

Expertos Invitados

PROFILAXIS CON FLUOROQUINOLONAS EN PACIENTES NEUTROPENICOS



Columnista Experto de SIIC
Dr. Mario Cruciani

Consultant in infectious diseases., Verona, Italia

Introducción

A fin de reducir el riesgo de infección durante la granulocitopenia se estudiaron diversas estrategias. Las medidas utilizadas incluyeron el aislamiento del paciente, las transfusiones de granulocitos, la inmunización activa o pasiva, la aceleración de la recuperación de los neutrófilos con lito o factores recombinantes estimulantes de colonias y el uso de profilaxis con agentes antimicrobianos.¹⁻⁴ Muchos de estos enfoques no tuvieron resultados favorables, debido principalmente a la inquietud acerca de la eficacia a largo plazo. La utilización de agentes antibacterianos, sin embargo, aún suscita interés como una medida potencialmente efectiva para la profilaxis en pacientes neutropénicos.

La evolución de la profilaxis antibacteriana en pacientes neutropénicos

Debido a que la mayoría de las infecciones en los pacientes con granulocitopenia pueden originarse a partir de la microflora que coloniza la piel y las superficies mucosas, la eliminación de los microorganismos endógenos de esos sitios corporales debería proteger contra las infecciones. Esto puede conseguirse mediante la administración de antimicrobianos dirigidos selectivamente a los potenciales microorganismos patógenos, sin afectar la flora anaeróbica responsable de la denominada colonización de resistencia del tracto digestivo.⁵

Los primeros estudios con antibióticos orales no absorbibles (AONA) demostraron una disminución en las tasas de infección en los pacientes neutropénicos. No obstante, los regímenes con AONA no son bien tolerados, lo cual dificulta la adhesión al tratamiento.^{2,4} Además, la utilización de AONA se asoció con colonización por cepas gramnegativas resistentes.

Para evaluar la eficacia de la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) en pacientes neutropénicos se llevaron a cabo distintos estudios clínicos. Si bien los primeros ensayos sugirieron un beneficio de la profilaxis con TMP/SMX, diversos estudios adicionales arrojaron resultados negativos. Nuevamente, la resistencia se volvió un problema importante con el uso de TMP/SMX. Al respecto, en el gran estudio EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), las tasas de aislamiento en los hemocultivos de cepas resistentes a TMP/SMX fueron significativamente más elevadas en las personas tratadas con TMP/SMX en comparación con las que recibieron placebo (80% versus 26%, respectivamente).⁶

La práctica que ha permanecido más tiempo es la utilización de profilaxis antibacteriana con fluoroquinolonas. Las fluoroquinolonas fueron introducidas en la década del '80 y desde entonces fueron extensamente estudiadas como profilaxis en pacientes neutropénicos con cáncer. No obstante, después de más de 20 años de uso clínico, aún suscita interés lo apropiado de la utilización de las fluoroquinolonas en este grupo de pacientes. Su eficacia fue revisada en diversos metaanálisis.⁷⁻¹⁰ Hasta el momento, no hay dudas acerca de que la profilaxis con fluoroquinolonas produjo una disminución en la aparición de infecciones por gérmenes gramnegativos en los individuos neutropénicos. Cuando se utilizan las quinolonas como profilaxis, la tasa de bacteriemia por microorganismos gramnegativos se reduce a un 1%-2%.^{7,11} Por el contrario, los beneficios de

la profilaxis con fluoroquinolonas sobre otros parámetros de la morbilidad secundaria a la infección, como la aparición de infección por bacterias grampositivas y fiebre, la necesidad de antibióticos sistémicos y la mortalidad relacionada con la infección no fueron evidentes (figura 1). En parte, la efectividad global limitada de la profilaxis con fluoroquinolonas se relaciona con su actividad inadecuada ante las bacterias grampositivas. Los resultados de los ensayos en los cuales las quinolonas se compararon con TMP/SMX, AONA o placebo mostraron que las quinolonas no fueron efectivas para prevenir las infecciones por gérmenes grampositivos. Estas observaciones, junto con el incremento bien documentado en la incidencia de infecciones por microorganismos grampositivos observado en muchos centros oncológicos,^{12,15} llevó a que muchos investigadores evaluaran la eficacia de incrementar la actividad de la profilaxis con quinolonas ante organismos grampositivos y, más recientemente, a valorar las quinolonas con actividad extendida frente a patógenos grampositivos. Se publicaron diversos estudios aleatorizados de quinolonas solas o con macrólidos, vancomicina oral y penicilina, y mediante una reseña sistemática y metaanálisis evaluamos las pruebas disponibles.¹⁰ Se informan los principales resultados de este estudio.

