

# Fosfomicina trometamol. Dosis múltiples como pauta larga en el tratamiento de las infecciones urinarias bajas

Belén Sádaba-Díaz de Rada, José Ramón Azanza-Perea, Emilio García-Quetglas y Jesús Honorato-Pérez

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. España.

**INTRODUCCIÓN.** El tratamiento de las infecciones urinarias del tracto inferior no complicadas se realiza con pautas de tratamiento cortas. En otras circunstancias no está tan clara la pauta que hay que seguir. Cuando la infección urinaria del tracto inferior no se produce en una mujer joven, la recomendación terapéutica es la utilización de antibióticos durante al menos 7 días, y son las quinolonas y el cotrimoxazol los antibióticos utilizados con mayor frecuencia. Pero debido al porcentaje de resistencias de los microorganismos implicados en este tipo de infecciones, es aconsejable evaluar otras pautas de tratamiento, de forma que habría que evaluar, entre otros, el uso de antibióticos con un menor índice de resistencias como fosfomicina trometamol, en períodos de tratamiento más largos que el uso tan extendido en dosis única.

**MÉTODOS.** Desde los datos de eliminación urinaria de fosfomicina obtenidos en voluntarios sanos en un estudio previo, se han simulado las concentraciones de este antibiótico en orina tras la administración de 2 dosis. Se ha calculado el intervalo más idóneo para mantener concentraciones urinarias por encima del punto de corte de *Escherichia coli* para fosfomicina (16 mg/l), uno de los microorganismos implicados con mayor frecuencia en este tipo de infecciones.

**RESULTADOS.** Las concentraciones de fosfomicina en orina se mantienen por encima del punto de corte durante 161 h cuando se administran 2 dosis de 3 g de fosfomicina trometamol separadas 72 h. Éste supone un tiempo de eficacia del 96% en un período total de 7 días.

**CONCLUSIÓN.** La pauta teórica, desde el punto de vista farmacocinético, para conseguir concentraciones de fosfomicina en orina por encima del punto de corte de *E. coli* es la administración de 2 dosis de 3 g de fosfomicina trometamol separadas 72 h.

**Palabras clave:** Fosfomicina trometamol. Dosis múltiples. Concentraciones urinarias.

Correspondencia: Dra. B. Sádaba-Díaz de Rada.  
Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra.  
Avda. Pío XII, s/n. 31008 Pamplona. España.  
Correo electrónico: bsadaba@unav.es

Manuscrito recibido el 8-11-2005; aceptado el 30-3-2006.

Fosfomycin trometamol: Multiple-dose regimen for the treatment of lower urinary tract infections

**INTRODUCTION.** A short antibiotic regimen is recommended for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection. Nevertheless, the treatment to follow in other situations is not so clearly defined. When the person affected by lower urinary tract infection is not a young woman, it is recommended to treat at least 7 days, and quinolones or cotrimoxazole are the antibiotics most often used. However, because of the frequency of drug resistance in this type of infection, it is advisable to apply antibiotics with lower rates of resistance, such as fosfomycin trometamol, for longer treatment periods than the often-used single dose.

**METHODS.** Using the data on urinary elimination of fosfomycin after a single dose obtained in a prior study in healthy volunteers, we simulated the urinary concentrations of this antibiotic following administration of two doses. In addition, we calculated the interval of administration required to achieve urinary concentrations greater than 16 mg/L, the critical concentration of sensitivity for *Escherichia coli*, one of the most commonly implicated microorganisms in these infections.

**RESULTS.** Fosfomycin concentrations in urine persisted above the defined cut-off for 161 hours after administration of two 3-g doses of fosfomycin trometamol, 72 hours apart. This implied an efficacy time of 66% in a period of 7 days.

**CONCLUSION.** From the pharmacokinetic viewpoint, the optimum dosage of fosfomycin trometamol to achieve appropriate urinary concentrations along 7 days is administration of two 3-g doses, 72 hours apart.

**Key words:** Fosfomycin trometamol. Multiple dose. Urinary concentrations.

## Introducción

Las infecciones del tracto urinario son las infecciones bacterianas más frecuentes, y se presentan bajo manifestaciones clínicas diferentes. En su mayoría se trata de infecciones no complicadas porque se presentan en pacientes que no tienen alteraciones estructurales ni funcionales de la vía urinaria. La más habitual es la cistitis, que suele tener poca repercusión sistémica.

