

Artículo original

Uso de doxiciclina como adyuvante en la recuperación postquirúrgica de las lesiones del manguito rotador. Seguimiento a un año

Díaz-Sanabria JI,* Trueba-Vasavilbaso C,* Gil-Orbezo F,** Trueba-Davalillo C,*** Acuña-Tovar M****

Hospital Español de México.

RESUMEN. *Antecedentes:* La severidad y progresión inevitable de la lesión del manguito rotador ha llevado a experimentar con adyuvantes terapéuticos para disminuir el tiempo de recuperación postquirúrgica, así como mejorar la estructura del tendón en recuperación al inhibir la matriz de metaloproteasas. *Objetivo:* Evaluar el uso de la doxiciclina como adyuvante en la cicatrización de lesiones hueso-tendón en la reparación quirúrgica del manguito rotador. *Material y métodos:* Se reclutaron 20 pacientes con lesión del manguito rotador corroborada por imagen con retracción del supraespinoso grado II (Patte) e infiltración grasa de 50% (Goutallier). Fueron divididos en dos grupos: a 10 se les administró doxiciclina, 100 mg cada 24 horas durante un mes, y el resto fueron un grupo control sin doxiciclina. Ambos fueron tratados quirúrgicamente con técnica de doble hilera vía artroscópica, con seguimiento periódico hasta 12 meses mediante escalas de UCLA, Constant y potencia de flexión anterógrada. *Resultados:* Se encontró recuperación clínica de la lesión en ambos grupos a los 12 meses, mayor potencia de flexión anterógrada en cada uno de los intervalos de medición para el grupo donde se administró la doxiciclina. Durante la evolución del estudio, se mantuvo constante Constant y UCLA; se encontró mejoría considerable con la potencia de flexión anteró-

ABSTRACT. *Background:* The severity and progression of rotator cuff tears have forced research on new treatment pathways such as metalloprotease inhibition, which has shown a reduction in healing time and improvement in the structure of collagen fibers. *Objective:* To evaluate the use of doxycycline as a healing enhancer in rotator cuff tears after surgical treatment. *Material and methods:* 20 patients were included; they were divided into two groups, 10 with the use of doxycycline and 10 without it after arthroscopic repair with one-year follow-up. Doxycycline was given orally, 100 mg once a day for one month. Every subject in the test was diagnosed with rotator cuff tear confirmed by MRI with Patte and Goutallier scores below 2. We used the arthroscopic double row technique. Post-op follow-up was 12 months with clinical scales (UCLA, Constant and forward flexion strength). *Results:* Both groups reported almost complete healing of rotator cuff tears after surgical treatment during the twelve months of follow-up; forward flexion strength was the only score that reported improvement in the doxycycline group during every check-up. *Discussion:* Doxycycline use after arthroscopic cuff tear repair could improve the clinical outcome, but

Nivel de evidencia: III

* Médico adscrito de Ortopedia.
 ** Jefe del Servicio de Ortopedia.
 *** Jefe del Curso de Ortopedia.
 **** Cirujano Ortopedista.

Hospital Español de México.

Dirección para correspondencia:

Dr. Jorge Ignacio Díaz-Sanabria
 Hospital Español de México.

Av. Ejército Nacional Núm. 613, Consultorio 506, Col. Granada, CP 11520, Ciudad de México, México.

Tel: 52031379

E-mail: jidiazsanabria@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actaortopedica>

grada como valor independiente. *Discusión:* El uso de doxiciclina podría mejorar de una forma considerable el pronóstico clínico de la reparación artroscópica de mango rotador con el uso de doble hilera, pero aún no sabemos cómo, aunque deberán realizarse estudios adicionales con una muestra mayor.

Palabras clave: Doxiciclina, manguito de los rotadores, cicatrización, artroscopía, inhibidor de metaloproteasa.

we do not know how yet; however larger sample and randomized trials should be developed.

Key words: Doxycycline, rotator cuff, healing, arthroscopy, metalloprotease inhibitor.

