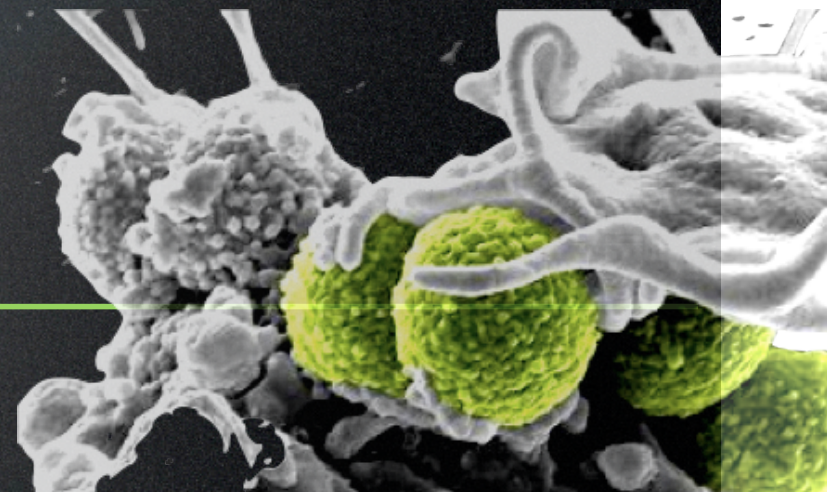




# Papel de la Medicina Nuclear en el diagnóstico de procesos infecciosos

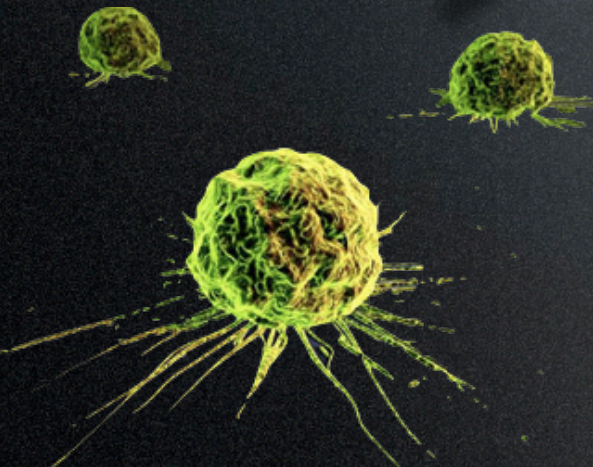
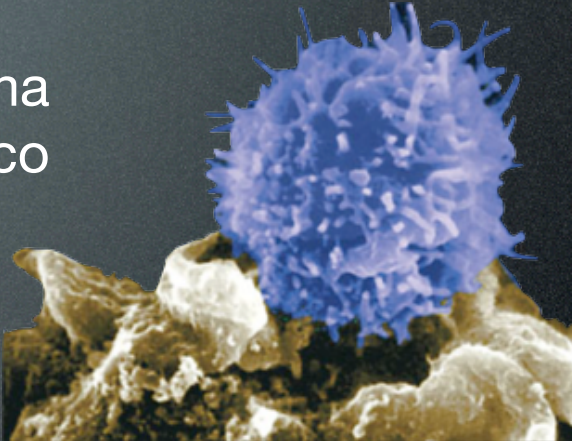
Departamento de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

Instituto Nacional de Cancerología



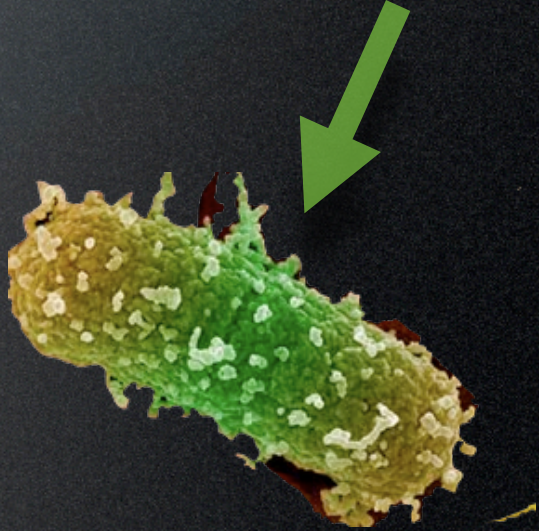
Introducción

Sistema  
Inmunológico

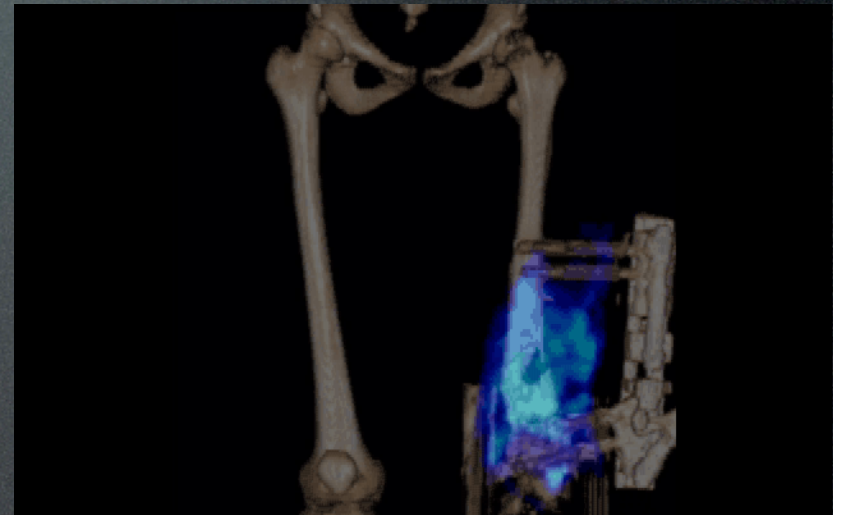
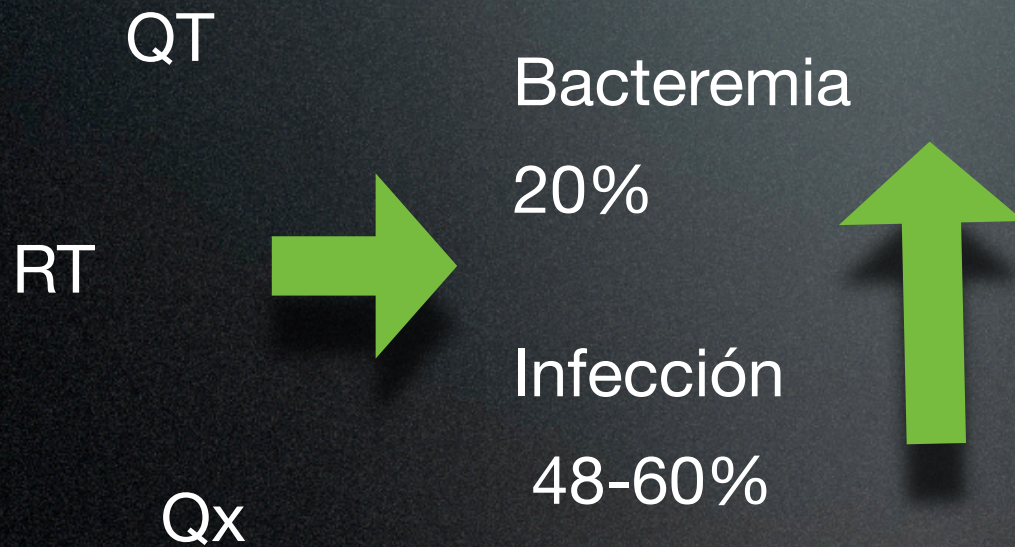


Cáncer

Infección



# Introducción





Diagnóstico

Historia clínica

Signos y síntomas

Estudios de laboratorio

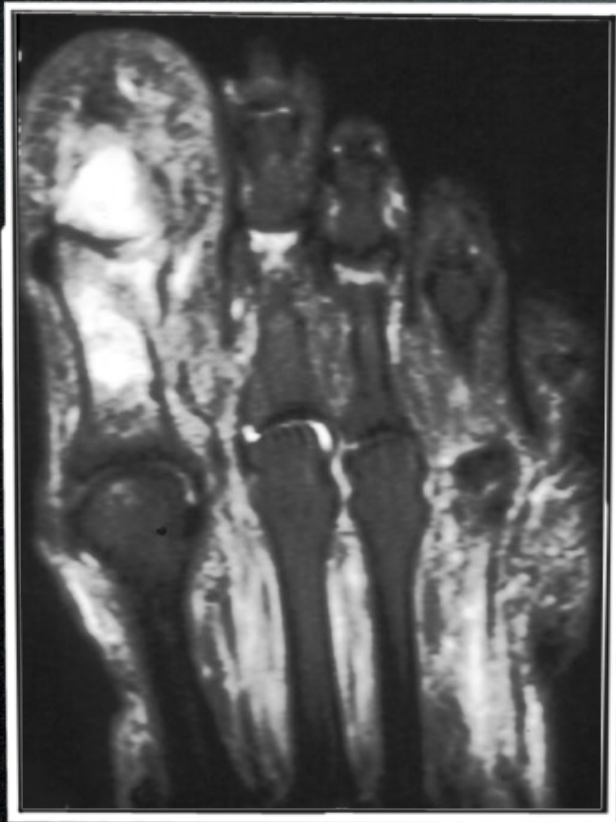
Biopsias/ Cultivos

Imagen

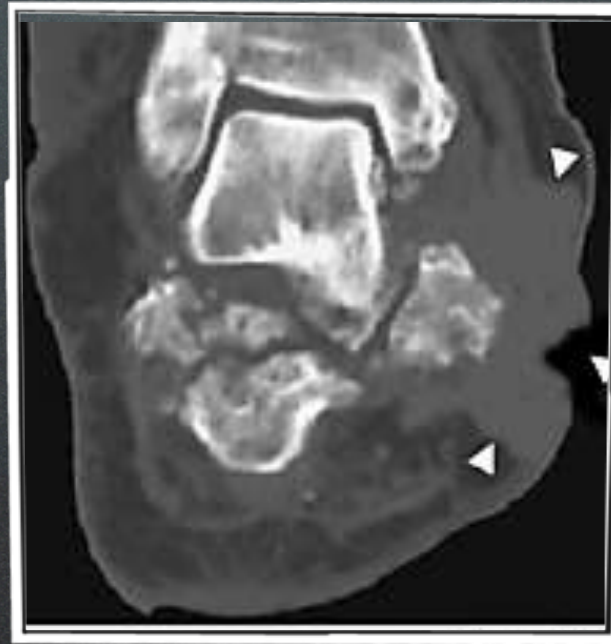
Papel Confirmatorio

# Modalidades de imagen morfológica

MR



CT

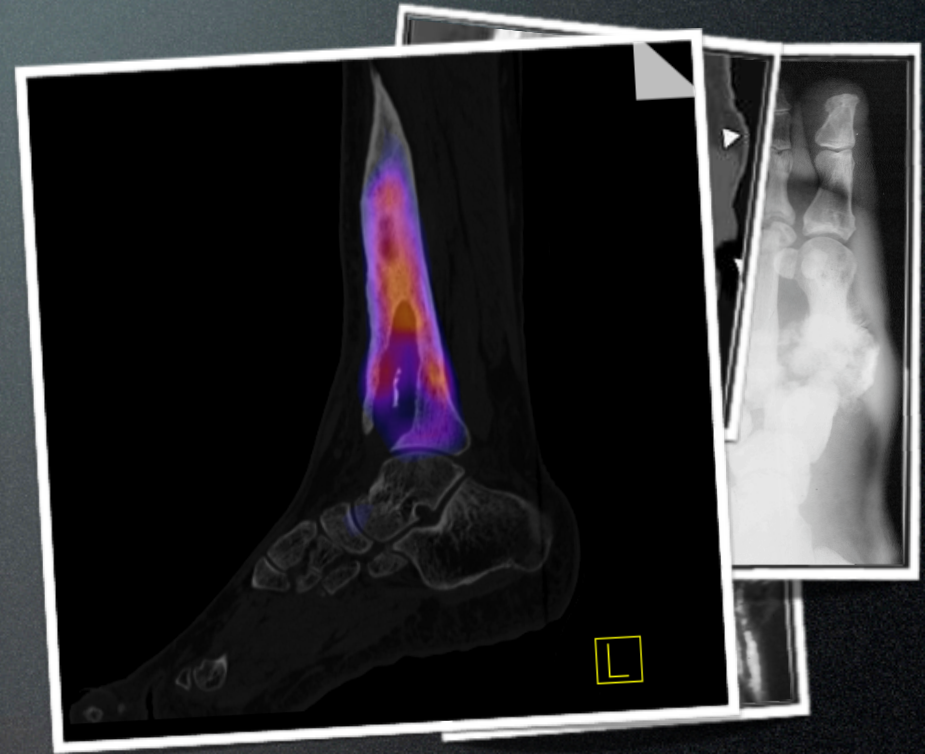


Rx



# Imagen Molecular

- Leucocitos
- Péptidos
- Inmunoglobulinas
- Antibióticos
- Otros...

