 1921 y 1945 el profesor *Girdlestone* efectuó artroplastias de resección, no es hasta finales de la década del cincuenta y principios del sesenta, que *John Charnley* desarrolló los procedimientos actuales del reemplazo protésico de cadera, iniciando la era moderna de las artroplastias.¹⁻²

La mitad de todas las ATC, muestran alguna evidencia radiográfica de aflojamiento al cabo de los 10 años de colocada y el 30 % requiere revisión.³⁻⁴

Las infecciones provocan impactos sociales, humanos y económicos. Tienen una significativa morbimortalidad si se retrasa su detección o si el tratamiento inicial es incorrecto, además produce una elevada incidencia de las formas crónicas y secuelas muy limitantes, estética y funcionalmente. Por tanto, es de gran importancia la localización precoz, la determinación de la extensión y el seguimiento de estas enfermedades por métodos no invasivos.⁵⁻⁷

Los estudios gammagráficos, generalmente, no constituyen el primer examen complementario que se realiza en situaciones de urgencias, pero en el caso de las infecciones debe ser valorada su realización como primera técnica imagenológica. Debe existir entre el 30 % y el 50 % de descalcificación, para que aparezcan diferencias radiológicas de densidad ósea -signo de daño tisular- que permiten hacer la detección correcta de una osteomielitis.⁸

En el presente trabajo se propuso como objetivo evaluar la eficacia de la ^{99m}Tc-ciprofloxacina cubana en la detección de los procesos infecciosos bacterianos de las prótesis de cadera.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de concordancia a 15 pacientes, con sospecha de procesos infecciosos osteoarticulares y con menos de 72 h de antibioticoterapia; ingresados en los diferentes servicios del Complejo Científico Ortopédico Internacional "Frank País", entre el 1ro de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2004. Los casos seleccionados fueron remitidos al departamento de Medicina Nuclear para la evaluación, con aprobación del Comité de Ética de las Investigaciones y del Consejo Científico del centro; para tales efectos se confeccionó un modelo de obtención de datos. Previo a la realización de esta investigación se realizaron estudios fase I y de toxicidad aguda, tolerancia local en ratas y de biodistribución en humanos.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 16 años de edad.
- Ambos sexos y cualquier color de la piel.
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Embarazo, puerperio o lactancia materna.
- Antecedentes personales de alergia a las quinolonas.
- No cumplir algún criterio de inclusión.

Criterios de interrupción

- Incumplimiento de alguno de los pasos de la investigación.
- Datos incompletos en el modelo de obtención de información.

- No realización del cultivo/biopsia.

Criterios de salida

- Abandono voluntario del paciente antes de concluir el estudio.
- Reacción adversa severa, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Radioisótopo empleado

- ^{99m}Tc obtenido a partir de un generador comercial de ^{99}Mo Molibdeno - ^{99m}Tc Tecnecio [Centro de Isótopos (CENTIS), La Habana, Cuba].

Fármacos empleados

- Kit liofilizado de Metiléndifosfonato (MDP) producido por el CENTIS.
- Kit de Ciprofloxacina, en forma de solución, formulado por el Centro de Investigaciones Clínicas (CIC).⁹

Instrumentación

- Gammacámara Monocabezal Sophy DS7 [Sopha Medical Vision (SMV), Francia]
- Formato planar: matriz de 128 por 128 pixeles.
Zoom: 1.
Colimador de orificios paralelos, baja energía y alta resolución (LEHR).
Fotopico: 140 KeV +/- 20 %.
Condición de parada: 1000 Kiloconteos (Kc) en el esqueleto axial y 500 Kc en el esqueleto apendicular.
- Formato SPECT: matriz de 64 por 64 pixeles.
Colimador LEHR.
Fotopico: 140 KeV +/- 15%.
Ángulo de rotación: 360°.
Proyecciones: 64.
Procesamiento: retroproyección filtrada empleando los filtros Hamming - Hann o Butherworth 4/16.
Condición de parada: 30 s/proyección.
Zoom: 1

Estudios gammagráficos

- Primer estudio: gammagrafía ósea trifásica, con tercera fase estática en proyecciones anterior y posterior de la zona afectada y de su homóloga contralateral, a las 3 h de la inyección por una vena antecubital o del dorso del pie de 740 MBq (20 mCi) de MDP radiomarcado con ^{99m}Tc .
- Segundo estudio: 72 h después de la realización del primero, se realizó una gammagrafía ósea estática en proyecciones anterior y posterior de la zona afectada y de su homóloga contralateral, a la hora, 4 y 24 h después de la inyección por una vena antecubital o del dorso del pie, de 2 mg de Ciprofloxacina radiomarcada con 740 MBq (20 mCi) de ^{99m}Tc .

La última imagen adquirida se consideró como imagen tardía.

Signos clínicos

Se consideró signos clínicos de infección a la presencia de secreción purulenta, dolor, tumor, rubor y calor local, así como de fístulas en los casos crónicos.

Estudios microbiológicos

A los pacientes se les realizó cultivos microbiológicos de la zona sospechosa de infección y el antibiograma del material cultivado, en medios de Tioglicolato y de Agar-Sangre carnero y procesados en el sistema Diramic® [Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC), La Habana, Cuba] y se consideraron como prueba de confirmación (*gold-standard*) en el diagnóstico de las infecciones.

Estudios histopatológicos

Las muestras para biopsias fueron tomadas en el salón de operaciones por los especialistas en Ortopedia y Traumatología miembros del equipo de investigadores.

