

**TRABAJO FIN DE GRADO
CURSO 2024/2025**

Medicina nuclear en el estudio de la fiebre de origen desconocido

Nuclear medicine in the evaluation of fever of unknown origin

Autora: Mónica Aso Nieto

Director: Dr. Enrique Prats Rivera



**Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza**

CONTENIDO

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
ÍNDICE DE SIGLAS	5
INTRODUCCIÓN	8
1. Clasificación	8
2. Etiología y epidemiología	8
3. Diagnóstico	11
4. Tratamiento	13
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
1. Diseño del estudio	15
2. Estrategia de búsqueda	15
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
1. Medicina nuclear	18
2. Análisis y resultados de las pruebas.....	19
3. Recomendaciones de sociedades, guías clínicas y protocolos	21
4. Rendimiento diagnóstico de las pruebas, sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo.....	26
5. Radiación y seguridad	28
6. Limitaciones y perspectivas futuras	29
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXO 1. ÍNDICE DE TABLAS	35
ANEXO 2. ÍNDICE DE FIGURAS	36

RESUMEN

Objetivos

El objetivo principal del trabajo es definir la FOD y sus principales características, así como describir las técnicas de medicina nuclear más utilizadas en su estudio e identificar la más útil en la práctica clínica diaria. También se comparan guías clínicas y protocolos entre distintas poblaciones (adulta, pediátrica, ingresada en UCI...)

Material y métodos

Se realiza una revisión bibliográfica en la que se revisan 44 artículos de diferentes bases de datos médicas y biomédicas. Se incluyen un total de 28 artículos relacionados con el diagnóstico y estudio de la FOD en adultos y niños mediante la medicina nuclear. Se analizan igualmente guías clínicas, consensos y protocolos de los siguientes organismos: European Association of Nuclear Medicine (EANM), Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP) y Hospital 12 de Octubre.

Resultados y discusión

Se describen los radiofármacos y las técnicas de medicina nuclear más utilizadas en la práctica clínica. Se comparan la utilidad, rendimiento y limitaciones de la gammagrafía con ^{67}Ga , gammagrafía con leucocitos marcados mediante $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO / ^{111}In -oxina y el PET - PET/TC con ^{18}F -FDG. Se enumeran las recomendaciones de sociedades, guías clínicas y protocolos sobre el uso de la medicina nuclear en el diagnóstico de la FOD. Se comentan parámetros de radiación y seguridad en el uso de las técnicas descritas.

Conclusiones

La FDG PET/TC es la prueba de imagen de elección en el estudio de la FOD en adultos y niños. Un resultado positivo como un resultado negativo en la FDG PET/TC son de utilidad: el primero ayuda a localizar focos de infección e inflamación, así como patología neoplásica e autoinmune, mientras que el segundo orienta a una resolución espontánea de la fiebre. La gammagrafía con Galio 67 y los estudios con leucocitos marcados pueden utilizarse si la FDG PET/TC no está disponible. Valores aumentados de reactantes de fase aguda (PCR, VSG, etc) mejoran el rendimiento diagnóstico de las pruebas de medicina nuclear.

Palabras clave

Fiebre de origen desconocido, FOD, medicina nuclear, ^{18}F -FDG PET / TC, SPECT, gammagrafía con ^{67}Ga , gammagrafía con leucocitos marcados con ^{111}In o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, pediatría.

ABSTRACT

Objectives

The aim is to define FUO and its principal characteristics, as well as to describe the most commonly used nuclear medicine techniques in its evaluation and to identify the most useful modality in routine clinical practice. Additionally, clinical guidelines and diagnostic protocols are compared across different patient populations, including adults, pediatric patients, and ICU inpatients.

Methods

A literature review was conducted in which 44 articles were screened from various medical and biomedical databases. A total of 28 articles were included, all related to the diagnosis and clinical management of fever of unknown origin in adults and children through nuclear medicine. Guidelines, consensus and protocols of the following societies and institutions were also revised: European Association of Nuclear Medicine (EANM), Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP) and Hospital 12 de Octubre.

Results and discussion

The radiopharmaceuticals and nuclear medicine techniques most commonly used in clinical practice are described. The utility, performance and limitations of ^{67}Ga scintigraphy, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO / ^{111}In -oxine labeled leukocyte scintigraphy and PET - PET/CT with ^{18}F -FDG are compared. Recommendations from scientific societies, clinical guidelines and protocols regarding the use of nuclear medicine in the diagnosis of FUO are outlined. Radiation exposure parameters and safety considerations on the use of the described techniques are discussed.

Conclusions

FDG PET/CT is the imaging modality of choice for the evaluation of FUO in both adults and children. Both positive and negative FDG PET/CT findings are clinically valuable: a positive result can help localize sites of inflammation or infection, while a negative result may suggest spontaneous resolution of the fever. Gallium-67 scintigraphy and labeled leukocyte studies may be considered when FDG PET/CT is not available. Elevated levels of acute-phase reactants (such as CRP, ESR, etc.) enhance the diagnostic performance of nuclear medicine imaging techniques.

Keywords

Fever of unknown origin, FUO, nuclear medicine, ^{18}F -FDG PET/CT, SPECT, ^{67}Ga scintigraphy or ^{111}In / $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled leukocytes, pediatrics

ÍNDICE DE SIGLAS

¹⁸F: Flúor-18

⁶⁷Ga: Galio-67

^{99m}Tc: pertecnetato

¹¹¹In: Indio-111

AEPAP: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria

ALARA: As Low As Reasonably Achievable (tan bajo como sea razonablemente posible, principio de protección radiológica)

ARV: tratamiento antiretroviral

C3: componente del sistema del complemento C3

C4: componente del sistema del complemento C4

CD4: linfocitos helper CD4

CH50: marcador de actividad total del complemento

CMV: Citomegalovirus

EANM: European Association of Nuclear Medicine (Asociación Europea de Medicina Nuclear)

EICH: Enfermedad Injerto Contra Huésped

FDG: Fluorodesoxiglucosa

FOD: Fiebre de origen desconocido

FUO: Fever of Unknown Origin (en inglés: fiebre de origen desconocido)

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HMPAO: Hexametilpropilenaaminaoxima

HV: Herpesvirus

IGRAS: *Interferón-Gamma Release Assays* (en inglés: ensayos de liberación de interferón gamma)

IOD: Infección de origen desconocido

ISRN: Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

IUO: Inflammation of unknown origin (en inglés: inflamación de origen desconocido)

LDH: Lactato deshidrogenasa

MBq: megaBéquerel

mg: miligramos

mGy: miliGray

mSv: miliSievert

MRI: Magnetic Resonance Imaging (en inglés: imagen por resonancia magnética)

PAAF: Punción aspiración con aguja fina

PCR: Proteína C reactiva

PET: Tomografía por emisión de positrones

PET/TC: Tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada

PTT: Tiempo parcial de tromboplastina

RMN: Resonancia magnética nuclear

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SEMNUM: Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

SERAM: Sociedad Española de Radiología Médica

SHU: Síndrome hemolítico urémico

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SNMMI: Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (en inglés: Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular)

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único

SPECT/TC: Tomografía computarizada por emisión de fotón único combinada con tomografía computarizada

T1/2: Vida media (tiempo de semidesintegración)

T4: Tiroxina

TBC: Tuberculosis

TC: Tomografía computarizada

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

TSH: Hormona estimulante del tiroides

TVP: Trombosis venosa profunda

VEB: Virus de Epstein-Barr

VHH-6: Virus del herpes humano tipo 6

VHH-8: Virus del herpes humano tipo 8

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VSG: Velocidad de sedimentación globular

INTRODUCCIÓN

Petersdorf y Beeson introdujeron por primera vez el concepto de Fiebre de Origen Desconocido en 1961 (FOD o FOU, *Fever of Unknown Origin* en inglés) como aquella fiebre de más de 3 semanas de duración, superior a 38,3°C y de diagnóstico incierto tras 1 semana de estudio hospitalario. En revisiones posteriores, Durack y Street modificaron la temporalidad a 3 días de hospitalización o al menos 3 consultas extrahospitalarias por el mismo motivo ^{1,2}.

La FOD no es una entidad homogénea, sino una manifestación de múltiples procesos, dispares entre sí. Debido a ello, la duración exacta de la fiebre puede presentar variaciones, siendo por ello aún objeto de debate entre expertos. En la actualidad se establecen dos criterios base para intentar identificar la FOD: exámenes diagnósticos realizados y temporalidad. En el primer caso, es aceptada como FOD aquella en la que, tras una exhaustiva batería inicial de exámenes, no se consigue extraer una causa clara. Por otro lado, el criterio del tiempo es empleado principalmente para distinguirla de procesos febriles autolimitados, aceptando como válido un intervalo no estricto de alrededor de 3 semanas ^{2,3}.

1. Clasificación

Existen cuatro clasificaciones básicas de la FOD atendiendo a tres ítems: estado inmune del paciente, presencia o no de ingreso hospitalario e historia de viajes al extranjero. Sus características más importantes se recogen en la Tabla 1.

