



---

**Universidad de Valladolid**

# **FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DE SORIA**

## ***GRADO EN FISIOTERAPIA***

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

### **RELACIÓN ENTRE EL USO DE FLUOROQUINOLONAS Y EL DESARROLLO DE TENDINOPATÍAS. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**Presentado por Raúl Hernández Moreno**

**Tutor: Eduardo Gutiérrez Abejón**

**Soria, a 12 de julio de 2023**

## Resumen

**Introducción:** Los componentes principales del sistema musculoesquelético, el cual da la capacidad del movimiento al ser humano, son el músculo, el tendón y el hueso. El músculo genera fuerzas, que son transmitidas al esqueleto mediante el tendón. Como los tendones transmiten fuerzas entre músculo y hueso durante el movimiento, se vuelven susceptibles de sufrir lesiones. Existen muchos mecanismos lesionales que conducen a la tendinopatía o rotura tendinosa, y la lesión puede deberse a una combinación de traumatismos agudos y crónicos, o también puede ser secundaria a una patología intrínseca. Las fluoroquinolonas sistémicas son antibióticos de uso común. Cuando se administran por vía oral, las fluoroquinolonas tienen buena biodisponibilidad y generalmente son bien toleradas. Sin embargo, a lo largo de los años, el uso de fluoroquinolonas se ha asociado con reacciones adversas graves, que incluyen la tendinopatía.

**Objetivo:** Analizar y comprobar si existe relación entre el uso de quinolonas y la aparición de patología y ruptura tendinosa mediante la revisión de la literatura científica existente.

**Metodología:** Se realizó una revisión sistemática según los criterios PRISMA. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PUBMED, COCHRANE LIBRARY y PEDRO de artículos sobre relación de fluoroquinolonas con tendinopatía con una calidad metodológica igual o mayor a 5/10 en la escala PEDRO e igual o mayor a 14/22 en la escala STROBE. Finalmente se incluyeron 7 artículos.

**Resultados:** Las fluoroquinolonas aumentan el riesgo de sufrir tendinopatía. El fármaco que más aumenta este riesgo es el levofloxacin, seguido de ciprofloxacino y norfloxacino. Los tendones más susceptibles de sufrir patología son los de la extremidad inferior (tendones de Aquiles, rotuliano y cuadriceps), acompañados del tendón del manguito rotador. La media del inicio de los síntomas fue de 3 semanas desde el comienzo del uso del medicamento, pudiendo darse desde las primeras 24 horas hasta los siguientes 20 años. Este riesgo de sufrir tendinopatías puede estar aumentado, además, de la edad avanzada y del uso de corticoides.

**Conclusión:** Las fluoroquinolonas implican un riesgo relativamente bajo de producir patología tendinosa, siendo el levofloxacin la fluoroquinolona más perjudicial y riesgosa en relación a este aspecto.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>1.1. Tendón</b> .....	3
1.1.1. Anatomía e histología del tendón .....	3
1.1.2. Tendinopatía .....	4
1.1.2.1. Fisiología tendinopatía .....	5
1.1.2.2. Incidencia/prevalencia .....	5
1.1.2.3. Etiología .....	5
1.1.2.4. Diagnóstico .....	5
1.1.2.5. Fisiología de la curación del tendón .....	5
<b>1.2. Fluoroquinolonas</b> .....	7
1.2.1. Indicaciones .....	7
1.2.2. Mecanismo de acción .....	7
1.2.3. Efectos adversos .....	7
1.2.4. Factores de riesgo .....	7
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	8
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	8
<b>3.1. Objetivo primario</b> .....	8
<b>3.2. Objetivos secundarios</b> .....	8
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	9
<b>4.1. Población de estudio y tamaño de la muestra</b> .....	9
<b>4.2. Criterios de selección</b> .....	10
<b>4.3. Estrategia de búsqueda</b> .....	10
<b>4.4. Selección de artículos</b> .....	12
<b>4.5. Medidas de Evaluación Metodológica</b> .....	13
<b>5. RESULTADOS</b> .....	14
<b>5.1. Calidad metodológica de los estudios</b> .....	14
<b>5.2. Características de los estudios</b> .....	16
<b>5.3. Variables</b> .....	20
<b>5.4. Análisis de Resultados</b> .....	20
5.4.1. Relación de uso de fluoroquinolonas y aparición de patología tendinosa .....	20
5.4.2. Relación de proporción entre tendones afectados .....	21
5.4.3. Temporalidad del inicio de los síntomas .....	21
5.4.4. Grado de afectación de los distintos fármacos .....	21
5.4.5. Factores de riesgo asociados a la tendinopatía .....	21
5.4.6. Costos sociosanitarios de lesiones tendinosas provocadas por FQ .....	21
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	22
<b>6.1. Limitaciones</b> .....	23
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	24
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	25
<b>9. ANEXOS</b> .....	27

# 1. INTRODUCCIÓN

Los componentes principales del sistema musculoesquelético, el cual da la capacidad del movimiento al ser humano, son el músculo, el tendón y el hueso. El músculo genera fuerzas, que son transmitidas al esqueleto mediante el tendón. (1–3)

## 1.1. Tendón

El tendón es un tejido conectivo especializado, el cual muestra una organización específica, compuesta por fibrillas de colágeno tipo I organizadas de forma paralela al tendón. Esta organización es la que le da al tendón sus propiedades mecánicas. (1,3,4)

Se han descrito fases sucesivas y superpuestas del crecimiento de las fibrillas de colágeno. El ensamblaje de estas se produce principalmente durante las etapas fetales, mientras que en las postnatales se produce el crecimiento y maduración, que van acompañados de un cambio en las propiedades mecánicas del tendón. (1,3)

### 1.1.1. Anatomía e histología del tendón

El tendón es la estructura que conecta el hueso con el músculo, cuya principal función es la transmisión de fuerzas del músculo al hueso para dotar del movimiento al cuerpo humano. El tendón tiene tres partes: el tendón propiamente dicho o tendón medio, que se encuentra en la porción central; la entesis, que es la parte que une el tendón con el hueso; y la unión miotendinosa, que es la parte que conecta el tendón con el músculo. (1,3)

El tendón es un tejido conjuntivo hipocelular altamente organizado, presentando una orientación espacial específica de fibras de colágeno. Las moléculas de colágeno son sintetizadas por fibroblastos o tenocitos, que muestran una forma alargada entre las fibras de colágeno. Estas fibras se consideran la unidad de transmisión de fuerza del tendón. La composición celular y organización del colágeno no son homogéneas a lo largo del tendón y son diferentes en ambos extremos. (1,2,4)

Los tenoblastos y tenocitos son tipos celulares específicos del tendón que constituyen la mayor parte del contenido celular de los tendones. Los tenocitos se consideran células similares a los fibroblastos, situadas entre las fibras de colágeno y el endotenón y capaces de producir los componentes necesarios durante el crecimiento y la cicatrización. Aunque el proceso de señalización no se conoce por completo, se cree que se estimula a los tenoblastos para que se diferencien en tenocitos en respuesta a múltiples estímulos, como el ejercicio y los traumatismos. (4)

