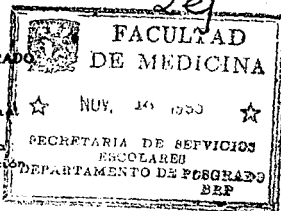


11229  
1  
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional La Raza  
División de Enseñanza e Investigación

NOV. 14 1995  
SECRETARIA DE SERVICIOS  
ESCOLARES  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO  
SEF

UTILIDAD DE LA GAMAGRAFIA OSEA CON MDP-99m Tc. EN LA  
VALORACION DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LA CIPROFLOXACINA  
SOBRE EL CARTILAGO DE CRECIMIENTO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALIZACION EN:

MEDICINA NUCLEAR

P R E S E N T A:

DRA. Norma Angelica Guerrero Mejias

TITULAR DEL CURSO

DRA. Alicia Graef Sánchez

ASESOR DE TESIS



hospital de especialidades DRA. Ma. Asunción Normandia Almeida

DIVISION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION MEDICA  
SECRETARIA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION:  
DR. Arturo Rojas Paramo

México, D.F.

Febrero 1995

FALLA DE ORIGEN

1995



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICO ESTE TRABAJO AL :

DR. JOSE ANTONIO FLORES RANGEL .

AGRADEZCO EL AMOR , APOYO Y COMPRESION  
QUE ME AYUDARON A LA REALIZACION DE  
LA PRESENTE INVESTIGACION.

AGRADECIMIENTO

A MIS PADRES :

IMELDA MEJIA RIVERA .

CARLOS GUERRERO OROZCO.

POR SU CONFIANZA Y COMPRENSION.

**MI AGRADECIMIENTO A :**

**DRA. ALICIA GRAEF SANCHEZ .**  
**DR. ASUNCION NORMANDIA ALMEIDA.**  
**QFB. ROSA MARIA GARCIA ARREOLA.**  
**QFB. LOURDES LEON HERREJON .**  
**DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO .**  
**DR. EMIDIO GARCIA NICACIO .**

**INDICE :**

<b>I . ANTECEDENTES CIENTIFICOS</b>	<b>1</b>
<b>II . PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>6</b>
<b>III. VARIABLES</b>	<b>7</b>
<b>IV . OBJETIVO</b>	<b>8</b>
<b>V . HIPOTESIS</b>	<b>9</b>
<b>VI . PROGRAMA DE TRABAJO</b>	<b>10</b>
<b>VII . MATERIAL Y METODOS</b>	<b>12</b>
<b>VIII. RESULTADOS</b>	<b>14</b>
<b>IX . FIGURAS</b>	<b>16</b>
<b>X . DISCUSION</b>	<b>19</b>
<b>XI . CONCLUSIONES</b>	<b>22</b>
<b>XII. RECURSOS MATERIALES</b>	<b>23</b>
<b>XIII. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>25</b>

#### ANTECEDENTES CIENTIFICOS :

La Ciprofloxacina es una quinolona fluorada inhibidora de la girasa, de amplio espectro bacteriano y poder bactericida.

Actúa sobre microorganismos sensibles en fase de multiplicación inhibiendo la replicación del DNA bacteriano. Impide la replicación del mismo ácido tanto "in vivo" como "in vitro". Destruye el código genético de la bacteria, e impide la transmisión de las resistencias. Esto lleva a una rápida disminución de la capacidad de reproducción de las bacterias. De acuerdo a su espectro antibacteriano, excepcionalmente amplio, que incluye bacterias multirresistentes, los estudios existentes han demostrado que la ciprofloxacina es muy efectiva en el tratamiento de infecciones por gérmenes diversos, tanto gram (+), como gram (-). No se ha observado resistencia cruzada con las penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y tetraciclinas, y los organismos resistentes a estos antibióticos son generalmente sensibles a la ciprofloxacina.

