



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**APORTACIÓN ACTUAL DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN
MOLECULAR AL DIAGNÓSTICO DE LA FIEBRE DE ORIGEN
DESCONOCIDO.**

Autor: D. Dionisio Marín Jiménez

Director/es: Dra. Remedios Quirce

Santander, Junio 2016



A mis Padres, por su sacrificio, por haber creído en mí y por haberme apoyado siempre. Gracias a Vosotros he conseguido alcanzar mi sueño

Índice

1. Introducción:	1
1.1 Fiebre de origen desconocido:.....	1
1.2 Medicina Nuclear:.....	2
1.2.1 Radiofármacos/radiotrazadores	2
1.2.2 Instrumentación, tipos de imagen y tipos de estudios.	3
1.2.2.1 Gammagrafía con radiotrazadores de emisión de fotón simple y SPECT	3
1.2.2.2 Tipos de Imagen:.....	6
1.2.2.3 Tipos de estudios:.....	6
1.2.2.4 Estudios gamma gráficos por emisión de positrones PET:.....	7
1.2.2.5 Sistemas Híbridos de Imagen: La Imagen Morfofuncional.	8
1.3 Principales Radiotrazadores con utilidad en la Fiebre de Origen Desconocido.	9
1.3.1 Citrato de Galio ^{67 20}	9
1.3.2. Leucocitos marcados con Oxina- ¹¹¹ Indio ^{24, 25}	12
1.3.3 Leucocitos marcados con Tecnecio ^{99m} -HMPAO ^{26, 27}	17
1.3.4 18F-FDG PET ²⁹	20
2. Justificación del Estudio y Objetivos.	25
3. Metodología.	26
3.1 Análisis de los hallazgos bibliográficos.	26
3.2 Análisis de los hallazgos del estudio prospectivo	27
4. Resultados:	28
4.1 Revisión bibliográfica	28
4.1.1 Búsqueda bibliográfica	28
4.1.2 Valoración de las publicaciones más relevantes:	28

4.2 Resultados del estudio prospectivo.....	34
4.2.1 Casuística del Servicio de Medicina Nuclear del HUMV:.....	34
4.2.2 Resultados de las exploraciones gammagráficas con citrato de Galio ⁶⁷	35
4.2.3 Resultados de las exploraciones ¹⁸ F-FDG-PET/TAC.....	35
4.2.4 Resultado de las exploraciones Galio ⁶⁷ y PET/TAC en pacientes estudiados con ambas técnicas.....	36
5. Discusión:.....	37
6.Limitaciones.....	45
7.Conclusiones.....	46
8. Bibliografía.....	48
ANEXO	
Cuadros Resumen de Publicaciones Relevantes.....	I-II
Tablas Resumen de la Casuística.....	III-IV
Casos seleccionados de la Casuística	
Caso 1.....	V
Caso 2.....	VII
Caso 3.....	IX
Caso 4.....	XI
Caso 5.....	XIII
Agradecimientos	

Resumen

Objetivo: Analizar la utilidad diagnóstica actual de Las Técnicas de Imagen Molecular en la Fiebre de Origen Desconocido (FOD).

Métodología: 1. Revisión bibliográfica en PubMed (Criterios de búsqueda: FOD, radioisótopos, diagnóstico, ^{67}Ga , FDG, CT, MRI) 2. Estudio prospectivo observacional de los pacientes con FOD remitidos al Servicio de Medicina Nuclear (SMNU) del HUMV desde enero a marzo de 2016, considerando la técnica empleada, los resultados obtenidos y el diagnóstico final.

Resultados: 1. PubMed: tema activo, ausencia de guías clínicas e interés por determinar la aportación de la ^{18}F -FDG-PET/TAC. 2. Estudio prospectivo observacional: Pacientes remitidos con FOD 21 (1.37% de la actividad asistencial). Incluidos en el estudio 19 con seguimiento clínico, 12 explorados con ^{67}Ga (4 reevaluados con ^{18}F -FDG-PET/TAC) y 7 evaluados solo con ^{18}F -FDG-PET/TAC. ^{67}Ga : sensibilidad 78%, especificidad 100%, VPP 100% y VPN 60%. ^{18}F -FDG-PET/TAC: sensibilidad 86%, especificidad 100%, VPP 100% y VPN 80%. El ^{67}Ga y la ^{18}F -FDG-PET/TAC fueron coincidentes en 3 y discrepantes en 1. La imagen ^{18}F -FDG-PET/TAC aportó información anatómica decisiva en 2.

Conclusión: El ^{67}Ga sigue siendo útil en la FOD, limitado por la ausencia de información anatómica. La ^{18}F -FDG-PET/TAC debería quedar reservada a pacientes con FOD persistente y ^{67}Ga negativo o con limitación anatómica, así como ante alta sospecha de patología tumoral, inflamatoria vascular o sarcoidosis.

Palabras clave: FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO, ^{18}F -FDG, Galio 67 , PET/TAC

Abstract

Objective: To analyze the utility of current diagnostic techniques of Molecular Imaging in the Fever of Unknown Origin (FOD).

Methodology: 1. Literature review in PubMed (Search criteria: FOD, radioisotopes, diagnosis, ^{67}Ga , FDG, CT, MRI) 2. Prospective observational study of patients with FOD referred to Nuclear Medicine Service (NUMS) of HUMV since January to March 2016, considering the technique used, the results obtained and the final diagnosis.

Results: 1. PubMed: active theme, the absence of clinical guidelines and interest in determining the contribution of ^{18}F -FDG-PET/CT. 2. Prospective observational study: Patients referred with FOD 21 (1.37% of the care activity). Included in the study with clinical follow-up 19. 12 explored with ^{67}Ga (4 reevaluated with ^{18}F -FDG-PET/CT) and 7 evaluated only with ^{18}F -FDG-PET/CT. ^{67}Ga : sensitivity 78%, specificity 100%, 100% PPV and NPV 60%. ^{18}F -FDG-PET/CT: sensitivity 86%, specificity 100%, 100% PPV and NPV 80%. The ^{67}Ga and ^{18}F -FDG-PET/CT were concordant and discrepant in 3 to 1. ^{18}F -FDG-PET/CT image provided decisive anatomical information in 2.

Conclusion: ^{67}Ga is still useful in the FOD, limited by the absence of anatomical information. ^{18}F -FDG-PET/CT should be reserved for patients with persistent FOD and negative ^{67}Ga or anatomical limitation, as well in a high suspicion of tumor pathology, vascular inflammatory or sarcoidosis.

Key Words: UNKNOWN ORIGIN FEVER, ^{18}F -FDG, Gallium 67 , PET/CT

1. Introducción:

1.1 Fiebre de origen desconocido:

El término fiebre de origen desconocido (FOD) puede llevar a confusión en la práctica clínica diaria, ya que algunos clínicos lo entienden como un proceso febril sin signos localizadores o una etología obvia. Muchos procesos febriles son auto-limitados en el tiempo y se resuelven antes de llegar al diagnóstico y eso no quiere decir que se traten de una fiebre de origen desconocido¹.

La fiebre de origen desconocido fue definida en 1961 por Petersdorf y Beeson como un proceso febril de más de tres semanas de duración, con una temperatura superior a 38,3 °C en varias ocasiones y sin un diagnóstico claro tras una semana de estudio en el Hospital². En 1992 se excluyó el requisito del estudio en el hospital y se aceptó un estudio ambulatorio de la causa febril y se excluyó de la definición a los pacientes inmunocomprometidos, pues estos pacientes necesitan un manejo diagnóstico y terapéutico diferente³.

Debido al auge de técnicas diagnósticas más precisas, junto con el aumento de pacientes inmunodeprimidos, se volvió a reconsiderar la definición. Actualmente se consideran 4 subtipos diferentes: FOD clásica, FOD asociada a la asistencia sanitaria, FOD en inmunodeficiencia y FOD relacionada con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)⁴.

Las causas de Fiebre de origen desconocido se pueden clasificar en 4 grandes grupos: infecciones, neoplasias, trastornos inflamatorios no infecciosos y otros⁵.

Para poder etiquetar un paciente con FOD se deben haber realizado una serie de investigaciones que no hayan establecido la causa de la Fiebre¹:

- Historia clínica
- Exploración física
- Hemograma, incluyendo fórmula leucocitaria y plaquetas
- Hemocultivos (tres extracciones de diferentes localizaciones con un intervalo de tiempo de unas horas entre cada extracción.)
- Bioquímica, incluyendo enzimas hepáticas y bilirrubina.
- Serología de Hepatitis A, B, C si hay alteración de las enzimas hepáticas.
- Elemental y sedimento.
- Placa de tórax

Si esa batería de pruebas no ha servido para establecer la causa, y no hay síntomas ni signos localizadores se debe obtener otra batería de pruebas. Si hay signos guía se debe dirigir el estudio hacia ellos. Se puede solicitar pruebas analíticas de despistaje como

PCR, VSG, LDH, Factor Reumatoide, CK; anticuerpos heterófilos en niños y adolescentes, Anticuerpos antinucleares, y serología de VIH.

También se pueden realizar pruebas de imagen anatómica (Ecografía, TC y RMN) y de imagen funcional (Gammagrafía, SPECT y PET)

Mientras que pruebas de imagen anatómica son útiles para diagnosticar procesos que presentan una alteración anatómica evidenciable, las imágenes moleculares pueden presentar la ventaja de ofrecer una alteración metabólica precoz, antes de que se hayan producido alteraciones anatómicas. Las imágenes moleculares son competencia de la Medicina Nuclear.

1.2 Medicina Nuclear:

Según la O.M.S, la Medicina Nuclear es la especialidad médica con fines asistenciales, docentes e investigadores que emplea las fuentes radiactivas no encapsuladas. No se trata solo de una especialidad diagnóstica, sino de una especialidad que se dedica “al diagnóstico, tratamiento, investigación y prevención de las enfermedades, mediante el uso de sustancias radiactivas no encapsuladas y de las propiedades de los núcleos estables”. Con esta frase se hace referencia a la Medicina Nuclear en las conclusiones de la reunión de 1984, de la División para la Alta Educación e Investigación del Consejo de Europa y así también está definida en el Programa Formativo de Medicina Nuclear, actualmente vigente en España.

La base del desarrollo de la medicina nuclear tanto para fines diagnósticos como terapéuticos son las moléculas radiotrazadoras.

1.2.1 Radiofármacos/radiotrazadores

Los radiofármacos son sustancias que se utilizan en medicina nuclear para explorar un proceso metabólico. También se los conoce como radiotrazadores porque a la dosis en las que se administran no producen ningún efecto farmacológico, pero sí sirven para trazar el camino que siguen.

Los radiotrazadores están compuestos por una molécula biológica que actúa como señalizador de la vía metabólica concreta y nos permite conocer la distribución y la localización y una molécula radiactiva que permite la detección externa. En algunos casos el radiotrazador es la propia molécula radioactiva (ejemplo Galio, Yodo, Talio).

Hablamos de elementos químicos en función del número de protones que presenta el núcleo (número atómico) y en función de éste están ordenados en la tabla periódica. Por otra parte, el término núclido hace referencia al número de protones y el número de neutrones que hay en el núcleo (número másico). Así, para un mismo elemento químico, puede haber varios núclidos, dependiendo del número de neutrones que presenten en el núcleo y los conocemos como Isótopos. Cuando un núclido es inestable, se trata de un radionúclido, y emitirá radiación electromagnética para volverse estable. El radionúclido es por tanto el elemento básico sobre el que se sustenta la Medicina Nuclear.

No todos los radionúclidos pueden ser utilizados en Medicina Nuclear. Para poder utilizarlos deben tener unas características concretas: en primer debe tener una emisión gamma con una energía que oscile entre 100 y 200 KeV ideal para captarla con la gammacámara o de 511KeV para el PET (Tomografía de Emisión de Positrones)⁶.

El radionúclido ideal debe tener emisión de fotones gamma de baja energía baja y una vida media corta, para facilitar la obtención de imágenes de calidad y administrar la menor radiación posible al paciente, todo ello bajo criterios ALARA (As Low As Reasonably Achievable), criterio general que, tanto la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) como los organismos reguladores nacionales imponen a los propietarios de las instalaciones nucleares y radiactivas, para que controlen los efluentes de las mismas, de forma que se mantengan los niveles de radiactividad tan bajos como sea razonablemente posible. El criterio establece que deben evitarse todas las exposiciones de los seres vivos no justificadas, y mantener tan bajas y alejadas de los límites fijados por el organismo regulador como sea posible las exposiciones, teniendo en cuenta, tanto el estado de la tecnología como los factores económicos y sociales que puedan intervenir en toda irradiación (el término original era "As Low As Practicable")⁷.

A su vez, los radiotrazadores deben ser sustancias, que no posean efecto fisiológico a la dosis administrada, ni tampoco toxicidad. Se debe aclarar rápidamente de los tejidos no implicados y unirse de forma específica a la zona de interés⁸.

Características Ideales del Radiotrazador	
Molécula trazadora	<ul style="list-style-type: none"> • Afín al proceso que se estudia. • Mínima o escasa captación inespecífica • De fácil obtención • Marcaje estable • Sin efecto farmacológico • Ausencia de respuesta inmune al componente
Radioisótopo	<ul style="list-style-type: none"> • Baja energía • Vida media corta.
Tabla 1: Características Ideales que debería tener un radiotrazador para poder utilizarlo en Medicina Nuclear.	

1.2.2 Instrumentación, tipos de imagen y tipos de estudios.

1.2.2.1 Gammagrafía con radiotrazadores de emisión de fotón simple y SPECT

La obtención de imágenes gammagrafías es posible gracias a las gammacámaras, que son dispositivos diseñados para detectar los fotones gamma que emite el radiotrazador. La primera gammacámara fue diseñada por Anger en 1958⁹. Los modelos actuales son una mejora del diseño de Anger y constan de varias partes¹⁰:

- Colimador: es el primer elemento con el que se encuentran los fotones gamma. Desde un foco de emisión, los fotones gamma se emiten en muchas direcciones. Para poder obtener una localización del foco de emisión, es necesario seleccionar los fotones que llevan una dirección concreta hacia el detector. Por

tanto, el colimador es un elemento que absorbe los fotones que no se dirigen en la dirección deseada.

Se trata de una lámina de plomo con múltiples agujeros separados por septos que limitan los fotones que llegan al cristal detector, absorbiendo la radiación dispersa y permitiendo el paso de fotones emitidos directamente desde la fuente radiactiva¹¹. También puede estar formada por tungsteno.

En el diseño de los colimadores influyen los conceptos de resolución espacial y sensibilidad de contaje, así como, la energía de emisión de los radiotrazadores a utilizar. Cuanto más pequeños sean los agujeros y más gruesos los septos entre ellos, más radiación dispersa se eliminará del detector, y la imagen tendrá una mejor calidad, más resolución, pero también hará que el tiempo de exploración sea mayor al permitir solo el paso de unos pocos fotones muy seleccionados. Lo isótopos que emiten energías altas o muy altas precisaran de colimadores más gruesos para frenar esas energías dispersas de mayor rango.

Según la disposición de los orificios existen varios tipos de colimadores: convergente, divergente y paralelo (orificios perpendiculares al cristal), también existe un colimador tipo “pinhole” con un solo orificio, utilizado para magnificar la imagen.

El más utilizado es el paralelo, que permite obtener una imagen que se corresponde con la distribución del radiotrazador en el paciente. Al ser el Tc^{99m}, emisor de fotones de 140 KeV, el isótopo de uso más amplio y común, el tipo de colimador que se emplea generalmente es el HRAL (High Resolution All Purposes Low Energie – Alta resolución de usos múltiples de bajas energías).

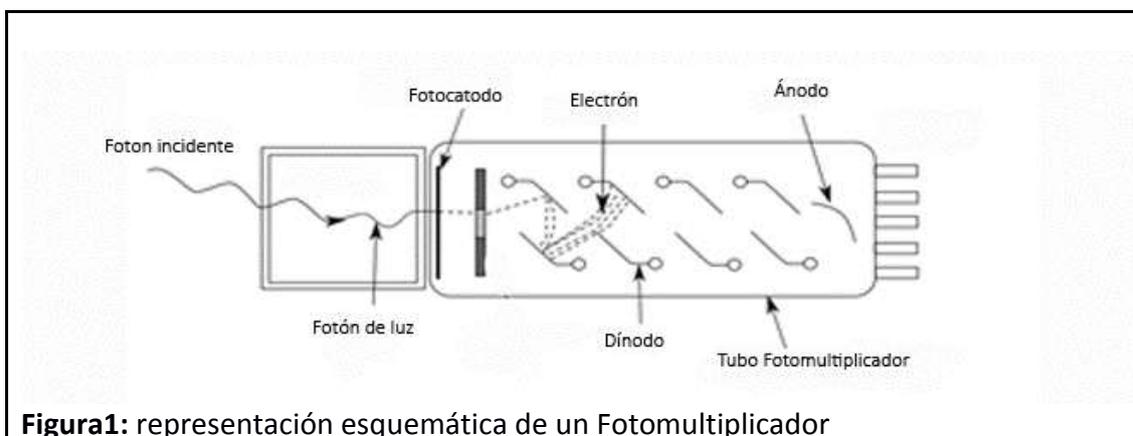
Existen colimadores que distorsionan la imagen para magnificarla y ofrecer estudios de mayor detalle como los Pin Hole¹² (invierten y amplían la imagen) o los Fanbeam¹³.

- Cristal de centelleo y fotocátodo: La obtención de imágenes gammagráficas es posible gracias al fenómeno fotoeléctrico descrito por Einstein en 1905 en el revolucionario artículo “Heurística de la generación y conversión de la luz”. Cuando el fotón gamma llega al cristal detector o de centelleo se genera una luz que posteriormente será captada por el fotocátodo¹⁰.

El cristal de centelleo debe tener alta eficiencia en absorber la radiación ionizante y buena luminiscencia. Además, debe ser transparente para poder transmitir la luz producida. El material más comúnmente utilizado es el Yoduro de Sodio (NaI) activado con Talio. Se trata de un material higroscópico y que no resiste cambios bruscos de temperatura, por lo que debe estar encapsulado y la temperatura ambiental se debe mantener estable. La luz emitida es atrapada por el fotocátodo, emitiendo un electrón.

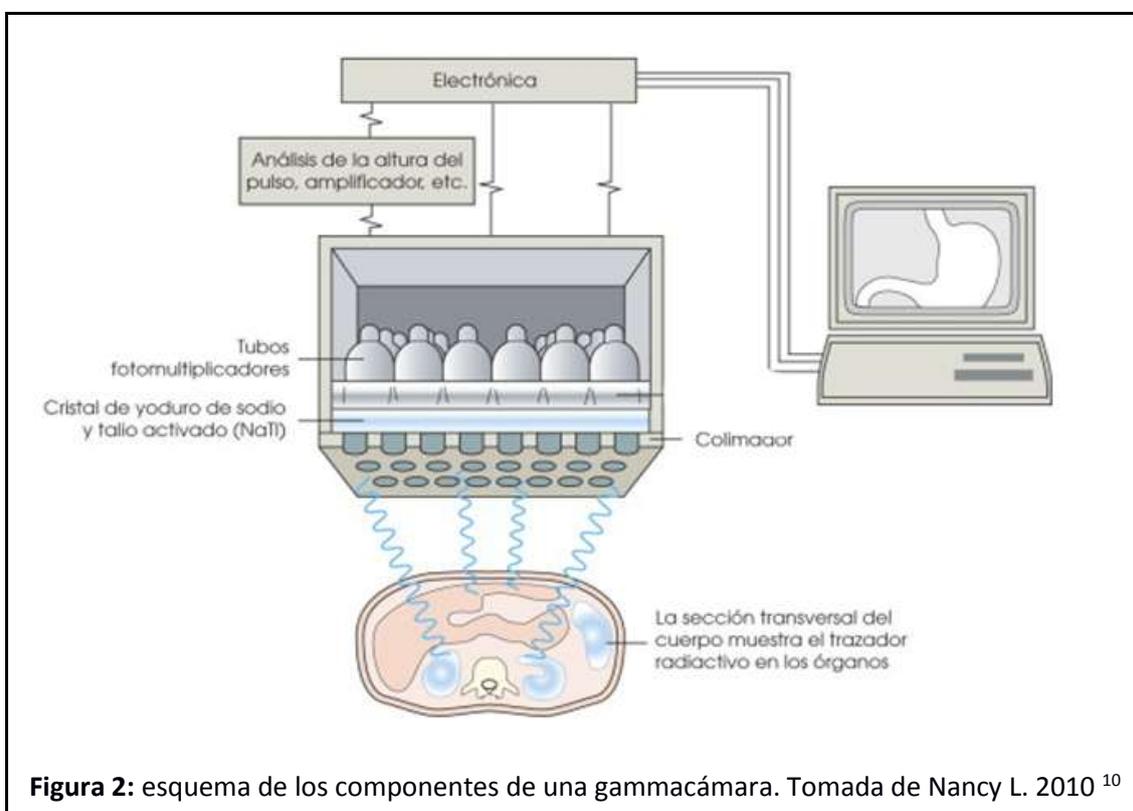
- Matriz de Tubos fotomultiplicadores (TFM): se trata de dispositivos que sirven para transformar la pequeña cantidad energía generada en los fotocátodos, en una señal eléctrica amplificada. La amplificación se consigue gracias a un sistema

de dínodos (Figura 1) entre los que hay un gradiente de diferencia de potencial que acelera el electrón generado en el fotocátodo. El cabezal del detector suele tener entre 80 y 100TFM¹⁰.



La señal emitida por el TFM es procesada para determinar la posición en 2 dimensiones X e Y e indican el punto donde el fotón choca con el cristal.

- Analizador de la altura del pulso: se trata de un algoritmo electrónico que sirve para detectar la amplitud o energía de la señal emitida por el TFM. Así se puede preseleccionar un rango de energía para un radionúclido concreto. Esto ayuda a eliminar los fotones no deseados o ruido, que disminuyen la calidad de la imagen.



- Sistema de visualización, puede ser un tubo de rayos catódicos, un sistema de visualización en película o un ordenador que registra la imagen.

1.2.2.2 Tipos de Imagen:

En los estudios de imagen molecular se pueden obtener dos tipos de imágenes, que son las imágenes planares y las tomográficas (SPECT).

Las imágenes planares a su vez pueden ser focalizadas o de rastreo corporal completo; Las imágenes focalizadas pueden obtenerse en diferentes proyecciones: anterior, posterior, lateral y oblicuas. Las imágenes de rastreo corporal completo se hacen en proyección anterior y posterior. Para obtenerlas la camilla se desplaza longitudinalmente mientras que el o los detectores permanecen fijos. En los sistemas actuales, el tamaño de los detectores, permite que con un solo paso secuencial se abarque el cuerpo desde la cabeza hasta los pies. Estos sistemas pueden tener dos cabezales para obtener simultáneamente una imagen anterior y otra posterior.

Las imágenes tomográficas permiten apreciar la distribución del radiotrazador con mayor detalle, ya que evitan la superposición de planos anatómicos. Se obtienen haciendo girar el o los detectores entorno a la camilla, para obtener proyecciones angulares del paciente. Posteriormente las proyecciones angulares se reconstruyen por retroproyección o mediante algoritmos de iteración, aplicándose diferentes filtros para conseguir la reconstrucción de los cortes tomográficos. La reconstrucción permite obtener planos de corte en 3 dimensiones: trasversal o axial, sagital y coronal. La reproducción en modo cine de las proyecciones permite obtener imágenes en 3D del objeto estudiado.

La duración de la adquisición de las imágenes y proyecciones depende de varios factores: tipo de información necesaria, isótopo administrado, biodistribución del radiotrazador empleado, dosis administrada, tiempo desde la administración, estado metabólico del paciente e instrumentación empleada. El objetivo es combinar todos estos factores para conseguir de un modo razonable, tanto en tiempo para el paciente como en tiempo adaptable a las necesidades asistenciales coexistentes, la información diagnóstica necesaria, adquiriendo un número suficiente de cuentas (fotones registrados en el sistema) que permitan obtener una buena relación de contraste lesión/fondo como para permitir la detección de la patología si la hubiera.

1.2.2.3 Tipos de estudios:

Los estudios pueden ser estáticos o dinámicos.

Los estudios estáticos valoran únicamente la biodistribución del radiotrazador en un momento dado desde su administración. Generalmente se valora en el momento en el que el proceso de fijación del radiotrazador está balanceado con el de eliminación. Así se obtiene una mejor relación lesión/fondo.

Por otro lado, en los estudios dinámicos se valora la biodistribución y los cambios que suceden con el tiempo, tomando varias imágenes en varios tiempos. Esta técnica es utilizada por ejemplo en la gammagrafía en tres fases para buscar focos de infección.

1.2.2.4 Estudios gamma gráficos por emisión de positrones PET:

La tomografía por emisión de positrones utiliza radionúclidos, con elementos inestables deficientes en neutrones en su núcleo; es decir, el núcleo contiene más protones que neutrones. Para volverse estables desprenden positrones desde el núcleo. Los positrones tienen la misma masa que los electrones, pero a diferencia de éstos, tienen carga positiva¹⁰.