2. Etiología y epidemiología

Las causas de la FOD se pueden agrupar en los siguientes apartados ^{2,4,5} :

Infecciones

- **Bacterianas**: principalmente tuberculosis, bacteriemia por *Salmonella spp.*, abscesos por *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, y otros, e infecciones complicadas (prostatitis, endocarditis, etc).
- **Virales**: citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), virus del herpes humano (VHH-6 y VHH-8).
- **Fúngicas**: histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, oportunistas (aspergilosis, mucormicosis, criptococosis).
- **Zoonosis**: por distintos vectores, como garrapatas (rickettsiosis, babesiosis, enfermedad de Lyme), mosquitos (zika, dengue), contacto directo con animales o sus desechos (leptospirosis, brucelosis, fiebre Q), etc.

Enfermedades inflamatorias no infecciosas

- **Autoinflamatorias**: fiebre Mediterránea familiar, síndrome autoinflamatorio familiar por frío.
- **Autoinmunes**: síndrome linfoproliferativo autoinmune, poliendocrinopatía autoinmune.

- Patologías mixtas (componentes autoinflamatorios y autoinmunes): arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, uveítis, enfermedad de Behçet, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatitis / polimiositis.

Neoplasias

- Linfomas, leucemias agudas, diferentes carcinomas (renal, hepatocelular, colónico, ovárico, etc), metástasis diseminadas. En el caso de los tumores sólidos y las metástasis, la fiebre está inducida por la necrosis de la masa.

Miscelánea

- Granulomatosas, idiopáticas, familiares: distintos tipos de granulomatosis, enfermedad de Kawasaki
- Vasculares: mixoma atrial, disección aórtica, trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), flebitis, hemorragia intracraneal, ictus.
- Endocrinas: enfermedad de Addison, feocromocitoma, patología tiroidea (tirotoxicosis, tormenta tiroidea, tiroiditis)
- Hematológicas: síndrome hemolítico-urémico (SHU), púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)
- Fiebre inducida por medicamentos y otros: antibióticos (betalactámicos, vancomicina), vacunas, quimioterapia (anfotericina B, cisplatino), antidepresivos - ansiolíticos (ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina), antieméticos (metoclopramida), antipsicóticos (quetiapina, haloperidol), anticonvulsivos (lamotrigina, carbamazepina), drogas (cocaína, éxtasis), productos herbales (belladona, hierba de san Juan), etc.

Idiopática

- Entre un 10-50% de los casos quedan sin identificar, constituyendo la verdadera FOD.

La prevalencia de cada causa ha evolucionado a través del tiempo, debido a distintos avances diagnósticos y terapéuticos: a mediados del siglo XX la causa predominante era la infecciosa, mientras que en las últimas revisiones la tendencia ha evolucionado hacia un mayor porcentaje de causas antiinflamatorias e idiopáticas^{4,5}. No obstante, un análisis más detallado de los estudios revela una realidad más compleja, en la que la etiología de la FOD varía principalmente en función de factores socioeconómicos. En países con ingresos más bajos (ej. India, Turquía) el principal origen de la fiebre es infeccioso, mientras que en otras regiones de la Unión Europea o el sudeste asiático (Japón, Corea del Sur) la proporción de causas autoinmunes e inflamatorias es igual o mayor a ésta². (Tabla 2)

Tabla 1. Clasificación de la FOD. Adaptado de: Haidar y Singh [2]

Categoría	Características y causas
FOD clásica	FOD a pesar de la realización de diferentes pruebas diagnósticas. Incluye a pacientes VIH con carga viral indetectable y recuento de CD4 > 200/ mm ³ Infecciones: TBC, lúes, endocarditis, etc. Enfermedad de Whipple Fiebre entérica Zoonosis Cáncer Autoinmunes, inflamatorias Miscelánea
FOD nosocomial	FOD en el paciente hospitalizado
<ul style="list-style-type: none"> Ingreso en UCI 	Infecciones (bacteriemia, neumonía, infección por <i>C. difficile</i> , uso de catéter, úlceras de decúbito) Tromboembolismo, ictus, hemorragia cerebral, sangrado Fiebre inducida por medicamentos
<ul style="list-style-type: none"> No ingreso en UCI 	Causas similares a ingreso en UCI pero en el paciente no crítico
FOD en inmunodeficiencia	Causas variables atendiendo al tipo de inmunodeficiencia
<ul style="list-style-type: none"> Receptor de órganos 	Infecciones: del donante, viriasis, oportunistas (micosis), EICH, fallo de injertos
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia 	Fiebre > 5 días a pesar de antibioterapia empírica (tratamiento o profiláctica) Inmunosupresión por tratamiento o profilaxis de EICH
<ul style="list-style-type: none"> TPH 	Causas antes del trasplante: similar a neutropenia Causas en el post-trasplante inmediato: infecciones oportunistas por HV, EICH hiperaguda, neumonía Causas en el post-trasplante tardío: causas inducidas por no reactivación de la inmunidad tras 24 meses (ej. cáncer)
<ul style="list-style-type: none"> VIH (+) sin ARV, SIDA 	Infecciones bacterianas y fúngicas, toxoplasmosis, criptococosis, infección por VHH-8 Linfomas
FOD en el viajero	Infecciones: malaria, leptospirosis, tífus, fiebres hemorrágicas Fiebres agudas tropicales

CD4: linfocitos T *helper* CD4. ARV: tratamiento antirretroviral. EICH: enfermedad injerto contra huésped. HV: herpesvirus. SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos. VHH-8: virus del herpes humano 8. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Causas de FOD según localización geográfica. Adaptado de Wright, Wang y Auwaerter [4]

	Infeciosa	Inflamatoria	Oncológica	Miscelánea	Idiopática
Petersdorf - Beeson (EEUU, 1961)	36%	19%	19%	19%	7%
Kejariwal (India, 2001)	53%	14%	18%	1%	14%
Bleeker (Países Bajos, 2007)	16%	22%	7%	4%	51%
Kucukardali (Turquía, 2008)	34.4%	33.8%	14.3%	1.9%	15.6%
Naito (Japón, 2019)	17%	35,5%	15,6%	10,6%	21,3%
Cachot (España, 2021)	17.2%	29.9%	15%	8%	29.9%
Elshalakani (Egipto, 2022)	17.5%	15%	50%	0%	17.5%

3. Diagnóstico ^{2,5}

El estudio de la FOD se divide en dos fases: en un primer tiempo, se debe realizar una anamnesis y exploración física rigurosas y completas. A esto se añade una batería de pruebas complementarias de laboratorio (hemograma, bioquímica con electrolitos, enzimas hepáticas, coagulación, niveles de proteína C reactiva (PCR), análisis de orina completo y cultivos de sangre y orina) y de imagen (radiografía, ecografía o incluso TC) (Tabla 3). Estos actos iniciales deberían ser suficientes para elaborar un diagnóstico diferencial con las principales sospechas.

A pesar de que las pruebas complementarias son fundamentales, no está aconsejado ampliar el estudio de laboratorio, imagen y otras técnicas sin una sospecha fundamentada para evitar falsos positivos y gastos innecesarios. En estos casos se debe volver a estudiar la historia clínica y repetir la anamnesis punto por punto, ya que en numerosas ocasiones surgen nuevas pistas orientativas.

En aquellos casos donde el diagnóstico no haya sido alcanzado, las pruebas sigan arrojando resultados no concluyentes, o la fiebre no se haya autolimitado se puede recurrir en un segundo tiempo a test específicos de laboratorio (por ejemplo, parasitosis), pruebas diagnósticas invasivas o técnicas de imagen avanzadas (TC, resonancia magnética o medicina nuclear). El algoritmo diagnóstico se resume en la Figura 1

Tabla 3. Batería de pruebas complementarias iniciales ante fiebre de origen desconocido.
Adaptado de Tudela Hita y Urrutia de Diego [1]

Pruebas complementarias iniciales (laboratorio e imagen)
Hemograma completo (con determinación de VSG)
Bioquímica completa (con determinación de PCR, LDH, bilirrubina y enzimas hepáticas)
Ferritina
Auto-anticuerpos antinucleares y factor reumatoide
Anticuerpos y serologías: VIH, CMV, VEB, fiebre Q, brucelosis, leishmaniasis, hepatitis
Hemocultivos y urocultivos. Sedimento urinario
Mantoux y/o IGRAS
Radiografía y/o ecografía de tórax-abdomen-pelvis
TC: <i>body scan</i> o dirigido

CMV: citomegalovirus; IGRAS: *Interferon gamma release assays*; LDH: enzima lactato deshidrogenasa, PCR: proteína C reactiva; TC: tomografía computarizada; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

