



ORIGINAL

Análisis de los resultados de la biopsia discal abierta y percutánea en el diagnóstico de la espondilodiscitis

R. Navarro-Navarro^{a,*}, A.H. Suárez-Cabañas^b, T. Fernández-Varela^a, J.A. Lorenzo-Rivero^a y A. Montesdeoca-Ara^a



^a Unidad de Raquis, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^b Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

Recibido el 15 de junio de 2021; aceptado el 24 de septiembre de 2021

Disponible en Internet el 23 de noviembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Espondilodiscitis;
Infección vertebral;
Biopsia

Resumen

Introducción: La biopsia discal es una herramienta necesaria en el proceso diagnóstico y terapéutico de las espondilodiscitis. Su rentabilidad es variable según condicionantes como la técnica utilizada, el uso concomitante de antibióticos o el germen causante. Estudiamos los resultados de este procedimiento en nuestro centro en un periodo de 5 años.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de todos los casos que requirieron biopsia discal por posible espondilodiscitis en nuestro centro entre enero de 2015 y noviembre de 2019, tanto percutánea (26 casos) como abierta (13 casos). Recogemos datos de filiación y clínicos, comorbilidad, antibioterapia concomitante, pruebas de imagen, tipo de biopsia, resultado de cultivos y evolución clínica.

Resultados: Treinta y nueve pacientes: 66,7% varones, 66,9 años de edad media. El 74% con factores de riesgo conocidos. El síntoma principal es dolor mayoritariamente (89,7%) y fiebre en el 5%. La RMN en la prueba más frecuentemente realizada (87%). Los segmentos lumbares se afectaron en el 76,9%, por el 23% los dorsales. En 9 casos (23%) los pacientes reciben tratamiento antibiótico simultáneamente a la realización de la biopsia. En estos casos la biopsia siempre arrojó un resultado negativo. Los cultivos fueron positivos más frecuentemente en los pacientes sin antibióticos en el momento de la biopsia (53,3%), con significación estadística. Los microorganismos aislados de manera más repetida fueron los bacilos gramnegativos (31,2%) y los cocos grampositivos (31,2%). Constatamos 2 fallecimientos durante el ingreso por sepsis (dentro del primer mes tras el diagnóstico). Del resto de los pacientes fallecieron 5 de manera tardía durante el seguimiento: 3 por nuevas infecciones complicadas de manera tardía y 2 por complicaciones ulteriores de patologías previas. El resto de pacientes con diagnóstico final de espondilodiscitis evolucionaron satisfactoriamente con antibioterapia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Ricnavarro2@yahoo.es (R. Navarro-Navarro).

Conclusiones: La espondilodiscitis es potencialmente grave y requiere un adecuado diagnóstico, siendo la biopsia discal un procedimiento necesario en ocasiones. Una mala situación clínica del paciente puede imposibilitar la retirada del antibiótico, lo cual disminuye drásticamente el rendimiento de la biopsia.

© 2021 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Spondylodiscitis;
Spinal infection;
Biopsy

Analysis of results of open and percutaneous disc biopsy in the diagnosis of spondylodiscitis

Abstract

Introduction: Spinal disc biopsy is a necessary tool in diagnosing and treating spondylodiscitis. Its profitability varies according to the technique, concomitant antibiotics therapy or causative germ. We studied the results of this procedure in our institution.

Materials and methods: Retrospective analysis of all cases requiring disc biopsy due to possible spondylodiscitis over a 5 year period, both percutaneous (26 cases) and open (13 cases). We collected filiation and clinical data, comorbidity, concomitant antibiotic therapy, imaging tests, biopsy type, cultures results and clinical evolution.

Results: 39 patients; 66.7% male, 66.9 years of average age. 74% has known risk factors. The main symptom was pain (89.7%). Fever occurred in 5%. MRI performed in 87%. Lumbar involvement in 76.9%. 9 patients (23%) received antibiotic treatment simultaneously with biopsy. In these cases biopsy always yielded a negative result, but positive in patients without antibiotics at the time of the biopsy (53.3%), with statistical significance. Most frequent isolated microorganisms were gram-negative bacilli (31.2%) and gram-positive cocci (31.2%). We found 2 deaths during admission for sepsis (within the first month after diagnosis). Of the rest of patients, 5 died late during the follow-up: 3 due to new infections and 2 due to subsequent complications of previous pathologies. The remaining patients with final diagnosis of spondylodiscitis evolved satisfactorily with antibiotic therapy.

Conclusions: Spondylodiscitis is potentially serious and requires an adequate diagnosis, with disc biopsy being a necessary procedure on occasions. Patients poor clinical condition can make it impossible to withdraw antibiotics, which drastically reduces the performance of the biopsy.

© 2021 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La espondilodiscitis se define como una infección de la columna vertebral con afectación del disco intervertebral y estructuras óseas adyacentes¹. Supone el 5% del total de las infecciones osteoarticulares, con una incidencia entre el 0,5 y el 2,5 por 10.000 habitantes, encontrándose en aumento por el mayor número de procedimientos invasivos realizados, el incremento de la edad de la población y, en el caso de los varones mayores de 70 años, por la mayor prevalencia de problemas prostáticos¹⁻⁸.

El diagnóstico se fundamenta en los hallazgos clínicos, de imagen y de laboratorio¹⁻¹². Por tratarse de un cuadro de entrada inespecífico, el retraso diagnóstico es característico¹⁻⁹. Es una patología potencialmente grave asociada con riesgo de déficits neurológicos permanentes y dolor crónico. Existe una mayor mortalidad a corto y a largo plazo en estos pacientes en comparación con la población de base¹⁰.

El diagnóstico bacteriológico será crucial, pues determinará el tratamiento más efectivo, en este caso antibiótico. Entre el 20 y el 35% de los casos no se consigue identificar el microorganismo causal y se aplica un tratamiento empírico de amplio espectro¹⁻⁹.

El hemocultivo será la prueba inicial y muchas veces la que determina el germen, siendo solamente positiva entre el 25 y el 70% de los casos. Por ello la biopsia es la prueba que muchas veces ofrece el diagnóstico definitivo¹⁻⁹. Normalmente se realiza de manera percutánea, guiada por TC o por fluoroscopia, aunque también se puede realizar de manera abierta. Según las series publicadas, la biopsia es positiva de manera muy variable (entre el 19 y el 90%)¹³⁻²⁷. En algunas series se ve muy reducida su capacidad si el paciente se encuentra con antibioterapia^{8,9}.

Objetivos

Pretendemos con esta investigación evaluar la efectividad de la biopsia discal en nuestro centro y analizar los resultados.

