

José Barberán 
Alicia de la Cuerda
María Isabel Tejeda González
Ana López Aparicio
Carlos Monfort Vinuesa 
Alejandro Ramos Sánchez
Lourdes Cristina Barberán

Seguridad de las fluoroquinolonas

Hospital Universitario HM Montepíncipe, Facultad HM Hospitales de Ciencias de la Salud, Universidad Camilo José Cela, Madrid, Spain

Article history

Received: 30 November 2023; Accepted: 19 December 2023; Published: 22 December 2023

RESUMEN

Las fluoroquinolonas son una de las clases de antibióticos más prescritas. Aunque inicialmente fueron bien toleradas en ensayos clínicos aleatorizados, estudios epidemiológicos posteriores han informado de un mayor riesgo de efectos adversos efectos adversos amenazantes, graves, duraderos, incapacitantes e irreversibles, relacionados con la neurotoxicidad y la degradación del colágeno, como tendinitis, rotura del tendón de Aquiles, aneurisma aórtico y desprendimiento de retina. Este artículo repasa los principales efectos adversos potencialmente amenazadores, las alarmas emitidas por las agencias reguladoras y las alternativas terapéuticas.

Palabras clave: Fluoroquinolonas, efectos adversos, neuropatía, rotura de tendón, aneurisma de aorta, disglucemia

Safety of fluoroquinolones

ABSTRACT

Fluoroquinolones (FQs) are one of the most commonly prescribed classes of antibiotics. Although they were initially well tolerated in randomized clinical trials, subsequent epidemiological studies have reported an increased risk of threatening, severe, long-lasting, disabling and irreversible adverse effects (AEs), related to neurotoxicity and collagen degradation, such as tendonitis, Achilles tendon rupture, aortic aneurysm, and retinal detachment. This article reviews the main potentially threatening AEs, the alarms issued by regulatory agencies and therapeutic alternatives.

Keywords: Fluoroquinolones, adverse effects, neuropathy, tendon rupture, aortic aneurysm, dysglycemia

INTRODUCCIÓN

Las quinolonas son una clase de antibióticos sintéticos. La primera quinolona (ácido nalidixico) fue descubierta por George Leshner a principios de la década de 1960 como producto secundario en la síntesis de la cloroquina. Posteriormente, se sintetizaron nuevos compuestos con al menos un átomo de flúor en su estructura química, las fluoroquinolonas (FQs). Desde su introducción en la década de 1990, han llegado a ser unos de los antibióticos más prescritos por su excepcional perfil farmacocinético y farmacodinámico, su acción antibacteriana de amplio espectro y su buena tolerancia [1]. En la última década, la FDA o la EMA han aprobado dos nuevas FQs sistémicas, flaxloxacino y delafloxacino, que presentan un amplio espectro antibacteriano, incluidas las bacterias anaerobias, y actividad en entornos de pH ácido. Sin embargo, la aparición de resistencias, sobre todo en bacilos gramnegativos, y la asociación con efectos adversos (EAs) graves han condicionado su uso clínico actual [2]. El objetivo de este artículo es revisar los principales EAs inducidos por los FQs, las alarmas emitidas por las principales agencias reguladoras y las alternativas terapéuticas.

En el proceso histórico de desarrollo de las FQs, muchos compuestos prometedores, como esparfloxacin, temafloxacin, grepafloxacin, gemifloxacin, trovafloxacin y clinafloxacin, fueron retirados del mercado debido a graves EAs [3]. En los ensayos clínicos, controlados y aleatorizados (ECA), considerados el patrón oro de la investigación clínica, las FQs aprobados actualmente (ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin y moxifloxacin) han demostrado ser bastante bien tolerados, con EAs leves a moderados y reversibles, pero no han detectado otros menos frecuentes. La mayoría de estos EAs son hepáticos, neurológicos centrales, gastrointestinales, cutáneos y musculoesqueléticos. Los estudios observacionales, en comparación con los ECA, exploran acontecimientos poco frecuentes entre un número mucho mayor de pacientes, en el contexto de la vida real y con un tiempo de seguimiento más prolongado. Además, las grandes bases de datos proporcionan

Correspondencia:

José Barberán

Hospital Universitario HM Montepíncipe, Facultad HM Hospitales de Ciencias de la Salud, Universidad Camilo José Cela, Madrid, Spain