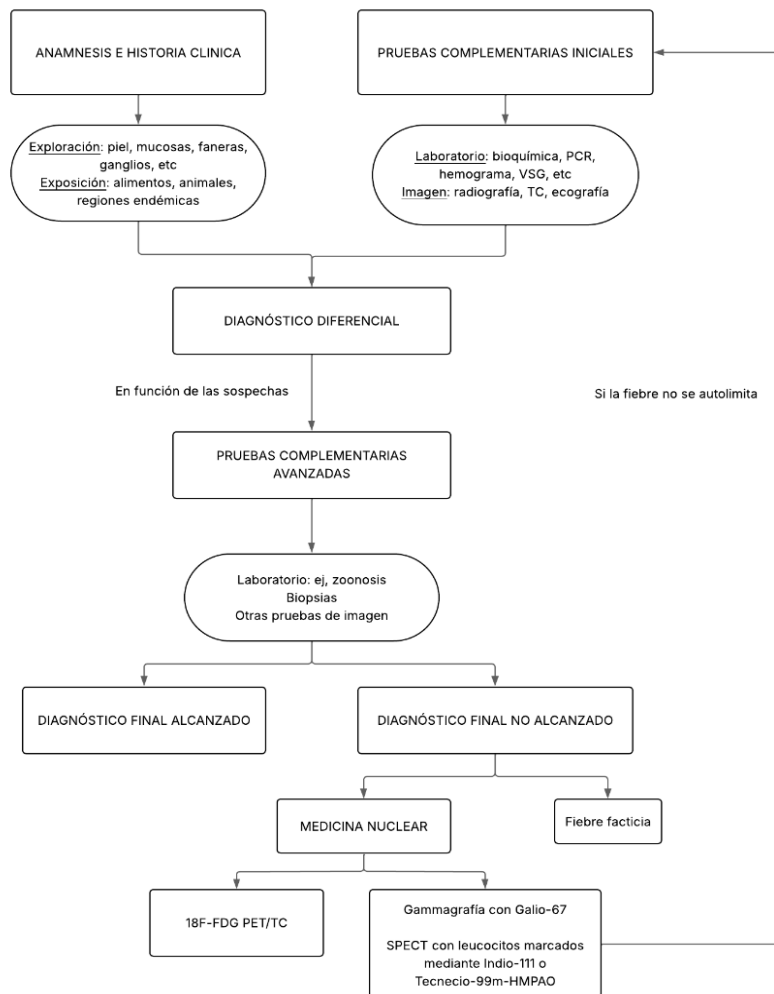


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de FOD. Adaptado de Haidar y Singh [2]

4. Tratamiento ²

El manejo inicial del paciente con FOD es complejo. La administración de antimicrobianos o antiinflamatorios está desaconsejada a no ser que el paciente presente neutropenia, esté severamente inmunodeprimido o haya tenido un deterioro clínico rápido. Los pacientes estables en los que la fiebre no tenga una etiología clara suelen tener un pronóstico muy favorable, incluso remisión espontánea.

Clásicamente, el desarrollo de fiebre se ha considerado beneficioso, ya que el aumento de la temperatura corporal impide el desarrollo y multiplicación de patógenos hostiles para el ser humano. Asimismo, potencia el efecto de los antibióticos y activa la inmunidad del huésped, tanto la natural como los linfocitos T.

El uso precoz de antibióticos puede conllevar el desarrollo de resistencias y el enmascaramiento de otros patógenos (ej. virus, hongos), mientras que los antiinflamatorios retrasan el diagnóstico final si resuelven la fiebre durante su toma. El razonamiento clínico previo resulta fundamental antes de comenzar con fármacos dirigidos (ej. antituberculosos, antifúngicos sistémicos, glucocorticoides... etc).

5. FOD en pediatría ^{6,7,8}

En niños la FOD se define como una temperatura superior a 38,3°C persistente durante más de 5 días y sin diagnóstico después de una primera evaluación completa. Por orden de frecuencia, las causas de FOD más frecuentes en este grupo ^{7,8} son las infecciosas (principalmente bacterianas: osteomielitis, tuberculosis y bartonelosis), seguidas de inflamatorias (enfermedades del colágeno: artritis idiopática juvenil, lupus), cáncer (leucemia, linfoma, neuroblastoma), miscelánea (fiebre medicamentosa, de origen central, facticia) / idiopáticas.

El primer paso en el estudio de la fiebre en niños consiste en la confirmación de la misma mediante tomas repetidas de la temperatura, seguida por una historia clínica, anamnesis y exploración exhaustivas. Como particularidad, se incluye el estado vacunal infantil y los antecedentes obstétricos y perinatales ⁸.

También se incluyen pruebas analíticas similares a las de los adultos (Tabla 3), a excepción de que las pruebas de imagen iniciales sólo incluyen radiografía y ecografía. Según el resultado de éstas, se realizan posteriormente TC y/o resonancia. Las técnicas de medicina nuclear se reservan como última opción en el caso que sigan sin obtenerse hallazgos significativos; en este caso, la FDG PET/TC sería la técnica de elección.

OBJETIVOS

1. Definir el concepto de FOD, sus causas, clasificación, diagnóstico y opciones terapéuticas
2. Revisar y analizar la bibliografía existente sobre el estudio de la FOD mediante técnicas de medicina nuclear
3. Describir las técnicas de medicina nuclear más utilizadas en la FOD y comparar su utilidad y rendimiento diagnóstico
4. Establecer la técnica de diagnóstico por medicina nuclear que mejores resultados obtenga según sensibilidad, especificidad y rentabilidad diagnóstica
5. Comparar guías clínicas y protocolos entre distintas poblaciones (adulto, pediátrica, ingresada en UCI...)

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

El presente trabajo es un estudio descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo. Se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura concerniente al diagnóstico de la fiebre de origen desconocido, con foco en la utilidad de la medicina nuclear en este contexto.

2. Estrategia de búsqueda

a. Contextualización

En primer lugar se han consultado distintos manuales, textos sobre legislación en España y sitios web de organismos como la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM), Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM), European Association of Nuclear Medicine (EANM) y Society of Nuclear Medicine and Nuclear Imaging (SNMMI). Con esta búsqueda se consigue una primera aproximación a los temas a tratar.

b. Búsqueda bibliográfica

En un segundo tiempo, se ha ampliado la obtención de la información mediante dos vías: búsqueda en bases de datos científicas y consulta de protocolos, consensos y guías clínicas sobre los temas.

- Bases de datos

Se han empleado las bases PubMed, ScienceDirect y el buscador Alcorze. Debido a las características intrínsecas de cada una, se han manejado otros parámetros en cada motor de búsqueda, recogidos en la Tabla 4. Los criterios de inclusión generales a todas ellas se indican a continuación:

- 10 años de antigüedad
- Texto completo
- Español e inglés
- Artículos de revisión, guías clínicas
- Títulos relacionados con el tema/ relevantes para la revisión

Como términos clave se han tenido en cuenta: “fever of unknown origin”, “FUO”, “nuclear medicine”, “diagnostic imaging”, “children”, “labeled leukocytes”, “Single Photon Emission Computed Tomography”, “SPECT”, “Positron Emission Tomography”, “PET”, “scintigraphy”, “¹⁸F-FDG”, “⁶⁷Ga citrate”, “¹¹¹In-oxine”, “^{99m}Tc-HMPAO”.

Tabla 4. Criterios de búsqueda específicos según bases de datos. Elaborado por la autora

PubMed	Science Direct	Alcorze
Filtros comunes a todas: 10 años + texto completo + español/inglés + títulos relacionados con el tema / relevantes para la revisión		
ARTICLE TYPE (guideline + meta-analysis + review + systematic review) + SPECIES (humans)	Guideline + review articles + especificar "title, abstract or author- specified keywords"	Disponible en BibUZ (catálogo + online) + texto completo (online) + proveedor - base de datos (todos los proveedores (proveedor - base de datos) + tipo de documento (publicaciones académicas) materia (conceptos directamente relacionados con las palabras clave)

Para afinar la búsqueda se han utilizado diferentes combinaciones y los operadores booleanos AND y OR. El término de referencia ha sido "fever of unknown origin" OR "FUO" AND:

- "Children"
- "FDG" OR "18F FDG"
- "Gallium" OR "Ga"
- "Labeled leukocytes"
- "Positron Emission Tomography" OR "PET"
- "Scintigraphy"
- "Single Photon Emission Computed Tomography" OR "SPECT"

En la primera búsqueda dentro de las bases de datos mencionadas se han obtenido un total de 44 artículos. Tras aplicar los criterios de exclusión (repetición, artículos sin actualizar) se recogen finalmente 28 artículos.

• **Guías clínicas, consensos y protocolos**

- European Association of Nuclear Medicine (EANM): EANM consensus document on the use of [¹⁸F]FDG PET/CT in fever and inflammation of unknown origin
- Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI): Appropriate Use Criteria for the Use of Nuclear Medicine in Fever of Unknown Origin
- EANM/SNMMI guideline/procedure standard for [¹⁸F]FDG hybrid PET use in infection and inflammation in adults

- Asociación Española Pediatría de Atención Primaria (AEPAP) Protocolo de actuación en Síndrome febril prolongado y fiebre de origen desconocido
- Protocolo en Fiebre de Origen Desconocido. Hospital 12 Octubre (pediatría)

En la Figura 2 se esquematiza el proceso de búsqueda bibliográfica realizado.

