Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012;**31(4)**:178–186

Original

Análisis de costo-efectividad en el diagnóstico de fiebre de origen desconocido y el papel de la ^{18}F-FDG PET-TC: propuesta de algoritmo diagnóstico

E.M. Becerra Nakayo*, A.M. García Vicente, A.M. Soriano Castrejón, J.A. Mendoza Narváez, M.P. Talavera Rubio, V.M. Poblete García y J.M. Cordero García

Servicio de Medicina Nuclear, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 28 de junio de 2011
Aceptado el 22 de agosto de 2011
On-line el 6 de diciembre de 2011

Palabras clave:
Fiebre de origen desconocido
PET-TC
^{18}F-FDG
Costo-efectividad

RESUMEN

Objetivo: Analizar los costes previos a la PET-TC del proceso fiebre de origen desconocido (FOD). Determinar la efectividad de la PET-TC en el diagnóstico de FOD. Propuesta de algoritmo diagnóstico.
Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, que incluyó a 20 pacientes estudiados entre enero de 2007 y enero de 2011, con diagnóstico de FOD y con una edad media de 57,75 años. A todos los pacientes se les realizó un estudio PET-TC con ^{18}F-FDG.
Se analizaron los costes individuales y las medias que representó el proceso FOD de estos pacientes, incluyendo días de hospitalización y pruebas complementarias previas a la PET-TC.

Se valoró la efectividad de la PET-TC en el diagnóstico de FOD. Se determinaron los costes del proceso FOD, incluyendo el de la PET-TC y si ésta se hubiera realizado de forma precoz.
Resultados: La estancia media hospitalaria por paciente hasta la PET-TC fue de 28 días. El coste por día de hospitalización fue de 342 €. El coste promedio por paciente en pruebas complementarias fue de 1.395 €. El coste total del proceso FOD hasta la PET-TC fue de 11.167 € por paciente.
La PET-TC mostró una sensibilidad del 78%, una especificidad del 83%, un VPP del 92% y un VPN del 62%.

Si la PET-TC se hubiera realizado antes en el proceso FOD, asumiendo la misma efectividad, se hubieran ahorrado 5.471 € en cada paciente.
Conclusiones: La PET-TC pudiera ser costo-efectiva en el proceso FOD si se empleara de forma precoz, porque ayudaría a establecer un diagnóstico temprano, reduciendo los días de hospitalización por motivos de estudio y la repetición de pruebas innecesarias.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

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

Keywords:
Fever of unknown origin
PET-CT
^{18}F-FDG
Cost-effectiveness

ABSTRACT

Aim: To analyze the costs of Fever of Unknown Origin (FUO) prior to the PET-CT study. To determine the effectiveness of PET-CT in the diagnosis of FUO. A proposal of diagnostic algorithm.
Material and methods: A retrospective study was performed that included 20 patients who had been studied between January 2007 and January 2011, with a mean age of 57.75 years and FUO diagnosis. All underwent a PET-CT study with ^{18}F-FDG.
Individual and mean costs of FUO in these patients were assessed, including hospitalization days and complementary tests prior to the PET-CT study.

The effectiveness of the PET-CT study in the diagnosis of FUO was analyzed. Costs of the FUO process were determined, including those of the PET-CT study, and if it had been done earlier in the diagnostic process.
Results: Mean hospital stay per patient until the PET-CT study was 28 days. The cost per hospitalization day was 342 €. Average cost per patient in complementary tests was 1395 €. Total cost of the FUO process until the PET-CT study was around 11167 € per patient.
The PET-CT study showed a 78% sensitivity, 83% specificity, 92% PPV and 62% NPV.

If PET-CT had been performed earlier in the FUO process, assuming the same effectiveness, 5471 € per patient would have been saved.
Conclusion: The PET-CT study could be cost-effective in the FUO process if used at an early stage, helping to establish an early diagnosis, reducing hospitalization days due to diagnostic purposes and the repetition of unnecessary tests.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMNIM. All rights reserved.

Introducción

La fiebre de origen desconocido (FOD) es un problema clínico común, que representa un reto diagnóstico no solo para el médico

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mitsurobn@hotmail.com (E.M. Becerra Nakayo).

2253-654X/$ – see front matter © 2011 Elsevier España, S.L. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.remn.2011.08.007

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

internista, sino para los médicos de otras especialidades, por la gran cantidad de tiempo y recursos que consume el manejo y diagnóstico de su afección.

Fue definida en 1961, por Petersdorf y Beeson, como una fiebre recurrente de más de tres semanas de duración, con una temperatura mayor de 38,3 °C, en varias ocasiones y sin llegar al diagnóstico tras una semana de estudio intrahospitalario[1].

En 1991, Durack y Street propusieron dos cambios a la definición original de Petersdorf y Beeson. El primero fue una nueva clasificación de FOD: clásica, nosocomial, en neutropénicos y asociada a la infección por VIH[2]. Esta nueva clasificación se debe a que el manejo y diagnóstico de un paciente inmunocomprometido es completamente distinto al de un paciente inmunocompetente[3]. El segundo cambio propuesto, fue referente a la duración de la investigación antes de ser calificada de FOD, es decir, pasando a al menos tres días de estudio en hospitalización o al menos tres visitas en consultas externas[2].

En la literatura existen descritas más de 200 causas de FOD, siendo los tres principales grupos etiológicos las infecciones, las enfermedades inflamatorias no infecciosas y las neoplasias[4,5]. Según las series, hasta el 51% de los casos quedan sin diagnóstico[6,7].

Aproximadamente entre el 1,5-3% de los pacientes hospitalizados son tratados por FOD, y entre el 12-35% de estos pacientes mueren por problemas secundarios a ésta[8]. Por ello, es esencial el diferenciar aquellas situaciones en las que el tratamiento agresivo debe ser inmediato de aquellas en las que el «ver y esperar» es más apropiado[4].

Con respecto a su manejo, entre las diversas publicaciones, no se ha llegado a un protocolo diagnóstico estandarizado, por lo que éste debe estar basado en las pistas diagnósticas que emergen de la anamnesis, el examen físico y los exámenes auxiliares básicos[5,6,9]. Así quedó reflejado en una revisión sistemática realizada en el 2006, en donde se propone un algoritmo diagnóstico y terapéutico, que consta de tres fases y cuyos autores recomiendan usarlo en aquellas situaciones en las que no se cuenta con pistas diagnósticas, o cuando éstas son contradictorias. En dicho algoritmo, las pruebas de Medicina Nuclear están incluidas en la tercera fase[10]. Por otro lado, la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), publicó un algoritmo de manejo en el 2004, el cual consta de 5 fases y en el que las pruebas de Medicina Nuclear también están en la tercera fase[7].

