

José Barberán  
Lourdes Cristina Barberán  
Alicia de la Cuerda

## Seguridad en la selección del tratamiento antibiótico oral en las infecciones comunitarias, más allá de la COVID-19

Servicio de Medicina Interna – Enfermedades infecciosas, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Universidad San Pablo CEU, Madrid

### Article history

Received: 20 July 2021; Accepted: 26 July 2021; Published: 28 July 2021

### RESUMEN

Los antibióticos orales son uno de los fármacos más utilizados en la comunidad. Sus efectos adversos son generalmente poco frecuentes y leves, e incluyen toxicidad e interacciones medicamentosas. El mecanismo de producción es variado y no siempre bien conocido. El conocimiento de los efectos adversos con relevancia clínica puede permitir hacer un uso más juicioso de los antibióticos basados en el principio primero no hacer daño, *primum non nocere*. En esta revisión exploramos los principales efectos adversos de los antibióticos orales con énfasis en los  $\beta$ -lactámicos, macrólidos y fluoroquinolonas.

**Palabras clave:** antibióticos orales, penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, fluoroquinolonas, efectos adversos, interacciones medicamentosas

### Safety in the selection of oral antibiotic treatment in community infections, beyond COVID-19

### ABSTRACT

Oral antibiotics are among the most frequently used medications in the community. Its adverse effects are generally considered to be infrequent and mild, and include toxicities and drug interactions. Antibiotics are able to harm patients by various mechanisms, not always well known. Knowledge of the clinically relevant antibiotic-associated adverse effects can allow a judicious use based on the principle first do no harm, *primum non nocere*. In this review we explore the main adverse effects of oral antibiotics with specific focus on  $\beta$ -lactams, macrolides, and fluoroquinolones.

**Keywords:** oral antibiotics, penicillins, cephalosporins, macrolides, fluoroquinolones, adverse effects, antibiotic drug interactions

### INTRODUCCIÓN

Los antibióticos orales se utilizan en el tratamiento empírico o dirigido de infecciones comunitarias leves o en terapia secuencial de infecciones graves que han precisado la vía parenteral. La selección de cualquier antibiótico en el tratamiento de una infección se basa en una serie de principios: 1) microbiológicos: actividad *in vitro*, concentración mínima inhibitoria (CMI), concentración que previene la mutación, espectro, perfil farmacodinámico, riesgo de resistencias (colonización e infección previa por patógenos resistentes, tratamientos antibióticos previos), 2) farmacocinéticos: biodisponibilidad, metabolismo, distribución, eliminación, 3) farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD): T/CMI, ABC/CMI o  $C_{max}$ /CMI; 4) eficacia clínica e indicaciones: ensayos clínicos, metaanálisis, estudios observacionales, 5) seguridad o efectos adversos: toxicidad, interacciones farmacológicas y 6) aplicación de guías y/o programas de optimización disponibles [1].

Si la eficacia es la primera razón para prescribir un antibiótico en el tratamiento de una infección, la seguridad no lo es menos, porque de no cumplirse este principio no se podrá utilizar por muy eficaz que sea. Aquí se pueden aplicar la máxima *primum non nocere* erróneamente atribuida a Hipócrates o la de *first, do no harm*, propuesta por Thomas Sydenham en el siglo XVII [2,3]. La sociedad actual no percibe la infección comunitaria como una amenaza para vida y se ha acostumbrado a disponer de los antibióticos de forma rutinaria con los que se ha hecho menos permisiva que con otros fármacos. En las últimas décadas muchos antibióticos han sido abandonados y sustituidos por otros más seguros, fue el caso del cloranfenicol por ampicilina para el tratamiento de la fiebre tifoidea, por la anemia aplásica irreversible que causaba [3]. En la actualidad las agencias reguladoras también exigen investigar la seguridad en el desarrollo de los nuevos antibióticos, obligando a realizar ensayos clínicos con un número suficiente de pacientes para su detección. Bajo este marco muchos antibióticos actualmente en uso, como aminoglucósidos y tetraciclinas, no serían ahora aprobados [3].

Correspondencia:  
José Barberán  
Servicio de Medicina Interna – Enfermedades infecciosas  
Hospital Universitario HM Montepríncipe, Universidad San Pablo CEU, Madrid  
E-mail: jbarberan@ceu.es

Los efectos adversos (EA) de los antibióticos se deben a diferentes mecanismos fisiopatológicos no siempre bien conocidos [4]:

1) Toxicidad por acción directa o indirecta sobre moléculas, células o tejidos. Aquí se incluye, entre otros, la disfunción mitocondrial causante de alteraciones de órganos y de inmunoparálisis. El daño puede ser producido por la interacción farmacodinámica dosis dependiente entre el antibiótico y la célula eucariótica, como sucede con las arritmias cardíacas por fluoroquinolonas y macrólidos, la toxicidad del colágeno de las FQ y la supresión medular de cotrimoxazol y linezolid; o por reacciones idiosincrásicas inmunomediadas semejantes a la anafilaxia y que van desde exantemas a necrólisis epidérmica toxica o el síndrome de Stevens-Johnson [5].

2) Interacciones con otros fármacos concomitantes por modificación de sus propiedades farmacocinéticas a distintos niveles: absorción, fijación a proteínas, metabolismo, sobre todo por impacto sobre citocromos (CYP), eliminación u otros mecanismos como el síndrome serotoninérgico en el caso de linezolid [5].

3) Alteración de la microbiota del huésped, fundamentalmente intestinal, que depende de la clase de antibiótico, espectro, farmacocinética, tiempo de exposición y dosis. El resultado es una disminución de la resistencia de colonización, ejercida fundamentalmente por los microorganismos anaerobios y expresada por la aparición de colitis por *Clostridioides difficile* y el sobrecrecimiento intestinal de *Enterococcus* spp., bacilos gramnegativos multirresistentes y *Candida* spp. [4,6].