E-mail: jose.barberan@ucjc.edu

una plataforma importante para la realización de estudios observacionales con el fin de generar seguridad de los fármacos, incluida la incidencia y prevalencia de acontecimientos poco frecuentes (entre $\geq 1/10\,000$ y $< 1/1000$) a muy poco frecuentes ($< 1/10\,000$) [4]. Recientemente se han publicado varias revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios observacionales y estudios de casos y controles que abordan los problemas de seguridad emergentes asociados a las FQs, especialmente en el último año [5,6]. Por otra parte, varias agencias reguladoras, como la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU., la European Medicines Agency (EMA), la Canada Health y la Therapeutic Goods Administration de Australia, han notificado EAs inusuales y graves que también pueden ayudar a medir la incidencia real de estos acontecimientos [7].

Las FQs se asocian a un mayor riesgo de EAs relacionados con el sistema nervioso central y gastrointestinales en comparación con otros tipos de antimicrobianos [5]. Los EAs de las FQs pueden ocurrir en las 48 horas siguientes a la administración, pero también pueden causar daños retardados tras varios meses desde la interrupción del fármaco. Los EAs se localizan principalmente en: el tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, malestar y dolor abdominal, anorexia y, en algunos casos, diarrea), músculos, tendones (tendinitis, rotura tendinosa, en particular del tendón de Aquiles), articulaciones (artralgia), sistema nervioso (cefalea, mareos, confusión, convulsiones, depresión e insomnio) y sistema cardiovascular (prolongación del QTc y arritmias). Otros efectos adversos menos frecuentes son: fototoxicidad, disglucemia, hepatotoxicidad, insuficiencia renal aguda, reacciones alérgicas, genotoxicidad, efectos secundarios hematológicos e inmunológicos, aneurisma aórtico (AA) y disección aórtica (DA), desprendimiento de retina e inhibición del CYP 450 [2].

Las FQs eliminan las bacterias interfiriendo en la síntesis del ADN e inhibiendo su vía de replicación. Ejercen su acción mediante la inhibición de las enzimas bacterianas de tipo topoisomerasa II, ADN girasa y ADN topoisomerasa IV. Aunque existe similitud con la secuencia de la topoisomerasa humana de tipo II, se ha demostrado que las FQs no afectan a la acción de las enzimas humanas. Esto se debe a que las subunidades A y B de las enzimas humanas se han fusionado durante la evolución, por lo que funcionan como homodímeros. A pesar de esta fuerte afinidad de las FQs por las topoisomerasas procariontas en comparación con las eucariotas, no están exentas de efectos adversos clínicamente relevantes [8]. Existen relaciones estructura-EAs de las FQs basadas en los componentes que se encuentran en sitios específicos del núcleo de la quinolona, pero no en todos los casos [2]. Las FQs tienen una excelente penetración en casi todos los tejidos y compartimentos intercelulares. Los volúmenes de distribución son tan elevados en algunas moléculas que superan el volumen de agua corporal total, lo que indica acumulación en algunos tejidos, y en determinados sitios suelen superar las concentraciones séricas. Este perfil farmacocinético es en gran parte responsable del éxito de estos fármacos contra las infecciones y de los EAs en estas localizaciones [9].

EFFECTOS ADVERSOS POTENCIALMENTE MORTALES E INCAPACITANTES

Tendinopatía y rotura tendinosa. La tendinopatía es uno de los primeros EAs notificados relacionados con el uso de las FQ, principalmente ciprofloxacino. Se han asociado a un mayor riesgo de tendinitis y rotura, especialmente del tendón de Aquiles (90% de los casos). El tiempo de tratamiento y la dosis acumulada de FQs, el uso concomitante de corticosteroides y otros fármacos, la edad avanzada y la comorbilidad parecen ser factores de riesgo adicionales de tendinopatía [10-14]. El momento de aparición de los síntomas es variable, con un periodo de latencia medio de entre 6 y 14 días. Sin embargo, otros informes han indicado que los síntomas de tendinopatía y la rotura del tendón de Aquiles se producen semanas o meses después del cese del tratamiento. Estos hallazgos clínicos sugieren una falta de retorno a la homeostasis normal del tendón y un periodo prolongado de riesgo elevado de tendinopatía asociada a las FQs tras la interrupción del tratamiento con FQ. La tendinopatía asociada a las FQs se asocia a la alteración y degeneración del colágeno, y a una reducción de la síntesis de proteoglicanos atribuible en parte a la regulación a la baja de las enzimas degradadoras de la metaloproteinasa de matriz (MMP) [13,15].