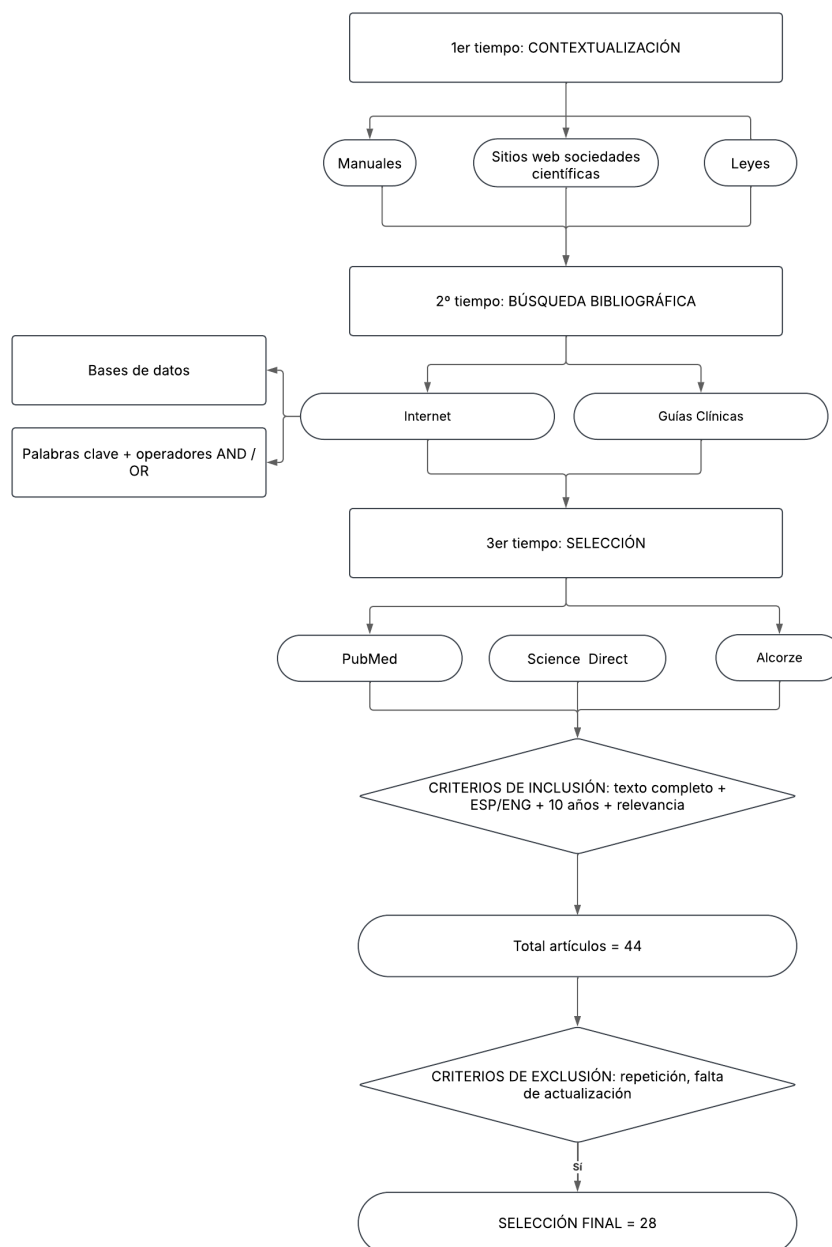


Figura 2. Algoritmo de búsqueda bibliográfica. Elaborado por la autora

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Medicina nuclear

La Medicina Nuclear es la rama de la medicina que usa los isótopos radiactivos, las radiaciones nucleares, el electromagnetismo del núcleo atómico y técnicas biofísicas para la prevención, diagnóstico, tratamiento e investigación de enfermedades. Sus principales aplicaciones son el diagnóstico por imagen mediante el uso de trazadores y la terapéutica con radiofármacos⁹. A continuación se detallan las técnicas de imagen más comunes en esta área:

Gammagrafía

Estudio funcional en dos dimensiones que informa sobre el estado fisiológico del paciente. Las imágenes se obtienen mediante una gammacámara que recoge la distribución de un radiofármaco emisor de radiación gamma en el interior del organismo. Las imágenes obtenidas son de tipo funcional, e informan sobre el estado fisiológico del paciente.

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography, Tomografía de Emisión de Fotón Único)

Gammacámara convencional que rota alrededor un eje donde está situado el paciente a estudio. Esta capacidad de movimiento permite la adquisición de múltiples imágenes planares o proyecciones, permitiendo una reconstrucción volumétrica (en tres dimensiones) de la distribución del radiofármaco. A día de hoy el equipo híbrido SPECT/TC ha desplazado al uso aislado del SPECT.

PET (Positron Emission Tomography, Tomografía de Emisión de Positrones)

Modalidad de imagen basada en el uso de radiofármacos emisores de positrones y en la detección simultánea de los fotones producidos en la aniquilación del positrón. Mediante las proyecciones obtenidas se realiza una reconstrucción tomográfica en tres dimensiones, con el fin de estudiar la distribución del fármaco. Al igual que con el SPECT, ya no se trabaja exclusivamente con equipos PET, siendo la mayoría de equipos clínicos híbridos (PET/TC).

Equipos híbridos PET/TC y SPECT/TC

Combinan equipos de medicina nuclear (PET y SPECT) con técnicas de radiología (TC o RMN). De esta manera se fusiona la información funcional con la anatomía estructural en un mismo estudio.

Radiofármacos

Los **radiofármacos** constituyen la principal herramienta de imagen molecular en medicina nuclear. Un radiofármaco es cualquier producto destinado a un uso terapéutico o diagnóstico y que contiene uno o más isótopos radiactivos¹⁰. Está formado por una molécula orgánica o inorgánica (ligando) con afinidad biológica por un órgano o sistema y por un isótopo

radiactivo responsable de la emisión de radiación ¹¹. Esta radiación es recogida por diferentes equipos y permite realizar estudios anatómicos y fisiológicos - metabólicos.

Atendiendo a sus características, existen diferentes tipos de radiofármacos con finalidad diagnóstica en el estudio de la fiebre de origen desconocido (Tabla 5). Por su rapidez, baja irradiación y buena resolución el ¹⁸F-FDG, utilizado en la técnica de PET/TC, se considera el radiofármaco de elección ¹².

Tabla 5. Principales radiofármacos utilizados en el estudio de la FOD. Adaptado de: de Arcocha Torres et al [11]

Isótopo	Emisión	Técnica	Desintegración (T _{1/2})	Ligandos
^{99m} Tc-HMPAO	Gamma	Gammagrafía SPECT/TC	6 horas	Leucocitos
⁶⁷ Ga-citrato	Gamma		3,2 días	Células malignas Tejido inflamado
¹¹¹ In-oxina	Gamma		2,83 días	Leucocitos
¹⁸ F-FDG	Positrones	PET/TC	1,83 horas	Células malignas Células inmunes Células inflamatorias / infecciosas

¹⁸F: Flúor-18. ⁶⁷Ga: Galio-67. ^{99m}Tc: pertecnetato. ¹¹¹In: Indio-111. FDG: fluorodesoxiglucosa. HMPAO: Hidroximetiltilenaminooxina. PET: tomografía de emisión de positrones. SPECT: tomografía de emisión de positrón único. T_{1/2}: periodo de semidesintegración. TC: tomografía computarizada.

2. Análisis y resultados de las pruebas

Gammagrafía con ⁶⁷Ga

Este trazador se une a la transferrina intracelular y tiene la propiedad de acumularse tanto en células malignas como en tejidos inflamados, por lo que este método de imagen ha sido uno de los pilares del estudio de la FOD, ya sea por causas infecciosas o en el campo de la oncología ^{12,13}.

A pesar de su utilidad a lo largo del tiempo, esta técnica sólo alcanza un rendimiento diagnóstico entre el 30 - 35%, implica invertir 2-3 días hasta adquirir la imagen, una radiación alta para el paciente y una resolución pobre de imagen ^{14,15,16}. Con el fin de mejorar este último parámetro, se puede mejorar la adquisición de imágenes cambiando la gammagrafía planar por el SPECT o SPECT/TC. Esta técnica ha demostrado conseguir mejores reconstrucciones de imágenes mediante la corrección de la atenuación, permitiendo localizar con más precisión el origen. También ha resultado útil en el estudio de la IOD ¹⁶.

Gammagrafía con leucocitos marcados

Esta técnica emplea leucocitos autólogos del propio paciente y, mediante la combinación con los isótopos ^{111}In o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, son introducidos de nuevo en el torrente sanguíneo. Junto con la gammagrafía con ^{67}Ga , han sido las clásicas para la FOD antes de la aparición de la FDG. Una de las grandes ventajas de esta modalidad es que resulta muy específica para infecciones; si se sospecha un foco infeccioso, la sensibilidad y especificidad de esta técnica alcanzan valores hasta el 95% ¹² resultando especialmente útil en infecciones musculoesqueléticas¹⁷.

Las grandes limitaciones del marcaje de glóbulos blancos implican extraer y manipular sangre, técnicas de laboratorio complejas y costes elevados, por lo que su uso como técnica de primera línea no está indicada. Además, su rendimiento diagnóstico para causas inflamatorias y neoplásicas es bajo ^{17,18}.

^{18}F -FDG PET y PET/TC

La fluorodesoxiglucosa es una molécula que el cuerpo utiliza de manera muy similar a la propia glucosa, incluyendo su transporte y metabolismo. Ésta se deposita en células con un consumo elevado de la misma, como ocurre en la inflamación y en células tumorales ¹⁶.

Son numerosos los autores y estudios que reflejan las ventajas de esta técnica, tales como un rendimiento, precisión diagnóstica y sensibilidad mayores, concluyendo que debería ser considerada la prueba principal para pacientes con FOD cuando no se alcanza el diagnóstico tras una batería inicial de pruebas ^{12,13,15,16,19,20-22}.

La FDG resulta de especial interés también en el estudio de la inflamación de origen desconocido (IOD). Esta entidad guarda similitud con la FOD en su fisiopatología, y pueden presentarse simultáneamente en algunos contextos patológicos, por lo que este trazador resulta de utilidad en el estudio de ambas entidades ^{23,24}.