4) Resistencias bacterianas por selección de cepas mutantes resistentes, que depende de la dosis, pauta de administración y tiempo de duración del antibiótico. La dosis y la pauta de administración deben ajustarse al perfil PK/PD del antibiótico para alcanzar una concentración en el foco infeccioso que supere la CMI<sub>90</sub> y la concentración que previene la selección de mutantes resistentes del microorganismo causal. Este último aspecto es de vital importancia en pacientes con sepsis y

shock séptico con riesgo de infecciones por patógenos multirresistentes [4]. En las infecciones comunitarias el problema se centra en la infección bronquial crónica con poblaciones bacterianas hipermutadoras embebidas en biopelículas y alto inóculo [7].

La cuantificación de los EA de los medicamentos no es fácil si tenemos en cuenta la subjetividad de muchos de ellos, la dificultad de encontrar una relación causal y que las bases de datos que contienen la información son a menudo incompletas y pueden sufrir el efecto Weber [8]. Los EA más comunes de los antibióticos son las reacciones alérgicas y los daños orgánicos. La incidencia puede alcanzar el 20% y aumenta con factores relacionados con el antibiótico (dosis altas y administración prolongada) y el huésped (gravedad, comorbilidad, particularmente la insuficiencia renal, y otros tratamientos concomitantes) [9-11]. En esta revisión, dedicada a la infección más allá de la COVID 19, vamos a revisar la seguridad de los antibióticos orales más utilizados en la comunidad:  $\beta$ -lactámicos (penicilinas, asociadas o no a inhibidores de  $\beta$ -lactámicos, y cefalosporinas), macrólidos y fluoroquinolonas (Tabla 1).

## EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIBIÓTICOS ORALES

**$\beta$ -lactámicos.** La toxicidad de los  $\beta$ -lactámicos es prácticamente irrelevante, excepto las reacciones alérgicas graves y la neurotoxicidad cuando se emplean dosis altas y particularmente en pacientes con fracaso renal.

Los EA más frecuentes de los  $\beta$ -lactámicos orales son leves y predecibles (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal) y se observan sobre todo cuando se dan a dosis elevadas y en edades extremas de la vida [12]. Las náuseas, vómitos y diarrea aparecen particularmente cuando se administra ácido clavulánico a dosis por encima de 250 mg/día. Como los comprimidos de amoxicilina de 500 mg y 875 mg disponibles en el mercado llevan 125 mg de ácido clavulánico, las pautas habituales de tres veces al día incrementan el riesgo de vómitos y diarrea [13].

Tabla 1	Principales efectos adversos de los antibióticos orales			
Efecto adverso	Penicilina $\pm$ inhibidor	Cefalosporinas	Macrólidos	Fluoroquinolonas
Neurológicos	+	+	-	++
Cardíacos	-	-	++	++
Gastrointestinales	+ + <sup>b</sup>	+	++	++
Hepáticos	+ + <sup>b</sup>	-	++	+
Renales	+	+	-	+
Cutáneos/alergia	++	+	+	+
Colágeno <sup>a</sup>	-	-	-	+++
Microbiota	+++	++	++	+++
Interacciones	$\pm$	$\pm$	++	++

<sup>a</sup>Tendinopatía, condropatía, aneurisma de aorta torácica, disección aórtica; <sup>b</sup>Ácido clavulánico

Aproximadamente el 10% de los pacientes refieren alergia a la penicilina, pero probablemente la frecuencia/incidencia sea mucho menor. La estimación de la prevalencia de anafilaxia es todavía más baja (0,01-0,05%). El mayor determinante de la alergia a la penicilina, pero no único, es el metabolito bencilpeniciloil, cuya estabilidad le permite unirse a proteínas conjugadas creando haptenos potencialmente inmunogénicos. Por tanto, la reacción cruzada entre penicilinas no siempre ocurre. En el caso de las cefalosporinas y aztreonam, el determinante antigénico son sus cadenas laterales. La frecuencia de alergia a las cefalosporinas es del 1-3% y la anafilaxia mucho menor (0,0001-0,1%). Los determinantes en los carbapenémicos son la propia molécula y el metabolito carbapenoil. La reacción cruzada entre penicilinas y cefalosporinas parece ser inferior al 10% establecido y se deben a similitud de las cadenas laterales, como es el caso de amoxicilina y cefalexina que hay que considerarla. Lo mismo sucede entre las diferentes cefalosporinas. Hay pocos datos de reacciones cruzadas entre otros tipos de  $\beta$ -lactámicos, pero en general son muy bajas (< 1% entre carbapenémicos y penicilinas), pero es esperable entre ceftazidima y aztreonam que comparten cadena lateral. Los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad han sido implicadas en la alergia a los  $\beta$ -lactámicos, pero la de tipo I, mediada por IgE, es la más grave ya que cursa con urticaria, angioedema, hipotensión y anafilaxia, y es rápidamente progresiva (< 72 horas). La de tipo II mediada por IgG y complemento causa hemólisis y trombocitopenia. La de tipo III debida a inmunocomplejos ocasiona glomerulonefritis y enfermedad del suero. La de tipo IV relacionada con células T produce hepatitis, eosinofilia, dermatitis de contacto y eritema bulloso. El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica se asocian con esta última reacción, aunque no es del todo claro [11,12,14].

El mecanismo por el que los antibióticos, sobre todo ampicilina y amoxicilina, aunque también azitromicina, causan reacciones cutáneas adversas en la mononucleosis infecciosa, parece ser debido a una pérdida transitoria de tolerancia antigénica que permite el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad reversibles. Se vincula al descenso de la IL-10 que produce el virus de Epstein Barr [15].