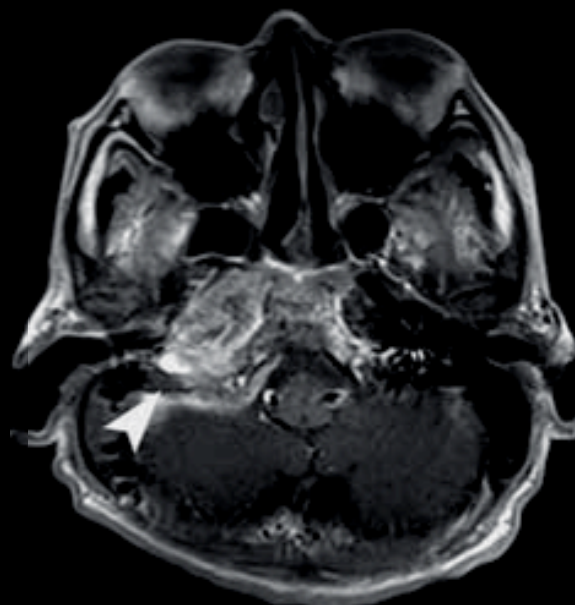
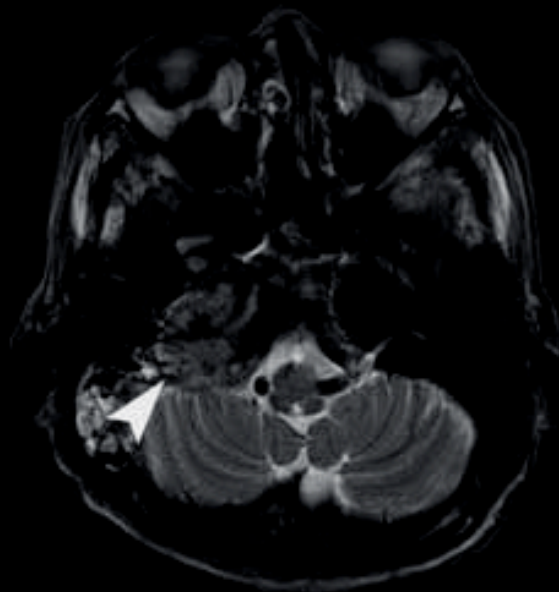


- $^{123}\text{I}$ -IL1ra
  - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -IL 8
  - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -P
  - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -E
  - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -a-E-Selectinas
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MoAb
- Modelos Experimentales**
- Utilidad no VALIDADA**
- loides
- s
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMF 444
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PEG-Liposomas

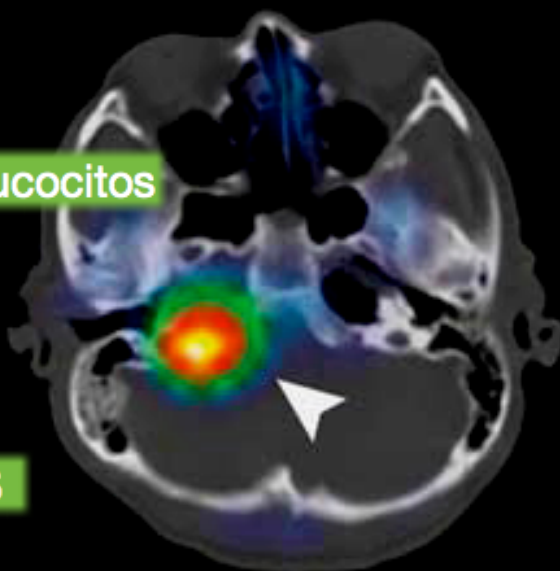
A horizontal band with a green, textured background, possibly a microscopic view of biological cells or tissues. The text is overlaid on this band.

¿Ventajas de la Imagen Molecular?



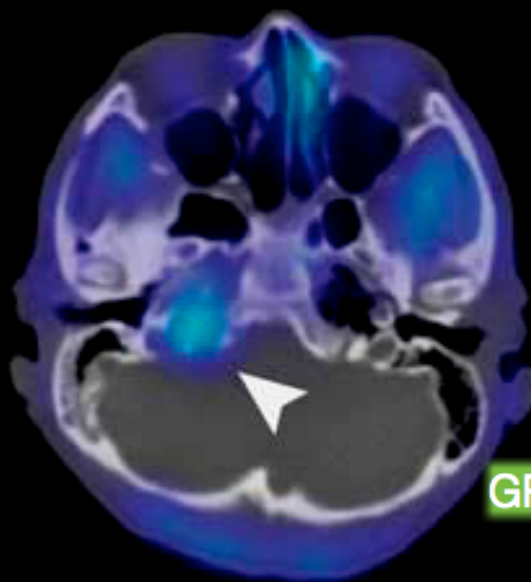


$^{99m}\text{Tc}$  HMPAO Leucocitos



OSTEOMIELITIS

$^{99m}\text{Tc}$  MIBI

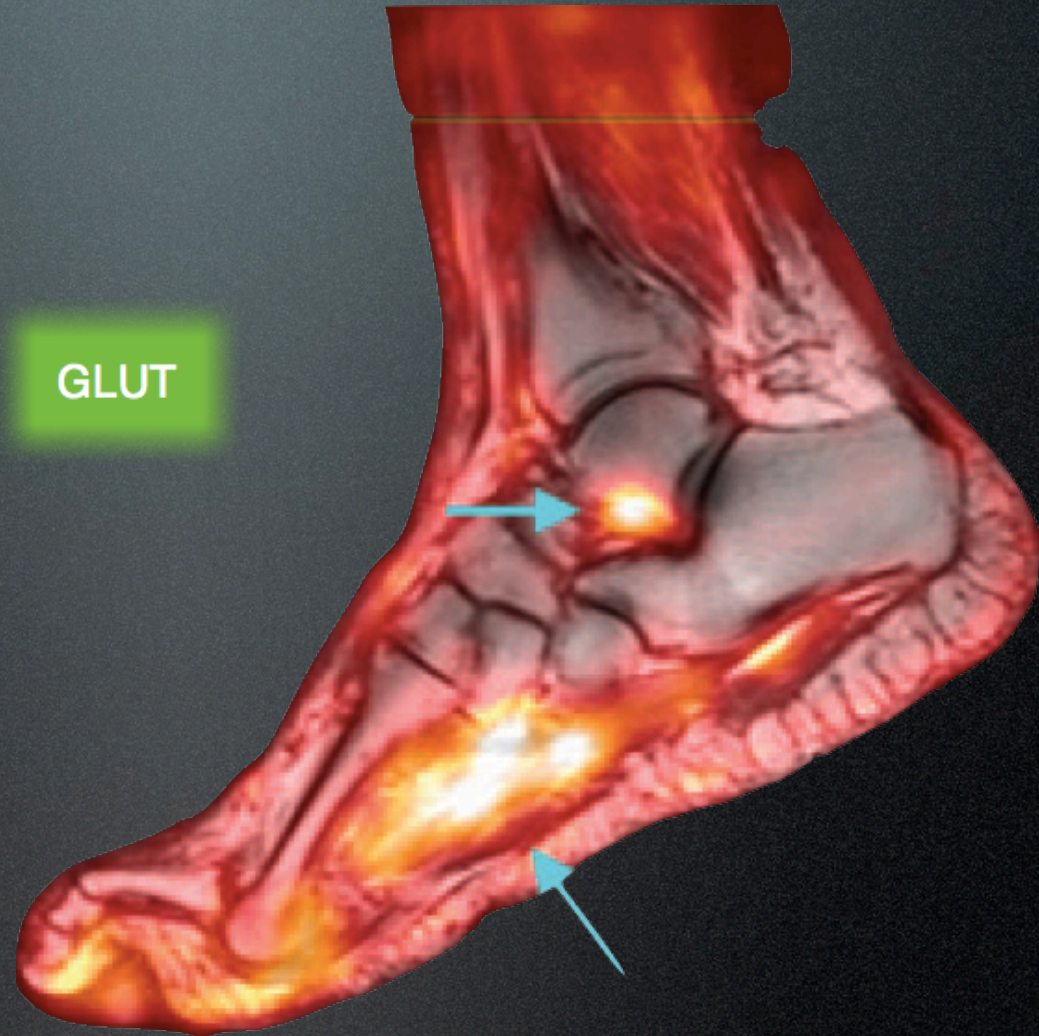


GRANULOMATOSIS

$^{18}\text{F}$ FDG

- Células inflamatorias activadas
- Tirosin cinasas
- Protein cinasas C

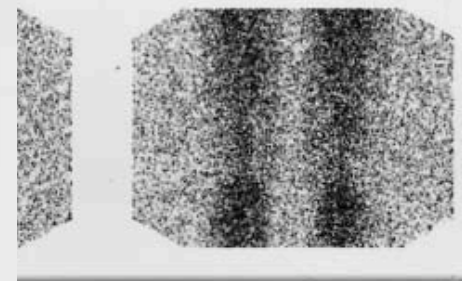
GLUT



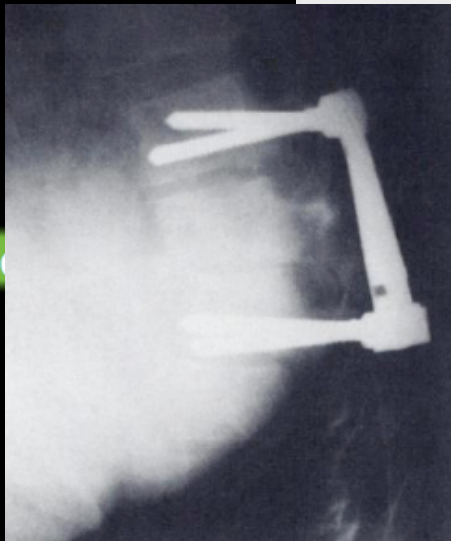
PaikJY et al. J Nucl Med 2004; 45: 124-128.

$^{18}\text{F}$ FDG

Guhlmann et al



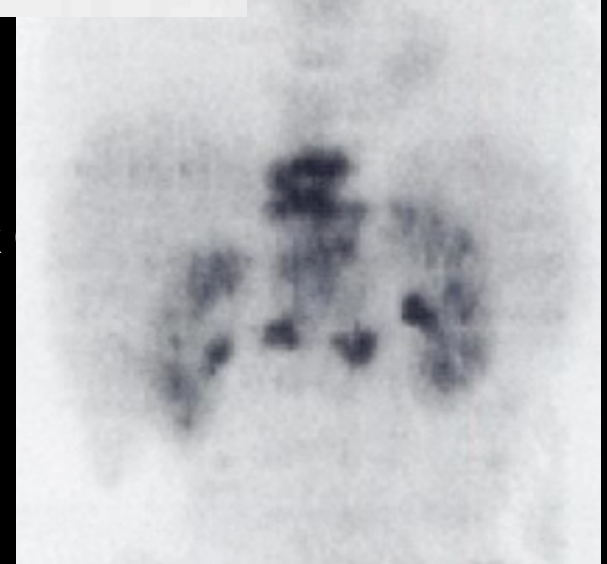
Mello



OG P



Dx



F. De Winter, et al. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83:651-660.

## $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for Detection of Metastatic Infection in Gram-Positive Bacteremia

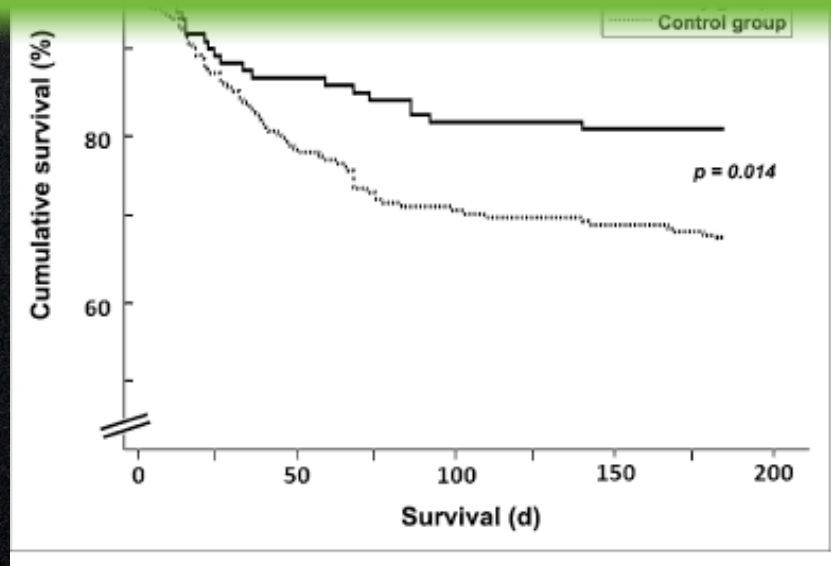
Fidel J. Vos<sup>1-3</sup>, Chantal P. Bleeker-Rovers<sup>1-3</sup>, Patrick D. Sturm<sup>3,4</sup>, Paul F.M. Krabbe<sup>5</sup>, Arie P.J. van Dijk<sup>6</sup>, Maria L.H. Cuijpers<sup>1</sup>, Eddy M.M. Adang<sup>5</sup>, Geert J.A. Wanten<sup>7</sup>, Bart-Jan Kullberg<sup>1,3</sup>, and Wim J.G. Oyen<sup>2,3</sup>