Reacciones adversa

Se monitorearon los signos vitales frecuencia cardiaca, tensión arterial y temperatura corporal, antes de la realización del segundo estudio, a los 5 min, a la hora, 4 h y 24 h después de la inyección. Se utilizó la clasificación de la OMS para las reacciones adversas en Medicina Nuclear.

Evaluación de los resultados

Las imágenes gammagráficas con ^{99m}Tc -MDP y ^{99m}Tc -ciprofloxacina se evaluaron por tres investigadores de forma independiente y a ciegas, y se tomó como válido el criterio de la mayoría. Las imágenes se analizaron de dos formas:

- **Análisis visual.** Se utilizó la escala arcoiris (*rainbow*) de la estación de procesamiento *Power Vision*® (SMV, Canadá) que se extiende desde un máximo en el color blanco hasta un mínimo en el color negro y se determinó la presencia o no de captación del radiofármaco y su intensidad en:
0: ausencia de captación (igual al fondo).
+: pequeño incremento de la captación (color amarillo).
++: moderado incremento de la captación (color anaranjado).
+++: gran incremento de la captación (color rojo).
- **Análisis semicuantitativo:** en cada adquisición se midieron los conteos en una zona de interés (ROI) en la región de sospecha de lesión y en su homóloga contralateral -de igual tamaño; en las regiones no simétricas se tomó como sana la región proximal no adyacente a la misma. Se calculó la relación lesión/sano dividiendo los conteos dentro del ROI de la lesión entre los conteos del ROI situado dentro de la zona contralateral sana.

Los resultados finales de la investigación se clasificaron del siguiente modo:

- Verdaderos positivos: cuando las imágenes mostraron un área de captación anormal del radiofármaco mantenida hasta las imágenes tardías, unido a la evidencia de infección focal en el mismo sitio una semana antes o después del estudio gammagráfico.
- Falsos positivos: cuando las imágenes fueron anormales hasta las imágenes tardías, pero no existió evidencias de infección en el mismo sitio una semana antes o después del estudio gammagráfico.
- Verdaderos negativos: estudios gammagráficos con biodistribución normal del radiofármaco o desaparición de la captación anormal en las imágenes tardías y ausencia de evidencias de infección en el mismo sitio, una semana antes o después del estudio gammagráfico.
- Falsos negativos: estudios gammagráficos con biodistribución normal del radiofármaco o desaparición de la captación anormal en las imágenes tardías y evidencias de infección en el mismo sitio una semana antes o después del estudio gammagráfico.

Posterior a la obtención de los resultados finales, la muestra se dividió en pacientes con infección y sin infección.

Análisis estadístico

Se calculó la frecuencia absoluta y el porcentaje a las variables edad, sexo, color de la piel, tiempo de evolución, tratamientos previos, medios de confirmación y resultados de los cultivos microbiológicos. A la relación lesión/sano se le halló la media, la desviación standard y la desviación relativa; además se calculó la especificidad, la sensibilidad, la exactitud diagnóstica, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo.

Se comparó los resultados diagnósticos cualitativos (escala de 0 a 3+) entre los pacientes con infección y sin infección, en los diferentes tiempos de adquisición mediante el test de U de Mann-Whitney. Se realizó un análisis de varianza de simple entrada (ANOVA) dentro de un mismo grupo -con y sin infección, para comparar las medias de la intensidad de la captación de ^{99m}Tc-ciprofloxacina a la hora, 4 y 24 h.

Se realizó una comparación de la varianza y media de la relación lesión/sano, entre los pacientes con infección y sin infección en cada uno de los tiempos de adquisición de ^{99m}Tc-ciprofloxacina, mediante los test de Fisher y t de student respectivamente. Para todos las pruebas se tomó como significativo un valor de $\alpha=0,05$. Se utilizaron sistemas manuales y computarizados (SPSS for *Windows* 10.0 y *Excel*).

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra el comportamiento de la edad y el sexo en la investigación. Los pacientes se encontraron en un rango de edad entre los 44 y 79 años, con una media de 58,86 años (desviación standard: $\pm 9,01$ años). Existió un predominio del sexo masculino (60 %), con una relación 1,5:1 con respecto al femenino. Entre los 21 y 60 años de edad se produjo el 76,92 % de todas las lesiones. Los pacientes de color de piel blanca fueron los más afectados (14 pacientes; 93,3 %).

Tabla 1. Relación sexo-edad

Grupo de edades	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
41-50 años	0	0	2	13,3	2	13,3
51-60 años	5	33,3	1	6,7	6	40
61-70 años	1	6,7	5	33,3	6	40
Más de 70 años	1	6,7	0	0	1	6,7
Total	7	46,7	8	53,3	15	100

Fuente. Modelo de recogida de datos

Se analizó el tiempo de evolución de los pacientes, se constató que 11 casos tenían más de 12 meses de evolución y no se registró con menos de 1 mes de evolución. El promedio fue de 32,26 meses. (Tabla 2)

Tabla 2. Tiempo de evolución

Tiempo de evolución	Frecuencia absoluta	%
Menos de 1 mes	0	0
De 1 a 3 meses	1	6,7
De 4 a 6 meses	1	6,7
De 7 a 9 meses	0	0
De 10 a 12 meses	2	13,3
De 13 a 24 meses	3	20
De 25 a 36 meses	4	26,6
Más de 36 meses	4	26,6
Total	10	100

Fuente. Modelo de recogida de datos

Previo a los estudios gammagráficos todos los pacientes recibieron tratamiento con antibióticos, que se suspendió antes de las 72 h, los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos también se emplearon en la totalidad de los casos.