La neurotoxicidad es poco frecuente y se ha ligado al anillo  $\beta$ -lactámico de tal forma que su degradación la previene. En su patogénesis se ha implicado la disminución del tono neuroinhibidor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), la liberación de citocinas y endotoxinas, el aumento de la capacidad excitadora relacionada con los receptores de N-metil-D-aspartato y  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazolpropionato, la acumulación de metabolitos epileptógenos y el edema cerebral alérgico. Cualquier  $\beta$ -lactámico puede causar neurotoxicidad en grado variable, sobre todo cuando se administran a dosis altas. Entre las cefalosporinas destaca cefepima y entre los carbapenémicos imipenem que tiene una gran afinidad por los receptores cerebrales del GABA por similitud estructural. Los carbapenémicos también pueden ser causa de convulsiones en pacientes con epilepsia tratados con ácido valproico. La interacción con este fármaco por diferentes mecanismos, a nivel hepático, intestinal y en los glóbulos rojos, reduce su concentración

plasmática. La neurotoxicidad se observa con más frecuencia en los ancianos, la insuficiencia renal, si existe alguna enfermedad previa del sistema nervioso central, la meningitis que favorece la penetración del  $\beta$ -lactámico a través de la barrera hematoencefálica y la administración concomitante de fármacos nefrotóxicos o anticonvulsivantes. Las manifestaciones más frecuentes son convulsiones, psicosis, alteraciones de la personalidad, confusión, ataques de pánico, parkinsonismo y mioclonías. Pueden aparecer de forma inmediata tras administrar el antibiótico y hasta más de 20 días después, y suelen desaparecer pronto tras la retirada del antibiótico, la reducción de la dosis o la sustitución por otro  $\beta$ -lactámico. Es posible la recurrencia con la reintroducción del agente [12,14,16].

Los antibióticos se encuentran entre los fármacos más hepatotóxicos. La afectación hepática es muy variable, desde leve elevación de transaminasas o bilirrubina a hepatitis aguda e ictericia colestásica. La hepatotoxicidad se ha asociado con antibióticos orales lipofílicos administrados a altas dosis y metabolismo hepático superior al 50%; y con ciertas clases del sistema HLA. Entre los mecanismos implicados se encuentran la toxicidad directa, la alergia y la precipitación del fármaco [17,18]. Amoxicilina-clavulánico es considerado el fármaco más hepatotóxico y se ha asociado con variaciones genéticas en el sistema HLA de tipo II, la edad avanzada y la utilización de varios ciclos de tratamiento. El mecanismo de producción es desconocido, pero el ácido clavulánico parece ser el responsable, ya que la incidencia del daño hepático es mayor que cuando se utiliza amoxicilina sola, y ésta no produce hepatotoxicidad en pacientes con historia previa por amoxicilina-clavulánico. El patrón de la lesión suele ser mixto y acontece sobre todo en pacientes de más de 55 años. La ictericia es la manifestación clínica más frecuente junto con náuseas, vómitos, dolor abdominal, prurito y fiebre. Suelen aparecer a partir de las dos semanas de retirar el fármaco. Generalmente se resuelve sin secuelas tras varias semanas de evolución, aunque se ha descrito lesiones de curso crónico y la necesidad de trasplante hepático [17-20].

La nefritis intersticial (NI) inducida por fármacos es debida a una reacción de hipersensibilidad idiosincrásica retardada con activación de linfocitos T y liberación de citoquinas a nivel local. Los antibióticos son uno de los productos que con mayor frecuencia la producen. Los  $\beta$ -lactámicos son considerados fármacos poco nefrotóxicos. La NI puede aparecer tras días o semanas del inicio del tratamiento. A veces se acompaña de exantema, fiebre y eosinofilia que son menos frecuentes en la nefrotoxicidad de otros compuestos [12,21]. La asociación piperacilina-tazobactam con vancomicina ha mostrado ser más nefrotóxica que vancomicina en monoterapia y vancomicina combinada con otros  $\beta$ -lactámicos [22].

Las alteraciones hematológicas tampoco son frecuentes. La neutropenia o agranulocitosis se ha observado con ceftarolina en tratamientos de más de 7 días de duración.

La anemia hemolítica y trombocitopenia inmunológicas son complicaciones raras de los  $\beta$ -lactámicos. En la primera intervienen dos tipos de anticuerpos: unos que se unen al

glóbulo rojo en presencia del antibiótico causando hemólisis intravascular y otros sin él, generalmente IgG, que producen hemólisis extravascular [12,14].

El impacto de los  $\beta$ -lactámicos orales sobre la microbiota es menos conocido que el de los parentales [23]. Los más utilizados carecen de actividad frente a los anaerobios con la excepción de ampicilina o amoxicilina asociadas o no a sulbactam o clavulánico, respectivamente. La microflora anaerobia se afecta intensamente por las penicilinas, mientras que en el sobrecrecimiento de enterobacterias diferentes a *Escherichia coli* y de *Enterococcus* spp. intervienen tanto penicilinas como cefalosporinas [24]. Con respecto a las cefalosporinas no se ha observado una asociación entre su prescripción y la incidencia de infección por *C. difficile*, aunque la concentración que alcanza el antibiótico a nivel intestinal puede influir [25]. En el caso de cefditoreno, la porción no absorbida (80% aproximadamente) se elimina por las heces en forma de metabolitos inactivos sin presionar sobre la microbiota intestinal [26].

**Macrólidos.** Los EA más frecuentes de los macrólidos son, con diferencia sobre los demás, los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal). Son además dosis dependiente y se observan más a menudo con eritromicina que con los demás [27]. Se deben a la estimulación de los receptores de la motilina intestinal por similitud estructural [28].