Cada año un 5% de las mujeres presentan alguna sintomatología de infección del tracto urinario. El microorga-

nismo implicado con mayor frecuencia es *Escherichia coli*, aunque los porcentajes varían entre el 32 y el 90% de las muestras de orina positivas<sup>1-3</sup>. Se observan otros microorganismos con menor frecuencia: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, enterococos. En mujeres jóvenes no es infrecuente la infección por *Staphylococcus saprophyticus* y en embarazadas la infección por *Streptococcus agalactiae*.

La sensibilidad de estos microorganismos ha condicionado las guías de tratamiento de esta infección, aunque también existen diferencias geográficas, dado que en Estados Unidos se usan como primera elección trimetoprima-sulfametoazol o fluoroquinolonas<sup>4</sup>, mientras que en Europa es frecuente la administración de fosfomicina trometamol<sup>5</sup>. Existe mayor acuerdo en la duración del tratamiento de un episodio de infección urinaria no complicada, no superior a 3 días con cualquiera de las pautas, lo cual supone en el caso de fosfomicina trometamol la administración de una única dosis diaria. Sin embargo, esta recomendación, que es clara en el tratamiento de las infecciones urinarias bajas no complicadas en mujeres jóvenes, no lo es tanto en mujeres posmenopáusicas, mujeres diabéticas, en la bacteriuria asintomática de la embarazada, en niños o varones o en el tratamiento de las infecciones urinarias bajas complicadas.

En el caso de recurrencia de estas infecciones se aconseja la utilización del antibiótico apropiado durante 7 días, si se considera una nueva infección, no una recidiva.

En general, se recomienda comenzar empíricamente el tratamiento antibiótico antes de conocer el resultado del cultivo de orina, incluso sin realizar esta prueba. Pero no hay que olvidar el desarrollo de resistencias, que alcanzan, entre los *E. coli* aislados en muestras de orina, el 24-30% frente a cotrimoxazol<sup>6,7</sup>, el 12% frente a amoxicilina-ácido clavulánico<sup>5,7</sup> o superan, en algunas zonas de España, el 30% en el caso de las quinolonas<sup>6,7</sup>. En cambio, la resistencia de este microorganismo a nitrofurantoína es muy baja, por debajo del 3%<sup>7,8</sup>, y aún lo es más frente a fosfomicina, sin que se haya incrementado a lo largo del tiempo, a pesar del uso continuado de este fármaco<sup>1,7</sup>.

En vista de las altas resistencias a cotrimoxazol y la necesidad de tratamientos más prolongados en algunas circunstancias, se utilizan con frecuencia tratamientos más prolongados con quinolonas o con amoxicilina-ácido clavulánico. Las quinolonas presentan los mismos problemas de resistencias; en el caso del betalactámico los problemas son de tolerancia. Por ello, hay que buscar nuevas opciones, entre las que se encontraría la administración de fosfomicina trometamol en tratamientos más prolongados. Dada la cinética de fosfomicina trometamol, es posible que la administración de 2 dosis, separadas 3 días, consiga mantener concentraciones urinarias por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de *E. coli* durante 7 días, de forma que podría utilizarse esta pauta en el tratamiento de estos procesos cuando se aconsejan pautas de tratamiento más largas, con una buena tolerancia.

## Métodos

Con el objetivo de evaluar el fundamento farmacocinético para poder usar fosfomicina trometamol en tratamientos más prolongados, manteniendo concentraciones urinarias adecuadas durante 7 días, se

TABLA 1. Características de los 12 voluntarios sanos

	Peso (kg)	Talla (cm)	Edad (años)	ClCr (ml/min)
Media	61,8	167,2	26,9	101,5
DE	12,0	9,3	4,1	19,7
Máximo	86,8	186	31	131,4
Mínimo	48,5	155	19	62,4

ClCr: aclaramiento de creatinina; DE: desviación estándar.

simularon diferentes pautas de tratamiento a partir de los resultados observados en un estudio previo.

Se han utilizado los datos de concentraciones urinarias de fosfomicina obtenidos en un ensayo clínico realizado en 12 voluntarios sanos de ambos sexos, a los que se les administró una dosis única de 3 g de fosfomicina trometamol por vía oral. Se recogieron muestras de orina durante 60 h tras la administración de la medicación, en diferentes intervalos de tiempo<sup>9</sup>.