Se realizó cultivos microbiológicos, que se utilizaron como medios de confirmación. Se detectó que el germen más frecuente fue el estafilococo coagulasa positivo. El conjunto de estafilococo se aisló en 10 pacientes.(Tabla 3)

Tabla 3. Resultados de los cultivos microbiológicos

Gérmenes aislados	Frecuencia absoluta	%
Estafilococo coagulasa positivo	8	53,3
Estafilococo coagulasa negativo	1	6,7
Estafilococo aureus	1	6,7
Múltiples microorganismos	1	6,7
No crecimiento bacteriano	4	26,6
Total	15	100

Fuente. Modelo de recogida de datos.

Nota: En un mismo paciente se aislaron varios gérmenes.

El estudio óseo trifásico con ^{99m}Tc -MDP fue positivo en todos los pacientes, mostrando una gran inespecificidad. Fue positiva la tercera fase tanto en las afecciones óseas como en las articulares. El patrón de captación más frecuente fue el focal intenso 3+ en 11 pacientes, seguido del focal moderado 2+ en 3 pacientes y el focal ligero 1+ en 1 paciente. Clínicamente no se evidenció reacciones adversas con el empleo de la ^{99m}Tc -ciprofloxacina cubana.

Se analizó visualmente las imágenes de las gammagrafías con ^{99m}Tc -ciprofloxacina en los 15 pacientes, reportándose 1 falso positivo (Fig.1); 0 falso negativo; 11 verdaderos positivos (Fig. 2) y 3 verdaderos negativos. Con estos datos se obtuvo una sensibilidad del 100 %, una especificidad del 75,0 %, una exactitud diagnóstica del 93,33 %, un valor predictivo positivo del 91,66 % y un valor predictivo negativo del 100 %. En el estudio 11 pacientes presentaron infección de la prótesis; 3 casos aflojamiento aséptico y un caso con calcificación periprotésicas. En la tabla 4 se resume de forma comparativa los resultados de la gammagrafía con ^{99m}Tc -ciprofloxacina con las biopsias.

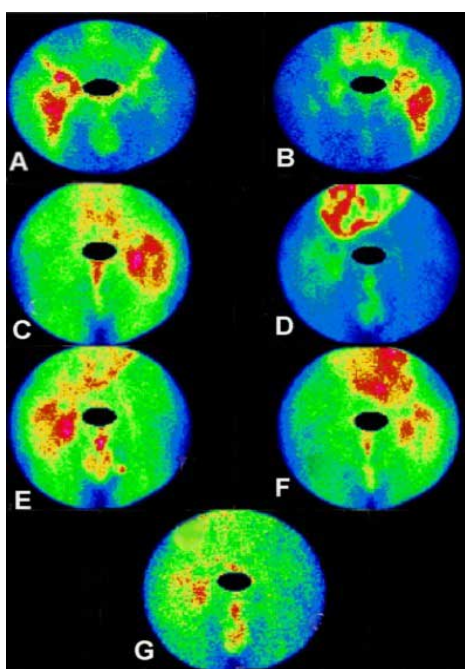


Fig.1. A y B- Gammagrafía ósea con ^{99m}Tc -MDP en una ATC derecha que muestra

acumulo del radiofármaco en el acetábulo y en el vástago femoral. C a G- Gammagrafía con ^{99m}Tc -ciprofloxacina muestra acumulo de gran intensidad en la zona del calcar femoral hasta las 24 horas post inyección. ATC séptica. Resultado verdadero positivo.

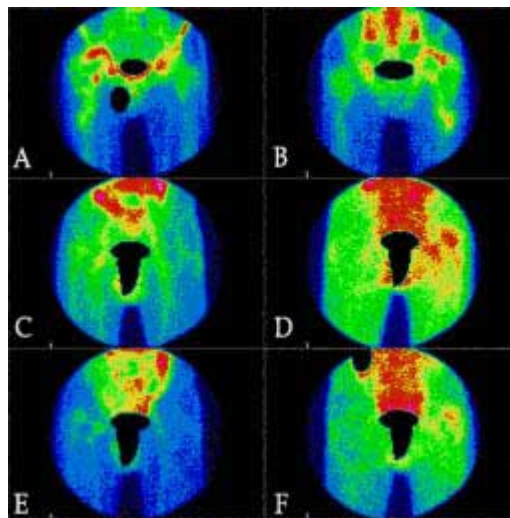


Fig 2. A y B- Gammagrafía ósea con ^{99m}Tc -MDP en una ATC derecha que muestra acumulo del radiofármaco en el acetábulo y de forma distorsionada en el vástago femoral. C a F- Gammagrafía con ^{99m}Tc -ciprofloxacina muestra acumulo de moderada intensidad en la zona del calcar femoral hasta las 4 horas después de inyección. Resultado falso positivo. Calcificaciones periprotésicas.

Tabla 4. Comparación de los resultados de la gammagrafía con ^{99m}Tc -ciprofloxacina con cultivo-biopsia

Resultados de la gammagrafía ^{99m}Tc -ciprofloxacina	Cultivo-biopsia				Total	
	Negativa		Positiva			
	No.	%	No.	%	No.	%
Negativa	3	20	0	0	3	20
Positiva	1	6,7	11	73,3	12	80
Total	4	26,7	11	73,3	15	100

Fuente: Modelo de recogida de datos.

