

Expertos Invitados

● **ESPONDILODISCITIS INFECCIOSAS DEL ADULTO. ESTUDIO DE 76 PACIENTES Y REVISION DE LA LITERATURA**



Columnista Experto de SIIC
Dr. Norberto Gómez Rodríguez

Médico Adjunto del Servicio de Reumatología del Hospital POVISA., Vigo, España

Introducción

En los niños y adolescentes, las arterias nutricias atraviesan las placas cartilaginosas epifisarias de las vértebras y se introducen en el anillo fibroso discal. En el adulto, por el contrario, finalizan su trayecto dentro de la plataforma epifisaria y los discos no están vascularizados.^{1,2} La columna vertebral es la principal localización de la osteomielitis en el adulto. La vía de acceso de los microorganismos suele ser hematógena y su foco inicial se sitúa predominantemente en las plataformas epifisarias, por lo que, durante su extensión, la infección involucra el disco adyacente. Cuando se hace el diagnóstico, lo habitual es que exista afección conjunta del cuerpo y del disco intervertebral (espondilodiscitis).³⁻⁶ Los mecanismos patogénicos de las espondilodiscitis infecciosas incluyen la diseminación de microorganismos desde focos contiguos y la inoculación directa en procedimientos diagnósticos o tratamientos quirúrgicos. La etiología y las características clínicas de estas formas yatrogénicas son diferentes⁷⁻¹⁰ y su frecuencia aumentó en las dos últimas décadas de forma paralela al mayor uso de técnicas intervencionistas sobre la columna vertebral. Frente a *Mycobacterium tuberculosis*, principal etiología de las espondilodiscitis infecciosas durante la primera mitad del siglo XX, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. y las bacterias gramnegativas son actualmente los microorganismos más prevalentes.^{4-6,8,11-16} Las espondilodiscitis infecciosas suponen del 2% al 5% de las osteomielitis en adultos y la incidencia de sus formas no yatrogénicas oscila de 0.5 a 2 casos por cada 100 000 habitantes y año.^{5,17,18} Debido a las dificultades para acumular experiencia en su manejo, analizamos los casos diagnosticados en nuestro centro a lo largo de los últimos 28 años y realizamos una revisión de la literatura.

Material y métodos

El hospital POVISA proporciona atención sanitaria a una población que, durante el período de estudio, ha aumentado de forma irregular de 75 000 a unos 127 000 habitantes. A partir de 1993 esta población se sitúa de forma estable alrededor de los 127 000 habitantes. Realizamos una revisión retrospectiva y protocolizada de las historias de todos los pacientes diagnosticados de espondilodiscitis, tanto tuberculosa (EIT) como de otra etiología (EINT), entre el 1 de enero de 1978 y el 31 de diciembre de 2005. Se incluyeron los pacientes con semiología clínica y radiológica compatible en quienes se había aislado el microorganismo en el material obtenido del foco de EI, en dos o más hemocultivos o en ambos tipos de muestra. Se consideró confirmado el diagnóstico de EIT si se recuperaba *Mycobacterium tuberculosis* en el cultivo (medio de Löwenstein-Jensen) del material obtenido por biopsia o punción aspirativa del foco de EI o de localizaciones extravertebrales concomitantes. También se admitieron aquellos casos en los que se identificaron bacilos ácido-alcohol resistentes mediante Ziehl-Neelsen o granulomas caseificantes o ambos hallazgos en dichas muestras, junto con una buena respuesta al tratamiento tuberculostático.

Los parámetros evaluados en cada paciente fueron: edad, sexo, antecedentes médicos, posible

puerta de entrada, sintomatología y signos clínicos, período entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico, pruebas de laboratorio y de diagnóstico por imágenes, procedimientos empleados en la obtención de muestras para diagnóstico microbiológico, tratamiento médico y quirúrgico, así como complicaciones sufridas durante la evolución.

El análisis estadístico de la asociación entre variables continuas se realizó mediante la prueba de la *t* de Student. Para las variables cualitativas se empleó la prueba de chi cuadrado o, cuando las condiciones así lo exigieron, la prueba exacta de Fisher. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

Se revisó la literatura médica a través de Medline Embase-Plus desde 1975 hasta noviembre de 2005. Las palabras clave consultadas fueron espondilodiscitis bacteriana, espondilodiscitis infecciosa, discitis infecciosa, osteomielitis vertebral y espondilitis infecciosa.

Resultados

Se revisaron 90 historias de pacientes diagnosticados de espondilodiscitis infecciosa, de las que 76 fueron incluidas por cumplir los requisitos anteriormente citados y correspondieron a 29 EIT y 47 EINT. No se identificó ningún caso de espondilodiscitis fúngica. La figura 1 expone la distribución de las espondilodiscitis infecciosas durante el período 1978-2005. Hubo predominio de varones en ambos grupos, sobre todo en las EINT: 31/47 (66%) vs. 17/29 (58.6%) pero la diferencia no fue significativa. Todos los pacientes eran caucásicos y su edad osciló entre 16 y 83 años, con una media \pm desviación estándar de 46.1 ± 19.5 años en las EIT y de 47.3 ± 15.9 años en las EINT. El dolor de ritmo inflamatorio en el segmento raquídeo involucrado fue común a todos los enfermos. La fiebre (temperatura axilar $> 37.7^\circ$ C) fue más frecuente en las EINT (64% vs. 41.4%; $p < 0.05$). En el momento del diagnóstico, existían síntomas y signos debidos a compromiso mielorradicular en 11 EIT (38%) y 20 EINT (43%). El período sintomático previo al diagnóstico fue superior en las EIT (22.5 ± 16 vs. 5.1 ± 3.1 semanas, $p < 0.001$). La velocidad de sedimentación globular ($\text{mm}/1^{\text{a}}$ hora) estuvo elevada en 71 pacientes (93%) y su valor fue superior en las EINT: 80.2 ± 32.7 vs. 57.3 ± 29 ; $p < 0.05$. Los pacientes de este grupo también presentaron más leucocitosis (recuento leucocitario $> 10\ 800/\text{mm}^3$): 57.4% vs. 6.9%; $p < 0.0001$. En 14 (48%) EIT se detectaron otros focos tuberculosos: pulmonares (7), pleurales (5), meníngeos (1) e intestinales (1). Había factores predisponentes sistémicos en 7 (24.1%) de las EIT y en 12 (25.5%) de las EINT, que se desglosan en la tabla 1.

Figura 1. Distribución de las espondilodiscitis infecciosas diagnosticadas a lo largo del periodo de estudio: 1978-2005.

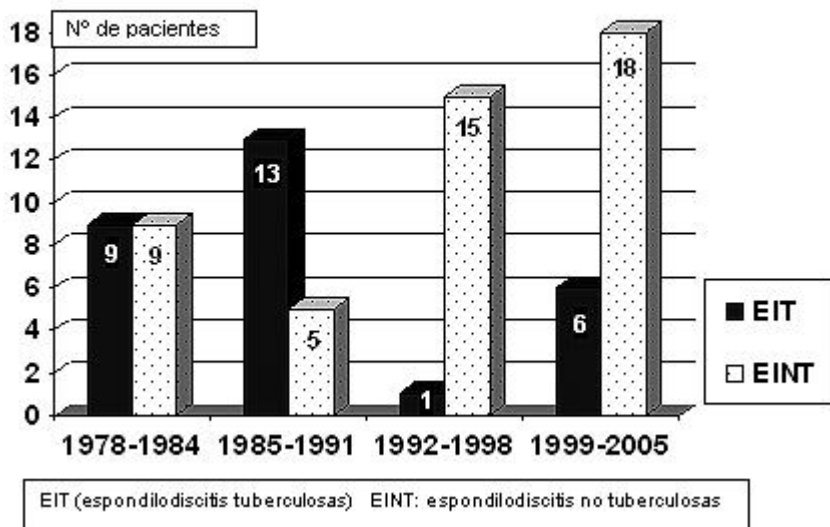


Tabla 1. Factores predisponentes en las espondilodiscitis infecciosas

Factor predisponente	Tuberculosas (n: 29)	No tuberculosas (n: 47)	Total
Diabetes mellitus	2	4	6 (7,9%)
Cirrosis hepática	3	2	5 (6,6%)
Inmunosupresores	1	1	2 (2,6%)
Hemodiálisis	0	3	3 (3,9%)
Cáncer	1	1	2 (2,6%)
SIDA	0	1	1 (1,3%)
	7 (24,1%)	12 (25,5%)	19 (25%)

Se identificó la potencial puerta de entrada en 28 EINT (59.6%), destacándose la cirugía previa de la columna vertebral (11 casos, 23.4%). Otros focos fueron infecciones cutáneas (5), catéteres endovenosos (3), adicción a drogas por vía parenteral (3), cirugía ginecológica (2), infecciones urinarias (2), neumonía (1) y piorrea (1).

La mayoría de las EINT fueron debidas a *Staphylococcus aureus* (31/47, 66%). Hubo tres casos producidos por estafilococos coagulasa negativos, dos por *S. epidermidis* y uno por *S. hominis*. El género *Streptococcus* fue causante de 6 casos (13%), *S. pyogenes* fue el más frecuente (4; 8.5%), seguido de *S. agalactiae* (2) y *S. pneumoniae* (1). Las siguientes bacterias se aislaron en un solo paciente: *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Samonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Brucella abortus*. En todos los casos se identificó un único microorganismo como agente etiológico.

El segmento L5-S1 estuvo involucrado en ocho EINT (17%) frente a ningún caso de etiología tuberculosa. El raquis lumbar se vio afectado en 23 (49%) de las EINT frente a 11 (37%) de las EIT; mientras que el segmento dorsal lo estuvo en 16 (34%) EINT y 11 EIT (38%). La charnela dorsolumbar (D12-L1) sólo se vio implicada en las EIT (7 pacientes, 24%). Se identificaron lesiones cervicales en 2 (7%) EIT y en 4 (8.5%) EINT. Dos pacientes en cada grupo presentaban focos no contiguos de espondilodiscitis en varios segmentos raquídeos (dorsales y lumbares). Se estableció la afección de más de dos vértebras consecutivas en un paciente con EINT y cuatro con EIT. Existía sacroilitis tuberculosa concomitante en un paciente con EIT y sacroilitis y artritis esternoclavicular en un paciente con espondilodiscitis estafilocócica.

Se realizaron radiografías simples sistemáticamente, que mostraron signos compatibles con el diagnóstico en las 29 (100%) EIT y en 41 (87%) EINT. En quienes se recurrió a la tomografía computarizada (40; 53%), a la resonancia magnética (18; 24%) o a las dos técnicas de imágenes (8; 11%) se identificaron lesiones características. Se observaron abscesos epidurales en 3 (10%) EIT y 5 (11%) EINT. En los 11 casos en que se realizaron gammagrafías con ^{99m}Tc o ⁶⁷Ga se visualizó hipercaptación patológica de los trazadores en las vértebras implicadas.

En los pacientes con EIT fueron más frecuentes las secuelas neurológicas (7/29; 24% vs. 6/47; 13%; p < 0.005) y las deformidades residuales del raquis (19/29; 65% vs. 8/47; 17%; p < 0.002).

La terapia antibiótica intravenosa de las EINT se realizó según la susceptibilidad del microorganismo (antibiograma) y peculiaridades del paciente, su duración fue de 5.8 ± 1.2 semanas. Los controles periódicos ambulatorios se prolongaron entre 18 y 34 meses (23 ± 9 meses). Sólo se encontró una recidiva de una EIT a los tres años de finalizado el tratamiento. El único paciente que falleció presentaba una EINT estafilocócica en el contexto de una septicemia por este microorganismo.

La tabla 2 resume, de forma comparativa, los principales parámetros de ambos grupos de espondilodiscitis. Parte de esta serie había sido publicada anteriormente.⁵

Tabla 2. Comparación entre las espondilodiscitis tuberculosas y no tuberculosas.

Parámetro*	Espondilodiscitis tuberculosas (n = 29)	Espondilodiscitis no tuberculosas (n = 47)	Significación estadística
Edad (años)*	46,2 ± 19,5	47,3 ± 15,9	Ns
Sexo	17 varones (58,6%)	31 varones (66%)	Ns
Intervalo síntomas-diagnóstico (semanas)*	22,5 ± 16,1	5,1 ± 3,1	P < 0,001
Fiebre	12 (41,4%)	31 (66%)	P < 0,05
Leucocitosis	2 (6,9%)	27 (57,4%)	P < 0,0001
VSG (mm/1ªh)*	57,3 ± 29	80,2 ± 32,7	P < 0,05
Abscesos paravertebrales	19 (66%)	14 (30%)	P < 0,001
Signos de compromiso mielorrádicular al diagnóstico	11 (38%)	20 (43%)	Ns
Tratamiento quirúrgico	13 (45%)	9 (19%)	P < 0,001
Cifosis / escoliosis residual ^a	19 (65,5%)	8 (17%)	P < 0,02

(*) Expresado en media ± desviación estándar. (a) Escoliosis superiores a 10° Cobb o deformidad cifótica apreciable a la inspección.

