



Utilidad de la dexametasona intraarticular en pacientes con artropatía hemofílica grave

José Alberto Barragán Garfias,* Mario Pérez Cristóbal,** Leonor Adriana Barile-Fabris,*** Jesús Duarte Mote,**** Socorro Romero Figueroa,¹ Rogelio Fernando Espinosa López,² Graciela Sánchez Rojas²

RESUMEN

Antecedentes: la principal causa de morbilidad intraarticular en los pacientes con hemofilia tipo A o B es la artropatía por hemartrosis de repetición, que ocasiona discapacidad y altera la calidad de vida. La dexametasona puede disminuir los síntomas y mejorar la funcionalidad articular.

Objetivo: determinar la respuesta clínica y el número de hemartrosis mensuales en las articulaciones más afectadas de pacientes con hemofilia posterior a la infiltración con dexametasona intraarticular.

Material y método: estudio observacional y descriptivo efectuado en pacientes con hemofilia tipo A o B, con hemofilia grave a quienes se realizó ultrasonido musculoesquelético de las articulaciones para detectar la que mostrara mayor proliferación sinovial y, posteriormente, señal doppler. A los pacientes se les infiltraron intraarticularmente 16 mg de dexametasona cada mes en seguimiento durante tres meses. Posterior a la infiltración se indicaron 15 días de reposo absoluto y 15 días de rehabilitación. Se evaluaron los eventos de hemartrosis, la escala visual análoga de dolor del paciente y los arcos de movilidad de la articulación afectada cada mes en seguimiento durante tres meses. Se evaluaron clínicamente las articulaciones afectadas por hemartrosis, se midieron los arcos de movilidad articular por medio de un goniómetro universal al inicio y al final del estudio.

Resultados: de ocho pacientes con hemofilia grave (siete tipo A y uno tipo B) con edad promedio de 24 años (17-31), cinco con hemartrosis de rodillas y tres de codos, en donde se observó disminución en la EVA de dolor en los ocho pacientes (81.2 al inicio del estudio y 12.5 al mes 3), con mejoría en los arcos de movilidad en seis pacientes (tres codos y tres rodillas) de los que, en promedio, en los codos al inicio del estudio tenían: flexión (F):-30°, extensión (E):-33.3°, pronación (P): normal, supinación (S): -25°, y al tercer mes el promedio de F:-13.3°, E: 11.6°, P: normal y S: 8.3°. En lo que respecta a las rodillas, al inicio del estudio, en promedio, tuvieron: F: -46°, E: -17° y al mes 3 se observó: -31° y E:-10°. Además, en todos los pacientes se observó disminución importante en el número de hemorragias intraarticulares al final del estudio, con promedio de hemorragias mensuales al inicio del estudio 5.87 y al tercer mes un promedio de 0.12.

Conclusión: el ciclo de infiltración intraarticular con dexametasona mejoró los arcos de movilidad, disminuyó el dolor y los eventos de hemartrosis en seguimiento a tres meses; sin embargo, se requiere una muestra mayor para afirmar esta conclusión.

Palabras clave: dexametasona intraarticular, artropatía hemofílica grave.

ABSTRACT

Background: The main causes of morbidity intra-articular in patients with hemophilia type A or B is the arthropathy by hemarthrosis of repetition, causing disability and alterations in quality of life. Administration of dexamethasone can improve symptoms and articulate the functionality.

Objective: Determine the clinical response and the number of monthly hemarthrosis in most affected joints of patients with haemophilia after dexamethasone intraarticular infiltration.

Material and methods: observational, descriptive study in patients with hemophilia A or B, with severe hemophilia type was carried out ultrasound musculoskeletal (USME) of the joints by detecting which show more synovial proliferation and doppler signal later infiltration intra-articular dexamethasone 16 mg each month for 3 months follow-up was carried out, indicated infiltration after 15 days of complete rest and 15 days of rehabilitation. Evaluated events hemarthrosis, visual analog scale (EVA) patient's pain and the arches of the mobility of the joint affected every month in follow-up for 3 months. The clinical evaluation of joints affected by hemarthrosis measuring mobility arches articulate by means of a universal goniometer at the beginning and at the end of the study.