En la serie las ATC con infección, tuvieron captación intensa 3+ o moderada 2+ de ^{99m}Tc -ciprofloxacina a la hora, 4 y 24 horas después de la inyección. En las no infectadas se obtuvo a la hora captación ligera 1+ en 3 de los 4 pacientes con ATC; a las 4 horas la intensidad de la captación fue variable, un caso con ATC en cada grado y a las 24 horas 2 casos no captaron, mientras que una tuvo captación ligera y otra moderada. En el resultado falso positivo de infección bacteriana en las ATC, la captación de ^{99m}Tc -ciprofloxacina fue mayor a las 24 horas que a la hora después de la inyección.

Se compararon los valores medios de la relación lesión/sano a las diferentes horas para cada grupo estudiado con y sin infección, mediante un análisis de varianza. El resultado demostró que no existe diferencias significativas entre las medias de la relación lesión/sano para cada tiempo de adquisición dentro de cada grupo (con infección $p=0,178$ y sin infección $p=0,173$), pero sí entre los dos grupos.

DISCUSIÓN

En el estudio se utilizó fluoroquinolona, ya que su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la topoisomerasa II o girasa del ácido desoxirribonucleico, enzima necesaria para la replicación y transcripción del ADN que está presente en todas las bacterias vivas en división y difiere estructuralmente la de los mamíferos; además inhibe la topoisomerasa IV bacteriana.¹⁰⁻¹² La ^{99m}Tc -ciprofloxacina es el primer radiotrazador que no depende directamente de los mecanismos de defensa del hospedero para la detección de los procesos infecciosos. Por ser una pequeña molécula, permite moverse hacia adentro y afuera de los tejidos inflamados, persistiendo en las infecciones bacterianas.^{10,13}

Las imágenes se adquirieron a la hora, 4 h y 24 h después de inyectado el radiofármaco. Normalmente, al inicio se observó predominio de la actividad del flujo sanguíneo, que se redujo en las imágenes tardías, y a las 4 h pudo verse actividad en la vesícula biliar y en los intestinos.¹⁴ Durante las primeras 24 h ocurrió eliminación renal y durante 5 días siguió una ruta intestinal.¹⁵ En los estudios positivos, además de las imágenes tardías normales apareció una captación difusa pero intensa en el sitio de la infección bacteriana, debido a que las bacterias vivas están alrededor del área de infección con extensión proximal.¹⁶

La ciprofloxacina radiomarcada presenta las siguientes ventajas:

- Captación por las bacterias vivas.^{12,17-18}
- Escasa o nula captación en la médula ósea, significativo avance en las imágenes de las infecciones óseas, articulares y de las endoprótesis ortopédicas.^{14,16-19}
- Disponibilidad en forma de kit.^{14,19}
- Fácil preparación y bajo costo.^{14,19}
- Marcaje ex vivo, que evita el contacto con la sangre y el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. (VIH, hepatitis B).^{12,14,16,19}
- Independencia de la respuesta inflamatoria del hospedero y del número de neutrófilos.^{12,14,16,19}
- La captación ósea no es dependiente del proceso de osteogénesis.²⁰

Las infecciones osteoarticulares son más frecuentes en los varones debido a que, al menos teóricamente, están más expuestos a los traumatismos.²¹ En los trabajos que incluyeron el sexo de los pacientes con prótesis articulares, predominó el sexo femenino.

El tiempo medio entre la cirugía y la realización de la gammagrafía con ^{99m}Tc -ciprofloxacina en la serie de *Larikka*, fue de un año cuando analizó las ATC infectadas; muy inferior al tiempo que se estimó en el estudio.²²

La detección y diferenciación etiológica de la osteomielitis depende del aislamiento de los patógenos en los cultivos de muestras de la lesión ósea, de la sangre o del líquido sinovial. Los cultivos de las muestras tomadas de los trayectos fistulosos no son confiables para predecir que microorganismo puede ser aislado en el hueso, sin embargo, se ha encontrado una relación positiva entre el crecimiento de estafilococo aureus en los cultivos de muestras de trayectos fistulosos y del hueso. La posibilidad de aislar en esos trayectos microorganismos no patógenos que coloniza el área es alta.²¹

Los principales microorganismos aislados en el material obtenido en las ATC fueron el estafilococo epidermidis o coagulasa negativo, el estafilococo aureus, el estreptococo viridans, la *Escherichia coli*, el enterococo faecalis y los estreptococos del grupo B.²³⁻²⁴ Además se incluyen anaerobios, como la *Pseudomona* y bacilos *Gram* negativos. El *Propionibacterium species* se obtiene en el 60 % de los cultivos de implantes ortopédicos, siempre que se utilice medios anaerobios.²⁵

La gammagrafía con ^{99m}Tc-MDP es un reflejo de la actividad metabólica ósea del área de estudio en un momento dado.²⁶ Su valor radica en la elevada sensibilidad para localizar lesiones óseas. En las osteomielitis la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc-MDP permanece constantemente positiva por años, debido a la remodelación y reparación ósea. La ^{99m}Tc-ciprofloxacina es positiva mientras existan bacterias vivas y se convierte a negativa cuando la infección es eliminada.

El estudio positivo de infección con ^{99m}Tc-ciprofloxacina cubana muestra una captación incrementada muy difusa, que consistente con el patrón de distribución de las bacterias vivas dentro y alrededor del foco infeccioso, o sea la extensión del proceso más allá de la afección ósea, en partes blandas. Esto ofrece una importante orientación terapéutica, pues la mayoría de los tratamientos fallidos de las infecciones osteoarticulares no se deben al antibiótico, sino al insuficiente desbridamiento de los tejidos afectados.²¹

Las bacterias en el hueso infectado forman una membrana protectora llamada Glicocalix, que probablemente enlentece la diseminación de la molécula de ^{99m}Tc-ciprofloxacina del área infectada, por tanto prolonga el tiempo requerido para la migración del trazador.²² En las infecciones de los huesos y las articulaciones, la detección de infección es tiempo dependiente de las 24 horas y no de la intensidad de la captación de ^{99m}Tc-ciprofloxacina a las 4 horas.

