

Fibrosis muscular yatrogénica: aproximación experimental

Dr. Luis Miguel Cartier*; Ricardo Zalaquet,** Ricardo Sepúlveda,*** Carmen Vergara.

ABSTRACT

An histopathological study of three weeks old rat's striate muscle subject to the injection with penicillin and chloramphenicol both in heparinized and non-heparinized animals is presented.

These antibiotics are capable of inducing muscle necrosis and an interstitial reaction which is enhanced by the presence of hemorrhage.

The suggestion is made that intramuscular antibiotics both in the new born and infant are able to induce iatrogenic fibrosis of the cuadriceps muscle.

La fibrosis muscular yatrogénica es un cuadro clínico que se presenta en niños que pueden tener el antecedente en la etapa de recién nacido o lactante menor, de tratamientos inyectables por vía intramuscular, habitualmente de antibióticos.

Se considera por la mayoría de los autores que uno de los factores etiopatogénicos de esta enfermedad estaría en relación a la intensidad de estos tratamientos.^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Si bien el cuadro tiene su máxima expresión clínica en relación al músculo cuadriceps, expresado en una pérdida progresiva de la flexión de la rodilla,^{2, 3, 4} también se ha observado en relación a la musculatura glútea.³ Se acepta que los recién nacidos prematuros y de bajo peso son los que estarían más expuestos a desarrollar estas lesiones.^{4, 5}

El estudio histológico ha revelado como hallazgos más destacados el desarrollo de una fibrosis, infiltración grasa y atrofia de las fibras musculares.^{2, 3, 4, 5}

Trabajo realizado en el Departamento de Medicina Experimental y en el Laboratorio de Neuropatología del Departamento de Ciencias Neurológicas de la Facultad de Medicina, Sede Oriente de la Universidad de Chile.

*Servicio de Neurología, Hospital del Salvador. Facultad de Medicina Oriente. Universidad de Chile.

**Interno Facultad de Medicina Oriente. Universidad de Chile.

***Universidad de Chile. Sede Antofagasta.

****Tecnólogo Médico. Servicio de Neurología. Hospital del Salvador.

Por otra parte, en autopsias practicadas a recién nacidos o lactantes que han fallecido como consecuencia de infecciones graves y que habían sido tratados en forma intensiva y prolongada con antibióticos intramusculares, se ha observado la presencia de hematoma en los músculos puncionados.⁷ Se ha invocado como un factor etiopatogénico la organización del hematoma,¹ también la compresión vascular y la isquemia subsecuente, determinada por este, analogándolo a la enfermedad de Volkmann.^{4, 8} Se sabe que las manifestaciones de tipo hemorrágico son fácilmente provocadas en este periodo de la vida, principalmente en los prematuros, las que podrían ser intensificadas por un proceso infeccioso.

A modo de aproximación experimental a esta patología un grupo de ratas de 3 semanas de vida fue sometido a inyecciones intramusculares en la región posterior interna del muslo con el objeto de observar las alteraciones producidas a corto, mediano y largo plazo. Se utilizó para esto la penicilina sódica y el succinato de cloramfenicol, por ser los antibióticos de uso más difundido en la práctica clínica y solución de NaCl 9% como elemento de comparación, con objeto de establecer si la naturaleza química de la sustancia inyectada juega algún rol en el desarrollo de esta lesión, que ha sido descartada por ciertos autores.⁴

En forma simultánea, otro grupo de ratas de iguales características, fue sometido a un procedimiento idéntico, pero éstas además fueron he-

parinizadas con el objeto de establecer si efectivamente una condición hemorrágica es un factor determinante en el desarrollo de esta patología.

MATERIAL Y METODO

Se tomaron 30 ratas de 3 semanas de vida, sin consideración de sexo. Se dividieron en dos grupos iguales. Uno se trató con heparina intraperitoneal en dosis única diaria de 1 mg durante 10 días. Cada grupo, se dividió en 3 subgrupos de 5 ratas, en los que se procedió de la siguiente manera:

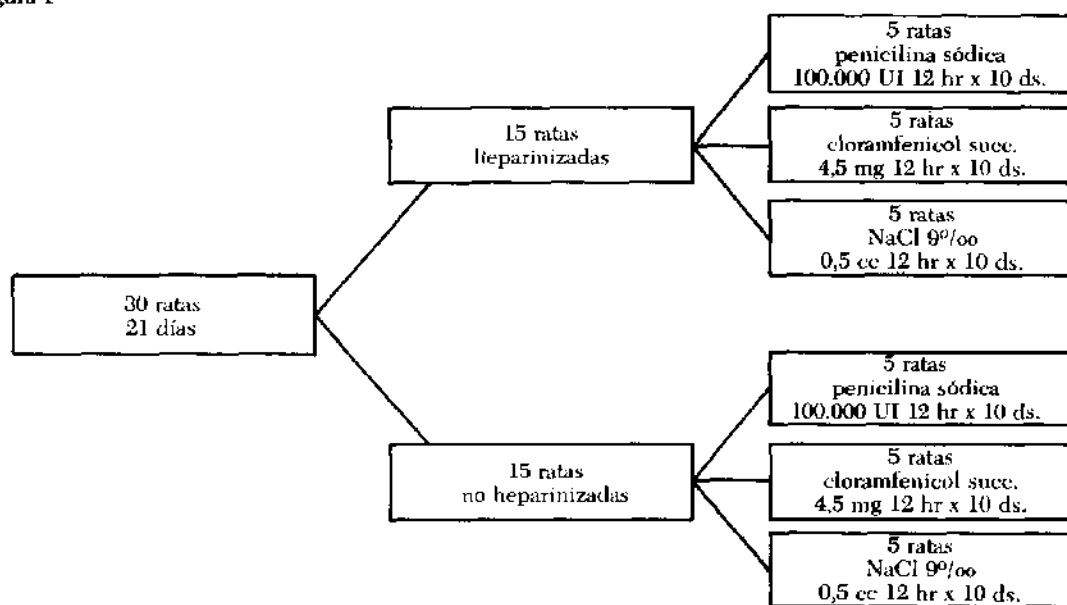
- Subgrupo 1: Penicilina sódica
100.000 UI/12 h × 10 días
- Subgrupo 2: Cloramfenicol succinato
4,5 mg/12 h × 10 días
- Subgrupo 3: Solución NaCl 9%
0,5 ml/12 h × 10 días

Tanto la dosis de heparina como la de los antibióticos se calcularon en forma aproximada a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Dosis} = a \cdot w^{0,734} \text{ (9)}$$

En que "a" es la dosis utilizada habitualmente en infecciones graves en recién nacidos, y "w" es el peso del animal (rata). Para esto último se consideró un peso promedio de 40 g. Las dosis resultantes se ajustaron a un volumen de 0,5 ml. La figura N.º 1 resume el material biológico y metódica utilizados.

Figura 1



El sitio de punción escogido fue la musculatura de la región posterointerna del muslo izquierdo de la rata¹⁰ y no la región anteroexterna, por razones técnicas. Como instrumental de punción se utilizaron agujas intradérmicas finas.

Durante todo el desarrollo del procedimiento se estuvo atento a la aparición de trastornos en la marcha, formación de hematoma o cualquier otra alteración de importancia. Las ratas fueron sacrificadas al día siguiente, al mes y a los 5 meses de finalizada la fase experimental. En cada oportunidad se efectuó un examen macroscópico y microscópico de los músculos utilizados. La musculatura homóloga de la extremidad inferior derecha se tomó como patrón de comparación. Para el estudio histológico se fijó la musculatura posterior en bloque en solución de Buoin, se incluyó en parafina y se hicieron cortes seriados de la muestra, los que se tiñeron con H.E., Gomori y V.G.

RESULTADOS

Al cuarto día de experimentación 6 de las ratas heparinizadas presentaron hematoma del muslo izquierdo, 4 de las cuales estaban recibiendo penicilina sódica y dos soluciones de NaCl 9%, que se resolvieron rápida y espontáneamente. No se observó alteración de la marcha ni de la motilidad de la extremidad, excepto en los momentos inmediatamente siguientes a la inyección.

El examen macroscópico de los músculos puncionados fue positivo en todas las ratas, independientemente de la sustancia inyectada. Los hallazgos consistieron en ligera equimosis de las envolturas aponeuróticas y congestión de los músculos, los que fueron algo mayor en las ratas heparinizadas. No se observaron lesiones ni cambios significativos en los músculos de las ratas sacrificadas al mes y a los 5 meses.

Para el estudio histológico se consideraron los siguientes parámetros:

- 1) Compromiso de la fibra muscular: a) necrosis, b) reacción inflamatoria, c) atrofia
- 2) Compromiso estructural de vasos y nervios
- 3) Presencia de hemorragia o hemosiderina
- 4) Reacción del tejido conjuntivo intersticial.

A. Grupo de ratas sacrificadas al día siguiente de finalizada la fase experimental, no heparinizadas, tenían las siguientes manifestaciones según la sustancia inyectada:

a) Penicilina: zonas de fibras musculares necrosadas asociadas a infiltrados intersticiales, y en algunos sectores fibras de regeneración con clara atrofia de las fibras del sector. No hay signos que sugieran hemorragia. Se aprecia la proliferación del tejido conjuntivo intersticial traducida en engrosamiento de las vainas interfasciculares. (Fig. 2.)