Los voluntarios, 6 varones y 6 mujeres, presentaban las características que se exponen en la tabla 1. Todos ellos se consideraron sanos, al no observarse alteraciones significativas en la anamnesis, exploración física ni en la analítica.

Tras la administración se alcanzaron concentraciones máximas urinarias de fosfomicina de 2.131,03 mg/l de media (rango 698,5-4.429,6 mg/l); en todos los casos la concentración máxima se obtuvo en las primeras 4 h. Los valores mínimos, observados en el intervalo entre las 48 y 60 h, fueron de 64 ± 28,8 mg/l.

Con los datos de excreción urinaria de fosfomicina tras la administración de esta dosis única de 3 g se calculó la velocidad de eliminación del fármaco, así como la concentración estimada si se hubieran recogido muestras de orina en intervalos de tiempo de 12 h por encima de las 60 h evaluadas.

En función de los datos de sensibilidad de *E. coli*, la bacteria responsable de la mayoría de las infecciones urinarias, se calculó el momento adecuado para administrar una nueva dosis en cada voluntario participante, con el objetivo de mantener las concentraciones en orina por encima de la CIM. Se consideró como punto de corte de sensibilidad el valor de 16 mg/l<sup>10</sup>.

Con una posible segunda dosis se estimó el tiempo total en el que las concentraciones de orina superarían el punto de corte después de la administración de las 2 dosis de fosfomicina trometamol. Para ello se utilizaron los datos conocidos de la primera administración y se calculó la eliminación en los siguientes intervalos a partir de las 60 h. Con estos datos se definió el momento adecuado para una nueva administración. Con la segunda dosis se calculó la eliminación urinaria de fosfomicina en cada uno de los voluntarios tras una segunda administración hasta un tiempo total de 7 días, a intervalos de 12 h. Se utilizó el valor medio de volumen de orina en 12 h y la velocidad de eliminación observados durante el estudio anterior, superponiendo la eliminación de la primera dosis con la correspondiente a la segunda.

## Resultados

Los datos farmacocinéticos de eliminación urinaria de fosfomicina tras la administración de una dosis de 3 g de fosfomicina trometamol se muestran en la tabla 2 y en la figura 1.

El 44% de la dosis administrada se eliminó en las 60 h observadas, estimándose que la eliminación total, extrapolada a infinito, supondría el 46,7 ± 6,2% de la dosis (rango 55,2-32,8%).

Se estimó que la concentración media de fosfomicina en orina en las siguientes 24 h a las primeras 60 excedía la concentración considerada límite, observándose un valor medio de 36,2 ± 18,8 mg/l en el intervalo entre las 60 y 72 h y de 16,8 ± 8,7 mg/l en el intervalo entre las 72 y 84 h.

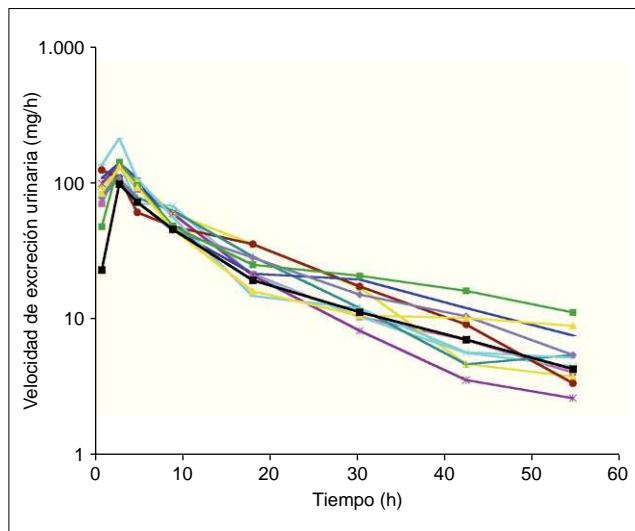
En este último intervalo la mitad de los voluntarios presentaban valores inferiores al valor límite; en cambio, entre las 60 y 72 h en todos los casos se superaba este valor, salvo en un voluntario, que presentaba un valor de 15,2 mg/l.