La cuantificación de la captación de los radiofármacos en el hueso se utiliza para evadir la subjetividad del análisis visual, o sea la variabilidad intra e inter observador.²⁷ Según *Obradovic V*, es para diferenciar el incremento del flujo sanguíneo de una captación específica.¹⁵ Se considera el análisis semicuantitativo como un refuerzo del análisis visual que independiza el resultado del observador, define los estudios dudosos y homogeniza los resultados. Desde la primera adquisición la comparación de los valores medios de la relación lesión/sano fueron mayores en los pacientes con infección - mantenida de forma homogénea durante las 24 horas del estudio, al no mostrar diferencias significativas dentro de cada grupo a las diferentes horas de adquisición, esto sugiere que no es necesario realizar las 3 adquisiciones típicas en todos los pacientes al emplear la ^{99m}Tc-ciprofloxacina cubana.

Britton KE y *Malimatsi J*, plantearon que la ^{99m}Tc-ciprofloxacina cuando es captada solamente por los microorganismos vivos ofrece un potencial, cuando ésta se utiliza de

forma seriada, no sólo para la detección correcta de las infecciones sino también para determinar la duración apropiada del tratamiento antimicrobiano; particularmente en los casos de infecciones óseas donde la duración de esta terapéutica es prolongada.^{14,26}

Además, se adiciona que la acumulación no dependiente de la respuesta inflamatoria del hospedero, hace de la ^{99m}Tc-ciprofloxacina un buen candidato para determinar el momento más seguro para una cirugía de salvataje ósea o para un recambio protésico. En la muestra estudiada a 2 de los pacientes se le realizó estudios evolutivos, la intensidad visual de la captación de ^{99m}Tc-ciprofloxacina se mantuvo igual en uno y se incrementó en otro.

Existe una alta susceptibilidad a la infección después de la colocación de una prótesis articular, aún cuando el microorganismo tenga baja patogenicidad.²⁸ Una pequeña fracción de los pacientes a los que se les colocan artroplastias, entre el 1 % y el 2% en ATC primarias y alrededor del 3 % al 5 % en las ATC de revisión, desarrollan una infección en el sitio del implante;²⁹ lo que representa un problema clínicamente muy serio y un desafío para el cirujano ortopédico.⁴

Aunque algunos casos de aflojamiento protésico se deben a fallos en el diseño y a errores técnicos en la colocación, la mayoría de los aflojamientos asépticos son el resultado de una reacción inflamatoria producto de una respuesta inmune entre el paciente y la prótesis.² El estudio histopatológico de los especímenes de fallo protésico muestran una estructura pseudomembranosa similar a la sinovial, denominada biofilm, que produce una interfase hueso-cemento y la estructura celular es variable, mostrándose de la siguiente forma: histocitos (95 %), células gigantes (80 %), linfocitos y células plasmáticas (25 %) y neutrófilos (10 %).

Se piensa que las partículas de fragmentos de los componentes protésicos causan activación de los fagocitos alrededor de la prótesis. Estas partículas son invulnerables a la destrucción enzimática, resistiendo repetidos ataques de fagocitosis, estimulando la secreción de citoquinas pro-inflamatorias y de enzimas proteolíticas, que dañan el hueso y el cartílago.²³ Esto conduce a una osteolisis, pérdida de los tejidos de soporte óseo y aflojamiento de la prótesis.² El suceso más precoz y probablemente el más importante clínicamente, es la competencia entre las células de integración tisular y la adhesión bacteriana por la misma superficie; las cargas negativas superficiales de los tejidos desvitalizados y de los implantes metálicos favorecen la adhesión bacteriana.²¹ Una vez que la colonia bacteriana madura se hace sesíl, se produce el desprendimiento y la dispersión bacteriana, como una bacteria planctónica.²⁹

La terapia antibiótica clásica alivia los síntomas causados por la salida de las bacterias planctónicas desde el biofilm, pero fracasan en matar a estas bacterias. En adición, algunas bacterias forman variantes en pequeñas colonias que poseen rango de crecimiento reducido, disminución de la producción de exoproteína, sensibilidad disminuida a los aminoglucósidos y, posiblemente, persistencia intracelular.³⁰

Las muestras para estudios microbiológicos se obtienen por aspiración de la articulación o durante la operación. La sensibilidad del cultivo por aspiración es pobre, pueden aislarse múltiples microorganismos -lo que indica infección polimicrobiana- aunque cabe la posibilidad de que un microorganismo sea el responsable de la infección y el resto sean contaminantes. Los cultivos del fluido obtenido por aspiración articular

pueden ser negativos en presencia de infección, alrededor de un 50 % de sensibilidad.³¹ Se recomienda la obtención de múltiples cultivos en el sitio de la infección, pues indica concordancia para un microorganismo en particular, también ayuda el crecimiento masivo y el patrón de resistencia informado por el laboratorio. Sin embargo, algunos casos permanecen oscuros aún después de analizar toda la información disponible.