Introducción

Una vez diagnosticada la lesión del manguito rotador, su progresión es inevitable. El tratamiento de las lesiones con retracción de segundo grado (Patte II)¹ e infiltración grasa de 50% (Goutallier II)² representa un reto quirúrgico, ya que solo 50% tienen resultados favorables; por lo tanto, la decisión quirúrgica es de suma importancia para la recuperación funcional (*Figura 1*).^{3,4,5,6,7}

A pesar del interés encontrado en los factores de crecimiento como promotores de recuperación en este tipo de lesión, se ha hallado gran actividad en la matriz de metaloproteasas (MMP) en lesiones del manguito rotador y cómo su regulación determina la evolución del padecimiento.^{8,9,10}

La administración de inhibidores de MMP en el postoperatorio inmediato ha demostrado mejorar la estructura de fibrocartilago y la organización de las fibras de colágeno en la entesis en modelos animales.^{11,12} Choi y sus colaboradores estudiaron inicialmente en 2002 la recuperación espontánea del tendón del supraespinoso y observaron que la metaloproteasa 2 (MMP2) permanecía activa en el tejido lesionado, así como en el tejido circundante en todas las fases de recuperación.⁹

Dentro de las propiedades no antibióticas de las tetraciclinas se encuentra la inhibición de las metaloproteasas, así como actividad antiapoptótica mediante la desestabilización del mRNA de la MMP2.^{13,14} Bedi y su grupo, en 2010, demostraron en

modelos animales que la inhibición de las metaloproteasas en la lesión del manguito rotador confería una recuperación postquirúrgica y una mejor disposición de las fibras de colágeno, con mejor resistencia al fallo contra el grupo control.^{8,15}

Los niveles incrementados de metaloproteasas uno y nueve encontrados en el tendón del supraespinoso humano retraído se asocian a un peor pronóstico de recuperación; por lo tanto, sería conveniente un tratamiento quirúrgico temprano, que aumentaría la tasa de éxito en más de 90% de los casos en lesiones Patte I y II y Goutallier menores a II.^{3,16,17}

Asheesh y sus colegas demostraron en 2010 que la inhibición de las metaloproteasas mejora la disposición de las fibras de colágeno en la recuperación de lesiones hueso-tendón, en específico, las zonas de fibrocartilago no mineralizado y mineralizado;¹⁸ no así la recuperación de lesiones transtendinosas, las cuales se vieron debilitadas.¹⁹

Una de las técnicas quirúrgicas de reparación artroscópica que confiere mejor contacto del tendón del supraespinoso con la huella es la reparación en doble hilera debido a que disminuye importantemente los intervalos entre hueso y tendón y confiere una mayor resistencia al fallo de la construcción (*Figura 2*).²⁰



Figura 1. Lesión artroscópica del manguito rotador antes de la reparación quirúrgica.

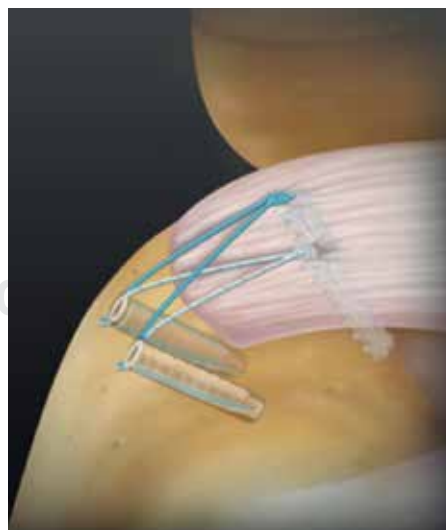


Figura 2. Esquema de la técnica de reparación del manguito rotador en doble hilera.

El objetivo de este estudio fue valorar la diferencia clínica entre el uso de la doxiciclina como adyuvante en la recuperación postquirúrgica de lesiones del manguito rotador clasificadas como Patte iguales o menores a II, así como Goutallier igual o menor a II sometidas a reparación vía artroscópica con técnica de doble hilera con seguimiento a un año. Nuestra hipótesis es que la administración de doxiciclina aunada al tratamiento quirúrgico disminuirá el tiempo de recuperación, así como la resistencia al fallo de la reconstrucción comparada con el grupo control.