Neuropatía central y periférica. Las FQs se asocian a un mayor riesgo de EAs relacionados con el sistema nervioso central y periférico en comparación con otros tipos de antimicrobianos [4,16,17]. Además, las FQs de tercera generación (levofloxacino y moxifloxacino) se han asociado a una mayor probabilidad de EAs neurológicos y psiquiátricos en comparación con las FQs de segunda generación (ofloxacino, norfloxacino y ciprofloxacino) [18]. La frecuencia de la neuropatía periférica está mal cuantificada y puede aparecer tras las primeras dosis administradas de FQs y ser permanente [2]. Los EAs de FQs relacionados con el sistema nervioso central (SNC) son los segundos más frecuentes después de los gastrointestinales. Se estima que ocurren en el 1-4,4% de los pacientes y varían de leves (confusión, irritabilidad e insomnio) a graves (encefalopatía, convulsiones, depresión suicida, catatonía, psicosis y manía) [19,20]. Las FQs se han asociado con neurotoxicidad a través de la inhibición de los receptores GABA (ácido gamma-aminobutírico) y NMDA (N-metil-D-aspartato). Además, los derivados de FQs con heterociclos no sustituidos en la posición C7 parecen estar más asociados a efectos secundarios sobre el SNC [2,20]. La similitud estructural química de ciertos sustituyentes en la posición 7 (piperazina en ciprofloxacino y norfloxacino) del núcleo de la quinolona y la estructura química del GABA permiten que estas FQs compitan y desplacen al GABA de sus receptores, lo que posiblemente conduzca a una sobreestimulación. Sin embargo, los compuestos sustituidos que contienen 7-pirrolidinilo (levofloxacino) se asocian con un potencial reducido de provocar convulsiones [21]. Las FQs también pueden inducir exacerbaciones de la miastenia gravis debido a características estructurales similares a las de los derivados de la quinolina que bloquean la neurotransmisión [22].

Sistema cardiovascular. Existe una asociación significativa entre el uso de FQs y un aumento del riesgo de arritmia y mortalidad cardiovascular, que es mayor con moxifloxacino que con levofloxacino y ciprofloxacino. Las mujeres se ven más afectadas que los hombres [6,23-26]. En algunos pacientes con enfermedad coronaria y alteraciones electrolíticas, la prolongación del QT puede ir seguida de la aparición súbita de *torsade de pointes* y muerte. La prolongación del QT se basa principalmente en el aumento de la duración de la repolarización a través del bloqueo de los canales del K⁺ [23].

En los últimos años, varios estudios observacionales y de casos y controles, revisiones sistemáticas y metaanálisis han sugerido una asociación positiva de las FQs con un aumento del riesgo AA y DA [27-42]. El uso de FQs durante un plazo de 60 días se asoció con el mayor riesgo de AA/AD [27-30,32,35]. Sin embargo, resultados recientes muestran que las FQs se asociaron con una mayor incidencia a los 90 días, y además existe una asociación consistente en adultos de 35 o más años [42]. Además, en comparación con la administración intravenosa de FQs, las orales tenían más probabilidades de estar implicadas en el aumento del riesgo de AA/AD [43,44]. El mecanismo exacto de AA/DA inducidos por las FQs sigue siendo desconocido. Pero, la similitud ultraestructural del tendón y la pared aórtica, junto con la modificación de las MMP inducida por las FQs, bien puede explicar la asociación emergente entre estos antibióticos y AA/AD [29,45-48].

Desprendimiento de retina. Muchos estudios de cohortes de gran envergadura han mostrado resultados contradictorios en cuanto a la asociación entre el desprendimiento de retina y el uso de FQs. Parece necesario realizar más estudios con información adicional para complementar estos datos [49,50].

El mecanismo por el cual la terapia con FQs podría estar asociada con el desprendimiento de retina aún no está completamente dilucidado. Sin embargo, las FQs podrían interferir en la síntesis de los diferentes tipos de colágeno que unen la retina a la coroides, al igual que ocurre en la AA. Además, los FQ también pueden alterar el colágeno que forma parte de la retina [51,52].

Disglucemia/hipoglucemia e hiperglucemia. Los estudios observacionales han informado de que los usuarios de FQs (diabéticos y no diabéticos) tienen un mayor riesgo de disglucemia grave en relación con los usuarios de otros antibióticos de comparación y parece ser más común con moxifloxacino y levofloxacino [53-56].