Muchas complicaciones de la cirugía de las ATC pueden diagnosticarse fácilmente, pero la diferenciación entre infección y aflojamiento aséptico es difícil, pues ambas entidades son muy similares clínica e histopatológicamente. En el diagnóstico de las infecciones de las prótesis articulares la historia clínica, el examen físico, los exámenes de laboratorio clínico, las radiografías, la aspiración articular y los cultivos microbiológicos adolecen de insensibilidad e inespecificidad.¹ Los cambios postoperatorios normales enmascaran los síntomas y signos asociados a la infección. Los implantes metálicos causa artefactos en la tomografía axial computarizada y en la resonancia magnética nuclear, y hace que la Medicina Nuclear juegue un importante papel en la detección y seguimiento de este tipo de infección.³²

Para *Palestro*, las imágenes por radionúclidos constituyeron la modalidad imagenológica más útil para evaluar una prótesis articular dolorosa.²

La sensibilidad de la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc-MDP es elevada, pero es altamente inespecífica en la detección de las infecciones de los implantes protésicos.²⁹ Existen hallazgos patológicos en las fases arterial y de tejidos blandos tanto en los casos positivos de infección como en los negativos, lo que indica una baja especificidad del método. Pueden existir falsos positivos en traumas, fracturas, inflamaciones y calcificaciones periprotésicas. Con ^{99m}Tc-MDP es muy difícil discernir entre aflojamiento aséptico y séptico, a pesar de la existencia de patrones sugestivos del primero: patrón de collar de perlas (Fig. 3A) y patrón de captación total a lo largo del afotónico vástago femoral (Fig. 3B); pero, este último -debido a la osteolisis generalizada- también está presente en las infecciones y a la vez es visible en pacientes con prótesis cementadas. La introducción de prótesis no cementadas y de modelos híbridos amplía el espectro de patrones de captación alrededor de los implantes, aún no establecidos y que además varían en el tiempo. Esta variabilidad de captación periprotésica hace que solamente el ^{99m}Tc-MDP con hallazgos normales contribuya con información útil.²

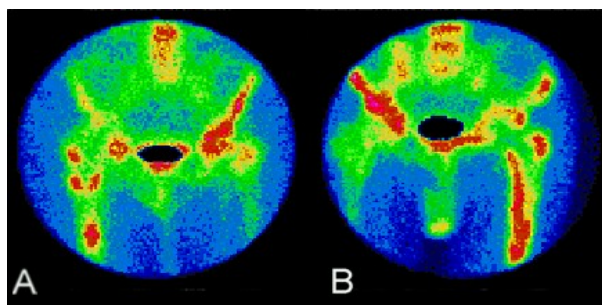


Fig.3. A- Patrón de captación de ^{99m}Tc-MDP en collar de perlas en una ATC derecha.
B- Patrón de captación de ^{99m}Tc-MDP a lo largo del vástago femoral izquierdo.

La reacción inflamatoria que acompaña a las prótesis articulares infectadas es casi idéntica a la presente en el aflojamiento aséptico, con una importante diferencia, que los neutrófilos usualmente ausentes en el aflojamiento aséptico, están invariablemente presentes en la infección.² A pesar de esto, otro elemento se añade y es la cronicidad del proceso inflamatorio, lo que explica la escasa sensibilidad de los leucocitos radiomarcados con ^{99m}Tc para su detección; súmese también la captación leucocitaria por la médula ósea hematopoyética. El acumulo de leucocitos radiomarcados en la médula ósea normal y en los sitios de traumas quirúrgicos conlleva a errores en la interpretación de las imágenes obtenidas por ese método.

Un pequeño incremento en la captación de ^{99m}Tc-ciprofloxacina se observa en las regiones periprotésicas de las ATC a la hora y 4 h después de la inyección, dando como resultados una captación 1+. Según *Yapar*, este grado de captación es el resultado de la de los macrófagos activados como una consecuencia de la reacción a cuerpo extraño y no se corresponde con una infección. En adición a esto, la difusión pasiva hacia el espacio intersticial local expandido en la región de la prótesis puede considerarse otro error en la interpretación.²⁰

En la investigación de *Larikka*, todas las ATC infectadas fueron positivamente identificadas a la hora, 4 y 24 h, obtuvo un patrón de captación intensa a la hora que decrece o desaparece con el tiempo en las no infectadas, sólo una se mantuvo captando las 24 h. Los resultados obtenidos en el estudio no coincidieron con los planteamientos de este autor.²²

Las adquisiciones de 24 h son importantes en la distinción entre una captación no específica y la presencia de una infección de una ATC. *Larikka*, tuvo una gran mejoría de sus resultados cuando extendió los estudios a 24 h y empleó la ^{99m}Tc-ciprofloxacina, reportando una sensibilidad de 100 %, especificidad 95 %, exactitud diagnóstica 97 %, valor predictivo positivo 89 % y un valor predictivo negativo 100 %; cuando utilizó ^{99m}Tc-leucocitos radiomarcados la exactitud diagnóstica fue del 90 % y con ^{99m}Tc-MDP del 83 %.²²

En el estudio multicéntrico-multinacional dirigido por *Britton*,¹⁴ se estudiaron 194 prótesis articulares obteniendo una sensibilidad de 96 % y una especificidad de 91,6 %, cuando se analizó solamente a los pacientes con cultivos microbiológicos la sensibilidad aumentó al 100 %. *Yapar*,²⁰ sólo tuvo un falso positivo al estudiar las ATC. *Obradovic*,¹⁵ obtuvo 5 verdaderos positivos y un falso positivo en un aflojamiento aséptico de ATC. De la serie de *Sarda*, reportó 5 casos de aflojamientos protésicos asépticos de los 6 falsos positivos.³³

Para *Oyen*, dos aspectos son críticos para obtener buenos resultados con la ^{99m}Tc-ciprofloxacina, uno es la preparación del radiofármaco estrictamente acorde a las normas, para producir un agente con buena pureza radioquímica y para prevenir la formación de radiocoloides, y la otra es que la especificidad del radiofármaco se establezca por imágenes seriadas, a múltiples tiempos, tanto en 24 h después de inyección.³⁴

Las imágenes gammagráficas con la ^{99m}Tc-ciprofloxacina cubana demuestran los sitios de infección bacteriana activa en las prótesis de cadera, siendo útil en la diferenciación de los procesos inflamatorios de los infecciosos.