Results: A total of 8 patients with severe hemophilia (7 type A and type B 1) with an average age of 24 years (17-31), hemarthrosis of knees and elbows 3, 5 where decrease was observed on the eve of patient's pain in 8 patients (81.2 at the beginning of the study and a 3 month 12.5), with improvement in the arches of mobility in 6 patients (3 elbows and knees 3) of which on average in elbows at the beginning of the study were presented: flexion (F) :-30 °, extension (E) : - 33.3 °, pronation (P): normal, Supination (S): - 25 °, and the third month the F: average - 13.3 °, E: 11.6 ° and normal q: S: 8.3 °. With regard to knee at the beginning of the study on average presented f - 46 °, 17 ° e and a 3 month was observed: - 31 ° and 10 ° E: Significant decrease in the number of bleeding intra-articular in all patients at the end of the study with average of monthly bleeding at the beginning of the study 5.87 and a 3 month an average of 0.12 was also observed.

Conclusion: The cycle of dexamethasone intraarticular infiltration improves mobility arches, reduces pain and hemarthrosis in follow-up events to 3 months, however one larger sample is required to confirm this conclusion.

Key words: Intra-articular dexamethasone, Severe hemophilic arthropathy

La hemofilia es una alteración genética ligada al cromosoma X, caracterizada por deficiencia del factor VIII (tipo A) o IX (tipo B) de la coagulación, de los que más de 80% de los casos corresponden a hemofilia tipo A.¹

La mayor morbilidad en estos pacientes es en las articulaciones, y los sitios más frecuentes las rodillas y los hombros, que alteran la capacidad funcional y su calidad de vida.²

La mayoría de los pacientes con hemofilia manifiestan los primeros eventos de sangrados intraarticulares hasta en 90% antes de los cinco años de edad.^{3,4} Por lo general, los traumatismos locales son los que provocan los sangrados intraarticulares, y su gravedad dependerá, principalmente, del grado de deficiencia del factor (actividad del factor VIII o IX: grave <1%, moderado de 1-5% y leve >5%).⁵ En la forma aguda, los eventos de hemartrosis aislados tienen pocos efectos en el cartílago articular; sin embargo, los episodios de repetición (como se observa en este tipo de pacientes) son con inflamación crónica que evoluciona a daño y, por ende, a desgaste del cartílago articular.⁶ El sangrado intraarticular afecta directamente el metabolismo de los condrocitos⁷ que provoca la proliferación de fibroblastos sinoviales y la infiltración de células inflamatorias. El resto de la fisiopatología se desconoce,⁸ aunque algunas hipótesis sugieren que ciertos componentes hemáticos (citocinas, enzimas liberadas por leucocitos, productos

de degradación eritrocitaria como el hierro u otros componentes séricos como la protrombina ó el factor VII de la coagulación) pueden ser los causantes de esta cascada de eventos que llevan a la destrucción del cartílago y del hueso.⁹ Los estudios de imagen suelen ser de gran ayuda porque pueden detectar cambios articulares, estadificar la gravedad y también sirven para valorar los efectos terapéuticos en el seguimiento de los pacientes. La radiografía simple se utiliza para evaluar la progresión de la artropatía hemofílica y establecer formas de tratamiento.¹⁰ Sin embargo, en etapas iniciales, el daño articular no se aprecia con estudios radiográficos simples, en comparación con la resonancia magnética o el ultrasonido musculoesquelético. Con estos pueden detectarse cambios tempranos de la artropatía hemofílica¹¹ como: hipertrofia de la sinovial, disminución del tamaño del cartílago articular, lesiones ocupativas (quísticas o sólidas), lo que es difícil detectar mediante estudios radiográficos.