- 115 pacientes no neutropénicos con bacteremia gram + vs Grupo control 230
- Cultivos Staphylococcus aureus, Streptococcus species, o Enterococcus species



- Diagnóstico de focos infecciosos metastásicos PETCT 67.8% vs Otras modalidades 35.7%
- Sensibilidad 100%, especificidad 87%, VPN 100% VPP 89%

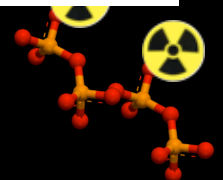
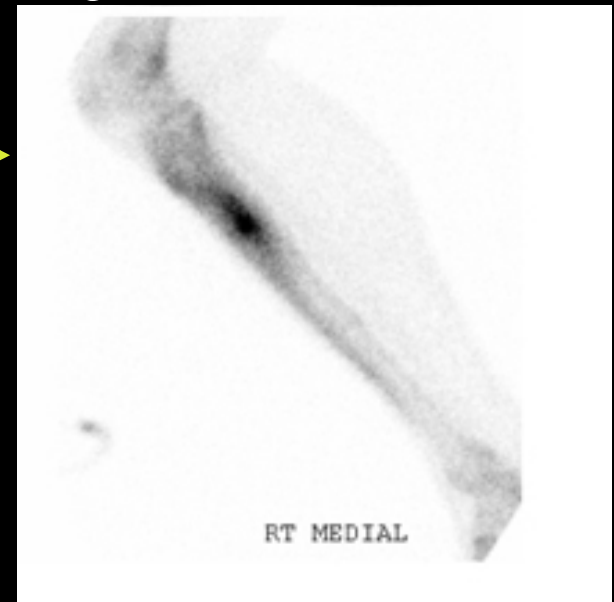
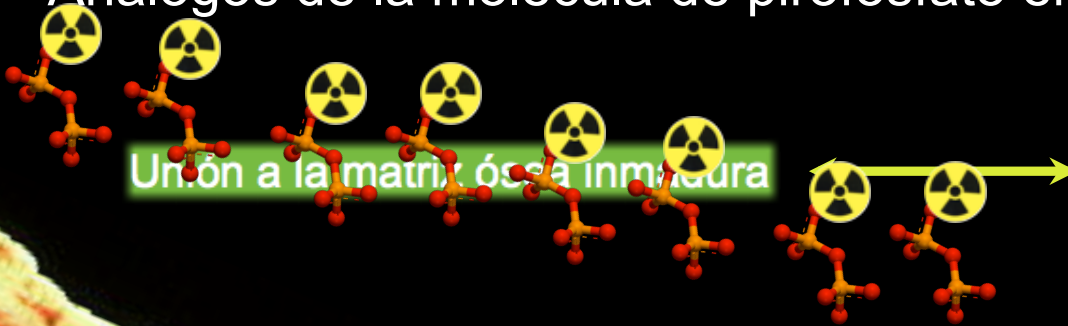
En pacientes de alto riesgo con bacteremia por gram positivos, el abordaje con  $^{18}\text{F}$ FDG permite disminuir la tasa de mortalidad y riesgo de recaídas al detectar sitios focales de diseminación de manera más temprana a otros métodos de imagen



Vos et al. J Nucl Med 2010; 51:1234–1240

$^{99}\text{Tc}$  MDP

Análogos de la molécula de pirofosfato endógeno



- Altamente Sensible
  - Traumatismo
  - Neoplasias
  - Inflamación
  - Infección



# Leucocitos radiomarcados

- Meta-análisis 57 artículos
- Publicados entre 1982 - 2004
- Pie diabético 2889 lesiones
- Leucocitos radiomarcados

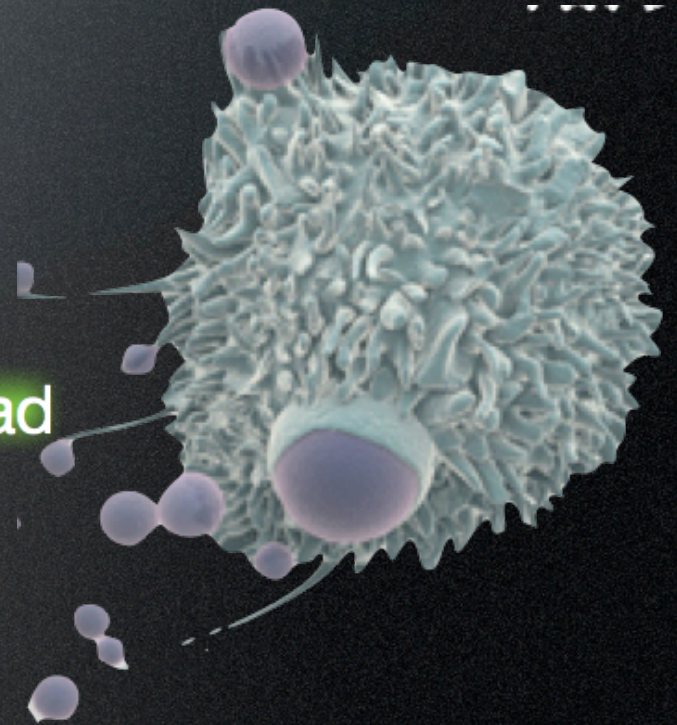
$^{99m}\text{Tc}$

$^{111}\text{In}$

$^{18}\text{F}$ FDG

$^{64}\text{Cu}$

86% sensibilidad / 84% Especificidad





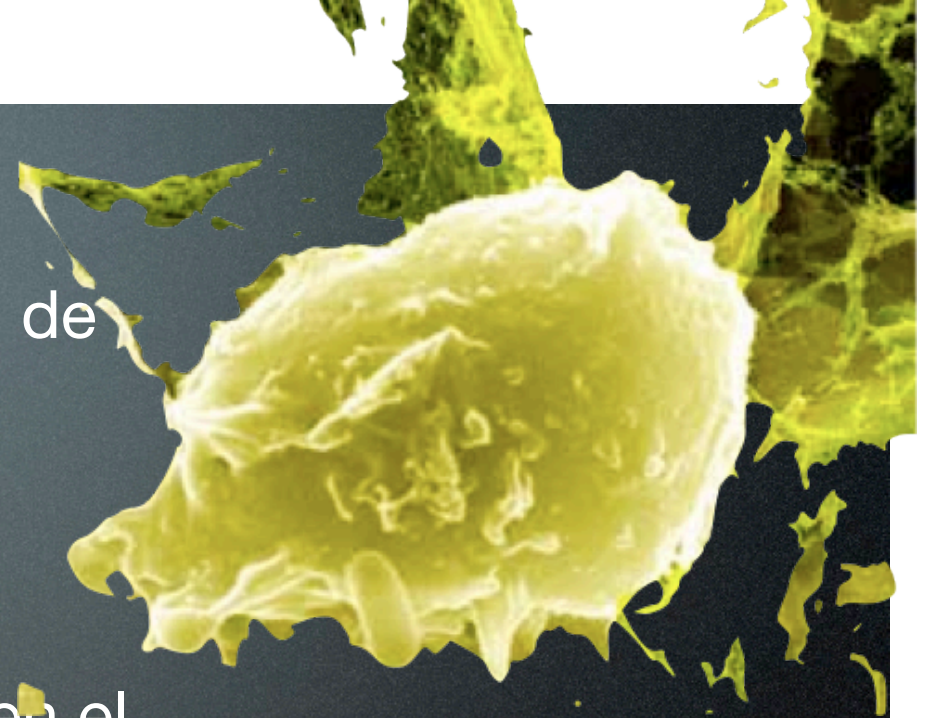
"gold standard" en la detección de procesos infecciosos e inflamatorios

PMN migran y concentran en el sitio de infección a través de diapédesis y quimiotaxis

Altamente sensible y específica para inflamación aguda.  
Menos útil para inflamación crónica

Reducción del migración de neutrófilos

**Difícil distinguir entre inflamación infecciosa y no infecciosa**



# Leucocitos Radiomarcados

Indicación	Casos	S	E
Infección Subcutánea	11	36.4	100
Infección Neurológica	159	93	97.1
Prótesis	572	88.6	96.5
Endocarditis	30	95.0	95.0
Apendicitis	191	90.6	90.6
FOD	637	89.1	80.6
<b>Resultados Variables</b>			
Osteomielitis	376	80.3	80.3
Infecciones Osteoarticulares	1803	84.8	78.9
Osteomielitis Primaria	617	85.4	75.5
Artritis Reumatoide	45	85.4	75.4
Pie diabético	463	74.4	77.2
Infección en herida quirúrgica esternal	369	83.9	67.3
Espondilodiscitis	163	83.8	56.3