SUMMARY

Value of scintigraphy with Cuban ^{99m}Tc -ciprofloxacin in the detection of infected hip prostheses

An experimental, analytical cross-sectional study was conducted in 15 patients with suspicion of infectious process that were referred to "Frank País" International Scientific Orthopedic Complex from January 1st, 2003 to December 31st, 2004, aimed at determining the efficacy of the Cuban ^{99m}Tc -ciprofloxacin in the evaluation of bacterial infections of the hip prostheses. Bone scintigraphies with ^{99m}Tc -methylendiphosphonate and ^{99m}Tc -ciprofloxacin were performed at 1, 4 and 24 hours after the injection. The culture/biopsy was used to confirm the criteria. On the visual analysis of the patients, sensitivity was obtained in 100 %, specificity in 75 %, diagnostic accuracy in 93.3 %, positive predictive value in 91.6 %, and negative predictive value in 100 %. The injured/healthy ratio showed significant differences between the patients with and without infection at the diverse hours of acquisition, with a level of significance of $\alpha = 0.05$. The effectiveness of the Cuban formulation of ^{99m}Tc -ciprofloxacin in the evaluation of bacterial infections of the hip prostheses was proved.

Key words: Hip prosthesis, infections, ^{99m}Tc -ciprofloxacin.

RÉSUMÉ

Valeur de la scintigraphie à ^{99m}Tc -cyprofloxazine cubaine dans la détection des prothèses de hanche infectées

Afin de déterminer l'efficacité de la ^{99m}Tc -cyprofloxazine cubaine dans la détection des infections bactériennes dans les prothèses de hanche, une étude expérimentale, de procédé, et analytique transversale auprès de 15 patients suspectés d'infection, envoyés au département de Médecine nucléaire du Service scientifique international d'orthopédie " Frank País " entre le 1^e janvier 2003 et le 31 décembre 2004, est réalisée. Des scintigraphies osseuses à ^{99m}Tc -méthyldiphosphate et à ^{99m}Tc -cyprofloxazine à 1 h, à 4h, et à 24 h, après injection, ont été effectuées ; la culture/biopsie a été utilisée pour la confirmation. En examinant visuellement tous les patients, une sensibilité de 100%, une spécificité de 75%, une fiabilité diagnostique de 93.3%, une valeur prédictive positive de 91.6% et une valeur prédictive négative de 100%, ont été obtenues. La relation infection/santé a montré des différences significatives entre les patients avec et sans infection à différentes heures du prélèvement, avec un niveau de signification d' $\alpha = 0.05$. L'efficacité de la formule cubaine de ^{99m}Tc -cyprofloxazine dans la détection des infections bactériennes des prothèses de hanche a été démontrée.

Mots clés: prothèse de hanche, infections, ^{99m}Tc -cyprofloxazine.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steinberg DR, Steinberg ME. The early history of arthroplasty in the United States. *Clin Ortop*. 2000; 374:55-89.
2. Palestro CJ. Nuclear medicine, the painful prosthetic joint, and orthopedic infection. *J Nuclear Med*. 2003; 44: 927-9.
3. Moran CG, Horton TC. Total knee replacement: the joint of the decade. A successful operation, for which there's a large unmet need. *BMJ*. 2000; 380: 820.
4. Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopaedic implants. *Clin Infect Dis*. 2001; 33 Suppl 2: 94-106.
5. Rodríguez Pérez AY, Sánchez Santos L. Infección nosocomial. Impacto y perspectivas. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2004; 42 (3).
6. Dynamic Medical Information System LLC. Sepsis. Disponible en: <http://www.dynamicmedical.com/dymamed.nsf/> [consultado: 4 de febrero de 2005].
7. Escarpanter Buliés JC, Cruz Sánchez PM, Alfonso Ramos DM. Sepsis nosocomial en ortopedia. Estudio de un año. *Rev Cubana Ortop Traumatol*. 1996; 10:162-7.
8. Kaiser S, Jorulf H, Hirsch G. Clinical value of imaging techniques in childhood osteomyelitis. *Acta Radiol*. 1998; 39: 523-31.
9. Hernández Cairo A, Perera Pintado A, Prats Capote A, Batista Cuellar JF, Torres Aroche LA, Marrero Riverón LO, et al. Nueva formulación para marcar ciprofloxacina con ^{99m}Tc. *Rev Esp Med Nucl*. 2005; 24: 364-5.
10. Cué Brugeras M, Morejón García M, Salup Díaz R. Actualidad de las quinolonas. *Rev Cubana Farm*. 2005; 39.
11. Peña Machado MA. Generalidades de la quimioterapia antimicrobiana. En: Monzón Rodríguez FJ, Levy Rodríguez M. *Farmacología General*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002: 179-94.
12. Britton KE, Vinjamuri S, Hall AV, Solanki K, Bomanji J, Das S. Clinical evaluation of technetium-99m Infecton for the localisation of bacterial infection. *Eur J Nucl Med*. 1997; 24:553-6.
13. Britton KE, Wareham DW, Das SS. Concerns about ^{99m}Tc-labelled ciprofloxacin for infection detection. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28:779-81.
14. Britton KE, Wareham DW, Das SS, Solanki KK, Amaral H, Bhatnagar A, et al. Imaging bacterial infection with ^{99m}Tc-ciprofloxacin (Infecton). *J Clin Pathol*. 2002; 55: 817-23.
15. Obradovic V, Artiko V, Petrovic N, Davidovic B, Nikolic N, Vucetic C, et al. Preliminary results of imaging orthopaedic infection with Tc-99m Ciprofloxacin using a newly developed simple labelling kit. *World J Nucl Med*. 2003; 2:269-74.
16. Hall AV, Solanki KK, Vinjamuri S, Britton KE, Das SS. Evaluation of the efficacy of ^{99m}Tc-Infecton, a novel agent for detecting sites of infection. *J Clin Pathol*. 1998; 51: 215-9.
17. Larikka MJ, Ahonen AK, Junila JA, Niemelä O, Hämäläinen MM, Syrjälä HP. Extended combined ^{99m}Tc-white blood cell and bone imaging improved the diagnosis accuracy in the detection of hip replacement infections. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28: 288-93.
18. Larikka MJ, Ahonen AK, Junila JA, Niemelä O, Hämäläinen MM, Syrjälä HP. Improved method for detecting knee replacement infections based in extended