Discusión

Durante el período de estudio (28 años) detectamos un cambio etiológico en las espondilodiscitis. En la primera mitad, hasta 1991, predominaba la etiología tuberculosa (61%), pero en la segunda mitad la mayoría de los casos fueron producidos por otros microorganismos (82.5%), sobre todo *S. aureus*. Aunque en algunas series *Mycobacterium tuberculosis* sigue dominando la etiología de las espondilodiscitis,^{4,13,19,20} *S. aureus* y las bacterias gramnegativas son en la actualidad los más aislados,^{5,6,8,11,12,15,21} incluso entre los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.¹⁶ No identificamos ningún caso producido por micobacterias atípicas,^{22,23} bacterias anaerobias²⁴ o por hongos, que son considerados todavía microorganismos raros, pero que se comunican cada vez con mayor frecuencia.⁶ Aunque en Galicia la incidencia de infección tuberculosa se sitúa en alrededor de 54 nuevos casos/10⁵ habitantes/año, la asistencia sanitaria durante la última década mejoró y las formas contagiosas disminuyeron.²⁵ Esta situación, junto con factores como el continuo incremento de las intervenciones quirúrgicas y de las maniobras intervencionistas sobre el raquis –como punciones lumbares, anestesia epidural, catéteres epidurales y discectomías percutáneas–, el envejecimiento de la población y el mayor número de personas con compromiso inmune, pueden haber contribuido a dicho cambio etiológico.⁶ Las EIT siguen siendo prevalentes en países subdesarrollados²⁰ y entre los inmigrantes de origen africano en países desarrollados.²⁶ Los varones predominan en la mayoría de las series^{5,11,13,14,26} y más de la mitad de los casos se producen entre los 40 y 70 años. Los pacientes con EIT tienden a ser más jóvenes^{5,20,26} y, en el momento del diagnóstico, del 10% al 38% presentan focos activos de tuberculosis extrarraquídea,²⁶ sobre todo pulmonar y pleural, porcentaje que en nuestra serie alcanzó el 48%.

Entre las manifestaciones clínicas de las espondilodiscitis infecciosas destaca el dolor raquídeo local de ritmo inflamatorio, prácticamente constante, seguido de fiebre, que está presente en más de la mitad de los pacientes.⁴⁻⁶ En las EINT, el dolor y la impotencia funcional alcanzan mayor intensidad y la fiebre supera frecuentemente los 38°C antes de iniciar el tratamiento.¹⁴ En alrededor de un tercio de los pacientes (20% al 50%)^{4,15,27,28,30} se aprecian signos de compromiso mielorrádicular, pero entre las EIT esta proporción tiende a ser mayor.²⁶ La leucocitosis es casi constante en las espondilodiscitis infantiles,²⁹ pero sólo se demuestra en alrededor de la mitad de los adultos^{18,19} y en menos de la tercera parte de las formas tuberculosas. Su ausencia es más probable en mayores

de 60 años³⁰ y en quienes sufren un grave compromiso inmune.¹⁶ La VSG y los reactantes de fase, como la proteína C-reactiva, se elevan en prácticamente la totalidad de los pacientes y, como ocurrió en nuestra serie, sus valores tienen a ser superiores en las formas no tuberculosas. El período sintomático previo al diagnóstico en las EIT, por lo general, supera los 4 meses,^{4,13,26} y en algunos estudios alcanza el año,²⁰ mientras que en las EINT no suele sobrepasar los dos meses.^{4,5,19,30}

En EINT no yatrogénicas se incluyen como factores predisponentes: diabetes mellitus, tratamientos inmunosupresores, alcoholismo, enfermedades crónicas debilitantes y las neoplasias malignas,^{6,15,18,28,30,31} que se demuestran en un tercio de los casos (18% a 40%). Aunque el síndrome de inmunodeficiencia adquirida favorece los procesos infecciosos, excepto en adictos a drogas por vía parenteral, pocas veces se lo ha asociado con mayor prevalencia de espondilodiscitis infecciosas.¹⁶ Además, en estos enfermos, excepto por complicación con absceso epidural, la fiebre es una manifestación poco habitual (25%). La puerta de entrada de los microorganismos, según la serie, puede establecerse en el 25% al 80% de los pacientes^{4,5,14,18,28,30} y, por lo general, la diseminación de las bacterias tiene lugar por vía hematógena a partir de focos infecciosos situados a distancia, como infecciones urinarias, abscesos cutáneos y catéteres endovenosos. Los pacientes hemodializados,^{28,32,33} los adictos a drogas por vía parenteral^{11,16} y los diabéticos insulino dependientes²⁸ tienen un riesgo especialmente elevado. Los traumatismos directos sobre el raquis y las lesiones previas (fracturas vertebrales, espondiloartrosis) pueden actuar como factor focalizador, al favorecer la decantación de patógenos.^{6,22} La inoculación directa es el mecanismo presumible en las espondilodiscitis posquirúrgicas, que representan el 15% al 30% de los casos.^{5,8,34} La invasión del raquis por contigüidad a partir de focos infecciosos es excepcional.

El 95% de las EINT son monomicrobianas y *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, como en nuestra serie (66%), es el principal agente etiológico.^{8,12,13,18,28} *Pseudomonas aeruginosa*, incluso en combinación con otras bacterias, se describió con mayor frecuencia en adictos a drogas por vía parenteral, sobre todo heroinómanos,¹¹ pero en España, *S. aureus* también es la bacteria más aislada en este grupo de enfermos.³⁶ Entre las personas mayores de 60 años con infecciones o instrumentación de las vías urinarias se incrementaron las EINT por gramnegativos.^{6,14,30} La obligatoria pasteurización de los productos lácteos redujo la incidencia de las EINT por *Brucella* spp., pero dista de ser una etiología excepcional en nuestro medio.^{13,35,37} El único paciente encontrado en nuestra serie era ganadero, profesión de riesgo para esta zoonosis. Los estafilococos coagulasa negativos se aíslan predominantemente en las EINT posquirúrgicas. Alrededor del 4% de las EINT, sobre todo las producidas por estreptococos del grupo *viridans*, se asocian a endocarditis bacteriana.⁶

La rentabilidad de los hemocultivos oscila entre el 35% y el 70%.^{4,5,11,27,30,31} La recuperación del microorganismo en dos hemocultivos junto con hallazgos sugestivos en las técnicas de diagnóstico por imágenes en un contexto clínico compatible permite establecer el diagnóstico en cerca del 25% de las EINT.^{5,30} Sin embargo, en la mayoría de los casos se requiere el estudio de muestras obtenidas por punción aspirativa, biopsia percutánea o biopsia abierta del foco de espondilodiscitis,^{4,5,12,14,26,28,30,38} cuya rentabilidad se sitúa en torno del 70% al 80%. En las EIT, debido al escaso número de bacilos, los métodos microbiológicos (tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo de Löwenstein-Jensen) tienen un notable porcentaje (30% a 40%) de falsos negativos, parcialmente compensado con la histología (hallazgo de granulomas caseificantes típicos).^{4,20,26} La discetomía transpedicular percutánea es útil como procedimiento diagnóstico en aquellos casos sin inestabilidad ni complicaciones neurológicas.³⁹ El aislamiento de microorganismos en el cultivo del material de los abscesos paravertebrales, presentes en el 15% al 20% de las espondilodiscitis infecciosas, es de valor etiológico. Hay estudios que preconizan la realización de pruebas de amplificación del ácido desoxirribonucleico por su mayor sensibilidad, sobre todo en aquellos casos en los que se plantea el diagnóstico de EIT *versus* EINT.^{26,40}

Como en nuestra serie, la técnica de imágenes de mayor rentabilidad diagnóstica es la resonancia magnética.^{12,20,34} Los cuerpos vertebrales afectados muestran hiperseñal en las secuencias ponderadas en T2 e hiposeñal en las secuencias ponderadas en T1, con realce tras la inyección de contraste (gadolinio). El realce es menos acusado y más heterogéneo en las EIT³⁴ y puede reforzarse en el borde de la lesión.⁴¹ La aparición de erosiones en las plataformas epifisarias adyacentes al espacio discal involucrado es un hallazgo más tardío, aunque existen formas en las que no está afectado el espacio discal. La resonancia también permite evaluar las partes blandas

paravertebrales e identificar los abscesos epidurales y paravertebrales.³⁴ La tomografía computarizada es de elección para guiar la biopsia con trocar o la punción aspirativa, pero identifica lesiones con menos precocidad. Las gammagrafías óseas, tanto con ^{99m}Tc como con ⁶⁷Ga son muy sensibles (> 95%) pero inespecíficas,^{5,14} aunque pueden estar indicadas en aquellos pacientes en que se sospeche una espondilodiscitis infecciosa multifocal (4% a 10% de los casos)^{4,14,30} o que presenten otros focos esqueléticos o viscerales. En las radiografías simples son hallazgos típicos la disminución del espacio discal, la borrosidad o las erosiones de las plataformas epifisarias y la destrucción del cuerpo vertebral, pero su presencia requiere, al menos, 3 semanas de evolución, lo que se prolonga en el caso de microorganismos poco virulentos o micobacterias.

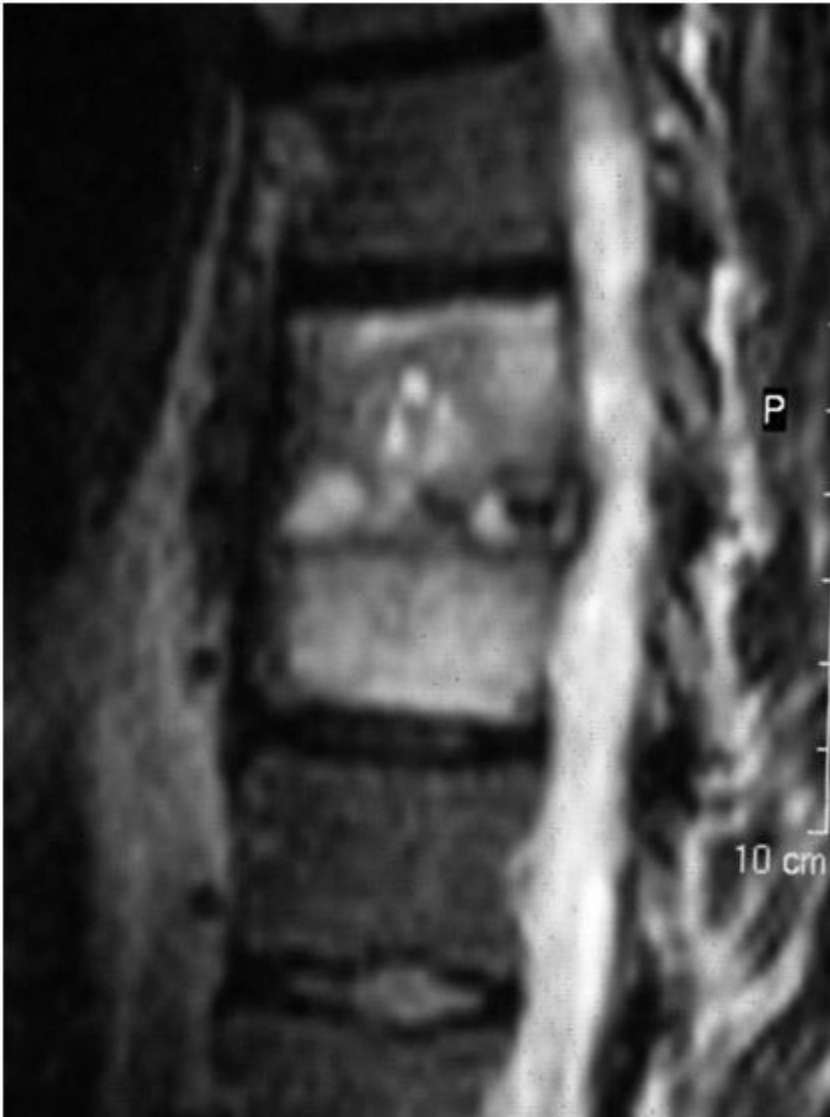


Figura 2. Resonancia magnética. Imagen sagital ponderada en T2 en una paciente con espondilodiscitis neumocócica y derrame pleural derecho. Se aprecia aumento de la señal en los cuerpos vertebrales D10 y D11 y en el disco correspondiente. Las plataformas epifisarias de ambas vértebras presentan erosiones.



Figura 3. Corte sagital de tomografía computarizada en una espondilodiscitis tuberculosa D6-D7 en una mujer de 48 años. Se observa desaparición del espacio discal, esclerosis de los cuerpos vertebrales, grandes erosiones en el margen anterior de las dos vértebras implicadas y aumento prevertebral de partes blandas.