En el tendón medio, el colágeno tipo I está formado por una triple hélice de dos cadenas de moléculas. Las moléculas de colágeno van ensamblándose sucesivamente formando fibrillas de colágeno, fibras de colágeno, haces o fascículos de colágeno y la unidad tendinosa. Los fascículos de colágenos paralelos están separados entre sí por el endotenón, que es un tejido conectivo laxo el cual también posee fibroblastos, vasos sanguíneos y nervios. El epitenón rodea todo el tendón, que luego rodea una vaina sinovial, el paratenón, cuyas fibras están dispuestas en dirección perpendicular a las del tendón. Estas capas de tejido conectivo tienen como función permitir el movimiento sin fricción, además de suministrar vasos sanguíneos, nerviosos y linfáticos a las estructuras tendinosas más profundas. (1,4)

La unión miotendinosa está formada por interdigitaciones de las membranas plasmáticas de las células tendinosas y musculares. Las fibrillas de colágeno, que producen las células tendinosas, se unen a la laminilla. El proceso de desarrollo de la formación de la unión miotendinosa no está bien caracterizado en vertebrados. (1,3,4)

En cuanto a la entesis, se han descrito fibrosas y fibrocartilaginosas. Histológicamente, la fibrocartilaginosa se caracteriza por diferentes zonas celulares, procedentes del tendón al hueso: tenocitos, células de fibrocartílago no calcificadas, células de fibrocartílago calcificadas y osteocitos. Esta disposición produce una conexión directa entre tendón y hueso. La zona ósea donde se une el tendón forma una eminencia para proporcionar un anclaje estable. La maduración de esta interfaz se produce en etapas postnatales, dando lugar a la mineralización de la entesis. (1,3,4)

Las diferentes composiciones y disposiciones de la unión miotendinosa, la entesis y el tendón medio dotan al tendón de las diferentes propiedades biomecánicas, y la capacidad de transmitir fuerza de los tendones entre la entesis y la unión miotendinosa depende de la integridad estructural entre las fibras musculares individuales, así como de la composición de la matriz extracelular y la estructura fibrilar del tendón; y la resistencia del tejido depende de la capacidad de las moléculas de colágeno para formar una estructura organizada y reticulada. (1,4)

El colágeno que predomina es el tipo I, seguido por el tipo III, siendo este crítico en los tendones patológicos y en los procesos de cicatrización tendinosa. (2,4)

Además de la matriz colágena altamente ordenada, los tendones también poseen una matriz no colágena, que se compone principalmente de la proteína fibrosa elastina, glicoproteínas, proteoglicanos y otras moléculas. (2,4)

Las fibras de elastina aportan flexibilidad para la distensión durante la elongación unidireccional y proporcionan capacidades relacionadas con la deformidad y el retroceso elástico. Sin embargo, la concentración baja de elastina impide al mismo tiempo un estiramiento excesivo durante la contracción muscular, de modo que la fuerza se traduce correctamente en movimiento articular. (2,4)

El papel de las proteínas de la matriz no colágena durante el crecimiento y el desarrollo ha sido bien caracterizado: muchas tienen la capacidad de regular la fibrogénesis en términos de diámetro, alineación y estabilidad de las fibrillas. (4)

Los componentes de la matriz no colágena no sólo desempeñan funciones en el ensamblaje de la matriz extracelular, sino que también participan en la regulación del destino celular. (4)

#### 1.1.2. Tendinopatía

Como los tendones transmiten fuerzas entre músculo y hueso durante el movimiento, se vuelven susceptibles de sufrir lesiones. Existen muchos mecanismos lesionales que conducen a la tendinopatía o rotura tendinosa, y la lesión puede deberse a una combinación de traumatismos agudos y crónicos, o también puede ser secundaria a una patología intrínseca. (2-4)

#### 1.1.2.1. Fisiología tendinopatía

Ante lesiones menores, como microdaños inducidos por sobrecarga, el tendón puede recuperar la homeostasis, dando lugar a un tejido relativamente funcional y sin dolor. De hecho, cuando se aplica una carga de tracción a los tejidos tendinosos el tendón aún puede seguir una deformación elástica. Sin embargo, cuando la tensión para el punto de deflexión, el comportamiento elástico del tendón se ve comprometido. La carga repetitiva puede ser perjudicial, ya que el mecanismo de reparación tiene menos tiempo para curar el daño causado antes de las lesiones posteriores. Además, los microdesgarros pueden ser inducidos por una producción de fuerza y una acción muscular no uniformes que provocan una carga no uniforme de los tendones, lo que indica que tanto la magnitud como la distribución de la carga son factores críticos en la etiología de la patología tendinosa. (2,4)

Las fibras de colágeno compensan la pérdida en los mecanismos de transferencia de carga mediante el deslizamiento y la extensión moleculares, lo que crea fuerzas de cizallamiento que alteran gradualmente el colágeno y eventualmente conducen a la ruptura del fascículo. El daño tisular se acumula hasta llegar a un punto de inflexión, cuando fallan los mecanismos homeostáticos por falta de nutrientes disponibles para la remodelación de la matriz dañada. De hecho, las microtensiones repetidas por debajo del umbral de fallo se consideran el origen de la mayoría de las tendinopatías por uso excesivo. (2)

#### 1.1.2.2. Incidencia/prevalencia

Es difícil conocer la prevalencia de la tendinopatía a nivel global, teniendo en cuenta todos los tendones y sus distintas afectaciones en función del rango de edad y las actividades realizadas. Sí podemos saber que en torno al 30% de las lesiones crónicas que se dan en corredores son tendinopatías de miembro inferior, mientras que en deportes de raqueta, la prevalencia de tendinopatía de la musculatura epitrocLEAR llega a un 40%. (5)

#### 1.1.2.3. Etiología

Se han propuesto varias ideas para explicar la etiología de la patología tendinosa, como la hipoxia, el daño isquémico, el estrés oxidativo, la inducción de la apoptosis y la producción de citoquinas inflamatorias. Por ejemplo, tras la isquemia inducida por una carga de tracción máxima, la relajación y la consiguiente generación de radicales libres pueden desempeñar un papel en la tendinopatía. Además, la hipoxia localizada puede hacer que no se mantengan los niveles necesarios de ATP y contribuir a la degeneración. (4)

Aunque la contribución relativa de cada proceso biológico relacionado con la causa de la tendinopatía requiere mayor investigación, lo que sí sabemos es que la tendinopatía se debe a una combinación de estos procesos. (4)

#### 1.1.2.4. Diagnóstico

Los tendones sí que poseen cierta capacidad de regeneración, pero las capacidades mecánicas y la organización altamente ordenada de un tendón sano no se recuperará al nivel semejante al de antes de la lesión, incluso mucho tiempo después de causarse. (3,4)

#### 1.1.2.5. Fisiología de la curación del tendón

El impacto del estrés mecánico y químico depende de la localización y la gravedad de la lesión, pero la respuesta suele implicar inflamación de la vaina circundante, la degeneración del

colágeno y la matriz extracelular, o ambos. La cicatrización posterior del tendón suele producirse a través de una serie secuencial de hemostasia, proliferación y remodelación. Aunque las fases mencionadas pueden describirse individualmente, a menudo se solapan y varían en duración en función de la localización y gravedad. Inmediatamente a la lesión aguda del tendón, los cambios en las estructuras vasculares circundantes y la liberación de moléculas de señalización de las células intrínsecas promueven la formación de un hematoma para la hemostasia primaria. Este paso induce la liberación de factores de crecimiento y potentes citoquinas proinflamatorias que atraen a las células inflamatorias al foco de la lesión para descomponer el coágulo sanguíneo y el tejido necrótico. Los macrófagos se encargan de la fagocitosis de los fragmentos sobrantes y desempeñan un papel en la proliferación de fibroblastos y angiogénesis para proporcionar un medio para la entrega y síntesis de ADN, glucosaminoglicanos, colágeno tipo III y otros factores para comenzar la generación de nueva matriz extracelular. (2-4)