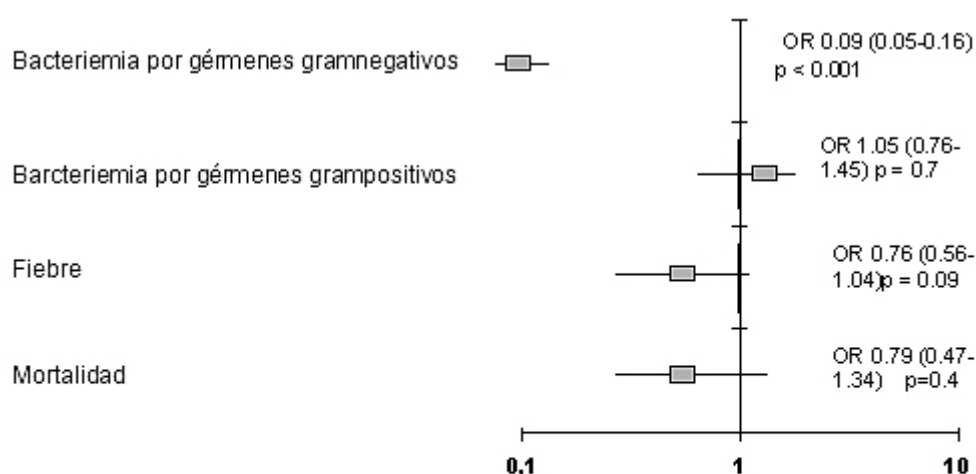


Fig 1. Resultados acumulativos de un metaanálisis que investigó la eficacia de las fluoroquinolonas en comparación con placebo, antibióticos orales no absorbibles o TMP/SMX en pacientes granulocitopénicos. OR: *odds ratio* (cociente de posibilidades), los datos en paréntesis corresponden a los intervalos de confianza del 95%. De Cruciani y colaboradores.⁷

Metaanálisis del aumento de la actividad contra gérmenes grampositivos a la profilaxis con quinolonas en pacientes neutropénicos¹⁰

En este metaanálisis, 9 ensayos (1 202 pacientes) cumplieron los criterios de inclusión. Entre los 9 estudios incluidos en el análisis, 5 describieron los métodos de aleatorización y dos fueron de tipo ciego. En general, hubo uniformidad en los criterios de selección de los pacientes, el ámbito, la definición de los criterios de valoración y las características de los pacientes incluidos en los ensayos. Los estudios aleatorizados incluidos compararon los regímenes profilácticos basados en fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina o norfloxacina) combinados con drogas activas específicamente frente a bacterias grampositivas (rifampicina, vancomicina, amoxicilina, roxitromicina, penicilina oral o endovenosa) con un grupo control en el cual los participantes recibieron fluoroquinolonas solamente.

En comparación con los pacientes tratados sólo con fluoroquinolonas, aquellos que recibieron profilaxis de amplio espectro frente a patógenos grampositivos experimentaron 11.1% menos episodios bacteriémicos (de 29.5% a 18.4%), como consecuencia de la disminución de las infecciones estreptocócicas y por estafilococo coagulasa negativo (tabla 1). También hubo pruebas limitadas acerca de una reducción en la morbilidad por fiebre en las personas tratadas con profilaxis con fluoroquinolonas. Esta reducción significó una disminución del 6.7% (del 78.5% al 71.7%) en el número de pacientes febriles, pero los episodios de fiebre inexplicada y el primer día de fiebre fueron comparables entre los grupos. Además, no hubo un efecto significativo de la adición mayor actividad frente a microorganismos grampositivos a la profilaxis con quinolonas en cuanto a la mortalidad secundaria a la infección (riesgo relativo [RR] 0.95, intervalo de confianza del 95% [IC], 0.53-1.71). Por el contrario, los efectos adversos fueron significativamente menos comunes entre los receptores de fluoroquinolonas solamente comparado con los pacientes tratados

con fluoroquinolonas en combinación con profilaxis contra gérmenes grampositivos (RR 0.46, IC 0.28-0.76, $p = 0.003$).

Tabla 1. Resultados provenientes de los estudios conjuntos que compararon el tratamiento con fluoroquinolonas solamente y fluoroquinolonas más profilaxis frente a gérmenes grampositivos como prevención de la infección en pacientes neutropénicos. Modificado de Cruciani y colaboradores.¹⁰

		Tasas combinadas	Riesgo relativo (IC 95 %)	Valor de p
Episodios Bacteriémicos	Fluoroquinolonas solamente	28.2	1.54 (1.26-1.88)	<.0001
	Fluoroquinolonas + PGP	14.4		
Infecciones estreptocócicas	Fluoroquinolonas solamente	6.0	2.20 (1.44-3.37)	.0006
	Fluoroquinolonas + PGP	3.5		
Infecciones estafilocócicas	Fluoroquinolonas solamente	9.8	1.46 (1.04-2.04)	0.02
	Fluoroquinolonas + PGP	5.2		
Pacientes febriles	Fluoroquinolonas solamente	79.5	1.08 (1.00-1.16)	.03
	Fluoroquinolonas + PGP	72.4		
Mortalidad	Fluoroquinolonas solamente	3.8	0.94 (0.52-1.71)	ns
	Fluoroquinolonas + PGP	4.0		
Efectos adversos	Fluoroquinolonas solamente	2.9	0.46 (0.28-0.76)	.003
	Fluoroquinolonas + PGP	5.7		

Abreviaturas: ns = no estadísticamente significativo; PGP = profilaxis para bacterias gram-positivas