Figura 2. Músculo de rata inyectada con penicilina. Sacrificada a los 10 días. H.E.X.4.

b) Cloramfenicol: zonas de necrosis localizadas asociada a infiltrado linfocitario y a atrofia de las fibras musculares. No se comprueba alteración vascular ni existencia de hemosiderina. Hay reacción intersticial del tejido conjuntivo limitada a los sectores lesionados. (Fig. 3.)



Figura 3. Rata inyectada con cloramfenicol. Sacrificada a los 10 días. H.E.X.4.

c) NaCl 9%: no se observa lesión muscular. En algunos vasos hay infiltrado perivascular, y depósitos de hemosiderina en un ganglio satélite de la muestra.

B. Ratas heparinizadas cuyos hallazgos histológicos consistieron en:

a) Penicilina: sectores de fibras musculares necróticas, con infiltrado linfocitario poco impor-

tante. Se aprecia atrofia de fibras musculares y algunas fibras regenerativas. Los paquetes vasculonerviosos muestran reacción ínterstitial y hay depósitos de hemosiderina. El engrosamiento de vainas y proliferación del tejido conjuntivo son marcados (Fig. 4.)



Figura 4. Músculo de rata inyectada con heparina y penicilina. Sacrificada a los 10 días. H.E.X.10

b) Cloramfenicol: se observa un fascículo muscular con necrosis y atrofia e infiltración, pero lo más destacado es el engrosamiento importante del tejido intersticial asociado a la presencia de abundantes depósitos de hemosiderina. En algunos sectores el engrasamiento de las vai-

nas se transforma en verdaderas bandas fibrosas (Fig. 5.)



Figura 5. Músculo de rata inyectada con heparina y cloramfenicol. Sacrificada a los 10 días. H.E.X.4.

c) NaCl 9%: no se comprueba compromiso del tejido muscular. Sólo se aprecia infiltrado intersticial y perivascular de mediana intensidad, y proliferación del tejido conjuntivo en relación a la presencia de hemosiderina, la que es acentuada, especialmente en los pedículos vasculonervioso.

La Tabla N.º 1 es un resumen comparativo de los hallazgos histológicos encontrados en estas ratas.

Tabla 1

Ratas sacrificadas al día siguiente de finalizado el procedimiento experimental.

lesiones ratas	necrosis muscular	infiltrado linfocitario	atrofia muscular	reacción de paquete vasc-nervioso	hemorragia hemosiderina	engrosamiento vainas tej intersticial
penicilina	+	+	+			+
cloramfenicol	+	+	+			+
Na Cl 9%		+			+	
heparina penicilina	+	+	+	+	+	+
heparina cloramfenicol	+	+	+	+	+	+
heparina Na Cl 9%		+		+	+	+

C. En el grupo de ratas que fueron sacrificadas al mes (Tabla 2) los hallazgos consistieron fun-

damentalmente en atrofia muscular en aquellas que habían sido inyectadas con penicilina

(Fig. 6), Cloramfenicol y heparina-Cloramfenicol (Fig. 7), y el engrosamiento de vainas y reacción intersticial en las que recibieron cua-

lesquiera de los dos antibióticos, heparinizadas o no. No hubo otras alteraciones significativas en este grupo de ratas.

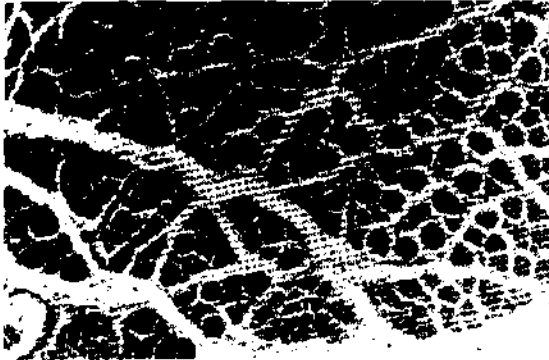


Figura 6. Músculo de rata inyectada con penicilina. Sacrificada al mes. H.E.X.10.



Figura 7. Músculo de rata inyectada con cloramfenicol. Sacrificada al mes. H.E.X.10.

Tabla 2
Ratas sacrificadas al mes de finalizado el procedimiento experimental.

lesiones ratas	necrosis muscular	infiltrado linfocitario	atrofia muscular	reacción de paquete vasc-nervioso	hemorragia hemosiderina	engrosamiento vainas tej intersticial
penicilina			+			+
cloramfenicol			+			+
Na Cl 9%						
heparina penicilina						+
heparina cloramfenicol			+			+
heparina 9%						

D. En las ratas sacrificadas a los 5 meses no se observó una variación de importancia respecto de las alteraciones encontradas en aquellas que lo fueron al mes.

Se observó, en forma categórica, que la intensidad de las lesiones eran menores mientras más alejadas del procedimiento experimental eran sacrificadas las ratas para ser sometidas a estudios.

CONCLUSIONES Y COMENTARIO

Se concluye que tanto la penicilina sódica como el succinato de cloramfenicol producen una acción

claramente deletérea sobre las fibras musculares estriadas, y una reacción intersticial secundaria, en ratas de alrededor de 3 semanas de vida, que resultó de mayor intensidad en aquellas que fueron simultáneamente heparinizadas. Sin embargo, se aprecia que se produce una buena reparación del tejido muscular en el transcurso del tiempo. Por otra parte, se puede inferir que un tratamiento más intenso y prolongado puede producir daños irreparables en la estructura muscular y en los paquetes vasculonervioso adyacentes.

Pensamos, de acuerdo a los antecedentes bibliográficos, que la situación en los niños sometidos

dos a tratamiento intensivo de antibióticos intramusculares es de mayor riesgo que la condición experimental expuesta. Ello hace presumir que las dosis de antibióticos utilizadas producen necrosis muscular y que una condición hemorrágica de base acentúa claramente la reacción intersticial, al parecer por la sola presencia de hemosiderina en estos tejidos. Asimismo, que esta situación debe estar intensificada en los recién nacidos y lactantes menores con cuadros tóxicos y a veces desnutrición.

La reparación que se realiza de manera adecuada en las ratas normales y bien alimentadas, seguramente no se expresa de la misma manera en estos niños. Creemos que los factores vascular y de inervación del músculo juegan algún papel. También es presumible que las condiciones individuales predisponentes y desencadenadas por la agresión terapéutica sean otro factor en la producción de esta fibrosis muscular.

RESUMEN

Se hace estudio histopatológico de músculo estriado en ratas de 3 semanas de vida, heparinizadas y sin heparina, inyectadas por vía intramuscular con penicilina, cloramfenicol y NaCl 9%.

Se concluye que estos antibióticos son capaces de producir necrosis muscular y una reacción

intersticial secundaria, que es acentuada por la presencia de hemorragia.

Se intenta extrapolar esta situación experimental a lo que sucede con tratamiento antibiótico intramuscular intensivo y prolongado en el recién nacido y lactante menor, que a nuestro juicio y el de los tratadistas sobre el tema sería una de la causa de la fibrosis yatrogénica del cuádriceps.

REFERENCIAS

- ¹ *Gunn, D. R.* Contracture of the quadriceps muscle. *J. Bone Jt. surg.* 46 B, 492-497, 1964.
- ² *Lloyd-Roberts, C. C.* y *Thomas, T. G.* The aetiology of quadriceps contracture in children. *J. Bone Jt. Surg.* 46 B, 498-502, 1964.
- ³ *Theodorni, S. D.* Fibrose et retraction du quadriceps consécutives a des injections intramusculaires chez les nourrissons. *Helv. Paediat. Acta* 24: 306-310, 1969.
- ⁴ *See, G. et al.* Fibrose du quadriceps consecutive a des injections intramusculaires pratiquées chez le prématuré et le nourrisson. *Sem. Hosp. Paris, Ann. Pédiat.* 44: 104-110, 1968.
- ⁵ *Saunders, F. P., Hoffnagel et Staples, O. S.* Progressive fibrosis of the quadriceps femoris. *J. Bone Jt. Surg.* 47 A, 380-384, 1965.
- ⁶ *Aguilera, C. y Sepúlveda, R.* Fibrosis Yatrogénica del Cuádriceps. *Rev. Chil. Ped.* Vol. 46, N.º 4: 357-362, 1975.
- ⁷ *Meneghelo, J.* Comunicación personal.
- ⁸ *Masse, P., Poujol, L., Bigan R.* A propos de trois cas d'enraidissement en extension du genou par fibrose progressive du quadriceps. *Arch. franc. Pédiat.*, 1965, 22, 697-705.
- ⁹ *Gunther, B.* On theories of Biological Similarities. 1.ª Ed. Georg Thieme Leipzig, 1975.
- ¹⁰ *Farris, E., Griffith, J.* The Rat in the Laboratory Investigation. 2.ª Ed. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, Pág. 28 y 49.