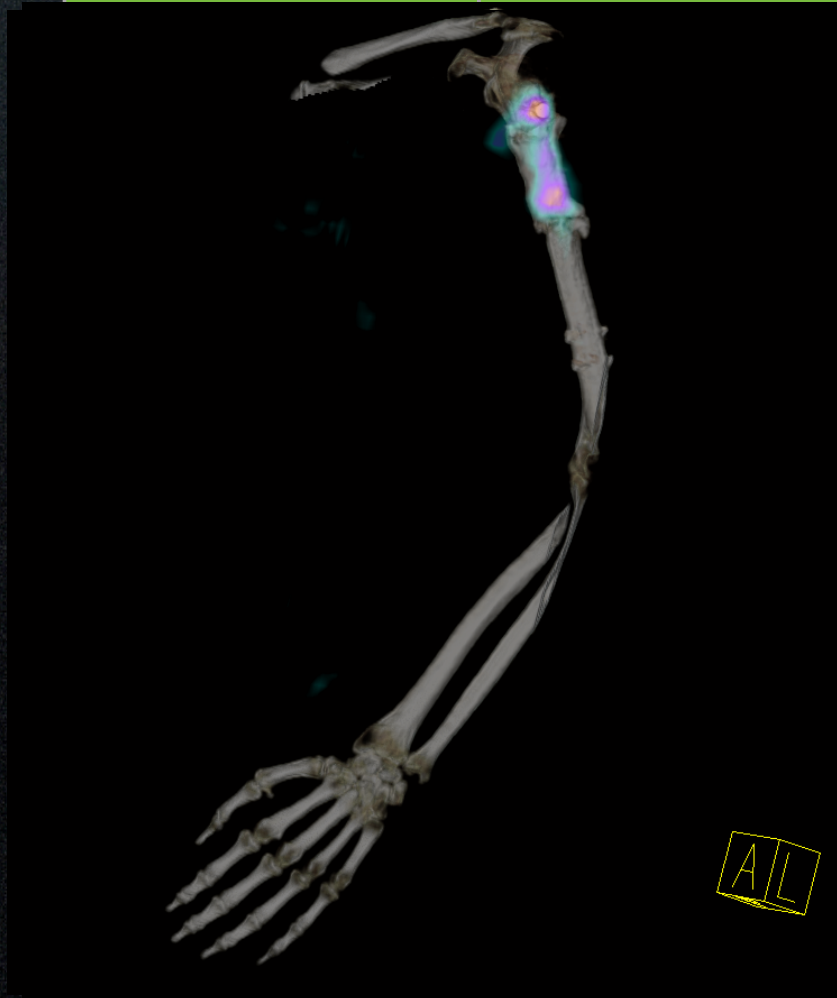
# Leucocitos Radiomarcados INCan

Diagnóstico oncológico

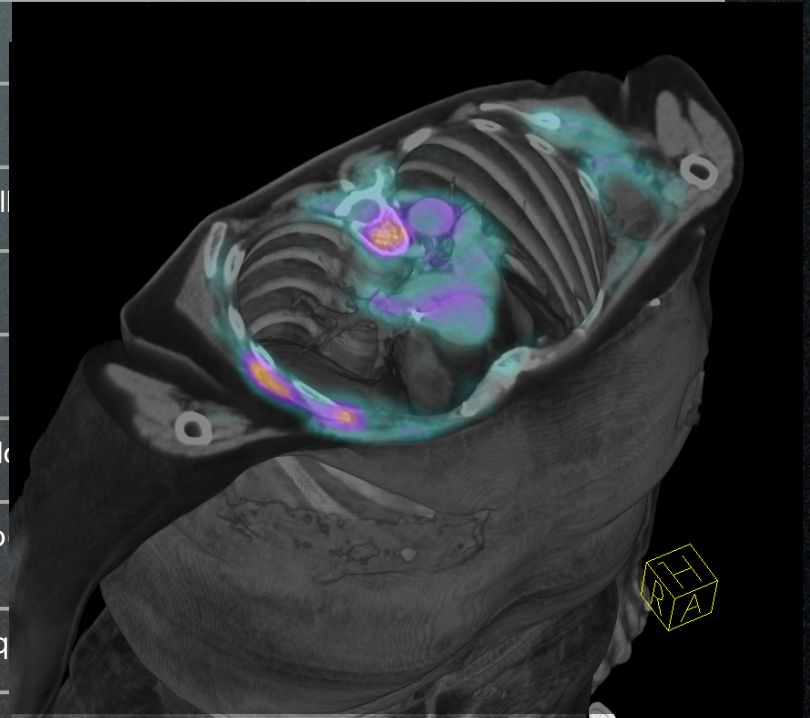
Sospecha clínica

$^{18}\text{F}$ FDG  
Leucos

Reporte bacteriológico

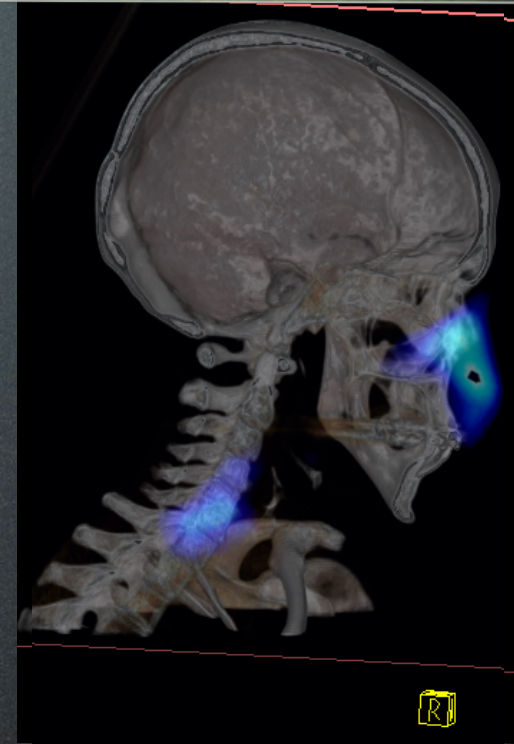


derecha  
izquierdo  
otésica rodill  
do  
ero izquierdo  
n esterno  
hombro izq  
o

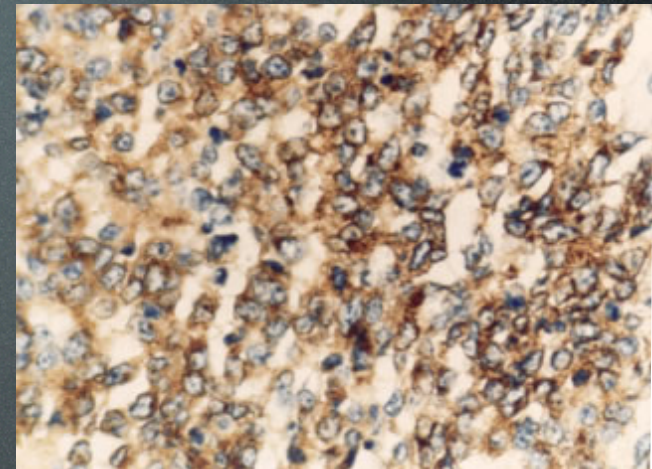
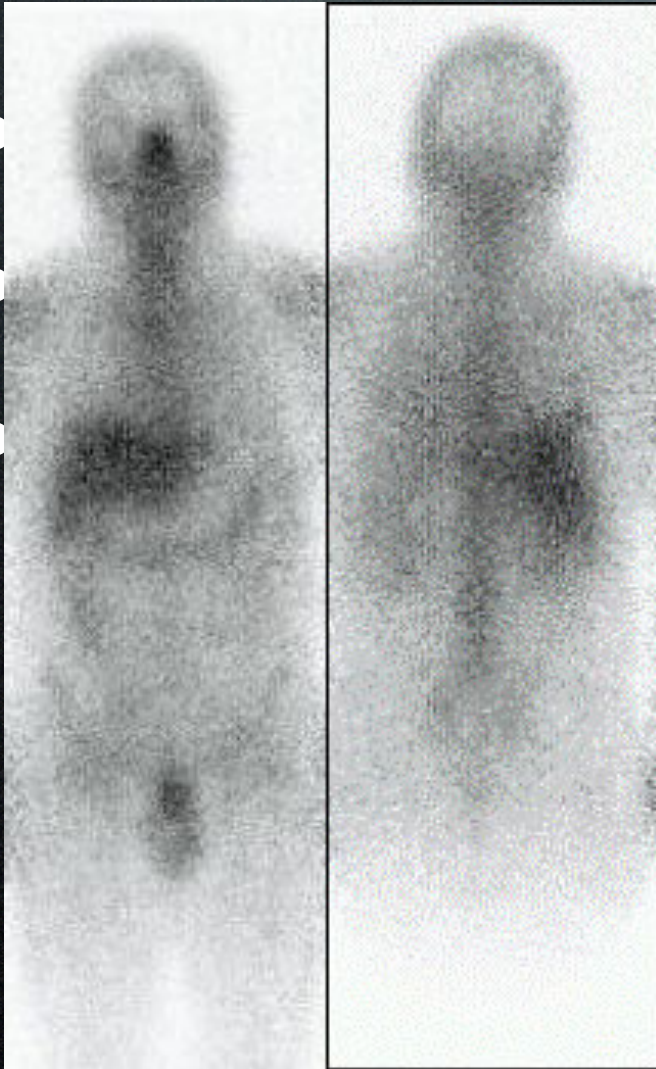


+	Pseudomona
+	Estafilococo aureus
+	Leminorella

Lavender JP, Lowe J, Barker JR, Burn JI, Chaudhri MA  
Gallium 67 citrate scanning in neoplastic and inflammatory  
lesions. Br J Radiol 1971 May;44(521):361-6



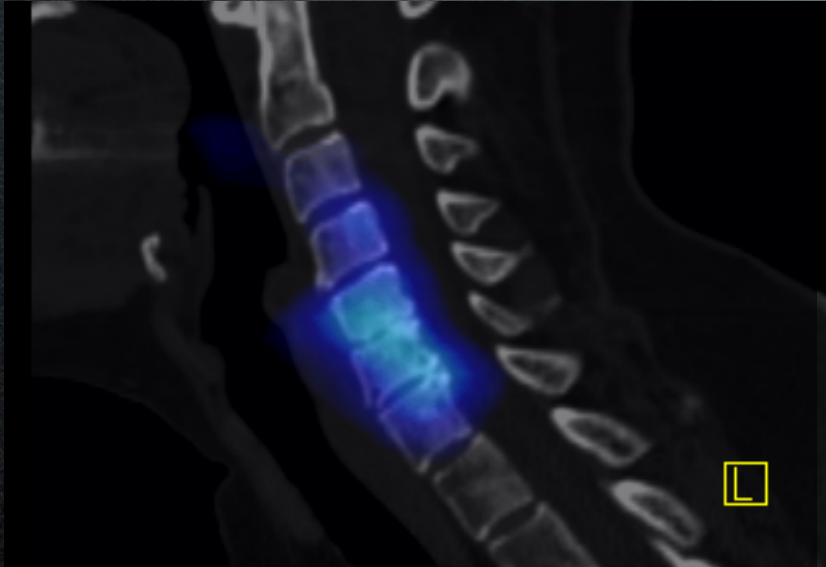
- Incremento en la vascularización
- incremento en el metabolismo tisular
- Incremento en la expresión de receptores de transferrina



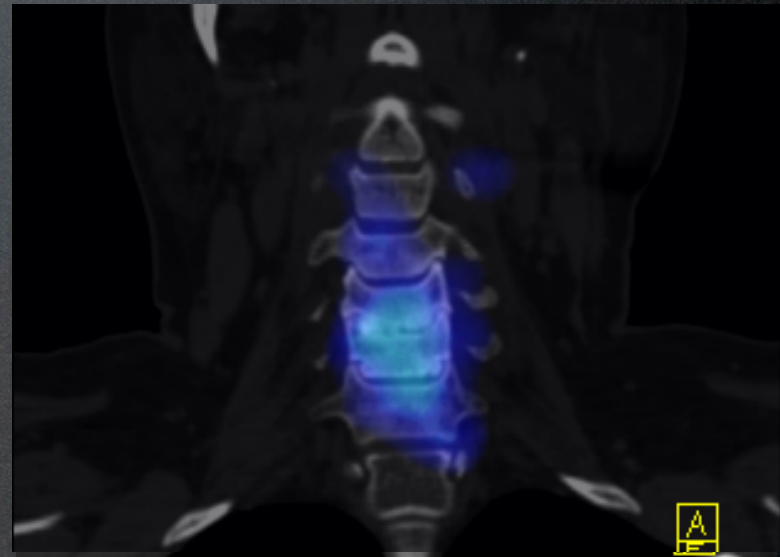
CD71

Fiebre de origen oscuro

Rastreo Cuerpo entero



Paciente con  
antecedente de Qx en  
columna cervical

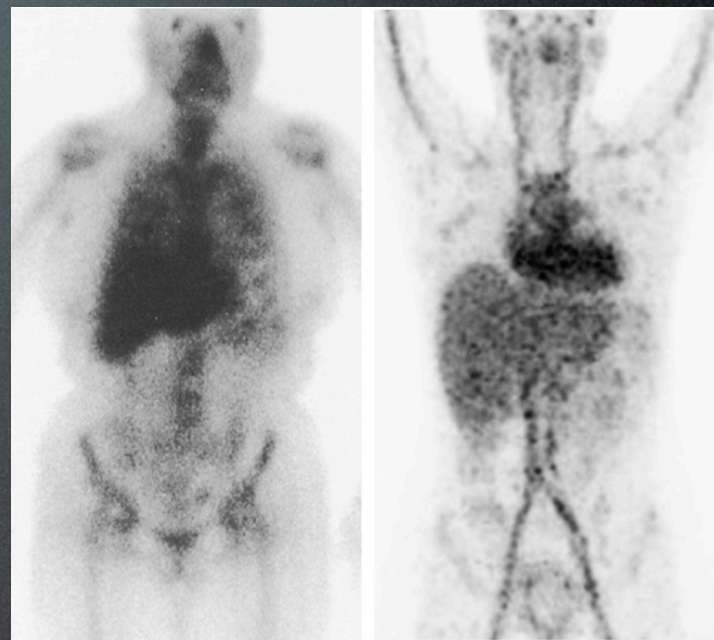


---

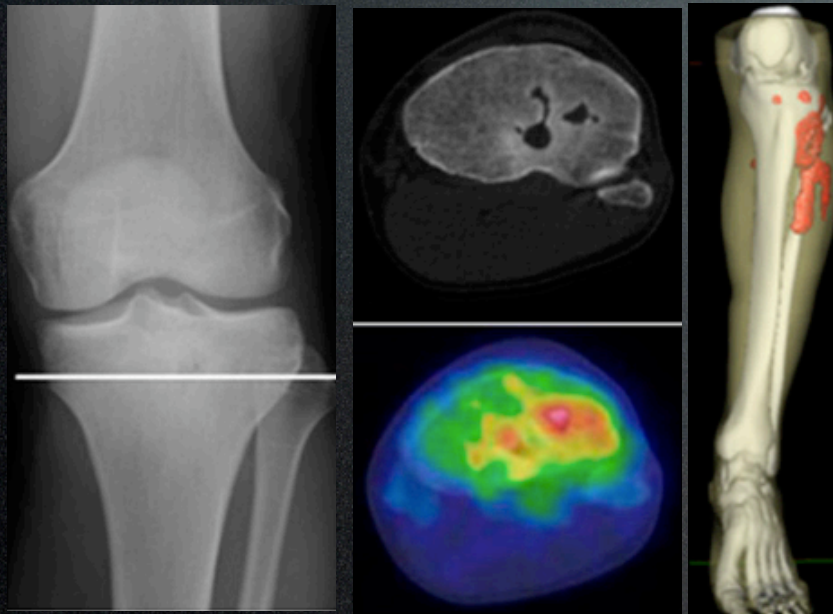
---

## **$^{68}\text{Ga}$ -Citrate PET/CT for Evaluating Patients with Infections of the Bone: Preliminary Results**

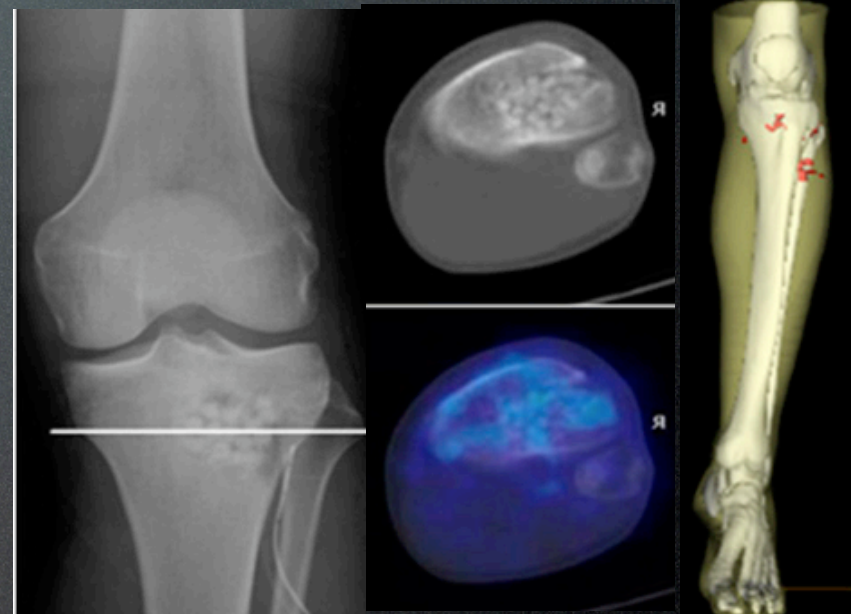
- 31 pacientes
- Sospecha de osteomielitis/discitis