Los positrones son emitidos desde el núcleo con una energía cinética alta. Cuando un positrón choca con un electrón de la corteza del átomo, ambos se aniquilan, generando 2 fotones de 511KeV cada uno, que se emiten en la misma dirección, pero diferente sentido. Este proceso físico se conoce como aniquilación positrón-electrón(Figura 3).

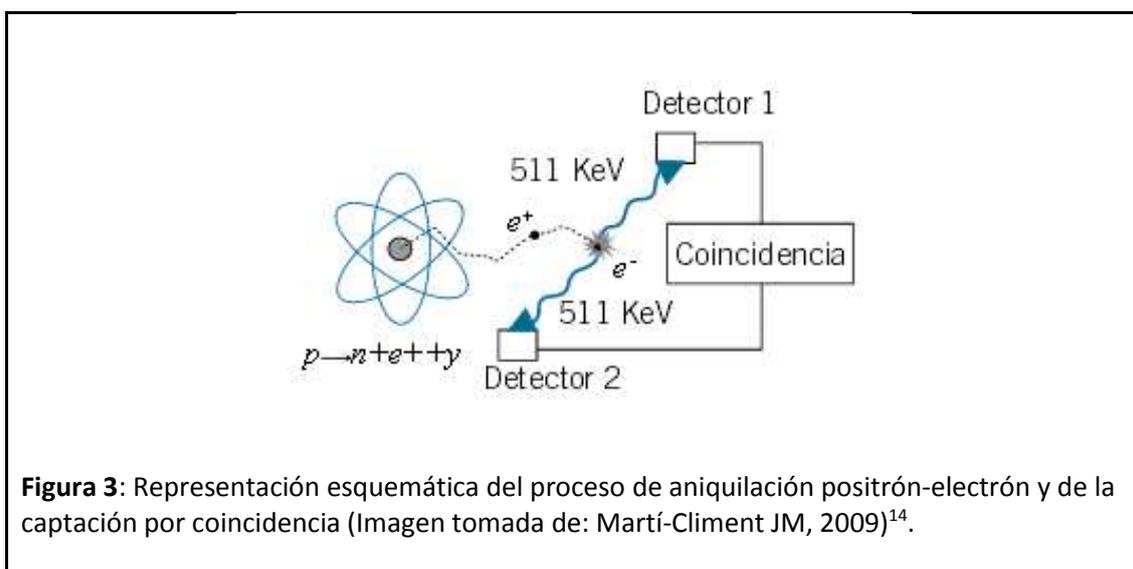


Figura 3: Representación esquemática del proceso de aniquilación positrón-electrón y de la captación por coincidencia (Imagen tomada de: Martí-Climent JM, 2009)¹⁴.

Los fotones emitidos se pueden detectar desde el exterior. Se debe detectar simultáneamente los dos fotones idénticos, isoenergéticos y a 180° el uno del otro. Así se determina una línea que pasa a través del cuerpo y puede ser analizada para transformarla en una imagen¹⁴.

Para poder detectar los fotones de aniquilación positrón-electrón es necesario un escáner PET o tomógrafo. Equipado con pequeñas matrices independientes de cristales de Germanato de Bismuto acoplados a fotomultiplicadores, con un sistema electrónico independiente. Así mientras un bloque detecta un evento, y es registrada su posición, este bloque permanece inactivo, pero los demás bloques están disponibles para registrar nuevos eventos.

Se han desarrollado otros Cristales de Centelleo, como el Ortosilicato de Lutecio (OSL) y el Ortosilicato de Gadolinio (OSG) con mayor producción de luz y desintegración fotofluorescente más rápida, lo que puede aumentar los datos de captura en el mismo tiempo¹⁰.

Las matrices de detección, están distribuidas en un anillo de detección y un tomógrafo suele tener varios anillos de detección situados en continuidad. Para poder hacer

exploraciones de cuerpo completo, con 6 o 7 lechos, hace falta que el detector posea campos de 16-12 cm. Hoy en día hay sistemas de adquisición continua mediante desplazamiento de la camilla¹⁴.

Cuando dos detectores situados a 180º cada uno detectan fotones simultáneos en el tiempo y con la misma energía, trazan una línea imaginaria que une a ambos. Los fotones simultáneos se conocen como cuentas de coincidencia. Estos pueden ser captados por parejas de detectores dentro del mismo anillo (detección en el plano directo) y también se puede extender la detección a anillos a anillos adyacentes (detección en el plano cruzado). Sin embargo, no todos los fotones emitidos son detectados. Los fotones de aniquilación, siguen una emisión isotrópica, lo que significa que pueden ser emitidos en todas las direcciones, de forma que solo una pequeña fracción de los fotones emitidos desde el paciente chocan con los detectores¹⁰.

Gracias a la extensión de la detección cruzada a los planos adyacentes tercero, cuarto y quinto y a la eliminación de los tabiques entre los anillos detectores, se puede aumentar la sensibilidad del escáner. Por lo tanto, se hacen exploraciones más rápidas, con más cuentas, con la ventaja que supone para el paciente y con la posibilidad de realizar mayor número de exploraciones.

A la hora de detectar parejas de fotones, sólo se cuentan como válidos aquellos que aparecen dentro de un tiempo de resolución electrónica de coincidencia. Ese tiempo suele ser de 8 a 12 nanosegundos. Si se detecta un fotón y durante ese tiempo ventana no se observa otro fotón complementario, se desecha la detección. Este proceso es conocido como colimación electrónica y por lo tanto no es necesario el uso de colimadores plomados camilla¹⁴.

Una vez obtenidos los datos se debe reconstruir las imágenes para obtener los planos de corte tomográficos, generalmente se emplean algoritmos iterativos.

1.2.2.5 Sistemas Híbridos de Imagen: La Imagen Morfofuncional.

Las imágenes que se pueden obtener con rayos X en la tomografía computarizada(TAC) y las imágenes de resonancia Magnética, aportan una información anatómica del paciente, con una buena resolución espacial. La resonancia magnética(RMN) por su parte también puede aportar imagen funcional como la difusión, perfusión, efecto BOLD y la espectroscopia¹⁵. Sin embargo, las técnicas de Medicina Nuclear PET y SPECT tienen una gran sensibilidad a la hora de visualizar moléculas específicas y ofrecen una buena información funcional y metabólica, pero carecen de una buena resolución espacial como la de la TAC y RMN.

Para que aparezcan cambios anatómicos evidentes, tiene que haberse desarrollado un proceso de relativa larga evolución. Los cambios anatómicos van precedidos de procesos fisiológicos y metabólicos que se alteran mucho antes de que aparezca la manifestación anatómica. Estos cambios pueden ser detectados mediante la Imagen Molecular. Así, la Medicina Nuclear puede aportar el diagnóstico antes de que se produzcan complicaciones de la enfermedad¹⁶.

Aunque cada modalidad de imagen aporta información clínica diferente, a veces se llega al diagnóstico con la combinación de dos o más técnicas. Así, las imágenes TAC, RMN, PET y SPECT pueden ser obtenidas en momentos diferentes y por diferentes aparatos. La unión de estas imágenes, aunque es posible, puede resultar dificultosa. Una alternativa a la fusión de imágenes es la utilización de un mismo equipo que obtenga ambas imágenes de forma simultánea¹⁴.

La idea de combinar las imágenes funcionales con imágenes anatómicas, en principio surgió como un método para corregir la atenuación de los tejidos en la imagen molecular¹⁷. Al principio se hacía una fusión con software. En abril de 1998 se desarrolló el primer prototipo de escáner híbrido PET/TAC en la Universidad de Pittsburg¹⁸. En 1999 se comercializó el primer tomógrafo SPECT/TAC y en 2001 el PET/TAC(Imagen1).

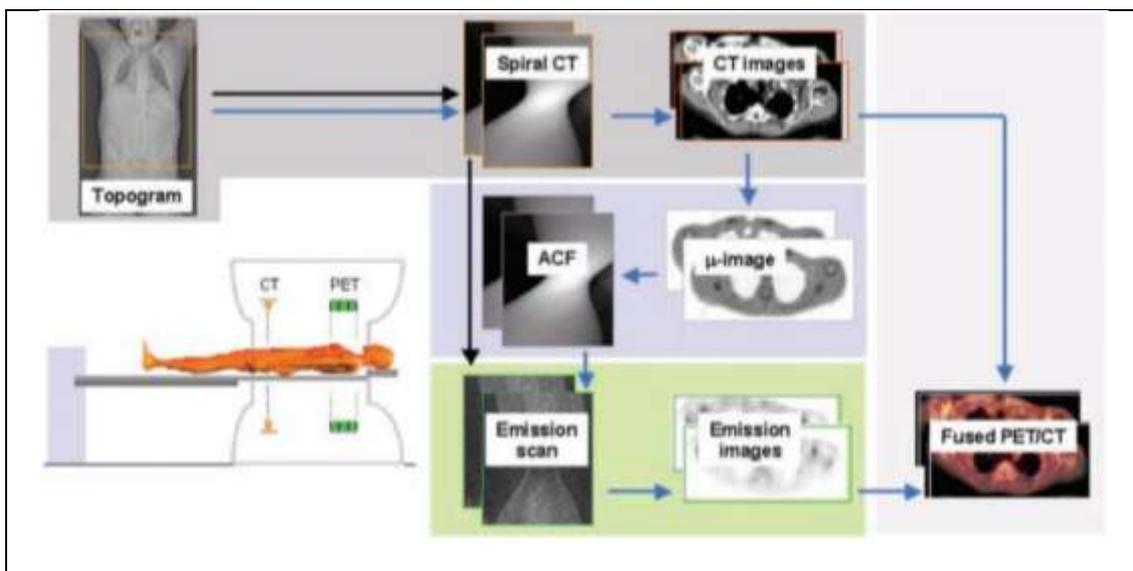


Imagen 1: Imagen Esquemática de un PET/TAC y de la fusión de imagen obtenida. Extraída de (Beyer et al, 2004) ¹⁹

1.3 Principales Radiotrazadores con utilidad en la Fiebre de Origen Desconocido.

1.3.1 Citrato de Galio⁶⁷ ²⁰

El Galio es un elemento químico situado en el grupo 13 de la tabla periódica y tiene un número atómico de 31. En medicina nuclear se utiliza el isótopo Galio⁶⁷ que actúa como radiotrazador. Se obtiene en el ciclotrón, mediante el bombardeo de partículas cargadas de Zn⁶⁸ enriquecido. Posteriormente se hace reaccionar con ácido cítrico para formar la sal citrato de Ga⁶⁷ y obtener así el radiotrazador. La vida media del Ga⁶⁷ es de 78 horas y decae por captura electrónica, presentando cuatro picos de emisión de rayos gamma (93, 185, 288, 394 KeV respectivamente)²⁰.

- **Mecanismo de captación del radiotrazador**

El Galio tiene una estructura y comportamiento similar al hierro, por lo tanto dentro del organismo se comportará como éste. Se une a las mismas proteínas que el hierro. Inicialmente el Ga⁶⁷ se une a la transferrina en el torrente circulatorio. En el caso de que haya un foco inflamatorio, el complejo galio-transferrina pasa al líquido extracelular por los poros endoteliales de los capilares en el lugar de la inflamación, debido al aumento de flujo local y de la permeabilidad capilar²¹.

A su vez los leucocitos, migran al lugar de inflamación y se degranulan, secretando grandes cantidades de lactoferrina. El Galio⁶⁷ tiene mayor afinidad por la lactoferrina que por la transferrina, por lo que se desprende de ésta y se une a la lactoferrina presente en el foco de inflamación. Por tanto, el radionúclido se acumula en esa zona.

Al unirse a la lactoferrina, puede haber acúmulos de radionúclido en lugares en los que no haya infección, por ejemplo en un absceso estéril, en el que hay reacción inflamatoria pero ausencia de bacterias.

El Ga⁶⁷ también se une a los sideróforos bacterianos, y por esta razón se puede usar en pacientes leucopénicos con infecciones bacterianas. En estos casos se uniría directamente a las proteínas bacterianas, sin ser necesaria la unión a leucocitos.

- **Preparación del paciente.**

Antes de realizar la exploración se le debe de informar al paciente. No es obligatoria la dieta absoluta²⁰.

Se deben tener en cuenta los siguientes aspectos que pueden alterar el patrón de distribución del Galio y dar falsos positivos:

1. Presencia de neoplasias
2. Grado de Saturación de la transferrina
3. Posibles interacciones farmacológicas incluyendo quimioterapia con preparaciones de hierro, terapia con quelantes, corticoides, antibióticos y factores de crecimiento.
4. Resonancia magnética reciente con contraste de Gadolinio.
5. Cirugía reciente, radioterapia, traumatismos. Presencia de lesiones inflamatorias o procesos infecciosos ya conocidos.
6. Función renal y presencia de anomalías en la vía de excreción.
7. Presencia de anomalías intestinales como divertículos, etc.

- **Precauciones**

La lactancia y el embarazo son contraindicaciones relativas. En el caso de ser una exploración programada y la paciente desea dejar la lactancia materna, se debe realizar al menos dos semanas después del cese. De este modo se reduce significativamente la dosis de radiación que reciben las mamas. Por otro lado, si la exploración tiene carácter urgente, se debe interrumpir la lactancia al menos 2-4 semanas tras la inyección de Galio, para no dar isótopo al lactante²⁰.

- **Administración del radiotrazador**

En adultos la actividad administrada es de 150-220 MBq intravenosa y hasta 330 MBq en pacientes muy grandes. En los niños se administra 1,5-2,6 MBq/Kg de peso con una dosis mínima de administración de 9-18 MBq y una dosis máxima que no supere la dosis máxima para adultos²⁰.

- **Adquisición de la exploración y tipos de imágenes obtenibles.**

El tiempo estándar para realización de la gammagrafía suele ser a partir de las 48H tras la inyección del radiotrazador. En algunos casos de sospecha de inflamación aguda intestinal, es interesante realizar una gammagrafía precoz, sobre las 24 horas post-inyección. En otras ocasiones es necesario repetir la prueba pasadas las 92 horas tras la inyección. Con esto se obtiene una interpretación más fina del abdomen, cuando la actividad fisiológica renal e intestinal genera dudas sobre el resultado de la prueba. Se emplea una gammacámara de gran campo de visión, con un colimador de energía media y orificios paralelos. Esta gammacámara es capaz de captar los tres picos energéticos de emisión del Ga⁶⁷ más importantes (93keV el 39%, 184 keV el 21%, 300keV el 17%)²². Con este radiotrazador se puede realizar un rastreo corporal completo o una gammagrafía regional. También se puede hacer un SPECT y la combinación del SPECT con TC o RMN.

- **Biodistribución fisiológica del radiotrazador.**

El aclaramiento del Ga⁶⁷ del torrente circulatorio es un proceso lento. A las 48 horas tras la inyección, aún queda un 10% unido a proteínas plasmáticas. La fijación al lugar de inflamación ocurre en torno a las 12-48 horas. Se excreta por vía urinaria las primeras 24 horas. Posteriormente la vía digestiva se convierte en la principal vía de excreción(Imagen2).

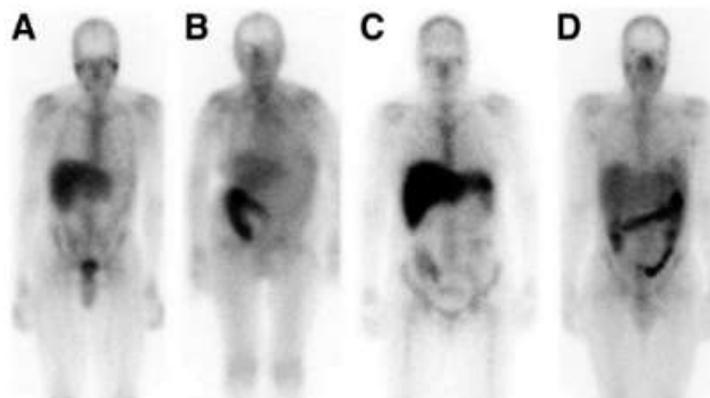


Imagen 2: representación de la variación de la distribución fisiológica del Citrato de Galio⁶⁷ (Love C, 2004)²²

- A) Captación ósea y hepática, así una leve captación intestinal.
- B) Captación menos acusada en hígado y esqueleto, con una captación más intensa en el colon proximal.
- C) Buena definición esquelética, con captación hepática intensa y actividad confinada a la región proximal del colon ascendente.
- D) Captación en el área nasofaríngea y actividad intensa pancolónica.

Tiene una captación fisiológica en los órganos y tejidos. Se puede ver en el hígado, seguido de hueso, médula ósea y bazo. En los riñones tiene captación durante las primeras 24 horas.

Otros lugares donde puede haber una captación más irregular son la nasofaringe, las glándulas salivares y lacrimales y mamas. También puede haber captación tras una intervención quirúrgica hasta pasadas 2 o 3 semanas. En fracturas en consolidación y abscesos estériles producidos por inyecciones intramusculares. La captación por las glándulas salivares está incrementada tras irradiación externa o quimioterapia. La distribución normal se altera con irradiación completa, múltiples transfusiones de sangre y si se ha hecho una resonancia magnética con gadolinio recientemente.

Según Palestro²³, el citrato de Galio es muy útil en la fiebre de origen desconocido en pacientes sintomáticos de más de dos semanas de evolución, es decir, en aquellos procesos más crónicos.

1.3.2. Leucocitos marcados con Oxina-¹¹¹Indio ^{24, 25}

El Indio es un elemento químico situado en el grupo 13 de la tabla periódica cuyo número atómico es 46. El isótopo In^{111} es un radionúclido utilizado en medicina nuclear para el marcaje de leucocitos. Se produce en el ciclotrón a partir de un isótopo del Estaño (Sn^{111}) y decae a Cadmio 111 estable mediante el mecanismo de captura de electrones. Tiene un periodo de semidesintegración de 2,83 días y emite dos fotones gamma de 172 KeV y 247KeV y radiación X entre 23-26KeV. Al ser producido en el ciclotrón, debe ser pedido con antelación al marcaje.

La Oxina u 8-hidroxiquinoleína es un compuesto orgánico, derivado heterociclo de la quinoleína por adición de un grupo –OH en el carbono 8. Se trata de un complejo liposoluble que actúa como quelante de iones metálicos como el Aluminio o el Indio. En este caso se utiliza como transportador del radionúclido al interior de los leucocitos. El complejo formado por la unión del In^{111} -Oxina es un marcador inespecífico de células sanguíneas. Es estable, liposoluble y no ionizado, por lo que puede atravesar fácilmente la membrana celular. Una vez en el citoplasma el complejo se disocia y el In^{111} se une con mayor afinidad a ciertos componentes citoplasmáticos como la lactoferrina. La oxina queda libre y es expulsada de la célula²¹.

Los leucocitos actúan como trazadores y el radiotrazador son los leucocitos autólogos marcados con In^{111} .

- **Preparación radiofarmacéutica del radiotrazador y mecanismo de captación:**

Para poder marcar los leucocitos del paciente, hay que extremar la precaución al estar manejando fluidos biológicos potencialmente contagiosos⁸. Por eso es obligatorio el uso de guantes y el manejo cauteloso de las agujas. Por otro lado, los leucocitos marcados se van a reintroducir en el torrente circulatorio del paciente. Por este motivo se deben manejar en condiciones asépticas, para evitar la contaminación de las muestras. El marcaje se hace en una cabina de flujo laminar y el operador debe llevar mascarilla, gorro y guantes estériles.

Para evitar contaminación cruzada, se recomienda no hacer marcajes simultáneos de varios pacientes e identificar con los datos del paciente todas las jeringas, agujas y recipientes utilizados.

Durante el proceso de marcaje de los leucocitos se debe tener cuidado de no dañar las células, ya que, el resultado sería un acúmulo de los leucocitos en el endotelio vascular (especialmente en la microvasculatura pulmonar) y afectación de la migración al foco de inflamación.

En primer lugar, se debe añadir 50 mL de la sangre del paciente a una solución con anticoagulante. Es necesario que el recuento de leucocitos sea al menos de 2×10^8 leucocitos. En el caso de pacientes neutropénicos se aconseja obtener más sangre del paciente.

Es importante separar el plasma de las células sanguíneas porque en el plasma hay proteínas que actúan como quelantes de metales y pueden degradar el complejo In^{111} -oxina de las células sanguíneas. Para ello se centrifuga la muestra en un tubo de Falcon, a 2,000g a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se extrae el sobrenadante.

Como ya he comentado anteriormente, el In^{111} -Oxina es un marcador inespecífico de células sanguíneas, por lo que el siguiente paso es separar los leucocitos de los eritrocitos y de las plaquetas.

Para el marcaje de los leucocitos se añaden aproximadamente 20MBq de In^{111} -oxina a una solución farmacéutica tamponada y esta mezcla se añade a la solución con los

leucocitos. Se deja incubar 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se añaden 3ml de suero salino y se centrifuga a 150g durante 5 minutos, para extraer el sobrenadante con los complejos In¹¹¹-oxina sobrantes.

Posteriormente se mide la cantidad de radiación que hay en la preparación y en el sobrenadante para calcular la eficiencia del marcado (EM) y si todo está correcto se procede a la inyección de los leucocitos, que debe ser lo más precoz posible entre 1 o 2 horas post marcaje.

$$EM = \frac{\text{radiactividad en boton}}{\text{radiactividad en boton} \pm \text{radiactividad en sobrenadante}} \times 100$$

Si hay un foco de infección y/o inflamación, los leucocitos marcados se desplazan a ese lugar y aparecerá un aumento de actividad en esa zona.

- **Preparación del paciente.**

Para poder realizar la prueba, el paciente debe estar en condiciones de cooperar en el tiempo que dura la exploración que puede necesitar entre 30-60 minutos. No es necesaria una preparación previa del paciente ²⁵.

- **Precauciones.**

Se debe de tener precaución cuando sea necesario administrar el radiotrazador a mujeres en edad fértil y se deben buscar indicios de embarazo. En caso de duda se debe buscar que la dosis de radiación sea la mínima necesaria para obtener la información clínica deseada o buscar técnicas alternativas. Las mujeres en edad fértil deben evitar un embarazo tras la inyección, hasta que la dosis calculada de radiación al útero sea inferior a 0,5 mGy.

No hay estudios sobre el uso de células sanguíneas marcadas con In¹¹¹-oxina en humanos. Existe evidencia de teratogenicidad en estudios animales. Por tanto, en mujeres embarazadas no debe administrarse Indio¹¹¹, a no ser que sea estrictamente necesario y cuando el beneficio materno sea mayor que el riesgo fetal²⁵.

Durante la lactancia se debe considerar la opción de retrasar la exploración hasta la suspensión de la lactancia, ya que este fármaco se secreta a través de la leche materna. Se debe considerar la posibilidad de extracción de leche previa a la administración del radiotrazador y almacenarla para su uso posterior. La lactancia no se debe reanudar hasta que la dosis de radiación en la leche suponga una dosis de radiación para el lactante inferior a 1mSv.

- **Administración del radiotrazador:**

En adultos se inyecta una actividad entre 10-20MBq²⁵.

- **Adquisición de la exploración:**

De rutina se hace un rastreo corporal completo a las 24-48 horas post-reinyección, excepto en el caso de sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal en el que se

obtiene la imagen a las 1-4 horas después, pues si se toma 24 horas después, los leucocitos que pasan al foco de inflamación y posteriormente al espacio luminal, son arrastrados a distancia del foco por los movimientos peristálticos. En esta circunstancia una imagen de 24 horas demostraría captación intestinal, pero es posible que no se localizara bien el foco responsable. Si aparece captación fija intestinal entre las 4 y las 24 horas, sugiere la presencia de un absceso.

Para obtener imágenes planares, se utiliza una gammacámara de gran campo con un colimador de energía media y se necesita entre 10-15 minutos para obtener la imagen. Las imágenes de cuerpo completo se utilizan con gammacámaras de uno o dos detectores de gran campo y suele tardar entre 25-30 minutos.

En los casos en los que se necesite evaluar la distribución en médula ósea, se puede administrar un coloide de sulfato de Tc^{99m} y captar la imagen con una gammacámara capaz de discriminar entre la emisión de 140 KeV del Tc^{99m} y las de 172 KeV y 247KeV del In^{111} .

Cuando se ha hecho el rastreo, en función de los hallazgos del rastreo, se puede plantear hacer un SPECT o un SPECT/TC.

- **Biodistribución fisiológica del radiotrazador**

Una vez que se han inyectado los leucocitos marcados con Oxina- ^{111}In , tiene una distribución temprana en el torrente vascular, los pulmones, el hígado y el bazo. Pasadas 4 horas tras la reinyección desaparece casi por completo la actividad en el torrente circulatorio y en los pulmones. No hay eliminación genitourinaria, biliar, ni intestinal(imagen3).