En ambos grupos, *Staphylococcus aureus* se aisló de los hemocultivos en un porcentaje insignificante (0.4%). Por el contrario, los estafilococos coagulasa negativos constituyeron la principal causa de bacteriemia, con 135 episodios informados en 1 202 pacientes (11.2%). Dado que el incremento de las bacteriemias por estafilococos coagulasa negativos está estrechamente relacionado con el aumento en el uso de catéteres intravenosos; las estrategias dirigidas a la manipulación óptima de los dispositivos intravasculares, como la inserción y el mantenimiento, evitarían estas infecciones de modo más eficiente que el uso de profilaxis con antibióticos sistémicos.¹⁶

En general, los resultados del análisis no avalan el uso rutinario de antibióticos contra gérmenes grampositivos en combinación con la profilaxis con quinolonas en los pacientes neutropénicos. Si se toma en cuenta la ausencia de un beneficio claro en cuanto a algunos parámetros de morbilidad y mortalidad, esto probablemente tenga sentido en subgrupos especiales de personas neutropénicas. La profilaxis con actividad contra patógenos grampositivos fue uniformemente efectiva en reducir las infecciones estreptocócicas. Los factores de riesgo identificados para infecciones estreptocócicas comprenden: neutropenia grave, mucositis oral, trasplante de médula ósea y administración de altas dosis de arabinósido de citosina.^{14,15} De acuerdo con estas observaciones, este tipo de estrategia profiláctica es de particular eficacia en pacientes neutropénicos con alto riesgo de infección estreptocócica. Por el contrario, la profilaxis debe evitarse en los individuos en los cuales se espera que la neutropenia sea corta y la mucositis poco común (tumores sólidos, ciertos tipos de linfomas). Deben tenerse en cuenta los problemas con la tolerabilidad cuando se indica profilaxis. La utilización de rifampicina puede provocar una alta incidencia de efectos indeseables. Se demostró que la vancomicina oral y la penicilina fueron al menos tan efectivas como la rifampicina, con mejor tolerabilidad, de modo que deben preferirse en estos casos. Sin embargo, debe monitorearse estrictamente y sopesarse el potencial para la emergencia de estreptococos resistentes a penicilina y enterococos resistentes a vancomicina.

Uso de fluoroquinolonas con actividad extendida frente a bacterias grampositivas

La profilaxis oral con las primeras quinolonas difícilmente sea efectiva para prevenir las infecciones por gérmenes grampositivos. Los intentos para superar este problema con la utilización de las quinolonas más nuevas, como la levofloxacina, produjeron resultados preocupantes.^{17,18} Se demostró que la levofloxacina presentó *in vitro* una actividad subóptima contra *Streptococcus viridans* y la exposición a esta droga en pacientes neutropénicos produjo mutaciones en la subunidad A de la ADN girasa, que es también el principal blanco para otras quinolonas con actividad aumentada contra microorganismos grampositivos.^{19,21} Dos informes recientes provenientes de EE.UU. demostraron que la profilaxis con levofloxacina en pacientes neutropénicos se asoció con la selección de *S. viridans* con sensibilidad disminuida a la levofloxacina y a las quinolonas con actividad extendida frente a gérmenes grampositivos, principalmente moxifloxacina y gatifloxacina.^{17,18} Entre las fluoroquinolonas, la moxifloxacina actualmente tiene el espectro más amplio de actividad antibacteriana contra los microorganismos grampositivos. Por ende, la moxifloxacina puede ser un agente profiláctico adecuado durante la neutropenia. Tres estudios investigaron la eficacia de la moxifloxacina en este ámbito.^{22,24} En general, el papel de la moxifloxacina en la prevención de la infección durante la neutropenia es incierto y necesita ser evaluado en ensayos aleatorizados de poder adecuado y bien diseñados. Sin embargo, es importante reconocer la actividad antipseudomonas subóptima de esta fluoroquinolona, así como su mayor potencia con erradicación de la flora fisiológica intestinal.

Profilaxis con quinolonas y surgimiento de resistencia entre las bacterias gramnegativas

Una de las desventajas de la profilaxis con fluoroquinolonas es la aparición de cepas resistentes. Los informes sobre cepas de *Escherichia coli* resistentes a fluoroquinolonas causantes de bacteriemia en pacientes oncológicos son motivo de preocupación.^{25,28} En un estudio de casos y controles, Marino y col. evaluaron el impacto de la interrupción de la profilaxis con quinolonas, en una unidad hematológica, sobre la morbilidad de la infección.²⁹ La suspensión de la profilaxis con norfloxacina produjo un rápido incremento en la tasa de infecciones por enterobacterias sensibles a fluoroquinolonas, con un impacto escaso sobre la morbilidad secundaria a infecciones. Esto sugiere que, en la internación, la selección de flora resistente debida a los agentes antimicrobianos profilácticos puede ser reversible luego de la interrupción de los agentes preventivos. Asimismo Nucci, en Río de Janeiro, observó una reversión de la sensibilidad de *E. coli* a las quinolonas luego de la suspensión del uso de este agente en la profilaxis en personas neutropénicas. Los datos provenientes de otro estudio realizado en España mostraron que la resistencia a fluoroquinolonas fue mayor en los aislamientos de *E. coli* de los hemocultivos de los pacientes bajo profilaxis con ciprofloxacina en comparación con aquellos que no recibieron profilaxis.³¹