El dogma tradicional que socava el papel de la inflamación en la curación del tendón ha cambiado a lo largo de los años a medida que avanza la investigación sobre el papel de las células inmunitarias y los mediadores inflamatorios en las tendinopatías. Hoy en día, se acepta que la inflamación juega un papel fundamental en la fisiología del tendón. Dado que la inflamación se considera un sello distintivo en las tendinopatías, comprender su mecanismo y sus principales actores podría conducir a avances significativos en el desarrollo de alternativas terapéuticas. El tendón sigue un proceso de cicatrización de heridas similar al de otros tejidos, en el que la actividad inflamatoria comienza a nivel molecular cuando una señal externa perturbadora induce al sistema inmunitario a desencadenar la inflamación como respuesta de primeros auxilios para restaurar la homeostasis del tejido. (2,3)

Las células extrínsecas son reguladores clave en la eliminación de residuos, ya que liberan citoquinas, que hacen que el proceso de cicatrización pase a una fase posterior. La fase proliferativa se caracteriza por la deposición desorganizada de tejido de granulación y un pico en las concentraciones relativas de colágeno tipo III y ADN, lo que prepara el terreno para una mayor síntesis de colágeno y la eventual transición de colágeno tipo III a colágeno tipo I en etapas subsiguientes. (2,4)

La remodelación causa una ralentización del depósito de matriz extracelular, la organización longitudinal de las fibras de colágeno dentro del tendón y la normalización de la relación tipo III:I de los tipos de fibras de colágeno. Aunque la fase de remodelación genera un tendón estructuralmente similar al original, el tendón lesionado seguirá siendo mecánicamente inferior y tendrá una mayor susceptibilidad de sufrir daños en el futuro en comparación con un tendón sano. La fase de remodelación continúa años después de la lesión original y trata continuamente de mejorar la respuesta del tejido a las fuerzas aplicadas. (4)

Cabe señalar que la cicatrización del tendón se produce tanto por cicatrización intrínseca como extrínseca. La intrínseca es el resultado de la proliferación de tenocitos en el epitenón y el endotenón, mientras que la extrínseca es el resultado de la invasión de células de la vaina y membrana sinovial circundantes. La contribución de estos mecanismos de cicatrización a la reparación puede depender de la localización y el tipo de lesión, pero se ha demostrado que la cicatrización intrínseca optimiza el proceso de reparación, ya que preserva el deslizamiento dentro de la vaina del tendón, lo que conlleva menos complicaciones comparándolo con la formación de adherencias asociadas a la extrínseca. Las diferencias en los resultados de la

cicatrización intrínseca frente a la extrínseca pueden atribuirse muy probablemente a la variabilidad en la función de los tenocitos según el lugar de origen, ya que los de las vainas tendinosas producen menos colágeno que los del epitenón o endotenón pero proliferan a un ritmo mayor. (4)

## **1.2. Fluoroquinolonas**

Las fluoroquinolonas (FQ) sistémicas son antibióticos de uso común, que presentan una excelente potencia in vitro contra la mayoría de las *Enterobacteriaceae*. Cuando se administran por vía oral, las fluoroquinolonas tienen buena biodisponibilidad y generalmente son bien toleradas. Sin embargo, a lo largo de los años, el uso de fluoroquinolonas se ha asociado con reacciones adversas graves, lo que ha llevado a la retirada del mercado de algunos de estos antibióticos, como temafloxacino, trovafloxacino, grepafloxacino y gatifloxacina. (6)

### **1.2.1. Indicaciones**

Las fluoroquinolonas se recomiendan para infecciones sistémicas comunes, como infección del tracto urinario, prostatitis, infección gastrointestinal, sinusitis y neumonía. Dadas sus buenas características de absorción, difusión y vida media prolongada su uso ha incrementado progresivamente desde mediados de la década de 1990. (7)

### **1.2.2. Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción de las fluoroquinolonas consiste en la inhibición de la topoisomerasa, una enzima relacionada con la síntesis y reparación del ADN, y posterior inhibición de la síntesis de ADN, diferenciando entre su acción en bacterias Gram – y Gram +:

- Gram -: inhiben la topoisomerasa II, que es la responsable del superenrollamiento negativo del ADN.
- Gram +: inhiben la topoisomerasa IV, que es la responsable de la separación del ADN durante la fase de replicación. (7,8)

### **1.2.3. Efectos adversos**

Aunque es raro en comparación con la incidencia de artralgia y mialgia, la lesión del tendón es un efecto adverso grave de las fluoroquinolonas sistémicas. En 1995, la FDA de los EE.UU. recomendó actualizar el etiquetado de todas las fluoroquinolonas comercializadas para incluir una advertencia sobre la posibilidad de rotura del tendón. En 2008, se agregó a la etiqueta un recuadro de advertencia que menciona un mayor riesgo de tendinitis y rotura tendinosa, según la evidencia de informes espontáneos posteriores a la comercialización y estudios observacionales. (6,7)

Otros efectos adversos que se han relacionado con la ingesta de fluoroquinolonas son: náuseas, diarrea, vómitos, dolor/malestar abdominal, dolor de cabeza, inquietud y erupción cutánea. (7)

### **1.2.4. Factores de riesgo**

Se han sugerido varios factores que predisponen a un paciente a sufrir una lesión tendinosa: edad superior a 60 años, insuficiencia renal, traumatismo y tratamiento con corticoides. En particular, el uso de corticoides aumenta exponencialmente el riesgo de rotura del tendón en pacientes de edad avanzada. (7)

## 2. JUSTIFICACIÓN

A nivel de fisioterapia, la tendinopatía es una lesión muy frecuente y relevante por la prevalencia que presenta, la dificultad del tratamiento y por la gravedad y consecuencias de una recaída debido a un mal abordaje de esta patología.

El uso de medicamentos para combatir diferentes enfermedades es muy común, todavía más si hablamos de infecciones bacterianas, las cuales combatimos con el uso de antibióticos.

Por lo tanto, el hecho de que un medicamento pueda desencadenar una patología tendinosa me parece un suceso sobre el que es importante tener conocimiento, y sobre el cual me gustaría profundizar, mediante una revisión sistemática.

Dado que las fluoroquinolonas son medicamentos esenciales, es importante, desde una perspectiva de salud pública, comprobar si estos fármacos pueden estar relacionados con la patología tendinosa para así evitar su uso excesivo y mejorar de esta manera el abordaje que recibe el paciente.

## 3. OBJETIVOS

### 3.1. Objetivo primario

Analizar y comprobar si existe relación entre el uso de quinolonas y la aparición de patología y ruptura tendinosa mediante la revisión de la literatura científica existente.

### 3.2. Objetivos secundarios

- Analizar la relación de toma de fluoroquinolonas con la gravedad de la lesión.
- Analizar el tiempo en el que comienza a aparecer patología.
- Analizar si hay algún medicamento que provoque mayor patología que los demás.
- Analizar si existen posibles factores de riesgo que ayuden a desarrollar esta patología.
- Analizar el coste del uso erróneo de las fluoroquinolonas.
- Analizar si hay tendones más propensos que otros a sufrir patología.

