

METAANÁLISIS: SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE QUINOLONAS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

*Ada Ximena Armaza Céspedes

** Sandra Marlene Campuzano Jiménez

RESUMEN

Las quinolonas son antimicrobianos de amplio espectro, cuya administración se ha asociado con efectos colaterales adversos articulares en animales jóvenes; por ello se recomienda cautela en el uso de quinolonas en pediatría restringiendo su uso para situaciones específicas, donde no exista otra alternativa. El presente trabajo evalúa la seguridad de la administración de quinolonas para tratamiento de infecciones en la edad pediátrica a través de un metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados durante el periodo de 1995-2005.

Dado que la técnica de metaanálisis requiere acceso a fuentes primarias y verificables, así como a trabajos originales "in extenso", se utilizaron como estrategia de búsqueda bases de datos electrónicas de referencias bibliográficas, el Index Medicus y Excerpta Médica, MEDLINE y EMBASE respectivamente; a través de lenguaje controlado, búsqueda controlada, utilizando el Thesaurus, indexador electrónico, como diccionario de la base de datos, Biblioteca Cochrane, búsqueda libre, más búsqueda controlada utilizando limitadores.

Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs), que comparan el tratamiento con quinolonas frente a un control en pacientes pediátricos, con respecto a la aparición de efectos adversos articulares. Se incluyeron 7 estudios controlados aleatorizados, que en el grupo de intervención utilizaron quinolonas en niños y adolescentes y en el grupo control un antibiótico de otra familia. El metaanálisis demostró que el riesgo de inducir efectos adversos articulares es similar en los dos grupos y muestra que no existe incremento significativo del riesgo (RR) de afectación articular con el uso de quinolonas a dosis establecidas, a la luz de los conocimientos actuales.

Palabras Clave: Quinolonas, metaanálisis, MEDLINE, Biblioteca Cochrane, Ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs).

ABSTRACT

The quinolonas are antimicrobials of wide spectrum, its administration has been associated with adverse articular effects in young animals. Caution is recommended in the quinolonas use in pediatrics, restricting its use for situations where another alternative doesn't exist. To evaluate the security of the quinolonas administration for treatment of infections in the pediatric age, we present an metaanalysis of randomized and controlled trials (RCT), during the period of 1995-2005.

Electronic databases of bibliographical references as The Index Medicus and Excerpta, MEDLINE and EMBASE respectively, through controlled language, controlled search, using the Thesaurus, electronic indicator, as dictionary of the database, Cochrane Library, search free, more controlled search using the constrainers, had been used.

All the randomized controlled trial were included, they compare the treatment with quinolonas in front of a control in pediatric patient. Seven RCT were included that used quinolonas in children and adolescents in the intervention group and in a control group an antibiotic of another family, about the adverse articular effects. The metaanalysis demonstrated that the risk of inducing effects adverse in articulations is similar in the two groups. In the carried out metaanalysis it is verified that there is not significant increment of the risk (RR) of affectation to articulate with the quinolonas use to established dose.

Key words: Quinolonas, metaanalysis, MEDLINE, Cochrane Library, Randomized Controlled Trials (RCT)

* Médico Pediatra Hospital Cochabamba. MsC Investigación Clínica

** Médico Pediatra Hospital Mallcorrancho. Docente Histología UNIVALLE

INTRODUCCION

Las quinolonas constituyen un importante grupo de antimicrobianos, que han generado considerable interés desde su descubrimiento hace más de 40 años, el entendimiento de los mecanismos moleculares de su acción contra los patógenos bacterianos también ha progresado sustancialmente, así como la inducción de la resistencia bacteriana, y el potencial efecto tóxico de cada uno de sus componentes. (Andriole 2005)

Las quinolonas producen acción bactericida rápida, en relación directa con su concentración en el sitio de infección, a través de la inhibición replicativa de la síntesis del DNA bacteriano, lo que causa inhibición de la división celular.

Los efectos adversos más frecuentemente asociados a las quinolonas son gastrointestinales, tales como náuseas y diarrea; efectos en el sistema nervioso central tales como cefalea mareos y somnolencia. Los eventos graves del sistema nervioso central, como la psicosis y las crisis convulsivas son poco frecuentes. Otros efectos adversos incluyen reacciones dermatológicas, elevación de la enzima hepática, hipersensibilidad, nefrotoxicidad, reacciones hematológicas, tendinitis y rotura de tendón.

En relación a las articulaciones se ha observado que las quinolonas producen erosiones en los cartílagos, efusiones en las articulaciones y desorganización de las placas epifisarias en animales jóvenes. (Simonin 1999)¹⁰

Se sugiere cautela en el uso de quinolonas en pediatría, restringiendo su uso para situaciones clínicas donde no exista otra alternativa. (Jáuregui 2002)⁹. La asociación quinolona - artropatía resulta de la quelación del magnesio, alterando la funcionalidad de las integrinas en la superficie de los condrocitos. Sin embargo datos in vitro sugieren que existe un defecto en los proteoglicanos y la síntesis de procolágeno. (Owens 2005)¹¹

La frecuencia exacta de los efectos secundarios en niños es difícil estimar debido a la escasez de estudios prospectivos. Tomando en cuenta la severidad de la condición clínica en la cual se permite la prescripción de estos antibióticos, además de la diversidad de manifestaciones inherentes a esta condición, los estudios deben incluir grupos control con la misma enfermedad, que reciban otros antibióticos.

La tasa de resistencia entre los patógenos de la comunidad frente a las quinolonas es mínima, pero la tasa de resistencia en las cepas nosocomiales se ha convertido en un problema sobre todo para el *S. aureus*, *P. aeruginosa* y los estreptococos.

Existen muchos estudios que indican que la selección inicial de un antimicrobiano influye mucho en el resultado del tratamiento así como en el desarrollo de resistencia. En Bolivia las características epidemiológicas propias no difieren del resto de América Latina y el mundo. La selección inicial de antimicrobianos para el tratamiento de infecciones es empírica puesto que los resultados de los cultivos y de los perfiles de susceptibilidad demoran dos a tres días ó no son accesibles ni confiables.

Por otro lado, el reconocimiento de resistencia a un antibiótico hace que los médicos alteren la selección de antimicrobianos para sobrepasar dicha resistencia. Por lo general utilizando un fármaco con espectro de actividad más extendido. Esto ha provocado el uso generalizado de Quinolonas en la población adulta, y a pesar de las indicaciones de peligro en contra del uso de quinolonas en niños, prescripciones de antibióticos de esta clase para tratar infecciones en niños se han incrementado en los últimos diez años.

La incidencia exacta de los efectos adversos articulares con el uso de quinolonas en niños es imposible de evaluar. A pesar de las pruebas provenientes de muchas fuentes, hay dificultades en la recolección de datos seguros. Es importante notar que la relación entre los reportes de eventos adversos, puede variar en los estudios clínicos sobre la base del tiempo, de la aprobación del producto y la geografía. Por otro lado, la relación de reportes de baja frecuencia y/o efectos adversos insuficientemente caracterizados pueden ser diferentes sobre la base de un nuevo conocimiento de toxicidad, atención de los medios, o la capacidad de diagnósticos mejorados.

El metaanálisis, en primer lugar, permite una mayor generalización de sus resultados respecto de los estudios individuales, es decir presenta una mayor validez externa ya que las muestras de los distintos estudios no provienen de la misma población. En segundo lugar, al aumentar la potencia estadística, además de incrementar la capacidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas, también permite aumentar la precisión en la estimación del

efecto, a través de intervalos de confianza más estrechos. En tercer lugar el metaanálisis permite valorar las discrepancias entre los resultados de distintos estudios y sugerir hipótesis explicativas de esta heterogeneidad. Finalmente la realización de un metaanálisis es menos costosa y plantea menores problemas logísticos que la realización de un ensayo clínico aleatorizado con una gran muestra de pacientes.

El objetivo general del estudio es el de evaluar la seguridad de la administración de quinolonas para tratamiento de infecciones en la edad pediátrica a través de un metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados durante el periodo de 1995-2005.

MATERIALES Y METODOS

Se evaluó la elegibilidad de 14 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), publicados en revistas que definen estrictamente sus criterios de publicación; se incluyeron 7 de ellos (1997 participantes), se excluyeron otros 7 los cuales no cumplían las características impuestas, ninguna publicación fue duplicada, no se pudo recuperar un ensayo (Petrilli AS 2000).

Ubicación: Los estudios fueron realizados en diversas partes del mundo, Europa, Norte, Centro y Sud América, Asia y África. La calidad metodológica de los ensayos controlados aleatorizados se consideró adecuada en base a los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión: Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparan el tratamiento con quinolonas frente a un control en pacientes pediátricos, incluyendo evaluación clínica experta y seguimiento a través de estudios de gabinete especializados de los efectos adversos articulares.

Criterios de Exclusión: Se excluyeron, los estudios no aleatorizados o cuasi-aleatorizados (por ejemplo, asignación alternante, según fecha de nacimiento, número de historia clínica, día de la semana) así como aquellos que utilizaron listas abiertas de números aleatorios, así como los que no incluían un seguimiento y control de los efectos tóxicos en las articulaciones.

Tipos de participantes: Un mil novecientos noventa y siete niños y adolescentes comprendidos entre 3

meses y 17 años, portadores de infecciones severas agudas ó crónicas reagudizadas, que no respondían a tratamiento antibiótico más convencional, o que hubieran desarrollado resistencia comprobada a dicho tratamiento.

Tipos de intervenciones: El Grupo de intervención recibió un antibiótico del tipo de las quinolonas. Por ejemplo: Ciprofloxacina, Ofloxacina, Pefloxacina, Gatifloxacina o Tobrafloxacina.

El Grupo control recibió un antibiótico de otra familia, por ejemplo: amoxicilina + ácido clavulánico, ceftriaxona, cefotaxima, amoxicilina, oxacilina, piperacilina + tazobactam, ceftazidime, vancomicina o tobramicina.

Detección de Artropatía: Para valorar los efectos adversos en articulaciones inherentes al uso de quinolonas se realizaron exámenes clínicos protocolizados, simple y doble ciego, por Pediatras Reumatólogos, Imagenólogos con mención en patología articular de la infancia, Fisioterapeutas y Exámenes de gabinete especializados.

Tipos de medidas de resultado: El end point (resultado final) de cada estudio fue expresado en riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza (IC).

Documentación de la búsqueda; se registraron las características que incluye cada estudio, mediante una tabla de recolección de datos tomando en cuenta, el período de 10 años, de 1995 a 2005, sin limitaciones de idioma o procedencia geográfica.

Los estudios fueron identificados mediante búsqueda en: Bases de datos electrónicos de referencias bibliográficas El Index Medicus y Excerpta Medica MEDLINE y EMBASE respectivamente, a través de lenguaje controlado para facilitar la precisión de los resultados.

Búsqueda controlada, utilizando el Thesaurus, indexador electrónico, como diccionario de la base de datos. Consulta en la Biblioteca Cochrane Plus, cuyo trabajo colaborativo a nivel mundial se especializa en Estudios Controlados Aleatorizados. Se investigaron los registros que contienen referencias de ensayos clínicos en curso o ya finalizados, y que fueron registrados prospectivamente en el momento de su aprobación.

Métodos Estadísticos y Software: Se utilizó la comparación entre los participantes del grupo de intervención y los del grupo control del mismo ensayo, a través de las técnicas estadísticas de Mantel y Haenszel modificada por Peto, que permiten incrementar el nivel de precisión de la comparación de proporciones clásica (pruebas Chi Cuadrada tradicional). El software utilizado fue EPIDAT versión 3.1 (Análisis Epidemiológico de datos Tabulados), programa desarrollado por el Servicio de Información de Galicia, OPS y Cuba en su versión 3.1 lanzada el año 2005 y que incluye un subprograma para la realización directa de procedimientos metanalíticos y que está disponible sin costo en los mismos sitios de EPI INFO.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio siete ensayos clínicos aleatorizados, donde participaron un mil novecientos noventa y siete niños y adolescentes (N= 1997); con 1085 pacientes en el grupo de intervención y 912 en el grupo control. Los efectos adversos inherentes a la administración de antimicrobianos fueron gastrointestinales, neurológicos y músculo esqueléticos. Los efectos adversos articulares constituyeron artralgias, sinovitis, calambres, alteraciones en los tendones y dolor en las extremidades. (Tabla N° 1).

Tabla N° 1. Características Generales y resumen de efectos adversos

| Estudio | Año de Publicación | No de pacientes | Grupo intervención | | Grupo control | | |
|--------------|--------------------|-----------------|--|------------------------------------|--|------------------------------------|------|
| | | | No de pacientes con efectos adversos inherentes al tratamiento | Efectos adversos en articulaciones | No de pacientes con efectos adversos inherentes al tratamiento | Efectos adversos en articulaciones | |
| Church | 1997 | 41 | 40 | 15 | 43 | 29 | 13 |
| Richard | 1997 | 55 | 22 | 4 | 53 | 25 | 6 |
| Leibovitz | 2000 | 95 | 13 | 1 | 106 | 5 | 0 |
| Sáez-Llorens | 2002 | 162 | 142 | 1 | 149 | 127 | 6 |
| Chalumeau | 2003 | 276 | 47 | 10 | 249 | 13 | 1 |
| Sáez-Llorens | 2005 | 280 | 49 | 6 | 139 | 20 | 2 |
| Sher | 2005 | 176 | 42 | 1 | 173 | 46 | 2 |
| Total | | 1085 | | | 912 | | 1997 |

Los pasos específicos para el metaanálisis de los resultados fueron:

1. Validez y precisión: La validez del estudio está dada por la utilización de fuentes primarias, publicaciones de fuentes primarias que son las revistas utilizadas y base de datos especializados, lo que permi-

te la generalización de los resultados (validez externa), además cada estudio tiene una validez interna respaldada por el apego riguroso a la metodología planteada y los resultados expresados por los intervalos de confianza.

2. La precisión del metaanálisis se garantiza por el número de efectivos acumulados (N) porque cada estudio tiene un "n" importante; el menor de ellos tiene 84, el mayor 525 con un promedio de 305 pacientes.

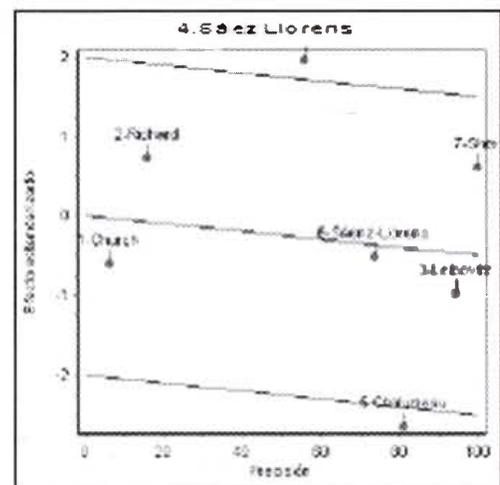
3. Heterogeneidad Se utilizó la prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's, (incluida en el EPI-DAT) y que evalúa la comparabilidad de resultados "inter-estudios" constatándose un buen grado de homogeneidad de los todos ellos ($X^2 = 12.56$ $p=0.0506$), constatándose además que la variabilidad entre estudios proporciona la mitad de la variabilidad del efecto total. (Tabla N°2).

Tabla N° 2. HETEROGENEIDAD

| Tabla No 2 HETEROGENEIDAD | | |
|---|----|--|
| Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's | | |
| Estadístico Q (ji-cuadrado) | gl | Valor p |
| 12,5579 | 6 | 0,0506 |
| Estadísticos de heterogeneidad | | Estimador |
| Varianza entre estudios | | 0,0002 |
| Varianza intra-estudios | | 0,0002 |
| Coefficiente I ² | | 0,5463 (Prop. de varianza total debida a la varianza entre estudios) |
| Coef. variación entre estudios | | 3,1057 |

Una representación gráfica que permite visualizar la magnitud de la variabilidad entre estudios se representa mediante los gráficos de Galbraith y L'Abblé. (Gráficos 1 y 2).

Gráfico 1. Gráfico de Galbraith



En el gráfico de Gallbraith puede observarse el nivel de precisión de los estudios, medido a través del "porcentaje de precisión" que figura en el eje de abscisas; es decir que cuanto más cercano se halla el estudio del 100%, mayor la precisión del mismo. Se observan los estudios 3-5-6 y 7 cercanos al 100%; es decir 3-Leibovitz, 5- Chalumeau, 6- Sáenz Llorens, 7- Sher, con cierto nivel de dispersión entre ellos; en tanto que 1- Church, 2-Richard y 4-Sáez Llorens muestran niveles de precisión bajos.

El gráfico de LI'Abbé muestra la representación gráfica de las manifestaciones articulares o del evento en estudio (artropatía), en el grupo de intervención, comparado con el grupo control. Se observa una tasa de eventos cercana a 1 en seis de los siete ensayos, lo que a primera vista demuestra que la artropatía o evento negativo está presente con la misma frecuencia en pacientes que recibieron quinolonas y los que recibieron otros antibióticos.

4. Análisis de sensibilidad pone de manifiesto la robustez del metaanálisis, es decir, al eliminar cualquiera de los estudios involucrados no cambia la dirección ni la significancia del metaanálisis. (Tabla N° 3).

Tabla N° 3. Análisis de sensibilidad

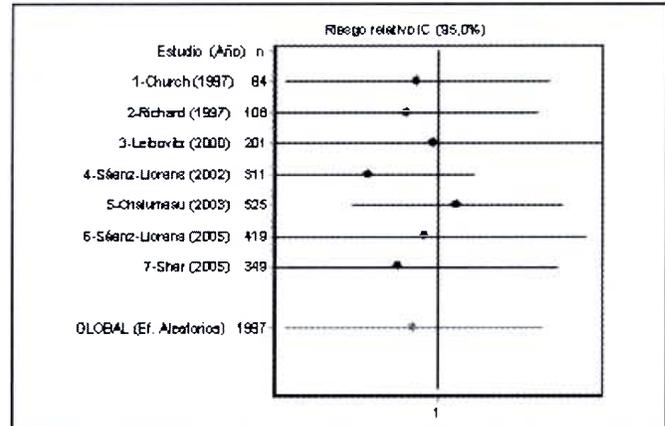
| Tabla No 3 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD | | | | | | |
|-------------------------------------|------|------|-----------|-------------|-------------|---------------------|
| MODELO EFECTOS ALEATORIOS | | | | | | |
| Estudio omitido | Año | n | IC(95,0%) | | | Cambio relativo (%) |
| | | | RR | L. Inferior | L. Superior | |
| 1-Church | 1997 | 1913 | 0,9970 | 0,9792 | 1,0152 | 0.04 |
| 2-Richard | 1997 | 1889 | 0,9957 | 0,9779 | 1,0138 | -0.09 |
| 3-Leibovitz | 2000 | 1796 | 0,9993 | 0,9766 | 1,0225 | 0.27 |
| 4-Sáenz-Llorens | 2002 | 1686 | 0,9904 | 0,9762 | 1,0049 | -0.62 |
| 5-Chalumeau | 2003 | 1472 | 1,0024 | 0,9882 | 1,0169 | 0.59 |
| 6-Sáenz-Llorens | 2005 | 1578 | 0,9981 | 0,9764 | 1,0202 | 0.15 |
| 7-Sher | 2005 | 1648 | 0,9944 | 0,9730 | 1,0163 | -0.22 |
| GLOBAL | | 1997 | 0,9966 | 0,9793 | 1,0141 | |

Robustez = cifra es poco sensible a los cambios

Podemos evidenciar que el valor del RR (Riesgo Relativo) permanece cercano a 1 en todos los casos lo mismo sucede con el efecto global que no se modifica.

Una representación gráfica del análisis de sensibilidad está presente en el gráfico N° 3.

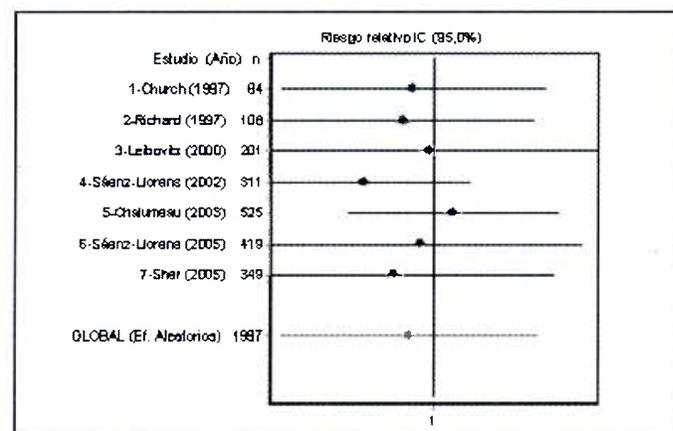
Gráfico 3. Análisis de Sensibilidad



En el gráfico se representan los estudios en el eje de las ordenadas y el riesgo relativo (RR) en las abscisas. En el se observan en todos los casos valores cercanos a 1 de RR é intervalos de confianza (IC), relativamente estrechos. Lo anterior es indicativo de que existe una buena sensibilidad en todos los ECAs elegidos.

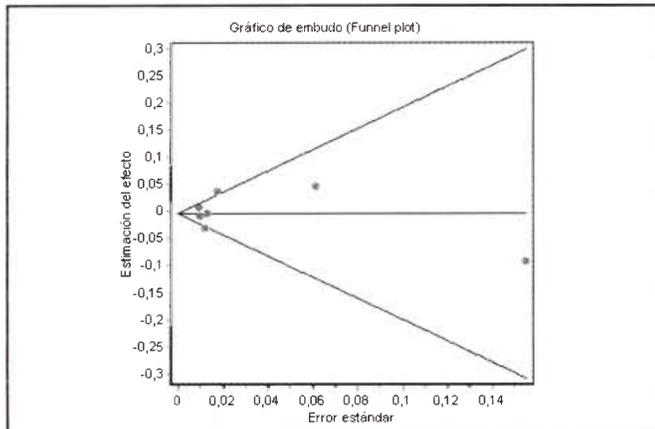
5. Identificación del sesgo de publicación: Para evaluar el sesgo de publicación se aplicaron 2 pruebas estadísticas. Prueba de Begg y Prueba de Egger (desarrollada para EPIDAT), en las que se constata ausencia de sesgo de publicación. (Tabla No 4).

Gráfico 3. Análisis de Sensibilidad



La representación gráfica de la ausencia de sesgo de publicación está dada a través del Gráfico de embudo (Funnel Plot).(Gráfico N° 4).

Gráfico 4. Gráfico de embudo (Funnel Plot)



Muestra una distribución simétrica de los estudios a ambos lados del eje que delimita estudios con efecto positivo y estudios con efecto negativo, tres a cada lado.

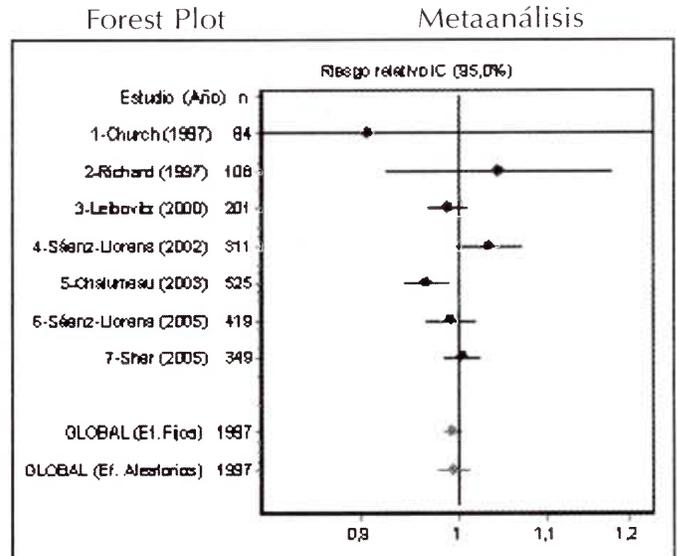
6. Análisis de efectos combinados; dado que todos los estudios expresan sus resultados en valor de riesgo relativo (RR), el análisis combinado de todos los efectos, toma en cuenta la heterogeneidad de los mismos. Debido a esto se utilizó el modelo de los efectos aleatorios, que combinados muestran un sesgo relativo de (RR=0.9966). Así mismo, cada efecto individual puede ser graficado a través de el llamado Forest Plot, cuyos valores e intervalos de confianza se muestran en la tabla No 5.

Tabla No 5. Resultados Individuales y combinados

| Estudio | Año | n | RR | IC(95,0%) | Pesos(%) | | |
|--------------------|------|-----|--------|-----------|----------|-----------|---------|
| | | | | | E. fijos | E. Aleat. | |
| 1-Church | 1997 | 84 | 0,9089 | 0,6703 | 1,2326 | 0,1205 | 0,3254 |
| 2-Richard | 1997 | 108 | 1,0456 | 0,9261 | 1,1806 | 0,7587 | 1,9454 |
| 3-Leibovitz | 2000 | 201 | 0,9895 | 0,9692 | 1,0102 | 25,9824 | 22,2182 |
| 4-Sáenz-Llorens | 2002 | 311 | 1,0355 | 0,9999 | 1,0725 | 9,0941 | 14,0433 |
| 5-Chalumeau | 2003 | 525 | 0,9677 | 0,9445 | 0,9914 | 19,0911 | 19,9597 |
| 6-Sáenz-Llorens | 2005 | 419 | 0,9929 | 0,9669 | 1,0196 | 15,8791 | 18,5237 |
| 7-Sher | 2005 | 349 | 1,0059 | 0,9864 | 1,0259 | 29,0741 | 22,9843 |
| Efectos fijos | 1997 | | 0,9950 | 0,9845 | 1,0055 | | |
| Efectos aleatorios | 1997 | | 0,9966 | 0,9793 | 1,0141 | | |

Los resultados finales del Metaanálisis pueden apreciarse mejor a través del Gráfico No. 5

Gráfico 5



Los estudios 3 - Leibovitz, 5 - Chalumeau y 6 - Sáenz Llorens, muestran un RR ligeramente inferior a 1, en tanto que los estudios 2 - Richard, 4 - Sáenz Llorens y 7 - Sher, tienen un valor ligeramente superior a 1, el estudio 1 - Church muestra un menor RR, pero con intervalo de confianza muy amplio.

DISCUSION

Están establecidas las indicaciones del uso de quinolonas en pediatría, fibrosis quística, pacientes inmunocomprometidos, que reciben quimioterapia o presentan neutropenia febril, infecciones urinarias complicadas, infecciones y meningitis neonatales, infecciones en el sistema nervioso central, infecciones gastrointestinales invasivas, infecciones respiratorias y otitis, solo como antibióticos de segunda línea valorando el riesgo beneficio considerando no solo al paciente sino a la comunidad.(Grendel 2003).

Después de 10 años de uso, estudios retrospectivos con el objetivo de estimar el riesgo de la toxicidad músculo esquelética asociada con Ciprofloxacina en la población pediátrica, mostraron, uno de ellos, en 1700 niños y adolescentes menores de 17 años, ausencia de efecto adverso articular (Jick 1997), otro el mismo año en más de 7000 niños y adolescentes concluyó que la preocupación por los efectos adversos articulares era injustificada (Burkhardt 1997).

Hasta la fecha aparentemente, ningún estudio, retrospectivo, prospectivo controlado, no controlado o randomizado, ha mostrado fehacientemente daño

permanente en las articulaciones de niños y adolescentes, que han recibido quinolonas, sin embargo no se puede afirmar totalmente esto, debido a la gran cantidad de estudios que no han sido publicados, posiblemente por los efectos negativos, o con un resultado desfavorable a un nuevo fármaco del patrocinador.

CONCLUSIÓN

- En el metaanálisis realizado se constata que no hay incremento significativo del riesgo (RR) de afectación articular con el uso de quinolonas a dosis establecidas.

- Todos los ensayos clínicos aleatorizados usaron las quinolonas en los casos en que la condición clínica justificaba su uso frente al fracaso de las terapias antimicrobianas convencionales.

- En todos los ensayos clínicos aleatorizados metaanalizados, la eficacia de las quinolonas fue ampliamente demostrada, previa identificación de los gérmenes bacterianos involucrados.

- Al demostrarse a través de efectos combinados del metaanálisis, la sensibilidad y potencia del mismo, el riesgo de inducir efectos adversos articulares es similar con el uso de antimicrobianos convencionales.

- Las quinolonas pueden convertirse en una alternativa de tratamiento antimicrobiano en pediatría, en caso de que la indicación de su uso sea clara, juiciosa y esté respaldada por exámenes microbiológicos. Conflictos de interés

1. La concepción y diseño de esta revisión, no tiene ningún conflicto con organizaciones o entidades, no existe ninguna que tenga intereses económicos en el tema o los materiales a tratar en esta revisión.

2. Los revisores asumen la responsabilidad pública por el trabajo, el cual es válido

BIBLIOGRAFÍA

1. Debora A. Church 1997, *Pediatric Infectious Disease Journal*, Sequential ciprofloxacin therapy in pediatric cystic fibrosis: comparative study vs. ceftazidime/tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations. 1997; 16:97-105.

2. David A. Richard 1997, *Pediatric Infectious Disease Journal*, Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime plus tobramycin

in pediatric cystic fibrosis patients: comparison of antipseudomonas efficacy and assessment of safety with ultrasonography and magnetic resonance imaging. 1997; 16:572-8.

3. Eugene Leibovitz 2000, *Pediatric Infectious Disease Journal*, Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. 2000; 19:1060-1067.

4. Xavier Sáenz Llorens 2002, *Pediatric Infectious Disease Journal*, Quinolona treatment for pediatric bacterial meningitis: a comparative study of trovafloxacin and ceftriaxone with or without vancomycin. 2002; 21:14-22.

5. Martin Chalumeau 2003, *Pediatrics*, Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France. 2003; 111:714-19.

6. Xavier Sáenz Llorens 2005, *Pediatric Infectious Disease Journal*, Randomized, investigator-blinded, multicenter study of gatifloxacin vs. amoxicillin/clavulanate treatment of recurrent and nonresponsive otitis media in children. 2005; 24:293-300.

7. Lawrence Sher 2005, *Pediatric Infectious Disease Journal*, Randomized, investigator-blinded, multicenter study of gatifloxacin vs. amoxicillin/clavulanate treatment of recurrent otitis media and acute otitis media treatment failure. 2005; 24:301-308.

8. Vincent T. Andriole 2005, *Clinical Infectious Diseases*, The Quinolones: Past, Present, and Future, 41:S113-9.

9. Luis E. Jáuregui 2002, *Antimicrobianos: Uso Terapéutico en Infectología Clínica*, Plural Editores, La Paz Bolivia, 1ra Edición, pag. 271-352.

10. Marie-Agnès Simonin 1999, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Proteoglycan and Collagen Biochemical Variations during Fluoroquinolone-Induced Chondrotoxicity in Mice, 43:2915-2921.

11. Owens Robert 2005, *Clinical Infectious Diseases*, Antimicrobial Safety: Focus on Fluoroquinolonas, 41:S144-157.

12. Susan Jick 1997, *Pediatric Infectious Disease Journal*, Ciprofloxacin safety in a pediatric population, 16:130-134.

13. Jhon E. Burkhardt, *Clinical Infectious Diseases*, Quinolone arthropathy in animals versus children, 1997;25:1196-1204

14. Dominique Grendel 2003, *The Lancet Infectious Diseases*, Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the patient or for the community? 2003; 537-46.

15. NHS CRD 2003. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software. Updated quarterly.