**TABLA 2. Parámetros farmacocinéticos de fosfomicina trometamol en orina después de la administración de una dosis única de 3 g a 12 voluntarios sanos**

	Máxima velocidad de excreción (mg/h)	Velocidad de excreción en el último intervalo (mg/h)	Porcentaje excretado en orina (%)
Media	132,98	3,54	44,05
DE	32,84	1,85	5,56
Máximo	223,69	7,79	50,97
Mínimo	93,01	1,49	31,43

Intervalos de recogida de orina: 0-2 h, 2-4 h, 4-6 h, 6-12 h, 12-24 h, 24-36 h, 36-48 h y 48-60 h postadministración.

DE: desviación estándar.



**Figura 1.** Velocidad de excreción urinaria de fosfomicina trometamol tras la administración de una dosis única de 3 g en 12 voluntarios sanos.

Por tanto se decidió que el tiempo adecuado para administrar una nueva dosis eran las 72 h, de forma que las concentraciones en orina superaran el punto de corte de forma mantenida.

Tras una nueva administración, se estimó que las concentraciones urinarias se encontraban por encima de 16 mg/l durante 6 días. A lo largo del séptimo día, las concentraciones medias estimadas fueron de  $17,1 \pm 8,9$  mg/l en el intervalo entre 144 y 156 h y de  $8,1 \pm 4,2$  mg/l en el intervalo entre 156 y 168 h (fig. 2). La concentración en orina se situaría en un valor de 16 mg/l a las 161 h, por lo que se puede considerar que tras la administración de 2 dosis de fosfomicina trometamol, separadas 72 h, el tiempo de eficacia en orina es del 96%.

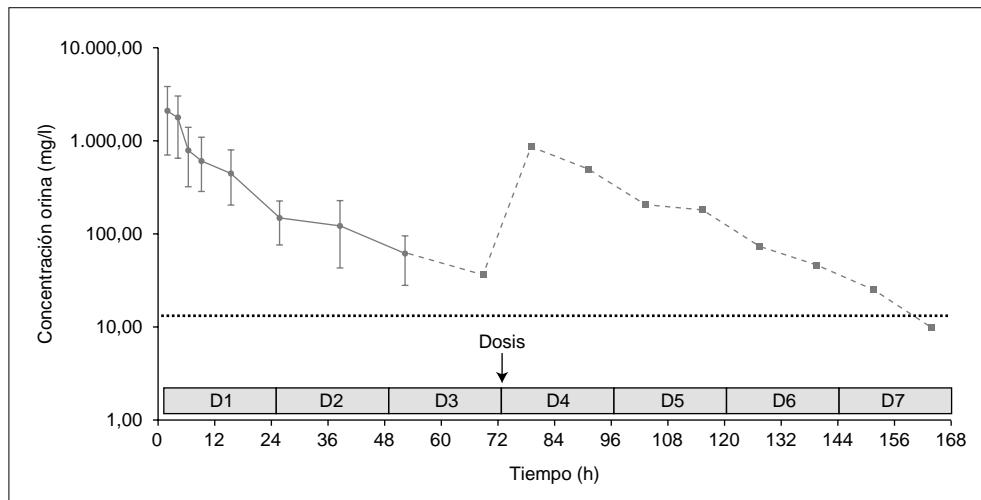
## Discusión

Las concentraciones urinarias del antibiótico son buenos predictores de la evolución de las infecciones del tracto urinario<sup>11</sup>. Por ello, desde el punto de vista de la farmacocinética, el objetivo del tratamiento de las infecciones del tracto urinario inferior es alcanzar concentraciones en orina elevadas, por lo que se recomiendan fármacos con una elevada excreción urinaria. Otros objetivos del tratamiento son minimizar la duración del tratamiento antibiótico con el fin de reducir la aparición de efectos adversos, la emergencia de resistencias o el coste<sup>12</sup>.

Está ampliamente extendido el uso de antibioterapia de corta duración en el tratamiento de infecciones de orina no complicadas en mujeres jóvenes, aunque, debido a que la sintomatología puede persistir durante 2 o 3 días, no es infrecuente que existan dudas sobre la eficacia del tratamiento<sup>13</sup>. En cambio, no está tan clara la indicación de estas pautas cortas en mujeres embarazadas, posmenopáusicas, en varones y en la infecciones urinarias complicadas, porque no existe tanta experiencia.