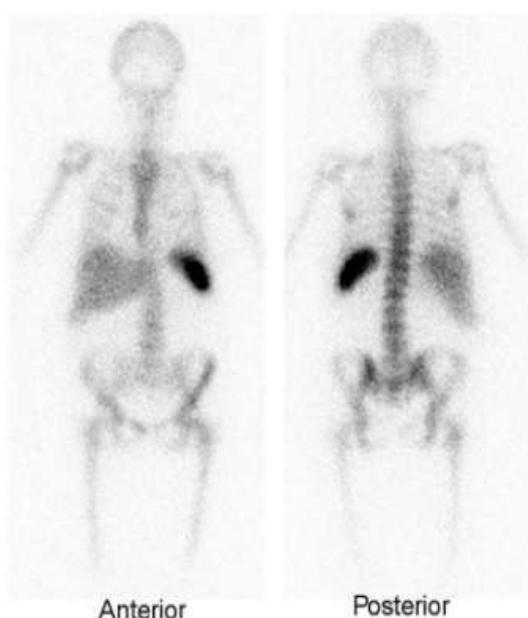


Imagen 3: Distribución fisiológica de los leucocitos marcados con In^{111} -oxina. 24 horas postinyección aparece captación en hígado, bazo y médula ósea (tomada de Love C, 2004)²²

La distribución fisiológica nos sirve en primer lugar para saber si hay captación en focos que no son los habituales y también nos puede servir para comprobar que el marcaje ha sido correcto. Si los leucocitos se han deteriorado y no son viables aparece un aumento de la captación en el hígado y permanece la captación pulmonar. Si por otro lado, hay un marcaje excesivo de eritrocitos y plaquetas, el marcaje del torrente circulatorio permanecerá constante.

A la hora de interpretar los resultados del estudio se debe tener en cuenta que la gammagrafía refleja la distribución de los glóbulos blancos por el cuerpo. Si aparece actividad fuera de las zonas de distribución normal se puede corresponder con una infección. Según la cantidad de captación en el foco, se puede deducir, que, si la captación es similar a la presente en el hígado, se corresponde con una zona con respuesta inflamatoria clínicamente importante. Sin embargo, si la captación es similar a la que existe en la médula ósea, se corresponde con una respuesta inflamatoria.

Hay situaciones que pueden dar falsos negativos y falsos positivos; aparecen falsos positivos cuando hay situaciones de inflamación por ejemplo si hay catéteres o sondas, colostomías e ileostomías, traqueostomías, etc. También puede aparecer captación en heridas quirúrgicas no infectadas, durante 2 o tres semanas tras la intervención y en las fracturas óseas en consolidación²⁵.

La mayor ventaja del Indio 111 es su ausencia de actividad intraabdominal en condiciones normales. No obstante, puede haber situaciones no patológicas en las que hay captación intraabdominal, como por ejemplo poliesplenía, pseudoaneurismas o hematomas no infectados. También puede haber leucocitos marcados dentro del tubo digestivo por deglución o pérdida en esofagitis herpética, faringitis, sinusitis, neumonía o sangrado intestinal.

Puede haber falsos negativos en aquellas situaciones de alteración del sistema inmune, como la inmunosupresión secundaria a tratamiento con corticosteroides, quimioterapia o diabetes.

- **Indicaciones generales de la técnica-radiotrazador**

- Detección de focos de infección/inflamación en pacientes con Fiebre de Origen Desconocido.
- Localización de una fuente de sepsis y detectar focos de infección adicionales en pacientes con fiebre persistente o recurrente y un foco de infección conocido.
- Localización de abscesos o infección en pacientes febriles postquirúrgicos sin síntomas ni signos localizadores.
- Para estudiar los focos y la extensión inflamatoria en la enfermedad inflamatoria intestinal. No obstante, los leucocitos marcados con TC^{99m} pueden ser más útiles.
- Para detección y seguimiento de osteomielitis, cuando hay un aumento del remodelado óseo debido a prótesis, fracturas o elementos metálicos de una cirugía previa.

- Detección de osteomielitis en pacientes diabéticos con cambios degenerativos o traumáticos, osteoartropatía neuropática u osteomielitis previa.
- Detección de osteomielitis del cráneo en pacientes posquirúrgicos y para el seguimiento.
- Detección de aneurismas micóticos, infección de injertos vasculares y de shunts.

1.3.3 Leucocitos marcados con Tecnecio ^{99m}-HMPAO ^{26, 27}

Producido por un generador, el radionúclido TC ^{99m}, está disponible cuando se necesita. El pico de emisión proporciona una imagen de calidad superior a la obtenida con el Indio¹¹¹. La actividad administrada es menor, por lo que se puede dar una dosis mayor y obtener un mejor rendimiento y una mayor calidad de imagen. Además el marcaje es más barato que el de ¹¹¹In ²⁸.

El Tecnecio (Tc) es un elemento del grupo 7 de la tabla periódica y su número atómico es 43. Para el marcaje de leucocitos se utiliza su isótopo Tecnecio 99 metaestable (TC^{99m}). Este se obtiene en un generador de Molibdeno-99/tecnecio 99-m. Decae por transición isomérica y emite un fotón gamma de 140KeV con una vida media de 6 horas. Entonces pasa a ser Tecnecio⁹⁹ que tiene un periodo de semidesintegración de 2,13 x 10⁵ años por lo que puede ser considerado como casi estable.

El Hexametil propilen-amino-oxima (HMPAO) o Exametazima, es un quelante del TC^{99m}, que al unirse forman un complejo lipofílico capaz de atravesar la membrana de los leucocitos. No se sabe el mecanismo exacto por el que una vez ha atravesado la membrana, el TC^{99m}-HMPAO permanece dentro. Se han sugerido dos mecanismos que puedan explicarlo: El primero consiste en que dentro de la célula el complejo TC^{99m}-HMPAO pasa a ser hidrofílico por la acción de agentes reductores como el glutatión. El otro mecanismo que podría explicarlo es la unión del complejo TC^{99m}-HMPAO a proteínas no difusibles y a organelas.

No obstante, hay cierta secreción al exterior de los leucocitos una vez se ha reinyectado el radiotrazador, dando como resultado indeseado la acumulación de radioactividad a nivel gastrointestinal y genitourinario.

El radiotrazador puede estar formado por una mezcla de leucocitos marcados o se pueden seleccionar los granulocitos aislados. En el caso de marcaje de leucocitos no selectivo, el 70-80% de las células marcadas son granulocitos y la actividad en el torrente sanguíneo es mayor, debido a la presencia de linfocitos y eritrocitos residuales marcados.

La vida media biológica de los leucocitos marcados con TC^{99m} HMPAO en sangre es de 4 horas.

- **Preparación radiofarmacéutica.**

El proceso de preparación del radiotrazador es similar al utilizado para marcar los leucocitos con Indio¹¹¹-Oxina.

Por tanto, se deben tomar las medidas para evitar el contagio potencial del manipulador con la sangre del paciente (uso de guantes y manejo cauteloso de las agujas). También se debe evitar la contaminación de la muestra que va a ser reintroducida en el paciente (condiciones asépticas, cabina de flujo laminar y uso de mascarilla, gorro y guantes estériles).

Puede haber contaminación cruzada, por lo que se desaconseja el marcaje simultáneo de la muestra de varios pacientes. Además, se deben identificar todos los materiales utilizados para cada paciente (agujas, jeringas, recipientes, etc.)

Durante el proceso de marcaje de los leucocitos se debe tener cuidado de no dañar las células, ya que el resultado sería un acúmulo de los leucocitos en el endotelio vascular (especialmente en la microvasculatura pulmonar) y afectación de la migración al foco de inflamación.

En primer lugar, se deben aislar los leucocitos del paciente, para ello se toma una muestra de 51ml de sangre del paciente con una jeringa de 60ml que contenga 9ml de anticoagulante. La sangre debe ser extraída con una aguja de un diámetro al menos de 20G para prevenir el daño celular resultante del alto flujo laminar que se produce en agujas con un diámetro menor.

Debe de haber al menos 2×10^8 leucocitos para obtener una buena eficiencia de marcado, si el paciente es neutropénico ($< 2 \times 10^3$ leucocitos/mm) puede ser necesaria la adición de una segunda jeringa de 60ml. En niños al tener menos masa, se puede utilizar un volumen de muestra menor.

Posteriormente se centrifuga la muestra en un tubo Falcon a 2.000g, para separar el plasma acelular del botón celular. El plasma acelular se puede utilizar posteriormente para el marcado y la reintroducción de los leucocitos una vez marcados.

El siguiente paso consiste en aislar los leucocitos del resto de elementos, para ello se utilizan sueros hipertónicos (HES al 10%) y se deja sedimentar. Al cabo de 30-45 minutos, se obtiene un plasma rico en leucocitos que debe ser recogido dejando los leucocitos sedimentados. Posteriormente se deben separar las plaquetas, para ello se vuelve a centrifugar el plasma rico en leucocitos en un tubo Falcon durante 5 minutos a 150g. Los leucocitos se sedimentan y el sobrenadante es plasma rico en plaquetas. Se extrae con cuidado el sobrenadante y el botón leucocitario se vuelve a suspender en 1ml de plasma acelular o en suero fisiológico.

Así se obtiene una mezcla de leucocitos que está lista para poder marcarla, pero también se puede separar los granulocitos mediante una centrifugación por gradiente (se preparan dos soluciones con osmolaridades distintas y se añaden sin mezclar, en el mismo tubo de Falcon bajo la solución con leucocitos. Se centrifuga a 150g durante 30 minutos y los granulocitos aparecen como una capa visible entre las dos soluciones. Por lo que se pueden extraer con una pipeta de plástico de tipo Pasteur. Se introduce en otro tubo de Falcon con 10ml de plasma acelular y se centrifuga a 150g durante 10 minutos y se retira el sobrenadante. Finalmente se vuelve a resuspender el botón granulocítico en 1ml de plasma acelular o suero fisiológico.

El siguiente paso consiste en marcar los leucocitos. Se añade 1ml de solución recién preparada de Tc^{99m} -HMPAO (aproximadamente 750-1000 MBq) en la solución salina con los leucocitos en suspensión o con los granulocitos purificados y se deja incubar 10 minutos. Posteriormente se añaden 3ml de plasma acelular y se centrifuga a 150g durante 5 minutos para eliminar el sobrenadante que contiene el Tc^{99m} -HMPAO que no se ha unido a los leucocitos.

- **Preparación del paciente.**

En niños, es recomendable un ayuno de 2-4 horas para reducir la excreción hepatobiliar y el tránsito intestinal. En adultos este efecto es menos marcado.

Antes de realizar la prueba se debe de hacer una recopilación de información clínica del paciente. Es necesario conocer los exámenes previos, incluyendo el historial de cirugías o traumatismos, presencia de drenajes, infección de piel y tejidos blandos, lugares de administración intravenosa de fármacos y la presencia de sonda nasogástrica y ostomías.

- **Administración del radiotrazador.**

Se administra la dosis recomendada (370-740MBq) de la suspensión, tan pronto como sea posible, preferiblemente después del marcado. La inyección debe ser despacio y con una aguja al menos de 22 G. Preferentemente por inyección venosa directa.

- **Adquisición de la exploración.**

Al tener una vida media biológica corta, y una eliminación hepatobiliar y urinaria, la obtención de la imagen se tiene que ser precoz. La imagen de abdomen se debe obtener entre 1-2 horas después de la administración del radiotrazador. Para otras regiones como las extremidades se puede esperar hasta las 3-4horas.

Se puede hacer una gammagrafía con una gammacámara de gran campo, con un colimador de alta resolución con baja energía. Si el contaje es bajo en las imágenes tomadas a las 16-24 horas se puede usar un colimador de baja energía.

Son esenciales las imágenes precoces del abdomen y la pelvis. En el 20-30% de los niños hay actividad intestinal una hora después de la inyección y el 2-6% de los adultos de 3 a cuatro horas.

Para obtener imágenes regionales con una gammacámara de gran campo, es necesario un contaje del al menos 800,000 o un tiempo de obtención de 5-10 minutos

El rastreo corporal completo debe incluir una imagen anterior y posterior de cabeza, tórax, abdomen, pelvis y extremidades. En algunos casos se puede hacer un estudio limitado a una sola región.

Debido a las propiedades físicas del Tc^{99m} se puede obtener SPECT con buena calidad, que suele ser útil en tórax, abdomen/pelvis o columna vertebral.

- **Mecanismo de captación del radiotrazador**

Tras la inyección del radiotrazador, es transportado al interior de las células gracias a transportadores de membrana. Tras la fosforilación a FDG-6-fosfato, no puede continuar la vía metabólica de la glucosa, por lo que queda atrapada en las células. El radiotrazador está constituido por la unión de F18 a la FDG. En los focos de inflamación e infección, aumenta la activación de granulocitos y macrófagos, y como consecuencia aumenta la captación de FDG.

Este radiotrazador presenta varias ventajas frente a los leucocitos marcados: en primer lugar, no es necesaria la manipulación sanguínea del paciente, evitando así riesgo de contaminación y contagio. Además, la resolución de la imagen PET es mayor a la gammagrafía y el tiempo de obtención de imagen es más precoz. No obstante, la captación de FDG no es específica de inflamación.

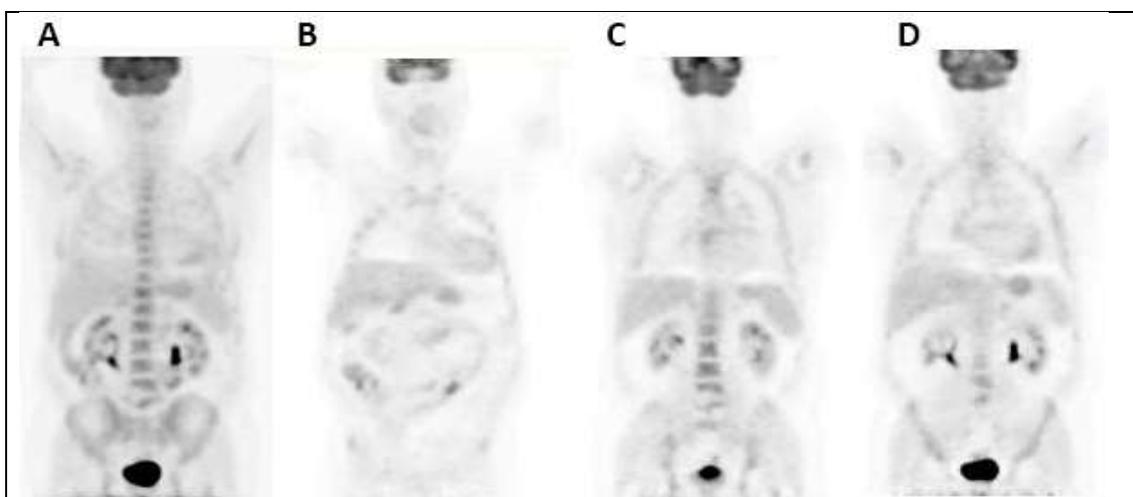


Imagen 5: Biodistribución Fisiológica de ^{18}F -FDG, (A) muestra una imagen volumétrica y B, C, D se corresponden con tres imágenes tomográficas coronales en diferentes puntos de corte.

- **Preparación del paciente**

A la hora de preparar al paciente hay que intentar que haya la menor captación posible en los tejidos sanos como el miocardio, músculo esquelético y tracto urinario a la vez que se consiga una captación del tejido inflamado.

El paciente debe mantener un ayuno de al menos, 4 horas antes de la realización de la prueba. Durante este tiempo puede tomar agua, para asegurar la correcta hidratación y favorecer la diuresis. Durante las 24 horas previas no se debe practicar deporte extenuante.²⁹

- **Precauciones**

En mujeres embarazadas o en edad fértil se debe evaluar el riesgo beneficio de la realización de la prueba, y en caso de duda se debe hacer un test de embarazo previo para descartar un embarazo.

Por otro lado, la interrupción de la lactancia no está recomendada, ya que la cantidad de ^{18}F -FDG es muy pequeña.³⁰ No obstante, se debe evitar el contacto entre la madre y el lactante durante las 12 horas posteriores a la prueba, para disminuir la dosis de radiación externa que pueda recibir de la madre.

Hay diferentes situaciones que pueden modificar la biodistribución de la FDG en el organismo como la insuficiencia renal, la hiperglucemia o la administración de insulina.³¹

En pacientes diabéticos se debe registrar el nivel de glucemia, pues este podría ser relevante a la hora de interpretar el escáner. La hiperglucemia no es una contraindicación para realizar la prueba buscando un foco de inflamación y no aumenta el número de falsos negativos, aunque en patología tumoral si pueden aparecer falsos negativos por una inhibición competitiva de la captación de ^{18}F -FDG por D-Glucosa.³²

En pacientes con insuficiencia renal, se puede realizar la exploración, pero la calidad de la imagen puede ser subóptima, y puede dar lugar a errores de interpretación (Imagen 6).³³

Finalmente se debe tratar de relajar al paciente en la sala de espera, para disminuir la actividad muscular por el estrés, y conseguir una menor captación muscular. En algunos casos se pueden administrar benzodiazepinas.

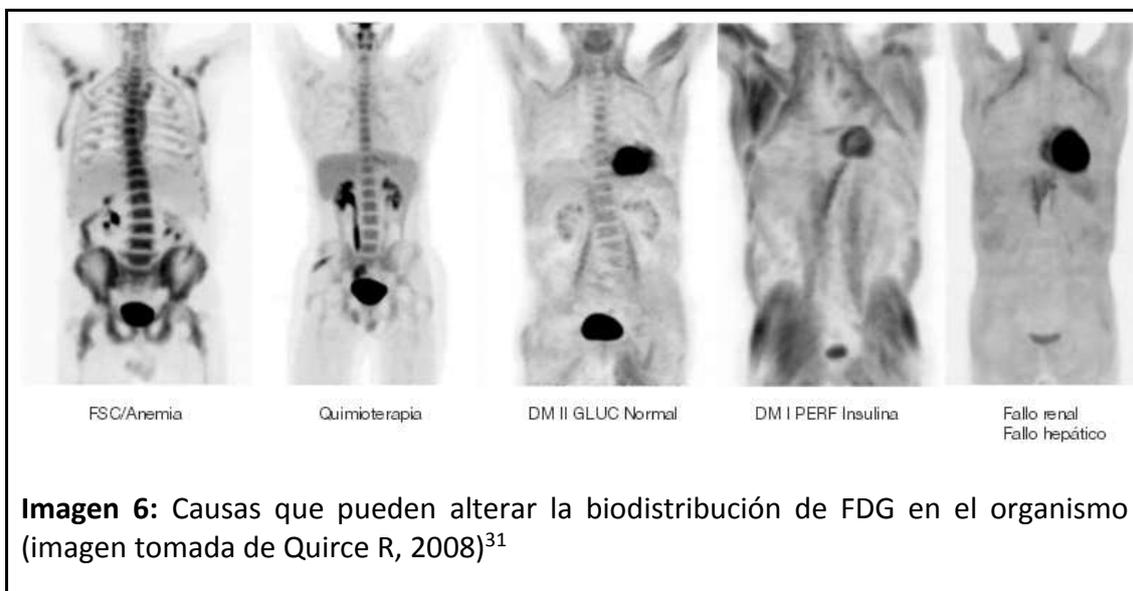


Imagen 6: Causas que pueden alterar la biodistribución de FDG en el organismo (imagen tomada de Quirce R, 2008)³¹

- **Administración del radiotrazador.**

La dosis administrada depende de las características del escáner y del tiempo de adquisición de la imagen. A modo de aproximación, la dosis utilizada en Europa para

adquirir una imagen en tres dimensiones con buena calidad se encuentra entre 2,5 y 7 MBq/kg. Esta dosis debe ser menor en niños según la tarjeta de dosificación de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (EANM) para edad pediátrica.^{34,35} Puede ser necesario aumentar la dosis en pacientes obesos.

Tras la administración del radiotrazador el paciente debe permanecer relajado hasta el momento de la adquisición de la imagen, el tiempo de incorporación es de unos 60 – 90', siendo preferible un tiempo de incorporación largo. Para hacer estudios del metabolismo vascular el tiempo de incorporación óptimo es de 3h, para con ello disminuir el fondo de actividad vascular.²⁹ Es recomendable que vacíe la vejiga urinaria con frecuencia para limitar la dosis de radiación que recibe el tracto urinario. Durante este tiempo debe beber al menos 1 litro de agua.

Tras el procedimiento el paciente puede seguir una vida normal, excepto en el caso de ser una mujer en lactancia, que debe seguir las precauciones anteriormente indicadas.

- **Adquisición de la exploración y tipos de imágenes obtenibles.**

Actualmente se suele utilizar la combinación PET/TAC. LA TAC puede ser de baja resolución, con menor radiación y sirve para corregir la atenuación y para dar una información de localización anatómica que complementa a la imagen funcional del PET.

Se adquiere la imagen de cuerpo completo, registrando la actividad por tramos de 14-16 cm durante 1,5 a 3 minutos por posición de la camilla. Esta adquisición comprende desde la cabeza hasta la mitad de la pierna, comenzando por el área pélvica, cuando la vejiga está vacía. En algunos casos de FOD se debe extender el plano hasta los pies, dependiendo de la sospecha clínica.²⁹

Por otro lado, también se puede obtener una imagen limitada a una región concreta, en la que se encuentra el problema (por ejemplo, pie diabético, prótesis de cadera, infección de un injerto vascular...).

En algunos casos se puede combinar la técnica PET/TAC con doble secuencia TAC, incluyendo infusión de contraste yodado. Este tipo de exploración puede estar indicado en pacientes con FOD, fiebre post-quirúrgica y vasculitis.

- **Biodistribución fisiológica del radiotrazador.**

Fisiológicamente hay un aumento de captación de 18F-FDG en el cerebro, corazón, riñones y tracto urinario 60 minutos después de la inyección. El encéfalo tiene una captación entorno al 7% de la actividad inyectada. La captación muscular depende de la actividad física reciente y de los niveles de insulina. Es frecuente la captación en el tejido linfático del anillo de Waldeyer, y MALT (Tejido linfático asociado a mucosas) en íleo y ciego.

No hay captación fisiológica en el hueso, pero en pacientes con infección e inflamación, la médula ósea tiene una captación variable, que también aparece en pacientes con regeneración hematopoyética.

- **Utilidad en la Fiebre de Origen Desconocido.**

El PET con ^{18}F -FDG puede ser útil para estudiar la FOD porque, no solo permite detectar tumores, sino procesos inflamatorios que cursan como una FOD. Las principales patologías inflamatorias que pueden ser estudiadas con ella son: la vasculitis de grandes vasos, la sarcoidosis, la artritis reumatoide.³⁶

- **Vasculitis de grandes vasos.**

Para obtener un diagnóstico precoz, las técnicas de imagen estructural (angiografía, ecografía-doppler, TC y RNM) tienen resultados limitados. No es el caso del PET/TAC. Este tiene la ventaja de poder visualizar los cambios metabólicos precoces que aparecen tras la activación de células inflamatorias. Así se puede valorar el grado de actividad y la extensión, así como monitorizar el tratamiento y diagnosticar precozmente las recaídas.³⁶ Según las series publicadas³⁷⁻³⁹, la sensibilidad para la detección precoz de la inflamación arterial activa es del 60-92% y la especificidad del 88-100%.

- **Sarcoidosis.**

Las técnicas de imagen estructural son limitadas a la hora de distinguir entre focos de inflamación activa y fibrosis pulmonar, sobretodo en estadios avanzados de la enfermedad (estadio IV) La gammagrafía con Ga^{67} se puede utilizar para valorar el grado de afectación pulmonar y extra pulmonar. Esta técnica tiene varios inconvenientes. El primero de ellos es que la dosis de radiación administrada es alta. La resolución de la imagen es mala y necesita tomar adquisiciones tardías que retrasan el diagnóstico.³⁶

Por su parte la ^{18}F -FDG tiene un tiempo de adquisición más corto, con menor radiación y con una resolución mayor. Sin embargo, no está indicada para el diagnóstico inicial de la enfermedad, ya que los hallazgos son similares a los de afectación tumoral metastásica o linfomatosa.⁴⁰ Está indicada para valorar el grado de extensión de la enfermedad y la actividad inflamatoria, detectar actividad de afectación en diferentes focos y para guiar la biopsia de focos metabólicamente activos y accesibles. También es de utilidad para valorar la respuesta al tratamiento. Se ha observado que la captación pulmonar y extrapulmonar disminuye tras la terapia con corticoides a altas dosis, a la vez que se produce la mejoría clínica y radiológica.⁴¹⁻⁴³

- **Artritis Reumatoide.**

Los estudios radiológicos, como la ecografía de alta resolución y la RM con gadolinio, se pueden utilizar para visualizar el aumento de la vascularización, en engrosamiento sinovial, el pannus y las erosiones óseas. Estos hallazgos no aparecen en la fase precoz de la enfermedad. Por su parte con la imagen molecular con ^{18}F -FDG se pueden valorar los cambios metabólicos precoces que ocurren en la sinovial. Se puede valorar el grado de inflamación y también permite estudiar el estudio de todas las articulaciones del cuerpo en una sola exploración.³⁶ Se plantea la utilidad del ^{18}F -FDG en la monitorización de la respuesta al tratamiento, para poder optimizarlo e individualizarlo. Especialmente con los fármacos biológicos.^{44,45}

2. Justificación del Estudio y Objetivos.

Justificamos el interés de este estudio en primer lugar en el hecho de que se trata de una entidad en la que no hay guías clínicas ni protocolos establecidos basados en la evidencia clínica.^{46,47} Los motivos de ellos pueden ser:

- La prevalencia de la entidad en las poblaciones en mayores de 18 años, según los registros de GRD del Ministerio de Sanidad y Consumo, es inferior al 1% de los pacientes ingresados y por lo tanto no se incluye dentro de los 10 grupos de mayor incidencia en todos los tramos de edad, por lo que su impacto socioeconómico no es en principio esperablemente alto, y por ello la investigación en este campo no está muy desarrollada.
- Los clínicos consideran que una buena anamnesis en el contexto ambiental y del medio del paciente, una buena exploración física y los datos analíticos básicos, permiten hacer el diagnóstico en la mayoría de los casos. De hecho, la literatura recoge que la incidencia de casos sin resolver es menor a lo largo del tiempo. Encontrando series en el año 1996 con una incidencia del 32%,⁴⁸ de un 19% en el año 2001 ⁴⁹ y del 0% en el año 2011 ⁵⁰. Es también pensable, que al igual que otras entidades, el desarrollo tecnológico y la accesibilidad a nuevas herramientas diagnósticas ha permitido alcanzar estos excelentes resultados. Resultados que contrastan con los que se pueden recoger hoy en día si analizamos los registros de los pacientes con fiebre que acuden a un servicio de urgencias como el de nuestro hospital, que tiene una incidencia del 28,2 % ⁶⁰ Donde el enfoque asistencial va dirigido a solventar el problema agudo del paciente, pero en el que no se hacen estudios de diagnóstico diferencial en profundidad.
- Es en este contexto en el que la disponibilidad de equipos PET y PET/TAC, plantea un nuevo reto diagnóstico ya que al ser una técnica prometedora podemos esperar de ella un impacto clínico tan elevado como el que ya ha tenido en otros campos como la oncología.^{61,62} Precisamente por esa gran aportación oncológica, siendo además una técnica de elevado coste, debe constatar su utilidad en el campo de la FOD, en comparación con la aportación de las otras técnicas ya existentes (Ga⁶⁷, leucocitos marcados); estando reconocida en la bibliografía la necesidad de hacer este tipo de estudios.^{1,63}

Por tanto, es necesario establecer el momento en el que se debe realizar y a qué tipo de pacientes.