Las espondilodiscitis infecciosas afectan predominantemente las regiones dorsal y lumbar, la localización cervical es rara (menos del 10% de los pacientes).^{4,5,14} Por lo común, las EIT asientan en vértebras dorsales y las primeras lumbares, resultado excepcional en L5-S1.^{15,21} Casi todas las EINT posquirúrgicas (5% a 41% del total)^{5,34,42} involucran las dos últimas vértebras lumbares y la primera sacra. En nuestro hospital, la cirugía de la columna vertebral tiene una baja tasa de complicaciones infecciosas (0.47%)⁵ frente a lo indicado en otras series (1% a 4%).⁴²⁻⁴⁴ La profilaxis antibiótica⁴⁴ o incluso la irrigación con una solución de tintura de yodo durante el cierre de la herida quirúrgica reducen sustancialmente la tasa de EINT posquirúrgicas.⁴⁵ El diagnóstico diferencial de las espondilodiscitis infecciosas se plantea con entidades que pueden provocar dolor y alteraciones radiográficas parecidas en la columna vertebral, como ocurre con las neoplasias,⁴⁶ la osteonecrosis vertebral y algunas enfermedades por depósito.⁴⁷ El diagnóstico entre EIT y EINT debe hacerse mediante métodos microbiológicos. La combinación de datos radiológicos, de laboratorio y clínicos sólo es orientativa.⁴⁸ Así, las EIT suelen cursar de modo más insidioso, con menor elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C-reactiva, ausencia de leucocitosis y con más abscesos paravertebrales. En nuestra revisión excluimos 14 de los 90 casos (16%), por haber sido diagnosticados y tratados empíricamente, eventualidad que se justifica en determinadas situaciones, como enfermos críticos o inestables que

no toleren maniobras intervencionistas. Los casos tratados empíricamente suponen un porcentaje variable, que llega a superar el 35% en alguna serie.²⁰

El tratamiento es básicamente médico, debe instaurarse de forma temprana y selectiva e incluye reposo, órtesis de descarga del segmento raquídeo afectado y antibioticoterapia.^{5,11,15} En las EIT, salvo resistencias o hipersensibilidad, suele utilizarse la combinación de isoniazida, rifampicina y etambutol durante tres meses, seguida de isoniazida y rifampicina durante otros seis meses, aunque algunos aconsejan pautas más largas.^{4,26,49} En las EINT se recomienda antibioticoterapia endovenosa durante 6 ± 2 semanas,^{5,11,29,50} seguida de formulaciones orales hasta completar 24-36 semanas. Las formas posquirúrgicas, sobre todo si hay material de osteosíntesis, requieren habitualmente tratamientos más prolongados.⁸ La cirugía está indicada en cuatro circunstancias: obtención de muestras para diagnóstico etiológico cuando la punción aspirativa o la biopsia percutánea han sido infructuosas, existencia de un absceso paravertebral de gran tamaño que no puede drenarse mediante un catéter, lesión mielorrádicular grave que requiere descompresión^{4,26} y si existe una marcada inestabilidad vertebral o deformidad cifoescoliótica.^{5,14,15,50} La mayoría de las EIT^{4,26,51} pueden manejarse de forma conservadora, las localizaciones dorsales y cervicales son más propensas a complicaciones neurológicas graves susceptibles de cirugía, sobre todo si afectan a pacientes inmunodeprimidos y a mayores de 70 años.

La mortalidad es inferior al 5%,^{5,13,34,51} con escasas excepciones.^{16,30} Las recidivas oscilan entre el 3% y el 20%.^{11,14,27,42} Las secuelas neurológicas varían según la etiología y el retraso diagnóstico (8% a 41%).^{4,5,14,27,30} La evolución natural es hacia la fusión espontánea de los cuerpos vertebrales involucrados, lo que sucede en más de la mitad de los pacientes en un plazo inferior a dos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wiley AM, Trueta J. The vascular anatomy of the spine and its relationship to pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Bone Joint Surg* 1959; 41 B:796-809.
2. Rudert M, Tillmann B. Lymph and blood supply of the human intervertebral disc. Cadáver study of correlations to discitis. *Acta Orthop Scand* 1993; 64:37-40.
3. Sapico FL, Montgomerie JZ. Vertebral osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4:539-550.
4. Perronne C, Saba J, Behloul Z, Salmon-Ceron D, Lepout C, Vildé J L, Kahn MF. Pyogenic and tuberculous spondylodiskitis (vertebral osteomyelitis) in 80 adult patients. *Clin Infect Dis* 1994; 19:746-750.
5. Gómez N, Penelas-Cortés Y, Ibáñez J, González M, Sánchez ML. Espondilodiscitis infecciosas en un área sanitaria gallega, 1983-2003. *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21:533-539.
6. Fiter J, Gómez C, Miquel J. Espondilodiscitis infecciosa. Perspectiva actual de un viejo problema. *Rev Esp Reumatol* 1999; 26:91-99.
7. Jiménez-Mejías ME, Colmenero JD, Sánchez-Lora FJ, Palomino-Nicás J, Reguera JM, García de las Heras J et al. Postoperative spondylodiskitis: etiology, clinical findings, prognosis and comparison with nonoperative pyogenic spondylodiskitis. *Clin Infect Dis* 1999; 29:339-345.
8. Carrega G, Arena S, Bartolacci V, Gavino D, Mecca D, Sandrone C et al. Spondilodisciti non tubercolari: valutazione prospettica di 45 pazienti seguiti presso un unico. *Infez Med* 2003; 11:183-188.
9. Tasdemiroglu E, Sengöz A, Bagatur E. Iatrogenic spondylodiskitis. Case report and review of literature. *Neurosurg Focus* 2004; 16:1-5.
10. Dufour V, Feydy A, Rillardon L, Redondo A, Le Page L, Bert F et al. Comparative study of postoperative and spontaneous pyogenic spondylodiskitis. *Sem Arthritis Rheum* 2005; 24:766-771.
11. Patzakis M, Rao S, Wilkins J, Moore TM, Harvey P. Analysis of 61 cases of vertebral osteomyelitis. *Clin Orthop* 1991; 264:178-183.
12. Stefanovski N, Van Voris LP. Pyogenic vertebral osteomyelitis: report of a series of 23 patients. *Contemp Orthop* 1995; 31:159-164.
13. Belzunegui J, Del Val N, Intxausti JJ, De Dios JR, Queiro R, González C. Vertebral osteomyelitis in northern Spain. Report of 62 cases. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17:447-452.
14. Nolla JM, Ariza J, Gómez-Vaquero C, Fiter J, Bermejo J, Valverde J et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. *Sem Arthritis Rheum* 2002; 31:271-278.
15. Gasbarrini A, Bertoldi E, Mazzetti M, Fini L, Terzi S, Gonella F et al. Clinical features, diagnostic and therapeutic approaches to hematogenous vertebral osteomyelitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 53-66.
16. Weinstein MA, Eismont FJ. Infections of the spine in patients with human immunodeficiency virus. *J Bone Joint Surg* 2005; 87(A):604-609.
17. Krogsgaard MR, Wagn P, Bengtsson J. Epidemiology of acute vertebral osteomyelitis in Denmark: 137 cases in Denmark 1978-1982 compared to cases reported to the National Patient Register 1991-1993. *Act Orthop Scand* 1998; 69:513-517.
18. Hopkinson N, Stevenson J, Benjamin S. A case ascertainment study of septic discitis: clinical, microbiological and

- radiological features. Q J Med 2001; 94:465-470.
19. Alvarez E, Torres R, Gutiérrez A, Serrano M, Mao L, Lozano MA. ¿Cómo se presenta la espondilitis infecciosa? An Med Interna (Madrid) 2005; 22:355-356.
 20. Ben-Taarit C, Turki S, Ben-Maiz H. Spondylodiscites infectieuses. Etude d'une serie de 151 cas. Act Orthop Belg 2002; 68:381-387.
 21. Morillo G, Alcaraz MA, Díaz P, Sáenz L, Artime C, Labarta C. Características clínicas de la lesión medular de causa infecciosa. Rev Neurol 2005; 41:205-208.
 22. Chan ED, Kong PM, Fennelly K, Dwyer AD, Iseman MD. Vertebral osteomyelitis due to infection with nontuberculous *Mycobacterium* species after blunt trauma to the back: 3 examples of the principle of locus minoris resistentiae. Clin Infect Dis 2001; 32:1506-1510.
 23. Petitjean G, Fluckiger U, Scharen S, Laifer G. Vertebral osteomyelitis caused by non-tuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Infect 2004; 951-953.
 24. Saeed M, Mariani P, Martin C, Smego RA, Potti A, Tight R, Thiege D. Anaerobic spondylodiscitis: case series and systematic review. South Med J 2005; 98:144-148.
 25. Salgueiro M, González J, Zamarrón C, Pomo M, Ricoy J, Presedo MB et al. Tuberculosis en el área de Santiago de Compostela durante los años 1999, 2000, 2001 y 2002. Un estudio epidemiológico. An Med Interna (Madrid) 2004; 21:215-222.
 26. Pertuiset E, Beaudreuil J, Lioté F, Horusitzky A, Kemiche F, Richette P et al. Spinal tuberculosis in adults. A study of 103 cases in a developed country, 1980-1994. Medicine (Balt) 1999; 78:309-320.
 27. Colmenero JD, Jiménez-Mejías ME, Sánchez-Lora FJ, Reguera JM, Palomino-Nicás J, Martos F et al. Pyogenic, tuberculous and brucellar vertebral osteomyelitis. A descriptive and comparative study of 219 cases. Ann Rheum Dis 1997; 56:709-715.
 28. Priest DH, Peacock JE. Hematogenous vertebral osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in the adult: clinical features and therapeutic outcomes. Shouth Med J 2005; 98:854-862.
 29. Rubio B, Calvo C, García-Consuegra J, Ciria L, Navarro ML, Ramos JT. Espondilodiscitis en la comunidad autónoma de Madrid. An Pediat 2005; 62:147-152.
 30. Carragee EJ. Pyogenic vertebral osteomyelitis. J Bone Joint Surg 1997; 79A:874-880.
 31. García-Vadillo JA, López-Robledillo JC, Díaz-González F, Verdejo J, Umbría A, García-Vicuña R. Espondilodiscitis infecciosa. Estudio de 30 casos. Rev Esp Reumatol 1991; 18:123-126.
 32. Valero R, Castañeda O, De Francisco ALM, Piñera C, Rodrigo E, Arias M. Sospecha clínica de osteomielitis vertebral: dolor de espalda en los pacientes con infección asociada a catéter de hemodiálisis. Nefrología 2004; 24:583-588.
 33. Tsuchiya K, Yamaoka K, Tanaka K, Sasaki T. Bacterial spondylodiscitis in the patients with hemodialysis. Spine 2004; 29:2533-2537.
 34. Maiuri F, Laconetta G, Gallicchio B, Manto A, Briganti F. Spondylodiscitis. Clinical and magnetic resonance diagnosis. Spine 1997; 22:1741-1746.
 35. Solera J, Lozano E, Martínez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Abad L. Brucellar spondylitis: review of 25 cases and literature survey. Clin Infect Dis 1999; 29:1440-1449.
 36. Grupo de Trabajo para el Estudio de la Infección en Drogadictos. Estudio multicéntrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por vía parenteral en España: análisis final de 17592 casos (1977-1991). Enferm Infecc Microbiol Clin 1995; 13:532-539.
 37. Gómez-Puerta JA, Pomes J, Sanmartí R. Brucelosis humana. Características clínicas con énfasis en las manifestaciones osteoarticulares. Semin Fund Esp Reumatol 2005; 6:93-102.
 38. Fouquet B, Goupille P, Gobert F, Cotty P, Roulot B, Valat JP. Spondylodiscites infectieuses: apport diagnostique des examens biologiques et de la ponction-biopsie disco-vertébrale. Rev Rhum Mal Osteoartic 1996; 63:26-31.
 39. Hadjipavlou AG, Katonis PK, Gaitanis IN, Muffoletto AJ, Tzermiadianos MN, Crow W. Eur Spine J 2004; 13:707-713.
 40. Lecouvet F, Irengé L, Vandercam B, Nzeusseu A, Hamels S, Gala JL. The etiologic diagnosis of infectious discitis is improved by amplification-based DNA analysis. Arthritis Rheum 2004; 50:2985-2994.
 41. Driffith JF, Kumta SM, Leung PCh, Cheng JCY, Chow LTC, Metreweli C. Imaging of musculoskeletal tuberculosis: A new look at an old disease. Clin Orthop 2002; 398:32-39.
 42. Ozuna RM, Delamarter RB. Pyogenic vertebral osteomyelitis and postsurgical disc space infections. Orthop Clin North Am 1996; 27:87-94.
 43. Schulitz KP, Assheuer J. Discitis after procedures on the intervertebral disc. Spine 1994; 19:1172-1177.
 44. Rohde V, Meyer B, Schaller C, Hassler WE. Spondylodiscitis after lumbar discectomy: incidence an a proposal for prophylaxis. Spine 1998; 23:615-620.
 45. Ming-Te C, Ming-Chau C, Shih-Tien W, Wing-Kwang Y, Chien-Lin L, Tain-Hsiung C. Efficacy of dilute Betadine solution irrigation in the prevention of postoperative infection of spinal surgery. Spine 2005; 30:1689-1693.
 46. Jutte P, Van Altena R, Pras E, Thijn CJP. Causes of misdiagnosis and mistreatment of spinal tuberculosis with radiotherapy in nonendemic areas: a pitfall in diagnosis and treatment. Hazards of radiotherapy on the tuberculous lesion. Spine 2005; 30:E-300-E304.
 47. Yen PS, Lin JF, Chen SY, Lin SZ. Tophaceous gout of the lumbar spine mimicking infectious spondylodiscitis and epidural abscess: MR imaging findings. J Clin Neur 2005; 12:44-46.
 48. Wang D. Diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis (TVO) in a developed country and literature review. Spinal Cord 2005; 43:531-542.
 49. Comican L, Hammal R, Messenger J, Milburn HJ. Current difficulties in the diagnosis and management of spinal tuberculosis. Postgrad Med J 2006; 82:46-51.
 50. Norden C, Gillespie WJ, Nade S. Vertebral osteomyelitis and disk space infection. En: Infections in bones and joints. Blackwell Scientific Publications, Cambridge. 1994; pp:231-248.
 51. Nene A, Bhojraj S. Results of nonsurgical treatment of thoracic spinal tuberculosis in adults. Spine 2005; 5:79-84.