Antes de la terapia



Después de la terapia





Antes de la terapia

Después de la terapia



---

---

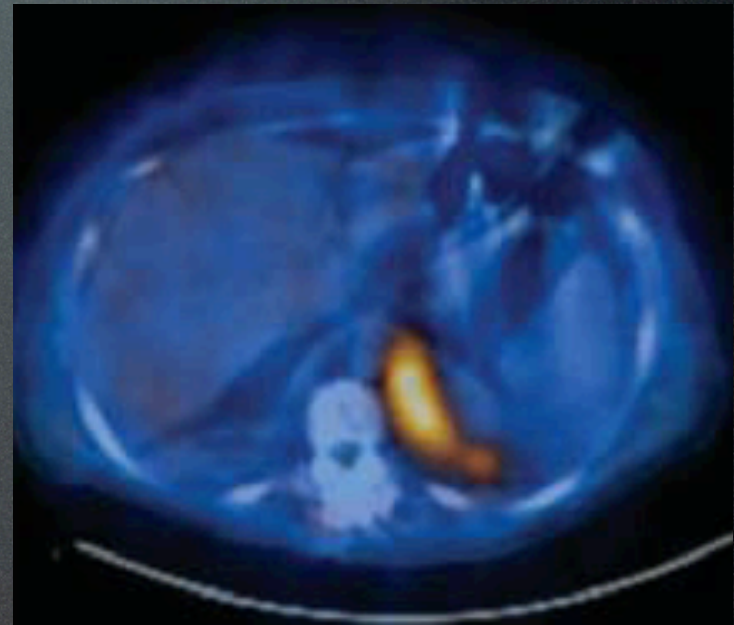
## SPECT/CT Using $^{67}\text{Ga}$ and $^{111}\text{In}$ -Labeled Leukocyte Scintigraphy for Diagnosis of Infection

Rachel Bar-Shalom, MD<sup>1,2</sup>; Nikolay Yefremov, MD<sup>1</sup>; Luda Guralnik, MD<sup>3</sup>; Zohar Keidar, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Ahuva Engel, MD<sup>2,3</sup>; Samy Nitecki, MD<sup>2,4</sup>; and Ora Israel, MD<sup>1,2</sup>

82 pacientes

- 12 FOD
- 21 Sospecha de osteomielitis
- 13 Infección de tejidos blandos

Mujer 56 años: dolor lumbar, infección en cicatriz, sospecha de osteomielitis



Bar-Shalom et al. J Nucl Med 2006; 47:587-594

Hombre de 54 años con absceso en herida quirúrgica, sospecha de infección en injerto vascular



- SPECT/CT aportó información adicional para el diagnóstico y localización de infección en 39 (48%) de 82 pacientes y 47 (48%) de 98 sitios

**SPECT/CT con  $^{67}\text{Ga}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Leucos contribuye significativamente al precisar diagnóstico, localización y definición de la extensión de un proceso infeccioso**

- La contribución del SPECT/CT fue significativamente mayor para los leucocitos que para el galio(63% vs 36%)

## Comparación

Agente	Sensibilidad	Especificidad	Costo	Indicaciones
$^{67}\text{Ga}$	+++	+	\$	FUO TB Osteomielitis, Sarcoidosis, Linfoma, Infección Protésica
$^{99\text{m}}\text{Tc IgH}$	+++	-	\$\$	Osteomielitis de esqueleto axial, Artritis, FOD
$^{111}\text{In IgH}$	+++	++	\$\$\$	FOD, SIDA, Osteomielitis, Sepsis intraabdominal, Artritis
Leucocitos	++	+++	\$\$\$	FOD, Injertos infectados, Osteomielitis, Prótesis

# $^{99m}\text{Tc}$ Fanolesomab

- Marcaje de Leu

Sensibilidad 76-100% Especificidad 67% a 100%

- Pép

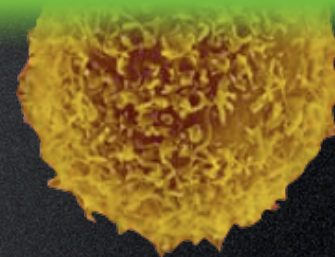
Riesgo de producir anticuerpos antimurinos

- Anticuerpos antigranulocitos

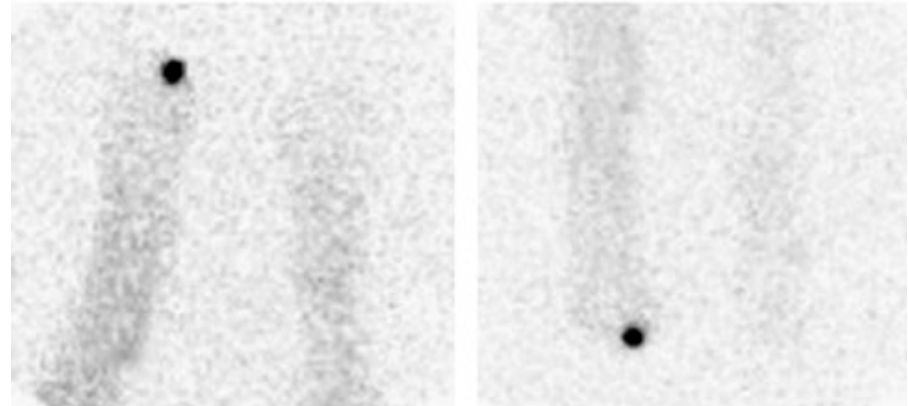
humanos



Antígeno 95

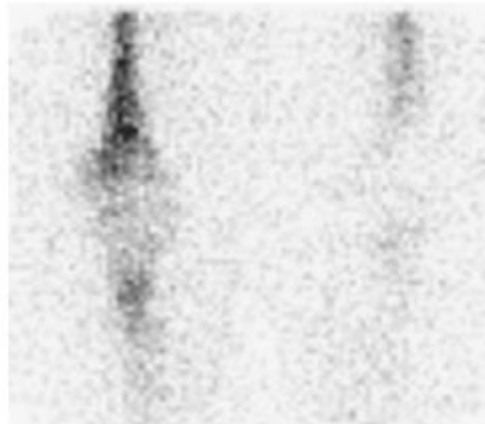
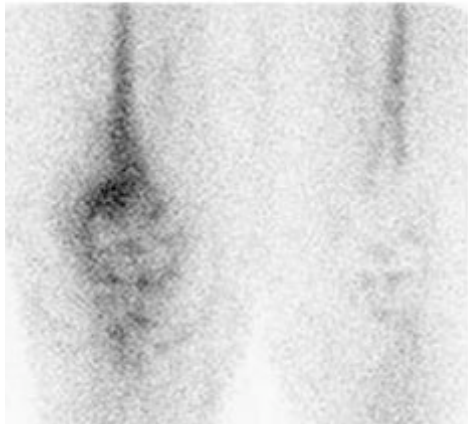


Anti CD15



99mTc Fanolesomab

99 mTc HMPAO Leucos





Antibiótico radiomarcado

Antibiótico radiomarcado

Estructura química

Ciprofloxacino

Unión a la DNA girasa bacteriana

Enorfloxacino

Inhibición de la DNA girasa

Ceftizoxima

Unión a la membrana bacteriana e inhibición de formación de péptidoglicano

Vancomicina

Inhibición de la biosíntesis de la membrana celular

Kanamicina

Inhibición de síntesis de proteínas en microorganismos susceptibles

Pefloxacina

Inhibición de Topoisomerasa girasa tipo II

Alafosfalina

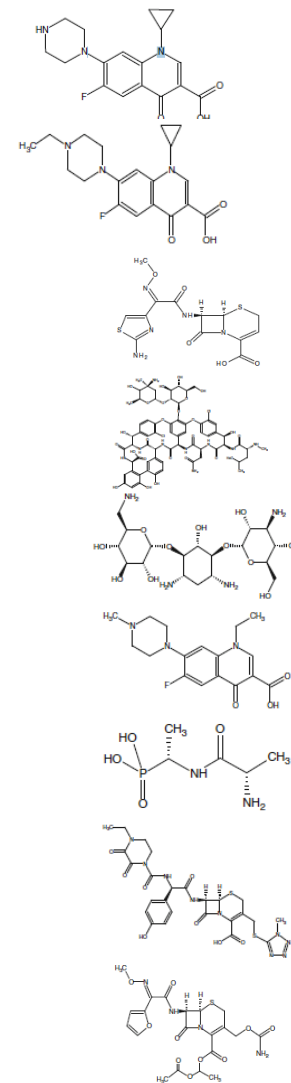
Inhibición de biosíntesis de péptidoglicanos

Cefoperazona

Inhibición de síntesis de membranas bacterianas

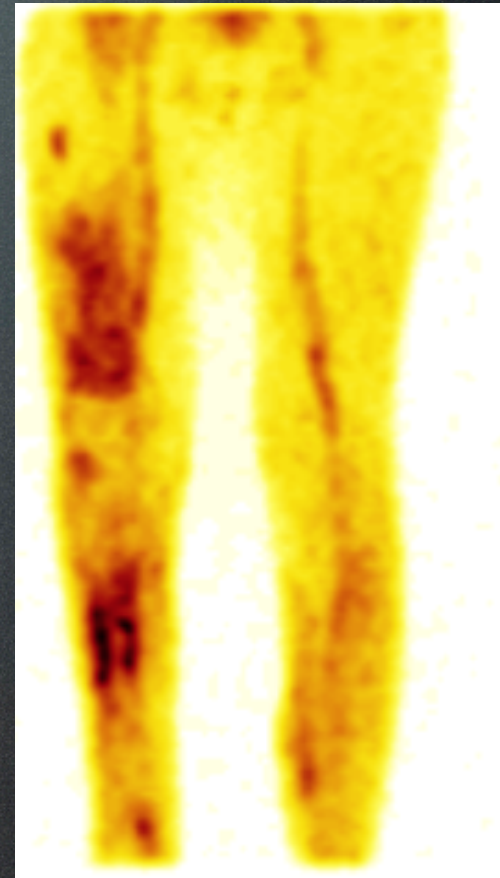
Ceferoxima

Unión a proteínas esenciales e inhibición de síntesis de membranas bacterianas



# Antibióticos Radiomarcados

- $^{99m}\text{Tc}/^{18}\text{F}$  Ciprofloxacino
- Más usado
- Facilidad de marcaje
- Viales liofilizados
- Reproducibilidad
- Disponibilidad
- Dosis de 0.5 mg