Adicionalmente, se han realizado estudios comparativos de la precisión diagnóstica entre la PET/TC con FDG y el TC con contraste de manera aislada. A pesar de su componente radioactivo, el uso de la PET en combinación con la imagen radiológica de la tomografía aumenta la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos, además de orientar el sitio más adecuado para la biopsia en aquellos casos necesarios ^{25,26}.

La principal limitación de la FDG es la baja especificidad del trazador para discriminar entre procesos malignos, infección e inflamación. Asimismo, por actuar como un análogo de la glucosa, su rendimiento podría verse comprometido si los niveles de glucemia están elevados, como ocurre en la diabetes o si el paciente no está en ayunas ¹⁷.

3. Recomendaciones de sociedades, guías clínicas y protocolos

International Fever and Inflammation of Unknown Origin Research Working Group³

Cuando no hay evidencia suficiente o es difícil concretar la definición de ciertos términos en la práctica clínica e investigación, la técnica Delphi es una herramienta útil para alcanzar un consenso de actuación. A través de cuestionarios, se consulta la opinión de diversos expertos en el diagnóstico y manejo de la FOD y se listan los consensos alcanzados en distintas recomendaciones basadas en la evidencia.

Entre todas las recomendaciones alcanzadas, el panel recomienda el uso de la ¹⁸F-FDG PET/TC siempre que esté disponible para el diagnóstico de la fiebre cuando un paciente cumpla los criterios de FOD y la batería inicial de pruebas no arroje un diagnóstico. No obstante, no se recomienda su inclusión como prueba diagnóstica de primer nivel para esta entidad. El uso de la gammagrafía con Galio 67 debería reservarse para aquellos casos donde la FDG no esté disponible, mientras que la gammagrafía con leucocitos marcados debería restringirse a aquellos casos en los que la FDG no esté disponible y haya una alta sospecha de infección como causa de la fiebre.

Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI)²⁷

Esta sociedad elabora la primera guía de criterios para el uso adecuado de la medicina nuclear en el estudio de la FOD. En ella se recogen diferentes escenarios clínicos y se considera la adecuación de uso de las distintas técnicas, tanto en adultos como en niños. Éstas, según su adecuación, se consideran individualmente como “apropiada”, “puede ser apropiada” o “raramente apropiada”.

Las conclusiones alcanzadas reflejan que la ¹⁸F-FDG PET y PET/TC son las pruebas de elección en adultos y niños con FOD (Figura 3). Si estas técnicas no están disponibles, se aconseja en adultos la gammagrafía con Galio 67 y, en último lugar, la gammagrafía con leucocitos marcados y sólo en contextos donde se sospeche causa infecciosa. No se aconseja el uso en niños de ninguna de las modalidades de gammagrafía. (Tablas 6 y 7)

Tabla 6. Escenarios clínicos de FOD en adultos. Adaptada de: Palestro et al [27]

Escenario clínico	Adecuación
Gammagrafía con leucocitos marcados	Puede ser apropiada
Gammagrafía ⁶⁷ Ga	Puede ser apropiada
¹⁸ F-FDG PET y PET/TC	Apropiada

¹⁸F: Flúor-18. ⁶⁷Ga: Galio-67. FDG: fluorodesoxiglucosa. PET: tomografía de emisión de positrones. TC: tomografía computarizada.

Tabla 7. Escenarios clínicos de FOD en niños. Adaptada de: Palestro et al [27]

Escenario clínico	Adecuación
Gammagrafía con leucocitos marcados	Raramente apropiada
Gammagrafía ⁶⁷ Ga	Raramente apropiada
¹⁸ F-FDG PET y PET/TC	Apropiada

¹⁸F: Flúor-18. ⁶⁷Ga: Galio-67. FDG: fluorodesoxiglucosa. PET: tomografía de emisión de positrones. TC: tomografía computarizada.

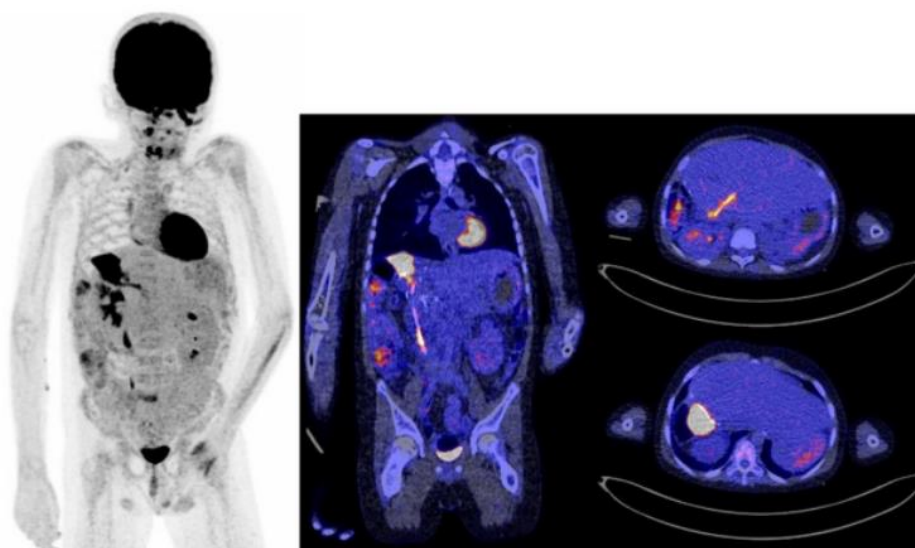


Figura 3. Estudio con ¹⁸F-FDG PET/TC en paciente pediátrico (13 años). En colores brillantes se aprecian lesiones hipermetabólicas en hipocondrio derecho, correspondiente a colecciones infecciosas en vesícula biliar y cúpula diafragmática derecha. Imagen tomada de Van Rijsewijk et al [12]

European Association of Nuclear Medicine (EANM) Infection and Inflammation Committee: consensus document on the use of [18F] FDG PET/TC in fever and inflammation of unknown origin²⁸

En este consenso se contempla el uso de la PET/TC en el estudio de la fiebre de origen desconocido tanto en la FOD como en su análoga inflamación de origen desconocido (IOD) una entidad similar pero que puede cursar sin fiebre y con valores elevados de proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG). Las etiologías de ambas son comparables, con una mayor prevalencia de infecciones en la FOD y de enfermedades inflamatorias no neoplásicas / autoinmunes en la IOD, por lo que su algoritmo diagnóstico es similar (Figura 4).

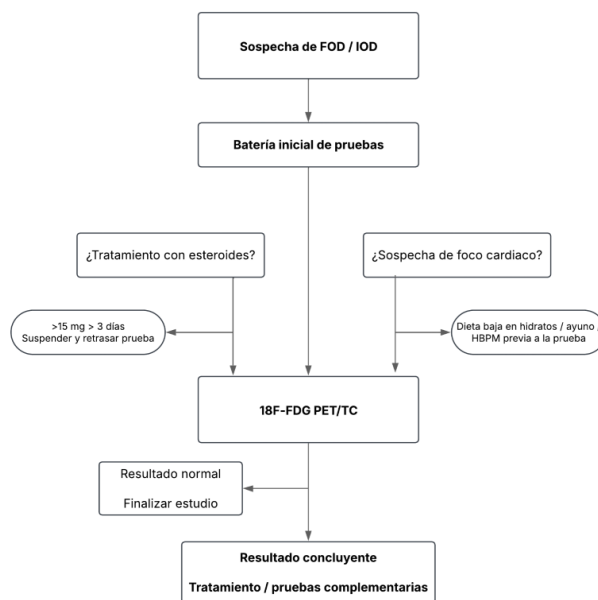


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de FOD e IOD. Adaptado de Hess et al [28]. ¹⁸F: Flúor-18. FDG: fluorodesoxiglucosa. HBPM: heparina de bajo peso molecular. Mg (mg): miligramos. PET: tomografía de emisión de positrones. TC: tomografía computarizada.

Las recomendaciones y conclusiones de uso de la ¹⁸F-FDG PET/TC se recogen en la Tabla 8 a continuación:

Tabla 8. Recomendaciones de uso de la ¹⁸F-FDG PET/TC según la EANM. Adaptado de: Hess et al [28]

Generales
<p>La FOD y la IOD son identidades que se solapan con criterios diagnósticos que no todos los pacientes cumplen: la sospecha de infección o inflamación sistémica se considera una indicación válida para la realización de la ¹⁸F-FDG PET/TC.</p> <p>La gammagrafía con leucocitos marcados / Galio 67 y el uso aislado de la ¹⁸F-FDG PET se consideran obsoletos en la FOD / IOD</p>
Consideraciones previas a la realización de la prueba
<p>No hay un consenso claro en la batería inicial de pruebas de laboratorio e imagen. Las sospechas clínicas junto con la determinación de la PCR, VSG, hemograma, y radiografía de tórax / ecografía abdominal son requisitos previos a la prueba.</p> <p>Se recomienda un ayuno ≥ 6 horas previo a la administración de ¹⁸F-FDG</p> <p>La administración previa de antibióticos de < 7 días de duración no influye en el rendimiento diagnóstico</p> <p>La administración previa de corticoides (prednisona, prednisolona, metilprednisolona) > 15 mg durante > 3 días puede alterar la captación de la FDG en células inflamatorias. Este tratamiento debería ser administrado posterior a la prueba o discontinuar su uso antes de la misma.</p>

Tabla 8. Recomendaciones de uso de la ¹⁸F-FDG PET/TC según la EANM. Adaptado de: Hess et al [28] (cont).