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. Población de estudio y tamaño de la muestra

El número total de sujetos evaluados es 1.031.778. En la tabla 1 se detallan concretamente el perfil de la población que componen los diferentes estudios.

**Tabla 1. Perfil de la población de estudio**

<u>Estudio</u>	<u>Población</u>
<b>Noel et al. (2007)</b>	Niños (6 meses a 16 años) que participaron en 1 de 3 ensayos de eficacia y un subconjunto de estos niños que también participaron posteriormente en una vigilancia a largo plazo de 1 año
<b>Torre-Cisneros et al. (2015)</b>	Levofloxacina en pacientes a la espera de trasplante de hígado e isoniacida en pacientes trasplantados cuando la función hepática se estabilizó
<b>Drayson et al. (2019)</b>	Pacientes mayores de 21 años con tratamiento de mieloma iniciado hace menos de 14 días
<b>Lode H et al. (2004)</b>	Pacientes mayores de 18 años con neumonía adquirida en la comunidad de intensidad leve a moderada
<b>Baik S et al. (2020)</b>	Beneficiarios de pago por servicio de Medicare y sus registros de medicamentos recetados de pacientes hospitalizados y ambulatorios
<b>Kuula et al. (2021)</b>	Reclamantes compensados de $\geq 18$ años que presentaron lesiones en los tendones después del uso de FQ
<b>Yee CL et al. (2002)</b>	Todas las reclamaciones farmacéuticas de azitromicina y las tres FQ elegidas despachadas durante el periodo del estudio

## 4.2. Criterios de selección

### Criterios de inclusión

- ECAs o estudios observacionales.
- Haber mostrado significancia estadística en los resultados de alguna de las variables intragrupo o intergrupo.
- Presentar un "grupo control" (ECAs).
- Independencia de la región corporal y el tendón en el que apareciese la sintomatología o lesión.

### Criterios de exclusión

- Puntuación menor de 5/10 en la escala PEDro, ya que indica baja calidad metodológica (ECAs).
- Puntuación menor de 14/22 en la escala STROBE, ya que indica baja calidad metodológica (estudios observacionales).
- Haber combinado fluoroquinolonas con otros medicamentos.
- Presencia de patología tendinosa previa.

## 4.3. Estrategia de búsqueda

Para acceder a información relevante y actual, la búsqueda se realizó entre el 8 de marzo de 2022 y el 28 de abril de 2022 en las bases de datos científicas PubMed, Cochrane Library y PEDro, utilizando los siguientes términos MESH: "*Tendon*", "*Tendinopathy*", "*Fluoroquinolone*", "*Tendon rupture*". Todos ellos unidos mediante el boleano: "*AND*" (Tabla 2).

Las estrategias de búsqueda y los correspondientes resultados encontrados se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2. Estrategia de búsqueda**

<u>Base de datos</u>	<u>Estrategia de búsqueda</u>	<u>Artículos obtenidos</u>	<u>Artículos seleccionados</u>
<b>PubMed</b>	Tendon AND fluoroquinolone	6	4
	Fluoroquinolone AND tendinopathy	2	0
	Fluoroquinolone AND tendon rupture	0	0
	Fluoroquinolone AND tendon pathology	3	0
	Tendon AND fluoroquinolone AND observational study	5	3
<b>Cochrane</b>	Tendon AND fluoroquinolone	17	0
	Fluoroquinolone AND tendinopathy	3	0
	Fluoroquinolone AND tendon rupture	14	0
	Fluoroquinolone AND tendon pathology	0	0
	Tendon AND fluoroquinolone AND observacional study	0	0
<b>PEDro</b>	Tendon AND fluoroquinolone	0	0
	Fluoroquinolone AND tendinopathy	0	0
	Fluoroquinolone AND tendon rupture	0	0
	Fluoroquinolone AND tendon pathology	0	0

#### 4.4. Selección de artículos

Tras la búsqueda en la base de datos PUBMED (n=16), COCHRANE LIBRARY (n=34) y PEDro (n=0) se obtuvieron 50 artículos. En un primer paso se eliminaron los artículos duplicados (n=16) y se procedió a realizar una lectura de los artículos restantes (n=34). 14 artículos fueron propuestos para la lectura del abstract por su posible relevancia y 7 fueron eliminados. 7 artículos se leyeron de una manera exhaustiva y de estos ninguno fue excluido por los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente 7 artículos fueron incluidos en la revisión sistemática (Figura 1).

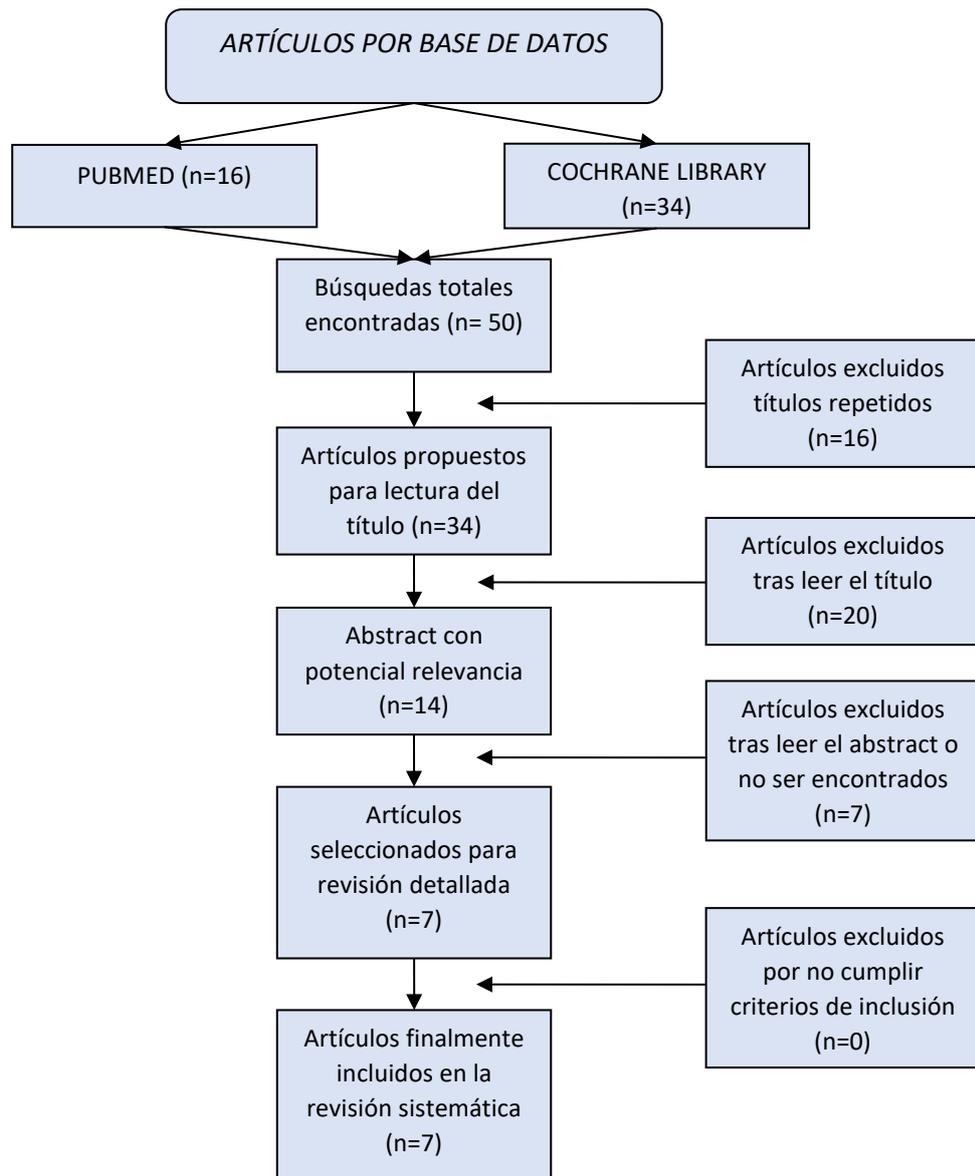


Figura 1. Diagrama de flujo.