Dentro de las técnicas diagnósticas de imagen para la FOD, estarían las pruebas convencionales como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), las cuales son usadas para la localización anatómica de un foco inflamatorio, infeccioso o neoplásico. Sin embargo, en las etapas iniciales de la enfermedad los cambios morfológicos pueden estar ausentes, por lo que su sensibilidad es baja. Además, estas técnicas aportan normalmente información de una parte limitada del cuerpo[5,8,11].

Los métodos convencionales en Medicina Nuclear como son la gammagrafía ósea con tecneciados (GO), con leucocitos marcados (GLM) y con citrato de ^{67}Galio (GG), a pesar de ofrecer la ventaja de un rastreo corporal total, solo cubren una parte del amplio espectro diagnóstico de FOD (GO, GLM), tienen una pobre calidad de imagen (GLM, GG), y conllevan una demora diagnóstica (GG)[12]. Por otra parte, aunque la GG era considerada como la técnica gammagráfica de primera línea en la valoración de pacientes con FOD, tiene una limitada rentabilidad diagnóstica (29%)[13].

La tomografía por emisión de positrones (PET) con 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa marcada con flúor-18 (^{18}F-FDG) es un buen marcador de enfermedades malignas y procesos inflamatorios e infecciosos, debido al aumento del consumo de glucosa por parte de los mismos, por lo que sería un buena candidata como prueba complementaria para el diagnóstico de FOD. La PET tiene mejor calidad de imagen y resolución en comparación con las pruebas convencionales nucleares. Además, ofrece una reducida demora diagnóstica, pudiendo completarse la exploración a las dos horas de la inyección del radiofármaco[3,14].

Numerosas pruebas complementarias incluidas dentro del proceso diagnóstico de FOD, tanto de laboratorio como de imagen, han sido valoradas en múltiples investigaciones. Sin embargo, existen limitadas publicaciones acerca del empleo de la imagen metabólica en el diagnóstico de esta afección[3,6,12,15-17].

Normalmente el tiempo de hospitalización de un paciente con un proceso febril es largo, y en el caso de la FOD, la estancia hospitalaria por razones diagnósticas es mucho mayor. Esto trae consigo la repetición innecesaria de pruebas complementarias, lo que representa un elevado coste que es importante considerar[18].

Hasta ahora existen pocos trabajos que hayan determinado el coste diagnóstico global del proceso de FOD, así como el impacto que puede significar la inclusión de la PET-TC dentro de su algoritmo diagnóstico, por lo que estos fueron nuestros objetivos.

Material y métodos

Revisamos retrospectivamente todas las exploraciones de PET-TC realizadas en nuestro servicio entre enero de 2007 y enero de 2011, con diagnóstico de FOD, procedentes de diferentes hospitales de nuestra región. El estudio se realizó de acuerdo con los estándares éticos de la Declaración de Helsinki de 1964, obteniendo el consentimiento informado en todos los pacientes.

Pacientes

Se incluyó un total de 20 pacientes que cumplían criterios de FOD clásica: fiebre mayor de tres semanas, temperatura mayor de 38,3 °C en alguna ocasión y ausencia de diagnóstico tras tres días de estudios en hospital o tres visitas ambulatorias. Ninguno de ellos tuvo una situación de inmunodepresión.

La distribución por sexos fue igual en la muestra, con una edad media de 57,75 años, con un rango entre 20 y 80 y una mediana de 58 años.

Metodología de adquisición y evaluación de la PET-TC

Todos los estudios de PET-TC se realizaron empleando un equipo híbrido y utilizando la metodología convencional[19]. Se realizó un estudio de cuerpo completo (desde la base craneal al tercio superior de los miembros inferiores), iniciando la adquisición con el estudio de transmisión con TC de baja dosis (120 kV y 80 mA modulado) sin contraste intravenoso, seguido del estudio de emisión en modo tridimensional (3D), con un tiempo de adquisición de tres minutos por campo.

Las imágenes PET fueron reconstruidas empleando las imágenes de TC para la corrección de atenuación y tras aplicar el algoritmo de reconstrucción iterativo.

Dos médicos nucleares experimentados evaluaron las exploraciones, de forma independiente, visualizando las imágenes PET, TC y de fusión de ambas técnicas, en proyecciones axial, coronal y sagital. Un estudio se consideró positivo cuando se evidenció al menos una lesión con metabolismo patológico (SUVmax > 2,5), no explicada por fenómenos fisiológicos, o un hallazgo con interpretación dudosa del cual no era posible definir su naturaleza. Estudio negativo fue aquel que no mostró alteraciones.

Un estudio se definió como:

Verdadero positivo (VP) cuando evidenció un hallazgo patológico, que tras la verificación clínica o histopatológica, fue la causa de la FOD.

Verdadero negativo (VN) cuando no mostró hallazgos patológicos, la fiebre remitió y se descartó toda etiología focal.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 1
Pruebas complementarias, según la fase diagnóstica del proceso FOD

Fases (duración)	Pruebas
Fase I (3 días)	Hemograma. VSG. Bioquímica completa. Factor reumatoide. PCR. Estudio de coagulación. Serología según epidemiología local. Proteinograma. Estudio de inmunología (IgG, A y M, y estudio de complemento C3-C4). Estudio de orina. Cultivos (sangre y orina). Radiografía de tórax. ECG. Ecografía abdominopélvica.
Fase II (3-10 días)	Frotis de sangre periférica. Estudios de inmunología (ANA, DNA, ENA, ANCA, crioglobulinas). Hormonas tiroideas. Marcadores tumorales. Serologías (microorganismos menos prevalentes localmente). Estudio de heces. Radiografía de senos paranasales. Ecocardiograma transtorácico. Estudio de esputo. Pruebas cutáneas de Mantoux. TC toraco-abdominopélvica diagnóstica (con contraste). Estudio baritado gastrointestinal. Estudios convencionales de Medicina Nuclear.
Fase III (5-9 días)	Serologías (microorganismos de crecimiento lento y poco prevalentes, como el grupo HACEK). Estudios de médula ósea (PAAF, biopsia, cultivo, citología). Biopsia de la arteria temporal en los mayores de 55 años. Endoscopias (estómago, colon, bronquios, con sus respectivas biopsias). Ecocardiografía transesofágica. Estudio de PET-TC.

Falso positivo (FP) cuando mostró hallazgos patológicos que no se correlacionaron con la causa de la FOD.
Falso negativo (FN) cuando no mostró alteraciones patológicas y se descubrió la etiología de la FOD.

Diagnóstico final

El diagnóstico final fue el establecido al alta hospitalaria o tras el seguimiento clínico según el resto de resultados derivados de la integración de todas las técnicas diagnósticas y los estudios anatomopatológicos cuando éstos fueron efectuados.