Material y métodos

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos, rango de edad de 18 a 85 años, con diagnóstico corroborado por resonancia magnética de lesión del manguito rotador con retracción tendinosa Patte menor o igual a II e infiltración grasa Goutallier menor o igual a II, sintomáticos, refractarios al tratamiento conservador (fisioterapia 10 sesiones, antiinflamatorios y analgésicos), que aceptaron firmar el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: pacientes sin ruptura del manguito rotador, con fracturas o luxaciones asociadas, inestabilidad glenohumeral, con artropatía por desgarro del manguito de rotadores, artropatía por depósito de cristales, fumadores, diabéticos descontrolados (HbA1c > 8), con enfermedades autoinmunes, artrosis glenohumeral, así como alérgicos a las tetraciclinas. Los pacientes eliminados del estudio fueron por deceso sin relación con el padecimiento actual, así como aquéllos con pérdida del seguimiento en algún punto del ensayo.

Los datos recolectados con estas escalas comprenden el dolor ocasionado y su control con analgésicos, la limitación funcional actual de la articulación, los grados de flexión anterógrada activa, la fuerza muscular del grupo flexor, la satisfacción del paciente, el dolor en las últimas cuatro semanas, el nivel de actividad global del paciente, la fuerza muscular del grupo abductor y los arcos de movilidad evaluados en grados para flexión anterógrada y abducción, así como grados de rotación interna y externa por medio de escalas análogas de evaluación, funcionalidad y estadificación de la lesión (UCLA y Constant) de manera personal e impresa, así como una báscula con la cual se evaluó la potencia de flexión anterógrada desde el preoperatorio hasta tres, seis y 12 meses a partir de la fecha inicial de cirugía. Las escalas utilizadas fueron UCLA (*University of California at Los Angeles shoulder rating scale*, 1981) y Constant. Como parámetro de la potencia en flexión anterógrada del hombro contra resistencia, se usó un dinamómetro y se solicitó al paciente realizar tres intentos de flexión con el codo extendido; la mayor cantidad de libras elevadas se tomó como valor final.

Se aleatorizó a los pacientes en dos grupos: el grupo A o grupo control, en donde se administraron medicamentos analgésicos, antibiótico y antiinflamatorios en el postquirúrgico inmediato; mientras que en el grupo B se administró, aunado a los antiinflamatorios, antibióticos y analgésicos

postquirúrgicos, una dosis de 100 mg de doxiciclina vía oral cada 24 horas por un mes.

Una vez obtenido el parámetro prequirúrgico, se realizó el procedimiento quirúrgico de manera artroscópica, previa asepsia y antisepsia, en posición de silla de playa, con monitorización biespectral (BIS, Aspect Medical, Newton, MA, USA) y anestesia general balanceada, con técnica de reparación de doble hilera. Todas las cirugías realizadas en el protocolo fueron efectuadas por un solo cirujano con especialización en cirugía artroscópica. Las anclas utilizadas fueron Corkscrew (Arthrex, Naples, FL), así como Pushlock (Arthrex, Naples, FL). En el postquirúrgico inmediato se colocó inmovilizador universal de hombro, así como crioterapia continua.

El protocolo de estudio fue revisado y aprobado por nuestro comité interno de bioética.

Análisis estadístico

Para el estudio del seguimiento clínico con las escalas de valoración se utilizó ANOVA de un factor para observar las diferencias de los promedios preoperatorios y con el seguimiento a tres, seis y 12 meses de las escalas clínicas. Para la comparación de las medias entre ambos grupos se usó la prueba exacta de Fisher a los 12 meses de seguimiento.

Resultados

Entre Enero de 2013 y Diciembre de 2014 se reclutaron 25 pacientes del Servicio de Ortopedia del Hospital Español de la Ciudad de México. Se excluyeron cuatro por falta de apego al seguimiento clínico y uno por deceso no relacionado con el medicamento en estudio. En total, se estudiaron 20 pacientes (11 hombres y nueve mujeres) postoperados de reparación de lesión del manguito rotador con doble hilera artroscópica. La edad promedio fue de 55 años (rango 19-84 años).

Los resultados preoperatorios del grupo A mostraron una media de 47 puntos, mientras que los del grupo B, de 60 puntos en escala Constant. Para la escala UCLA, del grupo A 13.9 puntos y del grupo B 18 puntos. La potencia de flexión anterógrada arrojó un promedio prequirúrgico de 6.5 lbs para el grupo A y de 7.5 lbs para el grupo B.