El objetivo principal de este trabajo es evaluar la utilidad que hoy en día tienen de las técnicas de Medicina Nuclear en el estudio de la Fiebre de Origen Desconocido. Considerando la aportación que la incorporación de la PET/TAC puede tener en este campo y el papel que sigue teniendo la Gammagrafía con Ga⁶⁷ y con Leucocitos Autólogos Radiomarcados.

3. Metodología.

Para conseguir nuestro objetivo, planteamos un doble enfoque de investigación.

En primer lugar, haremos una revisión bibliográfica en PubMed sobre los artículos publicados utilizando los siguientes criterios de búsqueda:

- Para comenzar, haremos una búsqueda general sobre la Fiebre de Origen Desconocido, con una acotación temporal de artículos publicados desde 1990 hasta la actualidad y como término de búsqueda "Fever of Unknown Origin". Posteriormente, se realizará una búsqueda centrada en el diagnóstico añadiendo a la búsqueda anterior el operador booleano AND y el término "Diagnosis" con la misma acotación temporal.
- El siguiente paso en la búsqueda estará centrado en la aportación de la Medicina Nuclear, por lo que se buscarán los artículos que contengan las palabras clave "Fever of Unknown Origin" AND "Radioisotopes" publicados desde 1990. Posteriormente, revisión indagará en la literatura existente sobre la utilidad del PET con ^{18}F -FDG y de la Gammagrafía con citrato de Ga^{67} . Para ello se realizará una búsqueda con los términos "Fever of Unknown Origin" AND " ^{67}Ga " por un lado, y por otro "Fever of Unknown Origin" AND "FDG".
- Después, se evaluará si en la literatura hay información de otras técnicas de imagen en el diagnóstico de la FOD. Principalmente el TC y la RMN. En esta búsqueda se acotarán los resultados temporalmente, en 10, 5 y 1 años. Los términos de búsqueda para el TC serán "Fever of Unknown Origin" AND "CT" y para excluir a los que tratan sobre el PET/TAC utilizaremos el operador booleano NOT seguido de "PET". El procedimiento de búsqueda a seguir con la RMN será similar con términos de búsqueda "Fever of Unknown Origin" AND "MRI" NOT "PET".

En segundo lugar, analizaremos de modo prospectivo observacional la aportación que las técnicas de Medicina Nuclear tienen en el manejo de estos pacientes en nuestro centro, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla(HUMV), que es el centro de referencia de la Comunidad Autónoma y está dotado con un servicio de Medicina Nuclear de larga trayectoria asistencial, que dispone en su cartera de servicios de todas las técnicas moleculares necesarias, tanto el Citrato de Ga^{67} , los leucocitos autólogos radiomarcados y laboratorio de síntesis de Radiotrazadores emisores de positrones y equipo de detección PET/TAC.

Finalmente se hará una valoración de los resultados encontrados.

3.1 Análisis de los hallazgos bibliográficos.

Analizaremos aquellos estudios publicados desde 1990, que incluyen exploraciones a pacientes con fiebre de origen desconocido mediante técnicas de Imagen Molecular/Medicina Nuclear, con Ga^{67} , Leucocitos autólogos marcados y exploraciones con PET/TAC.

Los datos a considerar en cada estudio serán:

- Año de publicación
- Número de pacientes estudiados, que tomaremos en consideración aquellos con un número de pacientes mayor o igual a 10
- Técnica empleada
- Parámetros de valoración de los resultados de los estudios: sensibilidad, especificidad y utilidad diagnóstica, etc.

Los datos obtenidos los recogeremos en una tabla que refleje, cada estudio, con el número de pacientes estudiados, el tipo de estudio y los resultados de los parámetros de valoración de las herramientas diagnósticas.

3.2 Análisis de los hallazgos del estudio prospectivo observacional

Analizaremos aquellos pacientes que son remitidos al servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla durante los tres primeros meses del año 2016, y que presentan Fiebre de Origen Desconocido.

Los datos a considerar son:

- Datos de filiación del paciente (edad y sexo)
- Comorbilidades
- Tratamientos previos por la fiebre,
- Servicio que hace la petición
- Si el paciente está ingresado o viene de forma ambulatoria
- Pruebas diagnósticas que se le ha realizado previamente
- Tipo de Exploración Molecular realizado y su resultado
- Pruebas que se realizan posteriormente
- Si se llega a un diagnóstico definitivo
- Valorar la respuesta al tratamiento y la evolución.

4. Resultados:

4.1 Revisión bibliográfica

4.1.1 Búsqueda bibliográfica

4.1.1.1 Artículos identificados de FOD y medicina nuclear:

Según los siguientes criterios de búsqueda indicados en el apartado de metodología, el número de artículos encontrados han sido:

- “Fever of Unknown Origin”, con acotación temporal desde 1990 hasta el 2016 se han obtenido 4542 resultados.
- “Fever of Unknown Origin” AND “Diagnosis” el número de resultados obtenidos es 3737.
- “Fever of Unknown Origin” AND “Radioisotopes” con acotación temporal desde 1990 se han obtenido 95 resultados.
- “Fever of Unknown Origin” AND “67 Ga” los resultados obtenidos son 44
- “Fever of Unknown Origin” AND “FDG” 214 resultados.

4.1.1.2 Artículos identificados de FOD y TC:

- “Fever of Unknown Origin” AND “CT” se han obtenido 242 resultados y si se excluyen los correspondientes al PET/TAC añadiendo NOT “PET” se obtienen 84 Resultados. Si se acota el resultado a los últimos 5 años se obtiene un total de 157 referencias y si se excluye el PET, aparecen 39. Y durante el año 2016 hay publicados tres artículos: un caso de un estudiante con enfermedad de Pott,⁶⁴ un pediátrico con infección por Bartonella⁶⁵ y un artículo sobre el diagnóstico de sarcoidosis mediante el Citrato de Galio en una paciente con aumento de glúteos con silicona, en la que el resultado del TC era equívoco.⁶⁶

4.1.1.3 Artículos identificados de FOD y Resonancia Magnética:

- ““Fever of Unknown Origin” AND MRI en los últimos 10 años obtiene 106 resultados, acotado a los últimos 5 años 55 resultados. En los últimos años se han publicado 55, excluyendo los que incluyen PET, 42. En el año 2016 se ha publicado un artículo, que habla de la aplicación de la RMN en pacientes pediátricos no oncológicos.⁶⁷

4.1.2 Valoración de las publicaciones más relevantes:

4.1.2.1 Resultados de los estudios de la revisión bibliográfica de artículos que comparan técnicas de medicina nuclear en la FOD.

En el anexo presento unas tablas resumen de los datos de eficiencia diagnóstica de los artículos más relevantes(AnexoI:[Tabla 1A](#) y AnexoII: [Tabla 2A](#)).

A continuación, aparece una recopilación de los estudios que valoran la utilidad de las técnicas de Medicina Nuclear, con una población a estudio mayor o igual a 10 y que muestran una valoración de la eficacia diagnóstica de técnicas:

- Seshadri et al ⁶⁸ realizaron un estudio prospectivo para comparar la eficacia del PET-FDG con la de la Gammagrafía de leucocitos marcados con ¹¹¹In-Oxina en pacientes con Fiebre de Origen Desconocido. Estudiaron a 23 pacientes consecutivos a los que se les realizó un PET-FDG y una Gammagrafía con Leucocitos marcados con ¹¹¹In-Oxina. El diagnóstico final fue obtenido por confirmación por anatomía patológica, microbiología y seguimiento clínico y por imagen. En 3 de los pacientes estudiados aparecía una imagen anormal en la gammagrafía (13%) y en 14 (61%) de los PET, lo que sugiere una mayor sensibilidad del PET. Todos los positivos en la gammagrafía también lo fueron en el PET y fueron confirmados como infección. Los otros positivos en el PET fueron confirmados como 5 infecciones, 3 vasculitis, 1 cáncer y 2 casos de patología inflamatoria no infecciosa. De los 13 pacientes que tuvieron una imagen normal en el PET, 10 tuvieron una recuperación espontánea durante el periodo de seguimiento, uno presentó una enfermedad de Still, uno Polimialgia Reumática y otro, encefalomielitis miálgica. Los resultados de las pruebas fueron una sensibilidad general del PET de 86% y del 20% de la gammagrafía. Especificidades del 78% para el PET y del 100% para la gammagrafía. Valor Predictivo Positivo de 86% para el PET y del 100% para la Gammagrafía y Valores predictivos Negativos del 78% y del 40% respectivamente.
- Kjaer et al ⁶⁹ realizaron un estudio prospectivo para establecer la utilidad del PET/FDG en comparación con la Gammagrafía de leucocitos marcados con In¹¹¹ en la FOD. El número de pacientes estudiados fueron 19 y los resultados fueron evaluados por diferentes especialistas que no conocían el resultado dado por otros. Los valores diagnósticos de ambas pruebas fueron evaluados respecto a la identificación de causas infecciosas, inflamatorias o Malignas. La sensibilidad de gammagrafía y del PET fueron del 71% y 50% respectivamente. La especificidad de la gammagrafía fue del 92%, mientras que la del PET fue del 46%. Los valores predictivo positivo y negativo de la gammagrafía fueron ambos del 85%. Por su otro lado, el valor predictivo positivo del PET fue del 30% y el Valor predictivo negativo del 67%.
- Blockmans et al ⁷⁰ hicieron un estudio prospectivo de 58 casos consecutivos de FOD, para comparar la contribución diagnóstica del PET frente a la Gammagrafía con Ga⁶⁷. De los 58 casos se estableció el diagnóstico en 38 pacientes. 46 escáneres (79%) eran anormales; de esos 24(41% del total de escáneres) fueron útiles en el diagnóstico. En un subgrupo de 40 pacientes se realizaron PET y Gammagrafía con Ga⁶⁷. Los escáneres fueron normales en el 23% de galios y 33% de PET. De utilidad diagnóstica el 35% de Galios y el 25% de PET. Todos los focos de captación anormal que existían en la gammagrafía también aparecían en el PET. Sus conclusiones fueron que el FDG-PET tiene valor como técnica de evaluación de FOD de segunda línea y que ésta técnica tiene resultados más precoces.

- Meller et al ⁷¹, realizaron un estudio prospectivo para comparar el papel del FDG-PET con la gammagrafía con Galio tanto en imagen planar como SPECT en la FOD. El número de pacientes estudiados fueron 20 a los que se les realizó un PET. De esos 20 a 18 también se les hizo un SPECT y un rastreo corporal con citrato de GA⁶⁷. Los resultados fueron evaluados por especialistas ciegos al resultado de las otras pruebas. 8 pacientes presentaban infección (45%), 5 procesos autoinmunes (25%), 2 neoplasias (10%), 3 presentaban otras entidades y en 2 no se encontró la causa de la fiebre. Los resultados globales del PET fueron sensibilidad 84%, especificidad 86%, Valor predictivo positivo 92% y valor predictivo negativo 75%. En los 18 pacientes que fueron estudiados con ambas técnicas los resultados del PET fueron: sensibilidad 81, especificidad 86% valor predictivo positivo 90% y valor predictivo negativo 75%. Por otro lado, los resultados del citrato de Galio fueron: sensibilidad 67%, especificidad 78%, valor predictivo positivo 75% y valor predictivo negativo 70%. Concluyeron que en el contexto de FOD, la tomografía por emisión de positrones es superior al SPECT con citrato de Galio.
- Kubota et al ⁷² realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico para evaluar el valor clínico del 18F-FDG PET en la Fiebre de origen desconocido en 81 pacientes. Clasificaron los resultados en cuatro grandes grupos diagnósticos: patología tumoral(TUM), infección(INF), Artritis/vasculitis/autoinmunes-colagenosis(AUT), y otras/desconocido(OTH). Los resultados obtenidos fueron: Sensibilidad 100%(TUM), 89%(INF) 65%(AUT) 0%(OTH). Especificidad: 100%(TUM), 0%(INF), 50%(AUT), 84% (OTH). Utilidad Diagnóstica: 100% (TUM), 83% (INF), 63%(AUT) 80%(OTH).
- Bleeker-Rovers et al ⁵ buscaban validar el uso del PET-FDG dentro de un protocolo para diagnosticar pacientes con FOD. Diseñaron un estudio prospectivo multicéntrico con 70 pacientes que presentaban fiebre de origen desconocido. Se les hizo un PET-FDG que fue interpretado por dos especialistas diferentes. Se comparó el diagnóstico clínico final con los resultados del PET.

Según sus resultados, el 33% de los PET fueron de utilidad clínica. Por grupos de pacientes fue más útil en aquellos que presentaban fiebre continua y no fue útil en los pacientes que tenían una VSR y Proteína C reactiva normales.

- Buysschaert et al ⁷³ realizaron un estudio prospectivo de 110 pacientes con Fiebre de Origen desconocido clásica, de los cuales se les realizó un 18F-FDG/PET a 74 pacientes. El 72% tenían un resultado anormal (53 pacientes). De los cuales el 36% fueron clasificados como útiles para el diagnóstico (26% del total) y el 65% no contribuyeron al diagnóstico. Se llegó al diagnóstico en 31 de los 53 pacientes con FDG-PET anormal y en 8 de los pacientes con FDG-PET normal. De los 39 pacientes con diagnóstico definitivo el FDG-PET obtuvo 19 verdaderos positivos (49%) y 12 falsos positivos (30%) y 8 falsos negativos (20%).
- Bleeker-Rovers et al ⁷⁴ realizaron un estudio prospectivo con pacientes que presentaban Fiebre de Origen desconocido o sospecha de infección o inflamación local. De estos pacientes, 35 presentaban FOD. Se obtuvo un

diagnóstico definitivo en 19 de ellos (54%). Del número total de exploraciones realizadas, el 37% contribuyeron al diagnóstico. El valor predictivo positivo fue 87% y el valor predictivo negativo 95%.

- Lorenzen et al ⁷⁵ realizaron un estudio retrospectivo sobre la utilización del 18F-FDG PET en 16 pacientes con FOD, en los que no se había llegado al diagnóstico con las técnicas convencionales. En 12 pacientes se encontró acumulación de FDG anormales y en 11 de ellos se alcanzó el diagnóstico (69%). El PET fue negativo en cuatro pacientes (25%), dos de los cuales presentaban fiebre reumática, mientras que no se encontró la causa de la fiebre de los otros dos pacientes. De estos resultados se interpretó como una sensibilidad alta del PET/FDG en la detección corporal total de focos con alteración morfológica evidenciable. También un alto valor predictivo negativo (100%) pues ninguno de los pacientes con PET negativo presentó una causa de origen de la fiebre con correspondencia morfológica. Por tanto, llegaron a la conclusión de que el PET corporal es una buena herramienta diagnóstica en pacientes con FOD que no han llegado al diagnóstico con otras técnicas convencionales.
- Knockaert et al ⁷⁶, realizaron un estudio retrospectivo, con 145 casos de FOD entre los años 1980-1989. Se comprobó en cuántos casos había sido de utilidad diagnóstica la gammagrafía con Galio ⁶⁷. De los 145 casos, se llegó a un diagnóstico definitivo en 99(68%). 82 gammagrafías fueron anormales (57%) y sólo 42 (29%) fueron considerados de utilidad diagnóstica. En la misma población 15 ecografías (6%) y 32 TC (14%) fueron útiles en el diagnóstico. La conclusión a la que llegaron fue que el Galio había sido útil en el 29% de los casos sobre una población en la que sólo se pudo llegar al diagnóstico del 68%. Por eso sugerían la utilidad del uso de la Gammagrafía con Ga⁶⁷, de segunda línea en el diagnóstico de FOD, en oposición a una técnica como último recurso.
- Al-Suqri et al ⁶³, realizaron un estudio retrospectivo en un hospital terciario para evaluar si la Gammagrafía con Citrato de Galio ⁶⁷, sigue siendo útil en el diagnóstico, especialmente en aquellos países o servicios en los que no está disponible el PET/TAC. En el estudio revisaron la historia de un total de 74 pacientes derivados a su servicio. De los cuales 22 presentaban FOD. Para la evaluación de éstos últimos, obtuvieron 12 pruebas anormales que resultaron ser verdaderos positivos. De las 10 pruebas negativas, 7 fueron verdaderos negativos y 3 fueron falsos negativos. De estos datos obtuvieron una valoración de la Gammagrafía con Citrato de Galio⁶⁷ para el diagnóstico en FOD de: sensibilidad 80%. Especificidad 100%, Eficacia diagnóstica 80%, y valores predictivos positivo y negativo de 100% y 70% respectivamente. Por tanto, concluyeron que la Gammagrafía con Citrato de Galio⁶⁷ sigue siendo una herramienta de utilidad en la FOD, especialmente en aquellos casos en los que el PET/TAC no se encuentra disponible.
- Habib et al ⁷⁷ realizaron un estudio retrospectivo de los pacientes a los que se les había realizado una gammagrafía para diagnosticar FOD, durante los años 1995-2002. Dividieron los resultados en dos grupos. El primero fue el de los pacientes con galio negativo y el segundo, los que tenían galio positivo. De estos últimos,

los dividieron en 2, aquellos que contribuyeron al diagnóstico y los que no. Según sus resultados el citrato de Galio⁶⁷ contribuyó al diagnóstico en un 21% de los pacientes.

4.1.2.2 Estudios PET/TAC en la Fiebre de Origen Desconocido

Los siguientes estudios encontrados presentan datos de valoración de los resultados del ¹⁸F-FDG PET/TAC en el diagnóstico de la Fiebre de Origen Desconocido.

- Keidar Z et al ⁷⁸ realizaron un estudio prospectivo con 48 casos consecutivos de FOD. Se les realizó un ¹⁸F-FDG PET/TAC para encontrar la etiología. El diagnóstico final fue alcanzado mediante anatomía patológica, microbiología y seguimiento clínico y de imagen. Los resultados obtenidos con el ¹⁸F-FDG PET/TAC fueron: de los 48 casos, 27 presentaron focos con aumento de captación. De estos 27, se encontró la causa en el 87%, correspondiéndose a 9 casos de infección, 10 casos de procesos inflamatorios y 3 de patología tumoral. El resultado de este estudio fue una sensibilidad del 100%, especificidad 81%, VPP 81%, VPN 100% y eficacia 90%.
- Crouzet J et al ⁷⁹, realizaron un estudio de cohortes retrospectivo de 2 años con un total de 79 pacientes con FOD a los que se les practicó ¹⁸F-FDG PET/TAC. 61 casos obtuvieron un diagnóstico, de los cuales 45 fueron determinados gracias al resultado del PET/TAC (73,8% de los pacientes que obtuvieron diagnóstico. La sensibilidad y especificidad fueron 98% y 87% respectivamente. En este estudio buscaban posibles predictores que indicaran una indicación temprana de ¹⁸F-FDG PET/TAC. Según este estudio son la presencia de adenopatías, anemia e incremento de PCR.
- Sheng et al ⁸⁰ realizaron un estudio retrospectivo de 48 pacientes con FOD a los que se les había realizado un PET/TAC y se comparó el resultado con el diagnóstico establecido con los procedimientos que se realizaron posteriormente. 37 de los 48 pacientes obtuvieron un diagnóstico definitivo (75%). 15 presentaban un proceso infeccioso, 12 se correspondían con patología tumoral y 9 presentaron enfermedad inflamatoria no infecciosa. 32 de los resultados anormales del PET/TAC se correspondía con el diagnóstico obtenido posteriormente (verdaderos positivos), 8 fueron falsos positivos y 4 pacientes se correspondieron con falsos negativos. Los resultados de la prueba en este estudio fueron sensibilidad del 89%, especificidad del 33%, valor predictivo positivo del 80% y valor predictivo negativo del 50%. Llegaron a la conclusión de que el PET/TAC es una herramienta útil para el diagnóstico etiológico de la fiebre de origen desconocido como segunda línea de investigación, especialmente cuando las pruebas de imagen estructural convencionales sean normales o no puedan distinguir lesiones malignas de benignas.
- Ferda et al ⁸¹ realizaron un estudio retrospectivo para evaluar el papel del ¹⁸F-FDG PET/TAC en el diagnóstico de pacientes con Fiebre de origen desconocido y comparar los resultados con las investigaciones posteriores. La población a estudio fueron 48 pacientes con FOD a los que se les realizó un PET/TAC. En 44

de los casos se encontró la etiología correspondiéndose con 18 casos de infección, 9 casos de enfermedad inflamatoria autoinmune, 4 casos de enfermedades granulomatosas no infecciosas, 8 casos tumorales y 5 casos debidos a desordenes inmunitarios. La interpretación del PET/TAC resultó ser correcta en 46 de los 48 casos. La sensibilidad obtenida fue 97% la especificidad 75%.

- Becerra Nakayo et al⁸² realizaron un estudio retrospectivo con 20 pacientes para evaluar la efectividad de la PET/TAC en el proceso del FOD, a su vez propusieron y algoritmo diagnóstico y analizaron la repercusión económica que se obtendría si se incluyera el PET/TAC en los primeros escalones diagnósticos de la FOD. Sus resultados de valoración del PET/TAC fueron Sensibilidad del 78%, especificidad del 78% y valores predictivos positivo y negativo del 92% y del 62% respectivamente. Según estos autores si se hubiera empleado el PET/TAC de forma precoz durante el proceso diagnóstico y asumiendo la misma efectividad, se hubieran ahorrado 5471€ por paciente.

4.1.2.3 Artículos que proponen un protocolo en el que están incluidas las técnicas de Imagen Molecular.

Como ya se ha explicado en la introducción no existe ninguna guía de manejo clínico de la FOD basada en la evidencia científica, ni tampoco algoritmos diagnósticos que clarifiquen la indicación de una u otra técnica diagnóstica. En la revisión bibliográfica que se ha realizado, se han revisado aquellos artículos que proponen un protocolo de manejo del paciente con FOD.

Todos los autores insisten en la importancia de hacer una buena anamnesis y una buena exploración física como pilar fundamental para dirigir el diagnóstico. En primer lugar, se propone una serie de pruebas no específicas dirigidas para encontrar pistas diagnósticas que sirvan de guía para solicitar prueba dirigida posterior^{5,46,83,84}. No existe un consenso sobre cuáles son las pruebas diagnósticas a realizar de segunda o tercera línea.

Muy recientemente, Cunha et al⁴⁶ han propuesto el uso de técnicas de imagen dirigidas por pistas diagnósticas, entre las cuales se encuentran las Técnicas de Imagen Molecular. Para cada una de las 4 grandes categorías etiológicas de Fiebre De Origen Desconocido, le corresponden unas técnicas concretas. Según estos autores, si hay sospecha de infección oculta se puede realizar la Gammagrafía con Ga⁶⁷ o leucocitos marcados con Indio¹¹¹. En el caso de sospechar Endocarditis, Fiebre Q o infección vascular focal o de injerto se debe utilizar el PET/TAC. En el caso de sospecha de Neoplasia se pueden solicitar un PET/TAC o una gammagrafía con galio o indio.

Finalmente, si se sospecha una etiología de las clasificadas como miscelánea, también tiene cabida la Gammagrafía con Galio⁶⁷ o leucocitos marcados con In¹¹¹ en el caso de ser un cuadro compatible con enfermedad inflamatoria intestinal y si se sospecha afectación ósea o fibrosis periaórtica se recomienda el PET/TAC.