GEMIFLOXACINA E INFECCIONES RESPIRATORIAS EXTRAHOSPITALARIAS



Columnista Experto de SIIC
Dr. Joseph M. Blondeau

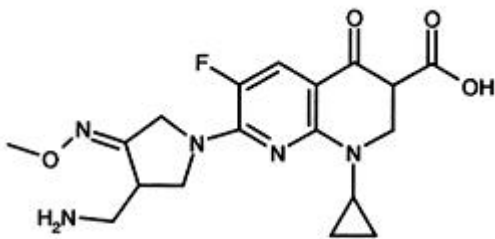
Head, Department of Clinical Microbiology ., Saskatoon, Canadá

Introducción

Las infecciones respiratorias se asocian con una morbilidad importante y las muertes por neumonía y gripe en los Estados Unidos excedieron las 65 000 en el año 2000.¹ La enfermedad crónica de las vías respiratorias bajas fue la cuarta causa de muerte, y la neumonía, la séptima.² La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representó alrededor de 8 millones de consultas médicas y hospitalarias ambulatorias, 1.5 millones de consultas de guardia y más de 725 000 internaciones.¹ Las fluoroquinolonas representan un adelanto importante en el tratamiento antiinfeccioso en la lucha contra la resistencia creciente a los antibióticos, especialmente entre los patógenos respiratorios. La gemifloxacina es la fluoroquinolona antineumocócica más nueva y más potente (*in vitro*). Este artículo es una revisión de algunas de las principales características de la gemifloxacina en el contexto de un agente que proporciona niveles seguros e importantes de eficacia pero también ofrece ventajas económicas en política sanitaria y posibles ventajas sociales en las infecciones respiratorias extrahospitalarias.

Gemifloxacina

La gemifloxacina es una fluoroquinolona con un grupo 1-ciclopropanilo en posición 1 y un sustituyente pirrolidínico en posición C7;³⁻⁵ véase Figura 1. La gemifloxacina es activa *in vitro* contra los patógenos comunes asociados con las infecciones respiratorias extrahospitalarias, véase Tabla 1.



Gemifloxacina

Figura 1: Estructura química de la gemifloxacina.

Tabla 1: Pruebas de concentración inhibitoria mínima de la gemifloxacina contra distintos patógenos asociados con infecciones respiratorias.^{6,11}

Microorganismo ^a	Sensibilidad	
	CIM ₅₀	CIM ₉₀
<i>S. pneumoniae</i>		
pen S	0.015-0.03	0.03-0.063
pen I	0.015-0.03	0.03-0.063
pen R	0.016-0.03	0.031-0.06
macro R	0.015	0.03
cipro S	0.03-0.06	0.03-0.06
cipro R	0.06-0.25	0.5-1
<i>H. influenzae</i>		
BL +	<0.004-0.008	<0.004-0.016
BL -	<0.004-0.008	<0.008-0.016
<i>M. catarrhalis</i>		
BL +	<0.008	<0.008
BL -	<0.008	<0.008
<i>C. pneumoniae</i>	0.25	0.25
<i>M. pneumoniae</i>	0.063	0.125
<i>Legionella</i> spp.	0.008-0.06	0.016-0.06

^apen S, pen I, pen R = sensible, sensibilidad intermedia, resistente a la penicilina; macro R = resistente a los macrólidos; cipro S, cipro R = sensible, resistente a la ciprofloxacina; BL+ = betalactamasa positivo; BL- = betalactamasa negativo.

La actividad de la gemifloxacina no fue afectada por la resistencia a la penicilina en los neumococos y los valores de la CIM₉₀ fueron los mismos tanto contra cepas sensibles a la penicilina como resistentes a ella, 0.015-0.06 mg/l. En los aislamientos que fueron resistentes a la ciprofloxacina (valores de CIM > 1 µg/ml) o a la levofloxacina (valores de CIM > 2 µg/ml), los valores de la CIM₉₀ de la gemifloxacina contra estas cepas variaron entre 0.25 y 1 µg/ml.⁶ Contra *Streptococcus pneumoniae*, la gemifloxacina es > 16-32 veces más activa *in vitro* que la levofloxacina, 8-16 veces más activa que la gatifloxacina y hasta 8 veces más que la moxifloxacina.

La gemifloxacina es sumamente activa contra aislamientos clínicos positivos y negativos para betalactamasa de *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* (Tabla 1). Los valores de la CIM₉₀ contra las cepas de *H. influenzae* variaron desde < 0.008 hasta 0.06 µg/ml. Contra *M. catarrhalis*, los valores de la CIM₉₀ variaron desde < 0.008 hasta 0.016 µg/ml. Varios investigadores determinaron la actividad *in vitro* de la gemifloxacina contra cepas de especies de *Legionella*, *Ureaplasma*, *Chlamydia* y *Mycoplasma* (Tabla 2).

Tabla 2: Comparación de la actividad *in vitro* de distintos agentes antibióticos contra patógenos respiratorios atípicos.^{11,19}

Compuesto	<i>L. pneumophila</i>		<i>M. pneumoniae</i>		<i>C. pneumoniae</i>	
	CIM ₅₀ ¹ (ug/mL)	CIM ₉₀ (ug/mL)	CIM ₅₀ (ug/mL)	CIM ₉₀ (ug/mL)	CIM ₅₀ (ug/mL)	CIM ₉₀ (ug/mL)
Gemifloxacina	0.015	0.03	0.06	0.012	0.25	0.25
Ciprofloxacina	0.03	0.03	1	2	1	2
Levofloxacina	0.008	0.015	0.5	0.5	0.5	1
Moxifloxacina	0.015	0.015	0.12	0.12	0.5	1

¹CIM₅₀, CIM₉₀: concentración del fármaco que inhibe el 50% y el 90% respectivamente de las cepas evaluadas.

Resistencia a los antibióticos

Castanheira y col. informaron la sensibilidad a los antibióticos de los aislamientos de *S. pneumoniae* recogidos en países latinoamericanos entre 1997-2001.⁷ En general, el 69% de las cepas fue considerada sensible a la penicilina. La resistencia a las fluoroquinolonas (gatifloxacina y levofloxacina) fue inferior al 1%. En general, la sensibilidad a otros agentes fue la siguiente: cloramfenicol 95.6%, clindamicina 94.5%, azitromicina 88.5%, claritromicina 87.5%, tetraciclina

79.5% y trimetoprima/sulfametoxazol 60.5%. La resistencia a la penicilina varió entre los países de este modo: México 25.0%, Uruguay 19.2%, Chile 18.3%, Colombia y Argentina 9.9%, Brasil 3.9% y Venezuela 2.8%.

Sader y col. informaron sobre las tasas de resistencia a los antibióticos de cepas bacterianas recogidas de países latinoamericanos entre 1997-2001 (Tabla 3).⁸ Los países involucrados fueron Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Uruguay y Venezuela. Se informó que la resistencia general de alto nivel a la penicilina era del 11.9% comparada con una resistencia del 4.6% en Brasil. El porcentaje global de cepas sensibles a la penicilina fue de 69.3% en toda Latinoamérica comparado con 78.5% en Brasil. Se observó una resistencia global de *H. influenzae* a la ampicilina del 18.5% comparada con un 17.8% en Brasil y la resistencia a trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX) fue del 45.1% y del 51.9%, respectivamente. Todas las cepas de *M. catarrhalis* fueron resistentes a la ampicilina y fueron resistentes a TMP/SMX el 9.5% y el 18.7%, respectivamente, en toda Latinoamérica y Brasil. En la Tabla 2 se muestra un resumen de los datos comparados de CIM.

Tabla 3: Actividad *in vitro* comparativa de distintos agentes antibióticos contra patógenos respiratorios recogidos de Latinoamérica.^{8, 9}

Fármaco	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>M. catarrhalis</i>	
	CIM ₅₀	CIM ₅₀	CIM ₅₀	CIM ₅₀	CIM ₅₀	CIM ₅₀
Amoxicilina	0.06	1	---	---	---	---
Cefazolina	---	---	8	16	---	---
Cefuroxima	0.06	4	1	2	1	2
Cefotaxima	0.03	0.5	---	---	---	---
Cefoxitina	---	---	2	---	---	---
Ceftriaxona	---	---	0.01	0.5	0.25	0.5
Cefpodoxima	<0.03	2	---	---	---	---
Ceftazidima	---	---	<2	<2	---	---
Cefepima	0.06	1	0.06	0.12	0.5	2
Cefprozilo	0.25	8	---	---	---	---
Ampicilina	---	---	<0.5	>4	<2	4
Aztreonam	---	---	0.12	0.12	---	---
Piperacilina/ tazobactam	---	---	<0.5	<0.5	---	---
Clindamicina	0.06	0.25	---	---	---	---
Imipenem	---	---	0.25	0.5	---	---
Meropenem	---	---	0.06	0.06	---	---
Eritromicin	0.25	2	---	---	---	---
Azitromicina	0.12	2	1	2	<0.12	<0.12
Claritromicina	0.25	1	8	8	<0.25	<0.25
Amikacina	---	---	4	8	---	---
Gentamicina	---	---	2	2	---	---
Tobramicin	---	---	2	4	---	---
Ciprofloxacina	---	---	0.03	0.03	0.03	0.03
Levofloxacina	1	1	0.03	0.03	0.03	0.03
Penicilina	0.03	2	---	---	---	---
Tetraciclina	<2	>16	<4	<4	<2	<2
Cloramfenicol	<2	4	<2	<2	<2	<2
TMP/SMX	<0.5	4	<0.5	>2	<0.5	<0.5
Linezolid	1	1	---	---	---	---
Quinupristina/ dalfopristina	0.5	0.5	---	---	---	---
Vancomicina	0.25	0.5	---	---	---	---

⁹Aislamientos recogidos de centros en Brasil, Argentina, Chile, Colombia, México, Uruguay y Venezuela.

Los datos de sensibilidad de los Estados Unidos muestran que las tasas generales de resistencia a las quinolonas variaron desde menos del 1% al 1.2%; sin embargo, existen pruebas de "zonas calientes" de resistencia a las quinolonas y se observan nuevas mutaciones de primer paso poco reconocidas entre los neumococos aislados en los Estados Unidos. Lamentablemente, los mutantes de primer paso no suelen ser detectados mediante los valores críticos actuales del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) para levofloxacina [2 mg/l, 4 mg/l, 8 mg/l]. Recientemente, esto fue señalado por Lim y col., quienes observaron que el 59% de las cepas "sensibles"

presentaban una mutación de primer paso *parC*.⁹ Otro estudio, de Pletz y col., que examinó cepas de neumococos invasores, mostró una proporción creciente de aislamientos resistentes a la levofloxacina entre los serotipos de las vacunas (0.3% en 1998 a 1.0% en 2002).¹⁰ Entre las cepas de neumococos resistentes a las fluoroquinolonas, el 94% presentaba múltiples mutaciones en la región que determina la resistencia a las quinolonas y 13/47 cepas tenían hasta 4 mutaciones; la gemifloxacina mostró la concentración inhibitoria mínima (CIM₉₀) más baja contra estas cepas (0.5 mg/l). Los nuevos neumococos no sensibles a las fluoroquinolonas plantean una importante amenaza potencial para una de las clases remanentes de antibióticos que aún presentan una actividad predecible contra este patógeno. La gemifloxacina tiene mayor actividad *in vitro* contra *S. pneumoniae* comparada con compuestos quinolónicos más antiguos como ciprofloxacina y levofloxacina.^{11,12} Se vio que la gemifloxacina inhibe tanto a la ADN girasa como a la topoisomerasa IV de *S. pneumoniae*, mientras que los compuestos más antiguos tienen como objetivo preferencial la topoisomerasa IV.^{13,14} Las cepas clínicas y de laboratorio que presentan mutaciones en ambos genes demuestran actividad *in vitro* tanto contra la mutación *parC* como contra la mutación *gyrA*.¹⁵ La gemifloxacina es la única fluoroquinolona aprobada por la FDA como droga activa contra ambos sitios en las concentraciones que se pueden lograr con la terapia.¹⁶⁻¹⁸

Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas

Una única dosis oral de 320 mg de gemifloxacina proporciona una concentración plasmática pico de 1.6 mg/l después de una hora. El área bajo la curva (ABC) de concentración sérica de 24 horas es de 9.30 mg/l.h con una depuración renal de 9.06 l/h y una vida media de 7.0 horas.¹⁹ La gemifloxacina tiene una unión a las proteínas de alrededor del 65%.²⁰

Como sucede con otras fluoroquinolonas, el efecto antibacteriano de la gemifloxacina está relacionado con la muerte de las bacterias dependiente de la concentración, de modo que parámetros como los cocientes C_{máx}/CIM y ABC/CIM son elementos de predicción confiables del efecto antibacteriano y la prevención de la resistencia a los antibióticos. La gemifloxacina presenta el máximo valor de ABC/CIM libre (112) de las fluoroquinolonas que existen actualmente.¹² La gemifloxacina penetra bien los tejidos y los líquidos corporales (es decir, plasma, líquido de ampollas y orina). Las concentraciones plasmáticas pico fueron 2.33 ± 0.5 µg/ml a 1.2 ± 0.4 horas, la penetración media en el líquido de la ampolla fue de 61.19 ± 10.4% con una concentración pico de 0.74 ± 0.3 µg/ml y la excreción urinaria fue del 36.11%.²¹

La gemifloxacina no interactúa con la vía del citocromo P450 y no existen interacciones significativas con una amplia gama de agentes de uso frecuente, p. ej., digoxina, teofilina o anticonceptivos orales. La gemifloxacina puede ser ingerida con alimentos o sin ellos pero debe ingerirse 2 horas antes de sucralfato, Maalox o sulfato ferroso, o como mínimo 3 horas después del sulfato ferroso. Es necesario realizar ajustes en las dosis en pacientes con insuficiencia renal y una depuración inferior a 40 ml/min (160 mg OD), pero no en los pacientes con insuficiencia hepática ni en los ancianos.¹⁹

Eficacia clínica de la gemifloxacina

El incremento de *S. pneumoniae* resistente a múltiples drogas y de *H. influenzae* y *M. catarrhalis* resistentes a los betalactámicos ha definido el papel de las fluoroquinolonas en las pautas recientes para distintas enfermedades.^{22,23} Algunos agentes como la gemifloxacina y otras fluoroquinolonas respiratorias como la moxifloxacina desempeñan un papel importante en el manejo de los pacientes definidos "en riesgo", que son identificados a través de los criterios de estratificación. En la Tabla 4 se presenta un resumen de los datos de ensayos clínicos obtenidos del programa de fase III para gemifloxacina.