Consideraciones de la prueba
La adquisición de la imagen debe abarcar mínimo desde la cabeza hasta mitad de muslo (si no se sospechan focos más distales)
Un TC de baja dosis sin contraste es suficiente para adquirir la imagen radiológica
Rendimiento diagnóstico
El rendimiento varía ampliamente según la población, pero la prueba se considera de utilidad en el 50-60% de los casos
Un resultado positivo (verdadero positivo) puede guiar el tratamiento o indirectamente la realización de otras pruebas o test
Un resultado negativo (verdadero negativo) puede ser considerado de utilidad, ya que indica una mayor probabilidad de remisión espontánea de la fiebre.
La ¹⁸ F-FDG PET/TC es igualmente útil en el estudio de la FOD / IOD en poblaciones especiales: por ejemplo en pediatría, pacientes en UCI, enfermedad renal terminal, VIH

¹⁸F: Flúor-18. FDG: fluorodesoxiglucosa. FOD: fiebre de origen desconocido. IOD: inflamación de origen desconocido. PET: tomografía de emisión de positrones. TC: tomografía computarizada. UCI: unidad de cuidados intensivos. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Protocolos específicos de actuación en pediatría: Hospital 12 de Octubre y guía ABE-AEPap (Asociación Española de Pediatría en Atención Primaria) ^{7, 29}

Los dos documentos recogen algoritmos de actuación frente a la fiebre de origen desconocido en la población pediátrica. En ambos, el uso de la medicina nuclear está reservado a aquellos casos donde las pruebas iniciales resultan no concluyentes. En los niños la principal etiología de la FOD es la infecciosa (donde un 60% es por causa bacteriana), siendo la prevalencia de enfermedades neoplásicas e inflamatorias menor que en adultos. Por ello, las sospechas iniciales deben ir orientadas a descartar un proceso infeccioso mediante laboratorio e imagen (Tablas 9 y 10)

Tabla 9. Actuación ante FOD en pediatría según la guía ABE. Adaptado de: Ruiz Contreras y Muñoz Ramos [7]

Pruebas de primer nivel
Anamnesis, exploración exhaustivas. Se incluye ambiente epidémico familiar e interrogatorio sobre técnica de medición de la fiebre.
Hemograma, reactantes de fase aguda (PCR, VSG, ferritina), perfiles hepático y renal, LDH, hemocultivos (2 tomas), análisis elemental de orina y sedimento urinario, Mantoux / IGRAS, serología (VEB, CMV, VIH, <i>Bartonella</i> , <i>Brucella</i> , toxoplasma, tularemia).
Radiografía de tórax.

Tabla 9. Actuación ante FOD en pediatría según la guía ABE. Adaptado de: Ruiz Contreras y Muñoz Ramos [7] (cont).

Pruebas de segundo nivel
Inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares, complemento: C3 - C4, CH50.
Frotis de sangre periférica.
Ecografía abdominal, ecocardiografía.
Tránsito intestinal, enterografía con RMN.
TC torácico.
FDG-PET/TC, gammagrafía con tecnecio (Tc) o galio (Ga).
Punción/ biopsia de médula ósea, biopsia hepática.

CMV: citomegalovirus. IGRAS: *Interferon gamma release assays*. LDH: enzima lactato deshidrogenasa. PCR: proteína C reactiva. PAAF: punción - aspiración con aguja fina. PET: tomografía por emisión de positrones. RMN: resonancia magnética nuclear. TC: tomografía computarizada. T₄: hormona tiroidea. TSH: hormona estimulante de la tiroides. VEB: virus de Epstein-Barr. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 10. Protocolo de actuación en el Hospital 12 de Octubre frente a la FOD en pediatría. Adaptado de: Muñoz y Prieto [29]

Exploración - anamnesis y pruebas de primer nivel
En la interrogación se debe prestar especial interés al calendario vacunal, vacunas recientes, medicación y exposiciones (mascotas, viajes, dieta, medioambiente, hábitos sexuales en adolescentes).
Hemograma, bioquímica (con perfil hepatorenal y LDH), reactantes de fase aguda (PCR y VSG), hemocultivo, examen de orina (sistemático y cultivo), serologías (CMV, VEB, VIH).
Radiografía de tórax.
Pruebas de segundo nivel
Mantoux / IGRAS, serologías ampliadas (<i>Bartonella</i> , <i>Brucella</i> , toxoplasmosis, tularemia), inmunoglobulinas, hemocultivos seriados (si fiebre persistente sin causa), hormonas tiroideas (TSH, T ₄).
Ecografía abdominal (búsqueda de abscesos y megalias), ecocardiograma transtorácico.
Pruebas de tercer nivel (dirigidas según hallazgos clínicos)
Perfil de autoinmunidad / inmunodeficiencias, calprotectina fecal.
Ecografía articular, TC, ecocardiograma transesofágico.
PET/TC.
PAAF/ biopsia ganglionar.

CMV: citomegalovirus. IGRAS: *Interferon gamma release assays*. LDH: enzima lactato deshidrogenasa. PCR: proteína C reactiva. PAAF: punción - aspiración con aguja fina. PET: tomografía por emisión de positrones. TC: tomografía computarizada. T₄: hormona tiroidea. TSH: hormona estimulante de la tiroides. VEB: virus de Epstein-Barr. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

4. Rendimiento diagnóstico de las pruebas, sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo

En todos los estudios realizados, la PET/TC es la prueba con mayor sensibilidad y la que más contribuye al manejo diagnóstico y terapéutico^{6,12,13,15,16,19-21,28}. En comparaciones entre el uso de PET/TC y sólo el TC se comprobó que la sensibilidad y especificidad era mayor en la técnica híbrida que de manera aislada, tanto si se administraba contraste como si no^{6,12,25,26}, así como en el uso de PET/TC versus sólo PET^{27,30}. (Tablas 11 y 12)

Tabla 11. Comparación del rendimiento de las pruebas de medicina nuclear en FOD (I). Adaptado de Palestro et al [6] y Takeuchi et al [13].

Técnica de medicina nuclear	nº pacientes	S(%) (IC 95%)	E(%) (IC 95%)	PD(%) (IC 95%)
FDG PET/TC	1137	86 (81 - 90)	52 (36 - 67)	58 (51 - 64)
FDG PET	522	76 (66 - 83)	50 (30 - 70)	44 (31 - 58)
Gammagrafía ⁶⁷ Ga	397	60 (45 - 73)	63 (37 - 84)	35 (25 - 46)
Gammagrafía leucocitos marcados	153	33 (24 - 44)	83 (61 - 94)	20 (14 - 28)

E: especificidad. ¹⁸F: Flúor-18. ⁶⁷Ga: Galio-67. FDG: fluorodesoxiglucosa. IC: intervalo de confianza al 95%. PET: tomografía de emisión de positrones. S: sensibilidad. TC: tomografía computarizada.

Tabla 12. Comparación del rendimiento de las pruebas de medicina nuclear en FOD (II). Adaptado de Van Rijsewijk et al [12]

Técnica de medicina nuclear	nº pacientes (tamaño)	S(%) (IC 95%)	E(%) (IC 95%)	VPP(%) (IC 95%)	VPN(%) (IC 95%)
FDG PET/TC (adultos)	> 1500 (6 - 498)	84 (35 - 100)	62 (0 - 100)	81 (≥ 65)	68 (0 - 100)
FDG PET/TC (niños)†	199 (11 - 110)	82	68	82	77
Gammagrafía ⁶⁷ Ga†	336 (27 - 102)	42	80	82	42
Gammagrafía leucocitos marcados†	214 (19 - 87)	74	86	79	82

† No se facilitan los intervalos de confianza

E: especificidad. ¹⁸F: Flúor-18. ⁶⁷Ga: Galio-67. FDG: fluorodesoxiglucosa. IC: intervalo de confianza al 95%. PET: tomografía de emisión de positrones. S: sensibilidad. TC: tomografía computarizada. VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Una dificultad específica de la técnica PET/TC reside en su baja especificidad en comparación con su alta sensibilidad. Como se ha mencionado anteriormente, estados de hiperglucemia y la toma de antibióticos o corticosteroides pueden arrojar falsos positivos o falsos negativos (Tabla 13). Una de las maneras de corregir esto es mediante la determinación de parámetros de laboratorio específicos: valores elevados de reactantes de fase aguda (PCR, VSG), anemia y cultivos positivos, entre otros, aumentan la probabilidad pretest de obtener un verdadero positivo ^{31,32}.