FUO Infectious Disease Tests	FUO Neoplastic Disease Tests	FUO Rheumatic/Inflammatory Tests	Miscellaneous Other Tests
<p>Radiologic tests (if suspected by history, physical examination, or nonspecific tests)</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTE If blood cultures positive for endocarditis pathogen • TEE If PVE, atrial myoma, or CNE marantic endocarditis suspected • CT/MRI abdomen/pelvis† If intra-abdominal/pelvic infection suspected • Gallium/indium scan If occult infection suspected • Panorex film of jaws If apical root abscess suspected • PET-CT scan If Q fever endocarditis, infected graft/ focal vascular infection suspected <p>Other tests (if suspected by history, physical examination, or nonspecific tests)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CT/MRI abdomen/pelvis If intra-abdominal/ pelvic neoplasm suspected • Gallium/indium scan If neoplasm suspected • PET-CT scan If occult neoplasm suspected 	<ul style="list-style-type: none"> • CT/MRI abdomen If hepatomegaly/ splenomegaly or retroperitoneal adenopathy suspected 	<ul style="list-style-type: none"> • Abdominal CT scan If regional enteritis (Crohn's disease) suspected • Gallium/indium scan If regional enteritis (Crohn's disease) suspected • Chest CT (pulmonary embolus protocol) If pulmonary emboli suspected • CT-PET scan If Erdheim-Chester disease suspected (bone involvement, periaortic fibrosis or "coated aorta")
<p>Imagen 7: modificada de Cunha et al⁴⁶ con su propuesta de indicación de las diferentes pruebas de imagen según la sospecha diagnóstica obtenida por la anamnesis, la exploración y las pruebas de laboratorio inespecíficas.</p>			

4.2 Resultados del estudio prospectivo observacional

4.2.1 Casuística del Servicio de Medicina Nuclear del HUMV:

Durante los meses de Enero a Marzo de 2016 se han enviado para estudio un total de 1871 al Servicio de Medicina Nuclear Del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. De todos ellos, 21 fueron remitidos por presentar FOD, lo que en porcentaje es un 1,12% del total de pacientes. De los 21 pacientes remitidos por FOD, 13 fueron explorados con Gammagrafía con Galio⁶⁷ y 8 con PET/TAC con 18F-FDG. Además se reexploró con PET/TAC a 4 de los pacientes evaluados inicialmente con Galio⁶⁷. Por lo que realizaron 12 PET/TAC con 18FDG para el estudio de FOD. La edad media de los pacientes remitidos fue 71,7 años, y la distribución por sexos fue 5 mujeres y 14 hombres siendo un 26,31% de mujeres y un 73,69% de hombres.

En el periodo de estudio se han realizado 77 gammagrafías con citrato de Ga⁶⁷, de las cuales 13 fueron para el diagnóstico de FOD, lo que supone una actividad asistencial 16,9% de esta exploración. Por otro lado, se han realizado 663 exploraciones PET/TAC con 18F-FDG, de las cuales 12 fueron para diagnóstico de FOD. Esto es un 1,80% de la actividad asistencial del PET.

Actividad Asistencial Generada por la FOD en el Servicio de Medicina Nuclear del HUMV							
Meses	Pacientes	Total Ga ⁶⁷	Total PET/TAC-FDG	Ga ⁶⁷ FUD	PET/TAC-FDG FUD	% FUD PET	% FUD Ga ⁶⁷
Enero	593	30	204	5	4	1.96%	16.67%
Febrero	629	20	244	5	3	1.23%	25%
Marzo	649	27	215	3	5	1.86%	11.12%
Total	1871	77	663	13	12*	1.65%	16.88%
Porcentaje de carga asistencial de FOD						1.37%	
Tabla2: resultados del estudio de casuística del Servicio de Medicina Nuclear del HUMV: *cuatro de los pacientes a los que se les Realizó un PET, se les había hecho un Galio ⁶⁷							

Para analizar el rendimiento diagnóstico de estas exploraciones en el estudio se han excluido de la casuística a dos pacientes, a los que no se les pudo realizar un seguimiento posterior, uno había sido explorado mediante Galio⁶⁷ y otro mediante PET/TAC. Por lo tanto, en nuestro estudio prospectivo observacional se incluyen 19 pacientes, 12 explorados con citrato de Galio⁶⁷, 4 de ellos reevaluados con PET/TAC y 7 evaluados solo con ¹⁸F-FDG PET/TAC, lo que hace un total de 11 exploraciones con ¹⁸F-FDG PET/TAC.

4.2.2 Resultados de las exploraciones gammagráficas con citrato de Galio⁶⁷

De los 12 Citratos de Galio⁶⁷ ([Tabla 3A](#) en el Anexo III), 7 exploraciones mostraron imágenes de captación patológica, y las 5 otras no. De las 7 exploraciones patológicas, en 6 se confirmó la existencia de infección y en 1 el diagnóstico final fue de un tumor hepático([AnexoV: Caso1](#)). De las 5 pruebas sin captación patológica, 3 fueron verdaderos negativos, resolviéndose el cuadro de fiebre de modo espontáneo, 1 caso fue diagnosticado como tiroiditis tras realizarse un PET/TAC y el otro tiene que considerarse como falso negativo, puesto que el paciente falleció por sepsis. Este último estaba recibiendo tratamiento de hierro intravenoso y tratamiento antibiótico, procedimientos que interfieren con la captación del Citrato de Galio⁶⁷. A uno de los pacientes con gammagrafía con citrato de Galio⁶⁷ positiva con diagnóstico de mediastinitis, se le hizo un PET/TAC con ¹⁸F-FDG para poder obtener una localización anatómica más precisa del foco de captación.([AnexoVII: Caso2](#))

Según estos resultados, la Gammagrafía con Citrato de Galio⁶⁷, presenta una sensibilidad del 78%. La especificidad es del 100% y los valores predictivos positivo y negativo son 100% y 60% respectivamente.

4.2.3 Resultados de las exploraciones ¹⁸F-FDG-PET/TAC

De los 11 ¹⁸F-FDG PET/TAC realizados, 6 tuvieron un resultado patológico y 5 presentaron pruebas normales([Tabla 4A](#) en el Anexo IV). De los 6 positivos, 4 presentaron procesos infecciosos, 1 tiroiditis (Anexo IX:[Caso3](#)) y el otro 1 un proceso inflamatorio vascular(Anexo XI:[Caso4](#)). Una de las 4 infecciones, ya había sido diagnosticada mediante Gammagrafía con Galio⁶⁷, solicitándose la exploración con ¹⁸F-FDG PET/TAC para localización anatómica del foco porque el paciente portaba una

prótesis de Bentall. (Anexo VII: [Caso2](#)). Dentro de los 5 resultados negativos, 4 fueron verdaderos negativos y otro, al que previamente se le había realizado una exploración con Galio⁶⁷, que también había sido negativa, falleció por sepsis.

Según estos resultados, el ¹⁸F-FDG-PET/TAC, presentó una sensibilidad del 86%, especificidad del 100%, y los valores predictivo positivo y negativo, fueron 100% y 80% respectivamente.

Eficacia Diagnóstica de la Gammagrafía con Ga⁶⁷ y del ¹⁸F-FDG PET/TAC en la evaluación de la FOD					
Técnica	Total de Pacientes	Verdaderos Positivos	Falsos Positivos	Verdaderos Negativos	Falsos Negativos
Ga⁶⁷	12	7	0	3	2
¹⁸F-FDG PET/TAC	11*	6	0	4	1

Tabla 3: Datos de eficacia diagnóstica obtenidos durante el estudio
 *4 pacientes se les había explorado previamente con Citrato de Galio⁶⁷
 En la tabla se han excluido los dos pacientes a los que no se les pudo hacer seguimiento.

4.2.4 Resultado de las exploraciones Galio⁶⁷ y PET/TAC en pacientes estudiados con ambas técnicas.

Dentro de nuestra casuística de estudio, a 4 de los 19 pacientes, se les realizó una doble evaluación, con Galio⁶⁷ y ¹⁸F-FDG PET/TAC. En 1 de estos cuatro, la gammagrafía con Galio⁶⁷ había identificado una infección en el mediastino, pero se requería una información de localización anatómica más precisa, dado que el paciente portaba una prótesis de Bentall (Anexo VII: [Caso2](#)). Esto motivó que fuera reevaluado con ¹⁸F-FDG PET/TAC para obtener esa información anatómica. Los otros 3 pacientes tenían exploraciones con Galio⁶⁷ negativas, en dos de estos tres el ¹⁸F-FDG PET/TAC tampoco mostró captaciones patológicas (1 Verdadero Negativo y 1 Falso Negativo). El PET/TAC permitió diagnosticar una tiroiditis no detectada en la Gammagrafía con Galio⁶⁷ (Anexo IX [Caso3](#)).

Comparación de la Eficacia Diagnóstica del ¹⁸F-FDG PET/TAC y de la Gammagrafía con Galio⁶⁷						
		¹⁸F-FDG PET/TAC				
		VP	FP	VN	FN	Total Galio
Galio⁶⁷	VP	1 ^Δ				1
	FP					
	VN			1		1
	FN	1 ^φ			1 [†]	2
Total PET		2		1	1	4

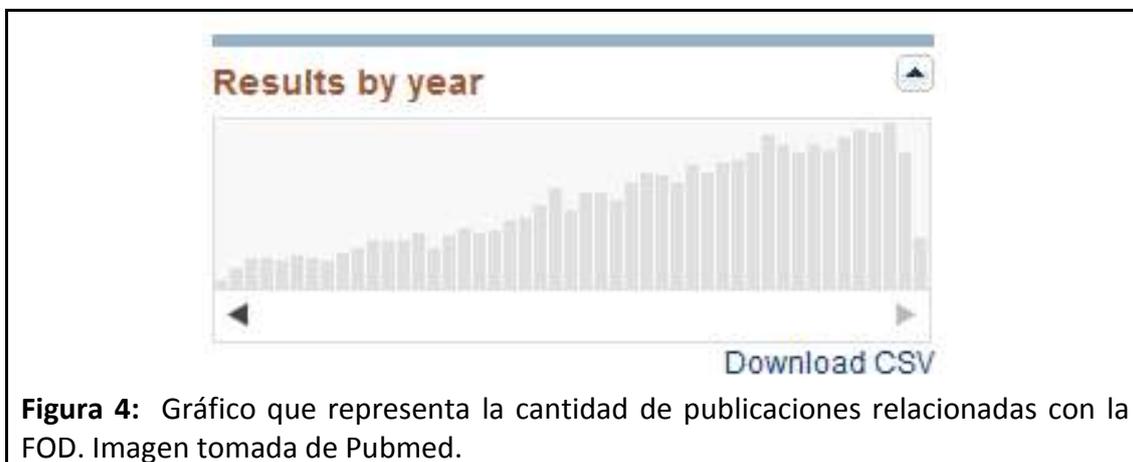
Tabla 4: Comparación de la eficacia diagnóstica en aquellos pacientes a los que se les realizó un ¹⁸F-FDG y una Gammagrafía con Galio⁶⁷.
 Δ Ambas técnicas dan imagen patológica y es necesario el PET por su mayor detalle anatómico.
 φ Paciente que presentó un cuadro de tiroiditis, y no fue detectado por el Galio⁶⁷
 † Paciente pluripatológico en tratamiento con antibióticos

5. Discusión:

En primer lugar, voy a analizar y discutir los resultados obtenidos en mi búsqueda bibliográfica, para evaluar la relevancia actual de la FOD, de la Medicina Nuclear y de sus radiotrazadores, así como otras técnicas de imagen.

A pesar de los avances tecnológicos en los procedimientos diagnósticos y a la pericia de los médicos, la Fiebre de Origen Desconocido continúa siendo una entidad clínica relevante. Si bien, es cierto que este desarrollo ha permitido aumentar el número de pacientes que llegan a tener un diagnóstico, una buena anamnesis y una buena exploración siguen siendo la base para dirigir el diagnóstico diferencial. Mediante una historia clínica detallada, se pueden encontrar pistas que sirven para dirigir las pruebas diagnósticas sucesivas.⁴⁶

Si se analiza el número de publicaciones sobre el tema, desde 1990 se han obtenido un total de 4542 publicaciones y hay una tendencia en aumento de la cantidad de publicaciones anuales (Figura 4), lo que nos puede indicar que, actualmente es una entidad que tiene interés en el ámbito de la investigación. Por otro lado, datos aportados por el Ministerio de Sanidad y Consumo no incluyen a la FOD dentro de los registros de GRD, con una incidencia inferior al 1%. Posiblemente, el interés de la entidad no se encuentra en su incidencia, que es baja, sino en la dificultad que puede llegar a plantear el proceso diagnóstico. En concordancia con este aspecto, se encuentra el número de resultados obtenidos en nuestra búsqueda bibliográfica sobre el diagnóstico de la FOD, que han sido 3737 artículos publicados desde 1990.



Dentro de la evidencia científica actual, el interés que presentan las técnicas diagnósticas y principales radiotrazadores que utilizamos en Medicina Nuclear, ha seguido un curso variable. El citrato de Galio⁶⁷ ha sido y es un radiotrazador utilizado en Medicina Nuclear, que tuvo su punto álgido de interés investigador a finales de los años ochenta. Desde entonces la tendencia a publicar estudios con este radiotrazador ha ido disminuyendo hasta alcanzar un mínimo de 2 publicaciones durante el año 2014, para ir aumentando el número de publicaciones en los dos últimos años. Coincidiendo con el

descenso de publicaciones del Citrato de Galio⁶⁷, la FDG ha registrado una tendencia al alza. Tal es así, que durante los primeros cinco meses del año 2016 se han publicado un total de 3482 artículos.

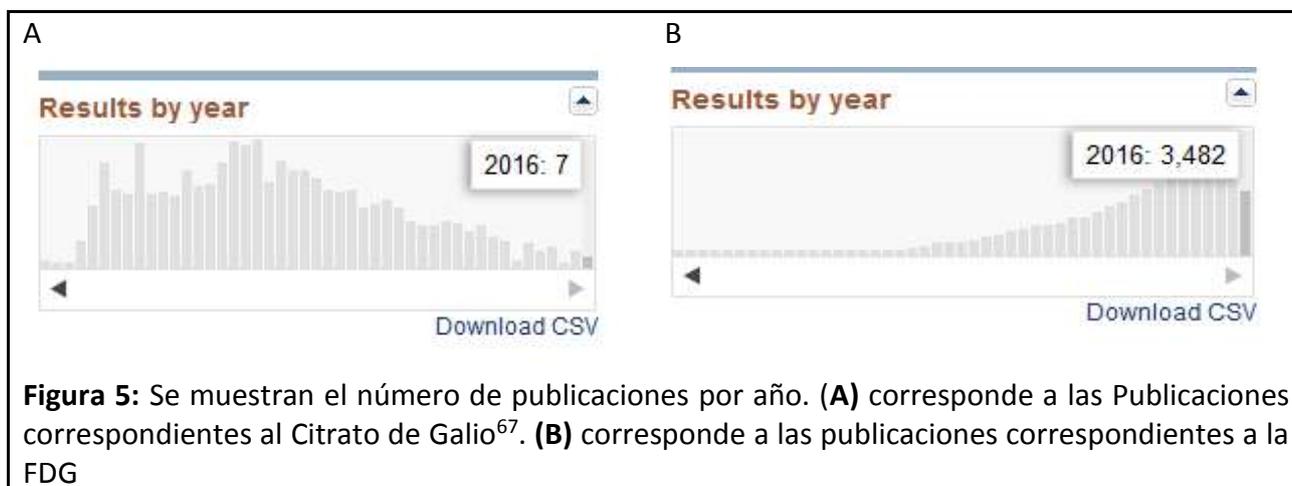


Figura 5: Se muestran el número de publicaciones por año. **(A)** corresponde a las Publicaciones correspondientes al Citrato de Galio⁶⁷. **(B)** corresponde a las publicaciones correspondientes a la FDG

En relación a los artículos que versan sobre las Técnicas de Imagen en el Diagnóstico de la Fiebre de Origen Desconocido, he encontrado que, dentro de las técnicas de imagen molecular, los artículos relacionados con la revisión del tema, mantienen una constante desde los años 80, prueba del interés mantenido en el tema, apreciándose además un incremento en el número de publicaciones que evalúan la utilidad de las técnicas emergentes como el PET y el PET/TAC, de un modo similar a como sucede en el resto de los campos de aplicación de estas técnicas. Esto apoya el interés que tiene el trabajo que estamos realizando, que va en la línea de evaluar la aportación de la PET/TAC, como ya he dicho, tras demostrar su valor en la oncología y dado que al haber aumentado su disponibilidad, puede ser utilizada en otras patologías, siempre y cuando, demuestre una eficacia superior a las técnicas existentes o se demuestre un campo en el que sea especialmente útil. En este sentido, una revisión de la base de datos del clinical trials revela un registro en los últimos años de tres estudios que han abordado la evaluación de la imagen morfofuncional en el campo de la FOD. Actualmente 2 se encuentran en fase de reclutamiento de pacientes y el otro, un estudio multicéntrico francés, tiene sus resultados pendientes de publicación.

Si analizamos las publicaciones por radiotrazadores, aparecen 44 artículos que relacionan el estudio de la FOD con el Citrato de Galio⁶⁷ y 214 artículos del ¹⁸F-FDG-PET/CT, 172 de ellos publicados en los últimos 10 años. Al analizar los resultados obtenidos que relacionan la FOD con las técnicas de imagen morfológica, encontramos 84 publicaciones que versan sobre la utilidad del TC y 88 sobre la Resonancia Nuclear Magnética. Estos datos simplemente reflejan el interés que se tiene en contrastar la utilidad de las técnicas morfofuncionales, para validar nuevas aplicaciones teniendo como base el éxito que ya han demostrado en el campo de la oncología.

Aunque se constatan estudios esporádicos dedicados a la evaluación de nuevos Radiotrazadores, especialmente en los años 90 y principios del siglo XXI, hoy en día es la investigación sobre los radiotrazadores clásicos los que ocupan la mayor parte de los trabajos publicados. No obstante, hay algún estudio reciente ⁸⁵ sobre la utilización de

Galio⁶⁸ como radiotrazador PET en inflamación. Por este motivo en el presente estudio se han analizado los radiotrazadores clásicos principalmente. El hecho de que no exista un interés marcado por desarrollar y validar nuevos radiotrazadores en la actualidad, viene dado, tanto por el hecho de que en el actual contexto socioeconómico es preferible encontrar nuevas aplicaciones a la tecnología y medios existentes, como por la circunstancia de que los ya existentes son capaces de cumplir sus objetivos, siendo únicamente necesario mejorar aspectos diagnósticos puntuales.⁸⁶

A continuación, paso a valorar y discutir los resultados de la búsqueda bibliográfica realizada específicamente sobre el rendimiento diagnóstico de las Técnicas de Medicina Nuclear en la FOD. Las principales dificultades que nos encontramos, al intentar analizar el rendimiento de estas técnicas, son que por la naturaleza de la patología, muchos de los pacientes presentan cuadros autolimitados y que no siempre se consigue un diagnóstico definitivo. Tampoco existe una uniformidad en los criterios de valoración aplicados en los estudios y los resultados de los estudios se presentan mediante parámetros variados que pueden ser: la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, o incluso la aportación diagnóstica, considerándose para ello principalmente, la aportación que tienen los hallazgos de las técnicas, pero obviándose en algunos estudios, el hecho de que, la exclusión de patologías por parte ellas, también puede ser contributivo al diagnóstico de los pacientes. Esta dificultad queda recogida en las guías NICE publicadas recientemente por el Servicio de Salud Escocés.⁸⁷

Respecto a la gammagrafía con citrato de Galio⁶⁷, que es la técnica que tradicionalmente se ha empleado para el diagnóstico de la FOD, los datos obtenidos muestran una gran variabilidad. Las cifras de utilidad diagnóstica pueden oscilar entre el 20-80%.^{63,70,71,76,77} Así en el estudio de Habib et al ⁷⁷ obtienen una utilidad diagnóstica del Ga⁶⁷ del 20%. Se trata de un estudio retrospectivo sobre 102 pacientes evaluados desde 1995 hasta 2002. En la metodología de este estudio, no se habla sobre si la técnica empleada fue la imagen planar o el SPECT, debiendo considerarse que, esta técnica no era de uso rutinario hasta bien entrados los noventa en la mayoría de los servicios de Medicina Nuclear y desconocemos a qué pacientes se les pudo hacer estas exploraciones. Tampoco declaran la dosis de trazador administrada y además muchos de los pacientes estudiados estaban bajo régimen de antibioterapia empírica. Circunstancias todas ellas, que pueden explicar el escaso rendimiento de la técnica. En este sentido, se puede argüir que los resultados obtenidos en el trabajo de Habib et al ⁷⁷, podrían ser similares a los ya publicados por, Knockaert et al ⁷⁶, que aportan una utilidad diagnóstica del 29%. Se trata de un estudio retrospectivo, que estudia 145 casos de la década de los 80 con una tecnología menos desarrollada que la existente actualmente y basándose solo en imágenes planares obtenidas con una dosis de 2mCi de Galio⁶⁷, inferior a la que se utiliza actualmente y con menor capacidad diagnóstica.²⁰ En este estudio se llega al diagnóstico definitivo tan sólo en el 68% de los casos, teniendo el Galio⁶⁷ sólo una utilidad en el 43% de los casos. Más recientemente, un estudio publicado en 2015 por Al-Suqri et al⁶³ llevado a cabo en el Royal Hospital de Muscat, un hospital terciario. Evalúa la utilidad de la Gammagrafía con Citrato de Galio⁶⁷ en la FOD, en un estudio realizado a 22 pacientes, que habían sido derivados a su servicio por FOD durante, los años 2007-2011. En estas exploraciones se utiliza una dosis de radiotrazador de 5mCi, acorde a las indicaciones actuales ²⁰ se obtienen imágenes, precoces en los casos de especial urgencia a las 24 horas y a las 48, realizando rastreo completo, imágenes focales y SPECT. Con esta

metodología de exploración se alcanza una utilidad diagnóstica del 80%. Este dato es muy superior al obtenido en los dos estudios anteriores, posiblemente porque, no sólo se ha utilizado una instrumentación moderna y una metodología rigurosa, sino porque se trabaja en un centro de nivel terciario donde se presupone que los pacientes han pasado por un riguroso cribado clínico.

Esta puesta en valor de la exploración con Galio⁶⁷ es de especial relevancia en el contexto actual, que queda reflejado en el título de artículo "Gallium-⁶⁷ Scintigraphy in the Era of Positron Emission Tomography and Computered Tomography", y que puede ser a su vez, reflejo de la inquietud científica que se puede intuir del análisis detallado de la [Figura 5](#). donde se aprecia que, tras una marcada tendencia descendente en el número de artículos publicados, existe un repunte en estos tiempos sobre los radiotrazadores tradicionales, que hasta ahora han cumplido con sus objetivos diagnósticos. Así por ejemplo es llamativo que, en los cuatro primeros meses del año actual, ya se hayan publicado 7 artículos sobre el citrato de Galio⁶⁷, número que casi iguala la totalidad de publicaciones en cada uno de los años anteriores.

No se han encontrado estudios comparativos de valoración entre la Gammagrafía con Citrato de Galio⁶⁷ y el PET/TAC con ¹⁸F-FDG en la evaluación del paciente con FOD. Pero sí hay dos estudios publicados que comparan el Galio⁶⁷ con ¹⁸F-FDG-PET: Meller et al,⁷¹ estudiaron 20 pacientes con ¹⁸F-FDG-PET y 18 de ellos con ambos trazadores. La valoración de la técnica con los 20 pacientes fue (S:84%, E=86%, VPP=92%, VPN=75%). Los datos obtenidos en los 18 pacientes estudiados con la gammagrafía de Galio⁶⁷ son inferiores (S=67%, E=78%, VPP=75%, VPN=70%), quizás porque la población a estudio presentaba mayor complejidad diagnóstica, ya que, en esos mismos pacientes, los valores obtenidos con el ¹⁸F-FDG-PET son también ligeramente inferiores (S=81%, E=86%, VPP=90%, VPN=75%). Por otro lado, Blockmans et al⁷⁰ estudiaron de forma prospectiva 58 pacientes con FOD durante los años 1996-1998 con Citrato de Galio⁶⁷ y con ¹⁸F-FDG-PET. Los resultados obtenidos fueron una utilidad diagnóstica del 25% para el Galio⁶⁷ y una utilidad diagnóstica del 35% para el ¹⁸F-FDG-PET. En este estudio, todas las captaciones anormales que aparecían en la Gammagrafía, también aparecían en el ¹⁸F-FDG-PET y ambas técnicas presentaban limitaciones de detalle anatómico de imagen, si bien, la calidad de la imagen era mejor en el ¹⁸F-FDG-PET. Los autores de ambos estudios proponen la sustitución del Citrato de Galio⁶⁷ por el ¹⁸F-FDG-PET, cuando éste último esté disponible. Debemos considerar que ambos estudios no emplean equipos híbridos PET/TAC, que de hacerlo a buen seguro hubieran aportado rendimientos más elevados. La superioridad el PET/TAC sobre el PET reside en la mejor calidad de imagen y en la potencialidad de identificar captaciones fisiológicas y localizar con precisión anatómica los focos patológicos. Esto es de gran interés, ya que en la actualidad la tecnología híbrida SPECT/TAC empieza a tener una mayor disponibilidad, por lo que nos sería posible extrapolar que la mejora diagnóstica experimentada por la PET también sería esperable por la SPECT con la incorporación de la TAC. Hasta el momento no hemos encontrado estudios que hayan analizado esta circunstancia, siendo indudable el interés de los mismos.