A pesar de estas observaciones, no hay certeza acerca de cómo la aparición de resistencia en *E. coli* y otras bacterias gramnegativas pudo haber provocado una progresiva falta de eficacia de la profilaxis con fluoroquinolonas. En realidad, los informes de los centros oncológicos de Europa mostraron un rebote marcado de las bacteriemias por gérmenes gramnegativos después de la interrupción de la profilaxis con fluoroquinolonas.^{28,32-34} Los datos provenientes de Suiza mostraron un incremento en el porcentaje de bacteriemias por microorganismos gramnegativos de 25% a 85% después de la interrupción de las quinolonas³². Sin embargo, el cambio se registró concomitantemente con una disminución en las bacteriemias por gérmenes grampositivos. Más recientemente, Reuter y col. evaluaron el impacto de la suspensión de la profilaxis con levofloxacina y posteriormente su reintroducción sobre la incidencia de fiebre, bacteriemia y mortalidad entre 310 pacientes neutropénicos después de la quimioterapia para neoplasias hematológicas.³⁴ Antes de la interrupción de la profilaxis con levofloxacina, el 4.8% de las personas presentó bacteriemia por patógenos gramnegativos, el 18.7% bacteriemia por gérmenes grampositivos y la tasa de mortalidad secundaria a la infección fue del 1%. Durante las 3 semanas de suspensión de la profilaxis con levofloxacina, 4 de 9 pacientes (44.4%) tuvieron bacteriemia por microorganismos gramnegativos y 3 (33.3%) fallecieron. Luego de la reintroducción de la profilaxis con levofloxacina, el 5.7% de los enfermos tuvo bacteriemia por gérmenes gramnegativos, el 17.7% bacteriemia por patógenos grampositivos y la tasa de mortalidad secundaria a infección retornó al 1.4% (1 de 70 pacientes). Durante la profilaxis con levofloxacina, 12 de 19 aislamientos de bacterias gramnegativas y 59 de 70 aislamientos de gérmenes grampositivos fueron resistentes a fluoroquinolonas, comparado con 0 de 4 microorganismos gramnegativos y 1 de 3 bacterias grampositivas durante las 3 semanas de interrupción de la profilaxis.

El estudio de Reuter y col. demostró que la profilaxis con fluoroquinolonas puede reducir no sólo la morbilidad, sino también la mortalidad secundaria a la infección durante la neutropenia. La

mortalidad relacionada con la infección aumentó de 1% a 33.3% y luego disminuyó a 1.4% a lo largo de los tres periodos. Al respecto, este ensayo probablemente sea el primero en sugerir que la profilaxis con fluoroquinolonas tuvo un impacto significativo sobre la mortalidad secundaria a la infección.³⁵ En general, estos resultados sugieren que, a pesar del incremento en la resistencia a fluoroquinolonas, la profilaxis con estas drogas puede aún ser efectiva en la prevención de la infección durante los episodios de neutropenia y las tasas relativas de resistencia parecer constituir un mal indicador de los potenciales beneficios clínicos asociados con la profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes oncológicos. No obstante, se requiere el monitoreo continuo de las tasas de incidencia de bacteriemia por gérmenes gramnegativos para la detección oportuna de una pérdida de la eficacia de la profilaxis con fluoroquinolonas.

Consecuencias farmacoeconómicas de la profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes neutropénicos

Analizamos algunas de las consecuencias económicas del uso de fluoroquinolonas en la profilaxis de las infecciones bacterianas en pacientes granulocitopénicos y, para este propósito, empleamos el análisis de costo-efectividad.³⁶ Las estimaciones de los riesgos y de las reducciones de los riesgos utilizadas como entradas en la presente evaluación se basaron en los datos de un metaanálisis previo de los ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos.⁷ Los costos incluidos en este análisis correspondieron a los gastos de adquisición de las drogas en Italia. Se calcularon por cada 100 pacientes tratados, basados en la dosis promedio y la duración de la profilaxis de los estudios analizados. Los datos se evaluaron desde el punto de vista hospitalario. El costo de las drogas se calculó mediante la utilización del precio de adquisición para el medio hospitalario, que en Italia se fija en el 50% del precio al público por un acuerdo entre todas las compañías farmacéuticas. Los precios, al momento de la evaluación económica, se establecieron en dólares estadounidenses de 1996. En el período comprendido entre enero y marzo de 1996, el tipo de cambio fue de 1 dólar = 1 531 liras italianas. El costo incrementado de la profilaxis se determinó por medio de la sustracción del costo promedio de adquisición de las drogas utilizadas como control (el costo del placebo se asumió como igual a cero) del costo promedio de adquisición de las fluoroquinolonas. La efectividad incrementada de la profilaxis se determinó mediante la sustracción de las tasas combinadas de los resultados clínicos analizadas en los receptores de fluoroquinolonas de las tasas del grupo control (riesgo inicial). Los índices de costo-efectividad se calcularon por medio de la división de los costos adicionales de la adquisición de las drogas por el porcentaje de reducción en el riesgo de los resultados clínicos. El índice representa el costo por unidad de efectividad. Mediante la utilización de esta estimación de efectividad y con la consideración de los costos hospitalarios para la adquisición de las drogas en Italia, la estimación del costo del uso de fluoroquinolonas por cada episodio de bacteriemia por gérmenes gramnegativos evitado fue de 471-1,792 dólares y de 291-682 dólares en comparación con TMP/SMX y placebo, respectivamente (tabla 2).