Material y métodos

Se realiza un análisis retrospectivo de todos los casos que requirieron biopsia discal por posible espondilodiscitis entre enero de 2015 y noviembre de 2019 en nuestro centro.

Se recogieron datos de filiación de los pacientes, comorbilidades, tratamiento antibiótico concomitante, pruebas de imagen, resultado de cultivos y evolución clínica.

Las indicaciones de la biopsia fueron las siguientes: ausencia de mejoría médica inicial, microorganismo causal no identificado, sospecha de germen poco frecuente, necesidad de cirugía abierta por absceso epidural, inestabilidad mecánica o dolor no controlable.

La biopsia percutánea se realizó en quirófano bajo sedación, con anestesia local, con el paciente en decúbito prono y bajo control por radioscopy. Realizamos dos tipos de acceso: posterolateral o transpedicular.

Se anestesia el punto de entrada cutáneo y en el trayecto de partes blandas hasta el periostio en la entrada pedicular y hasta el disco en la entrada posterolateral. Se realiza una pequeña incisión de la piel y se introduce una camisa con punzón canulado. Se llegará hasta el inicio del pedículo en la vía transpedicular y hasta la región de disco deseada en la vía posterolateral. Se controla su ubicación con radioscopy en dos proyecciones (anteroposterior y lateral). Se retira el punzón y se introduce e impacta la aguja guía. La camisa del sistema se pasa sobre la aguja hasta impactarla en el hueso o en el disco. En el caso de la técnica transpedicular, bajo visión radioscópica lateral se retira la aguja e inserta una trefina de 10 Gauge, aproximadamente de 3,5 mm de diámetro, la cual se avanza a través del pedículo de la vértebra más caudal del nivel afectado, dirigiendo el trócar de extracción de manera cuidadosa hacia el platillo vertebral y el disco. En el caso del abordaje posterolateral, se avanzará directamente hasta la región del disco que queremos biopsiar.

La biopsia abierta se realizó bajo anestesia general en aquellos casos donde existía déficit neurológico por absceso epidural (11 casos), gran destrucción vertebral con inestabilidad mecánica (1 caso) e ineffectiva del tratamiento médico y dolor no controlable (1 caso).

La indicación de la instrumentación como gesto añadido a la descompresión se basó en la necesidad de paliar la actual o potencial inestabilidad mecánica y/o neurológica debida a la propia destrucción ósea generada por la infección o por la magnitud de la descompresión necesaria del canal medular.

Se extraen muestras de manera directa tras la descompresión, mediante punción con catéter, extracción manual o mediante un trócar similar al usado en la técnica percutánea. En ocasiones se practica un abordaje discal posterolateral para un mayor desbridamiento de la lesión. Se realizó la instrumentación vertebral considerada pertinente para asegurar la estabilidad de la región anatómica afectada, mediante montaje de doble barra y tornillos pediculares. En casos de afectación L5-S1 se utilizan además tornillos S2-Alares-iliacos. En la biopsia abierta se dejan dos drenajes (uno profundo y otro superficial), con vacío, que se mantienen 48 h como mínimo, retirándose cuando el débito es mínimo o nulo.

En caso de obtener muestra sólida en el procedimiento, se envían en suero en tubo estéril. En caso de muestra líquida se envían en un tubo de recogida de muestras hemáticas (tubo con EDTA).

Se elaboran las tablas de recogida de datos con los programas Microsoft Excel y Word 2011. Se analizaron los datos mediante el programa informático IBM SPSS 20.0.0. Cuando

fue pertinente se utilizó la prueba de chi cuadrado para comparar variables categóricas. La significación estadística adoptada fue de p bilateral menor de 0,05.

Resultados

Se realizaron un total de 39 biopsias discales en el periodo de estudio, de las cuales 26 fueron percutáneas (66,7%) y 13 abiertas (33,3%). Vemos los resultados en las [tablas 1](#) y [2](#). Veintiséis pacientes (66,7%) fueron varones. La edad media fue de 66,9 años (rango 37-83 años). Las espondilodiscitis fueron lumbares en el 76,9% de los casos, por el 23,07% dorsales. En un caso se dio una espondilodiscitis cervical y lumbar simultánea, biopsiéndose el nivel lumbar.

Nos encontramos con comorbilidades en el 74,3% de los casos, siendo un proceso infeccioso en los últimos 6 meses el antecedente más frecuente (27 casos, 69,2%), seguido por la diabetes mellitus (38,4%) y la insuficiencia renal crónica (35,9%).

Se observan como antecedentes infecciones previas del tracto urinario o pielonefritis en 8 de los 27 casos (29,6%), siendo graves en 3 ocasiones. Se observaron 5 tuberculosis pulmonares, 3 bacteriemias sin origen recogido, 2 endocarditis, 2 infecciones de catéter, una neumonía, una aortitis, una toxoplasmosis, una infección de colostomía previa, una osteomielitis del calcáneo, una celulitis de miembro inferior y una diarrea.

La sintomatología predominante fue el dolor (89,7% de los casos). Se produjo déficit motor de miembros inferiores en el 28,2%, fiebre en el 5% y malestar general en un caso (2,5%).

La resonancia magnética nuclear (RMN) se realizó en el 87% (34/39) de los pacientes, realizándose tomografía computarizada (TC) en los 5 restantes, acompañada casi siempre de una gammagrafía ósea. En cuanto a los hemocultivos, se realizaron a 34 de los pacientes, siendo positivos en el 23,5% de ellos.

En 8 casos con hemocultivos positivos se nos solicitó la toma posterior de una muestra mediante biopsia percutánea, siguiendo las indicaciones señaladas en «Material y métodos» (ausencia de mejoría médica inicial, microorganismo causal no identificado o sospecha de germen poco frecuente).

Cabe destacar que pasaron una media de 17,8 semanas (rango de 0 a 19,5 meses) desde el inicio de los síntomas hasta la realización de la biopsia. Casi todo este periodo de tiempo fue extrahospitalario.

Se practicaron 26 biopsias percutáneas frente a 13 abiertas, las cuales se realizaron sin suspender el tratamiento antibiótico en 6 y 3 casos, respectivamente. Según los registros de la historia clínica, en 4 de los 9 casos donde se biopsió sin suspender el antibiótico la situación clínica del paciente era una infección con mala evolución. En los 5 casos restantes se desconoce el motivo de haber continuado con el tratamiento antibiótico.