Al indagar sobre otros radiotrazadores, se han encontrado dos artículos que comparan el ¹⁸F-FDG-PET con los leucocitos marcados con Indio¹¹¹-Oxina: Kjaer et al⁶⁹ estudiaron a 19 pacientes de forma prospectiva a los que se les hizo una gammagrafía con

Leucocitos marcados con Indio¹¹¹ y ¹⁸F-FDG-PET, presentando unos resultados el ¹⁸F-FDG-PET S:50%, E:46%, VPP: 30%, VPN:67 resultados inferiores a los obtenidos con los leucocitos marcados con Indio¹¹¹ S:71% E:92%, VPP 85%, VPN:85%. En contraposición a este estudio, ocho años después Seshadri et al ⁶⁸ tras comparar 23 pacientes con FOD, obtuvieron unos resultados de valoración del ¹⁸F-FDG-PET (S:86%, E:78%, VPP:86%, VPN:78%) muy superiores a los obtenidos con los leucocitos marcados con Indio¹¹¹ (S:20%, E:100%, VPP:100, VPN:40%). Los resultados de este estudio, pueden ser explicados debido a la mejor calidad de la imagen tomográfica del ¹⁸F-FDG-PET frente a las imágenes tomográficas obtenidas con Indio¹¹¹, que se pueden realizar, pero consumen mucho tiempo y la calidad final es pobre. No obstante, la sensibilidad tan baja del Indio¹¹¹ puede ser también explicada por el tipo de pacientes en el estudio, ya que dentro de las etiologías que presentaron los pacientes, la mayoría fueron inflamaciones no infecciosas en las que el Indio¹¹¹ fue normal. Sin embargo, en el 50% de los pacientes que presentaron infección, el Indio¹¹¹ fue positivo y de utilidad diagnóstica.

El desarrollo del PET/TAC, como ya se ha dicho en la introducción, supuso una ventaja al aportar detalle anatómico y al permitir la corrección de la atenuación de la emisión en los tejidos. La eficacia diagnóstica de estos equipos hace que también aumente su impacto en el manejo clásico de los pacientes y en la revisión bibliográfica, he encontrado varios estudios que ponen en valor la utilidad diagnóstica del ¹⁸F-FDG-PET/TAC, que oscila entre un 42 y un 67%. Tan solo existe un estudio prospectivo,⁷⁸ con 48 pacientes que aporta una sensibilidad del 100%, especificidad del 81%, valores predictivos positivo y negativo del 81% y 100% respectivamente, y una utilidad diagnóstica de 46%. Queda pues constatado que la exploración ¹⁸F-FDG-PET/TAC tiene mejor rendimiento que la PET, pero en la bibliografía publicada hasta ahora no se han constatado valores de sensibilidad y especificidad tan altos como para aconsejar su empleo sustituyendo a la gammagrafía con Ga⁶⁷ como prueba de segundo nivel, al menos en un sentido amplio,⁸⁷ si bien es cierto que la bibliografía existente sobre el tema es escasa y este es el motivo sobre el que está justificado nuestro trabajo.

Dar respuesta a este interrogante es de especial interés dado que no existen guías clínicas de referencia para el diagnóstico de la FOD. En los estudios encontrados,^{5,46,83,84} se insiste en el papel fundamental que posee una buena anamnesis y una buena exploración acompañadas de pruebas de laboratorio básicas, que sirven para encontrar pistas diagnósticas de utilidad para llevar una investigación específica, basada en el diagnóstico diferencial.⁸⁸ No existe consenso sobre las pruebas a realizar en segunda o tercera línea diagnóstica, ya que éstas están supeditadas a la sospecha clínica. Cuando la anamnesis y la exploración física aportan datos orientadores diagnósticos, el conocimiento actual del problema permite que puedan indicarse unas pruebas u otras en virtud de la sospecha diagnóstica existente.⁴⁶ El problema más importante surge cuando la anamnesis y la exploración no encuentran síntomas y signos más allá de la propia fiebre. En estos casos, la Medicina Nuclear puede resultar de utilidad, ya que, posee trazadores, que, por su mecanismo inespecífico de captación, pueden señalar tanto infecciones como tumores o inflamaciones.⁴⁷ Además, se obtiene información del cuerpo completo, lo que en ausencia de focalidad, es una ventaja frente a las Técnicas de imagen morfológica que se concentran en un área del cuerpo.⁷⁰

En cuanto a estudios que aporten datos económicos que pueden apoyar el uso del PET/TAC en el diagnóstico de FOD, Becerra Nakayo et al⁸² plantearon un estudio retrospectivo de análisis de los costes previos a la PET/TAC en el diagnóstico de la FOD, concluyendo, que el coste total de las exploraciones y la estancia de los pacientes, durante el proceso de diagnóstico de FOD hasta la PET/TAC, fue de 11.167€ por paciente. Si tratáramos de extrapolar esta conclusión a nuestro medio, esta valoración es discutible teniendo en cuenta que las técnicas de Medicina Nuclear pueden ser realizadas con carácter ambulatorio y de hecho así son valoradas en el Decreto 13/2004, de 12 de febrero, por el que se regulan los precios públicos de los servicios sanitarios del Servicio Cántabro de Salud. En este mismo real decreto encontramos datos de coste por procesos en el que la indicación de un PET/TAC con FDG genera un coste que casi iguala al coste actualmente reconocido del proceso diagnóstico de FOD. Por ello el obtener datos que determinen el rendimiento diagnóstico real de las técnicas existente, identificando sus limitaciones, así como del rendimiento diagnóstico del PET/TAC con especial atención a su capacidad para solventar las limitaciones diagnósticas de las otras técnicas, es especialmente relevante.

Estos mismos autores⁸² proponen la inclusión del PET/TAC para un diagnóstico precoz, pues según ellos, se habrían ahorrado 5.471 € por paciente si se hubiera realizado el PET/TAC antes, asumiendo que presentara la misma efectividad. Estos mismos autores exponen que una de las ventajas que presenta el ¹⁸F-FDG-PET/TAC respecto a la Gammagrafía con Citrato de Galio⁶⁷ es que puede obtener los resultados de una forma más precoz, en concreto, unas horas tras la inyección del trazador, frente a las imágenes tardías de la Gammagrafía. Esta idea contrasta con otros autores⁸³ que refieren que, debido a que el pronóstico a largo plazo es bueno, abogan por la estrategia de “esperar y ver” e ir guiando el diagnóstico, en contraposición a establecer un manejo sistemático. En este sentido, el estudio de Al-Suqri et al⁶³ muestran un rendimiento de la Gammagrafía con Galio⁶⁷ suficientemente bueno como para justificar su uso para en su estudio de la Fiebre de Origen Desconocido en aquellos servicios que no dispongan del PET/TAC. Los datos económicos del estudio de Becerra Nakayo et al,⁸² parten de pacientes que habían permanecido ingresados durante la mayor parte del proceso diagnóstico, lo cual contribuye al incremento del coste. Si se establece un estudio ambulatorio, posiblemente los costes habrían sido menores.

Podemos por lo tanto resumir que no existe suficiente evidencia bibliográfica como para indicar o dejar de indicar la aplicación de la PET/TAC como técnica de elección de diagnóstico de los pacientes con FOU, conclusión a la que también se ha llegado muy recientemente en un informe realizado por el Sistema Nacional de Salud Escocés.⁸⁷ Esto sigue reforzando el interés de este estudio.

En este sentido, son de especial interés los resultados obtenidos en la investigación prospectiva observacional realizada sobre los pacientes remitidos al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla que hemos realizado.

En el estudio hemos obtenido unos resultados para la Gammagrafía con Citrato de Galio⁶⁷ de sensibilidad del 78%, especificidad del 100% y los valores predictivos positivo y negativo del 100% y 60% respectivamente. Por otro lado, el ¹⁸F-FDG-PET/TAC obtuvo una sensibilidad del 86%, especificidad del 100%, y valores predictivo positivo y

negativo, del 100% y 80% respectivamente. Esta valoración de eficacia diagnóstica debe ser matizada considerando que el 60% de falsos negativos de la exploración con galio corresponden realmente a los resultados obtenidos en 2 de los 5 pacientes con exploraciones negativas, debiéndose tener en cuenta además que uno de estos 2 pacientes también presentó una exploración falsamente negativa con PET/TAC, dado que el paciente falleció por sepsis sin poderse identificar el foco originario. Se trataba de un paciente con unas características clínicas especiales, puesto que era un paciente pluripatológico bajo tratamiento antibiótico intensivo, lo que podría haber justificado la negatividad de los estudios metabólicos, al interferir el tratamiento antibiótico con la respuesta metabólica que se evalúa en ambos procedimientos. Si excluyéramos de la valoración a este paciente, los valores de eficacia diagnóstica mejorarían, no solo para la exploración PET/TAC sino también para la exploración con Galio⁶⁷, con lo que los resultados de la Gammagrafía con Galio⁶⁷, habrían sido similares a los obtenidos en estudios recientes.⁶³ Siguiendo esta línea de discusión, dentro de los pacientes analizados de modo prospectivo observacional, el grupo de mayor interés es aquel en el que se realizaron ambas pruebas.

En 3 de los pacientes los resultados de ambas técnicas fueron coincidentes. En dos casos ambas fueron negativas, en uno verdadero negativos, mientras que en otro fueron falsos negativos, como ya ha sido descrito en el párrafo anterior. El tercer caso de resultado coincidente es de un paciente en el que ambas pruebas fueron positivas, fue el caso que ya ha sido detallado en el capítulo de resultados y en el que la PET/TAC se indica para aportar localización anatómica al hallazgo diagnóstico ya hecho con la Gammagrafía con Galio⁶⁷; debe considerarse que la única aportación de la PET/TAC en este caso es la aportación de la imagen estructural del TAC, que también es disponible en los equipos SPECT/TAC y que posibilitan la obtención de imágenes morfofuncionales con un coste inferior al de la realización de un PET/TAC con ¹⁸FDG. Consideramos por lo tanto que la limitación de identificación de estructura anatómica de una exploración con Galio ⁶⁷ no puede ser motivo para sentar las bases de la indicación de una exploración PET/TAC en primera línea de trabajo diagnóstico, puesto que la Gammagrafía con Galio es una técnica más asequible, que permite filtrar pacientes subsidiarios de ser sometidos a exploraciones más complejas.⁸⁹

Hubo un solo caso de resultados discrepantes Galio PET/TAC en nuestra serie de pacientes. En él, la PET tuvo una superioridad diagnóstica a la Gammagrafía con Galio⁶⁷, era un paciente con una tiroiditis (Anexo IX: [Caso3](#)). Esta circunstancia puede ser interpretada como paradójica, puesto que es bien conocida y está ampliamente descrita la existencia de captación de Galio 67 en el tiroides en diferentes procesos patológicos, incluidas las tiroiditis,⁹⁰ un análisis detallado de las imágenes de nuestro caso nos permite hipotetizar que quizás la aplicación de un SPECT/TAC habría permitido no dar por fisiológica la captación evidenciada en ella. Según estos datos, sobre los cuatro pacientes estudiados el ¹⁸F-FDG-PET/TAC pudo esclarecer la patología de un paciente más que el Citrato Galio⁶⁷ y aportó detalle anatómico en otro.

De esta línea argumental de la discusión puede irse concluyendo que la Gammagrafía con Galio⁶⁷ debe ser indicada como prueba de filtrado en los pacientes con FOD antes de indicar exploraciones más costosas y con menor disponibilidad. Este argumento se contrapone a la evidencia de que, en nuestra serie de pacientes, 7 de los 19 pacientes

(37%) fueron explorados inicialmente mediante PET/TAC. Un análisis detallado de las características de estos pacientes los sitúa en el grupo de pacientes, en los que el trabajo clínico previo de anamnesis y exploración, induce a sospechar en ellos una etiología de la FOD preferentemente tumoral o dirige hacia una patología enmarcable dentro de los procesos de polimialgia reumática, enfermedad inflamatoria vascular o sarcoidosis, campos en los que si hay suficiente evidencia científica en la que la PET/TAC tiene mayor rendimiento diagnóstico que la Gammagrafía con Galio⁶⁷. Lo que sitúa esta actitud diagnóstica dentro de las recomendaciones realizadas por otros autores.⁴⁶ Por lo tanto, debemos señalar que es la historia clínica y la exploración detallada del paciente, una vez más la que dirige la indicación de las pruebas diagnósticas a seguir, pudiéndose proponer la utilización de la gammagrafía con Galio⁶⁷ como prueba de filtrado cuando no existe datos orientadores diagnósticos, optando por aplicar la PET/TAC de modo inicial cuando la investigación clínica del paciente indique una mayor probabilidad de que la FOD pueda ser debida a entidades en las que la PET/TAC tenga un mayor rendimiento diagnóstico reconocido. Con este planteamiento de uso optimizado de los medios, en nuestra serie de pacientes solamente se ha dejado de alcanzar un diagnóstico definitivo en un caso, y en muchos de ellos el diagnóstico se alcanzó con el Citrato de Galio ⁶⁷, como en el caso de un paciente que presentó un absceso de psoas ilíaco que fue diagnosticado con Galio ⁶⁷([Caso5](#)).

Nuestros datos muestran la utilidad que aún sigue teniendo el Citrato de Galio⁶⁷ en la evaluación de la Fiebre de Origen Desconocido, siendo válida como un paso previo al ¹⁸F-FDG-PET/TAC y reservando éste para aquellos casos en los que la clínica persista o aplicándolo cuando la exploración clínica haga sospechar una entidad en la que esta técnica tiene un mayor rendimiento diagnóstico.

6.Limitaciones

La evaluación de la eficacia diagnóstica de cualquier técnica en el campo de la Fiebre de Origen Desconocido se ve limitada cuando se quieren obtener cifras de valoración como la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, debido a la escasa casuística manejada, especialmente en los estudios realizados en un periodo de tiempo corto. como ha sido el de este estudio.

Por otro lado, el hecho de tener que asumir la confirmación de un resultado negativo mediante la evaluación de la evolución clínica es en sí mismo una limitación. En este caso, dadas las características del estudio, el periodo de seguimiento ha tenido que ser inferior a los 6 meses, aunque puedo considerar que un periodo de seguimiento de tres meses sin desarrollo de enfermedad o empeoramiento del paciente es un método fiable para atribuir la no existencia de hallazgos en las exploraciones un resultado verdadero negativo.

7.Conclusiones.

Con los datos de valoración obtenidos en la búsqueda bibliográfica se puede concluir que:

- La Fiebre de Origen Desconocido es una entidad que en la actualidad presenta un interés relevante, en cuanto al hecho de que sigue generando publicaciones científicas. Este interés está motivado, no tanto por su prevalencia que es baja, sino por suponer un reto diagnóstico al existir un amplio abanico de entidades potencialmente responsables del cuadro.
- Que hoy en día no hay definidos protocolos o guías clínicas de aplicación universal para el manejo de las diferentes herramientas diagnósticas en la Fiebre de Origen Desconocido. Esto es debido a que el proceso diagnóstico tiene que ser dirigido por una buena anamnesis y una buena exploración física para obtener posibles pistas diagnósticas que sirvan para establecer las pruebas a solicitar para llegar al diagnóstico.
- El uso de técnicas diagnósticas complejas y la mayor disponibilidad de las mismas han permitido disminuir el número de casos sin diagnóstico y en este contexto, las Técnicas de Medicina Nuclear son mencionadas como especialmente útiles para servir de guía para indicación de estudios posteriores más complejos.
- Que en estos momentos con la disponibilidad de los equipos PET/TAC, y teniendo como referencia el impacto que esta tecnología ha tenido en la oncología, existe un interés por evaluar su potencial eficacia en este campo. Sin que hasta la fecha los datos obtenidos hayan permitido obtener conclusiones definitivas a favor o en contra de su incorporación en primera línea diagnóstica en la Fiebre de Origen Desconocido.

Con los datos obtenidos en nuestro estudio prospectivo observacional, se puede concluir que:

- La Gammagrafía con citrato de Galio⁶⁷, técnica experimentada y asequible, permite diagnosticar la mayoría de los casos, presentando un excelente valor predictivo positivo con un menor valor predictivo negativo, que en todo caso permitiría filtrar los pacientes subsidiarios de ser estudiados con técnicas más complejas.
- La principal limitación de la Gammagrafía con citrato de Galio⁶⁷ no viene dada tanto por el hecho de que el radiotrazador sea o no captado por los diferentes procesos, sino por el hecho, de que al igual que el resto de las técnicas de imagen funcional, carece de referencias anatómicas que permitan obtener localizaciones precisas y exactas de la patología. Siendo esto una limitación en algunas situaciones clínicas. Con la incorporación al armamentario diagnóstico de los Servicios de Medicina Nuclear actuales de los equipos SPECT/TAC, la obtención de imágenes morfofuncionales permitirá solventar estas limitaciones. De

carecerse de SPECT/TAC en algunas situaciones el corregistro de las exploraciones gammagráficas con otras estructurales realizadas al paciente pueden ser de utilidad.

- En líneas generales el PET/TAC muestra hoy su superioridad diagnóstica, no tanto por el radiotrazador empleado en cuanto a su comportamiento con respecto al Citrato de Galio⁶⁷, sino por la aportación de imagen morfológica estructural a las exploraciones.
- Hay situaciones clínicas en las que cuadros que cursan inicialmente como FOD, sí que son susceptibles de ser estudiadas con PET/TAC de entrada, puesto que la literatura ha mostrado evidencia de la superioridad de la técnica respecto a otras. Tales son los casos de los procesos inflamatorios vasculares o de sarcoidosis; por lo que, si en la anamnesis y en la exploración física inicial de los pacientes hubiera datos que hicieran sospechar alguna de estas entidades, la exploración indicada de primera línea sería la PET/TAC con ¹⁸F-FDG.
- Como conclusión final podríamos proponer el siguiente algoritmo diagnóstico de los procesos de Fiebre de Origen Desconocido en el que incluyeran las técnicas de Imagen Molecular disponibles en la mayoría de los servicios de Medicina Nuclear
 1. Investigación clínica exhaustiva con anamnesis y exploración física detallada. Obtención de parámetros bioquímicos rutinarios y estudios radiológicos elementales. (RX Tórax o Ecografía)
 2. Exploración con Citrato de Galio 67, obteniéndose imágenes de rastreo corporal completo y tomografía SPECT, siendo preferible la aplicación de SPECT/TAC si existiera.
 3. Indicación de una exploración con ¹⁸F-FDG si del resultado de la evaluación clínica se sospechara procesos de etiología tumoral, vascular o sarcoidosis.
 4. Indicación de ¹⁸F-FDG-PET/TAC, si la exploración gammagráfica con Galio fuera negativa y persistiera la clínica del paciente.

8. Bibliografía

1. David H Bor, Peter F Weller, Anna R Torner. Approach to the adult with fever of unknown origin [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2016 [acceso 15 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
2. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961 Feb;40:1-30.
3. Petersdorf RG. Fever of unknown origin. An old friend revisited. *Arch Intern Med*. 1992 Jan;152(1):21-2.
4. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Wright, William F.; Mackowiak, Philip A.. January 1, 2016. Páginas 747-757.
5. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff AS, de Geus-Oei LF, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 May;34(5):694-703.
6. Harvey A. Ziessman MD, Janis P. O'Malley MD y James H. Thrall MD Nuclear Medicine: The Requisites, Chapter 1, 1-15. Fourth Edition 2014 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
7. Mitchel RE. Adaption By Low Dose Radiation Exposure: A Look at Scope and Limitations for Radioprotection. Dose Response. 2015 May 4;13(1). doi: 10.2203/dose-response.14-025.Mitchel. eCollection 2015 Jan-Mar. Review.
8. Datz FL. Abdominal abscess detection: gallium, ¹¹¹In and ^{99m}Tc-labelled leukocytes, and polyclonal and monoclonal antibodies. *Semin Nucl Med*. 1996;26:51-64
9. Anger HO. Scintillation camera. *Rev Scientific Instruments*. 1958 29:27-33
10. Nancy L. Hockert y Elton A. Mosman Merril. Atlas de posiciones radiográficas y procedimientos radiológicos, 35, 413-452 2010 Elsevier España, S.L
11. Wei Chang, Shuqiang Li, John J. Williams et al. New Methods of Examining Gamma Camera Collimators. *J Nucl Med* 1988; 29:676-683.
12. Young K, Daniel GB, Bahr A. Application of the pin-hole collimator in small animal nuclear scintigraphy: a review. *Vet Radiol Ultrasound*. 1997 Mar-Apr;38(2):83-93. Review.
13. Cao Z, Kelty N. Effects of photon attenuation on increased counts in fanbeam collimation. *J Nucl Med Technol*. 1997 Sep;25(3):187-90.
14. Martí-Climent JM, Prieto E, García-Velloso MJ. Equipos híbridos en Medicina Nuclear. *Rev Fis Med* 2009;10(1):11-26

15. Pichler BJ, Wehrl HF, Judenhofer MS. Latest advances in molecular imaging instrumentation. *J Nucl Med* 2008;49 Suppl 2:5S-23S
16. Shah C, Patton JA, Sandler MP. How much CT is needed in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1759-60.
17. Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys*. 1998 Oct;25(10):2046-53.
18. David w Townsend, Thomas Beyer. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *The British Journal of Radiology* 75(2002), S24–S30
19. Beyer T, Antoch G, Müller S, Egelhof T, Freudenberg LS, et al. Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. *J Nucl Med*. 2004 Jan;45 Suppl 1:25S-35S. Review.
20. Palestro CJ, Brown ML, Forstrom Lee a, et all. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Gallium Scintigraphy in Inflammation Version 3.0, approved June 2, 2004
21. Chianelli M, Mather SJ, Martin-Comin J, Signore A. Radiopharmaceuticals for the study of inflammatory processes: a review. *Nucl Med Commun*. 1997 May;18(5):437-55. Review.
22. Love C, Palestro CJ. Radionuclide imaging of infection. *J Nucl Med Technol*. 2004 Jun;32(2):47-57; quiz 58-9. Review.
23. Palestro CJ, The current role of gallium imaging and infection. *Semin Nucl Med*. 1994; 24:128-141.
24. Manel Roca, Erik F. J. de Vries, Francois Jamar. Guidelines for the labelling of leucocytes with 111 In-oxine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010) 37:835–841.
25. Palestro CJ, Brown ML, Forstrom Lee A, McAfee JG, Royal Henry, et al Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for 111In-Leukocyte Scintigraphy for Suspected Infection/Inflammation Version 3.0, approved June 2, 2004
26. Erik F. J. de Vries, Manel Roca, Francois Jamar. Guidelines for the labelling of leucocytes with 99m Tc-HMPAO. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010) 37:842–848
27. Palestro CJ, Brown ML, Forstrom Lee a, et all Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for 99m Tc-Exametazime (HMPAO)-Labeled Leukocyte Scintigraphy for Suspected Infection/Inflammation Version 3.0, approved June 2, 2004.
28. Davina K. Hughes. Nuclear Medicine and Infection Detection: The relative effectiveness of imaging with 111In-oxine-, 99mTc-HMPAO-, and 99mTc-Stannous Fluoride Colloid_Labeled Leukocytes and with 67Ga-Citrate *J Nucl Med Technol* 2003; 31:196-201.
29. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al EANM/SNMMI Guideline for 18F-FDG Use in Inflammation and Infection. *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2012.