La ciprofloxacina está indicada en infecciones leves y complicadas, principalmente del tracto respiratorio, como neumonía, bronconeumonía, bronquitis, fibrosis quística, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, bronquiectasias, empiema, faringoamigdalitis, y otras como otitis media, mastoiditis y sinusitis. Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad demostrada a la ciprofloxacina o sustancias similares del grupo de las quinolonas (ácido nalidixico, ácido pipémidico, ácido oxolinico, norfloxacina y perfloxacina).

El empleo de la ciprofloxacina durante el embarazo y lactancia está contraindicado debido al potencial riesgo de lesión articular. ( 1 ) ( 2 ) ( 3 ) ( 4 ) ( 5 ) .

La mucoviscidosis es una enfermedad multisistémica caracterizada fundamentalmente por obstrucción, infección crónica de las vías respiratorias y por alteraciones digestivas ( 6 ) . Tiene una incidencia de 1:2500 - 4000 recién nacidos vivos , portadores 1 : 25 con herencia autosómica recesiva y alteración en el brazo largo del cromosoma 7 ( 7 ) . La mucoviscidosis es un padecimiento que se caracteriza por concentraciones elevadas de cloro en el sudor, déficit de enzimas pancreáticas y viscosidad excesiva de las secreciones. La observación fisiopatológica es la elevación de los niveles de cloro y sodio en el sudor ; se ha demostrado la presencia de canales de cloro en las células del epitelio respiratorio , que sugieren que el defecto reside en el mecanismo regulador del flujo de iones a través de estos canales; también hay una elevación del contenido de calcio y espesamiento del moco. Las secreciones mucosas son relativamente deficientes en agua, esto puede explicar el aumento en la viscosidad de las mismas en las vías aéreas y el taponamiento de los conductos glandulares, observándose alteraciones de la secreción de agua , bicarbonato y enzimas ( 8 ) .

La bronquitis y bronquiolitis son lesiones potencialmente reversibles con el tratamiento, pero las alteraciones posteriores son esencialmente irreversibles . Un hallazgo precoz es la dilatación de los espacios aéreos.

Las infecciones , especialmente por *Pseudomona aureuginosa* y *Staphylococcus aureus* , juegan un papel importante en la patogenia de la enfermedad pulmonar de la mucoviscidosis. La infección conduce a la destrucción de las paredes de las vías aéreas formando bronquiectasias y bronquiloectasias . Los quistes y abscesos bronquiectásicos son característicos de las formas avanzadas de la enfermedad ( 9 ) .

La *Pseudomona aureuginosa* es la principal causa de morbilidad en pacientes con mucoviscidosis ( 10 ) , por lo cual se han llegado a utilizar múltiples antimicrobianos sin resultados benéficos . Existen propuestas actuales como el uso de las quinolonas en niños con mucoviscidosis , sin embargo su utilización en pacientes pediátricos se ha visto limitada debido a que existen reportes de toxicidad importante ( 8.6 % ) sobre estructuras musculoesqueléticas y principalmente sobre el cartilago de crecimiento ( 11 ) .

El origen de la centelleografía ósea se remonta a los primeros días de la Medicina Nuclear. Debido a que es una especialidad que evalúa la fisiología , se podría anticipar que los radiofármacos usados en gammagrafía ósea serian seleccionados de aquellos elementos incorporados normalmente por el hueso . En teoría , las formas radiactivas del calcio y otros componentes de la matriz ósea serian agentes ideales . La teoría y la realidad son sin embargo , divergentes , debido a que no existen isótopos del calcio adecuados para imágenes , o su energía no es la óptima para los rangos usados en gammagrafía.

El estroncio ( Sr ) 85 , uno de los radionúclidos para imagen de hueso originales , demuestra algunas de las dificultades encontradas en la búsqueda de una radioisótopo útil en gammagrafía . Por lo que los investigadores trataron de demostrar que el Fluor ( F ) 18 podría ser un agente adecuado para imágenes óseas , pero las gammacámaras estándar no son adecuadas para realizar imágenes con Fluor 18 , debido a que es un emisor de positrones .