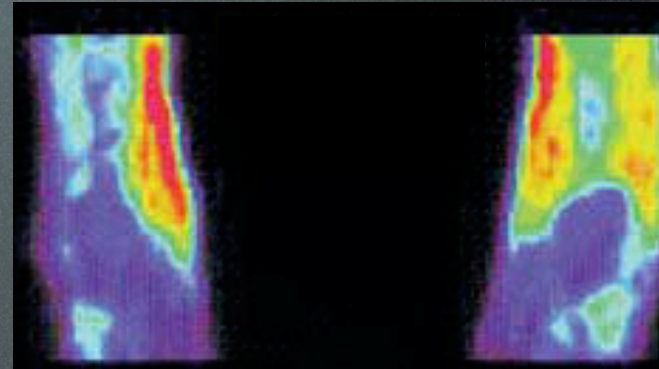


Langer et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2005) 32:143–150

*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2008) 27:1125–1129

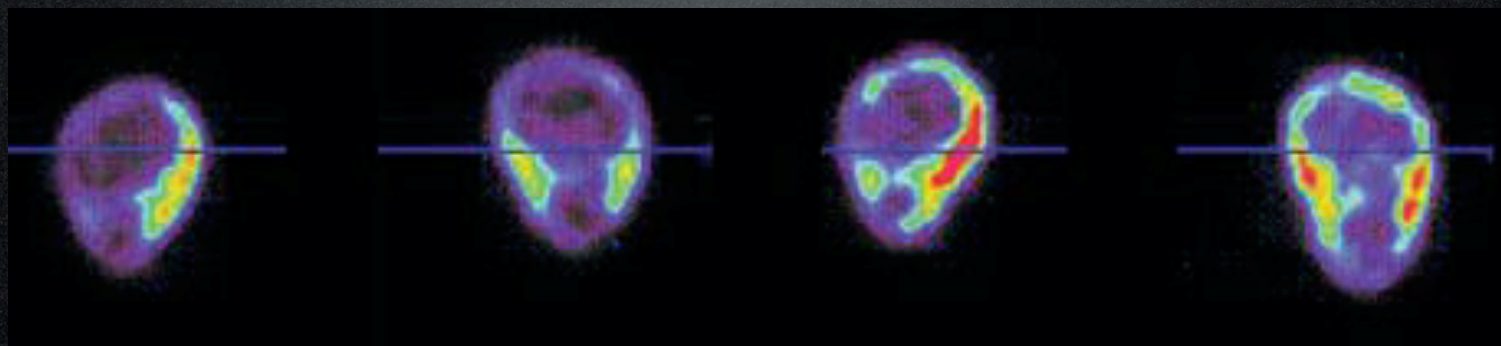
# $^{18}\text{F}$ Ciprofloxacin

180 mins

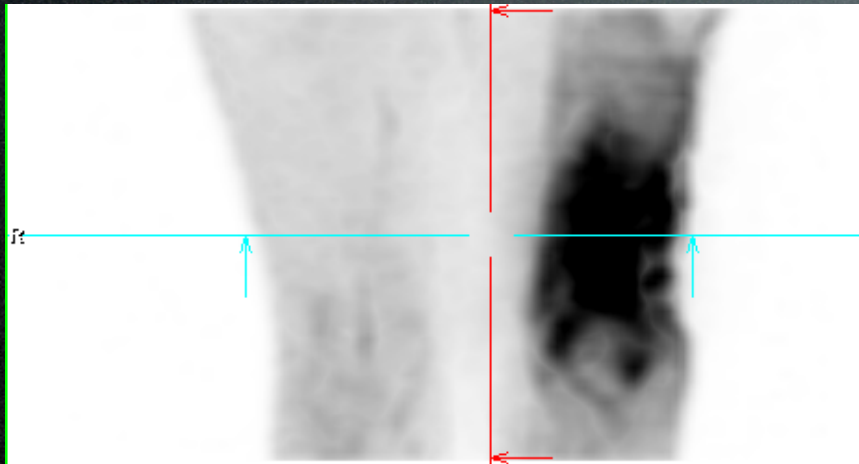


60 mins

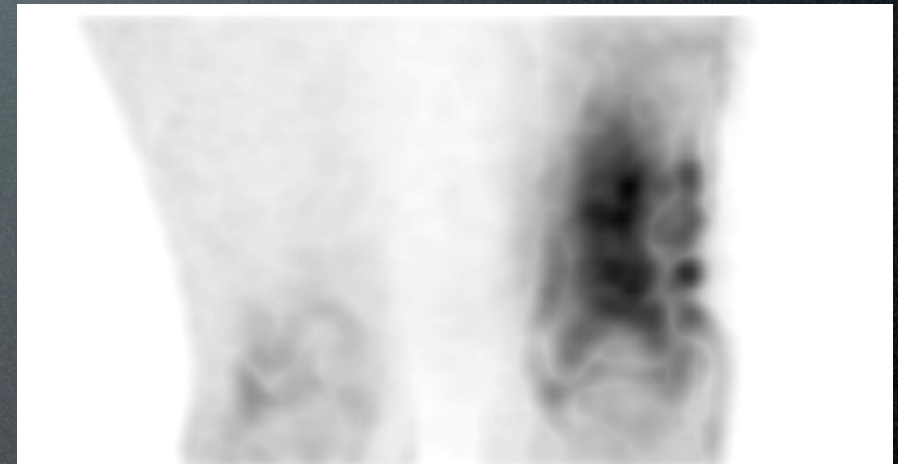
180 mins



# Respuesta a la Terapia



PreTerapia



1 mes con  
Tratamiento



$^{99m}\text{Tc}$  Ciprofloxacin

Sensibilidad 80-96% Especificidad 75% a 94%

Exactitud del sitio afectado

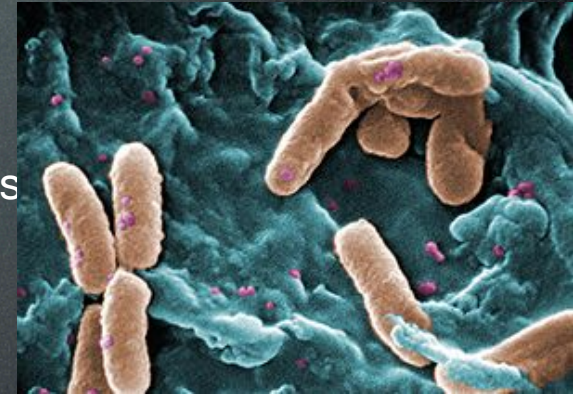
P

# Ubiquicidina 29-41

Fragmento peptídico antimicrobiano,  
sintético  
catiónico

Membrana celular aniónica de microorganismo patógenos

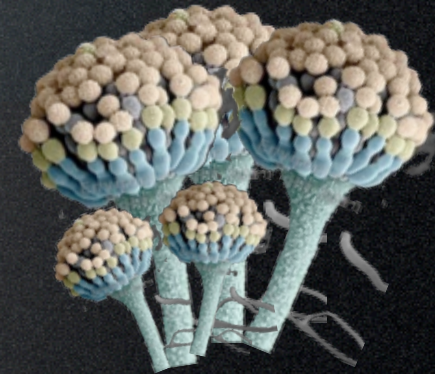
Leucocitos activados



Alta especificad para la detección de procesos  
infecciosos

***bacterianos y fúngicos***

Evitar el riesgo que implica el manejo de productos  
sanguíneos



A. Lupetti et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2008) 27:1125–1129

[Hiemstra PS](#) et al. [J Leukoc Biol.](#) 1999 Sep;66(3):423-8.

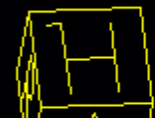
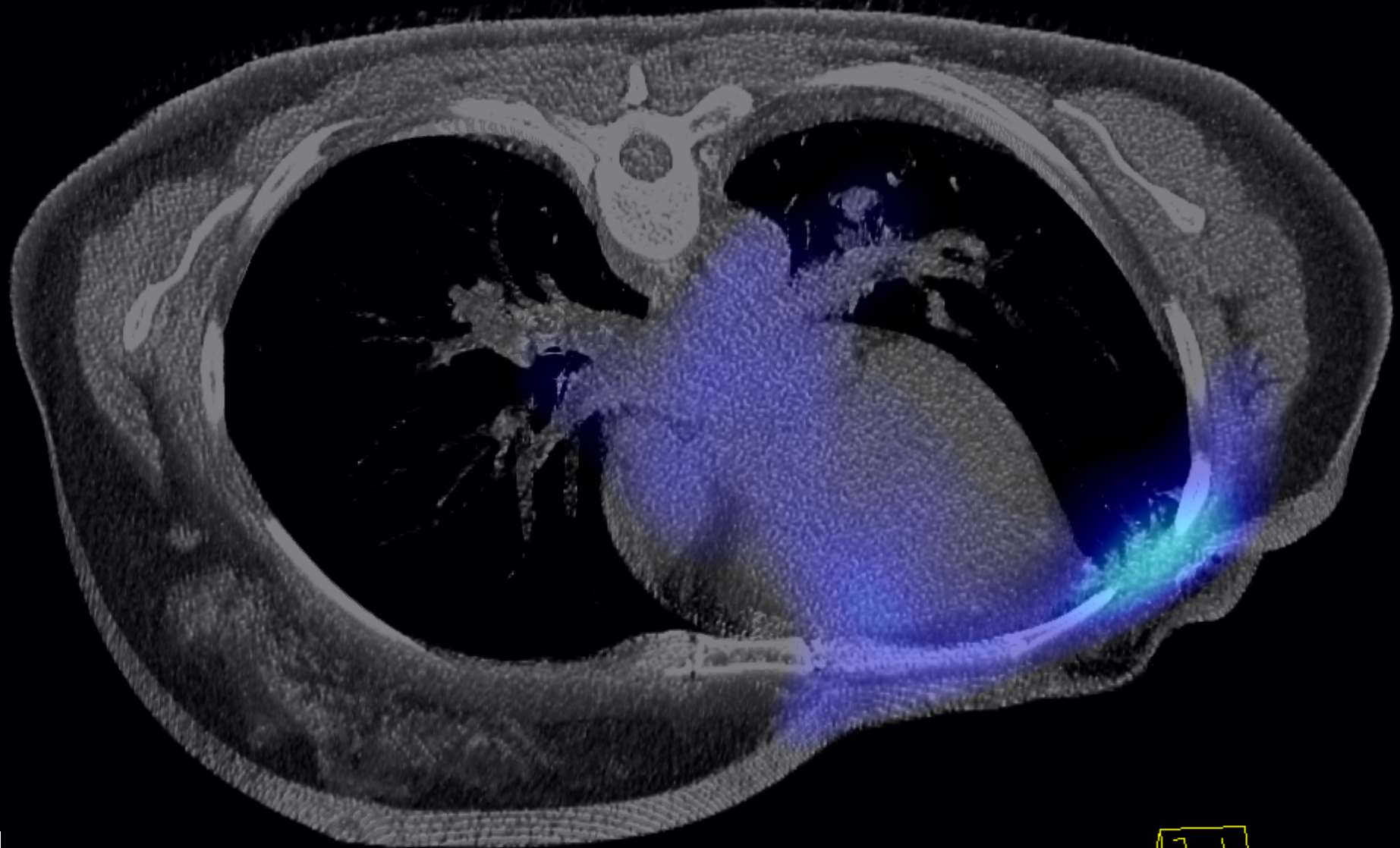
# Ubiquicidina 29-41 INCan

56 pacientes

Cultivo	SPECT	Cultivo	SPECT	Cultivo	SPECT	Cultivo	SPECT
P. Aeruginosa	Positivo	Klebsiella Oxitoca	Positivo	Staph Auereus	Positivo	Staph Auereus	Positivo
Staph Auereus	Positivo	Negativo (cancer)	negativo	P. Aeruginoa, E coli	Positivo	Pseudomona Auroginosa	Positivo
Strep Fecalis	Positivo	Staph Auereus	Positivo	M. Morgani	Positivo	E coli	Positivo
Klebsiella Oxitoca Enterobacetr Cloacae	Positivo	Citrobacter Koseri	Positivo	Cultivo Negativo	Positivo	Morganela MOrgani	positivo
Negativo (cancer)	Negativo	E coli	Positivo	S. Epidermidis	Positivo	Staph Auereus	Positivo
E. coli	Positivo	E coli	Positivo	Staph Aureus	Positivo	enterococus fecalis	Negativo
S. Epidermidis	Positivo	Aerococus viridians	Positivo	Staph Aureus	Positivo	Negativo	Negativo
Staph Auereus	Positivo	P. Aeruginosa	Positivo	Staph Aureus	Positivo	Ga 67 neg	Negativo
P. Aeruginoa	Positivo	stafiloco epidermidis enterobacter cloacae	Positivo	Staph Aureus	Positivo	NEgativo	Negativo
Staph Auereus	Positivo	Staph Auereus	positivo	Klebsiella	Positivo	Negativo	Negativo
P. Aeruginoa	Positivo	streptecoco piogenes	positivo	S. Epidermidis	Positivo	Negativo	Negativo
S. Epidermidis	Positivo	Mycobacteruim TB	positivo	Enterobacter cancerogenus	Positivo	Negativo	Negativo
Staph Auereus	Positivo	E. coli, Stph aureus	Positivo	P. Aeruginoa	Positivo	Serratia marcescens	Positivo
Staph Auereus	Positivo	E. coli, Stph aureus	Positivo	E. coli	Positivo	staph Auereus	Positivo

Sensibilidad de 97.8% Especificidad de 88.8%

$^{99m}\text{Tc}$  UBI 29-41







## Ubiquidina 29-41

Ubiquidina posee una gran capacidad para identificar una gran variedad de agentes infecciosos asociados a patologías oncológicas