Realizados los procedimientos quirúrgicos sin complicaciones, se llevó a cabo la primera evaluación postquirúrgica a los tres meses. En el grupo A, respecto al grupo B, se encontró una diferencia de nueve puntos en la escala de Constant a los tres meses postquirúrgicos (58 versus 67 puntos, respectivamente); mientras que los valores entre ambos grupos en la escala UCLA se limitaron a 1.3 puntos de diferencia (26.2 grupo A, 27.5 grupo B). La potencia anterógrada en flexión encontró una diferencia significativa de 4.4 lbs para el grupo A contra 9.5 lbs para el grupo B. De tal manera que se encontró una mejoría funcional subjetiva y objetiva en el primer intervalo (*Figuras 3 a 5*).

En la revisión realizada a los seis meses del procedimiento inicial, se encontró en los tres parámetros medidos un

mejor desempeño del grupo B, por 8.9 puntos en Constant, 3.3 puntos en UCLA y siete libras en flexión.

La última evaluación realizada, a los 12 meses del procedimiento inicial, nos mostró una diferencia en la escala Constant de 9.3 puntos a favor del grupo manejado con doxiciclina, correlacionando esta mejoría con la escala UCLA, en la que se observó una diferencia de 3.3 puntos entre am-

bos grupos. En esta última revisión se encontró una potencia de flexión anterógrada contra resistencia mejor en los pacientes tratados con doxiciclina, con una diferencia de 8.8 libras a favor del grupo B.

En el análisis estadístico se realizó una ANOVA de un factor para el estudio de las escalas de evaluación clínica. Se observó que existe una mejoría no significativa en los resultados de la escala de Constant a los tres, seis y 12 meses del grupo con el uso de doxiciclina a comparación del grupo control ($p = 0.25$). En cuanto a la escala de UCLA, se halló una diferencia significativa a los tres, seis y 12 meses, con mayor mejoría con el uso de doxiciclina a comparación del grupo control ($p = 0.01$). Finalmente, para la prueba de potencia anterógrada en flexión, se observó una diferencia que no fue significativa entre ambos grupos a este tiempo de seguimiento ($p = 0.29$) (Tabla 1).

Discusión

Se ha demostrado que la inhibición de la matriz de metaloproteasas con doxiciclina mejora histológicamente la organización de las fibras de colágeno, así como el fibrocartilago en la entesis en recuperación.¹¹ Estas aseveraciones se fundamentan en el estudio histopatológico de las lesiones en recuperación, mas no en escalas de valoración clínica. No se encontró un estudio que arrojara datos comparativos, por lo que consideramos este ensayo el primero en valorar resultados clínicos a 12 meses con uso de doxiciclina.

Las diferencias en los resultados obtenidos con Constant se mantuvieron constantes durante las mediciones obtenidas desde los tres meses hasta el año de seguimiento, con una variabilidad de ± 0.2 puntos, mientras que la evolución de la medición UCLA demostró un aumento de dos puntos hasta la medición a los 12 meses.

La mayor diferencia registrada entre el grupo A y el B fue en la potencia de flexión anterógrada en libras, donde se encontró una diferencia de 5.1 libras en favor del grupo medicado; una diferencia de siete libras favoreciendo al grupo B y una diferencia de 8.8 libras a los 12 meses para el grupo B, lo que se traduce en una mejor construcción, con mejor resistencia.

Clínicamente, los pacientes tanto del grupo A como del grupo B no mostraron limitantes funcionales y ambos grupos encontraron mejoría subjetiva respecto al estado preoperatorio.

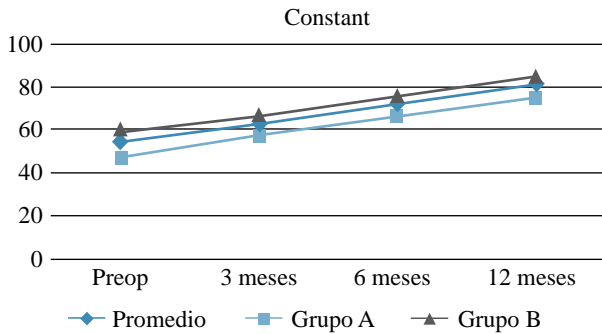


Figura 3. Valores de la escala Constant. Promedios.