Al inicio de la década de los 70 , Subramanian introdujo componentes de polifosfato marcados con Tc 99m como agente para imágenes de hueso . A pesar de la pobre calidad de los rastreos óseos estas imágenes ganaron rápida aceptación en la comunidad de Médicos Nucleares . El polifosfato fue rápidamente substituido por el pirofosfato , difosfonato y posteriormente por el Metilendifosfonato . Estos componentes , particularmente el Metilendifosfonato ( MDP ) presentan excelente captación en el hueso y su eliminación urinaria es rápida .

La imagen con radionúclidos del hueso con Metilendifosfonato ( MDP-99mTc ) es un método establecido para el diagnóstico y evaluación de desórdenes que afectan el sistema esquelético en niños y adultos . La gammagrafía ósea es muy sensible y tiene la ventaja de revelar anomalías tempranas en el desarrollo de muchas enfermedades óseas , permitiendo un diagnóstico y tratamiento oportunos . La imagen con radionúclidos es capaz de detectar lesiones en días , semanas o

o incluso meses antes de que los cambios radiológicos sean vistos. El patrón de distribución de los radiofármacos para hueso es diferente en niños que en los adultos. El sistema esquelético en los niños desarrolla actividad osteoblástica y osteoclástica rápida y constante. El centelleograma esquelético en el niño muestra distribución heterogénea del radiotrazador, con concentración del mismo normalmente alrededor de los núcleos de crecimiento. Es importante reconocer esta característica, particularmente cuando se trata de diagnosticar lesiones adyacentes a los núcleos de crecimiento. En la actualidad la mayoría de las indicaciones para centelleografía ósea en niños involucra lesiones benignas, tales como osteomielitis, fracturas de stress, traumatismo, necrosis avascular y evaluación de cartilagos de crecimiento ( 12 ).

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :**

La Mucoviscidosis es una patología relativamente frecuente en nuestro medio , y la principal causa de infección oportunista es la Pseudomona aureginosa . La Ciprofloxacina es un anti--microbiano que se ha utilizado con éxito en las infecciones por Pseudomona aureginosa , pero existen reportes de posible toxicidad a nivel de los núcleos de crecimiento.

¿ Es de utilidad la gammagrafía ósea en la valoración de los efectos adversos de la Ciprofloxacina sobre los núcleos de crecimiento ?

**ESPECIFICACION DE LAS VARIABLES :**

**Variable Dependiente :** Pacientes con Mucoviscidosis e infección por *Pseudomona Aureuginosa* , bajo tratamiento con Ciprofloxacina.

**Variable Independiente:** Gammagrafia ósea con Metilendifosfato Tc-99m.

**Variables Extrañas :** Raza.  
Sexo  
Edad.

**OBJETIVO :**

El objetivo del presente estudio es evaluar la utilidad de la gammagrafía ósea con Metilendifosfonato - Tc 99m en la valoración de los efectos adversos de la Ciprofloxacina sobre el cartilago de crecimiento.

**HIPOTESIS VERDADERA :**

La ciprofloxacina potencialmente causa efectos adversos sobre el cartilago de crecimiento , donde la gammagrafia ósea con Metilendifosfonato Tc-99m resulta de utilidad en la valoración de dichos efectos.

**HIPOTESIS NULA :**

La ciprofloxacina potencialmente causa efectos adversos sobre cartilago de crecimiento , donde la gammagrafia ósea con Metilendifosfonato Tc-99m no es útil en la valoración de dichos efectos adversos.

**PROGRAMA DE ESTUDIO :**

**TIPO DE ESTUDIO :**

**Es un estudio prospectivo , longitudinal  
y comparativo.**

**CRITERIOS DE INCLUSION :**

- Estar en tratamiento con Ciprofloxacina a dosis de 300 mg/ kg / día.
- Duración del tratamiento por lo menos de 45 días.