Metodología de análisis de costes

Se recopilaron todas las pruebas diagnósticas complementarias realizadas a cada paciente desde el diagnóstico de FOD hasta la realización de la PET-TC, a través de los sistemas informáticos, a través de los sistemas informáticos de nuestro hospital como MAMBRINO (para informes médicos, pruebas de laboratorio e imagen), YKONOS (para pruebas de imagen) y E-PAT (para estudios anatomopatológicos).

Así mismo, se solicitó a la Unidad de Contabilidad de nuestro hospital, el catálogo de costes de cada prueba complementaria, así como los costes por día de hospitalización y por atención en consulta externa, incluyendo muchos de ellos los gastos administrativos y de recursos humanos respectivos. Las pruebas complementarias de laboratorio fueron calculadas en referencia a estimaciones ponderadas del dato real.

El cálculo de los costes de las pruebas complementarias se determinó en base a las tres fases diagnósticas de la FOD, según las recomendaciones de diferentes guías diagnósticas incluidas en la tabla 1 [5,7,18].

El coste teórico se calculó mediante los costes unitarios de cada producto (prueba complementaria, día de hospitalización o consulta externa) según el catálogo de costes del hospital multiplicada por la cantidad de días (hospitalización o consulta externa) o por la cantidad de peticiones (pruebas complementarias) según la literatura, necesarias para la consecución del bien u objetivo (diagnóstico de la FOD). El número teórico de días de hospitalización se determinó como la media del rango de las tres fases diagnósticas.

El coste real se calculó mediante los costes unitarios de cada producto, según el catálogo de costes de nuestro hospital, por la cantidad de días reales, o por la cantidad de peticiones reales de cada producto que tomó el proceso diagnóstico de FOD.

Se compararon los costes teórico y real para determinar la desviación absoluta (el coste real menos el coste teórico), en relación con el impacto financiero. Además se calcularon los costes del proceso FOD que hubiera significado el empleo de la PET-TC en una etapa más precoz (segunda fase diagnóstica), incluyendo el coste de esta prueba. El número teórico de días de hospitalización se determinó como el valor máximo de las dos primeras fases diagnósticas.

Así mismo, se compararon los costes reales actuales del proceso FOD con los costes propuestos que incluye la PET-TC en la segunda fase diagnóstica.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 19, para determinar los costes individuales y las medias que representó el proceso FOD de estos pacientes, incluyendo días de hospitalización, pruebas complementarias previas a la PET-TC y costes por consulta externa.

Finalmente, se valoró la efectividad de la PET-TC en el diagnóstico de FOD, atendiendo a parámetros clínicos o anatomopatológicos que determinaron el diagnóstico definitivo del proceso.

Resultados

Costes

La estancia media hospitalaria por paciente hasta la realización de la PET-TC fue de 28,15 días. El coste por día de hospitalización según el catálogo de costes, para ese día de ocupación fue de 341,77 € y el coste promedio por paciente en hospitalización fue de 9.620,82 € (tablas 2 y 3).

La media de controles en consulta externa por paciente fue de 0,85 días. El coste según catálogo por consulta externa fue de 178,78 € y el coste promedio por paciente en controles de consulta externa fue de 151,63 €.

El coste promedio por paciente de todas las pruebas complementarias hasta la PET-TC fue de 1.394,9 €, por lo que el «coste real total» del proceso FOD hasta la PET-TC, incluyendo pruebas complementarias, días de hospitalización y consultas externas fue de 11.167,35 € por paciente. El «coste teórico total» del proceso FOD fue de 7.433,50 €, con una desviación absoluta de 3.733,85 €.

Si la PET-TC se hubiera realizado precozmente (final de la segunda semana diagnóstica) en el proceso FOD, asumiendo la misma efectividad, se hubieran ahorrado 5.471 € en cada paciente (tabla 4).

Efectividad de la PET-TC

La PET-TC mostró una sensibilidad del 78,57% (IC del 95%: 74,87-82,27), especificidad del 83,33% (IC del 95%: 74,82-91,85), VPP del 91,67% (IC del 95%: 87,41-95,93) y VPN del 62,50% (IC del 95%: 56,05-68,95).

De los 12 pacientes con estudios PET-TC positivos, solo en uno no se llegó a un diagnóstico etiológico definitivo, el paciente mejoró tras múltiples tratamientos, estando asintomático durante un seguimiento continuo de casi dos años. En los otros 11 pacientes la PET-TC ayudó a establecer el origen de la fiebre, confirmados con estudios anatomopatológicos (55% del total de la serie). De estos 11 estudios, tres correspondieron con infecciones, dos neumonías y una infección de sacro, 5 fueron neoplasias, uno de pulmón, uno de útero, dos linfomas (fig. 1) y un síndrome mielodisplasico[20], y tres fueron enfermedades inflamatorias no infecciosas, dos arteritis de grandes vasos (fig. 2) y una vasculitis de pulmón.

De los 8 estudios normales en los que la PET-TC no evidenció ninguna alteración, en 5 de ellos, la causa de FOD fue una enfermedad

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 2
Costes reales y teóricos en euros del proceso FOD hasta antes de la PET-TC. El coste teórico de hospitalización se determinó como la media del rango de las tres fases diagnósticas

	Coste unitario (€)	Días teóricos	Coste teórico (€)	Días reales	Coste real (€)
Hospitalización	341,77	16,50	5.639,20	28,15	9.620,82
Consulta externa	178,78	1	178,78	0,85	151,63
Pruebas complementarias					
Fase I			254,15		408,65
Fase II			614,48		428,21
Fase III			746,89		303,37
Otras pruebas[a]					254,67
Total (€)			7.433,50		11.167,35

[a] Para mayor detalle ver tabla 3.

sistémica sin manifestación focal, por lo que los consideramos como verdaderos negativos (VN), teniendo tres de los 5 un diagnóstico final de FOD autoinmune, que mejoraron con tratamiento corticoide e inmunosupresores biológicos. Los otros dos fueron «FOD, autolimitadas», que tras múltiples tratamientos, presentaron mejoría clínica sin poder llegar a un diagnóstico etiológico definitivo. En el resto de estudios (3/8) en los que la PET-TC no evidenció ninguna alteración (FN), sus diagnósticos finales clínicos al alta fueron de: pielonefritis, giardiasis intestinal y mielitis necrotizante autoinmune.

Discusión

La contribución de las técnicas convencionales de Medicina Nuclear al diagnóstico de la FOD es difícil de determinar, debido a la escasez de estudios prospectivos, a la disparidad de criterios de selección y al pequeño tamaño muestral de los pacientes, lo que ha conllevado a una gran amplitud en los rangos de sensibilidad para las técnicas gammagráficas[14].