Fuente. Elaboración propia.

#### **4.5. Medidas de Evaluación Metodológica**

Para la evaluación metodológica de los ECAs se utilizó la escala PEDro (figura 2, anexo 1), que consta de 11 ítems, de los cuales sólo 10 se evalúan. Estos ítems ayudan a comprobar qué estudios tienen validez interna, externa y la suficiente información estadística para que sus resultados puedan ser interpretados. Esta escala no debe usarse para medir la validez de las conclusiones.

En esta escala, cuando el ítem se cumple y se especifica de manera clara, se suma un punto, pero no se resta cuando no lo hace.

Como requisito para no excluir al artículo del estudio se consideraron los estudios que tienen una puntuación mayor de 5/10, ya que son los que presentan bajo riesgo de sesgo y alta calidad metodológica. (9)

Para la evaluación metodológica de los estudios observacionales, se usó la escala STROBE (figura 3, anexo 2), la cual consta de 22 ítems, de los cuales, 18 son comunes a las tres modalidades de estudios y 4 son específicos a los estudios de cohortes, de casos y controles o transversales. (10)

Como requisito para no excluir al artículo del estudio, se consideraron los estudios que tienen una puntuación de 14/22 o superior, ya que son los que presentan alta calidad metodológica. (11)

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Calidad metodológica de los estudios

De los 4 estudios analizados con la escala PEDro, uno tiene puntuación de 9/10, uno tiene una puntuación de 8/10, y dos de 6/10. Por ello, todos los ensayos clínicos incluidos se consideran de alta calidad metodológica. (12)

Como principal deficiencia en la mayoría de los estudios, se observa falta de cegamiento en sujetos o evaluadores.

Los ítems y la puntuación individual de cada ensayo clínico introducido en la revisión se presentan en la tabla 3.

**Tabla 3. Calidad metodológica escala PEDro**

Artículo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
Noel et al (2007)	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✗	✓	✓	✓	6
Torre-Cisneros et al (2015)	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	6
Drayson et al (2019)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	9
Lode et al (2004)	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	8

**1.** Especificación criterios de selección; **2.** Asignación al azar; **3.** Asignación oculta; **4.** Grupos homogéneos; **5.** Sujetos cegados; **6.** Terapeutas cegados; **7.** Evaluadores cegados; **8.** Medidas de al menos un resultado en al menos 85% de los sujetos; **9.** Resultados de todos los sujetos o por "intención de tratar"; **10.** Comparación entre grupos de al menos un resultado clave; **11.** Medidas puntuales y de variabilidad de al menos un resultado clave. ✓: cumple criterio.

De los 3 estudios analizados con la escala STROBE, los estudios Baik et al., Kuula et al. y Yee et al. obtuvieron 17/22, 20/22 y 16/22 respectivamente, por lo que todos son considerados de calidad metodológica. (11)

**Tabla 4. Calidad metodológica escala STROBE**

Artículo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Baik et al (2020)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Kuula et al (2021)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Drayson et al (2019)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓

Artículo	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Total
Baik et al (2020)	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✗	✓	✓	✓	17
Kuula et al (2021)	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✓	20
Drayson et al (2019)	✗	✗	✗	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✓	16

## 5.2. Características de los estudios

En la tabla 5, mostrada a continuación, se detallan los aspectos más relevantes en cuanto a las características de los artículos incluidos en esta revisión.

**Tabla 5. Principales características y variables de los estudios**

<u>Autores</u>	<u>Variables</u>	<u>Sujetos</u>	<u>Seguimiento/ intervención</u>	<u>Resultados</u>	<u>Conclusión.</u>
<b>Noel GJ et al. (2007)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis de fármaco (10 mg/kg hasta máximo de 500 mg/24 horas LVX)</li> <li>- Duración de la terapia (7-14 días)</li> <li>- Seguimiento</li> <li>- Relación FQ-tendinopatía</li> <li>- Relación FQ- efectos adversos</li> </ul>	2233 niños de 6 meses a 16 años de edad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- De 3 a 5 días en la terapia</li> <li>- 1 a 3 días después de completar la terapia</li> <li>- Visita de prueba a los 10-17 días después de la última dosis del fármaco del estudio</li> <li>- Contacto telefónico entre 25 y 35 días después de la última dosis del fármaco del estudio para recopilar información de seguridad adicional</li> </ul>	Trastornos musculoesqueléticos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo control</li> <li>- 0,9% a los 2 meses</li> <li>- 1,8% a los 12 meses</li> <li>- Grupo tratado con FQ</li> <li>- 2,1% a los 2 meses</li> <li>- 3,4% a los 12 meses</li> </ul>	Mayor incidencia de tendinopatía en niños tratados con FQ
<b>Torrecisneros et al. (2015)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis de fármaco (500 mg/24 horas LVX, 300 mg/24 horas isoniácida)</li> <li>- Duración de la terapia</li> <li>- Seguimiento</li> <li>- Relación FQ-tendinopatía</li> <li>- Relación FQ- efectos adversos</li> </ul>	64 pacientes (31 isoniácida, 33 LVX) LVX en pacientes a la espera de trasplante de hígado e isoniácida en pacientes trasplantados cuando la función hepática se estabilizó	Duración del tratamiento <ul style="list-style-type: none"> <li>- 9 meses</li> </ul> Seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mensual durante el tratamiento</li> <li>- Cada 3 meses hasta el mes 6+</li> <li>- Cada 6 meses hasta el mes 18+</li> </ul>	Porcentaje de tendinopatía. <ul style="list-style-type: none"> <li>- - 18% grupo FQ</li> <li>- - 0% del grupo control</li> </ul>	El uso de FQ asociado a trasplante se ha relacionado con una alta incidencia de tenosinovitis

