

Ruptura espontánea del semitendinoso secundario al uso de una quinolona

Spontaneous semitendinosus rupture secondary to the use of a quinolone

DIANA CAROLINA HENNESSEY-CALDERÓN, DIEGO FERNANDO SEVERICHE-BUENO •
BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

Resumen

La ruptura espontánea de un tendón secundario al uso de una quinolona es un efecto adverso poco común, pero que con el paso de los años se ha venido documentado con mayor frecuencia. A pesar de lo anterior, aún no hay estudios clínicos que permitan aclarar su fisiopatología, qué estrategias pueden disminuir el riesgo de desarrollar una ruptura espontánea o a qué dosis de las diferentes quinolonas se aumenta el riesgo de presentar una ruptura espontánea. Adicionalmente, varias guías de práctica clínica incentivan el uso de las quinolonas como primera línea para el manejo de infecciones respiratorias o de vías urinarias sin hacer consideraciones sobre este efecto adverso. Por lo anterior, presentamos a continuación el caso de un paciente de 31 años que posterior al inicio de ciprofloxacina para el manejo de una diarrea aguda presentó una ruptura espontánea del tendón del semitendinoso secundario al uso de la quinolona. (*Acta Med Colomb* 2019; 44: 115-118).

Palabras clave: *semitendinoso, tendones isquiotibiales, ruptura espontánea, quinolonas, tendinopatía*

Abstract

The spontaneous rupture of a tendon secondary to the use of a quinolone is an uncommon adverse effect, but over the years has been documented more frequently. Despite this, there are still no clinical studies to clarify its pathophysiology, nor which strategies can reduce the risk of developing a spontaneous rupture or at what dose of the different quinolones the risk of presenting a spontaneous rupture increases. In addition, several clinical practice guidelines encourage the use of quinolones as the first line for the management of respiratory or urinary tract infections without considering this adverse effect. Therefore, the case of a 31 year old patient who after the start of ciprofloxacin for the management of acute diarrhea had spontaneous semitendinosus tendon rupture secondary to the use of quinolone, is presented. (*Acta Med Colomb* 2019; 44: 115-118).

Keywords: *semitendinosus, hamstring tendons, spontaneous rupture, quinolones, tendinopathy.*

Dra. Diana Carolina Hennessey Calderón: Residente de Medicina Interna Universidad El Bosque; Dr. Diego Fernando Severiche Bueno: Residente de Medicina Interna Universidad de La Sabana. Bogotá, D.C. (Colombia).
Correspondencia: Diego Fernando Severiche Bueno. Bogotá, D.C. (Colombia).
E-mail: diegosebu@unisabana.edu.co
Recibido: 4/II/2018 Aceptado: 22/III/2019

Introducción

La primera quinolona que se introdujo en el mercado fue el ácido nalixídico en 1960 y desde entonces se han desarrollado nuevas generaciones que han revolucionado el manejo de infecciones por gérmenes gram positivos y gram negativos. No obstante, en 1983 se describió el primer caso de tendinopatía secundario al uso de quinolonas y en 1988 se reportó el primer caso de ruptura espontánea del tendón secundario al uso de este grupo de antibióticos (1-3).

A continuación, mostramos el caso de un paciente de 31 años de edad que presentó una ruptura espontánea del tendón

del semitendinoso derecho posterior a la prescripción de ciprofloxacina para el manejo de una enfermedad diarreica aguda el cual, hasta donde el conocimiento alcanza es el segundo caso reportado en Colombia (4) y el primer caso a nivel mundial con ruptura espontánea del tendón del músculo semitendinoso. Este caso se presenta con el fin de promover estudios sobre esta familia de antibióticos para responder las preguntas que aún están pendientes sobre este efecto secundario y promover la discusión de este tema al momento de desarrollar recomendaciones sobre el uso de quinolonas para el manejo de diferentes infecciones en la práctica clínica.