30. ICRP. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: addendum 3 to ICRP Publication 53—ICRP Publication 106. Approved by the Commission in October 2007. *Ann ICRP*. 2008;38:1–197.
31. Quirce R, Banzo I, Jimenez-Bonilla J, Martínez-rodríguez I, Sainz Esteban A, JM Carril Carril. Potenciales fuentes de error diagnóstico y variantes de la FDG-PET/TAC *Rev Esp Med Nucl*. 2008;27(2):130-59 doi: 10.1157/13117196
32. Rabkin Z, Israel O, Keidar Z. Do hyperglycemia and diabetes affect the incidence of false-negative 18F-FDG PET/CT studies in patients evaluated for infection or inflammation and cancer? A comparative analysis. *J Nucl Med*. 2010;51:1015–1020.
33. Minamimoto R, Takahashi N, Inoue T. FDG-PET of patients with suspected renal failure: standardized uptake values in normal tissues. *Ann Nucl Med*.2007;21:217–222.
34. Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C, Jacobs F. The new EANM paediatric dosage card. EANM Dosimetry and Paediatrics Committees. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:796–798.
35. Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C. The new EANM paediatric dosage card: additional notes with respect to F-18. EANM Dosimetry and Paediatrics Committees. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1666–1668.
36. I. Martínez-Rodríguez, J.M. Carril. Actualización del uso de radiotrazadores PET en Patología Inflamatoria. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013; 32(6):378–386.
37. Webb M, Chambers A, AL-Nahas A, Mason JC, Maudlin L, Rahman L, et al. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:627-34.
38. Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, Nariai T, Tanaka Y, Ishiwata K, et al. Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with 18F-FDG PET coregistered with enhanced CT. *J Nucl Med*. 2005;46:917-22.
39. Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Müller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche EU. The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:674-81.
40. Basu S, Zhuang H, Torigian DA, Rosenbaum J, Chen W, Alavi A. Functional imaging of inflammatory diseases using nuclear medicine techniques. *Semin Nucl Med*. 2009;39:124-45.
41. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Takinami H, Iwado Y, Satoh K, et al. Comparative evaluation of 18F-FDG PET and 67Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med*. 2006;47:1571-6.
42. Keijsers RG, Grutters JC, Thomeer M, du Bois RM, van Buul MM, Lavalaye J, et al. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis: Sensitivity and inter observer

- agreement of (67)Ga imaging and (18)F-FDG PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55:66-71.
43. Teirstein AS, Machac J, Almeida O, Lu P, Padilla ML, Iannuzzi MC. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest*. 2007;132:1949-53.
44. Elzinga EH, van der Laken CJ, Comans EF, Boellaard R, Hoekstra OS, Dijkmans BA, et al. 18F-FDG PET as a tool to predict the clinical outcome of infliximab treatment of rheumatoid arthritis: An explorative study. *J Nucl Med*. 2011;52:77-80.
45. Roivainen A, Hautaniemi S, Möttönen T, Nuutila P, Oikonen V, Parkkola R, et al. Correlation of 18F-FDG PET/CT assessments with disease activity and markers of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis following the initiation of combination therapy with triple oral antirheumatic drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:403-10.
46. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med*. 2015;128(10):1138.e1-1138.e15
47. Santos Corraliza E. Fiebre de origen desconocido. Un reto diagnóstico. *JANO* 2005 441-50 2005.
48. Handa R, Singh S, Singh N. Fever of unknown origin: a prospective study. *Trop Doct*. 1996;26:169-70.
49. Kejariwal D, Sarkar N, Chakraborti SK, Agarwal V, Roy S. Pyrexia of unknown origin: a prospective study of 100 cases. *J Postgrad Med*. 2001;47(2):104-7.
50. Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay R, Paul Roy D. The etiological study of fever of unknown origin in patients admitted to medicine ward of a teaching hospital of eastern India. *Journal of Global Infections Diseases*. 2011; 3(4):329-33.
60. Raul Rodriguez Escobedo. Valoración de la Aproximación de los pacientes con fiebre. 2015
61. Kitajima K, Doi H, Kanda T, Yamane T, Tsujikawa T, Kaida H, et al Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of lung cancer. *Jpn J Radiol*. 2016 Apr 27.
62. Rubini G, Niccoli-Asabella A, Ferrari C, Racanelli V, Maggialetti N, Dammacco F. Myeloma bone and extra-medullary disease: Role of PET/CT and other whole-body imaging techniques. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 May;101:169-83.
63. Al-Suqri B, Al-Bulushi N. Gallium-67 Scintigraphy in the Era of Positron Emission Tomography and Computed Tomography: Tertiary centre experience. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015;15(3):e338-43. doi: 10.18295/squmj.2015.15.03.006.
64. Roggeman S, Buyck G, Petrovic M, Callens S, Van Braeckel E. Case report: a student of Asian origin with Pott's disease. *Acta Clin Belg*. 2016 May 3:1-3.

65. Rising T, Fulton N, Vasavada P. Splenorenal Manifestations of Bartonella henselae Infection in a Pediatric Patient. *Case Rep Radiol.* 2016;2016:7803832. doi: 10.1155/2016/7803832.
66. Strauss S, Chun K, Benchekroun MT, Akamnonu O, Freeman L. Silicon Injection Granulomata: ⁶⁷Ga Citrate Findings in Free Silicon Buttock Augmentation. *Clin Nucl Med.* 2016;41(6):464-5. doi: 10.1097/RLU.0000000000001145.
67. Beiderwellen K, Kinner S, Gomez B, Lenga L, Bellendorf A, Heusch P, et al. Hybrid imaging of the bowel using PET/MR enterography: Feasibility and first results. *Eur J Radiol.* 2016;85(2):414-21. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.12.008.
68. Seshadri N, Sonoda LI, Lever AM, Balan K. Superiority of ¹⁸F-FDG PET compared to ¹¹¹In-labelled leucocyte scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. *J Infect.* 2012;65(1):71-9.
69. Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Højgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET and ¹¹¹In-granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(5):622-6.
70. Blockmans D, Knockaert D, Maes A, De Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H, et al. Clinical value of [¹⁸F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 2001;15;32(2):191-6.
71. Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe M, Gratz S, et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [¹⁸F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(11):1617-25.
72. Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, Kanegae K, Fukuda H, Kaneda T, et al. FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study. *Ann Nucl Med.* 2011;25(5):355-64. doi: 10.1007/s12149-011-0470-6.
73. Buysschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of (¹⁸)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med.* 2004;15(3):151-156.
74. Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WJ. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(1):29-37.
75. Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun.* 2001;22(7):779-83.
76. Knockaert DC, Mortelmans LA, De Roo MC, Bobbaers HJ. Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 1994;18(4):601-5.
77. Habib GS, Masri R, Ben-Haim S. The utility of gallium scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. *Isr Med Assoc J.* 2004 ;6(8):463-6.

78. Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2008;49(12):1980-5.
79. Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget JP, Kotzki PO, Collombier L, et al. Place of (18) F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(8):1727-33.
80. Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, Bi S, Li JJ, Sheng GP ,et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med*. 2011;22(1):112-6. doi: 10.1016/j.ejim.2010.09.015.
81. Ferda J, Ferdová E, Záhlava J, Matejovic M, Kreuzberg B Fever of unknown origin: a value of (18)F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *Eur J Radiol*. 2010;73(3):518-25. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.12.014.
82. Becerra Nakayo EM, García Vicente AM, Soriano Castrejón AM, Mendoza Narváez JA, Talavera Rubio MP, Poblete García VM, et al. Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2012;31(4):178-86. doi: 10.1016/j.remn.2011.08.007.
83. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med*. 2003 Mar;253(3):263-75. Review.
84. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2003;163(5):545-51. Review.
85. Kumar V, Boddeti D.K. 68Ga-radiopharmaceuticals for PET imaging of infection and inflammation. *Recent Results in Cancer Research*. 2013;194
86. Love C, Palestro C.J. Nuclear medicine imaging of bone infections. *Clinical radiology* (article in press) 2016.
87. Kelly J. What is the sensitivity and specificity of PET/CT compared with other diagnostic imaging modalities in determining the cause of pyrexia of unknown origin (PUO)? What is the clinical and cost effectiveness of PET/CT as a first-line investigation in patients with PUO?. 2013 disponible en: http://www.healthcareimprovementscotland.org/our-work/technologies_and_medicines/shtg_scoping_reports/technologies_scoping_report_20.aspx
88. Kleijn EM, van Lier HJ, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 1997 Nov;76(6):401-14.
89. Jiménez-Bonilla JF, Quirce R, Calabia ER, Banzo I, Martínez-Rodríguez I, Carril JM. Hepatorenal polycystic disease and fever: diagnostic contribution of gallium citrate Ga 67 scan and fluorine F 18 FDG-PET/CT. *Eur Urol*. 2011;59(2):297-9. doi:10.1016/j.eururo.2009.05.04

90. Sjoberg RJ, Blue PW, Kidd GS. Gallium-67 uptake by the thyroid associated with progressive systemic sclerosis. *Am J Med Sci.* 1989 Jan;297(1):42
91. Maugeri D, Santangelo A, Abbate S, Rizza I, et al. A new method for diagnosing fever of unknown origin (FUO) due to infection of muscular-skeletal system in elderly people: leukoscan Tc-99m labelled scintigraphy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2001 Jul-Aug;5(4):123-6.
92. Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kang MW. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Intern Med J.* 2012;42(7):834-7. doi:10.1111/j.1445-5994.2012.02828.x.
93. Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, Loft A, Skinhoj P, Nielsen SD. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(1):18-23. doi: 10.3109/00365548.2011.603741.
94. Balink H, Collins J, Bruyn GA, Gemmel F. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. *Clin Nucl Med.* 2009;34(12):862-8. doi:10.1097/RLU.0b013e3181becfb1.
95. Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilila J, Pasquali JL, Pflumio F. Value of (18)F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. *Int J Clin Pract.* 2010;64(1):55-60. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01774.x.
96. Pelosi E, Skanjeti A, Penna D, Arena V. Role of integrated PET/CT with [¹⁸F]-FDG in the management of patients with fever of unknown origin: a single-centre experience. *Radiol Med.* 2011;116(5):809-20. doi:10.1007/s11547-011-0649-x.
97. Kei PL, Kok TY, Padhy AK, Ng DC, Goh AS. [18F] FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a local experience. *Nucl Med Commun.* 2010;31(9):788-92. doi: 10.1097/MNM.0b013e32833d0281.

ANEXO:

Tabla 1A: Estudios que Muestran la Utilidad de las Técnicas de Medicina Nuclear en pacientes con Fiebre de Origen Desconocido

Artículo(autor y año de publicación)	Nº pacientes	Tipo de Estudio	Citrato de Galio ⁶⁷					¹⁸ F-FDG-PET					LEUKOSCAN Tc ^{99m}					LEU In ¹¹¹ -Oxina				
			S	E	UD	VPP	VPN	S	E	UD	VPP	VPN	S	E	UD	VPP	VPN	S	E	UD	VPP	VPN
Seshadri et al, 2012 ⁶⁸	23	P						86%	78%	52%	86%	78%						20%	100%		100%	40%
Kjaer et al, 2004 ⁶⁹	19	P						50%	46%		30%	67%						71%	92%		85%	85%
Blockmans et al, 2001 ⁷⁰	58	P			25%					35%												
Meller et al, 2000 ⁷¹	20 PET	P						84%	86%		92%	75%										
	18 PET y GA ⁶⁷	P	67%	78%		75%	70%	81%	86%		90%	75%										
Kubota et al, 2011 ⁷²	81	R						100%(TUM), 89%(INF) 65%(AUT) 0%(OTH).	100%(TUM), 0%(INF), 50%(AUT), 84% (OTH)	100% (TUM), 83% (INF), 63%(AUT) 80%(OTH).												
Bleeker-Rovers et al, 2007 ⁵	70	P/ MC								33%	70%	92%										
Buysschaert et al, 2004 ⁷³	74	P								22%												
Bleeker-Rovers et al, 2004 ⁷⁴	35	P								37%	87%	95%										
Lorenzen et al, 2001 ⁷⁵	16	R								69%	92%	100%										
Knockaert et al, 1994 ⁷⁶	145	R			29%																	
Al-Suqri et al, 2015 ⁶³	22	R	80%	100%	80%	100%	70%															
Maugeri et al, 2001 ⁹¹	20	P													40%							
Habib et al, 2004 ⁷⁷	102	R			20% 20%(INF) 75%(TUM) 30%(AUT) 28%(OTH)																	

S=Sensibilidad, E=Especificidad, VPP=Valor Predictivo Positivo, VPN= Valor Predictivo Negativo, UD=Utilidad Diagnóstica
 Tipos de Estudio P=Prospectivo, R=Retrospectivo, MC=Multicéntrico
 TUM=Patología Tumoral, INF=Infecciones, AUT=Procesos Inflamatorios Autoinmunes, OTH= Otras Patologías, GLO=Global

Tabla 2A: Estudios que muestran la Utilidad del PET/TAC en la Fiebre de Origen Desconocido.

Artículo (autor y año de publicación)	Nº pacientes	Tipo de Estudio	PET/TAC				
			Sensibilidad	Especificidad	Utilidad Diagnóstica	VPP	VPN
Keidar et al, 2008 ⁷⁸	48	Prospectivo	100%	81%	46%	81%	100%
Crouzet J et al, 2012 ⁷⁹	79	Retrospectivo	98%	87%	57%		
Sheng et al, 2011 ⁸⁰	48	Retrospectivo	89%	33%	67%	80%	35%
Ferda et al, 2010 ⁸¹	48	Retrospectivo	97%	75%	54%		
Kim et al, 2012 ⁹²	48	Retrospectivo	92%	23%	52%		
Pedersen et al, 2012 ⁹³	22	Retrospectivo			45%	83%	50%
Balink et al, 2009 ⁹⁴	68	Retrospectivo			56%		
Federici et al, 2010 ⁹⁵	10	Retrospectivo			50%		
Pelosi et al, 2011 ⁹⁶	24	Retrospectivo			46%		
Kei et al, 2010 ⁹⁷	12	Retrospectivo			42%		
Becerra Nakayo et al, 2012 ⁸²	20	Retrospectivo	78%	83%		92%	62%

Tabla 3A: Casuística de la Gammagrafía con Citrato de Galio ⁶⁷

Edad	Sexo	Motivo de Derivación	Pruebas Previas	Resultado
42	Mujer	FOD clásica de 5 meses de evolución	Analítica básica, RX abdomen TAC Abdominal	Verdadero Negativo, cuadro de fiebre que se autolimitó
80	Mujer	FOD clásica de 1 mes de evolución	Analítica básica con alteración de las enzimas hepáticas	Verdadero Negativo, cuadro de fiebre que se autolimitó
80	Mujer	FOD clásica de 1 mes de evolución	Analítica básica RX de tórax	Verdadero Negativo, cuadro de fiebre que se autolimitó
85	Hombre	FOD clásica acompañada de dolor lumbar de 2 meses de evolución (caso1)	Analítica básica RX tórax,	Verdadero Positivo: localiza focos de captación hepática, identificados posteriormente por TAC y tras biopsia se determinó que era un tumor neuroendocrino. Posteriormente se realizó una Gammagrafía con Octreótido
73	Hombre	FOD en paciente trasplantado de 1 mes de evolución	Analítica básica ECO-Doppler abdominal	Verdadero Positivo: localiza una zona de captación renal, compatible con pielonefritis.
82	Hombre	FOD en varón, portador de una Prótesis Bentall (caso2)	Analítica básica, Hemograma, RX Tórax TC Torax, Abdomen y pelvis	Verdadero Positivo: localiza foco de captación mediastínica y artritis séptica, posteriormente se reevalúa con 18F-FDG PET/TAC para valorar si la captación mediastínica se corresponde a una infección de la Prótesis de Bentall.
56	Hombre	Síndrome Febril de 3 semanas de evolución.	Analítica básica, RX Tórax Ecocardiograma	Verdadero Positivo: localiza foco de captación pulmonar compatible con infección respiratoria, que tras tratamiento antibiótico se resolvió.
81	Hombre	FOD clásica	Analítica Básica Rx Tórax	Falso negativo: el paciente continuó presentando fiebre y fue reevaluado con 18F-FDG PET, que también fue negativo. El paciente falleció por sepsis
60	Hombre	FOD de 1 mes de evolución	Analítica básica RX de tórax Ecocardiograma Ecografía abdominal	Verdadero Positivo: localiza foco de captación pulmonar compatible con neumonitis por tratamiento con everolimus, confirmada con Biopsia pulmonar.
80	Hombre	FOD con picos nocturnos a pesar de antibioterapia. (caso3)	Analítica básica, RX tórax Ecocardiograma	Falso Negativo, el paciente fue reexplorado con 18F-FDG PET/TAC que detectó captación tiroidea compatible con tiroiditis.
74	Hombre	FOD clásica de 1 mes de evolución	Analítica básica RX de tórax	Verdadero Positivo: localiza foco de captación renal, compatible con pielonefritis.
55	Hombre	FOD en paciente portador de una prótesis de cadera (caso5)	Analítica básica Ecografía y Rx de pelvis	Verdadero positivo, Localiza infección de prótesis de cadera y absceso de psoas

Tabla 4A. Casuística 18F-FDG PET/TAC

Edad	Sexo	Motivo de Derivación	Pruebas Previas	Resultado
85	Hombre	FOD y alteración de las enzimas hepáticas	Análítica básica RX Tórax TAC Abdominal Biopsia de Médula ósea	Verdadero positivo: detecta múltiples captaciones en campos pulmonares bilaterales y adenopatías mediastínicas reactivas. Fue diagnosticado de neumonía fúngica y tras tratamiento antifúngico desapareció el cuadro de fiebre.
60	Hombre	FOD vespertina de 3 meses de evolución	Análítica básica Rx de tórax TC tórax	Verdadero positivo: localiza foco de infección en zona yuxtadiafragmática izquierda y adenopatías reactivas.
57	Mujer	FOD y Polimialgia (caso4)	Análítica Básica ECO abdomen Rx tórax, TC corporal	Verdadero positivo: Diagnóstico de Vasculitis
79	Hombre	FOD de 1 mes de evolución	Análítica básica Rx de tórax	Verdadero Positivo: localiza foco de captación hipermetabólica a nivel torácico correspondiéndose con un absceso.
69	Hombre	FOD de 3 semanas de evolución	Análítica básica Rx de tórax	Verdadero Negativo: el cuadro de fiebre desapareció
86	Mujer	FOD y elevación de los reactantes de fase aguda	Análítica básica y hemograma	Verdadero negativo: se excluye patología inflamatoria vascular.
80	Hombre	FOD de larga evolución y sospecha clínica de sarcoidosis	Análítica básica Rx de tórax	Falso Negativo: la imagen PET/TAC no mostró focos de captación anormal, tras el estudio se diagnosticó al paciente de infección por Brucella.
42	Mujer	FOD clásica de 5 meses de evolución	Análítica básica, RX abdomen TAC Abdominal Gammagrafía con Galio ⁶⁷	Verdadero Negativo, el cuadro se autolimitó
80	Mujer	FOD persistente con picos nocturnos a pesar de antibioterapia	Análítica básica, RX tórax Ecocardiograma Gammagrafía con Galio ⁶⁷	Verdadero Positivo: localiza captación tiroidea compatible con tiroiditis, posteriormente confirmada con ecografía.
82	Hombre	FOD en varón, portador de una Prótesis Bentall (caso2)	Análítica básica, RX tórax Ecocardiograma Gammagrafía con Ga ⁶⁷	Verdadero positivo: evidenció que la captación se encontraba en el mediastino anterior, por delante de la aorta y por tanto, la prótesis de Bentall no estaba infectada.
81	Hombre	FOD clásica	Análítica Básica Rx Tórax Gammagrafía con Galio ⁶⁷	Falso negativo: el paciente falleció por sepsis.

Caso 1

Paciente mujer de 85 años que presentaba fiebre y lumbalgia. Fue derivada al Servicio de Medicina Nuclear del HUMV para descartar o confirmar foco infeccioso vertebral o infección de marcapasos como posibles causas de la fiebre. Se le realiza un rastreo corporal completo con Citrato de Galio⁶⁷ en proyección anterior y posterior, y un SPECT centrado en la región abdominal. Se aprecian varios focos de captación hepáticos con centro hipocaptante.

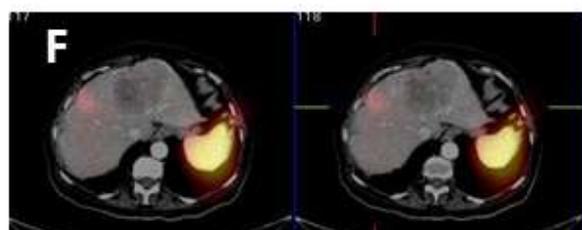
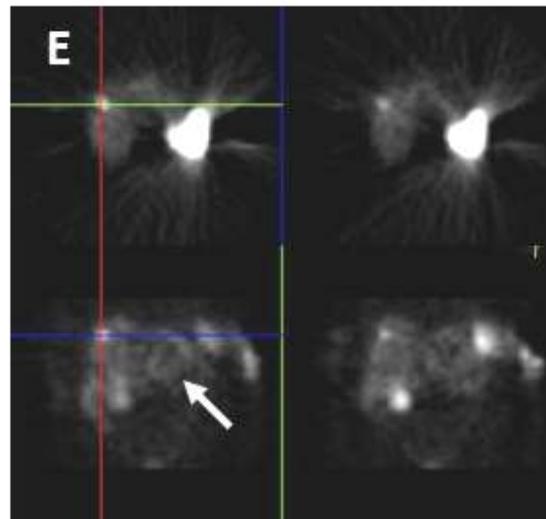
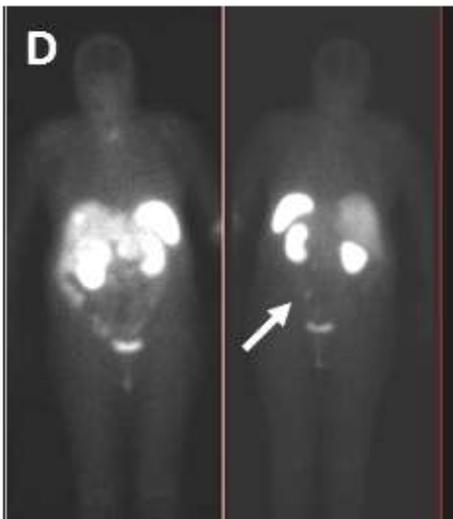
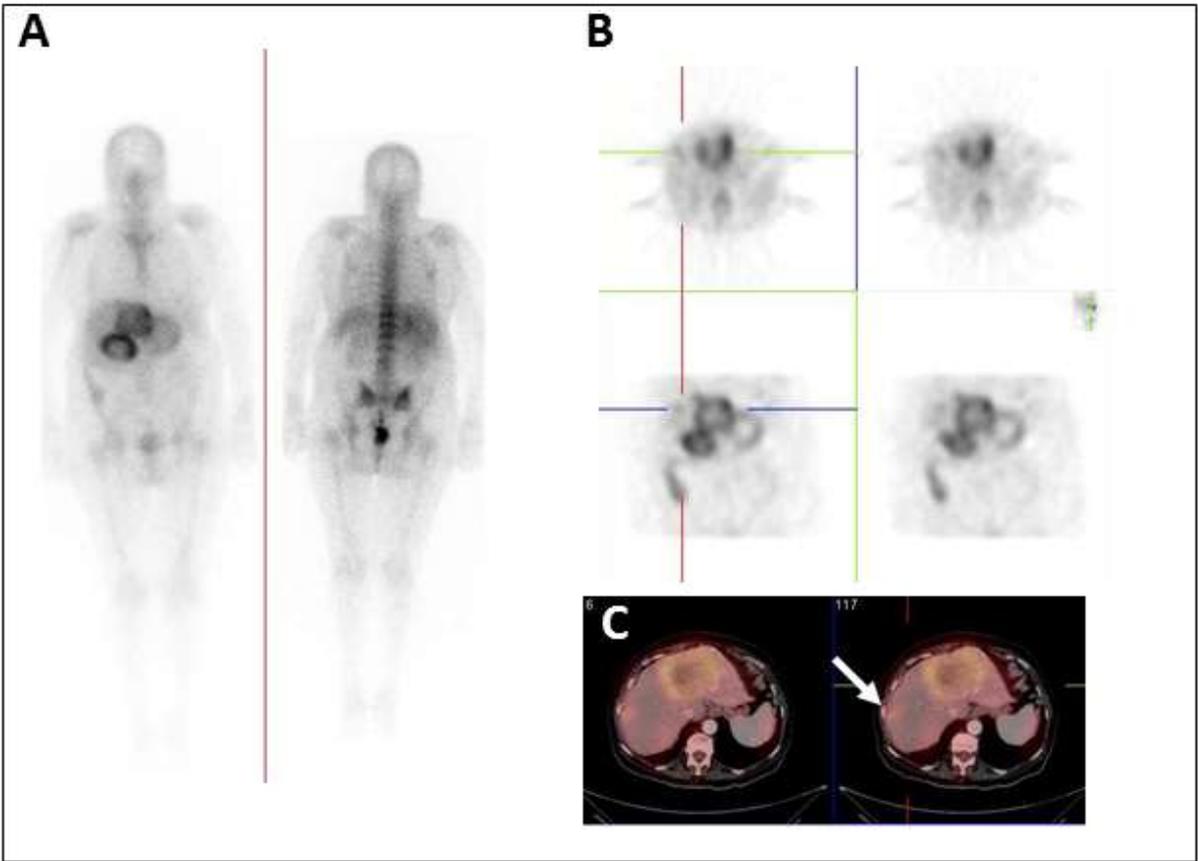
Tras este hallazgo se realiza un TC toraco abdominal a la paciente y se encuentran lesiones ocupantes de espacio con centro necrótico, compatibles con hepatocarcinoma multicéntrico, sin poderse descartar la etiología metastásica, por lo que se indica la biopsia de las lesiones.

El estudio anatomopatológico muestra metástasis por un carcinoma neuroendocrino que expresa Cromogranina, sinaptosina y CD56. También presenta positividad de CK7 y CK19 y Ki67.

Posteriormente se vuelve a enviar a la paciente al servicio de Medicina Nuclear del HUMV para realizar una Gammagrafía con Octreótido marcado con Indio¹¹¹. Se le realiza un rastreo corporal completo en proyección anterior y posterior y un SPECT centrado en la zona abdominal, apreciándose un foco hipercaptante en cúpula hepática derecha y discreta captación periférica en las lesiones necróticas. dos focos hipercaptantes indicativos de expresión de receptores de somatostatina en parénquima hepático y una zona de captación en la región lumbar baja izquierda.

En la Parte superior de la imagen se muestra el estudio realizado con Citrato de Galio⁶⁷ y en la inferior el Octreótido-Indio¹¹¹. A muestra las proyecciones anterior y posterior del rastreo completo con Galio⁶⁷, B Es una selección de cortes axiales y coronales correspondientes al SPECT, donde se aprecian los focos de captación hepáticos. C es una reconstrucción del SPECT fusionada con el TAC que se le realizó posteriormente, mostrándose la captación de Galio en la región periférica de las necrosis, también se aprecia un foco de captación marginal en el teórico segmento VII hepático(flecha)

En la Parte inferior de la imagen se muestra el estudio realizado con Octreótido Indio¹¹¹. D son las proyecciones anterior y posterior del rastreo corporal completo, que muestra un foco de captación en cúpula hepática derecha y otro en la región lumbar baja izquierda(flecha). E muestra los cortes coronales y axiales del SPECT interesando el foco de captación del segmento VII hepático, además en los cortes coronales se observa una muy discreta captación periférica a las áreas necróticas(flecha). F es una reconstrucción virtual del SPECT junto con el TAC diagnóstico, identificando la localización del foco del segmento VII que presenta receptores de somatostatina



Caso 2

Varón de 82 años de edad, con antecedentes de Hipertensión Arterial, cardiopatía isquémica, recambio valvular aórtico, aneurisma de aorta con recambio Bentall y portador de marcapasos. Presenta un cuadro de fiebre de 1 mes y medio de evolución. Fue remitido al servicio de Medicina Nuclear porque no se había encontrado etiología para su fiebre.

Se le realizó un rastreo corporal completo en proyección anterior y posterior con Citrato de Galio⁶⁷, que fue complementado con un SPECT de la región torácica y abdominal. En este estudio se encontró una captación intensa en la región retroesternal, por delante del cayado aórtico sugerente de mediastinitis, además de una captación patológica en el tercio distal del muslo izquierdo y en rodilla izquierda sugestiva de artritis.

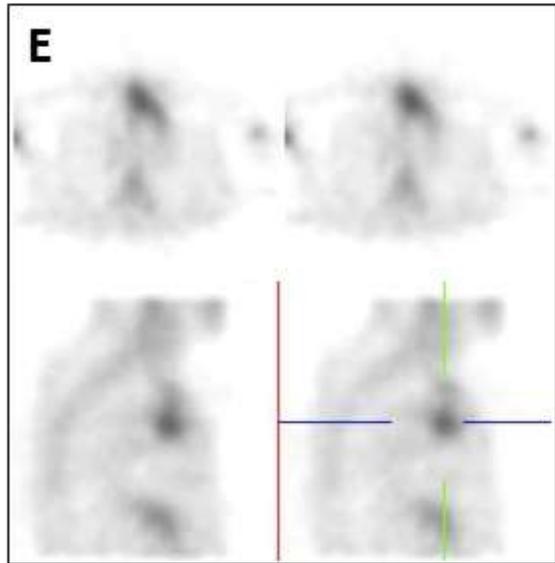
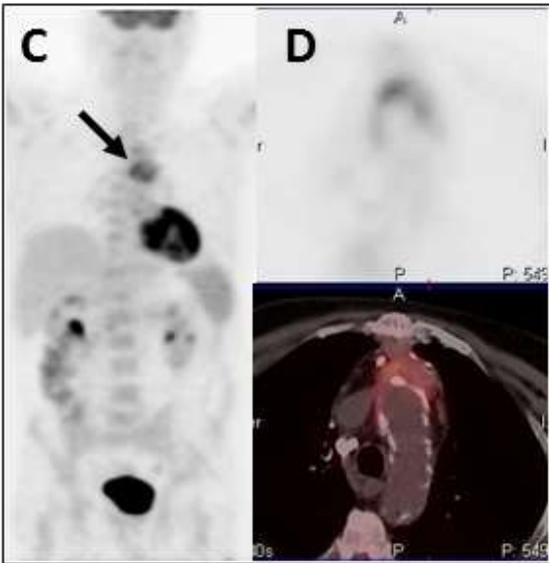
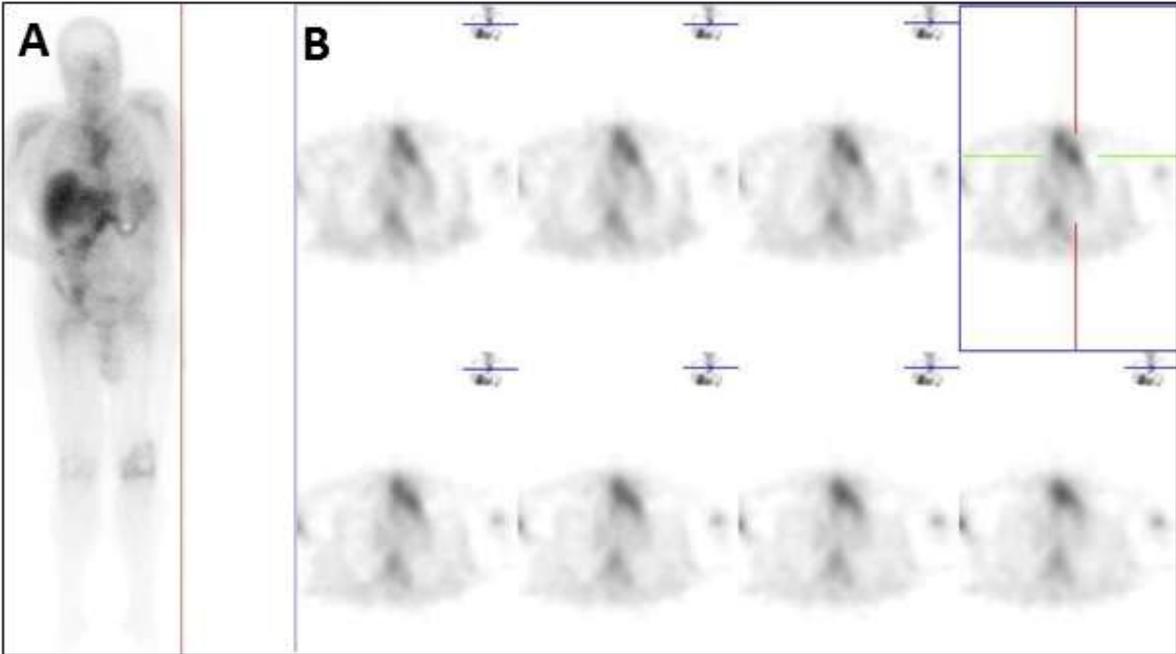
Ante la necesidad de saber si la prótesis estaba afectada y debido a la falta de detalle anatómico del SPECT, se le realizó un PET/TAC con ¹⁸F-FDG en la cual se observó que el foco hipermetabólico se encontraba efectivamente en la región retroesternal y por delante del cayado aórtico, estando indemne la prótesis Bentall.

El paciente recibió tratamiento antibiótico con Piperacilina-Tazobactam y ciprofloxacino, evolucionando favorablemente.

En la parte superior de la imagen se muestra el estudio realizado con Galio ⁶⁷. A muestra la proyección anterior del rastreo corporal completo con un foco de captación mediastínica y adicionalmente la captación apreciada en la rodilla izquierda del paciente compatible con proceso inflamatorio osteoarticular. B muestra una serie de cortes transversales del SPECT torácico donde se puede apreciar que la captación se encuentra en el mediastino anterior.

En la parte inferior izquierda se muestra el estudio PET/TAC realizado con ¹⁸F-FDG. C Muestra la imagen volumétrica PET donde se aprecia la captación mediastínica (Flecha), y D muestra un corte transversal seleccionado del estudio PET en la parte superior y su correspondiente imagen de fusión con el TAC en la parte inferior, apreciándose que el foco de captación se encuentra por delante de la prótesis.

En la Parte inferior derecha en E se aprecian unos cortes seleccionados transversales y sagitales de la gammagrafía con Galio ⁶⁷, apreciándose la similitud con los cortes transversales del PET.



Caso 3

Paciente mujer de 80 años que presenta anemia y fiebre persistente con picos nocturnos a pesar de antibioterapia. Es remitida al Servicio de Medicina Nuclear del HUMV para localizar posible foco infeccioso.

Se le realizó un rastreo corporal completo con proyecciones anterior y posterior con Citrato de Galio ⁶⁷ a las 48 horas tras la administración del radiotrazador. Posteriormente se complementó el estudio con un SPECT torácico. No obteniéndose captación patológica salvo la observada en la médula ósea reactiva en relación a la anemia que presentaba.

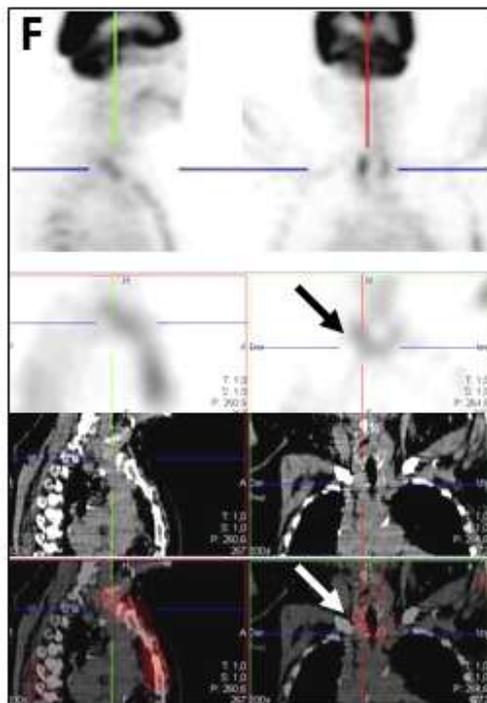
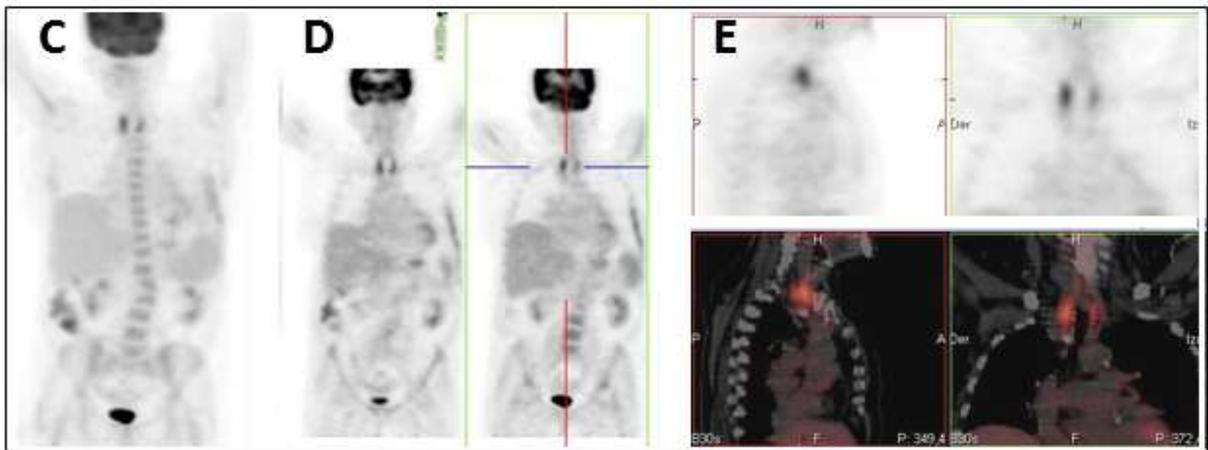
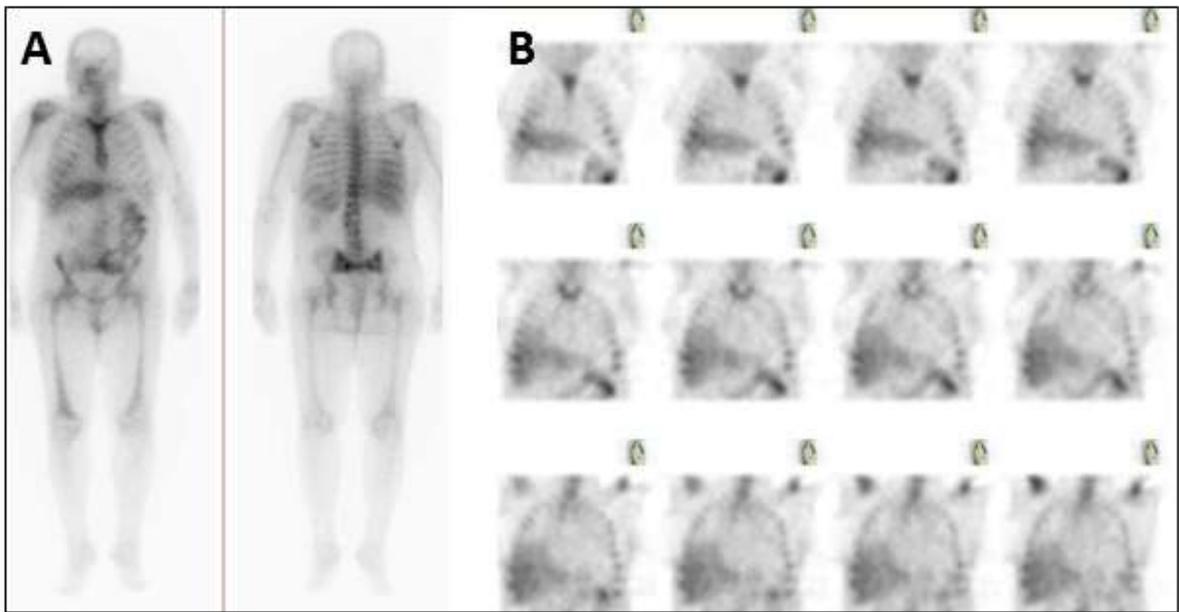
Se continuo el estudio de FOD y ante una elevación del VSG mantenida se volvió a derivar al Servicio para evaluar una posible arteritis. Se le realizó una exploración PET/TAC con 18F-FDG evaluando las regiones cervical, torácica, abdominal y miembros inferiores. No observándose captaciones lineales de FDG las parece vasculares que sugieran actividad inflamatoria vasculítica.

En el PET/TAC se puso de manifiesto una captación muy intensa en ambos lóbulos tiroideos por lo que se recomendó descartar una tiroiditis, que fue finalmente confirmada.

En la parte superior de la imagen se muestra el estudio gammagráfico realizado con Citrato de Galio ⁶⁷. (A) muestra la proyección anterior y posterior del rastreo corporal completo apreciándose la gran captación del radiotrazador en la médula ósea y (B) muestra una serie de cortes coronales del estudio SPECT en el que se no se observan hallazgos patológicos, más allá de la captación incrementada en las estructuras óseas.

En la parte media de la imagen, se muestra el estudio PET/TAC con 18F-FDG que pone de manifiesto dos focos de captación intensa en la región cervical alojados en el tiroides. (C) es una imagen volumétrica de la exploración, (D) muestra dos cortes coronales seleccionados y (E) muestra un corte coronal y un corte sagital seleccionados que han sido pareados con sus correspondientes cortes de imagen de fusión, interesando la captación cervical mucho más intensa en el lóbulo tiroideo derecho.

En la parte superior de la imagen F presentamos dos cortes seleccionados de la imagen PET en plano sagital y coronal, obtenidos fusionando varios de los cortes originales para obtener una imagen con un grosor de corte similar a la de los cortes del SPET(10mm). Estos cortes han sido pareados con dos cortes seleccionados del SPECT de las mismas regiones anatómicas, que han sido fusionados con la imagen CT del estudio PET/TAC, como se presenta en el grupo de imágenes inferior, la fusión así generada de la imagen de Galio⁶⁷ con el TAC identifica la localización anatómica de la captación de Galio en el tejido tiroideo, que inicialmente había sido interpretada erróneamente como debida al manubrio esternal(Flechas).



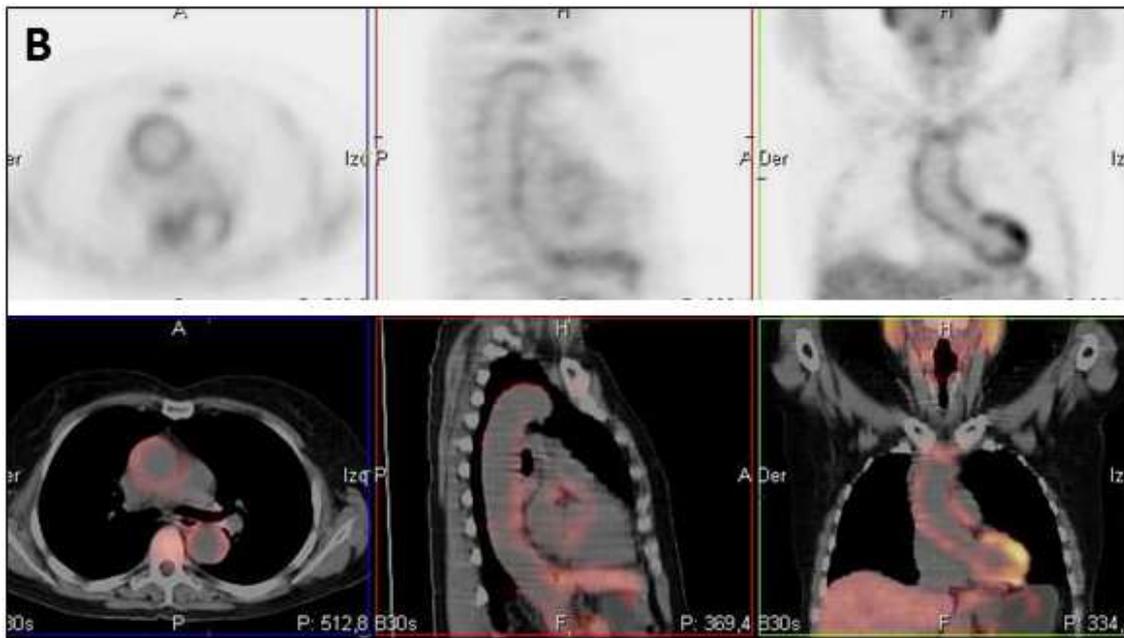
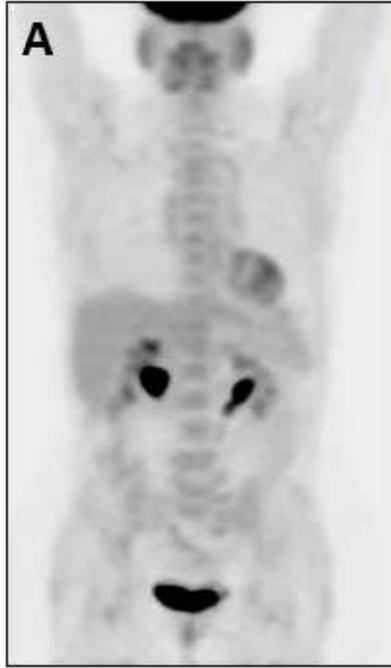
Caso 4

Paciente Mujer de 57 años que presenta Fiebre de 1 mes de evolución acompañada de Polimialgia, y se sospecha que pueda presentar Vasculitis como principal responsable del cuadro, sin poder descartarse otras entidades. Es remitida al Servicio de Medicina Nuclear del HUMV.

Se le realiza una exploración PET/TAC con ^{18}F -FDG en la que se aprecia una captación lineal en la pared aórtica y en los troncos supraaórticos confirmándose la Vasculitis como responsable del cuadro.

En la imagen se muestra el estudio realizado con ^{18}F FDG-PET/TAC. En la parte superior (A) se muestra la imagen volumétrica de la exploración, donde no se observan focos de captación patológicos llamativos, un análisis más detallado permite apreciar una discreta captación en los árboles vasculares supraaórticos.

En la parte inferior de la imagen (B) se muestran tres cortes, transversal, sagital, coronal, seleccionados mostrando dos imágenes de cada uno de ellos, la parte superior se corresponde con la imagen PET y la inferior se corresponde con la imagen morfonuclear de fusión PET/TAC. Apreciándose en ellas la intensa captación en la pared aórtica.



Caso 5

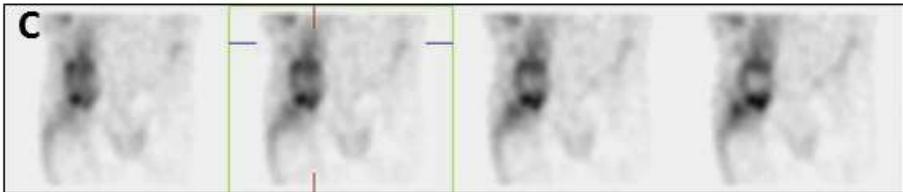
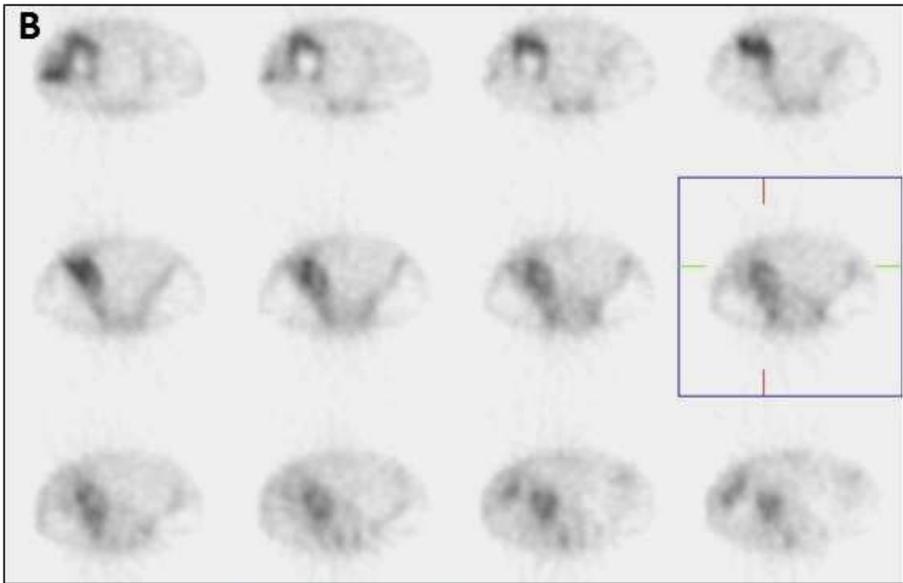
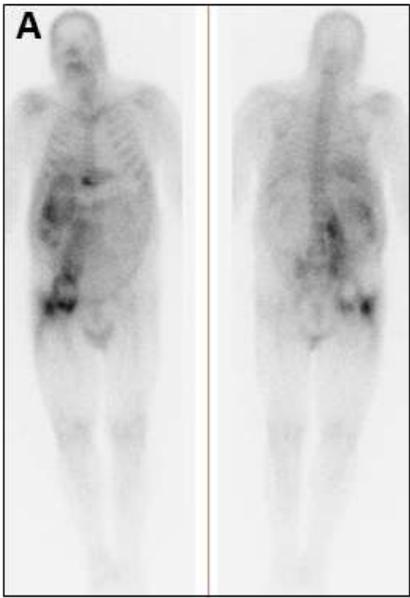
Paciente varón de 55 años de edad, con antecedente de diabetes mellitus, dislipemia y artrosis de cadera con colocación de prótesis. Cuadro de 1 mes de evolución de fiebre fue derivado al Servicio de Medicina Nuclear del HUMV para localizar posible foco infeccioso.

Se le realizó un rastreo corporal completo con Citrato de Galio 67 y se completó el estudio con un SPECT de la región abdominal y pélvica. En el estudio se puso de manifiesto una captación patológica de Galio 67 en todo el recorrido del músculo psoas iliaco derecho con áreas hipercaptadoras que sugerían la presencia de abscesos. Se observó también captación en el área periprotésica y tejidos blandos adyacentes. También se observó un foco de captación en el apéndice xifoides.

En la parte superior de la imagen A muestra las proyecciones anterior y posterior del rastreo corporal con citrato de Galio⁶⁷, apreciándose el aumento de captación en la cadera derecha y una banda de captación entre un foco paravertebral derecho y la cadera.

En la parte media de la imagen (B) se muestra una serie de cortes transversales seleccionados, obtenidos con el SPECT, en los que se aprecia un gran foco de captación en la cadera derecha que se extiende hacia la columna en el recorrido teórico del músculo psoas ilíaco.

En la parte inferior (C) se muestran cortes coronales seleccionados del SPECT, donde se aprecian las captaciones anteriormente descritas.



Agradecimientos

Me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento a mi tutora la Dra. Remedios Quirce Pisano, ya que en buena parte gracias a su apoyo, orientación y supervisión durante estos meses este proyecto se ha hecho realidad.

También me gustaría agradecer su labor a todos aquellos profesores, tanto de mi periodo Universidad como de mi época preuniversitaria, que de un modo u otro han contribuido a que haya florecido en mi la semilla del conocimiento.

Mención especial se merecen aquellos tutores que durante los rotatorios me han motivado a aprender y a intentar alcanzar las cualidades que se necesitan para ser un buen médico.

Debo manifestar con gran respeto mi agradecimiento a los pacientes, porque con su sufrimiento y su enfermedad han contribuido a que yo aprenda para a partir de hoy intentar curar unos pocos, tratar a algunos más y consolar a la mayoría.

Finalmente, no podía dejar de mencionar al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), al Servicio de Medicina Nuclear y a la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria.

Santander, junio de 2016