En el caso de las mujeres embarazadas, algún autor recomienda tratamientos con pautas cortas, aunque todavía no están aceptados de forma general<sup>14</sup>.

Se ha descrito el uso de fosfomicina trometamol en dosis única durante el embarazo, sin riesgo para el feto, observándose resultados similares a los obtenidos con 3 días



**Figura 2.** Concentraciones en orina tras la administración de 2 dosis de 3 g separadas 72 h. Línea de puntos: datos simulados.

de tratamiento con ceftibuteno<sup>15</sup>. La Food and Drug Administration (FDA) ha aceptado su indicación en dosis única para el tratamiento de la bacteriuria asintomática en la mujer embarazada.

En niños se recomienda el tratamiento de infecciones no complicadas durante 3-5 días<sup>16</sup>, aunque pueden requerir tratamientos más prolongados, durante 7-14 días, fundamentalmente entre los 2 meses y los 2 años de edad<sup>17</sup>.

Aunque en los adultos varones es posible el tratamiento de infecciones no complicadas con pautas cortas, no hay demasiados estudios que las avalen, por lo que, de forma más general, se recomienda administrar antibioterapia durante al menos 7 días<sup>18</sup>.

En mujeres posmenopáusicas y en los ancianos la curación de una infección de orina es más difícil que en los jóvenes, por lo que se recomienda ser más conservador y mantener el tratamiento durante más tiempo, de 7 a 10 días en las mujeres y 14 días en los varones<sup>16</sup>. Algunos autores, en cambio, recomiendan en la mujer posmenopáusica el uso de pautas cortas de 3 días, si se cumplen los criterios de cistitis simple o no complicada<sup>18,19</sup>.

Por tanto, existen situaciones en las que es recomendable utilizar tratamiento antibiótico durante períodos superiores a 3 días, lo cual obliga a evaluar la posibilidad de usar los fármacos que han demostrado eficacia en tratamientos cortos en otro tipo de pautas más largas. Teóricamente, evaluando sólo la farmacocinética, fosfomicina trometamol sería candidato a ser evaluado en estas pautas más largas, dado que la administración de 2 dosis de 3 g, separadas 72 h, consigue mantener concentraciones activas en orina, por encima del punto de corte, durante casi 7 días.

En muchos casos, los análisis de la duración de las pautas de tratamiento se han realizado con antibióticos diferentes a fosfomicina trometamol<sup>20</sup>, fármaco que ha mostrado ser eficaz en pautas cortas en el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas en mujeres<sup>21</sup>. En algunas publicaciones se constata cierta inferioridad de fosfomicina en dosis única en la erradicación microbiológica en comparación con fluorquinolonas o cotrimoxazol<sup>12,22</sup>, aunque la respuesta clínica es similar. Se han observado resultados similares en erradicación microbiológica a la administración de nitrofurantoína<sup>23</sup>. Quizá la administración de pautas más largas podría mejorar la erradicación bacteriológica. En cualquier caso, los resultados publicados no son homogéneos, puesto que en algunos de estos estudios los resultados fueron similares<sup>24</sup> y en otros se comparó la administración de una dosis única de fosfomicina con la administración de cotrimoxazol o quinolonas durante 7-10 días<sup>4</sup>. Quedaría por evaluar, por tanto, la comparación con una duración de tratamiento superior en el caso de fosfomicina trometamol, cada 72 h como se postula en la presente simulación.

Un aspecto que hay que tener en cuenta en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario es el desarrollo de resistencias de los microorganismos aislados. En los países anglosajones, en los que se utiliza cotrimoxazol o fluorquinolonas como fármacos de primera elección cuando las infecciones son no complicadas, se ha observado un incremento importante de resistencias, fundamentalmente en *E. coli*, que puede llegar al 18% frente a cotrimoxazol<sup>25</sup> o al 11-15% frente a quinolonas<sup>5,26</sup>. En nuestro medio se han comunicado resistencias incluso más elevadas,

24-33% frente a cotrimoxazol<sup>1-3</sup>, 22-29% frente a ciprofloxacin<sup>2,6,7</sup>.