Dentro de las 13 biopsias abiertas, en 10 casos se realizó artrodesis posterolateral instrumentada como gesto añadido a la descompresión. La indicación de la instrumentación se basó en la presencia de actual o potencial inestabilidad mecánica y/o neurológica debida a la destrucción ósea generada por la infección, o a la necesaria magnitud de la

Tabla 1 Características clínicas y radiológicas de la muestra

Caso	Edad	Sexo	Nivel	Tpo evoluc	Clínica	Antecedentes	Infección previa	Imagen
1	77	M	L2-L3	4	D	DM, CA COLON	—	TC + GGO
2	58	M	L3-L4	24	D	DM	Inf. colostomía	RMN + TC
3	75	H	L3-L4	52	D	DM, IR, CORT, IH, discitis	Bacteriemia	RMN + TC + PET
4	58	H	L4-L5	24	D	IR, OH	ITU	RMN
5	56	M	C5- C6 + L3- L4 ^a	8	D + F	—	Neumonía	RMN
6	75	H	L4-L5	24	D	DM, IR	—	TC + GGO
7	83	H	D7-D8	4	D	DM, IR-diálisis, CORT, IH, CA vejiga, VHC	—	TC + GGO
8	63	H	L3-L4	3	D	—	Endocarditis	RNM
9	69	H	L1-L2	7	D	—	Sepsis urinaria	RMN
10	76	M	L1-L2	28	F	TBC	TBC pulmonar miliar	RMN + GGO
11	71	H	L3-L4	32	D	DM, IR	Pielonefritis aguda	RMN + TC + GGO
12	74	M	L3-L4	36	D	CA COLON	—	RMN + TC + GGO
13	73	H	L2-L3	3	D	DM, IR, meningioma	ITU	RMN
14	73	H	D10-D11	4	D	DM, IR, OH	Osteomielitis Calcá- neo + Bacteriemia	RMN + TC
15	81	M	L1-L2	20	D	DM, IR	—	TC + GGO
16	75	H	D5-D6	6	MEG	—	Sepsis urinaria	TC
17	75	H	D5-D6	3	D	DM, IR, OH, IH	ITU	RMN + TC
18	75	H	L3-L4	6	D + F	DM, IR, OH, IH	Endocarditis	RMN
19	75	H	L3-L4	0	—	DM, IR, IH, CA renal, GIST	Aortitis	RMN + TC + PET
20	58	H	L3-L4	12	D	IR, VIH, CA anal	Toxoplasmosis	RMN + TC
21	80	H	L4-L5	52	D	DM, IR	Inf. catéter (dialisis)	RNM + TC + GGO
22	62	H	L1-L2	8	D	—	—	RMN + TC
23	70	M	D7-D8	4	D	MM	Bacteriemia	RMN + TC + GGO
24	57	M	L2-L3	78	F	TBC	ITU	RMN + TC + PET
25	61	M	L1-L2	52	D	—	—	RMN + TC
26	71	H	L1-L2	12	D	Discitis, CA vejiga	ITU	RNM
27	70	H	D8-D9	8	D	OH, CA esófago	Sepsis catéter	RMN + TC
28	59	H	D10-D11	24	D + NRL	IH, VIH	TBC	RMN + TC
29	51	H	D12-L1	20	D	—	—	RMN
30	78	M	D7-D8	3	D + NRL	DM, IR, CA tiroides	—	RMN + TC
31	67	H	D9-D10	20	D + NRL	—	Bacteriemia	RMN
32	52	H	L2-L3	11	D + NRL	OH	Celulitis MI	RMN + TC + GGO
33	70	H	L3-L4	4	D + NRL	—	—	RMN
34	75	H	L4-L5	1	D + NRL	OH	—	RMN
35	37	M	L5-S1	24	D + NRL	TBC, SD Down, OM	TBC pulmonar	RMN + TC
36	56	M	L5-S1	8	D + NRL	—	Diarreas	RMN + GGO
37	58	H	L5-S1	28	D + NRL	TBC, OH, IH	TBC pulmonar	RMN + TC + GGO
38	50	H	D8-D9	8	D + NRL	DM, IR, IR, OM	—	RMN + TC + GGO
39	66	H	L5-S1	32	D + NRL	TBC, discitis previa, IH, VIH, VHC, sífilis	TBC + fiebre tifoidea	RMN + TC

AA: antecedentes; CA: cáncer; CORT: uso de corticoides; D: dorsalgia; DM: diabetes mellitus; F: fiebre; GGO: gammagrafía ósea; GIST: tumor estromal gastrointestinal; H: hombre; IH: insuficiencia hepática; Imagen: imagen compatible con espondilodiscitis; Inf: infección; IR: insuficiencia renal; ITU: infección del tracto urinario; M: mujer; MEG: malestar general; NRL: déficit neurológico; OH: enolismo; PET: tomografía por emisión de positrones; RMN: resonancia magnética nuclear; Sd: síndrome; TBC: tuberculosis; TC: tomografía computarizada; Tpo. evoluc: tiempo estimado desde el inicio de los síntomas en semanas; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

^a Se biopsia el espacio L3-L4.

Tabla 2 Diagnóstico etiológico de la espondilodiscitis y evolución clínica

Caso	Hemocultivo	Serología	Biopsia	ATB en Bx	Clínica	Infección previa	Evolución
1	Negativo	NO	<i>Str. gallolyticus</i>	—	D	—	Curación. Cuidados Paliativos por CA
2	<i>C. albicans</i>	NO	<i>C. albicans</i>	—	D	Inf. colostomía	Curación
3	<i>P. aeruginosa</i> + <i>C. albicans</i>	Negativa	Negativa	Sí	D	Bacteriemia	Exitus 12 semanas. AIJ complicada
4	<i>Proteus mirabilis</i>	NO	Negativa	—	D	ITU	Curación
5	Negativo	Negativa	Negativa	—	D + F	Neumonía	Curación
6	Negativo	Negativa	Negativa	—	D	—	Curación
7	Negativo	VHC	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	—	D	—	Exitus 4 semanas, fallo renal dialisis
8	Negativo	NO	Negativa	—	D	Endocarditis	Curación
9	Negativo	Negativa	Negativa	Sí	D	Sepsis urinaria	Curación
10	Negativo	Negativa	Negativa	Sí	F	TBC pulmonar miliar	Curación
11	Negativo	Negativa	Negativa	—	D	Pielonefritis aguda	Curación
12	Negativo	NO	Negativa	—	D	—	Curación
13	Negativo	VHB	<i>E. faecalis</i>	—	D	ITU	Exitus 6 semanas, infección Deriv. VP
14	Negativo	Negativa	Negativa	—	D	Osteomielitis Calcáneo + Bacteriemia	Curación. Diálisis e isquemia MMII
15	Negativo	Negativa	Negativa	Sí	D	—	Curación
16	NO	NO	Negativa	Sí	MEG	Sepsis urinaria	Exitus 8 meses ITU complicada
17	Negativo	Negativa	<i>K. pneumoniae</i>	—	D	ITU repetición	Exitus 1 mes, sepsis, ITU complicada
18	<i>S. aureus</i>	Negativa	Negativa	Sí	D + F	Endocarditis	Exitus 1 semana, sepsis, endocarditis
19	Negativo	<i>Coxiella</i>	Negativa	—	—	Aortitis	Curación
20	Negativo	VHB + VIH	Negativa	—	D	Toxoplasmosis	Curación
21	<i>S. epidermidis</i>	Negativa	<i>S. epidermidis</i>	—	D	Inf. catéter diálisis de repetición	Exitus 4 meses, nueva sepsis
22	Negativo	Negativa	Negativa ^a	—	D	—	Curación
23	<i>P. aeruginosa</i>	Negativa	Negativa	—	D	Bacteriemia	Curación
24	Negativo	Negativa	Negativa	—	F	ITU	Curación
25	Negativo	Negativa	Negativa	—	D	—	Curación
26	<i>K. pneumoniae</i>	NO	<i>K. pneumoniae</i> ^a	—	D	ITU	Curación
27	NO	NO	<i>P. aeruginosa</i>	—	D	Sepsis catéter	Curación
28	Negativo	VIH	TBC	—	D + NRL	TBC	Curación
29	Negativo	Negativa	Negativa	—	D	—	Curación
30	Negativo	NO	Negativa	Sí	D + NRL	—	Curación
31	Negativo	Negativa	Negativa	Sí	D + NRL	Bacteriemia	Curación
32	Negativo	Negativa	Negativa	Sí	D + NRL	Celulitis MI	Curación
33	<i>S. lugdunensis</i>	Negativa	<i>S. lugdunensis</i>	—	D + NRL	—	Curación
34	NO	NO	<i>Aerococcus urinae</i>	—	D + NRL	—	Curación
35	NO	Negativa	TBC	—	D + NRL	TBC pulmonar	Curación
36	Negativo	Negativa	<i>Salmonella</i>	—	D + NRL	Diarreas	Curación
37	Negativo	Negativa	TBC	—	D + NRL	TBC pulmonar	Curación
38	NO	NO	<i>S. costellatum</i> (<i>viridans</i>)	—	D + NRL	—	Curación
39	Negativo	VIH + VHC	TBC	—	D + NRL	TBC + fiebre tifoidea	Curación

ATB: antibiótico; ATB en BX: hace referencia a si el paciente recibió tratamiento antibiótico antes de la biopsia discal o si el periodo «ventana» fue insuficiente (menos de 7 días); Bx: biopsia; C: *Candida*; Deriv. VP: derivación ventrículo-peritoneal; E: *Enterococcus*; HC: hemocultivo; Inf.: infección; ITU: infección del tracto urinario; K: *Klebsiella*; M: meses; P: *Pseudomonas*; P. ventana: periodo de tiempo sin antibiótico antes de la biopsia; S: *Staphylococcus*; S: semanas; Str: *Streptococcus*; T: tiempo; TBC: tuberculosis.

^a Doble biopsia. La primera fue negativa.

Tabla 3 Resultados de la biopsia. Casos con resultado positivo (identificación del germen causal)

	Porcentaje de cultivos positivos de la biopsia discal			
	Totales (39)	Con antibiótico (9)	Sin antibiótico (30)	Significación estadística (p)
Biopsia percutánea	7/26 (26,9%)	0/6 (0%)	7/20 (35%)	0,073
Biopsia abierta	9/13 (69,2%)	0/3 (0%)	9/10 (90%)	0,003
Total biopsia	16/39 (41%)	0/9 (0%)	16/30 (53,3%)	0,008

Todos los pacientes con tratamiento antibiótico simultáneo a la biopsia tuvieron resultado negativo. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para comparar variables categóricas. La significación estadística adoptada fue de p bilateral menor de 0,05.

Tabla 4 Detección de microorganismos causantes de espondilodiscitis en nuestra muestra

Prueba (n.º realizadas en la muestra)	Hemocultivos solo (HC)	Biopsia solo (BX)	HC y BX a la vez	Serología	Total
Bacilo de la tuberculosis		4			4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (BGN)		1	1		2
<i>Proteus mirabilis</i> (BGN)	1				1
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (BGN)		1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (BGN)	2	1			3
<i>Salmonella</i> (BGN)		1			1
<i>Candida albicans</i>	1		1		2
<i>Staphylococcus aureus</i> (GP)	1				1
<i>Streptococcus galloyticus</i> (GP)		1			1
<i>Streptococcus constellatus</i> (GP)		1			1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (GP)			1		1
<i>Staphylococcus lugdunensis</i> (GP)			1		1
<i>Aerococcus urinae</i> (GP)		1			1
<i>Enterococcus faecalis</i> (BGP)		1			1
<i>Coxiella burnetti</i>				1	1
TOTAL	5 ^a	12	4	1	22 ^a

BGN: bacilo gramnegativo; BGP: bacilo grampositivo; GP: grampositivo; TBC: tuberculosis.

^a En un paciente se aislaron *Candida albicans* y *Pseudomonas aeruginosa* simultáneamente, por lo que son 4 hemocultivos positivos por 5 microorganismos y 21 muestras totales positivas por 22 microorganismos.

descompresión del canal medular. En los 3 casos restantes se consideró la laminectomía limitada y no fue necesaria la instrumentación y la artrodesis posterior.

La rentabilidad de la biopsia se resume en la **tabla 3**. No se consiguió aislar microorganismos en ningún paciente al que se realizó biopsia percutánea con tratamiento antibiótico concomitante; sin embargo, en el 53,3% de los pacientes que no consumieron antibióticos o se realizó un adecuado periodo de ventana (más de 5 días sin antibiótico), se pudo aislar microorganismos, siendo este hecho estadísticamente significativo ($p=0,08$ en el test de chi cuadrado). Los bacilos gramnegativos y los cocos grampositivos fueron los más frecuentemente aislados mediante la biopsia (31,2% cada grupo), seguidos del bacilo tuberculoso, *Candida* y *Enterococcus*, como se muestra en las **tablas 4 y 5**, donde también se hace un recuento de los diagnósticos obtenidos por hemocultivos y serología. De manera global (contando con hemocultivos, biopsia y serología), en nuestra muestra los microorganismos detectados con mayor frecuencia son los bacilos gramnegativos (36%), seguidos de los grampositivos (31,8%), el bacilo tuberculoso (14%) y *Candida* (9%). Solo se dio un caso de *Staphylococcus aureus* (hemocultivo).

Constatamos 7 fallecimientos durante el seguimiento, si bien solo en 2 casos (número 17 y 18) esto se produjo en el mismo proceso infeccioso de la espondilodiscitis (5,1%),

Tabla 5 Distribución de microorganismos aislados en las biopsias con cultivos positivos (16 pacientes)

Microorganismos	Casos (porcentaje)
Bacilos gramnegativos	5 (31,2%)
Cocos grampositivos	5 (31,2%)
Bacilo tuberculoso	4 (25%)
<i>Candida albicans</i>	1 (6,2%)
<i>Enterococcus</i>	1 (6,2%)

dentro del primer mes tras la realización de la biopsia. El resto de fallecimientos se produjo de manera más tardía por procesos infecciosos nuevos (3 casos) y, en menor medida (2 casos), por complicaciones de patología previa (**tabla 2**). El resto de los pacientes con diagnóstico final de espondilodiscitis evolucionó satisfactoriamente con antibioterapia. Mostramos 3 casos clínicos como ejemplos (**figs. 1, 2 y 3**).

Discusión

La biopsia discal intervertebral es un procedimiento necesario en el algoritmo diagnóstico y terapéutico de las espondilodiscitis^{1-9,13-31}. Los resultados entre la biopsia



Figura 1 Caso número 2. Mujer de 58 años, Espondilodiscitis L3-L4. Antecedentes de diabetes mellitus, infección de bolsa de colostomía previa por *Candida*. Clínica de dolor lumbar con irradiación a muslos y dolor con la flexión de caderas. Seis semanas desde el inicio de los síntomas. A) RX inicial, donde se observa la destrucción del espacio indicado, sugestivo de espondilodiscitis. B) RMN. Nótese en los cortes axiales la afectación de ambos psoas ilíacos. C) Imágenes de la toma de biopsia percutánea, con resultado positivo para *Candida albicans*. Tratamiento con fluconazol intravenoso para pasar después a vía oral. Buena evolución con curación de cuadro clínico. D) RMN al año de la biopsia, donde se observan hallazgos residuales pero fusión intervertebral como secuela, mejoría evidente en ambas proyecciones.

percutánea guiada por TC (más frecuentemente publicadas) y la guiada por escopia no ofrecen diferencias en la literatura^{14,15}.

Se han señalado diferentes causas como posibles responsables de la negatividad de los cultivos por biopsia: muestras de pequeño tamaño, muestras de zonas sin microorganismos vivos, infecciones de bajo grado, incapacidad de conseguir el crecimiento de determinados microorganismos y el uso de antibioterapia pre-biopsia²⁴.

En la presente muestra el rendimiento global de la biopsia discal fue del 41%, frente al 53,3% en los casos donde los pacientes no estaban recibiendo tratamiento con antibióticos. Estos resultados se sitúan dentro del rango encontrado en la bibliografía, con resultados muy variados en múltiples estudios, desde el 19% hasta el 78%¹³⁻²⁷. Sin embargo, como señalan algunos autores, incluso con rendimientos bajos la biopsia supone una orientación crucial en el tratamiento antibiótico definitivo de estos pacientes y, por tanto, en su evolución^{23,24}.

Las características basales en cuanto a edad y comorbilidades de la muestra son equiparables a otros estudios encontrados en la literatura médica^{5,13,17,21,22}.

Se ha descrito la mortalidad por espondilodiscitis con cifras del 11 al 20% al año¹⁰. En nuestra muestra tenemos una mortalidad global del 17,9%, siendo en el 5,1% atribuible al mismo proceso infeccioso que causó la espondilodiscitis.

En cuanto al tipo de microorganismos aislados, en nuestro estudio encontramos un 31% de aparición de bacilos gramnegativos, con un solo caso de *S. aureus*. Estas cifras discrepan de las observadas en la literatura, donde *S. aureus* es el más frecuente y los bacilos gramnegativos no tienen tanto peso^{1,4,8,9,26}. Posiblemente esto se debe en mayor medida al antecedente de insuficiencia renal e infecciones del tracto urinario, hallazgos altamente frecuentes en los pacientes de

nuestra muestra con cultivos positivos para estos microorganismos.

Lo que creemos más destacado de nuestros resultados es que ningún paciente con tratamiento antibiótico concomitante tuvo un resultado positivo en la biopsia. El uso de antibioterapia marca dramáticamente el resultado en nuestra muestra, como también indican otros estudios. Czuczman et al.²⁴ en su estudio muestra también un 0% de casos positivos en los 12 casos donde biopsian con antibióticos ($p=0,062$).

Otros autores ya habían mostrado este efecto pero sin llegar a la significación. Agarwal et al.²⁸ muestran un descenso del 29,4 al 20,5% si se usan antibióticos ($p=0,257$). McNamara et al.²⁹ muestran en su metaanálisis un descenso de 43 al 32% ($p=0,08$). Avenel et al.²⁶, en un reciente estudio de 168 biopsias percutáneas guiadas por TC, finalmente sí encuentran asociación estadísticamente significativa entre el uso de antibióticos y la positividad de la biopsia, con un descenso del 60 al 39,5%.

No obstante, a pesar de estos trabajos publicados, el efecto de la antibioterapia en la biopsia es discutido. Otros autores no observan esta influencia^{30,31} y recomiendan realizarla incluso con antibioterapia. Por ejemplo, Wong et al.³⁰, en su estudio en dos centros de tercer nivel con 101 biopsias guiadas por TC, encuentran una positividad del 48% frente al 54% con y sin antibióticos, respectivamente. Concluyen que el uso de antibioterapia no debe evitar que se haga una biopsia guiada.

Si analizamos nuestra casuística, solo en 4 de los 9 casos donde se biopsió sin suspender el antibiótico la situación clínica del paciente obligó a mantener el tratamiento (infección con mala evolución). En nuestra opinión, dados los presentes resultados, siempre que sea posible será fundamental conseguir que todos los pacientes que vayan a realizarse una biopsia acudan a la prueba con una ventana

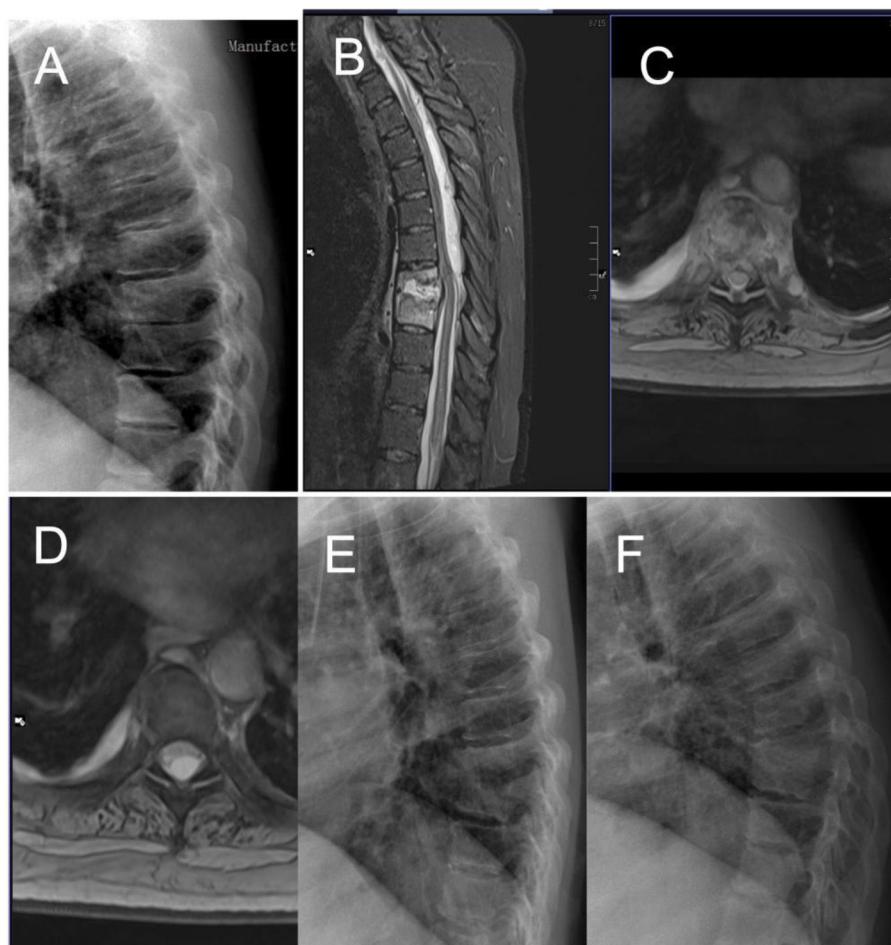


Figura 2 Caso número 38. Mujer de 50 años, espondilodiscitis D8-D9 que debutó con paraplejia. Dorsalgia previa de semanas de evolución sin diagnóstico de espondilodiscitis. Nótese RX antes de los síntomas neurológicos con leve pinzamiento del espacio discal D8-D9 (A). Con la aparición de la pérdida de fuerza en los miembros inferiores se realiza RMN, con visualización de absceso epidural de gran tamaño que asciende por el canal medular hasta segmentos altos de la columna dorsal (B-D). Véase la RX con destrucción evidente del espacio discal y vértebra craneal (E). Se realiza laminectomía y drenaje del absceso, con biopsia abierta. El cultivo intraoperatorio muestra un resultado positivo para *Streptococcus constellatus*. Afortunadamente la paciente recuperó la capacidad de deambular y actualmente usa muletas pero es independiente. Diez meses más tarde se observa fusión ósea evidente del segmento afectado (F).

antibiótica adecuada. Este tiempo sin antibiótico debe ser superior a 48 h según algunos autores⁸.

Hay que recordar que de manera global en la literatura el estudio del microorganismo causal es negativo entre el 20 y el 35% de los casos aun realizando biopsia abierta^{1-9,13}. Por ello, diversos autores recomiendan que debe considerarse una segunda biopsia percutánea en caso de fallo de la primera si seguimos sin diagnóstico o el paciente tiene una mala evolución^{24,26,32-35}.

En este sentido, la rentabilidad de una segunda biopsia ofrece diferentes cifras en la bibliografía consultada. Kasalak et al.³², en su metaanálisis de 2018, observan una efectividad del 0 al 60% en los 8 estudios revisados, los cuales describen como heterogéneos, con pocos pacientes y posibles fallos metodológicos. Dentro de estos estudios revisados, los de Gras et al.³³, Kim et al.³⁴ y Friedman et al.³⁵ son los que cuentan con mayor número de pacientes (33, 29 y 19, respectivamente), con cifras de positividad de la segunda biopsia del 39, del 7 y del 42%, respectivamente.

Finalmente, Kasalak et al.³² concluyen que se precisan nuevos estudios mejor diseñados para determinar el papel de una segunda biopsia guiada por imagen.

Czuczman et al.²⁴, como ya se ha comentado anteriormente, estudian exclusivamente los resultados de una segunda biopsia discal percutánea en 21 pacientes, con resultado positivo global en 3 casos (14,3%), cifra influenciada drásticamente por el uso de antibióticos (0% de positivos con antibioterapia y 33% de positivos sin ella). Este autor señala también una menor edad de los pacientes como factor que puede favorecer una mayor rentabilidad de la prueba de cara a seleccionar adecuadamente los pacientes para una segunda biopsia guiada.

La biopsia abierta se realiza en pocos casos: en los que haya fracasado el tratamiento médico, ante la existencia de déficit neurológico (normalmente por la presencia de abscesos epidurales compresivos) o por la necesidad de estabilización quirúrgica por deformidad, inestabilidad o dolor no controlable^{8,9,36-42}. En nuestro estudio, 13 pacientes

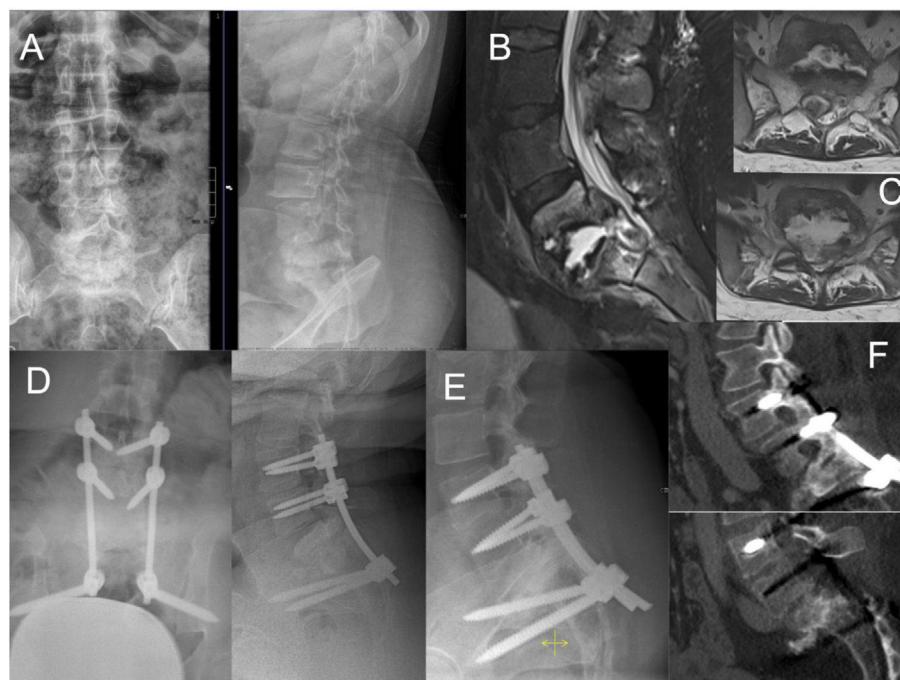


Figura 3 Caso número 35. Mujer de 37 años, con antecedentes de síndrome de Down, obesidad y tuberculosis pulmonar años atrás. Cuadro de dolor lumbar bajo y debilidad de los miembros inferiores que le imposibilitan la marcha de manera independiente. En la RX (A) y en la RMN (B) se observa amplia destrucción de espacio L5-S1, con absceso epidural que comprime el saco dural y las raíces de la cola de caballo (C). Se realiza cirugía de descompresión y artrodesis L3-S2-iliacos (D). El cultivo intraoperatorio fue positivo para bacilo tuberculoso. La paciente evoluciona favorablemente con tratamiento antibiótico y recupera la capacidad para deambular de manera autónoma. En la RX y la TC de control al año de la cirugía se observa fusión L5-S1 (E y F).

fueron intervenidos mediante biopsia abierta, 11 de ellos por la existencia de un absceso epidural, casi siempre con déficit neurológico acompañante. En 10 casos la descompresión se acompañó de artrodesis instrumentada por vía posterior, mientras que en los 3 pacientes restantes solo se practicó una laminectomía y drenaje del absceso. En todos los casos con déficit neurológico la descompresión conseguida fue suficiente para mejorar su situación neurológica.

Sin bien no ha sido objeto de estudio en nuestra serie, el uso de instrumentación en la patología infecciosa de la columna sigue estando sujeto a debate, aunque desde hace años su uso se ha generalizado entre los cirujanos del raquis, debido a la aparición de diversos estudios que muestran tasas nulas o bajas de fracasos o reinfecciones, del 0 al 4,3%^{38–41}. No obstante, también se han publicado artículos, como el de Arnold et al.⁴², con un 23% de fracasos. Por lo general, sin existir actualmente en la literatura indicaciones absolutas, se recomienda limitarse a la laminectomía sin instrumentación solamente cuando nos encontramos con abscesos epidurales con estenosis posteriores que requieran una descompresión limitada sin condicionar la inestabilidad mecánica de la columna. En caso contrario será necesaria la estabilización y la artrodesis raquídea^{36,37,39}. En cuanto a la técnica y a la vía de abordaje de la instrumentación, los diferentes autores hacen hincapié en la situación clínica del paciente, la morfología y la localización de la lesión vertebral y las preferencias del cirujano, abogándose por el desbridamiento amplio siempre que sea posible^{36,37}. Sin embargo, en estudios retrospectivos, como los de Lin et al.⁴³ y Mohamed et al.⁴⁴, se reportan series de pacientes

tratados mediante descompresión y artrodesis posterior sin desbridamiento, seguido de estricto tratamiento antibiótico, también con buenos resultados.

Como limitaciones de este estudio podemos citar su carácter retrospectivo y que solamente recoge los pacientes biopsiados con sospecha de espondilodiscitis, dejando fuera los pacientes diagnosticados únicamente por hemocultivos. Este hecho nos impide tener una imagen global de la casuística de esta patología.

Conclusiones

La espondilodiscitis es una patología potencialmente grave, y la biopsia es un procedimiento necesario para el diagnóstico en casos de ausencia de microorganismo causal o sospecha de germen poco frecuente. Determinadas situaciones del paciente pueden imposibilitar la retirada de la antibioterapia, lo cual disminuye drásticamente su rendimiento. En ningún paciente biopsiado con un tratamiento antibiótico concomitante se consiguió un cultivo positivo.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia III.

Financiación

No se ha recibido financiación para realizar este estudio.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en la realización del presente artículo.

Bibliografía

1. Pintado-García V. Infectious spondylitis. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2008;26:510–7.
2. Fantoni M, Treccarichi EM, Rossi B, Mazzotta V, di Giacomo G, Nasto LA, et al. Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16 Suppl 2:2–7.
3. Cornett CA, Vincent SA, Crow J, Hewlett A. Bacterial spine infections in adults: Evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016;24:11–8.
4. Yoon SH, Chung SK, Kim KJ, Kim HJ, Jin YJ, Kim HB. Pyogenic vertebral osteomyelitis: Identification of microorganism and laboratory markers used to predict clinical outcome. *Eur Spine J.* 2010;19:575–82.
5. Lener S, Wipplinger C, Hartmann S, Rietzler A, Thomé C, Tschugg A. Gender-specific differences in presentation and management of spinal infection: A single-center retrospective study of 159 cases. *Global Spine J.* 2021;11:430–6.
6. Camino-Willhuber G, Guiroy A, Zamorano J, Astur N, Valacco M. Independent reliability analysis of a new classification for pyogenic spondylodiscitis. *Global Spine J.* 2020;13:21.
7. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: Update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65 Suppl 3:iii11–24.
8. Mavrogenis AF, Megaloikonomos PD, Igoumenou VG, Panagopoulos GN, Giannitsioti E, Papadopoulos A, et al. Spondylodiscitis revisited. *EFORT Open Rev.* 2017;2:447–61.
9. Taylor DG, Buchholz AL, Sure DR, Buell TJ, Nguyen JH, Chen CJ, et al. Presentation and outcomes after medical and surgical treatment versus medical treatment alone of spontaneous infectious spondylodiscitis: A systematic literature review and meta-analysis. *Global Spine J.* 2018;8 4 Suppl: 49S–58S.
10. Zadran S, Pedersen PH, Eiskjær S. Vertebral osteomyelitis: A mortality analysis comparing surgical and conservative management. *Global Spine J.* 2020;10:456–63.
11. Jeong DK, Lee HW, Kwon YM. Clinical value of procalcitonin in patients with spinal infection. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015;58:271–5.
12. Chu AK, Rabin HR, Kloiber R, Haba J. A phase II study of ¹⁸F-fluorodeoxy glucose in adults with pyogenic vertebral osteomyelitis using PET/CT. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2011;22 Suppl A. SP25.
13. Pupaibool J, Vasoo S, Erwin PJ, Murad MH, Berbari EF. The utility of image-guided percutaneous needle aspiration biopsy for the diagnosis of spontaneous vertebral osteomyelitis: A systematic review and meta-analysis. *Spine J.* 2015;15: 122–31.
14. Enoch DA, Cargill JS, Laing R, Herbert S, Corrah TW, Brown NM. Value of CT-guided biopsy in the diagnosis of septic discitis. *J Clin Pathol.* 2008;61:750–3.
15. Cherdchukiatsakul S. The results of comparisons between CT-guided and fluoroscopic-guided spinal biopsy. *J Med Assoc Thai.* 2013;96 3 Suppl:S59–63.
16. Rankine JJ, Barron DA, Robinson P, Millner PA, Dickson RA. Therapeutic impact of percutaneous spinal biopsy in spinal infection. *Postgrad Med J.* 2004;80:607–9.
17. Yang SC, Fu TS, Chen LH, Chen WJ, Tu YK. Identifying pathogens of spondylodiscitis: Percutaneous endoscopy or CT-guided biopsy. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:3086–92.
18. Kim BJ, Lee JW, Kim SJ, Lee GY, Kang HS. Diagnostic yield of fluoroscopy-guided biopsy for infectious spondylitis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:233–8.
19. Sehn JK, Gilula LA. Percutaneous needle biopsy in diagnosis and identification of causative organisms in cases of suspected vertebral osteomyelitis. *Eur J Radiol.* 2012;81:940–6.
20. Hassoun A, Taur Y, Singer C. Evaluation of thin needle aspiration biopsy in the diagnosis and management of vertebral osteomyelitis (VO). *Int J Infect Dis.* 2006;10:486–7.
21. Michel SC, Pfirrmann CW, Boos N, Hodler J. CT-guided core biopsy of subchondral bone and intervertebral space in suspected spondylodiskitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186:977–80.
22. Chew FS, Kline MJ. Diagnostic yield of CT-guided percutaneous aspiration procedures in suspected spontaneous infectious discitis. *Radiology.* 2001;218:211–4.
23. Fouquet B, Goupille P, Gobert F, Cottet P, Roulot B, Valat JP. Infectious discitis diagnostic contribution of laboratory tests and percutaneous discovertebral biopsy. *Rev Rheum Engl Ed.* 1996;63:24–9.
24. Czuczman GJ, Marrero DE, Huang AJ, Mandell JC, Ghazikhanian V, Simeone FJ. Diagnostic yield of repeat CT-guided biopsy for suspected infectious spondylodiscitis. *Skeletal Radiol.* 2018;47:1403–10.
25. Özmen D, Özkan N, Guberina N, Fliessbach K, Suntharalingam S, Theysohn J, et al. Computed-tomography-guided biopsy in suspected spondylodiscitis: Single-center experience including 201 biopsy procedures. *Orthop Rev (Pavia).* 2019;11:7793.
26. Avenel G, Guyader P, Fiaux E, Alcaix D, Zarnitsky C, Pouplin-Jardin S, et al. Microbiological diagnosis of suspected vertebral osteomyelitis with a focus on the yield of percutaneous needle biopsy: A 10-year cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40:297–302.
27. Sehn JK, Gilula LA. Percutaneous needle biopsy in diagnosis and identification of causative organisms in cases of suspected vertebral osteomyelitis. *Eur J Radiol.* 2012;81:940–6.
28. Agarwal V, Wo S, Lagemann GM, Tsay J, Delfyett WT. Image-guided percutaneous disc sampling: Impact of antecedent antibiotics on yield. *Clin Radiol.* 2016;71:228–34.
29. McNamara AL, Dickerson EC, Gomez-Hassan DM, Cinti SK, Srivivasan A. Yield of image-guided needle biopsy for infectious discitis: A systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38:2021–5.
30. Wong H, Tarr G, Rajpal K, Sweetman L, Doyle A. The impact of antibiotic pre-treatment on diagnostic yield of CT-guided biopsy for spondylodiscitis: A multi-centre retrospective study and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2021;65: 146–510.
31. Kasalak O, Wouthuizen-Bakker M, Adams HJA, Overbosch J, Dierckx RAJO, Jutte PC, et al. CT-guided biopsy in suspected spondylodiscitis: microbiological yield, impact on antimicrobial treatment, and relationship with outcome. *Skeletal Radiol.* 2018;47:1383–91.
32. Kasalak O, Adams HJA, Jutte PC, Overbosch J, Dierckx RAJO, Wouthuizen-Bakker M, et al. Culture yield of repeat percutaneous image-guided biopsy after a negative initial biopsy in suspected spondylodiscitis: A systematic review. *Skeletal Radiol.* 2018;47:1327–35.
33. Gras G, Buzelle R, Parietti JJ, Debiais F, Dinh A, Dupon M, et al. Microbiological diagnosis of vertebral osteomyelitis: Relevance of second percutaneous biopsy following initial negative biopsy and limited yield of post-biopsy blood cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:371–5.
34. Kim BJ, Lee JW, Kim SJ, Lee GY, Kang HS. Diagnostic yield of fluoroscopy-guided biopsy for infectious spondylitis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:233–8.
35. Friedman JA, Maher CO, Quast LM, McClelland RL, Ebersold MJ. Spontaneous disc space infections in adults. *Surg Neurol.* 2002;57:81–6.

36. Aljawadi A, Jahangir N, Jeelani A, Ferguson Z, Niazi N, Arnall F, et al. Management of pyogenic spinal infection, review of literature. *J Orthop.* 2019;16:508–12.
37. Guerado E, Cerván AM. Surgical treatment of spondylodiscitis. An update. *Int Orthop.* 2012;36:413–20.
38. Carragee E, Iezza A. Does acute placement of instrumentation in the treatment of vertebral osteomyelitis predispose to recurrent infection: Long-term follow-up in immune-suppressed patients. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33:2089–93.
39. Noh SH, Zhang HY, Lim HS, Song HJ, Yang KH. Decompression alone versus fusion for pyogenic spondylodiscitis. *Spine J.* 2017;17:1120–6.
40. Talia AJ, Wong ML, Lau HC, Kaye AH. Safety of instrumentation and fusion at the time of surgical debridement for spinal infection. *J Clin Neurosci.* 2015;22:1111–6.
41. Rayes M, Colen CB, Bahgat DA, Higashida T, Guthikonda M, Ren-gachary S, et al. Safety of instrumentation in patients with spinal infection. *J Neurosurg Spine.* 2010;12:647–59.
42. Arnold R, Rock C, Croft L, Gilliam BL, Morgan DJ. Factors associated with treatment failure in vertebral osteomyelitis requiring spinal instrumentation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:880–4.
43. Lin C-P, Ma H-L, Wang S-T, Liu C-L, Yu W-K, Chang M-C. Surgical results of long posterior fixation with short fusion in the treatment of pyogenic spondylodiscitis of the thoracic and lumbar spine: A retrospective study. *Spine.* 2012;37:E1572–9.
44. Mohamed AS, Yoo J, Hart R, Ragel BT, Hiratzka J, Hamilton DK, et al. Posterior fixation without debridement for vertebral body osteomyelitis and discitis. *Neurosurg Focus.* 2014;37:E6.