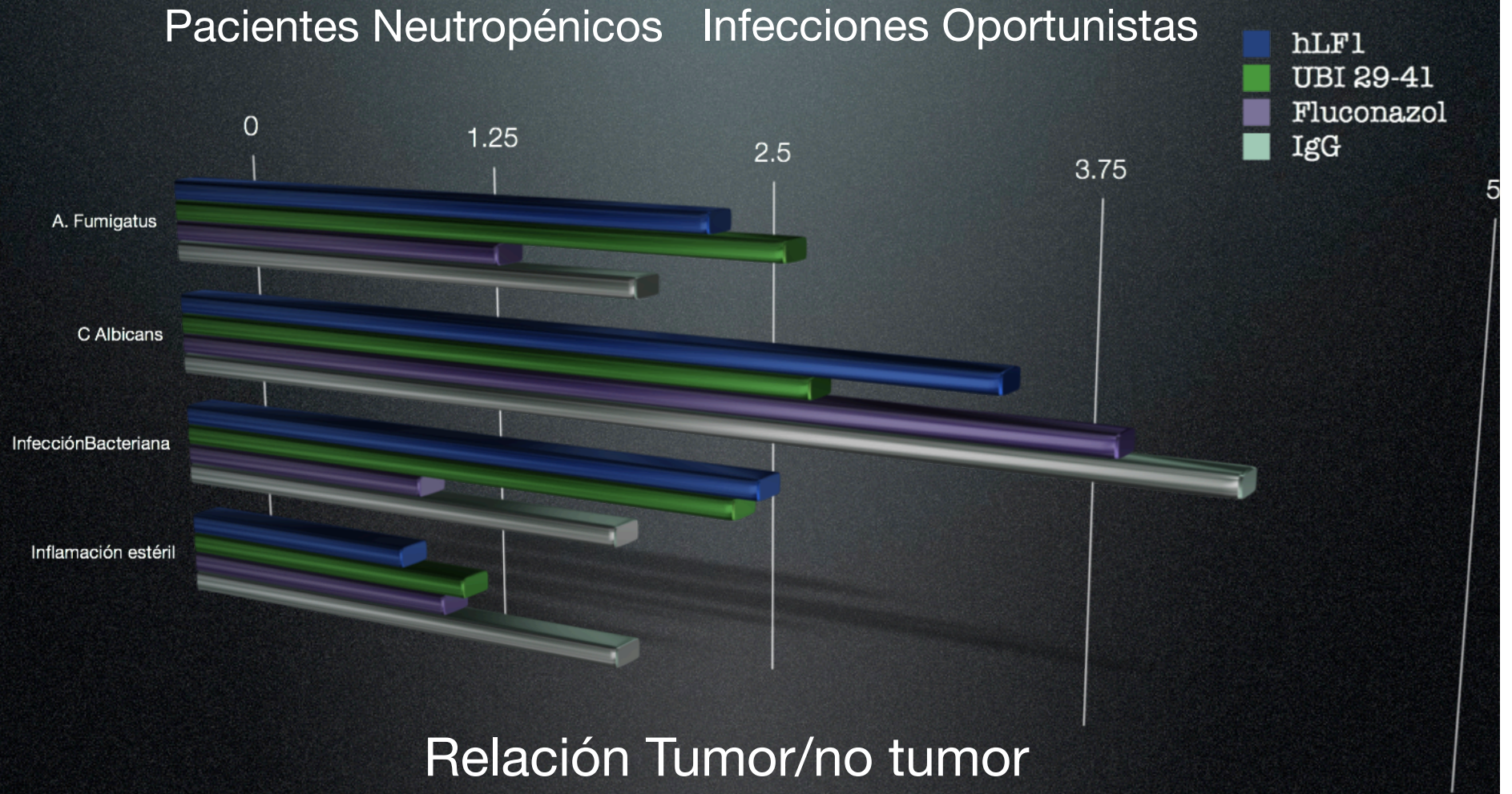
No se asocia a reacciones adversas

El uso de un análisis semicuantitativo mejora los niveles de certeza diagnóstica

La imagen híbrida permite evaluar de manera precisa la extensión del proceso infeccioso

Review Article

## Radiotracers for fungal infection imaging



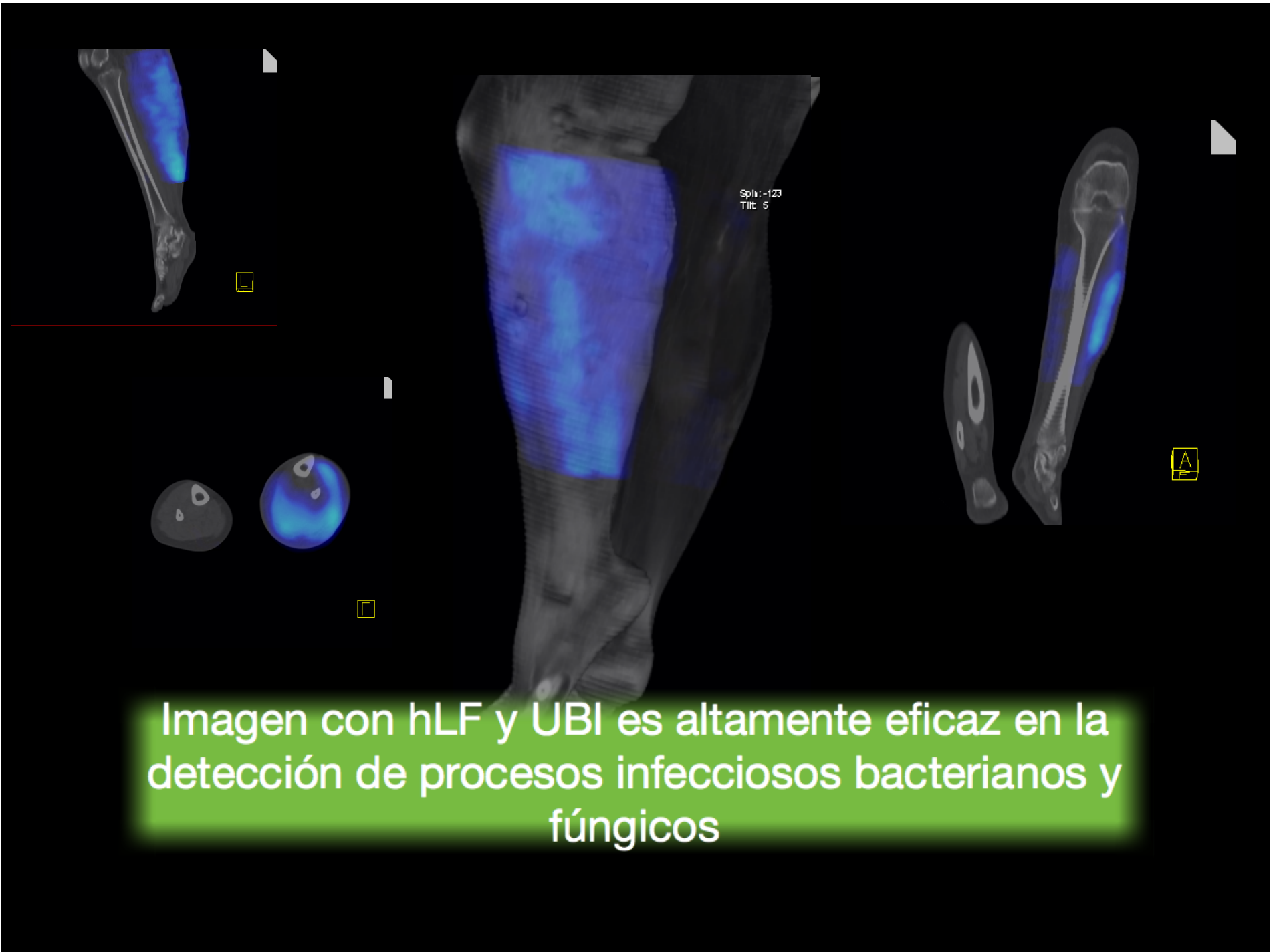


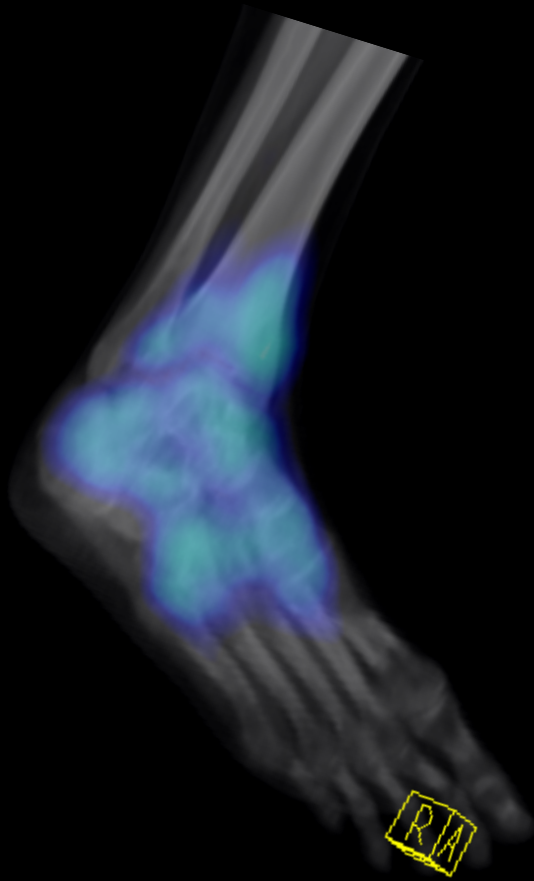
Imagen con hLF y UBI es altamente eficaz en la detección de procesos infecciosos bacterianos y fúngicos

# Ubiquidina 29-41 vs Ciprofloxacino

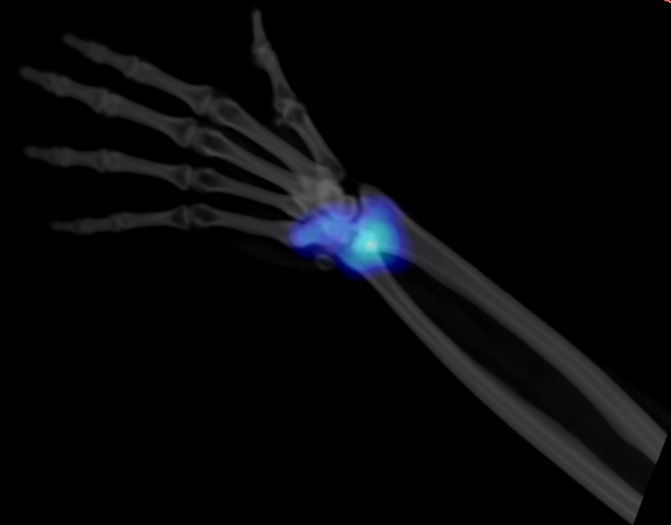
Sensibilidad y especificidad comparables