**CRITERIOS DE EXCLUSION :**

- Estar en tratamiento con otros antimicrobianos además Ciprofloxacina.
- Presentar toxicidad durante el tratamiento.
- Pacientes con artropatías previas.
- Pacientes que no respondan a la terapéutica y requieran otro antimicrobiano.
- Dificultades técnicas para la realización del estudio.

**MATERIAL Y METODOS :**

Se estudiarón 11 pacientes , 4 femeninos y 7 masculinos, con edades comprendidas entre los 3 y 15 años y una media de 9.7 años , procedentes del servicio de Neumopediatría del Hospital General del Centro Médico Nacional " La Raza " . Todos tenían el diagnóstico de Mucoviscidosis complicada con infección por *Pseudomonas aureuginosa* , y en los cuales se tomaron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión ya referidos.

## MATERIAL Y METODOS :

El estudio consistió en la adquisición de un centelleograma óseo con MDP Tc-99m a dosis de 200  $\mu$ Ci / Kg de peso corporal ( 7.4 MBq / kg ) previo al tratamiento y otro posterior al mismo , a los 45 días de iniciada la ciprofloxacina.

Las imágenes se obtuvieron en una gammacámara marca Sopa modelo DSX , de amplio campo de visión rectangular , con doble detector con 94 tubos fotomultiplicadores cada uno; se usaron colimadores de alta resolución para bajas energías y agujeros paralelos , en proyecciones anterior y posterior a cuerpo entero , a una velocidad de 15 cm. por minuto ; se colocó el fotopico en energía de 140 Kiloeléctron Volts ( KeV ) con ventana del 20 % y matriz de 512 x 2048 bytes acoplados a una procesadora de datos.

El procesamiento del estudio consistió en el trazo de un área de interés ( R.O.I. rectangular ) a nivel de los núcleos de crecimiento distales de ambos fémures , tercio medio de las diáfisis femorales y un área de fondo , en las proyecciones anterior y posterior para obtener un promedio.

Se diseñó el siguiente modelo matemático para evaluar la captación en los núcleos de crecimiento:

CPM diáfisis femoral- CPM fondo

INDICE DE CAPTACION= -----

CPM Núcleo de crecimiento - CPM fondo

**RESULTADOS :**

Los valores numéricos obtenidos de este Índice de Captación se presentan en la siguiente tabla :

<b>PACIENTE</b>	<b>INDICE DE CAPTACION BASAL.</b>	<b>INDICE DE CAPTACION POST- TRATAMIENTO.</b>	<b>DIFERENCIA</b>
1	0.257	0.225	0.032
2	0.266	0.258	-0.008
3	0.209	0.213	0.004
4	0.311	0.300	-0.011
5	0.308	0.306	-0.002
6	0.308	0.309	0.001
7	0.324	0.329	0.005
8	0.183	0.187	0.004
9	0.356	0.327	-0.029
10	0.234	0.233	-0.001
11	0.136	0.127	-0.009

**D = -0.001273**

**T = 0.01475**

**SD= 0.00445**

**RESULTADOS :**

Se aplicó la prueba estadística de T de Student en la cual se obtuvo  $t = - 0. 2860$  , con una  $t$  de tablas para un riesgo alfa (  $\theta$  ) de  $0.05 = 1. 812$  . Encontramos que no existe diferencia significativa entre los valores obtenidos en forma basal y post tratamiento con ciprofloxacina , ni entre hombres y mujeres.