[Tabla 4](#)

Gemifloxacina en la neumonía extrahospitalaria

Los datos clínicos sobre la gemifloxacina administrada por boca una vez al día en dosis de 320 mg se obtuvieron de algunos ensayos comparativos aleatorizados diseñados para mostrar su no inferioridad y adicionalmente se observó que la gemifloxacina era superior en algunos criterios de valoración importantes. Ball y col. evaluaron la gemifloxacina en la neumonía extrahospitalaria y observaron que el éxito clínico durante el seguimiento (21-28 días, intención de tratamiento, IT) era del 82.9% y el éxito bacteriológico en la población según IT era del 77.9%.²⁴

Se comparó la gemifloxacina con ceftriaxona intravenosa/cefuroxima oral (2 g intravenosos de ceftriaxona una vez al día durante 1-7 días seguidos por cefuroxima oral 500 mg durante 1-13 días) con un macrólido o sin él para el tratamiento de pacientes hospitalizados por neumonía extrahospitalaria.²⁵ Durante el seguimiento, el éxito clínico fue del 92.2% en los pacientes tratados con gemifloxacina comparado con un 93.4% en el grupo con ceftriaxona/cefuroxima ± un macrólido. La eficacia clínica fue del 87% comparada con el 83.3%, respectivamente, en los pacientes clases IV y V de Fine y el agregado de un macrólido no afectó la respuesta clínica durante el seguimiento. Globalmente hubo 26 pacientes bacteriémicos y todos fueron éxitos clínicos al final del tratamiento. Las tasas de éxito bacteriológico fueron del 90.6% para el grupo con gemifloxacina comparado con un 87.3% para el grupo con ceftriaxona/cefuroxima ± macrólido. Además, la gemifloxacina representa una opción más económica (es decir, menor tiempo de preparación en la farmacia, menor tiempo de enfermería para la administración y el monitoreo y costos auxiliares reducidos).²⁶

La gemifloxacina y la trovafloxacina dieron por resultado tasas elevadas de éxito clínico en el grupo por protocolo (PP) durante el seguimiento en los pacientes tratados por una neumonía extrahospitalaria: 95.8% y 93.6%, respectivamente, y la gemifloxacina fue significativamente superior (87.6%) comparada con el tratamiento con trovafloxacina (81.1%) [IC 95% 0.5-12.4] en el grupo según IT. Las tasas de erradicación al final del tratamiento en los pacientes con gemifloxacina fueron del 100% para *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. burnetti*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *L. Pneumophila*. Tanto la gemifloxacina como la trovafloxacina fueron bien toleradas y presentaron perfiles similares de efectos adversos.²⁷

Se compararon 7 días de gemifloxacina oral con 10 días de amoxicilina/ácido clavulánico en alta dosis (1 g/125 mg tres veces al día) en 324 pacientes con sospecha de neumonía extrahospitalaria neumocócica. Las tasas de resolución clínica en el grupo PP fueron del 88.7% en los pacientes tratados con gemifloxacina y del 87.6% en los pacientes tratados con amoxicilina/ácido clavulánico (IC 95% 7.3-9.5) y las tasas de respuesta bacteriológica fueron similares en cada cohorte con la erradicación de *S. pneumoniae* (incluidas las cepas resistentes a penicilina y macrólidos) de todos los pacientes tratados con gemifloxacina. Hubo menos suspensiones debidas a falta de efecto terapéutico en los pacientes tratados con gemifloxacina en comparación con la cohorte con amoxicilina/ácido clavulánico en alta dosis (IC 95% -8.8 a 0.6; p = 0.03).²⁸

En un estudio multicéntrico, a doble ciego, con grupos paralelos, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir 320 mg de gemifloxacina oral una vez al día durante 5 o 7 días. El criterio de valoración primario de eficacia fue la curación clínica durante el seguimiento (días 24-30). Los criterios secundarios fueron las respuestas clínica y bacteriológica al final del tratamiento (días 7-9) y las respuestas bacteriológica y radiológica durante el seguimiento. También se controlaron los efectos adversos. En un total de 469 pacientes PP, la resolución clínica durante el seguimiento fue de 95% y 92% con los tratamientos de 5 y 7 días, respectivamente (IC 95% -1.48 a 7.42) lo que indicó la no inferioridad del tratamiento de 5 días. La resolución clínica al final del tratamiento fue del 96% con ambos regímenes (IC 95% -3.85 a 3.42) y del 91% en ambos grupos durante el seguimiento (IC 95% -6.89 a 7.93). Se identificaron patógenos antes del tratamiento en 242 (47.3%) pacientes, principalmente *Streptococcus pneumoniae*. La frecuencia de los efectos adversos relacionados con el tratamiento fue del 21% en ambas cohortes, con tasas de interrupción de 1.2% y 2% en los grupos de 5 días y 7 días, respectivamente. La gemifloxacina una vez al día durante 5 días no es inferior a los 7 días en la población PP con relación a eficacia clínica, bacteriológica ni radiológica.

La eficacia bacteriológica y clínica de la gemifloxacina en los estudios de neumonía extrahospitalaria contra los aislamientos clínicos de *S. pneumoniae* de sensibilidad intermedia a ciprofloxacina y resistentes a ciprofloxacina mostró 19 de 22 y 4 de 4 éxitos, respectivamente. Esta observación parecería corroborar clínicamente algunos de los datos *in vitro* que indican la actividad de doble objetivo de la gemifloxacina contra los neumococos.¹⁹

Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica

Ball y col.²⁴ evaluaron a la gemifloxacina en pacientes con exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica e informaron un éxito clínico del 83.1% en el seguimiento (21-28 días, IT) y un éxito bacteriológico (IT) de 91.2%. La comparación de 5 días de gemifloxacina (320 mg una vez al día) con 7 días de claritromicina (500 mg dos veces al día)⁴⁶ mostró una respuesta clínica en el grupo PP en el seguimiento temprano de hasta un 85.4% comparado con un 84.6%, respectivamente, y

el éxito bacteriológico fue significativamente más alto con gemifloxacina (81.8%) que con claritromicina (62%) (IC 95% 2.2-37.5) durante el seguimiento de 4-5 semanas.²⁹ Como *H. influenzae* es un patógeno importante y predominante en esta enfermedad, se evaluó el tiempo hasta la erradicación de este patógeno en 24 pacientes positivos para *H. influenzae* que proporcionaron muestras de esputo diario (12 en cada grupo). Se observó un tiempo significativamente más corto hasta la erradicación de *H. influenzae* en los pacientes tratados con gemifloxacina que en los pacientes que habían recibido claritromicina ($p < 0.02$). También se evaluó el resultado a largo plazo en 438 pacientes según IT; los pacientes tratados con gemifloxacina tuvieron menos recurrencias en el período de 6 meses que la cohorte con claritromicina (71% comparado con 58.5%, IC 95% 2.46-22.59; $p = 0.016$). Además, se observó una tendencia hacia una menor hospitalización entre los pacientes que habían recibido gemifloxacina (2.3% comparado con 6.3%, $p = 0.059$). Wilson sugirió que los beneficios a largo plazo observados con gemifloxacina pueden estar relacionados con una eficacia antibiótica superior y tasas menores de hospitalización por exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, lo que tiene importantes consecuencias económicas.²⁹

En otro estudio de pacientes con enfermedad pulmonar crónica, Sethi y col. compararon gemifloxacina (320 mg una vez al día durante 5 días) con levofloxacina (500 mg una vez al día durante 7 días) en pacientes con exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.³⁰ El éxito clínico durante el seguimiento (días 14-21) en el grupo PP fue del 88.2% con gemifloxacina comparado con 85.1% con levofloxacina y 85.2% con gemifloxacina y 78.1% con levofloxacina en el grupo según IT. En el seguimiento prolongado (días 28-35), el éxito clínico en la población PP fue del 83.7% (tratados con gemifloxacina) comparado con 78.4% (tratados con levofloxacina) y para la población de IT fue del 80.8% comparado con 70.8%, respectivamente. Esto representó una diferencia estadísticamente significativa a favor de gemifloxacina (IC 95% -1.18 a 18.78). Se observaron significativamente menos interrupciones entre los pacientes tratados con gemifloxacina.³⁰

File y col. compararon gemifloxacina con 625 mg tres veces al día de amoxicilina-clavulanato durante 7 días en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica. Los dos fármacos tuvieron tasas de éxito clínico de 93.6% y 93.2%, respectivamente, y el éxito bacteriológico favoreció a la gemifloxacina, pero no fue estadísticamente significativo, 90.9% comparado con 79.5%, respectivamente.³¹ Se consideró que la gemifloxacina una vez al día era igualmente eficaz y más conveniente en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica.

A partir de un estudio de Ball y col. se administró gemifloxacina o trovafloxacina a pacientes con exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y ambos agentes se administraron una vez al día durante 5 días. El éxito clínico durante el seguimiento fue de 91.5% y 87.6%, respectivamente.³² En la población según IT, la eficacia clínica de gemifloxacina fue estadísticamente superior a la trovafloxacina; 89.4% comparado con 83.1% (IC 95% 0.9-11.7%).

Se comparó el tratamiento con gemifloxacina (5 días) con ceftriaxona intravenosa (3 días) seguida por 3-7 días de cefuroxima por boca en pacientes que fueron hospitalizados por exacerbaciones agudas de bronquitis crónica en un estudio de Wilson y col.³³ Aunque ambos regímenes mostraron resultados clínicos similares, los pacientes que recibieron 5 días de gemifloxacina fueron dados de alta del hospital dos días antes que aquellos que recibieron el régimen de ceftriaxona IV/cefuroxima oral ($p = 0.04$). Es probable que los ahorros en los costos relacionados con esta observación sean altos debido a la reducción de los costos de la hospitalización.

Gemifloxacina en ensayos clínicos de sinusitis bacteriana aguda

Se han obtenido datos acerca de la eficacia de la gemifloxacina a partir de 5 estudios. Se comparó gemifloxacina (320 mg una vez al día) durante 5 días con gemifloxacina (320 mg una vez al día) durante 7 días en el tratamiento de pacientes con sinusitis bacteriana aguda:³⁴ se reclutaron 412 pacientes, 410 de IT recibieron gemifloxacina (320 mg una vez al día) durante 5 días (212 pacientes) o 7 días (198). El criterio primario de valoración de éxito clínico durante el seguimiento (días 18-25) en la población PP fue del 87.1% en el grupo de 5 días (155/178) y del 86.5% en el grupo de 7 días (148/171), la diferencia entre los tratamientos de 0.53%, IC 95% -6.57 a 7.63. El éxito bacteriológico en la población PP de bacteriología al final del tratamiento fue del 95.6% (153/160) en el grupo de 7 días y del 99.1% (330/333) en el grupo de 5 días. La erradicación de los patógenos clave fue alta en los grupos de 7 y 5 días, respectivamente; *Streptococcus*

pneumoniae (100% vs. 99%), *S. pneumoniae* resistente a múltiples drogas (MDRSP) (100% vs. 100%), *Haemophilus influenzae* (96.4% vs. 100%), *Moraxella catarrhalis* (100% vs. 100%). El éxito bacteriológico en la población PP de bacteriología durante el seguimiento fue de 93.1% (149/160) en el grupo de 7 días y de 93.7% (312/333) en el grupo de 5 días. Nuevamente, la erradicación de los patógenos clave fue alta en los grupos de 7 y 5 días, respectivamente; *Streptococcus pneumoniae* (98.2% vs. 94.2%), MDRSP (100% vs. 100%), *Haemophilus influenzae* (92.9% vs. 96.2%), *Moraxella catarrhalis* (100% vs. 100%). La eficacia clínica de 5 días de gemifloxacina fue comparable al tratamiento de 7 días, en los pacientes con sinusitis bacteriana aguda, terapia con una duración del 50% de aquella de las otras fluoroquinolonas comercializadas.

Resultados bacteriológicos con el tratamiento de 5 días de gemifloxacina

Este estudio fue seguido por un ensayo de un único grupo no controlado que se concentró en el resultado bacteriológico de la sinusitis bacteriana aguda tratada durante 5 días con gemifloxacina (320 mg una vez al día). Se reclutaron en este estudio un total de 461 pacientes y la población bacteriológicamente evaluable fue determinada mediante cultivos obtenidos con una punción sinusal.