Tabla 13. Causas de falso positivo y negativo en los resultados de captación ¹⁸F-FDG PET/TC.
Adaptado de Palestro et al [16]

Resultado	Causa potencial
Verdadero positivo	Captación por la grasa parda Injertos vasculares Artefactos (ej, prótesis metálicas) Cemento óseo (ej, vertebroplastias) Fractura ósea Ganglios linfáticos Placa aterosclerótica
Falso negativo	Lesiones de pequeño tamaño Medicación Antibióticos Distribución alterada del radiotrazador (ej, hiperglucemia)

En cuanto a la gammagrafía con Galio 67, ésta presenta una especificidad mayor que la técnica de PET/TC y PET con FDG ^{6,12}, por lo que a pesar de haber sido desplazada por el uso del PET/TC todavía resulta de utilidad en la detección de focos infecciosos y no infecciosos. La especificidad de esta técnica incrementa cuando la gammagrafía se sustituye por el uso del SPECT, presumiblemente por la capacidad de ésta última de reconstruir imágenes en tres dimensiones ^{15,16}. (Figura 5)

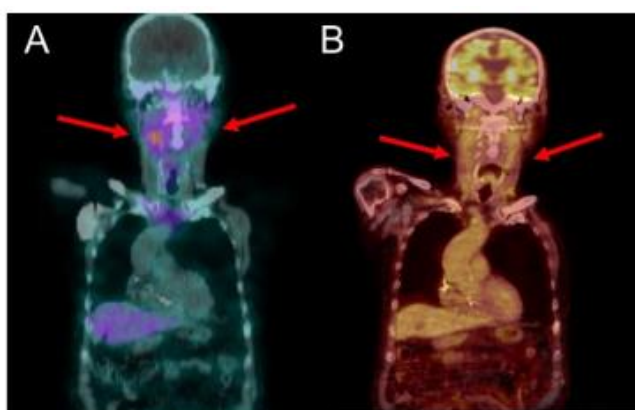


Figura 5. Estudio de ⁶⁷Ga-SPECT/TC (A) y de ¹⁸F-FDG PET/TC (B) en paciente geriátrico (77 años). Las flechas rojas indican captación de radiofármaco de manera bilateral a nivel de la arteria carótida común. El diagnóstico final fue de arteritis de células gigantes. Imagen tomada de Tsuzuki et al [14]

La gammagrafía con leucocitos marcados, a pesar de ser la última recomendada, es la que presenta mayor especificidad en todas las observaciones. No obstante, se debe tener en cuenta que este resultado está influenciado por el contexto etiológico: a mayor sospecha de causa infecciosa mayor valor de especificidad (Figura 6). Su uso no está recomendado si no se han descartado completamente la malignidad o patologías inflamatorias no infecciosas ^{12,17,18}.

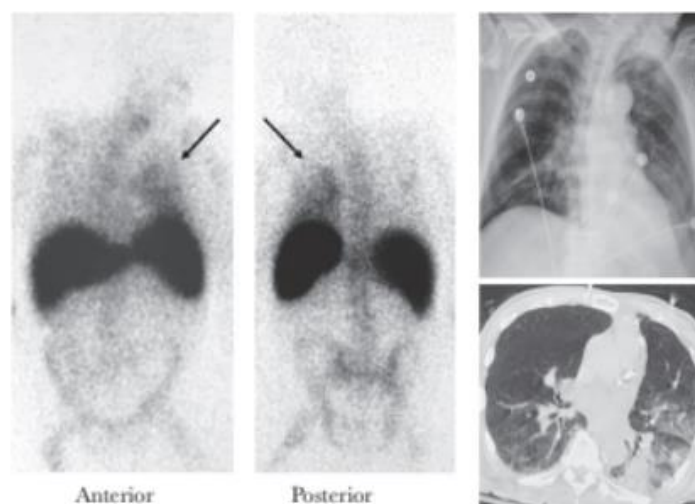


Figura 6. Estudio de gammagrafía con leucocitos marcados en paciente adulto. Proyecciones anterior y posterior que muestran foco neumónico pulmonar en el lóbulo inferior izquierdo. Placa de tórax realizada 24 horas antes (arriba derecha). Corte transversal de TC torácico realizado 72 horas después (abajo derecha). Los cultivos microbiológicos fueron positivos para SARM. Imagen tomada de Fisher, Drews y Palmer [18]

5. Radiación y seguridad ²⁷

Otro parámetro mencionado y que resulta relevante es la cantidad de radiación administrada. Esto es especialmente importante en el caso de los niños que, por su mayor metabolismo, absorben más cantidad de la misma. El componente del TC en el uso de la PET es considerable, ya que se irradia todo el organismo. La administración de radiofármacos basados en el peso corporal y los avances en la TC de baja dosis permiten establecer protocolos individualizados por paciente, siguiendo el principio de mínima irradiación ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*).

En este contexto, la combinación de la resonancia magnética con la PET (FDG PET/RM) puede resultar un avance prometedor: esta técnica permitiría reducir significativamente la dosis de radiación adquirida, así como evaluar si ofrece un rendimiento diagnóstico de valor para el estudio de la FOD.

En las Tablas 14 y 15 a continuación se recogen las dosis absorbidas por técnica en adultos y en niños.

Tabla 14. Dosis de radiación para distintas técnicas de medicina nuclear en el diagnóstico de la FOD (adultos). Adaptado de: Palestro et al [27]

	Actividad administrada	Cociente de dosis absorbida por “órgano crítico”	Cociente de dosis efectiva por dosis equivalente
Radiofármaco	MBq	mGy/MBq	mSv/MBq
¹⁸F-FDG	370-740	0,13 (vejiga)	0,019
⁶⁷Ga citrato	150-220	0,2 (colon)	0,12
Leucocitos marcados con ¹¹¹In-oxina	10-19	5,5 (bazo)	0,59
Leucocitos marcados con ^{99m}Tc-HMPAO	185-370	0,15 (bazo)	0,017

¹⁸F: Flúor-18. ⁶⁷Ga: Galio-67. ^{99m}Tc: pertecnetato. FDG: fluorodesoxiglucosa. HMPAO: hexametilpropileno oxima. MBq: megaBéquerel. mGy: miliGray. mSv: miliSievert

Tabla 15. Dosis de radiación para distintas técnicas de medicina nuclear en el diagnóstico de la FOD (niños). Adaptado de: Palestro et al [27]

	Actividad administrada	Cociente de dosis absorbida por “órgano crítico”	Cociente de dosis efectiva por dosis equivalente
Radiofármaco	MBq	mGy/MBq	mSv/MBq
¹⁸F-FDG	3,7-5,2	0,34 (vejiga)	0,056
⁶⁷Ga citrato	1,5-2,6	0,72 (colon)	0,40
Leucocitos marcados con ¹¹¹In-oxina	0,15-0,25	17 (bazo)	1,8
Leucocitos marcados con ^{99m}Tc-HMPAO	3,7-7,4	0,48 (bazo)	0,054

¹⁸F: Flúor-18. ⁶⁷Ga: Galio-67. ^{99m}Tc: pertecnetato. FDG: fluorodesoxiglucosa. HMPAO: hexametilpropileno oxima. MBq: megaBéquerel. mGy: miliGray. mSv: miliSievert

6. Limitaciones y perspectivas futuras

Las dificultades encontradas en la interpretación y comparación de los resultados se deben a varios factores: en primer lugar, la bibliografía concerniente al uso de la gammagrafía en la FOD no es reciente, datándose gran parte de ella entre los años 1970-2000 del siglo pasado. En segundo lugar, en algunos estudios se observa una gran variabilidad en los resultados encontrados. Esto se da principalmente por dos motivos: la selección muestral y

la falta de consenso sobre el momento idóneo para la realización de las pruebas de medicina nuclear. Los criterios diagnósticos de FOD son estrictos y no se cumplen en todos los pacientes, lo que interfiere en la homogeneidad de las poblaciones a estudio y en los parámetros de estudio (tipo de prueba a realizar, consideración de la prueba como de segundo / tercer nivel, etc).

En cuanto a las técnicas de medicina nuclear y radiología empleadas, una de las principales restricciones en su uso es la cantidad de radiación empleada. En los estudios híbridos (por ejemplo, PET/TC) hay que tener en cuenta la dosis de radiofármaco administrado y la radiación intrínseca de la prueba de imagen. Como se ha mencionado anteriormente, una de las grandes promesas es la resonancia magnética nuclear (RM) en sustitución de la tomografía computarizada (TC) dentro de los equipos híbridos, ya que otorga una imagen detallada anatómica y funcional sin exponer al paciente a un exceso de radiación ionizante.

CONCLUSIONES

1. La FDG PET/TC es la prueba de imagen de elección en el estudio de la FOD en adultos y niños. Su uso está indicado si no se alcanza un diagnóstico certero tras una batería inicial de pruebas.
2. Un resultado positivo en la FDG PET/TC ayuda a localizar focos de inflamación / infección y al diagnóstico de enfermedades neoplásicas y autoinflamatorias, así como al manejo terapéutico. Un resultado negativo es igualmente útil y orienta hacia un pronóstico positivo (resolución espontánea de la fiebre).
3. La gammagrafía con Galio 67 es un sustituto adecuado de la PET/TC si no está disponible. No debe utilizarse como primera opción en niños.
4. Los estudios con leucocitos marcados requieren técnicas de laboratorio complejas, y sólo están indicados cuando existe una alta sospecha de infección.
5. El rendimiento diagnóstico de las pruebas de medicina nuclear aumenta cuando los reactantes de fase aguda analíticos están aumentados (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, etc).

BIBLIOGRAFÍA

1. Tudela Hita, P, Urrutia de Diego, A. Fiebre aguda y fiebre de origen desconocido. En: Cardellach López, F, y Rozman, C. Farreras-Rozman. Medicina Interna. 20ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2024. p. 2565-67
2. Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. Longo DL. NEJM. 2022;386(5):463–77. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2111003>
3. Wright WF, Stelmash L, Betrains A, Mulders-Manders CM, Rovers CP, Vanderschueren S, Auwaerter PG; International Fever and Inflammation of Unknown Origin Research Working Group. Recommendations for Updating Fever and Inflammation of Unknown Origin From a Modified Delphi Consensus Panel. OFID. 2024 Jun 10;11(7).
4. Wright WF, Wang J, Auwaerter PG. Investigator-Determined Categories for Fever of Unknown Origin (FUO) Compared with International Classification of Diseases–10 Classification of Illness: A Systematic Review and Meta-analysis with a Proposal for Revised FUO Classification. OFID. 2023 Mar 1;10(3).
5. Unger M, Karanikas G, Kerschbaumer A, Winkler S, Aletaha D. Fever of unknown origin (FUO) revised. Wien. Klin. Wochenschr. Springer-Verlag Wien; 2016;128: 796–801.
6. Palestro CJ, Brandon DC, Dibble EH, Keidar Z, Kwak JJ. FDG PET in Evaluation of Patients With Fever of Unknown Origin: AJR Expert Panel Narrative Review. AJR Am J Roentgenol. 2023;221(2):151-162.
7. Ruiz Contreras J, Muñoz Ramos A. Fiebre de origen desconocido y fiebre prolongada (v.2/2022). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [Internet] [actualizado el 24/01/2022]. Disponible en <http://infodoctor.org/gipi/>
8. Rivero Calle I, Dacosta AI, Cervantes Hernández E. Síndrome febril prolongado y fiebre de origen desconocido. Protoc diagn ter pediatr. 2023;2:347-368. Disponible en: www.aeped.es/protocolos
9. Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. La Medicina Nuclear [Internet]. SEMNIM, 2019 [Internet] [acceso 9 Febrero 2025]. Disponible en: <http://semnim.es/la-medicina-nuclear/>
10. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, número 177, (25 de julio de 2015).
11. De Arcocha Torres, M, Martínez Rodríguez, I, Banzo Marraco, I. Radiofármacos en Medicina Nuclear. En: García Vicente, AM, Martín-Comín, J, Soriano Castrejón, AM. Tratado de Medicina Nuclear en la práctica clínica. 3ª ed. Madrid. Aula Médica, 2019. p. 3-20

12. Van Rijsewijk ND, Ijpma FFA, Wouthuyzen-Bakker M, Glaudemans AWJM. Molecular Imaging of Fever of Unknown Origin: An Update. *Nucl Med Semin.* W.B. Saunders; 2023;43: 4–17.
13. Takeuchi M, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear imaging for classic fever of unknown origin: Meta-analysis. *Journal of Nuclear Medicine.* 2016;57(12):1913–9.
14. Tsuzuki S, Watanabe A, Iwata M, Toyama H, Terasawa T. Gallium citrate-67 single-photon emission computed tomography/computed tomography for localizing the foci of classic fever and inflammation of unknown origin: A retrospective study of diagnostic yield. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2021; 9(2):111-122.
15. Kubota K, Tanaka N, Miyata Y, Ohtsu H, Nakahara T, Sakamoto S, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT and 67Ga-SPECT for the diagnosis of fever of unknown origin: a multicenter prospective study in Japan. *Ann. Nucl. Med.* 2021;35(1):31–46.
16. Hung BT, Wang PW, Su YJ, Huang WC, Chang YH, Huang SH, et al. The efficacy of 18F-FDG PET/CT and 67Ga SPECT/CT in diagnosing fever of unknown origin. *IJID.* 2017;62:10–7.
17. Glaudemans AWJM, Israel O, Slart RHJA. Pitfalls and Limitations of Radionuclide and Hybrid Imaging in Infection and Inflammation. *Nucl. Med. Semin.* W.B. Saunders; 2015;45:500–12.
18. Fisher RE, Drews AL, Palmer EL. Lack of Clinical Utility of Labeled White Blood Cell Scintigraphy in Patients with Fever of Unknown Origin. *OFID.* 2022;9(3).
19. Wang Q, Li YM, Li Y, Hua FC, Wang QS, Zhang XL, et al. 18F-FDG PET/CT in fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a Chinese multi-center study. *EJNMMI.* 2019;46(1):159–65.
20. Zhu W, Cao W, Zheng X, Li X, Li Y, Chen B, et al. The diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in identifying the causes of fever of unknown origin. *Clin. Med. (Lond.).* 2020;20(5):449–53.
21. Besson FL, Chaumet-Riffaud P, Playe M, Noel N, Lambotte O, Goujard C, et al. Contribution of 18F-FDG PET in the diagnostic assessment of fever of unknown origin (FUO): a stratification-based meta-analysis. Vol. 43, *EJNMMI.* Springer Berlin; 2016. p. 1887–95.
22. Huang CK, Huang JY, Ruan SY, Chien KL. Diagnostic performance of FDG PET/CT in critically ill patients with suspected infection: A systematic review and meta-analysis. *JFMA.* 2020;119(5):941–9.
23. Minamimoto R. Optimal use of the FDG-PET/CT in the diagnostic process of fever of unknown origin (FUO): a comprehensive review. Vol. 40, *Jpn. J. Radiol.* Springer; 2022. p. 1121–37.

24. Kobayashi T, Miyamori D, Ito M. Retrospective study on clinical value and optimal use of [18F] FDG PET/CT for inflammation of unknown origin in Japanese patients. *Sci. Rep.* 2024;14(1).
25. Rao A, Shirodkar K, Govindarajan MJ, Devaru S. Role of 18F-FDG PET/CT in patients with pyrexia of unknown origin. *Radiol. Infect. Dis.* 2016;3(4):145–56.
26. Abdelrahman SF, Elsayed ND, El-nasr SIS, Gadalla AAEH. Value of 18-F-FDG PET/CT in assessment of patients with fever of unknown origin. *EJRNm.* 2018;49(2):461–6.
27. Palestro CJ, Abikhzer G, Bar-Sever Z, Bartel T, Brady R, Grady EE, et al. Appropriate Use Criteria for the Use of Nuclear Medicine in Fever of Unknown Origin. *Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging.* 2023 [Internet] [acceso 9 Febrero 2025]. Disponible en: <https://snmmi.org/Web/Clinical-Practice/Appropriate-Use-Criteria/Articles/Appropriate-Use-Criteria-for-the-Use-of-Nuclear-Medicine-in-Fever-of-Unknown-Origin>
28. Hess S, Noriega-Álvarez E, Leccisotti L, Treglia G, Albano D, Roivainen A, et al. EANM consensus document on the use of [18F]FDG PET/CT in fever and inflammation of unknown origin. *EJNMMI.* 2024;51(9):2597–613.
29. Muñoz A, Prieto LM. Protocolo de fiebre de origen desconocido. Unidad de Enfermedades Infecciosas de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. 2022. [Internet] Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/hospital/12octubre/hospital-infantil/enfermedades-infecciosas-pediatricas>
30. Abikhzer G, Treglia G, Pelletier-Galarneau M, Buscombe J, Chiti A, Dibble EH, et al. EANM/SNMMI guideline/procedure standard for [18F] FDG hybrid PET use in infection and inflammation in adults v2.0. *EJNMMI.* 2024.
31. Chen J, Xing MY, Xu D, Xie NN, Zhang WC, Ruan QR, et al. Diagnostic models for fever of unknown origin based on 18F-FDG PET/CT: a prospective study in China. *EJNMMI Res.* 2022;12(1).
32. García-Vicente AM, Tello-Galan MJ, Amo-Salas M, et al: Do clinical and laboratory variables have any impact on the diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin? *Ann Nucl Med.* 2018; 32:123-131.

ANEXO 1. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la FOD

Tabla 2. Causas de FOD según localización geográfica

Tabla 3. Batería de pruebas complementarias iniciales ante fiebre de origen desconocido

Tabla 4. Criterios de búsqueda específicos según bases de datos

Tabla 5. Principales radiofármacos utilizados en el estudio de la FOD

Tabla 6. Escenarios clínicos de FOD en adultos

Tabla 7. Escenarios clínicos de FOD en niños

Tabla 8. Recomendaciones de uso de la ^{18}F -FDG PET/TC según la EANM

Tabla 9. Protocolo de actuación en el Hospital 12 de Octubre frente a la FOD en pediatría

Tabla 10. Actuación ante FOD en pediatría según la guía ABE

Tabla 11. Comparación del rendimiento de las pruebas de medicina nuclear en FOD (I)

Tabla 12. Comparación del rendimiento de las pruebas de medicina nuclear en FOD (II)

Tabla 13. Causas de falso positivo y negativo en los resultados de captación ^{18}F -FDG PET/TC

Tabla 14. Dosis de radiación para distintas técnicas de medicina nuclear en el diagnóstico de la FOD (adultos)

Tabla 15. Dosis de radiación para distintas técnicas de medicina nuclear en el diagnóstico de la FOD (niños)

ANEXO 2. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de FOD.

Figura 2. Algoritmo de búsqueda bibliográfica

Figura 3. Estudio con ^{18}F -FDG PET/TC en paciente pediátrico (13 años)

Figura 4. Algoritmo diagnóstico de FOD e IOD

Figura 5. Estudio de ^{67}Ga -SPECT/CT y ^{18}F -FDG PET/TC en paciente geriátrico (77 años)

Figura 6. Estudio de gammagrafía con leucocitos marcados en paciente adulto