- combined ^{99m}Tc -white blood cell and bone imaging. *Nucl Med Comm.* 2001; 22: 1145-50.
19. Vinjamuri S, Hall AV, Solanki SS, Bomanji J, Siraj Q, O'Shaughnessy E, et al. Comparison of ^{99m}Tc Infecton imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection. *Lancet.* 1996; 347: 233-5.
 20. Yapar Z, Kibar M, Fuat Yapar A, Togrul E, Kayaselçuk U, Sarpel Y. The efficacy of technetium- 99m ciprofloxacin (Infecton) imaging in suspected orthopaedic infection: a comparison with sequential bone/gallium imaging. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28: 822-30.
 21. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis in Long Bones. *J Bone Joint Surg (Am).* 2004; 86: 2305-18.
 22. Larikka MJ, Ahonen AK, Niemelä O, Puronto O, Junila JA, Hämäläinen MM, et al. ^{99m}Tc -ciprofloxacin (Infecton) imaging in the diagnosis of knee prosthesis infections. *Nucl Med Comm.* 2002; 23:167-70.
 23. Peerman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Ortop.* 2001; 392:15-23.
 24. Gaine WJ, Ramamohan NA, Hussein NA, Hullin Mg, McCreath SW. Wound infection in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 2000; 82-B:561-5.
 25. Tunney MM, Patrick S, Curran MD, Ramage G, Hanna D, Nixon JR, et al. Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 3281-90.
 26. Malimatsi J, Giamarellou H, Kanellakopoulou K, Dounis E, Grecka V, Christakopoulos J, et al. Infecton: a ^{99m}Tc -ciprofloxacin radio-pharmaceutical for the detection of bone infection. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9:101-9.
 27. Marrero Riverón LO, Álvarez Cambras R, Cárdenas Centeno OM de, Tamayo Figueroa A, Perera Pintado A, Quintana Rodríguez FJ. Captación de ^{99m}Tc -MIBI en los tumores óseos. Estudio comparativo con el ^{99m}Tc -MDP. *Rev Cubana Ortop. Traumatol.* 1999; 13:6-18.
 28. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet.* 2004; 364: 369-79.
 29. Larikka M. Diagnosis of orthopaedic prosthesis infections with radionuclide techniques; clinical application of various imaging methods. Disponible en: <http://herkules oulu.fi/isbn9514272315/> Acta Universitatis Ouluensis Medica 2003.[consultado: 4 de febrero de 2005].
 30. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 1999; 284:1318-22.
 31. Fehring TK, Cohen B. Aspiration as a guide to sepsis in revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1996; 11:543-7.
 32. White LM, Kim JK, Mehta M, Merchant N, Schweitzer ME, Morrison WB, et al. Complications of total hip arthroplasty: MR imaging-initial experience. *Radiology.* 2000; 215: 254-62.
 33. Sarda L, Crémieux A-C, Lebellec Y, Meulemans A, Lebtahi R, Hayem G, et al. Inability of ^{99m}Tc -ciprofloxacin scintigraphy to discriminate between septic and sterile osteoarticular diseases. *J Nucl Med.* 2003; 44: 920-6.
 34. Oyen WJG, Corstens FHM, Boerman OC. Discriminating infection from sterile inflammation: can radiolabelled antibiotics solve the problem?. *Eur J Nucl Med. Mol Biol.* 2005; 32: 151-2.

- 1- Especialista de Segundo Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Asistente. Jefe del Dpto. Medicina Nuclear.
- 2- Doctor en Ciencias. Académico Titular. Investigador de Mérito. Profesor Titular Consultante. Especialista de Segundo Grado en Ortopedia y Traumatología. Director General.
- 3- Master en Radiofarmacia.
- 4- Especialista de Primer Grado en Cardiología.
- 5- Especialista de Primer Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Asistente.
- 6- Master en Radioquímica. CIC.

Correspondencia: Dr. Luis Oscar Marrero Riverón
Dirección: Ave. 51 #19603, e/ 196 y 202, La Lisa, Ciudad de La Habana, CP 11500,
Cuba. E-mail: nuclear@fpais.sld.cu

Recibido: 12 de diciembre de 2005

Aprobado: 20 de enero de 2006