Tabla 2. Estimaciones de costo-efectividad de la profilaxis con fluoroquinolonas.³⁶ Los costos de las drogas se calcularon sobre la base del precio de adquisición hospitalario en Italia convertido en dólares (\$).

	Quinolonas vs TMP/SMX	Quinolonas vs placebo
Costo adicional de las quinolonas (\$)	5,234-20,255	7,385-22,316
Reducción de las sepsis por gérmenes Gram-negativos (%)	11.3	25.3
Costo incrementado de las quinolonas por episodio evitado (\$)	471-1,792	291-682

Interés sobre la eficacia a largo plazo de la profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes neutropénicos con cáncer

Dos ensayos aleatorizados, publicados recientemente en *New England Journal of Medicine* sugirieron los beneficios de la administración profiláctica de levofloxacina en pacientes con neutropenia secundaria a la quimioterapia.^{38,39} Ambos estudios demostraron menos episodios de neutropenia febril e infección en individuos granulocitopénicos tratados con levofloxacina una vez

por día en comparación con un grupo control.

Los investigadores del programa de infecciones del *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto* (GIMEMA) condujeron –entre 2001 y 2003– un ensayo aleatorizado sobre el uso de levofloxacina, con la participación de más de 700 pacientes con riesgo de neutropenia grave y prolongada. La duración de la profilaxis osciló entre 14-15 días en personas con tumores sólidos o linfoma y 25-27 días en pacientes con leucemia. La profilaxis con levofloxacina disminuyó la incidencia de infecciones documentadas microbiológicamente (incluso bacteriemias) y episodios febriles, con buena tolerancia. Además, fue costo-efectiva, aunque no tuvo efectos sobre la tasa de mortalidad. En general, se observó una tasa de resistencia de los microorganismos gramnegativos del 3% en el grupo de profilaxis y del 1% en el grupo control. Sin embargo, el número de aislamientos resistentes a levofloxacina en hemocultivos en enfermos tratados con profilaxis con esta droga fue excesivamente alto en comparación con el grupo control (tabla 3). Estos autores observaron una reversibilidad de la resistencia a fluoroquinolonas y la ausencia de un efecto negativo de la administración antibiótica sobre los resultados clínicos. Este estudio también presenta datos importantes sobre los pacientes que pueden beneficiarse en mayor medida con la profilaxis.

Tabla 3. Resistencia a levofloxacina en los aislamientos de los hemocultivos de pacientes neutropénicos en un estudio aleatorizado que comparó levofloxacina con placebo. Datos de Bucaneve y colaboradores.³⁸

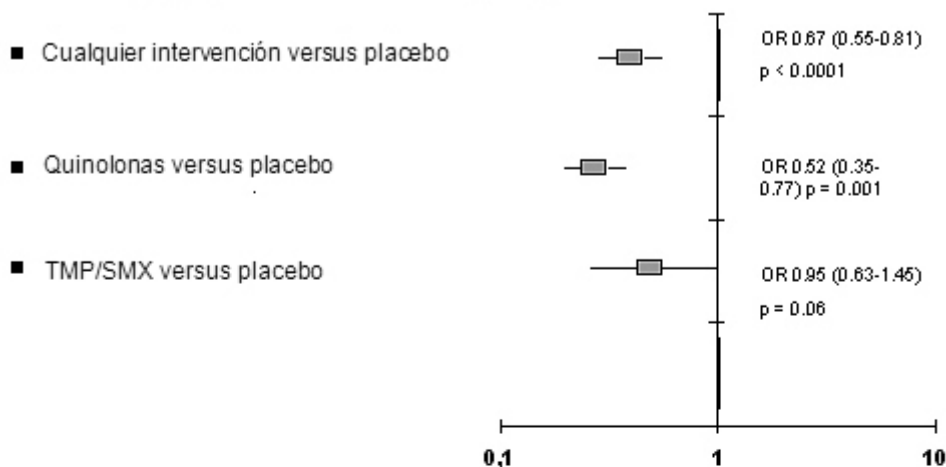
	Levofloxacina	Placebo
Bacterias gram positivas	31/34 (91.1)	28/44 (63.6)
- <i>S. aureus</i>	0	1/7 (14.2)
- Estafilococos coagulasa-negativos	27/30 (90)	26/31 (83.8)
-Otras bacterias gram-positivas	0	0/3 (0)
Bacterias Gram-negativas	10/13 (76.9)	4/24 (16.6)
-Especies de <i>Pseudomonas</i>	4/6 (66.6)	1/4 (25)
- <i>E. coli</i>	5/5 (100)	2/16 (12.5)
-Otras bacterias gram-negativas	1/2 (50)	1/4 (25)
Nº. Bacterias resistentes/Nºtotal disponible (%)	41/47 (87.2)	32/68 (47)