Por lo que se refiere al ultrasonido musculoesquelético, los cambios articulares van a depender de ciertos factores, como: edad del paciente al momento del sangrado articular, número de episodios, agudeza o cronicidad de la enfermedad. Habrá cambios como: osteopenia, quistes subcondrales, pérdida del espacio articular o depósitos de hemosiderina en el tejido sinovial.¹²

En cuanto al tratamiento de la artropatía hemofílica, lo ideal es el tratamiento profiláctico con concentrados anti-hemofílicos que han demostrado menor evolución articular a largo plazo¹³ en comparación con la aplicación de estos concentrados durante el evento hemorrágico que frenan la persistencia del sangrado pero no el daño que provoca el producto sanguíneo en la articulación.¹⁴

La fisioterapia ha demostrado tener un papel importante en la prevención y tratamiento de la artropatía hemofílica; ha demostrado mejorar los arcos de movilidad en los pacientes, corregir posturas y disminuir las contracturas musculares.¹⁵

Otro tratamiento estudiado para estos pacientes es la sinovectomía con medicamentos que se proponen desde hace más de 30 años (sobre todo en otro tipo de artropatía, como la artritis reumatoide) y están encaminados a esclerotizar el tejido sinovial y a evitar la persistencia de sangrados articulares.¹⁶ Los corticoesteroides intraarticulares (triam-sinolona hexacetonida) han demostrado resultados motivo de controversia.¹⁷ Otros fármacos estudiados son: itrium, renio, fósforo-32 y oro-198 con adecuados resultados en

* Departamento de Reumatología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona núm. 48. México, DF.

** Departamento de Reumatología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI. México, DF

*** Departamento de Medicina Interna, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 220.

**** Doctor en Investigación Clínica. Coordinación en Investigación en Salud, Delegación México Poniente, IMSS.

¹ Directora médica del Hospital Central Sur de Alta Especialidad Picacho, PEMEX. México, DF.

² Unidad Pediátrica de Pacientes Quemados, Hospital General Dr. Nicolás San Juan.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote. Hospital General Dr. Nicolás San Juan s/n, colonia Ex Hacienda La Magdalena, Toluca, Estado de México. Correo electrónico: hgnsduarte@yahoo.com.mx Recibido: 15 de agosto 2012. Aceptado: octubre 2012.

Este artículo debe citarse como: Barragán-Garfias JA, Pérez-Cristóbal M, Barile-Fabris LA, Duarte-Mote J, Romero-Figueroa S, y col. Utilidad de la dexametasona intraarticular en pacientes con artropatía hemofílica grave. Med Int Mex 2012;28(6):568-572.

cuanto a disminución de los eventos hemartrósicos, pero con limitación funcional y algunos reportes de probable aumento del riesgo de neoplasias locales.^{18,19}

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional y descriptivo al que se incluyeron pacientes del servicio de Hematología-banco de sangre del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de hemofilia tipo A y B grave (porcentaje de actividad del factor VIII ó IX <1%), mayores de 18 años de edad.

Previa autorización de los pacientes, basada en los principios de la Declaración de Helsinki, se realizó en las articulaciones afectadas por hemartrosis: evaluación clínica por medio de un goniómetro universal (tomando como arcos de movilidad normales los siguientes parámetros: rodilla [flexión 130°, extensión 0°] y codo [flexión 150°, extensión 0°, pronación 90°, supinación 90°] y ultrasonido musculoesquelético con un equipo ESAOTE con sonda de 5-10 y de 10-22MHz en dos planos ortogonales, según las guías del EULAR para ultrasonido musculoesquelético²⁰ en busca de las articulaciones con mayor proliferación sinovial y señal doppler positiva.