El incremento de la captación de ^{18}F-FDG puede observarse en células con altos requerimientos metabólicos, como células

Tabla 3
Costes reales y teóricos en euros de las pruebas complementarias, por cada fase diagnóstica, según diferentes guías de manejo. Costes obtenidos por el producto del coste unitario de cada prueba y el número de pruebas solicitadas en teoría y en la práctica real. El coste real incluyó además un acápite de «otras pruebas» no incluidas en las guías diagnósticas

Fases	Coste Unitario (€)	N.° de pruebas teóricas	Coste teórico (€)	N.° de pruebas reales[a]	Coste real (€)
Fase I					
Hemograma	5,19	3	15,57	5,85	30,36
VSG	5,19	2	10,38	3,60	18,68
Bioquímica básica	30,26	3	90,78	5,65	170,97
Factor reumatoide + PCR	3,56	2	7,12	3,35	11,93
Coagulación	5,19	3	15,57	4,80	24,91
Serología (local)	14,24	2	28,48	1,25	17,80
Proteinograma	1,78	1	1,78	1,90	3,38
IgG, A, M + C3, C4	3,56	1	3,56	1,90	6,76
Orina: elemental y sedimento	3,56	3	10,68	3,95	14,06
Cultivos (sangre y orina)	8,90	2	17,80	4,77	42,45
Rx de tórax	10,56	2	21,12	2,15	22,70
ECG	4,91	1	4,91	2,10	10,31
Ecografía abdominopélvica	26,40	1	26,40	1,30	34,32
Subtotal fase 1 (€)	123,30		254,15		408,65
Fase II					
Frotis de sangre periférica	5,19	2	10,38	0,95	4,93
Estudios de inmunología	5,34	1	5,34	1,45	7,74
Hormonas tiroideas	1,78	1	1,78	1,10	1,96
Marcadores tumorales	8,90	1	8,90	1,25	11,13
Extensión serológica	10,78	1	10,78	1,25	13,48
Estudio sobre heces	5,34	1	5,34	0,40	2,14
Rx senos paranasales	8,45	1	8,45	0,10	0,85
Ecocardiografía transtorácica	63,83	1	63,83	1,25	79,79
Prueba cutánea de Mantoux	5,19	1	5,19	1,20	6,23
Estudio de esputo	3,56	1	3,56	1,05	3,74
TC toracoabdominopélvica c/c	177,10	1	177,10	1,00	177,10
Bario gastrointestinal	63,83	1	63,83	0,30	19,15
Medicina nuclear convencional	250,00	1	250,00	0,40	100,00
Subtotal fase 2 (€)	609,29		614,48		428,22
Fase III					
Serología de crecimiento lento	8,90	1	8,90	0,20	1,78
Estudio de médula ósea	48,52	1	48,52	0,50	24,26
Bx. Arteria temporal	46,76	1	46,76	0,10	4,68
Endoscopias	378,88	1	378,88	0,65	246,27
Ecocardiografía transesofágica	263,83	1	263,83	0,10	26,38
Subtotal fase 3 (€)	746,89		746,89		303,371
Otras pruebas[b]					254,67
Total (€)			1.615,52		1.394,90

[a] Valores medios obtenidos analizando toda la muestra de pacientes.
[b] Radiografía de cráneo, de raquis y extremidades, resonancia magnética de cerebro y de raquis, ecografías urológicas, ginecológicas, de tiroides, de tronco supraaórticos y dentro de las pruebas de laboratorio, estudios de ferritina, de autoinmunidad y tóxicos en orina, entre otros.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 4
Coste eficaz propuesto, valorando los costes teóricos de la inclusión de la PET-TC en la segunda fase diagnóstica del proceso FOD, incluyendo días de hospitalización, consulta externa y pruebas complementarias

	Coste unitario (€)	N.° de días teóricos	Coste teórico (€)
Hospitalización	341,77	13	4.443,01
Consulta externa	178,78	1	178,78
Pruebas complementarias			1.074,43
Fase I			
Hemograma	5,19	2	10,38
VSG	5,19	2	10,38
Bioquímica básica	30,26	2	60,52
Factor reumatoide + PCR	3,56	2	7,12
Coagulación	5,19	2	10,38
Serología (local)	14,24	2	28,48
Proteinograma	1,78	1	1,78
IgG, A, M + C3, C4	3,56	1	3,56
Orina: elemental y sedimento	3,56	2	7,12
Cultivos (sangre y orina)	8,90	2	17,80
Rx de tórax	10,56	2	21,12
ECG	4,91	1	4,91
Ecografía abdominopélvica	26,40	1	26,40
Subtotal fase 1 (€)			209,95
Fase II			
Frotis de sangre periférica	5,19	2	10,38
Estudios de inmunología	5,34	1	5,34
Hormonas tiroideas	1,78	1	1,78
Marcadores tumorales	8,90	1	8,90
Extensión serológica	10,78	1	10,78
Estudio sobre heces	5,34	1	5,34
Rx senos paranasales	8,45	1	8,45
Ecocardiografía transtorácica	63,83	1	63,83
Prueba cutánea de Mantoux	5,19	1	5,19
Estudio de esputo	3,56	1	3,56
TC toracoabdominopélvica C/C	177,10	1	177,10
Bario gastrointestinal	63,83	1	63,83
PET-TC	500,00	1	500,00
Subtotal fase 2 (€)			864,48
Total pruebas complementarias			1.074,43
Gasto propuesto total (€) (hospitalización +consulta externa +pruebas complementarias)			5.696,22

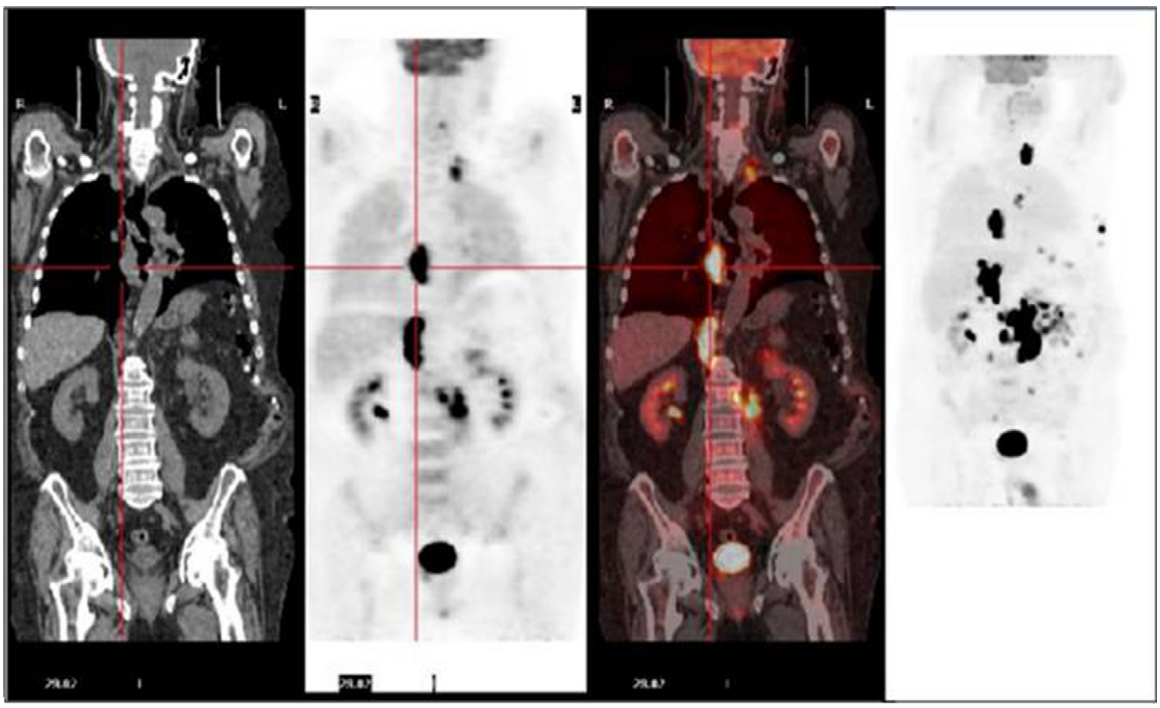

Figura 1. Varón de 77 años, en estudio por FOD. No antecedentes neoplásicos. Serología inespecífica. Marcadores de fase aguda elevados. Marcadores tumorales, solo el CA-125 ligeramente elevado. En tomografía computarizada diagnóstica: adenopatías en retroperitoneo e hilios renales y esplenomegalia con múltiples nódulos parcheados. La tomografía por emisión de positrones-TC (cortes coronales y MIP) muestra múltiples adenopatías, con metabolismo patológico, formando conglomerados más significativos en cuanto a tamaño y metabolismo a nivel abdominal sugestivos de proceso linfoproliferativo.
Diagnóstico mediante biopsia de ganglio linfático: linfoma no Hodgkin de células B de alto grado y de tipo centroblástico.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

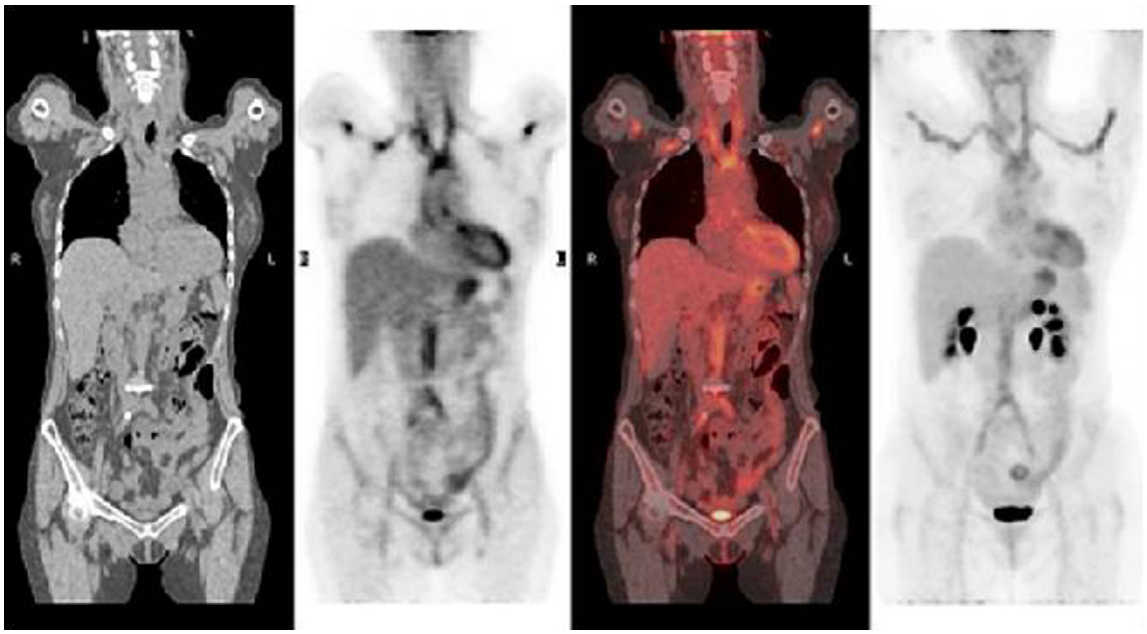

Figura 2. Mujer de 57 años, en estudio por FOD. Serología negativa. Marcadores tumorales negativos. Marcadores de fase aguda elevados. Pruebas de imágenes no concluyentes. En la tomografía por emisión de positrones-TC (cortes coronales e imagen volumétrica) se aprecia incremento del metabolismo a nivel de troncos vasculares supraaórticos, aorta abdominal y vasos ilíacos compatible con arteritis de grandes vasos.

inflamatorias y tumorales, de tal forma que se ha evidenciado un aumento en la utilización de la glucosa en leucocitos, linfocitos y macrófagos activados *in vitro* lo que parece estar asociado con la sobreexpresión de isotipos de proteínas transportadoras de glucosa (GLUT del 1 al 13), especialmente los GLUT 1, 3 y 5. Esto puede ser considerado una importante ventaja para el diagnóstico en pacientes con FOD, según lo descrito por varios autores[3,14]. En la tabla 5 se presenta una revisión de los resultados obtenidos por los principales trabajos empleando la PET con ^{18}F-FDG en la valoración de FOD.

En el 2001 Blockmans et al.[21] publicaron un estudio prospectivo comparando la utilidad de la PET con ^{18}F-FDG y de la GG en pacientes con FOD, concluyendo que la PET-FDG es superior al ^{67}Galio. Por el mismo año, Lorenzen et al.[22] dieron a conocer los resultados de su estudio con 16 pacientes en el que la PET ayudó al diagnóstico en el 69% (n = 11) de los casos.

Posteriormente se publicaron en el 2004 tres estudios valorando el aporte de la PET-FDG en el diagnóstico de FOD. Bleeker-Rovers et al.[23] determinaron la utilidad de la PET en 35 pacientes con FOD, siendo de ayuda diagnóstica en el 37% de los casos. En ese mismo estudio, el 65% de los PET fueron clínicamente de ayuda en 48 pacientes con sospecha de inflamación o infección focal. Buysschaert et al.[24] concluyeron en su estudio prospectivo que la PET ayudó al diagnóstico en el 26% de su muestra (n = 74) y que solo en el 53% (n = 39) de los pacientes se pudo llegar a un diagnóstico final. Kjaer et al.[25] realizaron un estudio prospectivo comparando la GLM con ^{111}Indio y la PET-FDG en 19 pacientes, encontrando que dichas técnicas ofrecieron una ayuda diagnóstica del 26% y 16% respectivamente; esta baja contribución de la PET-FDG podría explicarse por el pequeño tamaño muestral.