En otro ensayo, investigadores del Reino Unido dividieron al azar más de 1 500 pacientes con tumores sólidos o linfoma para recibir levofloxacina o placebo durante el período comprendido entre 1999 y 2003. Estos enfermos tuvieron diagnóstico de cáncer de mama, de pulmón, testicular y linfoma y recibieron múltiples ciclos de quimioterapia en el ámbito extrahospitalario. Los pacientes tuvieron un riesgo más bajo de infección en comparación con el estudio italiano y recibieron profilaxis durante los 7 días de neutropenia esperada. La levofloxacina disminuyó la incidencia de fiebre, infección probable y de internaciones. Dado que los datos microbiológicos se recolectaron ocasionalmente, este ensayo no evaluó el tema de la resistencia bacteriana, lo cual re presenta una limitación importante.

Es de destacar que un editorial acompañante sugirió que el costo de los beneficios observados puede ser alto desde el punto de vista de la resistencia.⁴⁰ La tasa por la cual se produce la resistencia a un agente antimicrobiano es una medida de la resistencia potencial de una droga. Las pruebas existentes indicaron que las cepas resistentes a fluoroquinolonas surgieron con una tasa significativamente más alta para levofloxacina en comparación con ciprofloxacina, tanto *in vitro* como *in vivo*.⁴¹⁻⁴² Esta rápida selección de resistencia constituye un motivo de gran preocupación y siembra dudas acerca de la adecuación del uso de levofloxacina en estos casos. Todavía no se ha probado si la utilización preferencial de una fluoroquinolona con menor propensión a la selección de cepas resistentes puede demorar la selección de cepas resistentes a largo plazo en esta población clínica. Recientemente, se publicó otro metaanálisis sobre el tema.⁴³ Esta revisión de Cochrane, que incluyó los primeros estudios aleatorizados no incorporados en los metaanálisis previos junto con los ensayos nuevos posteriores, se centró principalmente en identificar las ventajas sobre la mortalidad. Noventa estudios (9 283 pacientes) realiza dos entre 1973 y 2003 cumplieron los criterios de inclusión. En general, en comparación con el grupo control, el grupo bajo profilaxis

presentó una disminución significativa en el riesgo de resultados fatales (RR 0.67, IC 0.55-0.81). La profilaxis también produjo una reducción significativa en el riesgo de muertes secundarias a la infección (RR 0.58, IC 0.45-0.74), la aparición de fiebre (RR 0.79, IC 0.75-0.82), la infección documentada clínicamente (RR 0.64, IC 0.59-0.71), la infección documentada microbiológicamente (RR 0.54, IC 0.49-0.60) y la bacteriemia (RR 0.52, IC 0.46-0.59). Cuando las quinolonas se compararon con TMP/SMX, las infecciones documentadas microbiológicamente se redujeron en un 28%, las infecciones por gérmenes gramnegativos en un 7 9%, las bacteriemias por microorganismos gramnegativos en un 65% y los efectos adversos disminuyeron en un 26% (figura 2). Todos los antibióticos profilácticos provocaron más reacciones adversas (RR 1.69, IC 1.14-2.50).

Efectos de la profilaxis sobre la mortalidad general



Efectos de la profilaxis sobre la mortalidad secundaria a la infección

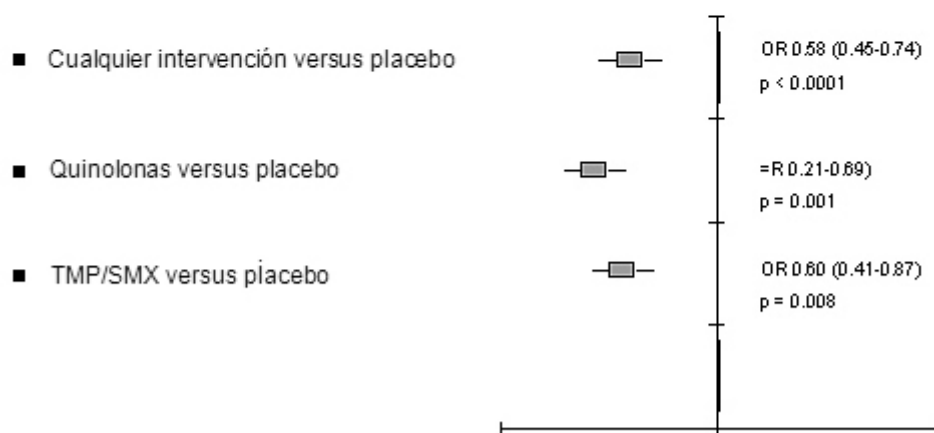


Fig 2. Efecto de la profilaxis (antibióticos orales no absorbibles, quinolonas o TMP/SMX) sobre la mortalidad (general y atribuible a la infección) en pacientes granulocitopénicos. OR: *odds ratio* (cociente de posibilidades), los datos en paréntesis corresponden a los intervalos de confianza del 95%. De Gaffer Gvili A y colaboradores.⁴³