Enseguida se realizó infiltración intraarticular con 16 mg de dexametasona en la articulación afectada cada mes, en seguimiento durante tres meses; posterior a la infiltración se indicaron 15 días de reposo absoluto y 15 días de rehabilitación. Se evaluaron los eventos de hemartrosis, la escala visual análoga de dolor del paciente (EVA [0mm sin

dolor-100 mm mucho dolor]) y los arcos de movilidad de la articulación afectada cada mes en seguimiento durante tres meses.

Los criterios de exclusión de este estudio fueron: pacientes con hemofilia leve o moderada (porcentaje de actividad del factor VIII ó IX >1%), menores de 18 años de edad, que no desearan el tratamiento o la evaluación.

RESULTADOS

Se estudiaron ocho pacientes con hemofilia grave (7 tipo A y 1 tipo B), con edad promedio de 24 años (límites 17 y 31 años), cinco con afectación en las rodillas y tres en los codos (Cuadro 1), en donde se observó disminución en la EVA de dolor en los ocho pacientes (81.2 al inicio del estudio y 12.5 al tercer mes), con mejoría en los arcos de movilidad en seis pacientes (tres codos y tres rodillas). Por lo que respecta a los codos, el promedio al inicio del estudio fue: flexión: -30°, extensión: -33.3°, pronación: normal, supinación: -25° y al tercer mes el promedio de flexión: -13.3°, extensión: 11.6°, pronación: normal y supinación: 8.3°.

Por lo que respecta a las rodillas, al inicio del estudio en promedio la flexión fue de -46°, extensión -17° y al tercer mes la flexión fue de -31° y la extensión de -10°.

En todos los pacientes, al final del estudio se observó disminución importante en el número de hemorragias intraarticulares, con promedio de hemorragias mensuales al inicio del estudio de 5.87 y al mes de 3; con promedio de 0.12 (Figura 1).

Cuadro 1. Características basales de los pacientes con artropatía hemofílica y tres meses después del tratamiento con dexametasona intraarticular

Paciente	Edad	Tipo de hemofilia	Articulación afectada	Hemartrosis		EVA de paciente		Arcos de movilidad	
				Inicio / 3 meses	Inicio / 3 meses				
1	25	A	CODO	4	0	90	10	F:-60° E:-60°	F:-30° E:-25°
2	19	A	RODILLA	12	1	80	20	F:-40° E:-10°	F:-40° E:-10°
3	22	A	CODO	6	0	90	10	F:-20° E:-30°	F:-10° E:-10°
4	23	A	RODILLA	8	0	80	20	F:-50° E:-20°	F:-25° E:-10°
5	31	A	CODO	6	0	90	10	F:-10° E:-20°	F:nl E:nl
6	26	B	RODILLA	3	0	70	20	F:-20° E:-20°	F:-5° E:-5°
7	17	A	RODILLA	3	0	60	20	F:-60° E:-20°	F:-60 E:-20°
8	30	A	RODILLA	5	0	70	10	F:-50 E:-15°	F:-25° E:-5°

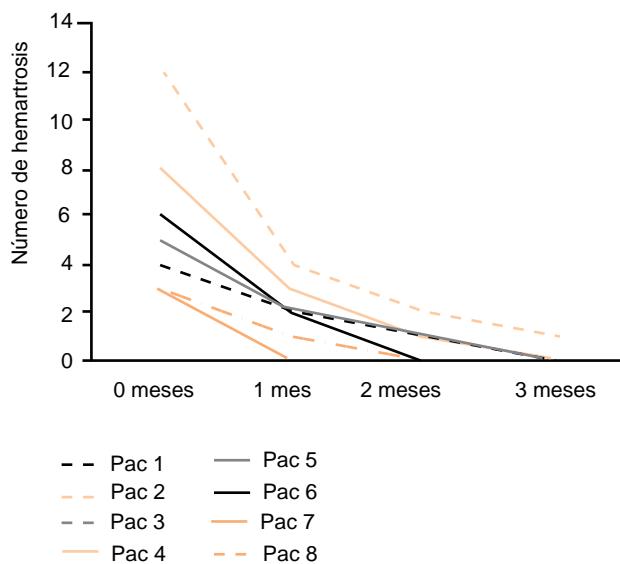


Figura 1. Número de hemartrosis en seguimiento a tres meses posterior a la infiltración con dexametasona intraarticular.