Un aspecto negativo de la PET-FDG es la limitada información anatómica, por ello los equipos híbridos PET-TC aumentan el impacto diagnóstico, mejorando la especificidad y disminuyendo el número de falsos positivos. Federici et al.[15] fueron los primeros en estudiar el uso de la PET-FDG con TC en una población bien definida de pacientes con FOD, sin embargo el número de pacientes fue reducido (n = 10). La PET-TC con FDG contribuyó al diagnóstico final en el 50% de la muestra, muy similar a nuestros resultados, y fue

Tabla 5
Revisión de la literatura acerca del papel de la PET/PET-TC FDG en la fiebre de origen desconocido (FOD)

Estudios	Diseño estudio	N	Técnica	Ayuda diagnóstica	VPP/VPN	Sens/Esp
Blockmans et al., 2001[21]	Prospectivo Comparativo con ^{67}Ga*	58	PET	41%		
Lorenzen et al., 2001[22]	Retrospectivo	16	PET	69%	92%/100%	100%/80%
Bleeker-Rovers et al., 2004[23]	Retrospectivo	35	PET	37%	88%/94%	94%/89%
Buysschaert et al., 2004[24]	Prospectivo	74	PET	26%	36%/62%	70%/28%
Kjaer et al., 2004[25]	Prospectivo Comparativo con ^{111}In**	19	PET	16%	30%/67%	50%/46%
Jaruskova et al., 2006[12]	Retrospectivo	94	PET-TC	36%		
Bleeker-Rovers et al., 2007[6]	Prospectivo, multicéntrico	70	PET	33%	70%/92%	88%/77%
Federici et al., 2008[15]	Retrospectivo	10	PET-TC	50%		
Keidar et al., 2008[16]	Prospectivo	48	PET-TC	46%	81%/100%	
Ferda et al., 2009[17]	Retrospectivo	48	PET-TC con CIV	77%	97%/75%	97%/75%
Balink et al., 2009[11]	Retrospectivo	68	PET-TC con CIV	56%	93%/100%	
Kubota et al., 2011[27]	Retrospectivo	81	PET-TC			81%/75%
Pelosi et al., 2011[28]	Retrospectivo	24	PET-TC	46%		
Sheng et al., 2011[29]	Prospectivo	48	PET-TC	67%	80%/50%	89%/33%

CIV: contraste intravenoso; Esp: especificidad; GC: gammacámara; N: número de pacientes; Sens: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.
*La PET fue superior al ^{67}Ga; **La gammagrafía con ^{111}In fue superior a la PET.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

considerada esencial en el 23%, ya que ninguna otra prueba diagnóstica de imagen fue de ayuda. Ferda et al.[17] investigaron retrospectivamente a 48 pacientes con FOD, usando PET-FDG con TC con contraste en dos fases, y obteniendo una ayuda diagnóstica del 77%.

En un reciente metaanálisis publicado en 2010, la PET-FDG demostró ser útil en el diagnóstico de FOD en un 32,2%, como promedio. Los equipos híbridos PET-TC, aumentaron teóricamente la eficacia en el diagnóstico de FOD, con una ayuda diagnóstica de 62,1%[26].

Kubota et al.[27], en un estudio multicéntrico, con 81 pacientes con FOD, obtuvieron una sensibilidad y una especificidad de 81 y 75% respectivamente, concluyendo que la PET-TC presentó un alto impacto clínico especialmente en los procesos infecciosos. Pelosi et al.[28], en una muestra de 24 pacientes, obtuvieron retrospectivamente una ayuda diagnóstica del 46% (n = 11), y que en 10 de los 11 estudios en los que la PET fue negativa, los pacientes no mostraron empeoramiento de su condición clínica. En este estudio se consiguió un diagnóstico definitivo en 17 casos.

Nuestro estudio confirma la ayuda diagnóstica del uso de la PET-TC en el establecimiento de la causa de FOD, obteniendo resultados similares a los de la literatura (tabla 5), sin embargo, es necesario aumentar la muestra de pacientes para obtener resultados más fiables.

Wolf y Graninger[18], realizaron un estudio de coste-efectividad de síndromes febriles prolongados con 100 pacientes, en los que 30 tuvieron diagnóstico de FOD. El proceso diagnóstico fue dividido en tres fases, estando las pruebas de Medicina Nuclear convencional en la tercera fase. En el grupo de pacientes con FOD, en la primera fase diagnóstica se calculó realizar 136 pruebas complementarias, sin embargo, se realizaron 398 pruebas, es decir un exceso de 262 pruebas. En la segunda fase se determinó un exceso de 152 y en la tercera fase se solicitaron innecesariamente 40 pruebas complementarias. Nuestros resultados apoyan este hecho, ya que consideramos que el ingreso hospitalario de estos pacientes con finalidad diagnóstica, y el número de pruebas complementarias fueron elevados, aunque en menor proporción que los obtenidos por Wolf y Graninger[18].

En las tablas 2 y 3 vemos que en la fase I, fase en la que todos los estudios se solicitan de forma reglada, hubo una gran repetición innecesaria de técnicas diagnósticas, lo que conllevó a incrementar el gasto del proceso, hecho evidenciado también por otros autores[18], no siendo ese el caso en las fases II y III, en la que impera más el criterio del especialista clínico, tal y como se documenta en una revisión sistemática[10]. Una causa de esto, pudiera ser el ingreso prolongado del paciente que permitió la solicitud de las mismas con relativa facilidad, ante la ausencia de un diagnóstico definitivo.

En cualquier caso, no existe un consenso en cuanto al protocolo diagnóstico del proceso FOD ya que algunos investigadores refieren tres fases[6,10] y otros como la SEMI, manifiestan 5 fases[7].

Actualmente, el empleo de la imagen metabólica está reservado a casos difíciles y en la última fase de las etapas diagnósticas[7,10], por lo que en muchos casos el paciente ya ha sido sometido a numerosos procedimientos diagnósticos infructuosos. El considerar la realización de la PET-TC en una etapa precoz, dentro del protocolo diagnóstico convencional, es un hecho controvertido debido al escaso número de estudios prospectivos y los resultados dispares obtenidos posiblemente debido a los distintos criterios de selección y al tamaño muestral de los pacientes. Bleeker-Rovers et al.[6], en un estudio prospectivo multicéntrico con 70 pacientes publicado en 2007, introdujeron la PET-TC en la segunda fase diagnóstica, obteniendo una ayuda diagnóstica del 33%, una sensibilidad del 88%, una especificidad del 77%, un VPP del 70% y un VPN del 92%. Sheng et al.[29] realizaron un estudio prospectivo publicado en 2011 con 48 pacientes con FOD, incluyendo también la PET-TC en la segunda fase diagnóstica y obteniendo una ayuda diagnóstica del 67%, una sensibilidad del 89%, una especificidad del 33%, un VPP del 80% y un VPN del 50%.

Habitualmente el proceso FOD representa un elevado coste al Sistema Sanitario. Por ello, el diagnóstico temprano, es importante para iniciar lo antes posible el tratamiento etiológico, reducir los costes de estudio y de hospitalización, así como disminuir la presión psicológica que afecta al paciente tras el largo período de estudio[18,25].

Entendiendo como coste-efectividad a la opción más eficiente, comparando el coste que supone obtener cada unidad de efectividad (coste por diagnóstico etiológico obtenido del problema de salud FOD), obtuvimos un coste promedio real de 11.167 € por paciente con diagnóstico de FOD. En la literatura revisada en los últimos 10 años, solo hemos encontrado un estudio de análisis de coste-efectividad en el proceso FOD[18], que abarcó las pruebas complementarias, sin considerar los días de hospitalización por motivos de estudio, por lo que nuestros hallazgos globales no los podemos comparar. He aquí la importancia de realizar más trabajos de costes con esta afección.

En nuestra serie pudimos observar que existe un empleo rutinario de otras técnicas de imagen en el proceso diagnóstico de FOD, a pesar de su limitada sensibilidad. Por ello, teniendo en cuenta los resultados de efectividad de la PET-TC en el papel de la FOD en la segunda fase diagnóstica obtenidos por Bleeker-Rovers et al.[6] y Sheng et al.[29] y entendiendo como análisis coste-eficacia, al coste por la opción más eficaz, valorando los resultados teóricos de la intervención en condiciones previstas ideales, proponemos un algoritmo diagnóstico, que incluye a la PET-TC, en la segunda fase diagnóstica (fig. 3). Pensamos que este planteamiento podría aportar grandes ventajas, como reducción de días de hospitalización por motivos diagnósticos, la repetición de pruebas, los costes que esto implica, y de la carga emocional para el paciente.

Así, al comparar las tablas 2 y 4, podríamos deducir que si la PET-TC se podría realizar en una fase precoz en el proceso FOD, asumiendo la misma efectividad obtenida en el trabajo actual, podríamos ahorrar 5.471,13 € en cada paciente, en el que ayudó al diagnóstico. Sin embargo, estos raciocinios ideales deberán ser confirmados con futuros estudios prospectivos.

Por otro lado, la realización de la PET combinando una TC en protocolo diagnóstico (con altas dosis de radiación, cortes finos y con contraste intravenoso), en aquellos pacientes sin TC previo, podría mejorar la rentabilidad diagnóstica tal y como han definido algunos autores[11,17].

Es conveniente mencionar que si por un lado la tendencia actual apoya el empleo de la PET-TC, también es cierto que esta prueba no está disponible en todos los centros hospitalarios, por lo que no pretendemos desdeñar las bondades de las técnicas de Medicina Nuclear convencional como la GG, que por mucho tiempo ha sido la más usada en FOD, con parámetros estadísticos aceptables, más aún cuando se combina con la imagen SPECT-TC[30,31].

La procedencia heterogénea de los pacientes incluidos, al ser un estudio multicéntrico, el propio carácter retrospectivo del trabajo, el pequeño tamaño muestral y la no utilización de un protocolo único de diagnóstico y manejo, son importantes limitantes del estudio. Además, en un 15% de los casos (3/20) no se determinó una causa definida de la FOD, siendo los pacientes dados de alta tras el seguimiento clínico de casi dos años con el diagnóstico de FOD autolimitada. Por ello, el estimar parámetros de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN es difícil, ya que pueden variar en función del tiempo y evolución del paciente. Sin embargo, los resultados de rentabilidad diagnóstica fueron buenos y en consonancia con los encontrados por otros autores, a pesar de nuestra pequeña muestra.

Los costes derivados de las pruebas complementarias de laboratorio se calcularon en referencia a estimaciones del valor real, por lo que probablemente los costes unitarios de estas pruebas estén infraestimados con respecto a los precios del mercado. Por otro lado, por no contar con los catálogos de costes de los otros hospitales remitentes, hicimos el cálculo y el análisis del coste del proceso