	- Características basales de los pacientes aleatorizados				
<b>Drayson et al. (2019)</b>	- Dosis de fármaco (500 mg/24 horas LVX) - Duración de la terapia - Seguimiento - Relación FQ-tendinopatía - Relación FQ- efectos adversos	977 Pacientes mayores de 21 años con tratamiento de mieloma iniciado hace menos de 14 LVX una vez al día durante 12 semanas y 488 placebo (una vez al día durante 12 semanas)	Duración del tratamiento - 12 semanas Seguimiento - Semanal hasta la 16ª semana - Al año	Los eventos adversos graves fueron similares entre los dos grupos excepto por cinco episodios (1 %) de tendinitis en su mayoría reversible en el grupo de LVX	Existe asociación entre LVX y tendinopatía menor al 1%
<b>Lode et al. (2004)</b>	- Dosis de fármaco (400 mg/24 horas gatifloxacino) - Duración de la terapia - Seguimiento - Relación FQ-tendinopatía - Relación FQ- efectos adversos	286 pacientes mayores de 18 años con neumonía adquirida en la comunidad de intensidad leve a moderada	Duración del tratamiento - 5 a 14 días. Seguimiento - Días 4 y 6 de tratamiento - Tras la finalización de este en los días 1, 3, 15 y 30	No se registra ningún caso de lesión tendinosa en los pacientes tratados con FQ ni en el grupo control.	El fármaco FQ es igual de seguro que el fármaco control (claritromicina) en el tratamiento de neumonía sin presentar efectos adversos sobre el tendón
<b>Baiket al. (2020)</b>	- Relación de la reclamación con la FQ específica (LVX, CPX, MXF) - Localización síntomas	1 009 925 Beneficiarios de pago por servicio de Medicare y sus registros de	Estudio retrospectivo de 2010 a 2020 de la población de estudio	LVX 16 % (HR=1,16; IC del 95 %: 1,06 a 1,28) y 120 % (HR=2,20; IC del 95 %: 1,50 a 3,24) para rotura del manguito rotador y del	De las tres fluoroquinolonas, solo el levofloxacino

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uni o bilateralidad</li> <li>- Factores de riesgo de tendinopatía</li> </ul>	<p>medicamentos recetados de pacientes hospitalizados y ambulatorios</p>		<p>tendón de Aquiles, respectivamente, en el intervalo de <math>\leq 30</math> días. La CPX (HR = 0,96; IC del 95 %: 0,89 a 1,03) y la MXF (HR = 0,59; IC del 95 %: 0,37 a 0,93) no mostraron un aumento del riesgo de rotura de tendones combinados.</p>	<p>exhibió un aumento significativo del riesgo de tendón rupturas</p>
<b>Kuula et al. (2021)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Análisis del costo económico (directo e indirecto) de la causa de tendinopatía de las FQ</li> <li>- Localización síntomas</li> <li>- Relación de la reclamación con la FQ específica (LVX, CPX, NFX, OFX, MXF)</li> </ul>	<p>145 reclamantes indemnizados por lesiones farmacéuticas del Fondo de Seguros Farmacéuticos de Finlandia</p> <p><math>\geq 18</math> años que presentan lesiones tendinosas tras el uso de fluoroquinolonas</p>	<p>Revisión de los datos existentes de la población de estudio de 2002 a 2012</p>	<p>121 casos (83%) se asociaron con LVX, 13 (9%) con CPX, 7 (5%) con NFX, 2 (1%) con OFX y 2 (1%) con MXF</p>	<p>145 reclamaciones supusieron un costo de 14,800 euros directos, con una duración promedio de 21 días de hospitalización</p>
<b>Yee et al. (2002)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Relación de la reclamación con la FQ específica (LVX, OFX, CPX)</li> <li>- Localización síntomas</li> </ul>	<p>Todas las reclamaciones farmacéuticas de azitromicina y las tres FQ elegidas despachadas durante</p>	<p>Revisión de los datos de la población del estudio entre el 1 de enero de 1992 y el 30 de junio de 1998</p>	<p>La incidencia de TJD verificada fue del 0,82 % para OFX (13 de 1593) y CPX (37 de 4531) y del 0,78 % para AZ (118 de 15 073). El riesgo relativo</p>	<p>Los trastornos sobre el tendón ocurren raramente en niños que toman FQ, siendo la proporción de casos la misma que en los niños</p>

	<p>el periodo del estudio 21.197 totales.</p> <p>1593 para OFX, 4531 CPX y 15073 AZT</p>	<p>de TJD para OFX y CPX en comparación con AZ fue de 1,04 (intervalo de confianza del 95 %, 0,55 a 1,84) y 1,04 (intervalo de confianza del 95 %, 0,72 a 1,51), respectivamente</p> <p>tratados con el fármaco control.</p>
--	--	--

**FQ:** fluoroquinolonas    **LVX:** levofloxacino    **OFX:** ofloxacino    **CPX:** ciprofloxacino    **MXF:** moxifloxacino    **NFX:** norfloxacino    **AZT:** azitromicina

**TJD:** trastornos de los tendones o articulaciones

En todos los ECAs la fluoroquinolona se ha comparado con el grupo control (GC). El GC recibe un tratamiento base que se trata bien de una pastilla sin principio activo (efecto placebo) o con otro fármaco que no tiene efectos adversos en el tendón, comparándose en varios estudios con otros tipos diferentes de antibióticos. Por otra parte, el grupo experimental (GE) es aquel que recibe el tratamiento con fluoroquinolona (13–16). En los estudios observacionales, en el estudio Yee et al. se recopiló la información de pacientes que tomaron el medicamento en un determinado periodo de tiempo y se analizó el porcentaje de aparición de patología tendinosa (17), mientras que en los otros dos se analizaron los pacientes que reclamaron a diferentes seguros, los cuales habían tomado fluoroquinolonas y demandaban por la aparición de rupturas tendinosas que estas les causaron. (18,19)

### **5.3. Variables**

En la tabla 5, mostrada con anterioridad, se detallan los aspectos más relevantes en cuanto a cada variable de los artículos incluidos en esta revisión.

Respecto a las variables a analizar, en todos los estudios se analizó la relación entre la FQ y la aparición de patología tendinosa, que es la que más interesa para realizar este trabajo.

En varios de los artículos, se analizan todos los posibles efectos adversos causados por las FQ, como diarrea, vómitos, dolor de cabeza etc., siendo los efectos adversos más característicos vómitos, diarrea y hepatotoxicidad. (13–16)

Todos los medicamentos fueron evaluados estadísticamente comparando los porcentajes de los pacientes totales que lo tomaron y la cantidad de casos en los que aparecía patología y/o reacciones adversas, y comparando este porcentaje entre los diferentes fármacos o con el grupo control para comparar la influencia en la aparición de la patología tendinosa o efectos adversos que tienen.

Como variables analizadas dentro de los estudios, también encontramos la dosis de fármaco utilizada, el tiempo de tratamiento, el seguimiento de los pacientes durante la prueba, el coste económico de la aparición de tendinopatía y la localización de los síntomas tendinosos.

### **5.4. Análisis de Resultados**

#### **5.4.1. Relación de uso de fluoroquinolonas y aparición de patología tendinosa**

De los 7 artículos incluidos en los estudios, 3 de ellos obtienen como conclusión que no existe relación de ningún tipo entre las FQ y la aparición de patología tendinosa, ya que o bien no aparece ningún caso, o el porcentaje de aparición de este tipo de patologías es menor al 1%. (13-19)

Los otros 3 artículos restantes, asocian las FQ con la aparición de patología tendinosa. De los 3, únicamente 1 asocia las FQ en general con la aparición de patología (18), y 2 relacionan únicamente el levofloxacino con la aparición de tendinopatía y no a las FQ en su conjunto. (14,19)

#### 5.4.2. Relación de proporción entre tendones afectados

En el estudio de Kuula et al. se observó que la mayoría de casos de rotura de tendón informados se referían a la rotura del tendón de Aquiles, siendo el 97% del total de las roturas tendinosas. (18)

Otros tendones lesionados, pero en menor proporción, fueron: tendón cuadriceps, el del tibial posterior y el del manguito rotador. (18)

En el estudio de Baik et al., sin embargo, el mayor número de roturas tendinosas se dio en el manguito rotador (80,5%), seguido de otras roturas (16,9%), y finalmente del tendón de Aquiles (2,6%). (19)

En el estudio de Torrecisneros et al., sin embargo, se observó una mayor afectación del tendón cuadriceps que en el tendón rotuliano. Del total de pacientes del estudio que tomaron levofloxacino y desarrollaron tendinopatía, observamos que todas fueron bilaterales, siendo el 83% en tendón rotuliano y el 17% restantes del tendón de Aquiles. (14)

En el artículo de Yee et al. se ve un predominio de trastornos en los tendones de la extremidad inferior. (17)

#### 5.4.3. Temporalidad del inicio de los síntomas

Los síntomas tendinosos aparecieron en una media de 3 semanas desde el inicio de la toma de la primera dosis de fármaco, pudiendo darse desde las primeras 24 horas hasta los próximos 20 años para unos autores (18), y en un rango de 11-14 a 133 días para otros estudios. (12,15)

#### 5.4.4. Grado de afectación de los distintos fármacos

Del total de casos de rotura analizados en el estudio de Kuula et al., el 83% estaban provocados por el levofloxacino, el 9% por ciprofloxacino y el 5% por norfloxacino. (18)

En el estudio de Baik et al. únicamente se identifica al levofloxacino como causante de aumento de patología tendinosa, excluyendo al resto de FQ. (19)

En el estudio de Drayson et al., por lo contrario, se observó un riesgo de lesión tendinosa menor al 1%. (15)

Por el contrario, la gatifloxacina, otro tipo de FQ, no presenta ningún riesgo ni efecto adverso sobre el tendón y el sistema musculoesquelético. (16)

#### 5.4.5. Factores de riesgo asociados a la tendinopatía

Se ha observado que el uso de corticoesteroides y la edad avanzada aumenta la probabilidad de rotura tendinosa. (18)

El estudio de Drayson et al. niega un aumento de daño en el tendón por el uso concomitante de FQ con corticoesteroides. (15)

#### 5.4.6. Costos socio-sanitarios de lesiones tendinosas provocadas por FQ

En el estudio de Kuula et al. se analizaron los costos sanitarios de aquellas personas que habían sufrido una lesión tendinosa tras el tratamiento con FQ. Del total de afectados, el 51% requirió atención hospitalaria, estimándose un costo directo de en torno a los 14.000 euros. (18)

## 6. DISCUSIÓN

A través de esta revisión se han analizado los estudios publicados acerca de la relación entre el uso de FQ con distintos tipos de lesiones tendinosas.

Como principales resultados, obtenemos que las FQ aumentan la aparición de esta patología, pero en muchos casos en porcentajes ínfimos, casi insignificantes, por lo que no llega a tener significancia clínica en muchos casos, donde destaca el levofloxacin como la FQ que más relevancia tiene en la aparición de este tipo de efecto adverso.

En cuanto a los medicamentos analizados se han encontrado los siguientes: levofloxacin en cinco estudios (13–15,18,19), ciprofloxacino en tres estudios (17–19), moxifloxacino en dos estudios (18,19), ofloxacino en dos estudios (16,17), norfloxacino en un estudio (18) y gatifloxacino en un estudio. (16)

En cuanto a los pacientes incluidos en los estudios, en los estudios observacionales y en el estudio Noel et al. no se detalla qué tipo de infección sufren (12,16–18). En el estudio Torrecisneros et al. los pacientes están a la espera de trasplante de hígado o con él ya realizado y la FQ se usa a modo de profilaxis (14). En el estudio Drayson et al. los pacientes han sido diagnosticados con mieloma (15), y en el estudio Lode et al. los pacientes tienen neumonía adquirida en la comunidad. (16)

Respecto a la dosis de medicación, en el estudio Noel et al se administran 10mg/kg hasta un máximo de 500mg cada 24 horas durante 7-14 días (13), en el de Torrecisneros et al. toman 500mg de levofloxacino cada 24 horas durante 9 meses (14), en el de Drayson et al. toman 500mg de levofloxacino cada 24 horas durante 12 semanas (15), en el de Lode et al. toman 40mg diarios de gatifloxacino durante 5-14 días (16), y en los tres estudios restantes no se detalla la dosis que toman los pacientes. (17–19)

En cuanto a los resultados de la relación del uso de FQ con la aparición de patología tendinosa, en el estudio Noel et al. se obtuvo un 4% de aparición de efectos adversos en ambos grupos, por lo que no se relaciona el levofloxacino con la aparición de efectos adversos generales. Dentro del sistema musculoesquelético, ambos grupos tienen un 3% de aparición de efectos adversos, por lo que tampoco se relaciona (13). En el estudio Torrecisneros et al. el levofloxacino obtiene un 6% de aparición de tenosinovitis comparado con el grupo control (0%), por lo que se relaciona la aparición de efectos adversos. En el estudio Drayson et al. el grupo con levofloxacino obtuvo un 8% de aparición de tendinitis, mientras que el GC obtuvo 0%, por lo que también se relaciona con la aparición de patología en el tendón (15). En el estudio Lode et al. el gatifloxacino obtuvo un 0% de aparición de patología, como el GC, siendo negativa la asociación de la FQ con la patología tendinosa (16). En los estudios Kuula et al. y Yee et al. no compara las FQ con grupos control o medicamentos que no causen patología en el tendón, por lo que no podemos compararlo (17,18). En el estudio Baik et al. la patología tendinosa resulta de 3,7% para ciprofloxacino, 3,8% para levofloxacino, 5,2% para moxifloxacino, 3,7% para amoxicilina, 4% para azitromicina, por lo que los resultados son muy igualados entre los diferentes medicamentos. (19)

Aunque son igualados, los resultados marcan al levofloxacino como la FQ que mayor daño provoca, seguido de ciprofloxacino y norfloxacino, y siendo la gatifloxacina la única FQ inocua sobre el sistema musculoesquelético y sobre los tendones. (13,14,19,20)

La mayoría de los estudios incluidos compararon un medicamento aislado bien con un efecto placebo, o bien con otros antibióticos los cuales no causan patología tendinosa, pero hay un estudio el cual combinó ciprofloxacino y moxifloxacino, resultando un aumento del riesgo de rotura tendinosa. (19)

Dentro de los estudios que detallan las localizaciones de la patología tendinosa, la más común es en el tendón de Aquiles, seguidos de tendones de la extremidad inferior como el cuadriceps, el rotuliano y el tibial posterior, los cuales son responsables del mantenimiento de la carga. La afección tendinosa no es exclusiva del miembro inferior, siendo común también en el manguito rotador, un tendón que generalmente sufre bastante debido al gran trabajo que desarrolla. (13-19)

En cuanto a la relación entre la toma del fármaco y el tiempo transcurrido hasta la aparición de la patología, no podemos establecer un periodo estimado de aparición, ya que los datos abarcan un periodo de tiempo muy extenso, pudiendo aparecer desde las primeras 24 horas tras la toma del fármaco hasta los siguientes 20 años una vez finalizado el tratamiento. Sin embargo, la mayor proporción de casos de patología tendinosa abarca desde la primera semana hasta los primeros 4 meses. (15,18)

Al ser la tendinopatía y en mayor grado la rotura de tendón una lesión que necesita tratamiento tanto a nivel hospitalario como domiciliario implicará un gran coste económico, el cual será importante valorar para conocer el alcance real de la afectación ejercida por las FQ. Se ha observado que la mitad de los pacientes afectados por tendinopatía secundaria al uso de FQ requieren atención hospitalaria, alcanzando muy alto gasto sociosanitario. (18)

En los diferentes estudios, debido a las características de los pacientes o a las de los estudios, se ha observado que una mayor edad está también relacionada con la aparición de tendinopatía (15), pero existe controversia con la toma de corticoesteroides, ya que un estudio afirma la relación (18) y otro niega que exista. (15)

## **6.1. Limitaciones**

El presente estudio no se encuentra exento de limitaciones. La revisión se realizó de manera individual, por lo que los criterios de selección de estudios pueden estar sesgado. Las escalas PEDro y STROBE también fueron aplicadas únicamente por el investigador principal.