DISCUSIÓN

Este estudio permite observar la mejoría clínica local de los pacientes con cuadros repetidos de hemartrosis que mediante ultrasonido musculoesquelético presentaban señal doppler positiva y proliferación sinovial.

La sinovectomía, como se ha demostrado en artículos previos, está indicada en pacientes con cuadros de hemartrosis de repetición de difícil control. Este procedimiento puede realizarse de forma quirúrgica²¹ o con la aplicación de medicamentos químicos o radioactivos que provocan fibrosis en el tejido sinovial (sinoviortesis) de la articulación afectada, lo que disminuye el número de sangrados articulares.

Entre los fármacos indicados con esta finalidad están los radionucleótidos (itrium [⁹⁰Y], oro [¹⁹⁸Au], renio [¹⁸⁶Re], fósforo [³²P]), que se aplican en la zona intraarticular y que por medio de la radiación del producto afectan al tejido sinovial.²² Al parecer, en estudios previos no se demostró mayor eficacia de alguno de estos fármacos;²³ sin embargo, se han reportado recidivas del proceso inflamatorio en el tejido sinovial y reacciones inflamatorias intensas con dolor local importante²⁴ o afectación de las estructuras aledañas, como: nódulos linfáticos o del sistema retículoendotelial.^{25,26} Además, existen reportes de pérdida de la movilidad articular de la estructura tratada²⁷ o, aún no bien

establecida, la susceptibilidad con malignidad posterior a la aplicación de los radionucleótidos.²⁸

En pacientes con sinovitis crónica la inyección intraarticular con corticoesteroides ha demostrado disminución temporal del dolor y del proceso inflamatorio.²⁹

En nuestro estudio se analizaron los arcos de movilidad y el número de sangrados mensuales durante un ciclo de dexametasona mensual durante tres meses; en todos los pacientes se observó mejoría importante en los movimientos de las articulaciones afectadas y disminución del número de sangrados articulares.

Hay que considerar las limitantes de este estudio, como: tamaño de la muestra, que sólo incluyó pacientes con hemofilia grave, la no inclusión de otras articulaciones en los mismos pacientes, la falta de comparación con un grupo placebo y de cegamiento del protocolo.

CONCLUSIÓN

El ciclo de infiltración intraarticular con dexametasona mejora los arcos de movilidad, disminuye el dolor y los eventos de hemartrosis en seguimiento a tres meses; sin embargo, se requiere una muestra mayor para afirmar esta conclusión.

REFERENCIAS

- Rakel P, ed. Conn's Current Therapy 2006. 58th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2006; 510-517.
- Krenn V, Morawietz L, Haupl T, Neidel J, Petersen I, Konig A. Grading of chronic synovitis - a histopathological grading system for molecular and diagnostic pathology. Pathol Res Pract 2002; 198:317-325.
- Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. Clin Orthop Relat Res 1980;149:153-159.
- Manco-Johnson MM, Abshire TC, Brown D, et al. Initial results of a randomized, prospective trial of prophylaxis to prevent joint disease in young children with factor VIII (FVIII) Deficiency. In: 47th Annual ASH Meeting and Exposition. Atlanta, GA: American Society of Hematology, 2005.
- Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. J Bone Joint Surg 1977;59A: 287-305.
- Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg J, Hammerstein U. Long-term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of experience. Haemostasis 1992;22:251-258.
- Tan AH, Mitra AK, Chang PC, Tay BK, Nag HL, Sim CS. Assessment of blood-induced cartilage damage in rabbit knees using scanning electron microscopy. J Orthop Surg (Hong Kong) 2004;12:199-204.