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

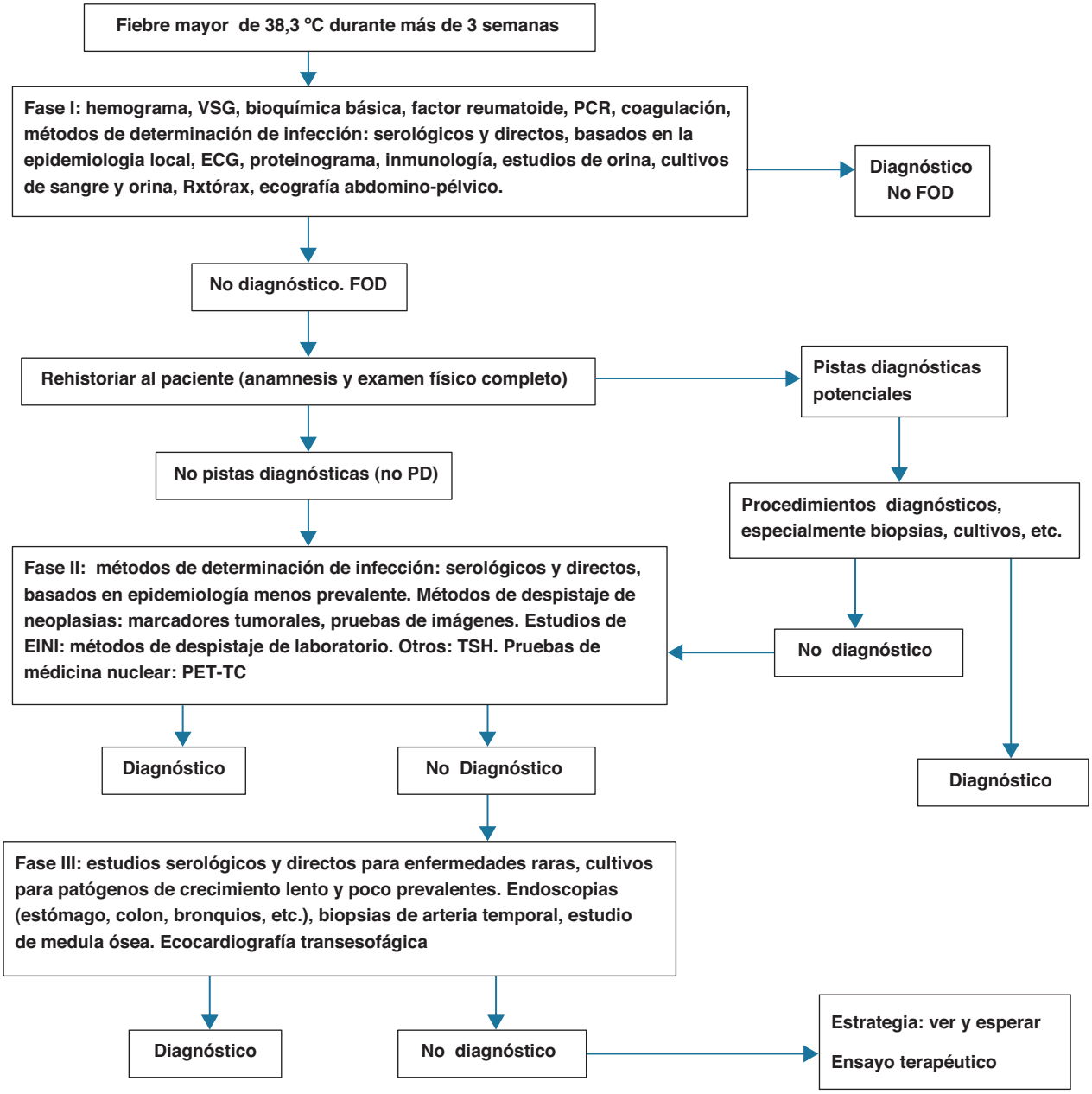

Figura 3. Propuesta de algoritmo diagnóstico de fiebre de origen desconocido (FOD), incluyendo la PET-TC en una fase precoz. VSG: velocidad de sedimentación globular; EINI: enfermedad inflamatoria no infecciosa.

FOD en base al nuestro, asumiendo que las variaciones entre hospitales de similares características, que fueron la mayoría, no deben ser significativas.

Entre las fortalezas destacan que es el segundo estudio, a nuestro conocimiento, que realiza un análisis de costes en pacientes con FOD, y el primero en el territorio nacional, que dicho análisis puede servir como aproximación para la realización de estudios prospectivos, la alta sensibilidad encontrada y la propuesta de algoritmo diagnóstico que pensamos garantice una mayor coste-efectividad.

Conclusiones

El coste diagnóstico del proceso FOD, en pacientes de nuestro medio, fue elevado. Aunque la muestra fue escasa, la información obtenida parece definir que la PET-TC pudiera ser coste-efectiva en el proceso FOD si se empleara de forma precoz, ayudando a establecer un diagnóstico temprano, reduciendo los días de hospitalización por motivos diagnósticos, así como la repetición de pruebas diagnósticas innecesarias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestros sinceros agradecimientos al Dr. Antonio Alberto León Martín, responsable de la Unidad de Investigación, a Dña. Nieves Ballester Fernández-Bravo, Jefa del Departamento de Control de Gestión y a Dña. Julia Rodrigo Imedio, Jefa del Departamento de Contabilidad Analítica de nuestro hospital.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Bibliografía

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine (Baltimore). 1961;40:1–30.
2. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. Curr Clin Top Infect Dis. 1991;11:35–51.
3. Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. ^{18}F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. J Nucl Med. 2007;48:35–45.
4. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. J Intern Med. 2003;253:263–75.
5. De Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW, The Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin (FUO) I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. Medicine (Baltimore). 1997;76:392–400.
6. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff AS, de Geus-Oei LF, Rijnders AJ, 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;34:694–703.
7. Toral Revuelta JR. Sepsis, fiebre prolongada e infección por catéter. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Protocolos Enfermedades Infecciosas. 2004;8:249–54 [consultado 23 Nov 2011]. Disponible en: http://www.fesemi.org/documentos/publicaciones/protocolos/infecciosas/prot_einf_8.pdf.
8. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Intern Med. 2003;163:545–51.
9. De 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;76:401–14.
10. Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. Nucl Med Commun. 2006;27:205–11.
11. Balink H, Collins J, Bruyn G, Gemme F. F-^{18}FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. Clin Nucl Med. 2009;34:862–8.
12. Jaruskova M, Belohlavek O. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis of prolonged febrile states. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006;33:913–8.
13. 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;18:601–5.
14. García Vicente AM, Soriano Castrejón AM. Papel de la Medicina Nuclear en la fiebre de origen desconocido. En: Martín-Comín J, editor. Diagnóstico de la inflamación y de la infección en Medicina Nuclear. Madrid: SIMED SOFTWARE S.L.; 2005. p. 159–75.
15. Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilia J, Pasquali JL, Pflumio F, et al. 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;64:55–60.
16. Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of ^{18}F-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2008;49:1980–5.
17. Ferda J, Ferdova E, Zahlava 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;73:518–25.
18. Wolf H, Graninger W. Cost-effectiveness in diagnosis of patients with long-standing fever. Wien Med Wschr. 2003;153:202–7.
19. García Garzón JR, Rodríguez A, Cabrera A. Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo (PET/TAC) con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa. Rev Esp Med Nucl. 2009;28:85–9.
20. Ozcan Kara P, Karc Gedik G, Sari O, Serdengecti M, Kaya B. Acute myeloid leukemia detected on fluorine-18 fluordeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in a patient with fever of unknown origin. Rev Esp Med Nucl. 2011;30:115–6.
21. Blockmans D, Knockaert D, Maes A, De Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H, et al. Clinical value of [^{18}F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. Clin Infect Dis. 2001;32:191–6.
22. Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. Nucl Med Commun. 2001;22:779–83.
23. Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WG. 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;31:29–37.
24. 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;15:151–6.
25. Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Hojgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of ^{18}F-FDG PET and ^{111}-In granulocyte scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31:622–6.
26. Dong M, Zhao K, Liu Z, Wang G, Yang S, Zhou G. A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. Eur J Radiol. 2011;80:834–44.
27. 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;25:355–64.
28. Pelosi E, Skanjeti A, Penna D, Arena V. Role of integrated PET/CT with [^{18}F]-FDG in the management of patients with fever of unknown origin: a single-centre experience. Radiol Med. 2011;116:809–20.
29. Sheng J, Sheng Z, Shen X, Bi S, Li J, Sheng G, et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. Eur J Int Med. 2011;22:112–6.
30. Carrera D, Bajen MT, Mora J, Ricart Y, Benítez A, Ferrán N, et al. Utilidad clínica de las imágenes de fusión ^{67}Ga SPECT-TC en pacientes con linfoma. Rev Esp Med Nucl. 2006;25:3–9.
31. Signore A, Chianelli M. Medicina nuclear en el diagnóstico de infecciones del tejido blando. En: Soriano A, Martín-Comín J, García A, editors. Medicina Nuclear en la práctica clínica, 36. Madrid: Grupo Aula Médica; 2009. p. 475–87.