Con respecto a la hepatotoxicidad, la hepatitis colestásica es el cuadro más habitual y se observa sobre todo con eritromicina (con estolato y raramente con etilsuccinato o estearato). Se inicia a los 10-20 días del inicio del tratamiento y se caracteriza por náuseas, vómitos y calambres abdominales. Después aparece la ictericia que puede acompañarse de fiebre, leucocitosis, eosinofilia y elevación de las transaminasas. Generalmente se resuelve a los pocos días de retirar el fármaco. En el mecanismo de producción se ha implicado la toxicidad intrínseca dosis dependiente y la hipersensibilidad [17,18, 29].

A nivel cardiológico los macrólidos producen un incremento del intervalo QTc por bloqueo de los canales de potasio en la célula miocárdica que regulan la repolarización cardíaca. Cuando el QTc se prolonga más de 20 ms hay un elevado riesgo de arritmias, particularmente de taquicardia ventricular polimorfa potencialmente fatal. Hay dos factores de riesgo genéticos bien identificados: el sexo femenino y mutaciones en algunos genes que controlan los

canales del potasio del miocito. También se han descrito otros adquiridos: 1) enfermedad estructural cardíaca previa (insuficiencia cardíaca e hipertrofia ventricular izquierda); 2) coadministración de antiarrítmicos de los grupos Ia y III y de otros fármacos que también prolongan el intervalo QTc y/o que compiten en rutas metabólicas; y 3) alteraciones hidroelectrolíticas: hipopotasemia e hipomagnesemia. Sin embargo, la duración del tratamiento no parece influir [30]. La asociación entre el uso de macrólidos y la aparición de arritmias, muerte cardiovascular e infarto de miocardio se ha observado en estudios observacionales y metaanálisis. La incidencia de la prolongación del QTc aumenta según el macrólido utilizado en el siguiente orden creciente: eritromicina > claritromicina > azitromicina [31-33].

La ototoxicidad de los macrólidos se ha puesto en evidencia en numerosos estudios observacionales y en revisiones sistemáticas y metaanálisis. El mecanismo de producción no es bien conocido. La manifestación más habitual es la hipoacusia neurosensorial, aunque también se pueden observar otras alteraciones como tinnitus y mareo. Parece ser independiente de la dosis, aparece a las semanas de iniciar el tratamiento y suele ser reversible [34-36].

Las interacciones medicamentosas se relacionan con la capacidad de inhibir o formar complejos con la isoenzima CYP3A4 que tienen eritromicina y en menor medida claritromicina, pero no azitromicina. Los dos primeros potencian los efectos de carbamazepina, corticoides, ciclosporina, digoxina, teofilina, antihistamínicos, benzodiazepinas, ácido valproico y warfarina [37,38].

**Fluoroquinolonas.** Varias fluoroquinolonas han sido retiradas del mercado por toxicidad: grepafloxacino por alteración del QT, trovafloxacino por hepatotoxicidad, temafloxacino por hemólisis, insuficiencia renal e hipoglucemia, y gatifloxacino por disglucemia [39,40]. Además, en los últimos años, el reconocimiento de nuevos EA incapacitantes ha llevado a las principales agencias reguladoras de medicamentos (FDA y EMA) a limitar el uso de estos antibióticos [41-44] (Tabla 2).

Como en todos los fármacos orales, las alteraciones gastrointestinales (dispepsia, náuseas, vómitos y diarrea) son los EA más comunes de las fluoroquinolonas, llegando a suponer hasta el 20% [45].

Tabla 2	Limitaciones de uso de las fluoroquinolonas de las agencias reguladoras [41-44]
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de infecciones autolimitadas o leves (faringitis, amigdalitis y bronquitis aguda)</li> <li>• Profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones recurrentes de las vías urinarias bajas</li> <li>• Infecciones no bacterianas (prostatitis no bacteriana)</li> <li>• Infecciones leves o moderadas (cistitis no complicadas, exacerbaciones agudas de EPOC, rinosinusitis bacteriana aguda y otitis media aguda), a menos que no se puedan emplear otros antibióticos comúnmente recomendados</li> <li>• En pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves tras la administración de este tipo de antibióticos</li> </ul>	

La afectación neurológica central y periférica es más habitual en este grupo de antibióticos que en otros [46]. La alteración del sistema nervioso central se ha relacionado con el bloqueo de los receptores del GABA, por lo tanto, depende de su penetración a través de la barrera hematoencefálica. Los EA más frecuentes son las convulsiones y los neuropsiquiátricos: alucinaciones visuales, delirios y alteraciones del comportamiento. El tiempo en aparecer es variable (horas o días) y generalmente revierten al retirar el fármaco. Los pacientes que los presentan suelen tener edad avanzada y alguna predisposición personal o familiar [47-49]. La neuropatía periférica es más frecuente y el uso de fluoroquinolonas ha sido observado como un factor de riesgo para su desarrollo, sin encontrar diferencias entre ellas, pudiendo depender de la dosis y el tiempo de exposición [50,51].

Las fluoroquinolonas alteran la diversidad de la microbiota intestinal con disminución de los anaerobios y de *E. coli*, y sobrecrecimiento de otras especies de enterobacterias y de *Enterococcus* spp. Este efecto se mantiene durante meses (6-12 meses) después de retirar el fármaco [24]. Ciprofloxacino y moxifloxacino se eliminan de forma activa por vía biliar y alcanzan grandes concentraciones en las heces, por lo que teóricamente son las que más impacto tendrían en la microbiota intestinal y particularmente moxifloxacino por su actividad frente anaerobios [52].

Las fluoroquinolonas tienen las mismas alteraciones cardiológicas que los macrólidos y comparten el mecanismo de producción y los factores de riesgo, aunque quizás sean menos frecuentes [53]. El riesgo del incremento del QTc varía según la fluoroquinolona (moxifloxacino > levofloxacino > ciprofloxacino) [54-57].

Estos antibióticos no se caracterizan por su hepatotoxicidad, sólo en ocasiones producen elevaciones leves de las transaminasas [17,18]. No obstante, en varios estudios de casos y controles la exposición a fluoroquinolonas se ha asociado con un incremento de hepatotoxicidad [40,58,59].

Algunos autores también han observado cierto riesgo de insuficiencia renal con el uso de fluoroquinolonas y no parece depender exclusivamente del grado de eliminación renal. Se han señalado varios mecanismos: NI, cristaluria y necrosis tubular [60].

Las lesiones cutáneas también están bien documentadas (eritemas, bullas y lesiones purpúricas y pigmentadas). La fotosensibilidad se atribuye a la presencia de un átomo de flúor en la posición 8 de la molécula que es mayor que si la sustitución es por un cloro o un nitrógeno. El flúor parece incrementar los efectos deletéreos de los rayos UVA. Es dosis dependiente y más frecuente en pacientes con más de 60 años. La probabilidad de fototosensibilidad entre las fluoroquinolonas disponibles sigue este orden creciente: ciprofloxacino > levofloxacino > moxifloxacino [45,61].

Las alteraciones de las fluoroquinolonas sobre el colágeno pueden dar lugar a los siguientes cuadros clínicos: tendinopatía, condropatía, aneurismas de aorta torácica y disección aórtica, y desprendimiento de retina. El colágeno supone el 70%

de la composición de los tendones con predominio del tipo I (90%) sobre el tipo III (10%). En la aorta esta proporción está invertida y se encuentra principalmente en la capa media [62]. Las fluoroquinolonas degradan el colágeno mediante el aumento de la actividad proteolítica de un grupo de enzimas denominadas metalproteinasas, dependientes del Zinc [62-65]. El daño en los tendones y cartilagos también se produce por una disminución de la concentración local de magnesio como consecuencia de la capacidad que tienen estas moléculas para fijar cationes divalentes y formar complejos. El déficit de magnesio altera la función de unas proteínas transmembrana, llamadas integrinas b1, que favorece la destrucción tisular y la apoptosis celular. Este déficit de magnesio es más acusado en el cartílago y tendón que en otros tejidos ya que carecen de irrigación sanguínea y la compensación es más lenta. Los suplementos de magnesio reducen este efecto deletéreo de las FQ [66-68]. La tendinopatía consiste fundamentalmente en tendinitis (bilateral en un 50% de los casos) y roturas tendinosas (el tendón Aquiles es el más afectado). Se observa preferentemente con ciprofloxacino, en pacientes con actividad física intensa, en adultos de más de 60 años, en tratamientos concomitantes con esteroides a dosis altas y en caso de insuficiencia renal [69-73]. La condrototoxicidad de las fluoroquinolonas sólo se ha documentado en cartilagos inmaduros de animales. La ausencia en humanos puede explicarse por el lento crecimiento del cartílago con largos periodos de latencia, y a que el daño sólo se produce cuando hay actividad [68]. La asociación entre aneurismas de aorta torácica y disección aórtica con la utilización de fluoroquinolonas se ha observado en los últimos años en diferentes tipos de estudios (análisis de bases de datos, casos y controles y comparativos con otros fármacos), aunque su relación causal definitiva aún no está probada. El riesgo es mayor tras tratamientos de más de 14 días de duración en los dos meses previos y en pacientes con más de 70 años [73-80]. La relación entre las fluoroquinolonas y el desprendimiento de retina es aún menos evidente [74,81-83] y podría ser debido al predominio del colágeno de tipo II sobre el I y III en la interfase vitroretiniana y a la ausencia de tensión elástica a la que están sometidos los tendones y la aorta torácica [73,84].

Las fluoroquinolonas también pueden alterar la homeostasis de la glucemia. La hiperglucemia se produce por bloqueo de los canales del potasio en los islotes pancreáticos que liberan insulina, y la hipoglucemia por vacuolización de las  $\beta$  pancreáticas que reduce la secreción de insulina y por producción de epinefrina [85].

Las interacciones medicamentosas de las fluoroquinolonas con repercusión clínica se producen cuando se administran conjuntamente con antiácidos que llevan magnesio y aluminio con los que forman complejos y reducen su biodisponibilidad oral. Puede evitarse si los antiácidos se toman al menos dos horas después [45,86]. También son consecuencia de la inhibición de algunos citocromos por ciprofloxacino: 1) CYP1A2 que altera el aclaramiento de algunos fármacos como olanzapina, haloperidol, amitriptilina, imipramina, duloxetina, verapamilo, propranolol, teofilina y cafeína; y 2) CYP3A4 que da lugar a un síndrome serotoninérgico. Esto no sucede con levofloxacino

que se elimina mayoritariamente por vía renal sin modificar, ni con moxifloxacino que se glucuroniza en el hígado [45,87,88].

## CONCLUSIONES

Los antibióticos orales más utilizados en el tratamiento de las infecciones comunitarias pueden considerarse como fármacos seguros. No obstante, es conveniente conocer bien sus EA y los pacientes en riesgo de presentarlos. Desde el punto de vista de seguridad es preferible iniciar el tratamiento con un  $\beta$ -lactámico siempre que esté garantizada su eficacia. En caso de no poder usarlo o estar contraindicado se podrá elegir entre un macrólido o una fluoroquinolona en función del tipo y localización de infección y del paciente. Sobre qué fármaco elegir dentro de cada clase, la priorización parece clara en el caso de los  $\beta$ -lactámicos, cefditoreno sobre amoxicilina-clavulánico, y en el de los macrólidos, azitromicina sobre los demás, pero no lo es tanto en las fluoroquinolonas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Grayson ML, Cosgrove SE, Crowe SM, McCarthy JS, Hope W, Mills J et al. Principles of Antimicrobial Use. In: Grayson ML et al Eds. Kucer's the use of antibiotics. A clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs. 7<sup>th</sup> ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 3-8.
- Smith CM. Origin and uses of primum non nocere—abovē all, do no harm!. *J Clin Pharmacol* 2005; 45:371-7; doi: 10.1177/0091270004273680
- Rolain JM, Baquero F. The refusal of the Society to accept antibiotic toxicity: missing opportunities for therapy of severe infections. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22:423-7. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.026.
- Arulkumar N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med* 2020; 46:225-235. doi.org/10.1007/s00134-020-05929-3.
- Pai MP, Momary KM; Rodvold KA. Antibiotic drug interactions. *Med Clin North Am* 2006; 90:1223-55. doi: 10.1016/j.mcna.2006.06.008.
- Iizumi T, Battaglia T, Ruiz V, Perez Perez GI. Gut Microbiome and Antibiotics. *Arch Medical Res* 2017; 48:727-734. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.11.004
- Canton R. Aspectos microbiológicos actuales de la infección respiratoria comunitaria más allá de la COVID-19. *Rev Esp Quimioter* 2021; 34: 81-92. doi:10.37201/req/049.2021
- DeLaney MC. Risks associated with the use of fluoroquinolones. *Br J Hosp Med* 2018; 79:552-555. doi: 10.12968/hmed.2018.79.10.552.
- Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency Department Visits for Antibiotic-Associated Adverse Events. *Clin Infect Dis* 2008; 47:735-43. doi:10.1086/591126.
- Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 2017; 177:1308-15. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1938.
- Menéndez R, Cantón R, García-Caballero A, Barberán J. Tres claves para seleccionar el antibiótico oral adecuado en las infecciones respiratorias. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32: 497-515.
- Vardakas KZ, Kalimeris GD, Triarides KA, Falagas ME. An update on adverse drug reactions related to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Expert Opinion on Drug Safety* 2018; 17:5, 499-508. doi: 10.1080/14740338.2018.1462334.
- White AR, Kaye C, Poupard J, Pypstra R, Woodnutt G, Wynne B. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Suppl 1):i3-i20. doi: 10.1093/jac/dkh050.
- Lagace-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to beta-lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf.* 2012; 11:381-399. doi: 10.1517/14740338.2012.643866
- Thompson DF, Ramos CL. A Review of Antibiotic-Induced Rash in Patients With Infectious Mononucleosis. *Ann Pharmacother.* 2017; 51:154-162. doi: 10.1177/1060028016669525
- Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic Drugs. A systematic review. *Neurol* 2015; 85:1-10. DOI:10.1212/WNL.0000000000002023.
- Robles M, Toscano E, Cotta J, Lucena MI, Andrade RJ. Antibiotic-induced liver toxicity: mechanisms, clinical features and causality assessment. *Curr Drug Saf.* 2010; 5:212-22. doi: 10.2174/157488610791698307.
- Björnsson ES. Drug-induced liver injury due to antibiotics. *Scand J Gastroenterol.* 2017; 52(6-7):617-623. doi: 10.1080/00365521.2017.1291719
- Lucena MI, Andrade RJ, Fernandez MC, Pachkoria K, Pelaez G, Durán JA et al. Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective study from Spain. *Hepatology* 2006; 44:850-6. doi: 10.1002/hep.21324.
- deLemos AS, Ghabril M, Rockey DC, Gu J, Barnhart HX, Fontana RJ et al. Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. *Dig Dis Sci.* 2016; 61:2406-2416. doi: 10.1007/s10620-016-4121-6.
- Nast CC. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24:72-79. doi.org/10.1053/j.ackd.2016.11.016.
- Rutter WC, Burgess DR, Talbert JC, Burgues DS. Acute kidney injury in patients treated with vancomycin and piperacillin-tazobactam: a retrospective cohort analysis. *J Hosp Med.* 2017; 12:77-82. doi: 10.12788/jhm.2684
- Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 388-96. doi:10.1093/jac/dkn163.
- Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review. *J Infect.* 2019 Dec;79(6):471-489. doi: 10.1016/j.jinf.2019.10.008.

25. Wilcox MH, Chalmers JD, Nord CE, Freeman J, Bouza E. Role of cephalosporins in the era of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72:1-18. doi: 10.1093/jac/dkw385.
26. C.d.i.o.d.m.d.I.A. Ficha técnica Meiact. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65975/FT\\_65975.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65975/FT_65975.pdf). (último acceso 10 de julio de 2021)
27. Hansen M, Scott A, McCullough A, Thorning S, Aronson J, Beller E et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, 1. Art. No.: CD011825. doi: 10.1002/14651858.CD011825.pub2.
28. Satoh M, Sakai T, Sano I, Fujikura K, Koyama H, Ohshima K et al. EM574, an erythromycin derivative, is a potent motilin receptor agonist in human gastric antrum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 271:574-579.
29. Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. *Infection* 2010; 38:3-11. doi: 10.1007/s15010-009-9179-z.
30. Cornett E, Novitch MB, Kaye AD, Pannd CA, Bangalore HS, Allred G et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Post Med* 2017; 129:715-24. doi 10.1080/00325481.2017.1362938.
31. Postma DF, Spitoni C, van Werkhoven CH, van Elden LJR, Oosterheert JJ, Bonten JM. Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: posthoc analysis of a cluster-randomized trial. *BMC Infect Dis* 2019; 19:17. doi: 10.1186/s12879-018-3630-7.
32. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Muszkat M, Matok I. Systematic Review, Meta-analysis, and Network Meta-analysis of the Cardiovascular Safety of Macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62:e00438-18. doi: 10.1128/AAC.00438-18.
33. Wong AYS, Chan EW, Anand S, Worsley AJ, Wong ICK. Managing Cardiovascular Risk of Macrolides: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2017; 40:663-77. doi: 10.1007/s40264-017-0533-2.
34. Rybak LP, Ramkumar V, Mukherjea D. Ototoxicity of Non-aminoglycoside Antibiotics. *Front Neurol.* 2021; 12:652674. doi: 10.3389/fneur.2021.652674
35. Ikeda AK, Prince AA, Chen JX, Lieu JEC, Shin JJ. Macrolide-associated sensorineural hearing loss: a systematic review. *Laryngoscope.* 2018; 128:228-36. doi: 10.1002/lary.26799.
36. Barbieri MA, Cicala G, Cutroneo PM, Mocciano E, Sottosanti L, Freni F, et al. Ototoxic adverse drug reactions: a disproportionality analysis using the Italian spontaneous reporting database. *Front Pharmacol* 2019; 10:1161. doi: 10.3389/fphar.2019.01161.
37. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 106-31. doi: 10.2165/00003088-199223020-00004.
38. von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials: drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995; 13: 105-22. doi: 10.2165/00002018-199513020-00005.
39. Azanza Perea JR, Sábada Díaz de Rada B, García Quetglas E. Perfil de seguridad de las fluoroquinolonas. *Rev Esp Quimioter* 2000; 13 (3):246-256.
40. Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, Juurlink DN. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *CMAJ* 2012; 184(14). doi:10.1503/cmaj.111823.
41. European Medicines Agency. Review of quinolone and fluoroquinolone-containing medicinal products. s. f. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolonefluoroquinolone-containing-medicinal-products>. (accedido 10 de julio de 2021).
42. European Commission Final Decision. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions on use of FQs. s. f. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf). (accedido 10 de julio de 2021).
43. FDA Drug Safety Communication. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar side effects and mental health side effects with FQs; requires label changes s. f. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-healthside> (accedido 10 de julio de 2021).
44. FDA Drug Safety Communication. FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aortal blood vessel with FQs antibiotics in certain patients. s. f. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics> (accedido 10 de julio de 2021).
45. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11:1849-59. doi:10.1517/17425255.2014.970166.
46. Ellis DE, Hubbard RA, Willis AW, Zuppa AF, Zaoutis TE, Hennessy S. Comparative neurological safety of fluoroquinolones versus therapeutic alternatives. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021; 30(6):797-805. doi: 10.1002/pds.5219.
47. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic Drugs. A systematic review. *Neurol* 2015; 85:1-10. doi:10.1212/WNL.0000000000002023
48. Sellick J, Mergenhagen K, Morris L, Feuz L, Horey A, Risbood V, et al. Fluoroquinolone-Related Neuropsychiatric Events in Hospitalized Veterans. *Psychosomatics.* 2018;59(3):259-66. doi: 10.1016/j.psym.2017.11.001.
49. Palma-Alvarez RF, Duque-Yemal J, Ros-Cucurull E, Robles-Martínez M, Perea-Ortueta M, Grau-López L et al. Quinolone-induced psychosis: an updated review. *Actas Esp Psiquiatr.* 2020; 48:126-37.
50. Etminan M, Brophy JM, Samii A. Oral fluoroquinolones use and risk of peripheral neuropathy: a pharmacoepidemiologic study. *Neurol* 2014; 83:1261-1263. doi: 10.1212/WNL.0000000000000846
51. Morales D, Pacurariu A, Slattey J, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. *JAMA Neurol* 2019; 76:827-833. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0887.
52. De Lastours V, Fantin B. Impact of fluoroquinolones on human microbiota. Focus on the emergence of antibiotic resistance. *Future*

- Microbiology 2015; 10(7): 1241–1255. doi:10.2217/fmb.15.40.
53. Rubinstein E, Camm J. Cardiotoxicity of fluoroquinolones, *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:593–596. doi.org/10.1093/jac/49.4.593.
54. Postma DF, Spitoni C, van Werkhoven CH, van Elden LJR, Oosterheert JJ, Bonten JM. Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: posthoc analysis of a cluster-randomized trial. *BMC Infect Dis* 2019; 19:17. doi: 10.1186/s12879-018-3630-7
55. Falagas ME, Rafailidis PI, Rosmarakis ES. Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy. 2007; 29:374-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.11.011
56. Cornett E, Novitch MB, Kaye AD, Pannd CA, Bangalore HS, Allred G et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Post Med* 2017; 129:715-24. doi 10.1080/00325481.2017.1362938.
57. Liu X, Ma J, Huang L, Zhu W, Yuan P, Wan R. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(44):e8273. doi: 10.1097/MD.0000000000008273
58. Alshammari TM, Larrat EP, Morrill HJ, Caffrey AR, Quilliam BJ, LaPlante KL. Risk of hepatotoxicity associated with fluoroquinolones: a national case-control safety study. *Am J Health Syst Pharm.* 2014; 71:37-43. doi: 10.2146/ajhp130165.
59. Yang HY, Guo DH, Jia WP, Zhu M, Xu YJ, Wang XY. Incidence, clinical features, and risk factors of fluoroquinolone-induced acute liver injury: a case-control study. *Ther Clin Risk Manag* 2019;15 389–395. doi:10.2147/TCRM.S195802
60. Bird ST, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG, Delaney JAC. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ*, 2013; 185(10). doi:10.1503/cmaj.121730.
61. Eljaaly K, Alkhalaf A, Alhifany AA, Alshibani M. Photosensitivity induced by lomefloxacin versus other fluoroquinolones: A meta-analysis. *J Infect Chemother.* 2020; 26:535-539. doi:10.1016/j.jiac.2020.01.005.
62. Carino D, Zafar MA, Singh M, Ziganshin BA, Eleftheriades JA. Fluoroquinolones and Aortic Diseases: Is There a Connection. *AORTA* 2019; 7:35-41. doi:10.1055/s-0039-1693468.
63. Tsai WC, Hsu CC, Chen CPC, Chang HN, Wong AMK, Lin MS, et al. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res* 2011; 29:67-73. doi:10.1002/jor.21196.
64. Reviglio VE, Hakim MA, Song JK, O'Brien TP. Effect of topical fluoroquinolones on the expression of matrix metalloproteinases in the cornea. *BMC Ophthalmol* 2003; 3:10. doi:10.1186/1471-2415-3-10.
65. Guzzardi DG, Teng G, Kang S, Geeraert PJ, Pattar SS, Svystonyuk DA, et al. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157:109-19. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.08.079.
66. Sendzik J, Shakibaei M, Schäfer-Korting M, Stahlmann R. Fluoroquinolones cause changes in extracellular matrix, signalling proteins, metalloproteinases and caspase-3 in cultured human tendon cells. *Toxicology* 2005; 212:24–36. doi:10.1016/j.tox.2005.04.002.
67. Shakibaei M, Schulze-Tanzil G, De Souza P, John T, Rahmanzadeh M, Rahmanzadeh R, et al. Inhibition of Mitogen-activated Protein Kinase Kinase Induces Apoptosis of Human Chondrocytes. *J Biol Chem* 2001; 276:13289–94. doi:10.1074/jbc.M010859200.
68. Sendzik J, Lode H, Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:194–200. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.08.004.
69. Corrao G, Zambon A, Bertù L, Mauri A, Paleari V, Rossi C, et al. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment a case-control study. *Drug Saf* 2006; 29:889-96. doi:10.2165/00002018-200629100-00006.
70. Schwald N, Debray-Meignan S. Suspected role of ofloxacin in a case of arthralgia, myalgia, and multiple tendinopathy. *Rev Rhum Engl Ed* 1999; 66:419-21.
71. Tsai WC, Yang YM. Fluoroquinolone-associated Tendinopathy. *Chang Gung Med J* 2011; 34:461-7.
72. Bidell MR, Lodise TP. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: Does Levofloxacin Pose the Greatest Risk? *Pharmacotherapy* 2016; 36:679-93. doi:10.1002/phar.1761.
73. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2015; 5:e010077. doi:10.1136/bmjopen-2015-010077.
74. Yu X, Jiang DS, Wang J, Wang R, Chen T, Wang K, et al. Fluoroquinolone Use and the Risk of Collagen-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2019; 42:1025-33. doi:10.1007/s40264-019-00828-z.
75. Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, et al. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1839-47. doi:10.1001/jamainternmed.2015.5389.
76. Lee CC, Lee MG, Hsieh R, Porta L, Lee WC, Lee SH, et al. Oral Fluoroquinolone and the Risk of Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:1369-78. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.067.
77. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: Nationwide cohort study. *BMJ* 2018; 360:k678. doi:10.1136/bmj.k678.
78. Meng L, Huang J, Jia Y, Huang H, Qiu F, Sun S. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *Int J Clin Pract* 2019; 73:e13331. doi:10.1111/ijcp.13331.
79. Singh S, Nautiyal A. Aortic Dissection and Aortic Aneurysms Associated with Fluoroquinolones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med* 2017; 130:1449-57. doi:10.1016/j.amjmed.2017.06.029.
80. Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, Ayinde H, Tleyjeh IM, Lindower P, et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2019; 274:299-302. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.067.
81. Chui CSL, Wong ICK, Wong LYL, Chan EW. Association between oral fluoroquinolone use and the development of retinal detachment:

- A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2014; 70:971-8. doi:10.1093/jac/dku507.
82. Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F. A systematic review and meta-analysis of the association between systemic fluoroquinolones and retinal detachment. *Acta Ophthalmol* 2016; 94:e251-9. doi:10.1111/aos.12931.
  83. Shin JY, Jeong S, Jeon HL, Byun S, Park KH, Jeong HE, et al. The risk profile of rhegmatogenous retinal detachment before and after using a fluoroquinolone: A 12 year nationwide self-controlled case series study. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73:3442-53. doi:10.1093/jac/dky336.
  84. Ponsioen TL, Van Der Worp RJ, Van Luyn MJA, Hooymans JMM, Los LI. Packages of vitreous collagen (type II) in the human retina: An indication of postnatal collagen turnover? *Exp Eye Res* 2005; 80:643-50. doi:10.1016/j.exer.2004.11.014.
  85. Aspinall SL, Good CB, Jiang R, McCarren M, Dong D, Cunningham FE. Severe Dysglycemia with the Fluoroquinolones: A Class Effect?. *Clin Infect Dis* 2009; 49:402-8. doi: 10.1086/600294.
  86. Höffken G, Borner K, Glatzel PD, Koeppe P, Lode H. Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antacids. *Eur J Clin Microbiol* 1985; 4:345. doi:10.1007/BF02013667.
  87. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Ciprofloxacin-induced theophylline toxicity: A population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67:521-6. doi:10.1007/s00228-010-0985-0.
  88. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2013; 27:1021-48. doi:10.1007/s40263-013-0114-6.