Se desconocen los mecanismos por los que las FQs causan disglucemia. Se cree que se debe a efectos similares a los de las sulfonilureas sobre los canales de potasio sensibles al ATP de las células de los islotes pancreáticos que permiten la entrada de calcio y la liberación de insulina. Pero, las FQs también pueden inhibir la actividad de las isoenzimas P450, responsables del metabolismo de varios fármacos antidiabéticos que en consecuencia aumentará su nivel sérico [55,57].

Hepatotoxicidad. En el pasado, algunas FQs fueron retiradas como consecuencia de efectos secundarios graves, incluida la hepatotoxicidad (p. ej., trovafloxacino). Sin embargo, las FQs habituales raramente se asocian a daño hepático grave con aumento de los niveles de transaminasas. Ciprofloxacino es la más hepatotóxica de todas las FQs [58-61]. El daño hepático incluye necrosis hepatocelular, colestasis y reacciones inmunoalérgicas y aparece a partir de la primera semana hasta las cuatro semanas de tratamiento [59,62].

Infección por *Clostridioides difficile*. La infección por *C. difficile* es actualmente uno de los EAs más frecuentes notificados con las FQs, aunque inicialmente se asociaron a un riesgo bajo en comparación con otros antibióticos. Además, varios informes han establecido una relación entre la administración de FQs comunes y la aparición de infección por *C. difficile*. Las FQs, como antibióticos de amplio espectro, pueden causar alteraciones en la flora del colon [63,64]. Ciprofloxacino y moxifloxacino se eliminan activamente por vía biliar y alcanzan concentraciones elevadas en las heces, por lo que teóricamente tienen mayor impacto en la microbiota intestinal, especialmente moxifloxacino debido a su actividad contra los anaerobios [65].

EAs de delafloxacino. Delafloxacino tiene un perfil de seguridad probado. Los estudios clínicos sólo han informado de EAs gastrointestinales y cutáneos y subcutáneos, y de casos esporádicos de neuropatía periférica e infección por *C. difficile*, pero no de la aparición de aneurismas aórticos graves, disección aórtica, tendinitis, rotura de tendones o miopatía, desprendimiento de retina, toxicidad neuropsiquiátrica y otros [2]. Pero hay que esperar a nuevas experiencias clínicas para confirmar estos datos.

GESTIÓN Y ADVERTENCIAS DE SEGURIDAD EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS ADVERSOS EMERGENTES POTENCIALMENTE MORTALES E INCAPACITANTES

Sobre la base de los EAs graves notificados en varios estudios, se han emitido numerosas advertencias sobre el uso de las FQs por parte de las agencias reguladoras. Además, la FDA recibió 210.705 informes de EAs para las FQs comercializadas entre el 1 de noviembre de 1997 y el 28 de julio de 2015. Las toxicidades notificadas con más frecuencia fueron neurológicas (30% y 26%), daño tendinoso (8% y 6%) y psiquiátricas (10% y 2%). Una nueva toxicidad, la discapacidad asociada a FQs (FOAD), se describió por primera vez en detalle en las reuniones del Comité Asesor de la FDA en abril de 2013 y noviembre de 2015 [65,66]. Desde 2008 y 2018, la FDA y la EMA han emitido varias advertencias sobre el uso de FQs, respectivamente. Actualmente, la FDA y la EMA han restringido el uso de FQs en el tratamiento de infecciones leves y sin complicaciones, infecciones no bacterianas, prevención de la diarrea del viajero e ITU baja recurrente, a menos que no se puedan utilizar otros agentes antibacterianos recomendados. Además, la FDA y la EMA recomendaron que las FQs no se utilizaran como terapias de primera línea en el trata-