8. Rodriguez-Merchan EC. Effects of haemophilia on articulations of children and adults. *Clin Orthop Relat Res* 1996;328:7-13.
9. Hooiveld MJ, Roosendaal G, van den Berg HM, Bijlsma JW, Lafeber FP. Haemoglobin-derived iron-dependent hydroxyl radical formation in blood induced joint damage: an *in vitro* study. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:784-790.
10. Pettersson H, Nilsson IM, Hedner U, Norehn K, Ahlberg A. Radiologic evaluation of prophylaxis in severe haemophilia. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:565-570.
11. Klukowska A, Czerny Z, Laguna P, Brzewski M, Serafin-Krol MA, Rokicka-Milewska R. Correlation between clinical, radiological and ultrasonographical image of knee joints in children with haemophilia. *Haemophilia* 2001;7:286-292.
12. Hermann G, Gilbert MS, Abdelwahab IF. Hemophilia: evaluation of musculoskeletal involvement with CT, sonography, and MR imaging. *AJR* 1992;158:119-123.
13. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-544.
14. Madhok R, York J, Sturrock RD. Haemophilic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:588-591.
15. Bossard D, Carrillon Y, Stieltjes N, et al. Management of hemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008;14:11-19.
16. Menkes CJ. Radioisotope synoviorthesis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Rehabil* 1979; Suppl:45-46.
17. Molho P, Verrier P, Stieltjes N, et al. A retrospective study on chemical and radioactive synovectomy in severe haemophilia patients with recurrent haemarthrosis. *Haemophilia* 1999;5:115-123.
18. Erken EH. Radiocolloids in the management of hemophilic arthropathy in children and adolescents. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 264: 129-135.
19. Dunn AL, Busch MT, Wyly JB, Abshire TC. Radionuclide synovectomy for hemophilic arthropathy. A comprehensive review of safety and efficacy and recommendation for a standardized treatment protocol. *Thromb Haemost* 2002;87:383-393.
20. Recommendations for the content and conduct of EULAR Musculoskeletal Ultrasound Courses. Naredo E, Bijlsma J, Conaghan P. *Ann Rheum Dis* 2007;36:1-13.
21. Dunn AL, Busch MT, Wyly JB, Sullivan KM, Abshire TC. Arthroscopic synovectomy for hemophilic joint disease in a pediatric population. *J Pediatr Orthop* 2004;24:414-426.
22. Raffini L, Manno C. Modern Management of Haemophilic Arthropathy. *Bri J Haem* 2007;136:777-787.
23. Erken EH. Radiocolloids in the management of hemophilic arthropathy in children and adolescents. *Clin Orthop Relat Res* 1991;264:129-135.
24. Rivard GE, Girard M, Belanger R, Jutras M, Guay JP, Marton D. Synoviorthesis with colloidal 32P chromic phosphate for the treatment of hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg* 1994;76:482-488.
25. Erken EH. Radiocolloids in the management of hemophilic arthropathy in children and adolescents. *Clin Orthop Relat Res* 1991;264:129-135.
26. Gratz S, Gobel D, Behr TM, Herrmann A, Becker W. Correlation between radiation dose, synovial thickness, and efficacy of radiosynoviorthesis. *J Rheumatol* 1999;26:1242-1249.
27. Heim M, Tiktinsky R, Amit Y, Martinowitz U. Yttrium synoviorthesis of the elbow joints in persons with haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:590-592.
28. Falcon de Vargas A, Fernandez-Palazzi, F. Cytogenetic studies in patients with hemophilic hemarthrosis treated by 198Au, 186Rh, and 90Y radioactive synoviorthesis. *J Pediatr Orthop* 2000;9:52-54.
29. Fernandez-Palazzi, F. Treatment of acute and chronic synovitis by non-surgical means. *Haemophilia* 1998;4:518-523.