En cambio, no se ha observado ninguna modificación en la sensibilidad de *E. coli* frente a fosfomicina a lo largo del tiempo<sup>6,7</sup>. Se ha destacado que fosfomicina es capaz de inhibir la expresión genética de las fimbrias de *E. coli* con un efecto superior al de ciprofloxacino<sup>27</sup> y de prevenir la formación de biofilms, además de afectar el desarrollo de *slime*<sup>1</sup>, lo cual, junto con la consecución y mantenimiento de concentraciones elevadas en orina durante períodos de tiempo largos, evita el desarrollo de resistencias. La administración de 2 dosis de 3 g separadas 72 h no modifica estas condiciones, por lo que cabe esperar que no se vaya a alterar la sensibilidad de los uropatógenos.

Los datos de esta simulación permiten plantear la hipótesis de que la administración de 2 dosis de 3 g de fosfomicina trometamol separadas 72 h puede tener un interés clínico en determinadas circunstancias, aunque es un aspecto que deberá ser investigado en estudios comparativos en el tratamiento de cistitis complicada.

## Bibliografía

1. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22 Suppl 2:79-83.
2. Daza R, Gutiérrez J, Piédrola G. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18:211-5.
3. Pigrau C, Horcajada JC, Cartón JA, Pujol M. Protocolos SEIMC IV. Infección urinaria. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/clinicos/index.htm> (fecha de acceso 12/09/2005).
4. Warren JW, Abrutyn E, Hebel R, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis*. 1999;29:745-58.
5. Marchese A, Gualco L, Debbia EA, Schito GC, Schito AM. In vitro activity of fosfomycin against gram-negative urinary pathogens and the biological cost of fosfomycin resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22 Suppl 2:53-9.
6. Lorente Garín JA, Placer Santos J, Salvadó Costa M, Segura Álvarez C, Gelabert-Mas A. Evolución de la resistencia antibiótica en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. *Rev Clin Esp*. 2005;205:259-64.
7. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García-Rodríguez JA, et al. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2005;23:4-9.
8. Miller LG, Tang AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:1048-53.
9. Sádaba B, López de Ocáriz A, Dios C, Fos D, Azanza JR, Honorato J. Concentraciones urinarias de fosfomicina tras la administración de una dosis única de fosfomicina trometamol: aplicación a la terapia monodosis de las infecciones urinarias. *Rev Esp Quimioter*. 1995;8:229-32.
10. Gobernado M. Fosfomicina. *Rev Esp Quimioter*. 2003;16:15-40.
11. Wagenlehner FM, Naber KG. Antibiotic treatment for urinary tract infections: pharmacokinetic/pharmacodynamic principles. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2:923-31.
12. Nicolle LE. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med*. 2002;13 Suppl 1A:5-44.
13. Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *J Antimicrob Chemother*. 2000;46 Suppl 1:23-7.
14. Melekos MD, Naber KG. Complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;15:247-56.
15. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17:279-82.
16. Shortliffe LM, McCue JD. Urinary tract infection at the age extremes: pediatrics and geriatrics. *Am J Med*. 2002;113 Suppl 1A:55-66.
17. Zorc JJ, Kidd DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:417-22.
18. Raz R, Rozenfeld S. 3-day course of ofloxacin versus cefalexin in the treatment of urinary tract infections in postmenopausal women. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:2200-1.
19. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ*. 2004;170:469-73.

20. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short compared with standard duration of antibiotic treatment for urinary tract infection: a systematic review of randomised controlled trials. *Arch Dis Child.* 2002; 87:118-23.
21. Lobel B. Short term therapy for uncomplicated urinary tract infection today. Clinical outcome upholds the theories. *Int J Antimicrob Agents.* 2003; 22 Suppl 2:85-7.
22. Naber KG. Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. *Curr Opin Urol.* 1999;9:57-64.
23. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther.* 1999;21:1864-72.
24. Garau M, Latorre A, Alonso-Sanz M. Fosfomycin: an underrated antibiotic for urinary tract infections due to *Escherichia coli*. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2001;19:462-6.
25. Pérez T, Andreu A, Sabaté E, Moreno G, Prats G. Sub-MIC effects of fosfomycin and ciprofloxacin on the expression of type 1 fimbriae in *Escherichia coli*. *J Chem.* 2005;17 Suppl 3:63 (Abstract 133).
26. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med.* 2001;135:41-50.
27. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003;349:259-66.