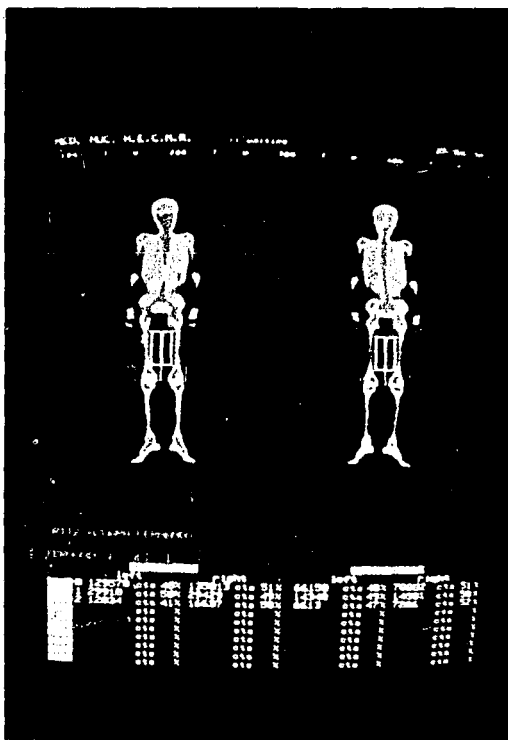


Figura 1. Centelleograma óseo en proyección anterior y posterior de cuerpo entero , pre-tratamiento con Ciprofloxacina .

FALLA DE ORIGEN



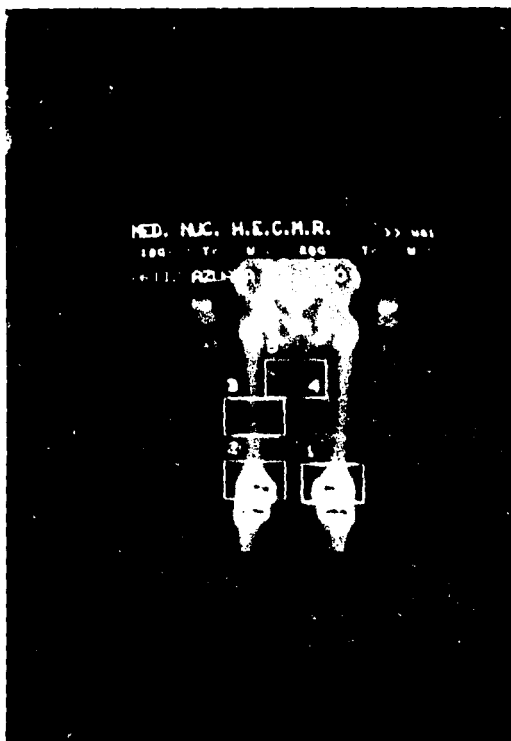


Figura 3. Se observa trazo de áreas de interés sobre núcleo de crecimiento distal de fémur , diáfisis femoral, área de fondo para llevar a cabo la cuantificación y el cálculo del índice de captación de los núcleos de crecimiento.

FALLA DE ORIGEN

#### DISCUSION :

Las evaluaciones clínicas no han demostrado un avance significativo en la exactitud diagnóstica de las lesiones de los núcleos de crecimiento , así mismo , estas estructuras no son visibles en radiografías convencionales ( 13 ) .

La imagen por Resonancia Magnética ha sido probada para la evaluación de los núcleos de crecimiento y mediante estudios en diversos centros de trabajo se ha demostrado que este método diagnóstico es eficaz en la detección temprana de lesiones y anomalías cartilaginosas , y por ende se puede establecer un tratamiento oportuno , pero es una tecnología que resulta muy costosa , no se encuentra disponible en muchos centros hospitalarios y las indicaciones para la realización de imágenes para la realización de imágenes por Resonancia Magnética en desórdenes de los núcleos de crecimiento aún se encuentran en discusión ( 13 ) ( 14 ) .

La evaluación centelleográfica de los núcleos de crecimiento ha presentado diversos cambios en el transcurso de los años. En algunos países se ha venido usando con éxito el ácido condroitín sulfúrico marcado con Tc-99m para efectuar imágenes centelleográficas específicas de cartilago , pero su disponibilidad es limitada ( 15 ) .

El hueso es una estructura dinámica que cambia durante los procesos fisiológicos normales , así como también responde a procesos patológicos.