Conclusiones

Hay gran cantidad de pruebas que sugieren que las fluoroquinolonas son una herramienta valiosa para la prevención de las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos con cáncer. Sin embargo, el uso de fluoroquinolonas no está exento de riesgos. Desde su introducción a comienzos y mediados de la década del '80, la utilización de fluoroquinolonas como agentes profilácticos ha sido controvertida.⁴⁴ Las normas actuales de la *Infectious Disease Society of America* no avalan el uso de rutina de profilaxis para los pacientes neutropénicos, principalmente debido a que la administración de fluoroquinolonas se asoció con la emergencia y diseminación de microorganismos resistentes y a que no se probó un claro efecto sobre la mortalidad en los distintos estudios.⁴⁵ Sin embargo, dado que la profilaxis con fluoroquinolonas produjo hasta ahora una disminución marcada en la aparición de infecciones por gérmenes gramnegativos durante los

episodios de neutropenia en muchos centros, la generalización de afirmaciones contrarias a su uso parece inapropiada. Ensayos recientes con gran número de pacientes y bien conducidos confirmaron la eficacia a largo plazo de las fluoroquinolonas. Además, en un metaanálisis reciente se demostró una disminución de la mortalidad, y los informes provenientes de centros oncológicos europeos mostraron un rebote marcado de las bacteriemias por microorganismos gramnegativos después de la interrupción de la profilaxis con fluoroquinolonas. En vista de estos hallazgos, la profilaxis con quinolonas, siempre y cuando la resistencia lo permita, debe ser propuesta como uso de rutina en los pacientes neutropénicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo PA. Considerations for the prevention of infectious complications in patient with cancer. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Suppl. 7): S1551-63.
2. Zinner SH. Treatment and prevention of infections in immunocompromised hosts. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Diseases*, 2nd edition. WB Saunders Company, Philadelphia.
3. Cruciani M. Antibacterial prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 123-5.
4. Kerr KG. The prophylaxis of bacterial infections in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:587-91.
5. Van der Waaij D, Berghuis-de Vries JM, Lekkerker-van der Wees JEC. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg* 1971; 69:405-11.
6. EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: Cotrimoxazole in the prevention of infection in neutropenic patients. *J Infect Dis* 1984; 150:372-9.
7. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:795-805.
8. Rotstein C, Mandell LA, Goldberg N. Fluoroquinolone prophylaxis for profoundly neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *Current Oncology* 1997; 4 suppl 2:2-7.
9. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1998;16:1179-87.
10. Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. Reappraisal with meta-analysis of the addition of Gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:4127-37.
11. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (Suppl. D):13-24.
12. Oppenheim BA, Hartley JE, Lee W et al. Outbreak of coagulase-negative staphylococcus highly resistant to ciprofloxacin in a leukemia unit. *Br Med J* 1989; 299:294-7.
13. Kotilainen P, Nikoskelainen J, Huovinen P. Emergence of ciprofloxacin-resistant coagulase-negative staphylococcal skin flora in immunocompromised patients receiving ciprofloxacin. *J Infect Dis* 1990; 161:41-4.
14. Bochud PY, Eggiman Ph, Calandra Th. et al. Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. *Clin Infect Dis* 1994; 18:25-31.
15. Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1524-9.
16. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections *Clin Infect Dis* 2002; 35:1281-307.
17. Razonable RR, Litzow MR, Khaliq Y et al. Bacteremia due to viridans group streptococci with diminished susceptibility to levofloxacin among neutropenic patients receiving levofloxacin prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1469-74.
18. Guglielmo BJ, Graff L, Linker C et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant viridans streptococci associated with levofloxacin prophylaxis in neutropenic cancer patients. Abstracts of the Infectious Diseases Society of America 40th annual meeting. Chicago, October 24-27, 2002 (Abstr. 19).
19. Jones RN, Pfaller MA. Potencies of newer fluoroquinolones against Viridans group *Streptococci* isolated in 637 cases of bloodstream infection in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997 to 1999): beyond Canada! *Antimicrob Agents Chem other* 2000; 44:2922-3.
20. Kaneko A, Sasaki J, Shimadzu M et al. Comparison of *gyrA* and *parC* mutations and resistance levels among fluoroquinolone-resistant isolates and laboratory-derived mutants of oral streptococci. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:771-5.
21. Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 (suppl. 1):S9-15.
22. Prabhu RM, Elliott MA, Patel R . Apparent failure of moxifloxacin to prevent ciprofloxacin- and levofloxacin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in neutropenic patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Infe ct Dis* 2004; 38:1043-1045.
23. Reuter S, Sigge A, Bommer M et al. Moxifloxacin-prophylaxis during neutropenia in patients with hemato-oncological malignancies. Abst. K-1540. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, December 16-19, 2005.
24. Minenko SV, Dmitrieva NV, Sokolova EN, Zhukov NV, Ptushkin VV. Efficacy of moxifloxacin (Avelox) in prophylaxis of infection in patients with profound neutropenia. *Antibiot Khimioter* 2004;49:26-31.
25. Kern WV, Andrioff E, Oethinger M et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 ; 36:681-7.

26. Cometta A, Calandra T, Bille J et al. *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 1994; 330:1240-1 (letter).
27. Carratalá J, Fernández Sevilla A, Tubau F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. Clin Infect Dis 1995; 20:557-60.
28. Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24:111-8.
29. Martino R, Subira M, Altes A et al. Effect of discontinuing prophylaxis with norfloxacin in patients with hematologic malignancies and severe neutropenia. A matched case-control study of the effect on infectious morbidity. Acta Haematol 1998; 99:206-11.
30. Nucci M. Resistant bacteria in stem cell transplant recipients. Rev Bras Hematol Hemoter 2002; 24:220-227.
31. Gómez L, Garau J, Estrada C, et al. Ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute leukemia and granulocytopenia in an area with a high prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. Cancer 2003; 97:419-24.
32. Delarive P, Baumgartner JD, Glauser MP et al. Evaluation of the prophylaxis antibiotique chez les patients neutropéniques avec hémopathie maligne. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 2000; 130:1837-44.
33. De Bock R, Cometta A, Kern W et al. Incidence of single agent gram-negative bacteremias in neutropenic cancer patients in EORTC-IATG trials of empirical therapy for febrile neutropenia. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, December 2001 (Abstr. L-773).
34. Reuter S, Kern WV, Sigge A, Dohner H, Marre R, Kern P, Von Baum H. Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. Clin Infect Dis 2005; 40:1087-93.
35. Cruciani M, Malena M, Rampazzo R et al. A cost-effectiveness analysis of prophylaxis in granulocytopenic patients. 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, September 15-18, 1996 (abs. N22).
36. The GIMEMA infection Program. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies. A randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. Ann Intern Med 1991; 115:7-12.30.
37. Messori A, Trippoli S, Tendi E. Related G-CSF for the prophylaxis of neutropenic fever in patients with small cell lung cancer receiving myelosuppressive antineoplastic chemotherapy: meta-analysis and pharmaco-economic evaluation. J Clin Pharm Ther 1996; 21:57-63.
38. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer. N Engl J Med. 2005; 353:977-987.
39. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. N Engl J Med 2005; 353:988-998.
40. Baden LR. Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. N Engl J Med 2005; 353:1052-1054.
41. Gilbert DN, Kohlhepp SJ, Slama KA, et al. Phenotypic resistance of *Staphylococcus aureus*, selected *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* after single and multiple in vitro exposures to ciprofloxacin, levofloxacin and trovafloxacin. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:883-92.
42. Polk RE, Johnson CK, McClish D, Wenzel RP, Edmond MB. Predicting hospital rates of fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from fluoroquinolone use in US hospitals and their surrounding communities. Clin Infect Dis 2004; 39:497-503.
43. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med 2005; 142:979-95.
44. Karp JE, Merz WG, Hendricksen C, et al. Oral norfloxacin for prevention of gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1987; 106:1-7.
45. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34:730-51.

ESPONDILODISCITIS INFECCIOSAS DEL ADULTO. ESTUDIO DE 76 PACIENTES Y REVISIÓN 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 hematológica 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 $> 37.7^\circ\text{C}$) 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.

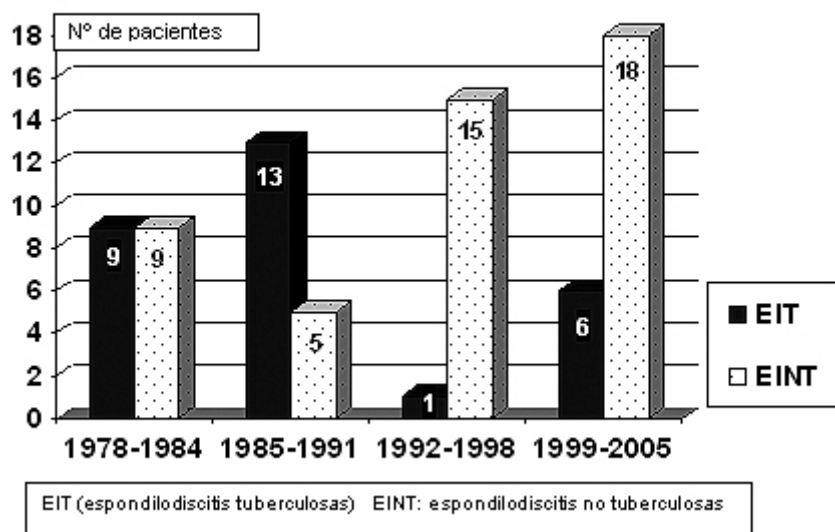


Tabla 1. Factores predisponentes en las espondilodiscitis infecciosas

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*, *Samone lla 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 esternoclaviclar 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 ^{67}Ga 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 mielorradicular al diagnóstico	11 (38%)	20 (43%)	Ns
Tratamiento quirúrgico	13 (45%)	9 (19%)	P < 0,001
Cifosis / escoliosis residual [‡]	19 (65,5%)	8 (17%)	P < 0,02

(*) Expresado en media ± desviación estándar. (†) 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 disectomía 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 diagnóstica dos 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 en dovenosa 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 mielorradicular grave que requiere descompresión^{4,26} y si existe una marcada inestabilidad vertebral o deformidad cifoescóliótica.^{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 A M, 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 20 01; 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; 1 3:532-539.
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.