Seguros

$^{99m}\text{TcUBI}$

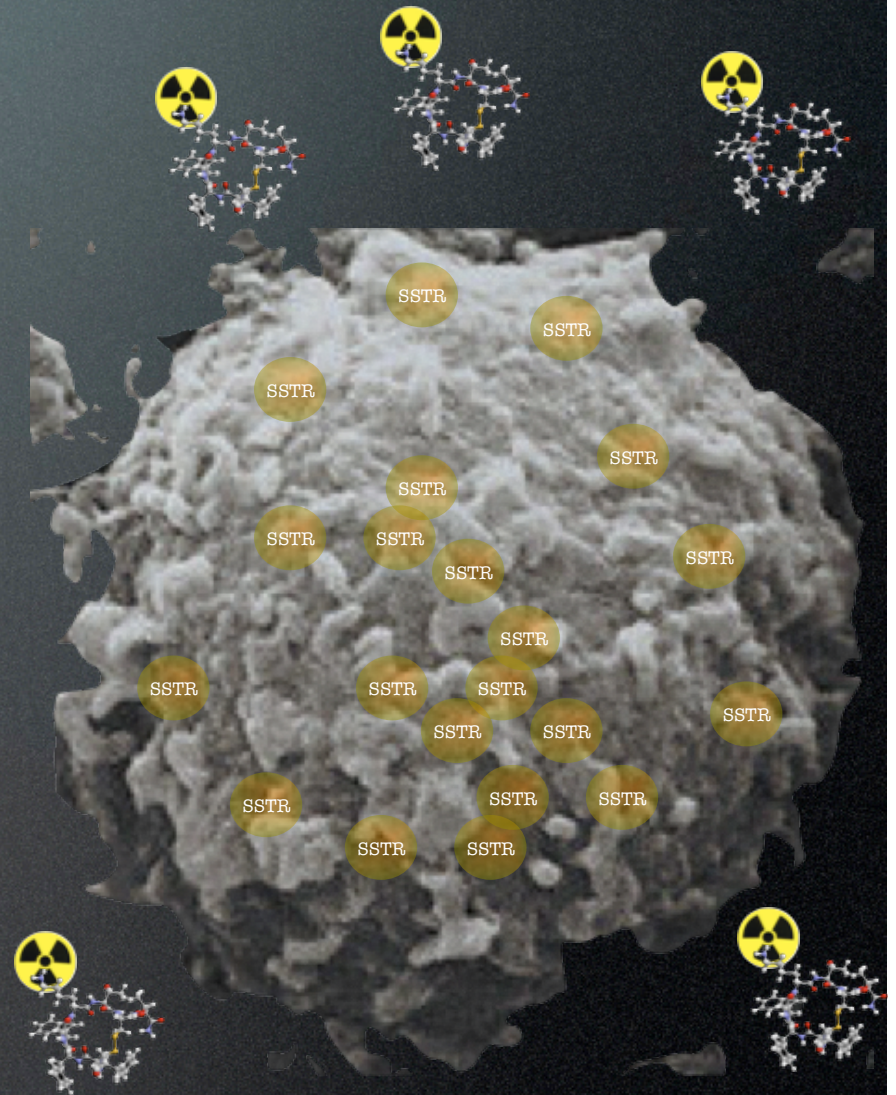


$^{99m}\text{TcCipro}$

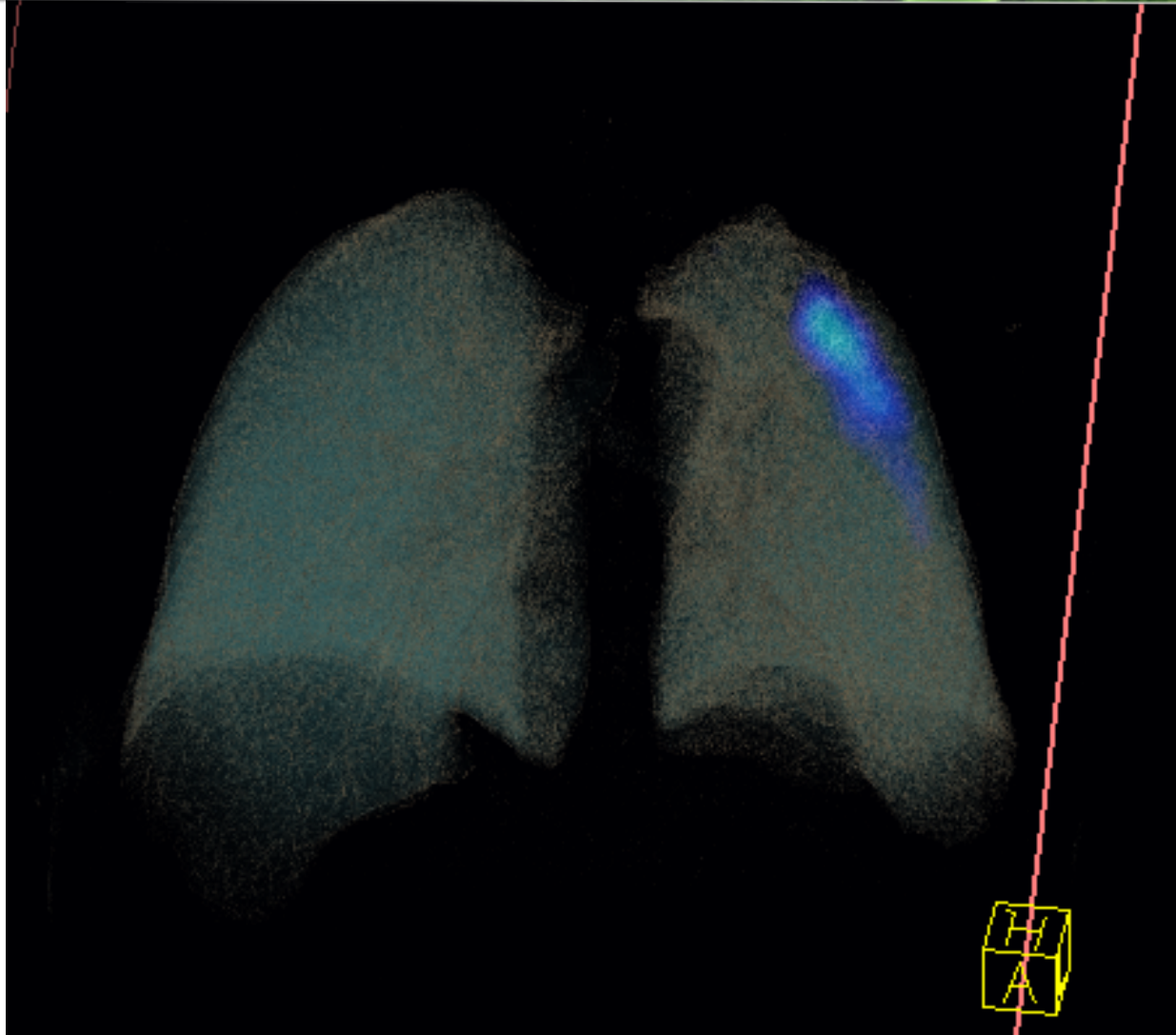


# Imagen con análogos de somatostatina

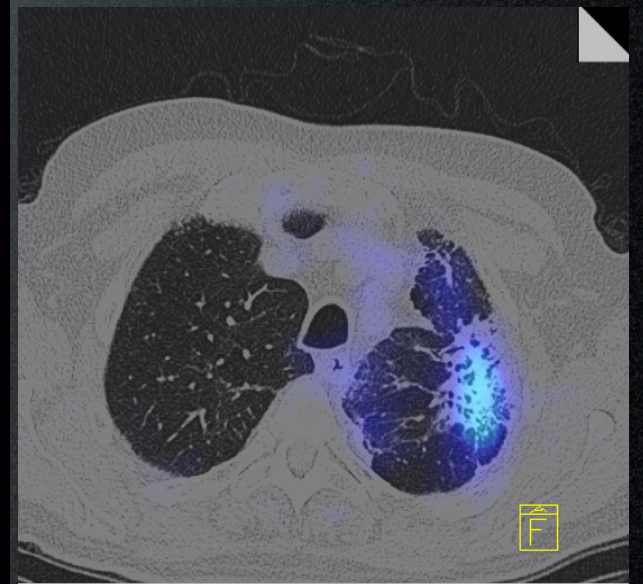
- Inflamación granulomatosa
  - Tuberculosis
  - Sarcoidosis
  - Aspergillosis



$^{68}\text{Ga}$  DOTA- Octreotide



Proceso Neumónico



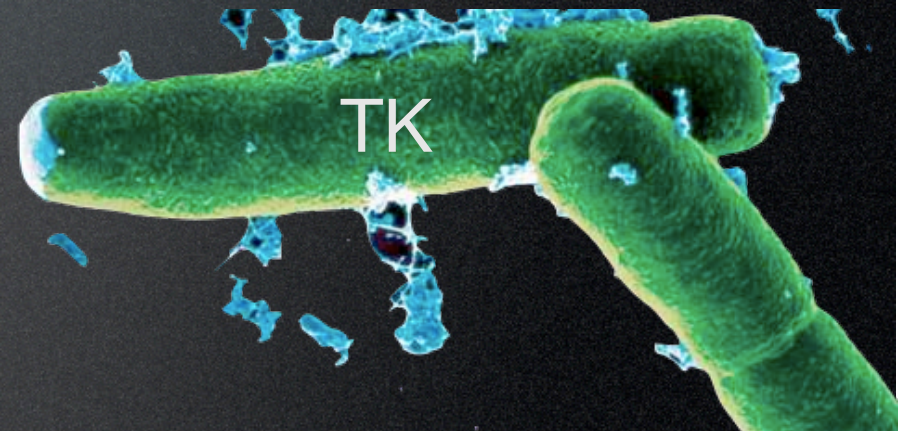
# Imaging of Musculoskeletal Bacterial Infections by [<sup>124</sup>I]FIAU-PET/CT

8 pacientes sospecha de  
infección  
musculoesquelética

Agente quimioterapéutico

40 µg

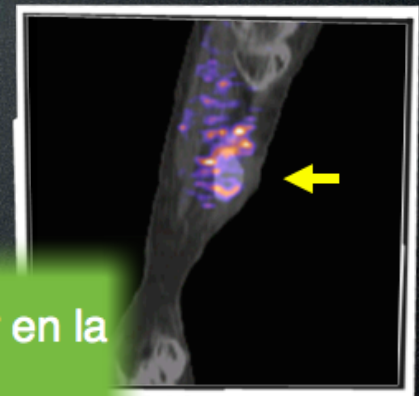
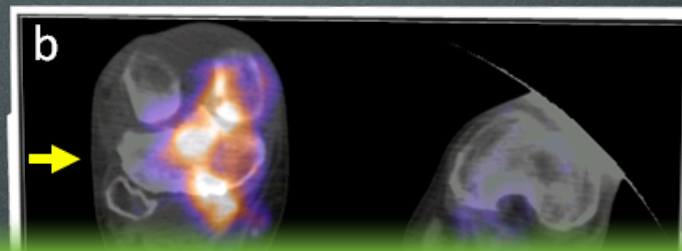
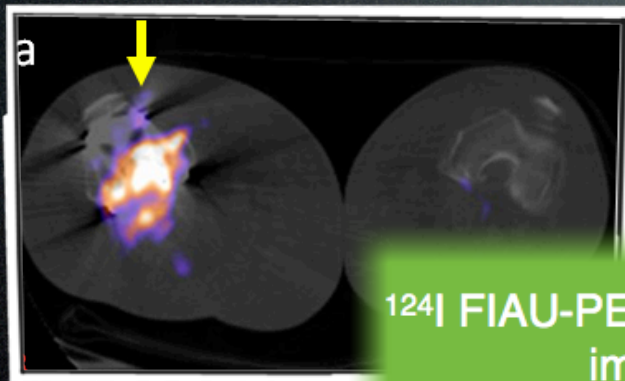
1-(29-deoxy-29-fluoro-b-D-arabinofuranosyl)-5-iodouracil (FIAU)



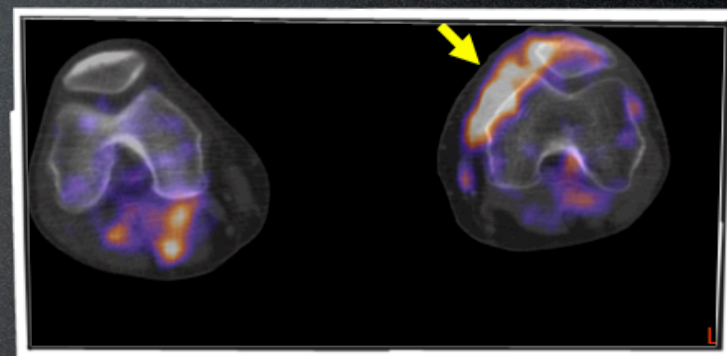
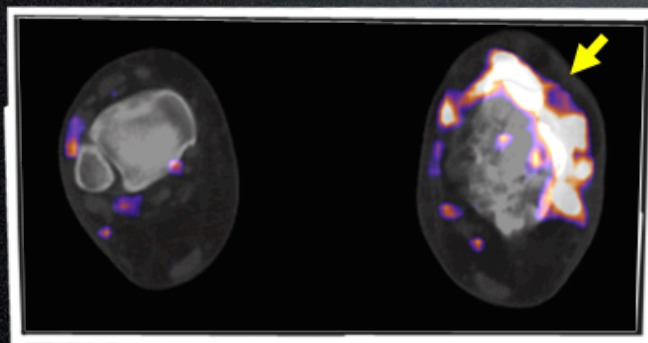
Sitio	Diagnóstico Prequirúrgico	Diagnóstico Postquirúrgico	Cultivo	rFIAU
Rodilla derecha	Artritis Séptica	Artritis Séptica	SAMR	+
Rodilla derecha	Artritis Séptica	Artritis Séptica	-	-
Rodilla derecha	Artritis Séptica	Artritis Séptica	SAMR	+
Rodilla derecha	Artritis Séptica	Artritis Séptica	SAMR	+
Rodilla derecha	Artritis Séptica	Artritis Séptica	Proteus mirabilis	+
Rodilla derecha	Artritis Séptica	Artritis Séptica	-	+
Rodilla derecha	Artritis Séptica	Artritis Séptica	E fecalis, Pseudomonas sp, E. coli	+
Rodilla derecha	Artritis Séptica	Artritis Séptica	SAMR	+
Rodilla derecha	Artritis Séptica	Artritis Séptica	Control	Control



$^{124}\text{I}$  FIAU



$^{124}\text{I}$  FIAU-PET/CT en un radiotrazador prometedor en la imagen de infecciones bacterianas





## Conclusiones

La Ubiquidina (UBI) posee una gran capacidad para identificar múltiples agentes infecciosos asociados a patologías oncológicas, ya sea bacterianas o micóticas

La Ciprofloxacina marcada ha mostrado resultados prometedores para diferenciar procesos infecciosos activos de inflamación aseptica

El PET-CT con Leucocitos marcados-18F-FDG tiene alta sensibilidad y especificidad para infección, sin embargo es un procedimiento tardado y costoso

La imagen híbrida, ya sea con SPECT-CT o PET-CT, permite evaluar de manera precisa la extensión del proceso infeccioso

Otros trazadores para PET-CT como 124I-FIAU y el Citrato de Galio-68 pueden ser agentes efectivos para el diagnóstico de infección, pero se requieren estudios a largo plazo para validarlos

**Gracias**