En niños es bien conocido que los trazadores para hueso , los cuales se localizan en relación directa con la actividad metabólica y el suplemento sanguíneo , se acumulan en grandes cantidades en las fisis o núcleos de crecimiento del hueso inmaduro. Estas áreas , típicamente muestran incremento de captación en comparación con las epifisis , metáfisis . y diáfisis. La fisis o núcleos de crecimiento es reconocida como el sitio de osificación endocondral y es responsable por el crecimiento del hueso ( 16 ). Estudios en animales , usando trazadores para hueso , también confirmaron que el depósito más importante del fármaco ocurre en la esponjosa primaria adyacente al núcleo y no en el núcleo cartilaginosa directamente ( 17 ) , por lo tanto la centelleografía ósea puede ser usada para evaluar en forma tanto cualitativa , como cuantitativa los núcleos de crecimiento. ya sea comparándolos con los núcleos contralaterales sanos o bien realizando un índice comparativo con hueso ( 18 ) .

Aunque existen autores que reportan una alta toxicidad de la ciprofloxacina a nivel de hueso ( 11 ) , Schaada y colaboradores han reportado en un seguimiento por 3 meses con datos clínicos, de laboratorio, radiológicos y por Resonancia Magnética , en niños con mucoviscidosis y bajo tratamiento con ciprofloxacina , sin daño a cartilago de crecimiento ( 19 ) . ( 20 ) .

Cysky y colaboradores reportan en un seguimiento de 634 pacientes , que el 1.3 % suspendió la ciprofloxacina por efectos adversos en el crecimiento y artralgias, que fueron reversibles al suspender el medicamento. asimismo Rubio y colaboradores , en un estudio de 28 niños con mucoviscidosis tratados con ciprofloxacina oral en las exacerbaciones pulmonares , a dosis de 30 mg /kg /día durante tres meses no encontraron lesiones del cartilago de crecimiento mediante el seguimiento con datos de laboratorio y radiológicos. ( 21 ) ( 22 ).

Los resultados obtenidos en el presente estudio son congruentes con los reportes de otros autores , no encontrando diferencia significativa entre las gammagrafias óseas basales y los estudios posteriores al tratamiento con ciprofloxacina , así como tampoco existe diferencia estadística significativa entre ambos sexos.

**CONCLUSIONES :**

- 1).- La gammagrafía ósea con MDP-Tc-99m demostró que es un método útil, reproducible y no invasivo para la evaluación cuantitativa de la actividad de los núcleos de crecimiento.
  
- 2).- La ciprofloxacina no presentó efectos adversos significativos a nivel de los núcleos de crecimiento, detectables por gammagrafía ósea.

**RECURSOS MATERIALES :**

El equipo indispensable , así como el material de consumo fueron proporcionados por el Instituto Mexicano del Seguro Social, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional " La Raza ", departamento de Medicina Nuclear.

**NORMAS E INSTRUCTIVOS INSTITUCIONALES EN MATERIA DE INVESTIGACION  
CIENTIFICA :**

- 1.- De acuerdo a la declaración de Helsinki con modificación en Tokio , adoptada por la XVII Asamblea Médica Mundial en 1964 y revisada por la XXIX Asamblea Mundial 1975 .
- 2.- De acuerdo al Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para preparar manuscritos que se proponen para publicación en revistas biomédicas . Bol. Of. Sanit. Panam. 1989 107 :422 - 37.
- 3.- Manual de Organización del IMSS , acuerdo 7.. 802 / 80.
- 4.- Manual de Organización de la Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación . H . Consejo Técnico . Acuerdo no. 1516 / 84 .