Respecto a las características de los estudios, únicamente fueron incluidos 4 ECAs, siendo el resto estudios observacionales, debido al bajo número de resultados que aparecieron al realizar la búsqueda. La mayoría de los estudios no abordan el tema del trabajo de forma íntegra, sino que tienen otro objetivo principal y la comparación entre FQ y patología tendinosa es un objetivo secundario o un rasgo minoritario del trabajo. De igual manera, no se detalla la dosis de fármaco que reciben los pacientes en algunos de los estudios, lo que hace difícil establecer una comparación clara entre los diferentes tratamientos o grupos, más aún cuando los medicamentos utilizados en los estudios ni siquiera son los mismos.

Del mismo modo, dos de los estudios observacionales toman como muestras pacientes que han tomado FQ y que han sufrido patología tendinosa, por lo que estos estudios nos sirven para comparar variables como lugar de aparición y simetría o asimetría dentro de la aparición de patología, pero no nos sirven para comparar las FQ con otros medicamentos o con el efecto placebo.

## 7. CONCLUSIONES

- Según la evidencia encontrada, las fluoroquinolonas implican un riesgo relativamente bajo de producir patología tendinosa.
- El levofloxacino incrementa significativamente la probabilidad de desarrollar patología tendinosa, siendo considerado como la FQ más perjudicial y riesgosa con relación a este aspecto.
- La aparición de patología tendinosa tras el uso de FQ suele comenzar en torno a las 3-4 semanas del inicio del tratamiento.
- Los tendones más propensos a sufrir patología son los que más carga soportan y/ trabajo realizan.
- Un correcto uso de estos medicamentos evitaría reacciones adversas indeseadas y evitables, produciendo un ahorro económico a los sistemas sanitarios.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Gaut L, Duprez D. Tendon development and diseases. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Mar 9];5(1):5–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wdev.201>
2. Gomez-Florit M, Labrador-Rached CJ, Domingues RMA, Gomes ME. The tendon microenvironment: Engineered in vitro models to study cellular crosstalk. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022 Jun 1;185:114299.
3. Zhou B, Zhou Y, Tang K. An overview of structure, mechanical properties, and treatment for age-related tendinopathy. *J Nutr Heal Aging* [Internet]. 2014 Mar 11 [cited 2023 Apr 13];18(4):441–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12603-014-0026-2>
4. Lipman K, Wang C, Ting K, Soo C, Zheng Z. Tendinopathy: injury, repair, and current exploration. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2018 Mar 20 [cited 2023 Mar 14];12:591–603. Available from: <https://www.dovepress.com/tendinopathy-injury-repair-and-current-exploration-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>
5. Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: Healing and repair. *J Bone Jt Surg* [Internet]. 2005 [cited 2023 Apr 13];87(1):187–202. Available from: [https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/2005/01000/Tendon\\_Injury\\_and\\_Tendinopathy\\_\\_Healing\\_and\\_Repair.30.aspx](https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/2005/01000/Tendon_Injury_and_Tendinopathy__Healing_and_Repair.30.aspx)
6. Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Mar 8];75(10):1431–43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-019-02713-1>
7. Godoy-Santos AL, Bruschini H, Cury J, Srougi M, de Cesar-Netto C, Fonseca LF, et al. Fluoroquinolones and the Risk of Achilles Tendon Disorders: Update on a Neglected Complication. *Urology* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Mar 9];113:20–5. Available from: <http://www.goldjournal.net/article/S0090429517311007/fulltext>
8. Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Mar 18];75(10):1431–43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-019-02713-1>
9. Herbert R, Moseley A, Sherrington C, Maher C. Escala PEDro. *Physiotherapy* [Internet]. 2000;86(1):55. Available from: [https://www.pedro.org.au/wp-content/uploads/PEDro\\_scale\\_spanish.pdf](https://www.pedro.org.au/wp-content/uploads/PEDro_scale_spanish.pdf)
10. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Peter /, Go C, et al. ARTÍCULO ESPECIAL Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [STROBE] statement: guidelines for reporting observational studies). *Gac Sanit* [Internet]. 2008 [cited 2023 Jul 5];22(2):144–50. Available from: <http://www.epidem.com/>

11. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *PLOS Med* [Internet]. 2007 Oct [cited 2023 Jul 7];4(10):e297. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0040297>
12. Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C, Maher CG. Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust J Physiother* [Internet]. 2002 [cited 2023 May 3];48(1):43–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11869164/>
13. Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, Arguedas A, et al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2007 Oct [cited 2023 May 3];26(10):879–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17901792/>
14. Torre-Cisneros J, San-Juan R, Rosso-Fernández CM, Silva JT, Muñoz-Sanz A, Muñoz P, et al. Tuberculosis prophylaxis with levofloxacin in liver transplant patients is associated with a high incidence of tenosynovitis: safety analysis of a multicenter randomized trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2023 May 2];60(11):1642–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25722196/>
15. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, Iqbal G, Pratt G, Yong K, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 May 2];20(12):1760–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668592/>
16. Lode H, Aronkyto T, Chuchalin AG, Jaaskevi M, Kahnovskii I, Kleutgens K. A randomised, double-blind, double-dummy comparative study of gatifloxacin with clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2004 May [cited 2023 May 3];10(5):403–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15113316/>
17. Yee CL, Duffy C, Gerbino PG, Stryker S, Noel GJ. Tendon or joint disorders in children after treatment with fluoroquinolones or azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2002 [cited 2023 May 3];21(6):525–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12182376/>
18. Kuula LSM, Backman JT, Blom ML. Health service use and costs associated with fluoroquinolone-related tendon injuries. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 May 3];9(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34086409/>
19. Baik S, Lau J, Huser V, McDonald CJ. Association between tendon ruptures and use of fluoroquinolone, and other oral antibiotics: a 10-year retrospective study of 1 million US senior Medicare beneficiaries. *BMJ Open* [Internet]. 2020 Dec 21 [cited 2023 May 3];10(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33371012/>

## 9. ANEXOS

### Anexo 1.

Figura 2. Escala PEDro – español (9)

#### Escala PEDro-Español

---

1. Los criterios de elección fueron especificados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
2. Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos (en un estudio cruzado, los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente a medida que recibían los tratamientos)	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
3. La asignación fue oculta	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
4. Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
5. Todos los sujetos fueron cegados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
6. Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
7. Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
8. Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
9. Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por “intención de tratar”	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
11. El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:

---

## Anexo 2:

Figura 3. Declaración STROBE español (10)

Título y resumen	Punto	Recomendación
	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Introducción		
Contexto/fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes ( <i>missing data</i> ) (d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad
Resultados		
Participantes	13*	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés (c) Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen
Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo