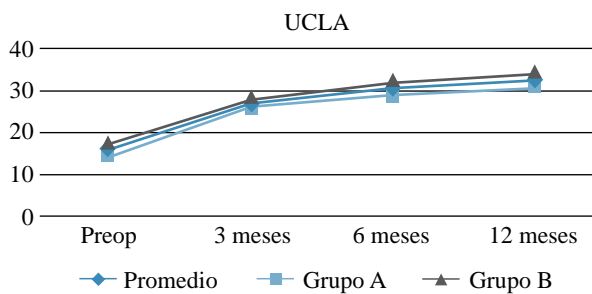


Figura 4. Valores de la escala UCLA. Promedios.

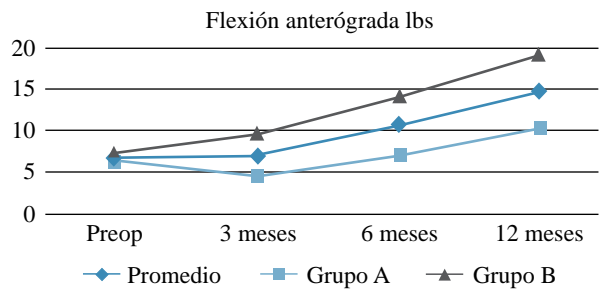


Figura 5. Valores de flexión anterógrada en libras. Promedios.

Tabla 1. Resultados de las escalas de evaluación clínica con seguimiento de tres, seis y 12 meses.

Escala	Grupo 1				Grupo 2				p = 0.05
	Preop	3 m	6 m	12 m	Preop	3 m	6 m	12 m	
UCLA	13.9 ± 6.2	26.2 ± 6.62	28.7 ± 6.79	30.8 ± 6.06	18 ± 3.74	27.5 ± 3.68	32 ± 2.86	34.1 ± 2.28	0.02
Constant	47.6 ± 21.52	58.1 ± 14.63	66.6 ± 15.47	75.2 ± 13.41	60.5 ± 13.48	67.4 ± 8.28	75.5 ± 8.78	84.5 ± 8.28	0.25
lbs	6.5 ± 5.89	4.4 ± 3.40	7 ± 4.08	10.2 ± 5.07	7.5 ± 5.46	9.5 ± 4.42	14 ± 4.13	19 ± 3.43	0.48

Promedios en evaluaciones periódicas para escalas Constant, UCLA y libras en flexión anterógrada contra resistencia.

La diferencia en los resultados obtenidos con las mediciones de Constant y UCLA respecto a la potencia en flexión anterógrada obtenida en libras probablemente se deba a que se da más valor a la fuerza muscular como resultado independiente respecto a los aspectos subjetivos y funcionales observados con las escalas. La significancia de la potencia de flexión anterógrada se ve disminuida al no ser un parámetro específico de una escala, así como la gran diferencia entre resultados logrados desde el preoperatorio.

Limitaciones

El tamaño de la muestra es muy pequeño, por lo que este ensayo no tiene un poder estadístico considerable; los márgenes de variabilidad son amplios. No se hicieron controles de cicatrización de la reparación en los pacientes operados, ya sea por ultrasonografía o resonancia magnética, ni se tuvo la oportunidad de toma de biopsia para análisis histopatológico.

Conflicto de intereses

Los autores no recibieron subsidios ni fondos externos para apoyar su investigación o la preparación de este manuscrito. No recibieron pagos u otros beneficios ni un compromiso o convenio de prestación de tales beneficios de una entidad comercial. Ninguna entidad comercial pagó, dirigió o se comprometió a pagar o dirigir cualquier beneficio a cualquier fondo de investigación, fundación, institución educativa u otra organización de caridad sin fines de lucro o con la que los autores estén afiliados o asociados.

Bibliografía

1. Patte D: Classification of rotator cuff lesions. *Clin Orthop Relat Res.* 1990; (254): 81-6.
2. Goutallier D, Postel JM, Bernageau J, Lavau L, Voisin MC: Fatty muscle degeneration in cuff ruptures. Pre- and postoperative evaluation by CT scan. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; (304): 78-83.
3. Tashjian RZ, Hung M, Burks RT, Greis PE: Influence of preoperative musculotendinous junction position on rotator cuff healing using single-row technique. *Arthroscopy.* 2013; 29(11): 1748-54.
4. Gschwend N, Ivosević-Radovanović D, Patte D: Rotator cuff tear--relationship between clinical and anatomopathological findings. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1988; 107(1): 7-15.
5. Goutallier D, Beranageau J, Patte D: L'évaluation par le scanner de l'atrophie des muscles de la coiffe des rotateurs ayant une rupture tendineuse. *Rev Chir Orthop.* 1989; 75(Suppl 1): 126-7.
6. Walker SW, Couch WH, Boester GA, Sprowl DW: Isokinetic strength of the shoulder after repair of a torn rotator cuff. *J Bone Joint Surg Am.* 1987; 69(7): 1041-4.
7. Oh JH, Jun BJ, McGarry MH, Lee TQ: Does a critical rotator cuff tear stage exist?: a biomechanical study of rotator cuff tear progression in human cadaver shoulders. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93(22): 2100-9.
8. Barber FA, Hrnack SA, Snyder SJ, Hapa O: Rotator cuff repair healing influenced by platelet-rich plasma construct augmentation. *Arthroscopy.* 2011; 27(8): 1029-35.
9. Choi HR, Kondo S, Hirose K, Ishiguro N, Hasegawa Y, Iwata H: Expression and enzymatic activity of MMP-2 during healing process of the acute supraspinatus tendon tear in rabbits. *J Orthop Res.* 2002; 20(5): 927-33.
10. Jacob J, Eisemon E, Sheibani-Rad S, Patel A, Jacob T, Choueka J: Matrix metalloproteinase levels as a marker for rotator cuff tears. *Orthopedics.* 2012; 35(4): e474-8.
11. Bedi A, Kovacevic D, Hettrich C, Gulotta LV, Ehteshami JR, Warren RF, et al: The effect of matrix metalloproteinase inhibition on tendon-to-bone healing in a rotator cuff repair model. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010; 19(3): 384-91.
12. Garofalo R, Cesari E, Vinci E, Castagna A: Role of metalloproteinases in rotator cuff tear. *Sports Med Arthrosc.* 2011; 19(3): 207-12.
13. Sapadin AN, Fleischmajer R: Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(2): 258-65.
14. Liu J, Xiong W, Baca-Regen L, Nagase H, Baxter BT: Mechanism of inhibition of matrix metalloproteinase-2 expression by doxycycline in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Surg.* 2003; 38(6): 1376-83.
15. Demirag B, Sarisozen B, Ozer O, Kaplan T, Ozturk C: Enhancement of tendon-bone healing of anterior cruciate ligament grafts by blockage of matrix metalloproteinases. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87(11): 2401-10.
16. Lakemeier S, Braun J, Efe T, Foelsch C, Archontidou-Aprin E, Fuchs-Winkelmann S, et al: Expression of matrix metalloproteinases 1, 3, and 9 in differing extents of tendon retraction in the torn rotator cuff. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011; 19(10): 1760-5.
17. Hallgren HC, Eliasson P, Aspenberg P, Adolphsson LE: Elevated plasma levels of TIMP-1 in patients with rotator cuff tear. *Acta Orthop.* 2012; 83(5): 523-8.
18. Schaer M, Schober M, Berger S, Boileau P, Zumstein MA: Biologically based strategies to augment rotator cuff tears. *Int J Shoulder Surg.* 2012; 6(2): 51-60.
19. Bedi A, Fox AJ, Kovacevic D, Deng XH, Warren RF, Rodeo SA: Doxycycline-mediated inhibition of matrix metalloproteinases improves healing after rotator cuff repair. *Am J Sports Med.* 2010; 38(2): 308-17.
20. Dines JS, Bedi A, ElAttrache NS, Dines DM: Single-row versus double-row rotator cuff repair: techniques and outcomes. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010; 18(2): 83-93.