miento de la sinusitis aguda, las infecciones bacterianas entre personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o las infecciones del tracto urinario (ITU), ya que los riesgos superan a los beneficios [7,67-69]. En cambio, las FQs deben utilizarse para tratar infecciones cuando otros antibióticos sean ineficaces [70]. Las FQs también deben contraindicarse en pacientes que ya hayan experimentado EAs sustanciales por un régimen previo de FQs, y deben utilizarse con extrema precaución en pacientes de edad avanzada. Por otra parte, la combinación de FQs y corticosteroides aumenta el riesgo de rotura tendinosa, por lo que debe evitarse [69]. Pero estas medidas reguladoras de las FQs parecen haber tenido sólo un impacto modesto en su prescripción, especialmente en España. Hace tan sólo unos meses, la EMA publicó un estudio basado en datos sobre prescripción electrónica de FQs orales en diferentes países europeos. En comparación con el resto de países, España es el país con mayor consumo de FQs orales, sobre todo en el grupo de edad de más de 75 años y el de mayor riesgo de sufrir efectos adversos. También es destacable que el 94% de las prescripciones de levofloxacino se realizan en infecciones respiratorias y el 99% de estas prescripciones son *off label* según la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) [71,72]. En las infecciones respiratorias leves y moderadas, el uso de FQs orales se restringe a cuando no se pueden utilizar otros antibióticos recomendados por las guías clínicas, como amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y cefditoreno [72,73].

Cefditoreno, en particular, tiene una actividad intrínseca superior a las FQs frente a los patógenos causantes más frecuentes de las infecciones respiratorias, con un espectro más estrecho que ejerce menos daños colaterales sobre la microbiota [74].

El manejo de los EAs asociados a la administración de FQs depende del tipo y la gravedad de los mismos. Las medidas incluyen la interrupción del tratamiento y evitar la terapia con FQs en pacientes con riesgo de reacciones adversas graves, duraderas, incapacitantes y potencialmente irreversibles. Debemos aplicar el conocido *primum non nocere* [2,75].

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

JB ha recibido honorarios por conferencias y asesoría científica de Pfizer, Wyeth, Merck, Angelini, Menarini, Miji Pharma Spain, Shionogi y Gilead. El resto de autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ball, P. Quinolone Generations: Natural History or Natural Selection? *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46, 17-24. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jac.a020889>
2. Rusu A, Munteanu AC, Arbanas EM, Uivarosi V. Overview of Side-Effects of Antibacterial Fluoroquinolones: New Drugs versus Old Drugs, a Step Forward in the Safety Profile?. *Pharmaceutics* 2023; 15, 804. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030804>
3. Outtersson K, Powers JH, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Kesselheim AS. Approval and Withdrawal of New Antibiotics and Other Antiinfectives in the U.S., 1980-2009. *J Law Med Ethics* 2013; 41:688-696. <https://doi.org/10.1111/jlme.12079>
4. Chan EW, Liu KQL, Chui CSL, Sing CW, Wong LYL, Wong ICK. Adverse drug reactions - examples of detection of rare events using databases. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(4):855-61. <https://doi.org/10.1111/bcp.12474>
5. Tandan M, Cormican M, Vellinga A. Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Inter J Antimicrob Agents* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.04.014>.
6. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rothschild V, Abbasi M, Muszkat M et al. Fluoroquinolones and cardiovascular risk: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Drug Saf.* 2019;42(4):529-38. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0751-2>.
7. Gatti M, Bianchin M, Raschi E, De Ponti F. Assessing the association between fluoroquinolones and emerging adverse drug reactions raised by regulatory agencies: An umbrella review. *Eur J Intern Med* 2020 May;75:60-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.01.009>
8. Pham TDM, Ziora ZM, Blaskovich MAT. Quinolone Antibiotics. *Med Chem Commun* 2019; 10, 1719-1739. <https://doi.org/10.1039/c9md00120d>
9. Viaggi B, Cangialosi A, Langer M, Olivieri C, Gori A, Corona A et al. Tissue Penetration of Antimicrobials in Intensive Care Unit Patients: A Systematic Review—Part II. *Antibiotics* 2022; 11, 1193. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091193>.
10. Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75(10):1431-43. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02713-1>.
11. Persson R, Susan Jick S. Clinical implications of the association between fluoroquinolones and tendon rupture: The magnitude of the effect with and without corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85:949-959. <https://doi.org/10.1111/bcp.13879>
12. Morales DR, Slattery J, Pacurariu A, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Relative and Absolute Risk of Tendon Rupture with Fluoroquinolone and Concomitant Fluoroquinolone/Corticosteroid Therapy: Population-Based Nested Case-Control Study. *Clin Drug Investig* 2019; 39:205-213. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0729-y>
13. Shu Y, Zhang Q, He X, Liu Y, Wu P, Chen L. Fluoroquinolone associated suspected tendonitis and tendon rupture: A pharmacovigilance analysis from 2016 to 2021 based on the FAERS database. *Front Pharmacol* 2022; 13:990241. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.990241>.
14. Chang C-K, Chien W-C, Hsu W-F, Chiao H-Y, Chung C-H, Tzeng Y-S, Huang S-W, Ou K-L, Wang C-C, Chen S-J and Wang D-S. Positive Association Between Fluoroquinolone Exposure and Ten-

- don Disorders: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Front. Pharmacol.* 2022; 13:814333. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.814333>.
15. James S Daffy J, Cook J, Samiric T. Short-Term Exposure to Ciprofloxacin Reduces Proteoglycan Loss in Tendon Explants. *Genes* 2022, 13, 2210. <https://doi.org/10.3390/genes13122210>
16. Morales D, Pacurariu A, Slattery J, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. *JAMA Neurol.* 2019;76(7):827-833. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0887
17. Etminan M, Brophy JM, Samii A. Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: a pharmacoepidemiologic study. *Neurology.* 2014;83(14):1261-1263. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000846>
18. Scavone C, Mascolo A, Ruggiero R, Sportiello L, Rafaniello C, Berriño L, Capuano A. Quinolones-Induced Musculoskeletal, Neurological, and Psychiatric ADRs: A Pharmacovigilance Study Based on Data From the Italian Spontaneous Reporting System. *Front. Pharmacol.* 2020; 11:428. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00428>.
19. Tomé AM, Filipe A. Quinolones: Review of Psychiatric and Neurological Adverse Reactions. *Drug Saf.* 2011, 34, 465-488. <https://doi.org/10.2165/11587280-000000000-00000>.
20. Wierzbinski P, Hubska J, Henzler M, Kucharski B, Bies R, Krzystanek M. Depressive and Other Adverse CNS Effects of Fluoroquinolones. *Pharmaceuticals* 2023, 16, 1105. <https://doi.org/10.3390/ph16081105>
21. Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial Safety: Focus on Fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 2:S144-57. <http://doi.org/10.1086/428055>.
22. Sieb JP, Milone M, Engel AG. Effects of the Quinoline Derivatives Quinine, Quinidine, and Chloroquine on Neuromuscular Transmission. *Brain Res.* 1996, 712, 179-189. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01349-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01349-0).
23. Granowitz, E.V.; Brown, R.B. Antibiotic Adverse Reactions and Drug Interactions. *Crit. Care Clin.* 2008, 24, 421-442. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2007.12.011>.
24. Noel GJ, Natarajan J, Chien S, Hunt TL, Goodman DB, Abels R. Effects of Three Fluoroquinolones on QT Interval in Healthy Adults after Single Doses. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003, 73, 292-303. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00009-2](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00009-2)
25. Tsikouris JP, Peeters MJ, Cox CD, Meyerrose GE, Seifert CF. Effects of Three Fluoroquinolones on QT Analysis after Standard Treatment Courses. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2006, 11, 52-56. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2006.00082.x>
26. Täubel J, Prasad K, Rosano G, Ferber G, Wibberley H, Cole ST et al. Effects of the Fluoroquinolones Moxifloxacin and Levofloxacin on the QT Subintervals: Sex Differences in Ventricular Repolarization. *J. Clin. Pharmacol.* 2020, 60, 400-408. <https://doi.org/10.1002/jcph.1534>
27. Lee CC, Lee MG, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC et al. Risk of Aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. *JAMA Int Med* 2015;175(11):1839-1847. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5389>
28. Pasternak B, Inghammar M, Svanstrom H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018;360. <https://doi.org/10.1136/bmj.k678>
29. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open.* 2015;5(11):e010077. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010077>
30. 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(12):1369-1378. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.067>.
31. Howard DPJ, Banerjee A, Fairchild JF, et al. Age-specific incidence, risk factors and outcome of acute abdominal aortic aneurysms in a defined population. *BJS* 2015;102:907-915. <https://doi.org/10.1002/bjs.9838>. Epub 2015 May 7.
32. Yu X, Jiang D-S, Wang J, Wang R, Chen T, Wang K, Cao S, Wei X. Fluoroquinolone use and the risk of collagen-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2019; 42:1025-1033. <https://doi.org/10.1007/s4026-4-019-00828-z>
33. Son N, Choi E, Chung SY, Han SY, Kim B. Risk of aortic aneurysm and aortic dissection with the use of fluoroquinolones in Korea: a nested case-control study. *BMC Cardiovasc Disord* 2022; 22:44. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02488-x>
34. Chen C, Patterson B, Simpson R, Li Y, Chen Z, Lv Q et al. Do fluoroquinolones increase aortic aneurysm or dissection incidence and mortality? A systematic review and meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 9:949538. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.949538>
35. Rawla P, Helou MLE, Vellipuram AR. Fluoroquinolones and the risk of aortic aneurysm or aortic dissection: a systematic review and metaanalysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2019; 17:3-10. <https://doi.org/10.2174/1871525717666190402121958>
36. Singh S, Nautiyal A. Aortic dissection and aortic aneurysms associated with fluoroquinolones: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2017;130(12):1449-57. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.029>.
37. 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;1(274):299-302. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.067>.
38. Vouga Ribeiro N, Gouveia Melo R, Guerra NC, Nobre J, Fernandes RM, Pedro LM, Costa J, Pinto FJ, Caldeira D. Fluoroquinolones are associated with increased risk of aortic aneurysm or dissection: systematic review and meta-analysis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Winter; 33(4):907-918. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2020.11.011>.
39. Dai XC, Yang XX, Ma L, Tang GM, Pan YY, Hu HL. Relationship between fluoroquinolones and the risk of aortic diseases: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;201(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01354-y>.
40. Wee I, Chin B, Syn N, et al. The association between fluoroquinolones and aortic dissection and aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 May 26;11(1):11073. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90692-8>.
41. Lai CC, Wang YH, Chen KH, Chen CH, Wang CY. The Association between the Risk of Aortic Aneurysm/Aortic Dissection and the Use

- of Fluoroquinolones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics* 2021; 10, 697. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060697>.
42. Newton ER, Akerman AW, Strassle PD, Kibbe MR. Association of Fluoroquinolone Use With Short-term Risk of Development of Aortic Aneurysm. *JAMA Surg.* 2021;156(3):264-272. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.6165>
 43. Frankel WC, Trautner BW, Spiegelman A, Grigoryan L, LeMaire SA. Patients at risk for aortic rupture often exposed to fluoroquinolones during hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(2):e01712-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01712-18>
 44. 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(5):e13331. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13331>
 45. Hadi T, Boytard L, Silvestro M, Alebrahim D, Jacob S, Feinstein J et al. Macrophage derived netrin-1 promotes abdominal aortic aneurysm formation by activating MMP3 in vascular smooth muscle cells. *Nat Commun.* 2018;9(1):5022. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07495-1>.
 46. Carino D, Zafar MA, Singh M, Ziganshin BA, Elefteriades JA. Fluoroquinolones and Aortic Diseases: Is There a Connection. *AORTA* 2019; 7:35-41. doi:10.1055/s-0039-1693468.
 47. 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.
 48. Yu X, Jiang D-S, Wang J, Wang R, Chen T, Wang K, Cao S, Wei X. Fluoroquinolone use and the risk of collagen-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2019; 42:1025-1033. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00828-z>
 49. Baek YH, Park SJ, Jeong S, Oh IS, Jeong HE, Park KH et al. Signal Detection Between Fluoroquinolone Use and the Risk of Rhegmatogenous Retinal Detachment: Sequence Symmetry Analysis Using Nationwide South Korean Healthcare Database Between 2004 and 2015. *Clin. Drug Investig.* 2018, 38, 1179-1188. doi: 10.1007/s40261-018-0708-3.
 50. Taher MK, Crispo JAG, Fortin Y, Moog R, McNair D, Bjerre LM et al. Systemic Quinolones and Risk of Retinal Detachment III: A Nested Case-Control Study Using a US Electronic Health Records Database. *Eur J Clin Pharmacol* 2022; 78:1019-1028. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03260-4>
 51. Ponsioen TL, van Luyn MJA, van derWorp RJ, van Meurs JC, Hooymans JMM, Los LI. Collagen Distribution in the Human Vitreoretinal Interface. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008, 49, 4089-4095. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1456>
 52. 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. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-3-10>.
 53. 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. <https://doi.org/10.1086/600294>.
 54. Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2013; 57:971-80. <https://doi.org/10.1093/cid/cit439>
 55. Ellis DE, Hubbard RA, Willis AW, Zuppa AF, Zaoutis TE, Hennessy S. Comparative risk of serious hypoglycemia among persons dispensed a fluoroquinolone versus a non-fluoroquinolone antibiotic. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 185:109225. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109225>.
 56. Althaqafi A, Ali M, Alzahrani Y, Ming LC, Hussain Z. How Safe are Fluoroquinolones for Diabetic Patients? A Systematic Review of Dysglycemic and Neuropathic Effects of Fluoroquinolones. *Ther Clin Risk Manag* 2021;17:1083-1090. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S284171>.
 57. El Ghandour S, Azar ST. Dysglycemia Associated with Quinolones. *Prim. Care Diabetes* 2015, 9, 168-171. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2014.10.006>
 58. Giustarini G, Huppelschoten S, Barra M, Oppelt A, Wagenaar L, Weaver RJ et al. The Hepatotoxic Fluoroquinolone Trovafloxacin Disturbs TNF- and LPS-Induced P65 Nuclear Translocation in Vivo and in Vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2020, 391, 114915. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.114915>.
 59. Orman ES, Conjeevaram HS, Vuppalachin R, Freston JW, Rochon J, Kleiner DE et al. Clinical and Histopathologic Features of Fluoroquinolone-Induced Liver Injury. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011, 9, 517-523.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.02.019>.
 60. 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. <https://doi.org/10.2146/ajhp130165>
 61. Taher MK, Alami A, Gravel CA, Tsui D, Bjerre LM, Momoli F et al. Systemic Quinolones and Risk of Acute Liver Failure I: Analysis of Data from the US FDA Adverse Event Reporting System. *JGH Open* 2021, 5, 778-784. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12585>.
 62. Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of Antibacterials: Pathomechanisms and Clinical Data. *Infection* 2010, 38, 3-11. <https://doi.org/10.1007/s15010-009-9179-z>.
 63. Dhalla IA, Mamdani MM, Simor AE, Kopp A., Rochon PA, Juurlink DN. Are Broad-Spectrum Fluoroquinolones More Likely To Cause Clostridium Difficile-Associated Disease? *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, 50, 3216-3219. <https://doi.org/10.1128/AAC.00592-06>
 64. Weiss, K. Clostridium Difficile and Fluoroquinolones: Is There a Link? *Int. J. Antimicrob. Agents* 2009, 33, S29-S32. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)70013-5](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70013-5).
 65. 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. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.40>.
 66. Kaur K, Fayad R, Saxena A, Frizzell N, Chanda A, Das S et al. Fluoroquinolone-related neuropsychiatric and mitochondrial toxicity: a collaborative investigation by scientists and members of a social network. *J Community Support Oncol.* 2016 Feb;14(2):54-65. <https://doi.org/10.12788/jcso.0167>.

66. Bennett AC, Bennett CL, Witherspoon BJ, Knopf KB. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-associated neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency Expert Opin Drug Saf. 2019 Nov;18(11):1055-1063. [https://doi: 10.1080/14740338.2019.1665022](https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1665022).
67. Office of the Commissioner FDA Updates Warnings for Fluoroquinolone Antibiotics. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-updates-warnings-fluoroquinolone-antibiotics> (accessed on 19 December 2023).
68. EMA. Quinolone- and Fluoroquinolone-Containing Medicinal Products. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products> (accessed on 19 December 2023).
69. Francisco, E.M. Disabling and Potentially Permanent Side Effects Lead to Suspension or Restrictions of Quinolone Fluoroquinolone Antibiotics. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone> (accessed on 19 December 2023).
70. EMA. Meeting Highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 1–4 October 2018. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-1-4-october-2018> (accessed on 19 December 2023).
71. Study of impact of EU label changes for fluoroquinolone containing medicinal products for systemic and inhalation use – post-referral prescribing trends EMA/430636/2019 Final Study Report V3.0
72. Data sheet (accessed on 19 December 2023) https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69455/FT_69455.pdf.
73. Menéndez R, Cilloniz C, España PP, Almirall J, Uranga A, Méndez R et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. Arch Bronconeumol. 2020;56(S1):1–10. [https://doi: 10.1016/j.arbres.2020.01.014](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.01.014)
74. Menéndez R, Cantón C, García-Caballero A, Barberán J. Tres claves para seleccionar el antibiótico oral adecuado en las infecciones respiratorias. Rev Esp Quimioter 2019;32: 497–515.
75. Barberán J, Barberán LC, de la Cuerda A. Seguridad en la selección del tratamiento antibiótico oral en las infecciones comunitarias, más allá de la COVID 19. Rev Esp Quimioter 2021;34(4): 289–297. [https://doi:10.37201/req/087.2021](https://doi.org/10.37201/req/087.2021)