El criterio de valoración primario de éxito bacteriológico durante el seguimiento fue de 91.0% en la población de bacteriología PP (192/211) (IC 95% para la tasa de éxito 87.1-94.9). En la población PP, el criterio de valoración secundario de éxito clínico durante el seguimiento fue de 90.4% (385/426), (IC 95% para la tasa de éxito de 94.52-98.08) y el éxito clínico y radiológico combinado durante el seguimiento fue de 88.3% (376/426), (IC 95% para tasa de éxito 85.21-91.32).

Otro estudio evaluó la eficacia bacteriológica de 5 días de gemifloxacina (320 mg una vez al día) en la sinusitis bacteriana aguda. Se reclutó un total de 451 pacientes y se obtuvieron algunos cultivos mediante endoscopia sinusal, pero la población bacteriológicamente evaluable se determinó sólo mediante cultivos obtenidos con una punción sinusal. El criterio de valoración primario de éxito bacteriológico durante el seguimiento fue de 94.6% en la población PP de bacteriología (53/56), (IC 95% para tasa de éxito 78.4-94.7). En la población PP clínica, el criterio de valoración secundario de éxito clínico durante el seguimiento fue de 87.1% (325/373), (IC 95% para tasa de éxito de 83.73-90.53); el éxito clínico al final del tratamiento fue de 95.6% (371/388), (IC 95% para tasa de éxito 93.58-97.66) y el éxito clínico y radiológico combinado durante el seguimiento fue de 84.3% (307/373), (IC 95% para tasa de éxito, 80.61-88.07).

Seguridad y tolerabilidad

Se registraron principalmente eventos adversos leves a moderados en 6 775 pacientes que recibieron dosis de 320 mg orales diarios de gemifloxacina en los ensayos clínicos (clasificados como posible o probablemente relacionados con la droga) comparados con otros agentes (p. ej., betalactámicos, macrólidos, fluoroquinolonas).¹⁹ Los eventos más frecuentes fueron: diarrea (3.6% vs. 4.6%), cefalea (1.2% vs. 1.5%), náuseas (2.7% vs. 3.2%), erupción (2.8% vs. 0.6%), dolor abdominal (0.9% vs. 1.1%), vómitos (0.9% vs. 1.1%), mareos (0.8% vs. 1.5%) y alteración del gusto (0.3% vs. 1.9%). La gemifloxacina tuvo bajo potencial de fotosensibilidad -0.039% (3/7 659) en los pacientes. Se observó una erupción de intensidad leve a moderada en el 2.8% de los pacientes que recibieron gemifloxacina que fue descrita principalmente como maculopapular y autolimitada.¹⁹ En general, la erupción se observó después de 8-10 días de tratamiento y se resolvió en el 60% de los pacientes dentro de los 7 días y en el 80% dentro de los 14 días y no se observó fototoxicidad, vasculitis, eosinofilia ni necrosis y fue descrita por la histología como una reacción cutánea exantemática no complicada. Se debe evitar el tratamiento con gemifloxacina durante más de 7 días para minimizar el potencial para la erupción. Los pacientes tratados con gemifloxacina que presentan una erupción deben interrumpir inmediatamente la ingesta del fármaco. No se ha comunicado ninguna sensibilización cruzada con la gemifloxacina en estudios clínicos. No hubo ninguna prueba de sensibilización subclínica a la gemifloxacina, tampoco hubo ninguna relación entre la incidencia de la erupción y la exposición sistémica a gemifloxacina ni a su principal metabolito, N-acetil gemifloxacina.¹⁹

También se puede evaluar la tolerabilidad de la droga al comparar las tasas de interrupción, 2.2% vs. 2.1% de la gemifloxacina y los comparadores, respectivamente.

Consideraciones económicas y sociales

Se investigó la rentabilidad del tratamiento con gemifloxacina en las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica en el estudio *Gemifloxacin Long-term Outcomes in Bronchitis Exacerbations* (GLOBE) que comparó la utilización de recursos sanitarios y los resultados clínicos en pacientes que recibieron gemifloxacina una vez al día durante 5 días o 500 mg de claritromicina dos veces al día durante 7 días.³⁵ Significativamente más pacientes sin recurrencias fueron tratados con gemifloxacina en comparación con claritromicina (73.8% vs. 63.8%, $p = 0.024$). Se hospitalizaron menos pacientes que recibieron gemifloxacina (5/124) que tratados con claritromicina (14/224) ($p = 0.059$). Los pacientes que recibieron gemifloxacina (8.3 días) tuvieron menos tiempo fuera de sus actividades habituales que aquellos que recibieron claritromicina (10.1 días). El costo directo medio por paciente fue de 247 dólares (gemifloxacina) comparado con 374 (claritromicina), lo que indicó un costo bajo para los pacientes tratados con gemifloxacina. Los costos directos más indirectos promedio fueron 1 413 dólares (gemifloxacina) vs. 1 742 (claritromicina). La gemifloxacina fue más económica que la claritromicina.³⁵

Además, la gemifloxacina administrada en una única dosis diaria de 320 mg durante 5 días ha proporcionado niveles elevados de eficacia clínica y bacteriológica en las tres infecciones respiratorias extrahospitalarias. Esta opción conveniente y bien tolerada debe asegurar un buen cumplimiento y buenos resultados en muchas infecciones extrahospitalarias.

Conclusión

Ball y col. revisaron y caracterizaron la gemifloxacina del siguiente modo:

- Máxima actividad antineumocócica (es decir, baja CIM).
- Importante actividad contra la mayoría de los neumococos resistentes a la ciprofloxacina.
- Actividad pronunciada antipatógenos atípicos.
- Actividad contra patógenos gramnegativos.
- Farmacocinética favorable, dosificación una vez al día, eliminación equilibrada.
- Muy poca necesidad de ajustes de la dosificación y pocas interacciones fármaco-fármaco.
- Eficacia constantemente alta en las infecciones respiratorias.
- Perfil favorable de reacciones adversas.

La incorporación de los principios microbiológicos y farmacológicos al uso de los fármacos puede servir para definir mejor las dosificaciones y los intervalos de dosificación apropiados necesarios para lograr un resultado clínico satisfactorio mientras se reduce al mínimo la probabilidad de una selección de resistencia. Cuando es administrada durante 5 días la gemifloxacina actúa bien y rápidamente en las tres infecciones respiratorias extrahospitalarias como si fuera la "bala mágica" de Ehrlich.

BIBLIOGRAFÍA

1. Minino AM, Arias E, Kochanek KD, et al. Deaths: final data for 2000. *Natl Vital Stat Rep* 50(15), 2002.
2. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance - United States, 1971-2000. *Respir Care* 47(10):1184-99, 2002.
3. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? *J Antimicrob Chemother* 46(Topic T1):17-24, 2000.
4. Domagala J. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 33(4):685-706, 1994.
5. Garcia I, Pascual A, Ballesta S, Joyanes P, Perea EJ. Intracellular penetration and activity of gemifloxacin in human polymorphonuclear leukocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 44(11):3193-5, 2000.
6. Blondeau JM, Hansen G, Borsos S, Irvine L, Blanco L. In vitro susceptibility of 4903 bacterial isolates of gemifloxacin - an advanced fluoroquinolone. *Int J Antimicrob Agents* 9:44-9, 2003.
7. Castanheira M, Gales AC, Mendes RE, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in Latin America: results from five years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Microbiol Infect* 10:645-51, 2004.
8. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC, SENTRY Participants Group (North America). SENTRY

- Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 8(1):25-79, 2004.
9. Lim S, Bast D, McGeer A, De Azavedo J, Low DE. Antimicrobial susceptibility breakpoints and first-step parC mutations in *Streptococcus pneumoniae*: redefining fluoroquinolone resistance. *Emerging Infectious Diseases* 9(7):833-7, 2003.
 10. Pletz MWR, McGee L, Jorgenson J, et al. Levofloxacin-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in the United States: evidence for the clonal spread and the impact of conjugate pneumococcal vaccine. *Antimicrob Agents Chemother* 48:3491-7, 2004.
 11. Blondeau JM, Missaghi B. Gemifloxacin: a new fluoroquinolone. *Expert Opinions on Pharmacotherapy* 5(5):1117-52, 2004.
 12. File Jr. TM, Iannini PB. A profile of gemifloxacin, a new respiratory fluoroquinolone. *Today's Therapeutic Trends* 21(4):415-35, 2003.
 13. Heaton VJ, Ambler J, Fisher LM. Potent antipneumococcal activity of gemifloxacin is associated with dual targeting of gyrase and topoisomerase IV, an in vivo target preference for gyrase, and enhanced stabilization of cleavable complexes in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 44(11):3112-7, 2000.
 14. Hooper DC. Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resistance Updates* 2:38-55, 1999.
 15. Fisher LM, Gould KA, Pan X-S, Patel S, Heaton VJ. Analysis of dual active fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 52:312-6, 2003.
 16. Gillespie SH, Voelker LL, Dickens A. Evolutionary barriers to quinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Microbial Drug Resistance* 8(2):79-84, 2002.
 17. Chen DK, McGeer A, De Azavedo J, Low DE, The Canadian Bacterial Surveillance Network. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med* 341:233-9, 1999.
 18. Perez-Trallero E, Garcia-Rey C, Martin-Sanchez AM, et al. Activities of six different quinolones against clinical respiratory isolates of *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to ciprofloxacin in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 46(8):2665-7, 2002.
 19. Oscient Pharmaceuticals. Gemifloxacin (FACTIVE), Prescribing Information. Waltham, MA, USA; 2004.
 20. Seo SM, Lee SH, Choi YJ, et al. Pharmacokinetics of LB20304, a new fluoroquinolone in rats and dogs. *Archives of Pharmacologic Research* 19:359-67, 1996.
 21. Gee T, Andrews JM, Ashby JP, Marshall G, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of gemifloxacin following a single oral dose. *J Antimicrob Chemother* 47:431-4, 2001.
 22. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File Jr. TM, Musher DM. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 37(11):1405-33, 2003.
 23. Balter MS, La Forge J, Low DE, Mandell LA, Grossman RF, Chronic Bronchitis Working Group. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J* 10(Suppl. B):3B-32B, 2003.
 24. Ball P, File Jr. TM, Twynholm M, Henkel T, 061 Study Group. Efficacy and safety of gemifloxacin 320 mg once-daily for 7 days in the treatment of adult lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 18:19-27, 2001.
 25. Lode H, File Jr. TM, Mandell LA, et al. Oral gemifloxacin versus sequential therapy with intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime with or without a macrolide in the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study of clinical efficacy and tolerability. *Clin Ther* 24(11):1915-36, 2002.
 26. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis* 44(1):79-86, 2007.
 27. File Jr. TM, Schlemmer B, Garau J, Cupo M, Young C, 049 Clinical Study Group. Efficacy and safety of gemifloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, double-blind comparison with trovafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 48:67-74, 2001.
 28. Leophonte P, File Jr. TM, Feldman C. Gemifloxacin once daily for 7 days compared to amoxicillin/clavulanic acid thrice daily for 10 days for the treatment of community-acquired pneumonia of suspected pneumococcal origin. *Resp Med* 98:708-20, 2004.
 29. Wilson R, Schentag JJ, Ball P, Mandell LA, 068 Study Group. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther* 24(4):639-52, 2002.
 30. Sethi S, Fogarty C, Fulambarker A. A randomized, double-blind study comparing 5 days oral gemifloxacin with 7 days oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Resp Med* 98(8):697-707, 2004.
 31. File Jr. TM, Schlemmer B, Garau J, et al. Gemifloxacin versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Chemother* 12:314-25, 2000.
 32. Ball P, Wilson R, Mandell LA, Brown J, Henkel T, 069 Clinical Study Group. Efficacy of gemifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: a randomized, double-blind comparison with trovafloxacin. *J Chemother* 13(3):288-98, 2001.
 33. Wilson R, Langan C, Ball P, Bateman K, Pypstra R, Gemifloxacin 207 Clinical Study Group. Oral gemifloxacin once daily for 5 days compared with sequential therapy with i.v. ceftriaxone/oral cefuroxime (maximum of 10 days) in the treatment of hospitalized patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Resp Med* 97:242-9, 2003.
 34. Ferguson BJ, Anon J, Poole MD, et al. Short treatment durations for acute bacterial rhinosinusitis: five days of gemifloxacin versus 7 days of gemifloxacin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 127(1):1-6, 2002.
 35. Halpern MT, Palmer CS, Zodet M, Kirsch J. Cost-effectiveness of gemifloxacin: results from the GLOBE Study. *Am J Health Syst Pharm* 59(14):1357-65, 2002.

Protesis Mecánicas en el Tratamiento Quirúrgico de la Valvulopatía Aórtica



Columnista Experto de SIIC
Dr. Salvatore Di Stefano

Adjunto Servicio Cirugía Cardiovascular. Trasplante Cardíaco., Valladolid, España

Introducción

La enfermedad valvular aórtica constituye en la actualidad una de las más importantes enfermedades cardíacas. A pesar de la drástica reducción de la enfermedad reumática y su consiguiente cardiopatía valvular en los países más desarrollados, el número de pacientes con enfermedad de la válvula aórtica no ha disminuido. Este hecho es fácilmente explicable por el importante aumento de la esperanza de vida y, por tanto, de la enfermedad degenerativa senil, proceso evolutivo generalizado que se manifiesta a nivel del corazón por fibrosis y calcificación progresiva de los velos valvulares. En forma paralela, los avances en los métodos diagnósticos no invasivos y el mejor conocimiento de la historia natural de la cardiopatía valvular han definido de una manera precisa el tipo de pacientes que se benefician de la cirugía y el momento más idóneo para realizarla. Las dudas iniciales surgidas en cuanto al manejo quirúrgico de pacientes de edad avanzada han desaparecido. Son numerosas las citas bibliográficas sobre cirugía cardíaca en enfermos ancianos, algunas en pacientes octogenarios, con resultados en cuanto a morbilidad y mortalidad que justifican plenamente la opción quirúrgica a esas edades.¹

Definición y clasificación de la valvulopatía aórtica

Desde un punto de vista etiológico la valvulopatía aórtica puede estar ocasionada por factores genéticos, agentes infecciosos, traumatismos, sustancias químicas, calcificaciones y anomalías congénitas. Normalmente se produce como consecuencia de la acumulación de depósitos de calcio (proceso de osificación endocondral) en una válvula susceptible por un ligero deterioro estructural congénito. A medida que el calcio se va incorporando a la válvula, ésta sufre un proceso de transformación, haciéndose más gruesa y rígida, hasta llegar a perder su funcionalidad. En las últimas actualizaciones –de agosto de 2006– de las guías para el manejo de los pacientes con enfermedad valvular cardíaca de la *American Heart Association* y la *American College of Cardiology Foundation*,² se mantiene la tradicional clasificación de estenosis e insuficiencia aórtica, si bien se modifican y actualizan algunos parámetros, como por ejemplo el área valvular que define la gravedad de la lesión, que pasó de ser menor de 0.75 a 1 cm². Lo mismo ocurre con el gradiente medio transvalvular, que se considera como expresión de estenosis grave a partir de los 40 mm Hg (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Clasificación de la estenosis aórtica.

Indicador	Estenosis aórtica		
	Ligera	Moderada	Severa
Velocidad del jet (m/s)	< 3.0	3.0-4.0	> 4.0
Gradiente medio (mm Hg)	< 25	25-40	> 40
Área valvular (cm ²)	> 1.5	1.0-1.5	< 1.0
Índice área valvular (cm ² /m ²)			< 0.6

Tabla 2. Clasificación de la insuficiencia aórtica.

	Insuficiencia aórtica		
	Ligera	Moderada	severa
Cualitativa			
Grado angiográfico	1+	2+	3-4+
Jet Doppler color	Central, < 25% LVOT	> ligero No signos de IAo severa	Central >65% LVOT
Doppler vena contracta	< 0.3	0.3-0.6	> 0.6
Cuantitativa			
Volumen regurgitación (ml/latido)	< 30	30-59	≥ 60
Fracción regurgitación (%)	< 30	30-49	≥ 50
Area orificio de regurgitación (cm ²)	< 0.10	0.10-0.29	≥ 0.30
Criterio esencial adicional			
Tamaño VI			Aumentado

Indicaciones quirúrgicas de la enfermedad valvular aórtica

Las indicaciones de clase I (beneficios del procedimiento mayores que los riesgos, por lo que la intervención debería siempre ser realizada) para la estenosis aórtica incluyen:

- Pacientes sintomáticos con estenosis aórtica grave.
- Pacientes con estenosis grave que se someten a otro tipo de cirugía cardíaca.
- Pacientes con estenosis aórtica grave y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) con fracción de eyección (FE) < 50%.

Las indicaciones de clase I para la insuficiencia aórtica incluyen:

- Pacientes sintomáticos con insuficiencia grave, independientemente de la función sistólica del VI.
- Pacientes asintomáticos con insuficiencia crónica grave y disfunción sistólica del VI con FE < 50%.
- Pacientes con insuficiencia crónica grave sometidos a otro tipo de cirugía cardíaca.

Tratamiento quirúrgico

Sobre la base de las etiologías más habituales (degenerativa senil y reumática) es característico encontrar durante la cirugía una importante fibrosis y calcificación del tejido valvular y del anillo aórtico, lo cual hace muy improbable y compleja la reparación y conservación valvular y prácticamente restringe las indicaciones del tratamiento quirúrgico conservador de la válvula aórtica a aquellos casos de insuficiencia por dilatación del anillo con válvula morfológicamente normal.

Partiendo de esta premisa, a la hora de plantearnos una sustitución valvular, tenemos dos opciones principales, cada una de ellas con sus ventajas e inconvenientes.

Prótesis biológica: Presenta la ventaja de eliminar o reducir al mínimo la necesidad de anticoagulación del paciente, pero tiene una durabilidad limitada en el tiempo, variable, que depende del material y animal de procedencia (pericardio bovino, válvula aórtica porcina).

Prótesis mecánica: Existen dos tipos, de acuerdo con su estructura: monodisco o bidisco.

Actualmente están fabricadas de carbón pirolítico. Su principal ventaja es la ausencia de disfunción estructural por lo que está preparada para funcionar durante todo el ciclo de vida del paciente. Tiene como principal inconveniente que requiere un régimen de anticoagulación indefinido en el tiempo.

A pesar del considerable aumento del número de pacientes ancianos intervenidos y de una cierta tendencia progresiva del porcentaje de bioprótesis implantadas, las prótesis valvulares mecánicas mantienen su predominio sobre las biológicas. Se estima que en la actualidad, a nivel mundial, el 60% al 65% de las prótesis implantadas son mecánicas, si bien se aprecian diferencias importantes según los países de referencia, como por ejemplo en Japón, donde las válvulas mecánicas representan aproximadamente el 90% del mercado.³

En relación con la elección del tipo de prótesis más adecuada para cada paciente, una interesante y reciente revisión de Rahimtoola y col.⁴ nos ofrece información comparativa de los más relevantes estudios aleatorizados y no aleatorizados en pacientes adultos portadores de válvulas cardíacas

prótesis aprobadas por la FDA y con seguimiento superior a los 12 años,^{5,6} de cuyas conclusiones exponemos el siguiente resumen.

Prótesis mecánicas

- No hay evidencia de que las variaciones de diseño entre las diferentes prótesis mecánicas influyan en una mejora de los resultados.
- El riesgo de deterioro o disfunción estructural es prácticamente inexistente.
- Los mayores inconvenientes de las prótesis mecánicas se relacionan con la terapia anticoagulante y el riesgo de sangrado.
- Con buena anticoagulación, en una prótesis mecánica el riesgo de complicaciones tromboembólicas es similar al de una bioprótesis sin anticoagulación.

Prótesis biológicas

- No está claramente demostrada la superioridad de un tipo concreto de prótesis, si bien en seguimientos a muy largo plazo parece que las pericárdicas ofrecen mayor durabilidad que las porcinas.
- El deterioro estructural se inicia a los 8 años en las implantadas en posición aórtica.
- La degeneración tisular se inicia más tempranamente en los pacientes más jóvenes.
- Los mayores inconvenientes son la disfunción estructural y la consiguiente necesidad de reoperación.

La elección de uno u otro tipo de prótesis carece de influencia en cuanto a la mortalidad hospitalaria. La mortalidad después de un implante de una prótesis cardíaca está fuertemente relacionada con la edad del paciente en el momento de la cirugía y con las comorbilidades asociadas.

En base a las consideraciones expuestas los autores resumen mediante un algoritmo los diferentes pasos a considerar a la hora de elegir un tipo de prótesis (Figura 1).

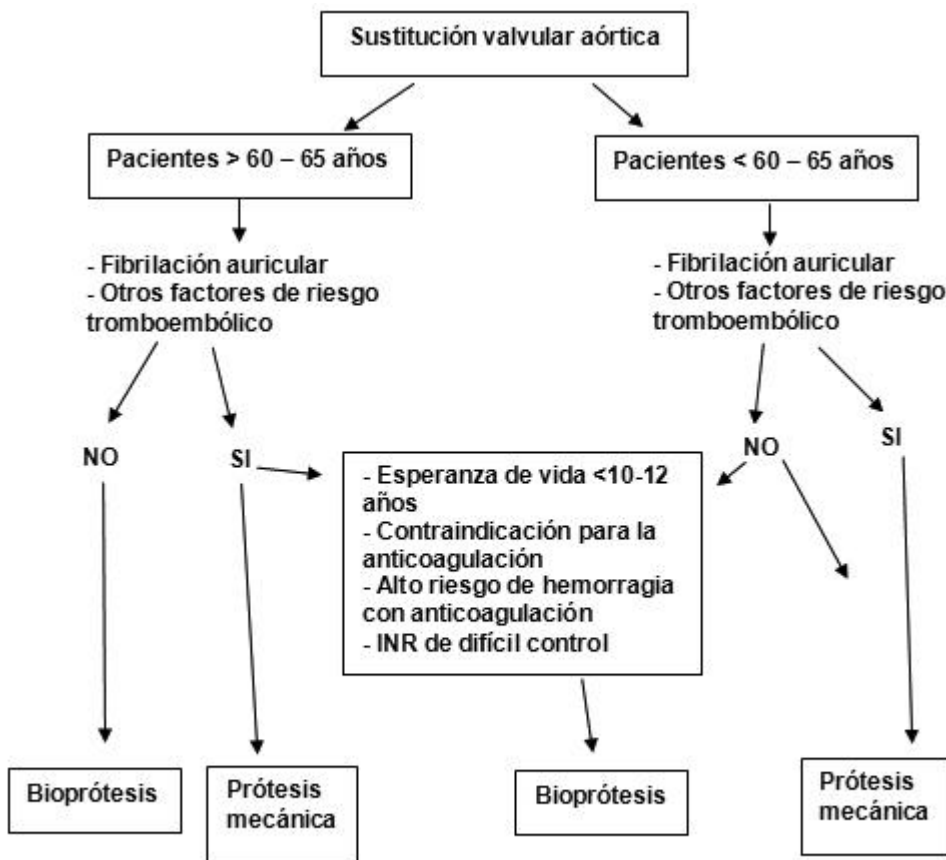


Figura 1. Algoritmo de la elección protésica en la cirugía valvular aórtica.

Prótesis mecánicas

Evolución histórica

La evolución de las prótesis mecánicas cardíacas supone un apasionante y largo recorrido dirigido al desarrollo y perfeccionamiento de un dispositivo aparentemente simple en su concepto y cuya meta es suplir sin limitaciones una válvula nativa. Innovaciones tecnológicas basadas en complejos estudios de bioingeniería se traducen en variaciones en su diseño y optimización de su comportamiento, sin llegar por el momento a la prótesis "ideal".⁷ Las prótesis mecánicas cardíacas, en sus orígenes denominadas "artificiales", de acuerdo con su estructura se clasifican en *jaula* (con bola o disco lenticular) y *disco* (monodisco lenticular simple o disco lenticular bivalva). Según la bibliografía, la primera prótesis valvular documentada fue la válvula modelo *jaula-bola* desarrollada por Charles Hufnagel en 1947. Este tipo de prótesis fue colocada con el corazón latiendo en la aorta torácica descendente de un paciente con insuficiencia aórtica, el 11 de septiembre de 1952. En lo que respecta a las prótesis estrictamente cardíacas, su desarrollo se inicia junto con la circulación extracorpórea. La primera prótesis mecánica comercializada fue la de Starr-Edwards, implantada por primera vez en 1960. Siguió varios diseños, con materiales distintos, en los que sustituía la bola enjaulada por una lenteja o disco, pero inicialmente todas eran de flujo lateral. La limitación –desde el punto de vista hemodinámico– que esta modalidad de flujo excéntrico suponía, dio paso al diseño de nuevos modelos, del tipo de disco oscilante, con flujos más centrales, y al cambio de materiales hasta llegar al carbón pirolítico. Estas características constituyen la base de prácticamente la totalidad de las prótesis actuales (Tabla 3).

Tabla 3. Resumen de las más importantes prótesis mecánicas.

Decada	Prótesis	Material	Hemodinámica	Estructura	
60	Starr-Edwards	Plástico	Flujo lateral	Jaula-bola	
	Bjork-Shiley	Stellite	Flujo central	Monodisco	
		Carbón pirolítico			
70	Kay-Shiley	Stellite	Flujo lateral	Jaula-disco	
	Gott-Dagget	Carbón - Silicone	Flujo central	Bivalva	
	Lillehei-Kaster	Titanio	Flujo central	Monodisco	
		OmniScience	Titanio	Flujo central	Monodisco
	Medtronic-Hall	Carbón pirolítico			
		Titanio	Flujo central	Monodisco	
80	St. Jude	Carbón pirolítico	Flujo central	Bivalva	
	Omnicarbon	Carbón pirolítico	Flujo central	Monodisco	
	Carbomedics	Carbón pirolítico	Flujo central	Bivalva	
90	ATS	Carbón pirolítico	Flujo central	Bivalva	
	Bicarbon	Carbón pirolítico	Flujo central	Bivalva	

Resultados hemodinámicos

El comportamiento hemodinámico, en cuanto a su máxima aproximación a las válvulas naturales de las prótesis cardíacas, constituye el principal referente para su implante.

Como hemos visto anteriormente, aunque las prótesis monodisco han tenido un papel de extraordinaria relevancia en la cirugía cardíaca, en las últimas dos décadas su papel se ha visto ensombrecido por las sucesivas generaciones de prótesis bidisco, por lo que quedaron relegadas a un segundo plano. En cualquier caso, debido a la variabilidad de los resultados publicados y las dificultades para una correcta valoración, resulta difícil demostrar de manera categórica la superioridad de un diseño con respecto a otro.

Recientemente se publicó un estudio interesante –cuyo principal factor limitante es el relativamente reducido número de pacientes– que establece la relación existente entre los gradientes ecocardiográficos transpróticos medio y pico, en reposo y tras ejercicio máximo, y el área valvular eficaz expresada como índice de orificio valvular efectivo. Estos parámetros de comportamiento hemodinámico establecen una relación exclusiva con el tamaño de la prótesis, relegando a un papel menor el diseño de éstas. Los resultados no ofrecen diferencias significativas, si bien en números pequeños (< 25 mm) es apreciable una tendencia favorable, en cuanto a su hemodinámica, las bidisco sobre las de disco único, presentan gradientes inferiores (19.9 ± 7.2 mm Hg *versus* 25.6 ± 6.3 ; $p = 0.01$).⁸ Esta misma tendencia es reflejada por un estudio de De Gaetano, en el que se comparan las prótesis bidisco con modelos monodisco y biológicas y en el que se sugiere que para números pequeños (19, 21, y 23) las prótesis bivalvas son superiores hemodinámicamente a los otros dos diseños, ya que los gradientes medios son menores.⁹

La valoración ecocardiográfica de una válvula protésica mediante gradientes y área no es tarea fácil y los resultados están sujetos a una amplia variabilidad, resultado de numerosos factores de diferente índole. Por este motivo no es infrecuente el encontrar, al revisar la bibliografía al respecto, datos que oscilan dentro de amplios márgenes. En este sentido, y en el caso concreto de la enfermedad valvular estenótica, el mayor acercamiento a la valoración hemodinámica "real" de un dispositivo valvular es el grado de regresión de masa ventricular izquierda que sigue a la cirugía.

Resultados clínicos

Mortalidad hospitalaria

No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad precoz (primeros 30 días) comparando diseños protésicos diferentes. Los porcentajes varían entre 2.3%, 3.8% y 5.5% para las prótesis bidisco Bicarbon, ATS y Carbomedics, respectivamente,¹⁰⁻¹² y el 2.6% de mortalidad hospitalaria de nuestra serie, con la monodisco Omnicarbon.¹³

Supervivencia

Prácticamente en la totalidad de las series estudiadas con enfermos portadores de prótesis valvulares mecánicas y 10 años de seguimiento las tasas de supervivencia son superiores al 60%. Nuestro grupo publicó en 2005 los resultados con la válvula mecánica monodisco Omnicarbon tras un período de seguimiento de 10 años, con cifras de supervivencia actuarial del $79.4 \pm 3.9\%$.¹³ Abe y col., con este mismo modelo de prótesis y tras los mismos años de evolución, encontraron resultados muy similares (supervivencia 77.6%).¹⁴ Las diferencias observadas son mínimas entre los diferentes modelos bidisco. En un reciente estudio prospectivo aleatorizado, con un seguimiento a 10 años,¹¹ las prótesis bidisco CarboMedics y St. Jude presentaron resultados clínicos similares en cuanto a complicaciones a largo plazo, con supervivencia a los 10 años del 66.4% y 64.7% ($p = 0.94$), respectivamente. Asumiendo las limitaciones de tipo estadístico, el análisis de resultados hemodinámicas y clínicos confirma lo complicado de demostrar la superioridad del diseño bidisco sobre el monodisco. En cualquier caso, y a nivel práctico, el implante de las prótesis bidisco se ha impuesto de modo claro. Si analizamos gráficamente la tendencia del número de válvulas implantadas en nuestra institución en la última década, en función de su diseño, tras 3 años de escasas diferencias entre las líneas que representan cada modelo (monodisco y bidisco) es perceptible una clara separación y divergencia a favor de las bidisco, que alcanza su máxima expresión en el quinto año, manteniéndose posteriormente de una manera bastante estable el paralelismo entre líneas, y por tanto el importante predominio de las prótesis valvulares con dos hemidiscos sobre las de disco único.

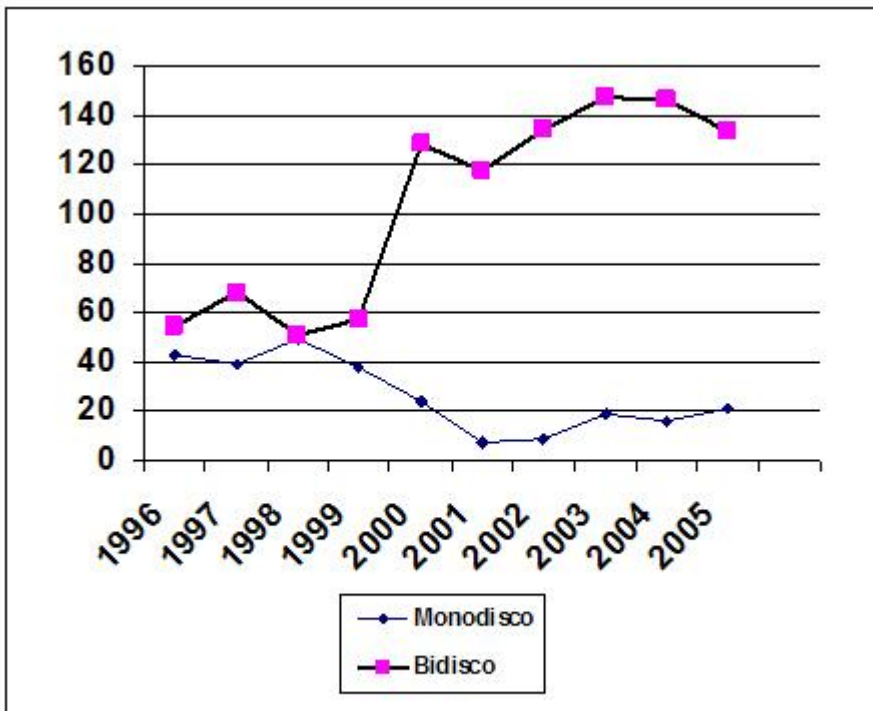


Figura 2. Evolución en nuestro Centro del número de implantes protésicos aórticos en la última década, según los dos diferentes diseños.

Tromboembolismo y hemorragia

El principal problema relacionado con las prótesis mecánicas es su capacidad trombogénica y por tanto la predisposición a generar trombos. El contacto de la sangre con la superficie protésica desencadena por un lado la activación intrínseca del sistema de coagulación y, por otro, la adhesión plaquetaria mediada por complejos glucoproteicos. Aunque el carbón pirolítico posibilita una reducción del estímulo procoagulante y proagregante, no se ha eliminado el problema de manera definitiva. El material trombótico así generado puede dificultar la movilidad del disco o de los hemidiscos provocando disfunción protésica, o bien desprenderse y emigrar en forma de eventos embólicos. La neutralización de este potencial tromboembólico hace necesario mantener terapia anticoagulante oral con dicumarínicos de por vida. Por este motivo, la valoración de los resultados de una prótesis mecánica incluye un análisis de los fenómenos tromboembólicos, así como de los accidentes hemorrágicos relacionados con la anticoagulación.

Estudios previos mostraron en su experiencia a largo plazo con las prótesis bidisco que a los 10 años de la cirugía están libres de tromboembolismo entre el 77% y el 94.2% de los pacientes.¹⁵ En el caso concreto del modelo ATS Medical, bivalva de última generación, el porcentaje linealizado fue de 1.1% paciente/año para episodios tromboembólicos y de 0.5% para sangrados mayores tras seguimientos superiores a 10 años.¹¹

Indudablemente son muchos los factores que influyen en el control de los eventos tromboembólicos. La individualización y la precocidad del tratamiento se identificaron como elementos básicos para los resultados a largo plazo en nuestra institución, donde en la cirugía aórtica pudimos presentar un porcentaje de pacientes libres de tromboembolismo del 100% y libres de hemorragias del 94.2% ± 4.3% a los 10 años.¹³

En relación con los niveles de rango internacional normalizado (RIN) y su variabilidad en función de otros factores de riesgo, se vio que en posición aórtica los pacientes con buena contractilidad y en ritmo sinusal pueden mantener niveles más bajos de anticoagulación. Para analizar los efectos de las dosis de anticoagulación, Van Nooten y col.¹⁶ dividieron 286 pacientes con prótesis aórtica en dos grupos. En el grupo 1 se incluyeron pacientes en ritmo sinusal con buena contractilidad con los que se mantuvo un RIN entre 1.5 y 2.5. En el grupo 2 se incluyeron pacientes en fibrilación auricular o con disfunción ventricular, para obtener un RIN entre 2.5 y 3.5. Aunque hubo una cierta tendencia a favor del grupo 1, no se encontraron diferencias significativas en relación con tromboembolismos o hemorragias. Para esta última complicación se encontró como único factor de riesgo independiente el uso asociado de aspirina. Como factores de riesgo para mortalidad, se

encontraron una depresión grave de la contractilidad y valores muy pocos homogéneos de RIN.

Endocarditis y fallo estructural

La endocarditis valvular protésica representa del 5% al 20% del porcentaje global de endocarditis infecciosa, situándose en el grupo de pacientes portadores de prótesis valvulares entre el 1% y el 4%. Su incidencia es máxima 3 meses después de la intervención en las prótesis mecánicas, y 12 meses en las prótesis biológicas, diferencias que remiten con el paso del tiempo igualándose las cifras al cabo de 5 años, con un riesgo anual estimado del 0.2% al 0.5%. Son factores de riesgo de endocarditis valvular protésica, el recambio de más de una válvula, la edad avanzada, el tiempo de circulación extracorpórea prolongado y la endocarditis preoperatoria.¹²

En relación con el fallo estructural estamos en condiciones de afirmar que es prácticamente inexistente en las prótesis mecánicas actuales. Si bien al revisar la bibliografía al respecto es posible encontrar casos muy puntuales, como un determinado modelo cóncavo-convexo de las Bjork. Son hechos aislados y excepcionales que no pueden ser considerados como elementos de distorsión que condicionan los resultados tanto a corto plazo como a largo plazo.

Conclusión

Las prótesis mecánicas constituyen en la actualidad una arma terapéutica fundamental en el tratamiento de la valvulopatía aórtica. Los progresos realizados en las últimas dos décadas con el material utilizado y con el diseño mecánico de los varios modelos han permitido alcanzar óptimos resultados hemodinámicos, significativo aumento de la durabilidad y avances en la biocompatibilidad. Esto se ha traducido en un importante aumento de la supervivencia a medio y largo plazo, en el mantenimiento de la mejora de la clase funcional de los pacientes y en una disminución de las complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas relacionadas con la anticoagulación. Aunque es necesario seguir investigando para encontrar la válvula ideal, se puede decir que las prótesis mecánicas ofrecen una solución válida para la enfermedad valvular aórtica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohn LH, Narayanasamy N. Aortic valve replacement in elderly patients: what are the limits? *Curr Opin Cardiol* 22:92-5, 2007.
2. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C et al. ACC/AHA Aug 2006. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1;48:e1-148, 2006.
3. Akins CW. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg* 60:1836-44, 1995.
- 4- Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol* 41:893-904, 2003.
5. Hammermeister KE, Seit GK, Henderson WC, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 36:1152-8, 2000.
6. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart-valve with porcine bioprosthesis. *N Engl J Med* 324:573-9, 1991.
7. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical Heart valves: 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg* 76:S2230-9, 2003.
8. Ali NF, Mahadevan VS, Muir A, et al. The influence of prosthesis size and design on exercise dynamics after aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 15:755-62, 2006.
9. De Gaetano G, Barberis L, Dottori V, et al. Doppler echocardiographic evaluation of functional parameters of mechanical and biological valve prostheses. *Minerva Cardioangiol* 41:365-70, 1993.
10. Baycut D, Grize L, Schindler C, Keil AS, Bernet F, Zerkowski HR. Eleven-year single-center experience with the ATS open pivot bileaflet heart valve. *Ann Thorac Surg* 82:847-52, 2006.
11. Bryan AJ, Rogers CA, Bayliss K, Wild J, Angelini GD. Prospective randomized comparison of CarboMedics and St. Jude medical bileaflet mechanical heart valve prostheses: ten-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133:614-22, 2007.
12. Saito T, Misawa Y, Fuse K, Konishi H. The CarboMedics prosthetic heart valve: experience with 180 implants. *J Artif Organs* 8:51-5, 2005.
13. Flórez S, Di Stefano S, Carrascal Y, et al. Valve replacement with the Omnicarbon valve Prosthesis. A 10-year follow-up. *Arq Bras Cardiol* 84:371-5, 2005.
14. Abe T, Kamata K, Kuwaki K, Komatsu K, Komatsu S. Ten year's experience of aortic valve replacement with the Omnicarbon valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 61:1182-7, 1996.
15. Emery RW, Krogh CC, Arom KV, et al. The St Jude Medical cardiac valve prosthesis: a 25-year experience with single valve replacement. *Ann Thorac Surg* 79:776-82, 2005.
16. Van Nooten GJ, Taeymans Y, Van Belleghem Y, et al. Lower anticoagulation for mechanical heart valves: experience

with the ATS bileaflet valve. Heart Lung Circ 12:164-71, 2003.

Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica, integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada