

Levofloxacin. Experiencia clínica en tratamientos de larga duración de infecciones osteoarticulares

J.R. Azanza¹, E. Cárdenas¹, M.J. Muñoz¹, J.R. Valentí², E. García-Quetglas¹

¹Servicio de Farmacología Clínica. ²Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatológica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia

Dr. José Ramón Azanza

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria

Avda. Pío XII, 36. 31080 Pamplona

Resumen

Se ha realizado un estudio con el fin de evaluar la eficacia y la tolerancia de la administración de larga duración de levofloxacin en el tratamiento de infecciones osteoarticulares. Se incluyeron 50 pacientes con una previsión inicial de realizar tratamiento antibiótico de duración superior a cuatro semanas, durante los años 1999-2001. El 46% de los pacientes eran varones y recibieron tratamiento con levofloxacin durante una media de 122,8 días. En el 83,7% de los pacientes evaluables (41/49 pacientes) la evolución fue satisfactoria, por la desaparición o mejoría de la infección. Se realizaron controles médicos y analíticos seriados, sin objetivarse en ellos alteraciones significativas. Cinco de los pacientes estudiados presentaron un total de 7 efectos adversos: molestias digestivas (3), micosis oral (1), petequias (1), parestesias (1) y erupción pruriginosa(1). En tres de ellos se suspendió el tratamiento por este motivo. Se concluye que levofloxacin es un fármaco eficaz y bien tolerado, por ello puede ser utilizado en el tratamiento de infecciones que requieran terapia prolongada.

Palabras claves: Levofloxacin. Tratamiento de larga duración. Infección osteoarticular.

Introducción

Las fluoroquinolonas constituyen el grupo de antibacterianos que ha experimentado el crecimiento más rápido en la última década. Su utilidad en el tratamiento de infecciones del tracto urinario y en el de infecciones respiratorias agudas como neumonías, sinusitis y descompensaciones infecciosas de bronquitis crónica, es evidente. Así mismo su perfil farmacocinético y espectro antibacteriano ha condicionado el uso habitual de este tipo de fármacos en el tratamiento de algunas infecciones osteoarticulares, infecciones de piel y tejidos blandos, conjuntivitis bacteriana y una larga lista de procesos infecciosos bacterianos¹⁻³.

Levofloxacin, una de las fluoroquinolonas más modernas, es el isómero levo del D,L-racemato de ofloxacin. In vitro, es significativamente más activo que el D-isómero, y presenta actividad frente a gérmenes grampositivos, anaerobios y

Summary

We evaluated the efficacy and safety profile of the long-term administration of levofloxacin in osteoarticular infections. For this purpose, 50 patients were included during the years 1999 to 2001 on an initial estimation to be under treatment with this antibiotic for at least 4 weeks. Forty six percent (46%) of patients were male and received treatment during a mean-time of 122.8 days. In forty one of a total of forty nine evaluable patients (83.7%) outcome was considered satisfactory with a total recovery or improvement of disease. Clinical and analytical series of examinations were performed, with no significant abnormalities being observed. Five (5) patients presented a total of 7 adverse events: gastrointestinal intolerance (3), oral mycosis (1), petechia (1), paresthesia (1) and pruriginous rash(1). Only in three cases interruption of therapy was considered necessary. In conclusion, levofloxacin presents an adequate efficacy and is a well-tolerated therapy; both characteristics make it an appropriate treatment for those infections that require long-term therapy.

Key words: Levofloxacin. Long-term administration. Osteoarticular infections.

microorganismos atípicos⁴. En su perfil farmacocinético destaca la rápida absorción tras la administración por vía oral con una biodisponibilidad próxima al 99%, un volumen de distribución muy amplio (aproximadamente 1,1 l/kg)⁵ y una semivida de eliminación de 6-8 horas. Su excreción es realizada principalmente por vía renal (>85%) con metabolismo hepático reducido⁶. Estas características hacen posible la administración del fármaco en dosis única diaria, por vía intravenosa u oral.

El uso de levofloxacin ha sido aprobado en España en el tratamiento de infecciones agudas ocasionadas por gérmenes susceptibles. Entre las indicaciones más importantes figura el tratamiento de la infección respiratoria; aunque también ha sido utilizado en la osteomielitis⁷, tuberculosis resistente al tratamiento convencional⁸, infecciones urogenitales⁹ e infecciones de piel y tejidos blandos¹⁰.

Desgraciadamente, la información existente sobre la eficacia y especialmente sobre la seguridad de este fármaco en su

administración en tratamiento de larga duración, es muy escasa¹¹⁻¹⁵. Esto limita las posibilidades de uso de levofloxacin en algunas pautas terapéuticas que, de forma característica, exigen la administración de antibióticos en tratamientos de larga duración. La demostración de eficacia y tolerancia adecuada en estas situaciones, objetivo de este estudio, podría suponer situar a levofloxacin entre las opciones de mayor interés considerando los aspectos referentes a su espectro y a su farmacocinética¹⁶.

Material y métodos

Para el desarrollo de este estudio, se revisaron historias clínicas de pacientes que habían iniciado tratamiento de larga duración con levofloxacin por presentar una infección osteoarticular. Todos los pacientes habían sido atendidos en la Clínica Universitaria de Navarra, durante el periodo comprendido entre los años 1999 y 2001.

Los pacientes a estudiar debían presentar una infección osteoarticular susceptible de tratamiento supresor de larga duración con levofloxacin. La infección debía estar producida por un microorganismo sensible a este fármaco o carecer de diagnóstico microbiológico por falta de aislamiento en muestras óptimas o por imposibilidad de obtener una muestra del foco infeccioso.

De cada uno de los pacientes se recogió la información sobre el diagnóstico clínico y microbiológico, los tratamientos previos, la aplicación de tratamiento quirúrgico y los antibióticos asociados al tratamiento con levofloxacin. De este último se contabilizó la dosis diaria administrada, las vías de utilización y también la duración definitiva del tratamiento por cada una de las vías y la total. Además, se realizó un seguimiento de la evolución de la enfermedad mediante controles ambulatorios periódicos en los que se revisó la evolución clínica de los pacientes y la presencia de posibles efectos adversos. Así mismo se realizaron pruebas analíticas: hemograma, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y función hepática, con el fin de determinar la eficacia del tratamiento administrado y su tolerancia.

Al finalizar el periodo de tratamiento se evaluó la eficacia clínica utilizando la siguiente escala descriptiva: Curación: desaparición de los síntomas y signos de infección. Mejoría: reducción significativa de los síntomas y signos de infección. Recaída: mejoría durante el tratamiento con reaparición de síntomas o signos después de suspenderlo, Fracaso: ausencia de mejoría.

Se registró la presencia, características y duración de todos los efectos adversos presentados durante el tratamiento con levofloxacin y que pudieran ser atribuibles a dicho fármaco. También se determinó la gravedad del efecto adverso, su posible relación con levofloxacin, aplicando el algoritmo de Karch y Lasagna¹⁷ y las medidas tomadas para solucionarlo en caso de que fueran necesarias.

Resultados

De los 50 pacientes incluidos en este estudio, 23 (46%) fueron varones y 27 (54%) mujeres, la edad media fue 53,9 \pm 20 (11-87) años. Entre los pacientes tratados se incluyeron tres con edad igual o inferior a 18 años (11, 16 y 18 años),

mientras que 20 (40%) presentaban una edad superior a 65 años.

El diagnóstico de los procesos infecciosos se describe en la Tabla 1. Es destacable que el más frecuente fue la espondilodiscitis con 11 pacientes y que en 6 de ellos este proceso cursó con absceso paravertebral o de psoas. El segundo proceso en relación con la frecuencia de presentación fue la infección de prótesis de rodilla con 10 pacientes. En 26 (52%) de los pacientes la infección se localizaba sobre un material extraño (material de osteosíntesis, aloinjerto o prótesis).

Se obtuvieron muestras para cultivo en 47 de los pacientes, aunque el resultado fue negativo en 9 de ellos. Por consiguiente se constató un diagnóstico microbiológico en 38 pacientes (76%). La infección fue polimicrobiana en 7 pacientes. En la Tabla 2 se describen la incidencia de aislamientos. En referencia a estos puede señalarse que el 66,7% de los pacientes presentaba una infección producida por una bacteria Gram positiva y que entre estas, los *Staphylococcus aureus* y los coagulasa negativos fueron los identificados con mayor frecuencia con 12 y 15 aislamientos respectivamente. Se identificó

Tabla 1. Localización de las infecciones

	n	%
Artritis séptica	2	4,0%
Espondilodiscitis	11	22,0%
Fractura abierta	3	6,0%
Infección de aloinjerto	2	4,0%
Infección de material de osteosíntesis	9	18,0%
Osteomielitis	8	16,0%
Infección de prótesis total de cadera	5	10,0%
Infección de prótesis total de rodilla	10	20,0%
Total	50	

Tabla 2. Diagnóstico microbiológico

	Nº	%
Sin cultivo	3	6,0%
Cultivo negativo	9	18,0%
Aislamiento monomicrobiano	31	62,0%
Aislamiento polimicrobiano	7	14,0%
	50	
Bacterias aisladas	Nº	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	
Otros <i>Staphylococcus</i> coagulasa negativo	5	
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	
Otras bacterinas Gram positivas	5	
Total bacterinas Gram positivas	34	66,7%
<i>Escherichia coli</i>	5	
<i>Morganella morganii</i>	2	
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	
Otras bacterias Gram negativas	2	
Total bacterias Gram negativas	12	23,5%
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	5	9,8%
Total	51	

alguna bacteria Gram negativa en 12 pacientes (23,5%), destacando entre ellas 5 aislamientos de *Escherichia coli*. En 5 de los pacientes se identificó *Mycobacterium tuberculosis* que, en todos los pacientes en los que se aisló, era el microorganismo responsable de una infección a nivel vertebral.

Veintinueve de los pacientes (56,8%) habían sido tratados de forma previa con antibióticos sin alcanzar la curación del proceso infeccioso.

El tratamiento con levofloxacin se inició por vía intravenosa en 28 (55%) de los pacientes mientras que en los 22 restantes se administró por vía oral desde el comienzo del tratamiento. La dosis administrada fue 500 mg cada 24 horas en 49 pacientes y 500 mg cada 12 horas en uno. La duración media de la administración por vía intravenosa fue de $12,34 \pm 11,03$ días (2-52 días), mientras que levofloxacin se administró por vía oral con una duración media de $115,7 \pm 126,8$ (2-730 días). La duración media total fue de $122,8 \pm 126,5$ (5-730 días). Siete (14%) de los pacientes fueron tratados durante menos de 30 días, aunque 6 de ellos recibieron el tratamiento entre 28 y 30 días. El 44% fue tratado entre 31 y 90 días, 10 pacientes (20%) entre 90 y 180 días y por último los 11 (22%) pacientes restantes recibieron levofloxacin sin interrupción durante más de 180 días, siendo destacable que 3 de estos pacientes superaron 1 año de tratamiento.

Treinta y seis de los pacientes (72%) recibieron tratamiento asociado con otros antibióticos en algún momento de la evolución. Esta circunstancia se produjo con especial frecuencia durante el ingreso hospitalario. La duración media del tratamiento asociado fue de $36,5 \pm 45$ días. Algunos de los pacientes recibieron más de un antibiótico. Teicoplanina fue el fármaco más utilizado ya que se administró durante el ingreso en 9 de los pacientes. Durante el tratamiento ambulatorio los antibióticos asociados de uso más frecuente fueron amoxicilina/clavulánico en 5 pacientes y rifampicina en otros 5 (Tabla 3).

Uno de los pacientes era un niño de 11 años de edad que presentaba una infección recidivante de herida y aloinjerto por *S. epidermidis*. El microorganismo era resistente a múltiples antibióticos, pero era sensible a levofloxacin. Este fue el motivo por el cual se utilizó esta quinolona, a pesar de ser una contraindicación relativa por el riesgo de daño del cartilago de crecimiento observándose la curación del proceso, y ausencia de efectos adversos a pesar de que el tratamiento se prolongó 198 días.

Veintisiete de los pacientes (55%) fueron sometidos a intervención quirúrgica sobre el proceso infeccioso una vez iniciado el tratamiento con levofloxacin.

Cuarenta y nueve de los pacientes fueron evaluables a efecto de eficacia, mientras que el restante fue excluido del estudio de eficacia, al presentar un exantema pruriginoso probablemente provocado por levofloxacin y que exigió la suspensión tras un total de cinco días de tratamiento con este fármaco.

La evolución fue satisfactoria en 41 de los pacientes evaluables (83,7%). En 38 de los pacientes (78%), se consiguió la curación del cuadro infeccioso, mientras que en tres de ellos (6%), todos diagnosticados de osteomielitis, la evolución fue considerada como mejoría. Finalmente se determinaron 6 fracasos y 2 recaídas. En la Tabla 4 se describe la evolución considerando los diagnósticos clínicos.

Un análisis global permite señalar que la presencia de material extraño asociado a la enfermedad infecciosa se relacionó con menor tendencia de respuesta adecuada (curación y mejoría) a la observada entre los pacientes cuyo proceso infeccioso no se asociaba con un material extraño al organismo (72% versus 92%), no obstante estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Así mismo se observó una tendencia marcada hacia la mayor incidencia de respuestas adecuadas entre los pacientes sometidos a cirugía sobre el foco infeccioso (93% versus 73%) sin alcanzar significación estadística.

No se observaron alteraciones de la analítica provocadas por levofloxacin. La hemoglobina se mantuvo constante. La serie blanca presentó una disminución progresiva y sostenida a lo largo del tiempo, especialmente marcada con el inicio del tratamiento antibiótico y coincidiendo con la mejoría clínica del

Tabla 3. Tratamiento antibiótico asociado

Antibiótico	Número
Teicoplanina	9
Rifampicina	5
Cotrimoxazol	4
Ceftriaxona	3
Clindamicina	2
Amoxicilina/ácido clavulánico	1
Otros	9

Tabla 4. Duración del tratamiento y evolución clínica considerando los diagnósticos

	n	Duración (días)		Curación		Mejoría		Recaída		Fracaso	
		m	s	n	%	n	%	n	%	n	%
Artritis séptica	2	60,5	41,72	2	100%	0	0%	0	0%	0	0%
Espondilodiscitis	11	123,6	101,3	10	91%	0	0%	1	9%	0	0%
Fractura abierta	3	35,0	9,5	3	100%	0	0%	0	0%	0	0%
Infección aloinjerto	2	148,0	70,7	1	50%	0	0%	0	0%	1	50%
M. de osteosíntesis	8	61,4	54,5	7	88%	0	0%	1	13%	0	0%
Osteomielitis	8	175,6	127,4	4	50%	3	38%	0	0%	1	13%
Infección de PTC	5	132,2	103,8	5	100%	0	0%	0	0%	0	0%
Infección de PTR	10	167,3	206,6	6	60%	0	0%	0	0%	4	40%
Total	49			38	78%	3	6%	2	4%	6	12%

cuadro infeccioso. Los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular) disminuyeron notablemente a lo largo del periodo de tratamiento con levofloxacin llegando a normalizarse, lo que sugiere una disminución de la actividad inflamatoria (Tabla 5). Tampoco se observaron alteraciones en los valores de las pruebas de función hepática o renal.

Se sospechó la presencia de efecto adverso (EA) en 5 (10%) de los pacientes incluidos en el estudio. En tres (6%) de estos se consideró preciso suspender el tratamiento con levofloxacin ante la posibilidad de relación con el EA. Uno de los pacientes, que ha sido descrito con anterioridad, presentó exantema cutáneo en el quinto día de tratamiento. Otro presentó un cuadro de parestias en los dedos de las manos y dispepsia, 55 días después de iniciar el tratamiento con levofloxacin, etambutol y rifampicina. Se decidió retirar levofloxacin y etambutol, con mejoría evidente dos meses después de la suspensión del tratamiento. La relación con el tratamiento con levofloxacin fue señalada como posible. Por último, el tercer paciente presentó petequias en extremidades inferiores a partir del día 75 de tratamiento, sin ninguna otra anomalía acompañante. La analítica sanguínea fue normal. El fármaco fue retirado, desapareciendo el cuadro cutáneo aproximadamente en 10 días.

Los efectos adversos digestivos, presentes en tres pacientes, se caracterizaron por náuseas y molestias digestivas inespecíficas, fueron de intensidad leve y se resolvieron con tratamiento sintomático sin que fuese necesario suspender el tratamiento con levofloxacin. Estos efectos adversos fueron etiquetados de probables.

Uno de los pacientes presentó micosis oral que se resolvió aplicando tratamiento tópico con nistatina oral, sin suspender el tratamiento con levofloxacin, mientras que el restante presentó un cuadro de EA digestivos en forma de náuseas y sequedad de boca del que se recuperó con tratamiento sintomático y sin resultar necesario la suspensión del tratamiento con levofloxacin. En ambos casos la relación con levofloxacin fue etiquetada de probable.

Ninguno de los efectos adversos fue considerado grave puesto que ninguno puso en peligro la vida del paciente, tampoco requirió hospitalización ni prolongó la misma, ninguno de ellos causó incapacidad ni temporal, ni permanente.

Discusión

Las características farmacocinéticas de las quinolonas; su elevada biodisponibilidad, un volumen de distribución amplio con penetración tisular adecuada incluso en el tejido óseo y semivida de eliminación prolongada, les convierte en antimicrobianos con un perfil muy adecuado en el tratamiento

Tabla 5. Analítica (valores medios)

	Inicial	Día 15	Día 30	> 120 días
Hemoglobina (g/dl)	11,58	12,81	12,71	13,46
Leucocitos (xmm ³)	10,25	8,17	7,81	6,4
VSG (mm/hora)	49,76	30	28,45	12,64

de las infecciones osteoarticulares. Se han publicado algunos resultados en los que ofloxacin presentaba un eficacia similar a la de imipenem¹⁸. También existe experiencia en tratamiento combinado con ofloxacin y rifampicina por vía oral con un porcentaje de éxitos similar al obtenido mediante tratamiento por vía endovenosa de larga duración¹⁹ y comparable al tratamiento crónico con cefalosporinas²⁰. La eficacia obtenida al comparar fluoroquinolonas orales entre ellas ha sido similar⁷. No obstante en la totalidad de estos estudios el tratamiento con los antibióticos no ha superado los 14 días.

Esta situación contrasta con las características del tratamiento de algunas infecciones osteoarticulares en las que parece necesario administrar antibióticos durante periodos prolongados²¹, lo que limita el uso de las fluoroquinolonas en relación con la escasa información sobre su eficacia y tolerancia en este tipo de pautas, aunque ciprofloxacino y ofloxacin^{7,20} han mostrado resultados muy favorables.

En nuestro estudio se muestra que la eficacia de levofloxacin en el tratamiento de las infecciones osteoarticulares fue adecuada en el 83,7% de los pacientes. Esta cifra es similar a las descritas en estudios que han evaluado la eficacia de levofloxacin en otras indicaciones^{2-4,6}. En cualquier caso, la eficacia de este fármaco resulta llamativa considerando las circunstancias especiales de la antibioterapia en el tratamiento de las enfermedades evaluadas en este estudio, que habitualmente plantean problemas importantes en su tratamiento^{21,24-27}. También se ha observado que la eficacia obtenida con levofloxacin en tratamientos prolongados es adecuada tanto en pacientes con material extraño (76%) como en ausencia del mismo (92%). Si bien, la respuesta alcanzada cuando al tratamiento antibiótico se asocia con cirugía presenta una tendencia a ser mayor (93%) que en los casos en los que no se realiza (73%). Estos hallazgos coinciden con los observados en estudios que asocian la presencia de material extraño con mayor dificultad en alcanzar el éxito terapéutico²²⁻²⁶.

La incidencia de efectos adversos de levofloxacin descrita en los ensayos clínicos en tratamientos de corta duración es del 6,2% (2%-9%). Los más frecuentes se localizan en el tracto gastrointestinal (náuseas, diarrea, disgeusia, etc.), sistema nervioso central (cefalea, mareos, etc.) y piel (erupciones, etc.). Aproximadamente el 3,7% de los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento debido a los efectos adversos⁵.

En el caso de levofloxacin existe un estudio¹¹ que ha evaluado la tolerancia de este fármaco en 15 pacientes tratados, en asociación con rifampicina, durante una media de 3,6 meses, describiéndose una incidencia de EA superior, pero sin que resultase preciso suspender el tratamiento en ninguno de los pacientes evaluados. El perfil global resultó similar predominando los efectos adversos gastrointestinales y coincidente con el patrón habitual de cualquiera de las modernas fluoroquinolonas^{7,20,28,29}.

Alguno de los efectos adversos descrito resultó de imputabilidad compleja; las parestias, ya que pudieron estar producidas por otros de los fármacos administrados al paciente; rifampicina y etambutol³⁰.

El cuadro de petequias en miembros inferiores, que desapareció coincidiendo con la suspensión del tratamiento con levofloxacin no pudo ponerse en relación con trombocitopenia que ya que no se objetivó en la analítica del paciente^{2-5,11,31}.

Un paciente presentó un cuadro de micosis oral. Este es un efecto colateral muy frecuente en pacientes inmunocomprometidos o en tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro, ya que al eliminar la flora bacteriana habitual del tubo digestivo se favorece indirectamente el sobrecrecimiento fúngico³². Se solucionó al añadir al tratamiento nistatina oral y no fue necesario suspender levofloxacin.

En este estudio, y a pesar del prologado tiempo de administración de esta fluoroquinolona, la eficacia y tolerancia han sido muy favorables. No hemos encontrado evidencias de efectos adversos cardiacos, insomnio, alteraciones visuales, disfunción renal o hepática ni tampoco fototoxicidad relacionada con el tratamiento tal como se describe en la bibliografía^{11,12,14,16,20}.

Los resultados de este estudio permiten afirmar que levofloxacin es una quinolona que muestra buena eficacia en el tratamiento de la infección osteoarticular y que además, resulta bien tolerada en tratamientos prolongados.

Bibliografía

- Owens RC Jr, Ambrose PG. Clinical use of the fluoroquinolones. *Med Clin North Am* 2000;84(6):1447-69.
- Blondeau JM. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: A review. *Clin Ther* 1999;21:3-40.
- Talan DA. Clinical perspectives on new antimicrobials: Focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 1):S64-S71.
- Davis R, Bryson HM. Levofloxacin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47:677-700.
- Wimer SM, Schoonover L, Garrison MW. Levofloxacin: A therapeutic review. *Clin Ther* 1998;20:1049-70.
- Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:101-19.
- Greenberg RN, Newman MT, Shariaty S, Pectol RW. Ciprofloxacin, lomefloxacin or levofloxacin as treatment for chronic osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 164-6.
- Yew WW, Chan CK, Chau CH, Tam CM, Leung CC, Wong PC, Lee J. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin containing regimens. *Chest* 2000;117(3):744-51.
- Trinchieri A. Role of levofloxacin in the treatment of urinary tract infections. *Arch Ital Urol Androl* 2001;73(2):105-13.
- Nicodemo AC, Robledo JA, Jasovich A, Neto W. A multicenter, double blind, randomized study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections. *Int J Clin Pract* 1998;52:69-74.
- Ortega M, Soriano A, García S, Almela M, Álvarez JL, Tomas X, Mensa J, Soriano E. Perfil de tolerabilidad y seguridad de levofloxacin en tratamientos prolongados. *Rev Esp Quimiot* 2000;13(3):263-6.
- Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones. *Chemotherapy* 2001;47(Suppl 3):9-14.
- Berning SE. The role of fluoroquinolones in tuberculosis today. *Drugs* 2001;61(1):9-18.
- Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin: Its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs* 1998; 56(39):487-515.
- Rissing JP. Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: role of quinolones. *Clin Infect Dis* 1997;25:1327-33.
- Martin SJ, Jung R, Garvin CG. A risk-benefit assessment of levofloxacin in respiratory, skin and skin structure, and urinary tract infections. *Drug Saf* 2001;24(3):199-222.
- Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:247-54.
- Gomis M, Barberán J, Sánchez B, et al. Oral ofloxacin versus parenteral imipenem-cilastatin in the treatment of osteomyelitis. *Rev Esp Quimioterap* 1999;12:244-9.
- Drancourt M, Stein A, Argenson JN, et al. Oral Rifampin plus ofloxacin for treatment of Staphylococcus-infected orthopedic implants. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1214-8.
- Gentry LO, Rodríguez-Gómez G. Ofloxacin versus parenteral therapy for chronic osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:538-41.
- Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis* 1998;27:711-3.
- Gillespie WJ. Prevention and management of infection after total joint replacement. *Clin Infect Dis* 1997;25:1310-7.
- Rossi C, Thys JP. Prosthesis-related infections. *Rev Med Brux* 2000;21:143-8.
- Saccante M. Periprosthetic joint infections: A review for clinicians. *Infect Dis Clin Pract* 1998;7:431-41.
- Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr Course Lect* 1999;48:111-22.
- Masterson EL, Masri BA, Duncan CP. Treatment or infection at de site of total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:512-23.
- Brause BD. Infections with prostheses in bones and joints. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 1, 5th edition. Churchill Livingstone: Philadelphia, 2000:1196-200.
- Krcmery V, Cepcek P. Side effects and toxicity of new quinolones. *Bratisl Lek Listy* 1991;92:496-503.
- Walker RC. The fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 1999;74: 1030-7.
- Van Scoy RE, Wilkowske CJ. Antimycobacterial therapy. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1038-48.
- Rubinstein E. History of quinolones and their side effects. *Chemotherapy* 2001;47Suppl 3:3-8.
- Heimdahl A. Prevention and management of oral infections in cancer patients. *Support Care Cancer* 1999;7:224-8.