**BIBLIOGRAFIA:**

- 1).- Nelson M. Gants , George A Pankey , Wayne Weart. Quinolonas: papel que desempeñan. Atención Médica. Dic 1989, 41-60.
- 2).- Bergogne E. Berezin . Pharmacokinetics of antibiotics in cystic fibrosis with particular reference to the bronchopulmonary tree ( Review ) Infection 15 ( 1987 ) 4 , 288 - 294.
- 3 ) .- Jous A. Bosso. Use of Ciprofloxacin in cystic fibrosis patients. Am J Med. Vol. 8 (suppl 5 A ) Nov 30 de 1989, 123-126
- 4 ) .- Richard Wise. Comparative penetration of selected fluoroquinolones into respiratory tract fluids and tissues. Am J Med vol 91 ( suppl 6 A ) dec 30 1991, 67- 70.
- 5 ).- Sanford Chodosh . Use of quinolons for treatment of acute exacerbations of chronic bronquitis. Am J Med vol 91 ( suppl 6A dec 30 1991 , 723 - 729.
- 6 ).- T.J. David. Cystic fibrosis. Archives of disease in childhood. 1990. 152 -156.
- 7 ).- Corey M ; Laughlin F. Williams M. A comparision of survival. growth and pulmonary function in patients withs cystic fibrosis. J. Clin Epidemiology 1986 ;41 , 583 - 591.
- 8 ).- Frezal J. et. al. Fibrosis Quística. An Nes 1991; 49. 1-75
- 9 ).- Knowles M; Soutts J; Spock A. Abnormal ion permeation trough cystic fibrosis respiratory epithelium. Science 1983 : 221. 1067 - 1070 .
- 10).- Doberty C; Glauss S. Rational parameters for antibiotic therapy in patients withs cystic fibrosis. Infection 15 (1984) 4. 300 - 306 .

- 11).- Karande SC, Kshirsagar N.A. Adverse drug reaction monitoring of ciprofloxacin in pediatric practice. Indian Ped : 1992 feb ; 29 ( 2 ) , 181 - 188.
- 12).- Conway J. Radionuclide bone imaging in pediatrics. Pediatr Clin No Am 1977 ; 24 , 701 - 712.
- 13).- Jaramillo D. Hoffer F. Cartilaginous Epiphysis and growth plate: normal and abnormal MR imaging. Am J Roentgeol 1992 may : 158 ( 5 ) 1105 - 1110.
- 14).- Theodore H; Marek S. Growth plate of the normal knee: evaluation with MR imaging. Radiology 1992: 183 , 1119 -123 .
- 15).- Suárez A. Mitta A. Acta Bioquímica Clin Latinoam vol XXVI no. 3 ; 1992 , 335 - 354.
- 16).- Christensen S. Krosgsaard Of Tc99m MDP in epiphyseal growth plates of rats. J Nucl. Med 22 : 1981, 237 - 245 .
- 17).- Cosar C. Lotz W, Boyd G : Autoradiographic studies of calcium, phosphorus and strontium distribution in the bones of the growing pig. Am J Anat 90 ; 113-129 , 1952.
- 18).- Theodore H, Gerald A ; Scintigraphic evaluation of the growth plate. Semm Nucl Med, vol XXIII no. 4 (oct ) 1993 : 266-273.
- 19).- Schaad et al ; Clinical , radiologic and MR imaging monitoring for skeletal toxicity in pediatric patients xiths cystic fibrosis receiving a three-month course of ciprofloxacin. Pediatrics C. Disease ; 1991 : 10 , 723 - 729 .
- 20) .- Niels H. Valerius E. Prevention of chronic Pseudomona aureuginosa colonisation in cystic fibrosis by early treatment.

Lancet Sep ; 1991 ; 21 vol. 338 , 725 - 726 .

21) Thomas T, Ciprofloxacin in the treatment of Pseudomona aureuginosa infection in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulm 1991 oct 2-5 1991, suppl 6 .

22).- Joseph et al. Clinical and Economic evaluation of oral ciprofloxacin . A letter and abbreviated course of intravenous antibodies. Am J Med vol. 19 nov 1991 , 462 - 470 .