Reporte de caso

Paciente masculino de 31 años sin antecedentes clínicos, que consultó al servicio de urgencias de un centro de atención primaria en un área rural por un cuadro clínico de dos días de evolución, consistente en varias deposiciones líquidas sin moco ni sangre, asociado a dolor abdominal tipo cólico generalizado, fiebre de 38.5 grados y dos episodios eméticos de contenido alimenticio. Al examen físico se evidenció dolor a la palpación superficial y profunda del abdomen en los cuatro cuadrantes sin signos de irritación peritoneal. Se realizaron exámenes de extensión con único hallazgo relevante de un coprocópico con más de 10 leucocitos por campo y de 8-10 bacterias. Se consideró que el cuadro clínico era compatible con una diarrea aguda de etiología bacteriana, sin disponibilidad de coprocultivo para verificar el germen, por lo cual se decidió iniciar manejo empírico con ciprofloxacina 500 mg cada 12 horas por cinco días con posterior egreso. Al día siguiente de haber iniciado el tratamiento acude nuevamente al servicio de urgencias refiriendo dolor de inicio súbito en región posteromedial de muslo derecho que inició mientras se encontraba caminando sin antecedente de trauma contundente ni de actividad física vigorosa. Durante la atención, no se evidencio ningún hallazgo al examen físico relevante y los síntomas gastrointestinales ya estaban en resolución, por lo que se dieron las recomendaciones para el manejo en casa y se formuló el manejo analgésico.

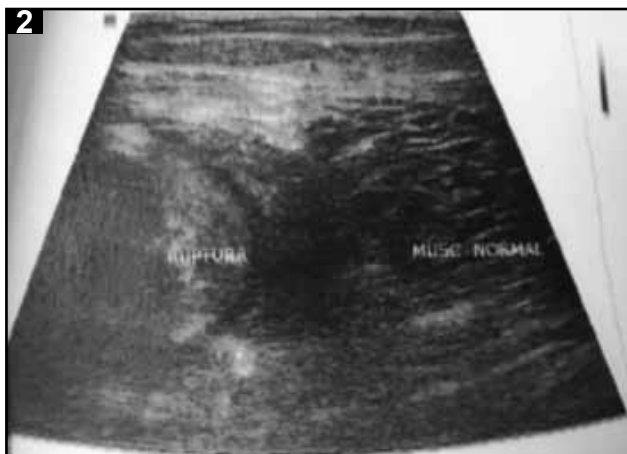
No obstante, al día siguiente reconsultó por aumento del dolor y limitación en la movilidad del miembro inferior derecho. Al examen físico se encontró un hematoma de aproximadamente 20 x 20 cm (Figura 1) en la región posteromedial del muslo derecho, por lo cual se solicitaron estudios para determinar la causa del mismo, dado que el paciente era enfático en negar cualquier antecedente de trauma o esfuerzo físico reciente. Se realizó un hemograma y tiempos de coagulación que fueron normales y una ecografía de tejidos blandos (Figuras 2, 3), la cual reportó “hematoma a 10 cm

por debajo del pliegue glúteo y 23 mm de profundidad, asociado a ruptura parcial grado III del músculo semitendinoso con un eje anteroposterior de 13 mm y un eje transversal de 31 mm conformando un espacio longitudinal del 20 cm, llegando hasta 7 cm arriba del pliegue de la rodilla y donde ese espacio está ocupado por el coágulo principal”. Dado lo anterior, se decidió ampliar el estudio con una tomografía computarizada (Figuras 4, 5) que descartó cualquier proceso inflamatorio, traumático o tumoral. Por este motivo, se realizó una junta entre medicina interna y ortopedia, en la cual se consideró drenaje del hematoma sin indicación de una intervención quirúrgica adicional y se determinó que el único factor de riesgo identificable para la ruptura espontánea del tendón del semitendinoso era el uso reciente de quinolonas por lo cual se suspendió el manejo con ciprofloxacina y se ordenó seguimiento clínico con manejo con AINES, hielo local, terapia física y deambulacion con muletas.

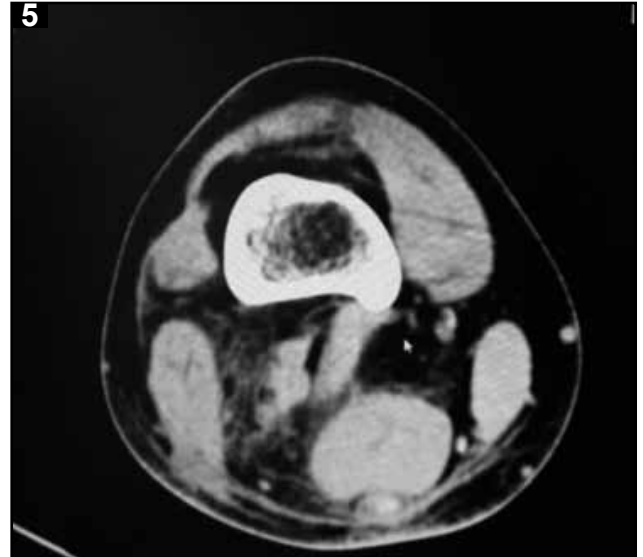
A los 15 días se le realizó una ecografía de tejidos blandos de control, la cual mostró una disminución en el volumen del



Figura 1. Hematoma de aproximadamente 20 x 20cm en región posteromedial del muslo derecho.



Figuras 2 y 3. Ecografía de tejidos blandos. Se evidencia en la piel y el tejido subcutáneo signos de edema. En el músculo semitendinoso presenta ruptura parcial grado III.



Figuras 4 y 5. Tomografía de Fémur Derecho que evidencia de hematoma en Biceps femoral, no se observan alteraciones morfológicas ni estructurales óseas. No hay imágenes que sugieran la presencia de proceso inflamatorio traumático o tumoral.

hematoma con eje transversal de 7.3 mm y anteroposterior de 15 mm, y mejoría en los arcos del movimiento al examen físico y recuperación de la funcionalidad de la extremidad documentada en los siguientes controles médicos.

Discusión

La incidencia de la tendinopatía por quinolonas no está bien definida. Sin embargo, en un estudio realizado en Estados Unidos con la base de datos de *The Health Improvement Network (THIN)*, que incluyó 6.4 millones de pacientes, se identificaron aquellos casos con tendinitis de Aquiles o ruptura del tendón y su relación con el uso reciente de quinolonas en los últimos 30 días, encontrando 28 907 con tendinitis y 7685 casos de ruptura de tendón, lo cual implica que si bien la tendinitis es relativamente frecuente, la ruptura del tendón sigue siendo un evento poco común (5).

En cuanto a la fisiopatología, aún no se ha establecido el mecanismo exacto por el cual se genera el daño del tendón. No obstante, se ha planteado mediante estudios realizados en tenocitos de ratones expuestos a ciprofloxacina, que este antibiótico reduce los niveles de interleuquina 1-beta mediante la inhibición de la prostaglandina E2, lo cual puede tener efectos en las diferentes actividades a nivel celular que dependen de la expresión de estas moléculas. Adicionalmente, también se ha visto que la ciprofloxacina disminuye la expresión de la ciclina B, la serina/treonina quinasa (CHK-1) y la quinasa dependiente de ciclina (CDK) lo cual inhibe la proliferación celular de los tenocitos y genera que se queden en la fase G2/M del ciclo celular. Lo anterior, sin embargo, sólo son hipótesis y recalcan la necesidad de desarrollar nuevos estudios para aclarar el mecanismo mediante el cual este grupo de antibióticos genera toxicidad a nivel de los tenocitos (6, 7).

Con respecto al cuadro clínico, el mismo es bastante claro en la mayoría de los pacientes siendo el dolor el principal

síntoma usualmente de inicio súbito acompañado de signos de inflamación local. Es importante mencionar que la mitad de las rupturas se dan sin aviso previo y que el tendón que se afecta con mayor frecuencia es el tendón de Aquiles (95%) sin olvidar que se han descrito rupturas del tendón del aductor largo, del recto femoral, el patelar, del tríceps braquial, del supraespinoso, del subescapular e incluso algunos tendones de la cadera (8). En cuanto al desarrollo cronológico de la tendinitis o de la ruptura desde el momento de iniciado el antibiótico, ésta puede ser tan rápido como a las dos horas de haber consumido la quinolona como hasta seis meses después de haber suspendido la misma, siendo más común que la mayoría de casos se presenten dentro de los primeros 6-16 días. Para el diagnóstico, no se han definido como tal unos criterios diagnósticos por lo cual el diagnóstico se establece en pacientes que estén tomando o hayan tomado una quinolona recientemente en los que se documente radiológicamente, una tendinitis o ruptura del tendón y en los que se ha descartado otros diagnósticos diferenciales como el trauma, procesos inflamatorios o neoplásicos (8-10).

Actualmente, aún no se ha establecido cuál es la quinolona que se asocia con mayor frecuencia a la tendinopatía o ruptura del tendón; sin embargo, la ciprofloxacina es la que más se ha reportado en la literatura, pero puede deberse a las tendencias de prescripción de antibióticos a nivel mundial (8). En cuanto a si hay una relación con la dosis, aún no se han desarrollado estudios que permitan establecer una dosis causal con los diferentes miembros de esta familia de antibióticos. Con respecto a los factores de riesgo se ha descrito ser mayor de 60 años, ser deportista y el uso concomitante de corticoesteroides (5, 11).

El pilar del tratamiento es la suspensión inmediata de la quinolona y advertir al paciente sobre el riesgo de presentar

ruptura en los meses siguientes a pesar de no estar tomando el medicamento. Por este motivo se sugiere el seguimiento durante los siguientes seis meses en especial en deportistas.

Es importante contar con el concepto de ortopedia para definir si el paciente se beneficia del manejo quirúrgico o de un abordaje expectante lo cual depende del tendón afectado, la extensión de la ruptura y el pronóstico a largo plazo. Se ha planteado que el uso de vitamina E puede tener un efecto protector en los fibroblastos debido a que evita la liberación de radicales libres, no obstante, no hay estudios a la fecha que permitan definir su uso en la práctica clínica (8, 12).

Es necesario recalcar que, a nivel mundial, se han tomado varias medidas para tratar de disminuir el desarrollo de tendinopatías asociadas al uso de quinolonas, debido a que pueden tener consecuencias funcionales sobre los pacientes y requerir de manejos quirúrgicos. Por este motivo, en el 2005 la FDA determinó que todas las quinolonas debían tener una advertencia de caja negra sobre el riesgo de desarrollar tendinopatías. Adicionalmente, se ha tratado de establecer pautas sobre la prescripción de las quinolonas en las que se insta a la comunidad médica a evitar la formulación de quinolonas en atletas o personas que estén tomando corticoesteroides (8, 13).

Conclusión

Con el paso de los años se ha logrado recolectar evidencia clínica sobre los efectos de las quinolonas en los tendones. Sin embargo, varias guías a nivel mundial recomiendan el uso de quinolonas como primera línea para el manejo de infecciones a nivel respiratorio o de las vías urinarias sin considerar el riesgo de desarrollar una tendinitis, o una ruptura espontánea del tendón y sin discriminar las poblaciones con mayor riesgo de presentar estos efectos adversos, como lo son las personas de más de 60 años, las personas que estén consumiendo corticoides o los deportistas. Por lo anterior, el presente caso se realiza con el fin de promover la discusión sobre este tema en el desarrollo de guías de práctica clínica

o de carácter institucional e incentivar estudios clínicos que permitan responder los interrogantes que aún se encuentran pendientes como: ¿Hay una relación entre la dosis administrada y el desarrollo de la tendinopatía? y ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico a través del cual se produce el daño a las células del tendón? Preguntas que esperamos se contesten en los próximos años para poder definir pautas sobre la prescripción de las quinolonas tanto en el ámbito ambulatorio como hospitalario.

Referencias

1. Durey A, Baek YS, Park JS, et-al. Levofloxacin-induced Achilles tendinitis in a young adult in the absence of predisposing conditions. *Yonsei Med J.* 2010; **51(3)**: p. 454–456.
2. Bailey RR, Kirk JA, Peddie BA. Norfloxacin-induced rheumatoid disease. *N Z Med J.* 1983; 96(736).
3. McEwan SR, Davey PG. Ciprofloxacin and tenosynovitis. *Lancet.* 1988; 2(8616).
4. Cañas CA, Jiménez C, Peña M, Restrepo JF, Rondón F, Iglesias A. Tendinitis y ruptura aquiliana asociadas al uso de ciprofloxacina. *Acta Medica Colombiana.* 1997; 22(1).
5. Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med.* 2012; 125(12).
6. Corps AN, Curry VA, Harrall RL, Dutt D, Hazleman L, Riley GP. Ciprofloxacin reduces the stimulation of prostaglandin E2 output by interleukin-1beta in human tendon-derived cells. *Rheumatology (Oxford).* 2003; **42(11)**: p. 1306–1310.
7. Tsai WC, Hsu CC, Tang FT, Wong MK, Chen YC, Pang JH. cycle arrest in rat tendon cells. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6). 2008; **58(6)**: p. 1657– 1663.
8. Lewis T, Cook J. Fluoroquinolones and tendinopathy: a guide for athletes and sports clinicians and a systematic review of the literature. *J Athl Train.* 2014; **49(3)**: p. 422-7.
9. Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2003; **36(11)**: p. 1404– 1410.
10. Lang TR, Cook J, Rio E, Gaida JE. What tendon pathology is seen on imaging in people who have taken fluoroquinolones? A systematic review. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2017; **31(1)**: p. 4-16.
11. Stahlmann R, Lode H. Safety Considerations of Fluoroquinolones in the Elderly. *Drugs & Aging.* 2010; 27: p. 193-209.
12. Gurbay A, Garrel C, Osman M, Richard MJ, Favier A, Hincal F. Gurbay A, Garrel C, Osman M, Cytotoxicity in ciprofloxacin-treated human fibroblast cells and protection by vitamin E. *Hum Exp Toxicol.* 2002; **21(12)**: p. 635–641.
13. Kim GK, Del-Rosso JQ. The risk of fluoroquinolone-induced tendinopathy and tendon rupture: what does the clinician need to know? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010; **3(4)**: p. 49–54.