

# Sinovectomía química con emicina en artropatía hemofílica

Dr. Federico Fernández Palazzi\* – Dr. Manuel Cedeño\*\* – Dra. Apsara Boadas\*\*\* – Dra. Arlette R. de Sáez\*\*\*\*  
– Dra. Norma B. de Bosch\*\*\*\*\* – Dr. Arquímedes Sánchez Y.\*\*\*\*\* – Dra. Marianela Rendón L.\*\*\*\*\*

Dr. Federico Fernández Palazzi – Dr. Manuel Cedeño – Dra. Apsara Boadas – Dra. Arlette R. de Sáez – Dra. Norma B. de Bosch – Dr. Arquímedes Sánchez Y. – Dra. Marianela Rendón L. **Sinovectomía química con emicina en artropatía hemofílica** Revista Venezolana de Cirugía Ortopédica y Traumatología Vol. 39 N° 1, Junio 2007.

## RESUMEN

Se realizó un estudio clínico prospectivo experimental no controlado, en el cual se obtuvo resultados satisfactorios en la sinovectomía química con clorhidrato de oxitetraciclina (emicina), en diferentes articulaciones; demostrando que es un método eficaz para el manejo de pacientes con diagnóstico de artropatía hemofílica.

Fue evaluada una población de 84 pacientes, de los cuales 77 concluyeron el tratamiento. Infiltrándose 82 articulaciones. Los parámetros subjetivos evaluados fueron (dolor, movimiento y uso de la articulación) y los parámetros objetivos (diámetro y rango articular). Arrojando los siguientes resultados; se obtuvo disminución del dolor, de un promedio de 6,5 puntos a 0,9. La movilidad de 5,9 aumento a 9 y el uso de la articulación se incremento de 5,9 a 9,2 (según escala de Likert). Los rangos articulares para la flexo-extensión mejoraron de 72,2 y 149,2 a 73,7 y 167 para la rodilla; de 57,3 y 160 a 66,6 y 170 para el codo; y de 22,7 y 10,8 a 34 y 18,6 para el tobillo.

Este procedimiento tiene múltiples ventajas tales como: efecto terapéutico mediato, corto período de tratamiento, técnica sencilla, porcentaje mucho menor de cobertura (30% del nivel de coagulación) de factor hemofílico, lo convierte en una alternativa para dichos pacientes.

**Palabras claves:** Artropatía Hemofílica, Sinovectomía Química, Clorhidrato de Oxitetraciclina

## ABSTRACT

This is a non controlled experimental prospective clinical study that evaluates the satisfactory results in the chemical Synovectomy (Synoviorthesis) with Oxitetracycline Chlorhydrate (Emicine®), in different joints, demonstrating that it is an Effective method in the treatment of recurrent haemarthrosis in haemophilia.

**MATERIAL** 84 patients of whom 77 concluded the complete treatment. 82 joints were injected. The dosage injected was 5 cc of the drug (25 mgms.) in 5cc of anesthesia for the knee. 2cc with 1cc anesthesia for the elbow. 1cc plus 1cc anaesthesia for the ankle. These injections were performed once weekly with a reinforcement in one month. In case of failure the same can be done repeatedly.

**EVALUATION AND RESULTS:** Subjective parameters. Pain, range of movement and use of the joint involved. Pain decreased from a mean of 6.5 to 0.9 (Likert scale). Range of movement increased from 5.9 to 9 and joint use increased from 5.9 to 9.2. Objective parameters. Joint diameter and range of movement. Range of movement for flexion and extension improved from 72.2 and 149.2 to 73.7 and 167 respectively for the knees. From 57.3 and 160 to 66.6 and 170 respectively for the shoulder. And from 22.7 and 10.8 to 34 and 18.6 respectively for the ankle.

**CONCLUSION:** This procedure has multiple advantages such as immediate therapeutic effect, short period of treatment, easy technique, much less AHF coverage (0% above coagulation level, less cost than radiocolloid treatment which makes it an perfect alternative of treatment for developing countries and not so underdeveloped.

Besides the experimental demonstration of its action in rabbits is exposed.

**Key words:** Haemophilic arthropathy, Chemical Synovectomy. Oxitetracycline chlorhydrate.

\*Jefe. Unidad de Ortopedia. Centro Nacional de Hemofilia. Banco Metropolitano de Sangre. Caracas Venezuela. E-mail. federicofernandez@cantv.net; \*\*Adjunto. Unidad de Ortopedia. Centro Nacional de Hemofilia. Banco Metropolitano de Sangre. Caracas Venezuela; \*\*\*Hematóloga. Adjunta Centro Nacional de Hemofilia. Caracas.; \*\*\*\*Hematóloga. Directora del Centro Nacional de Hemofilia.; \*\*\*\*\*Hematóloga Directora. Departamento de Investigaciones. Banco Metropolitano de Sangre. Caracas. \*\*\*\*\*Ex-residente. Posgrado de Ortopedia Infantil. Hospital Jesús Yerena. Lídice. Caracas. \*\*\*\*\*Ex-residente de posgrado de Hematología. Banco Metropolitano de Sangre. Caracas.

## INTRODUCCIÓN

La hemofilia incluye un grupo de entidades clínicas manifestadas por una alteración del mecanismo de la coagulación, causado por deficiencias funcionales de los factores específicos de la coagulación. Sólo dos enfermedades se asocian habitualmente con un sangrado articular suficiente para causar clínicamente una artropatía evidente. La primera es la hemofilia clásica (hemofilia A) en la que hay una deficiencia funcional del factor VIII. La segunda es la enfermedad de Christmas (hemofilia B) en la que el factor deficiente es el IX. Ambos trastornos tienen una herencia recesiva ligada al sexo, con manifestación en los varones pero transmitida por las mujeres.

La gravedad de la hemofilia es constante en cada individuo, pero varía de paciente a paciente. En la forma muy leve el sujeto tiene un nivel plasmático de factor funcional del 20- 50% y puede sangrar excesivamente sólo en intervenciones quirúrgicas. En la forma leve el nivel plasmático de factor se sitúa entre el 5 y el 20% y el sangrado puede ocurrir en cirugía o posterior a traumatismos. Los pacientes con una enfermedad moderada tienen unos niveles plasmáticos del factor entre 1 y 5%, mientras que en la enfermedad grave los niveles son inferiores al 1%. Con niveles plasmáticos por debajo del 5%, los hemofílicos pueden presentar sangrados “espontáneos” o como resultado de traumatismos insignificantes. Los pacientes hemofílicos que tiene una forma grave presentan episodios de hemartrosis repetidos desde la más temprana infancia. La enfermedad articular degenerativa invalidante es una enfermedad frecuente, conocida como artropatía hemofílica. Sin ninguna duda es debida a la producción de hemorragias intraarticulares de repetición, pero en su desarrollo intervienen otra serie de mecanismos que conducen a una lesión grave de las estructuras articulares, con fibrosis de la membrana sinovial, desorganización del cartílago articular y trastornos de la estructura ósea. Puede considerarse que por encima de los 20 años todos los enfermos con un grado grave de hemofilia presentan al menos una artropatía, siendo las articulaciones más afectadas la rodilla, el codo, el tobillo y el hombro.<sup>1,2</sup>

## PATOGENIA

La artropatía hemofílica es resultado de los sangrados repetitivos, pero intervienen también otros factores que contribuyen a la destrucción articular. La sangre dentro de la articulación hace que se inflame y la hemorragia repetitiva erosiona el cartílago articular y causa osteoartritis, fibrosis articular, anquilosis y al final, atrofia muscular. La facilidad para la repetición de hemorragias, por el defecto de coagulación inherente, origina una hipertrofia e hipervascularización de la sinovial, que es, a su vez, una fuente de hemorragias por la facilidad de dañarse debido a su gran tamaño y a su rica vascularización. El sangrado suele ser intracapsular y proveniente del rico plexo subsinovial que esta debajo del tejido conjuntivo entre la cápsula y la sinovial. La ausencia de actividad tromboplástica en el tejido sinovial es un agravante de la hemartrosis.<sup>3</sup>

La hemartrosis producirá una contractura muscular debido al dolor y la distensión, contractura muscular que trae implícita una disminución de la actividad funcional y como consecuencia de ello una hipotrofia muscular, causa a su vez de dos importantes fenómenos etiológicos de la hemartrosis recidivante. Por un lado una disfunción mecánica con disminución del tono muscular y por otro una disminución biológica con disminución de la nutrición del cartílago, por disminuir o desaparecer la función nutritiva de bombeo propia de los movimientos articulares. Esto unido a las alteraciones del líquido sinovial producido por los sangramientos favorecerá la recurrencia de la hemartrosis. Una vez que la hemartrosis se hace recidivante, y debido a la presencia de sangre interarticular, aparecerá una reacción sinovial con hipertrofia endotelial e hiperplasia vascular. Es la fase de hipertrofia pigmentaria de la artropatía hemofílica que coincide con un aumento de los sangramientos. Al continuar los sangramientos repetidos aparece un aumento de los depósitos de hemosiderina en los hastiositos con una disminución del componente celular y vascular en la sinovial por la fibrosis cicatricial progresiva tras las hemorragias. Es la segunda fase de artropatía, hiper-

trófica fibrosa, que cursa con una franca disminución de los episodios sangrantes. Esta evolución progresa según la edad, siendo más frecuentes e intensos en los niños, más graves en los adolescentes y disminuyendo de frecuencia con la edad, si bien al ser la sinovial menos distensible debido a la fibrosis, no guarda relación del volumen con el dolor, y así puede aparecer una sintomatología dolorosa no acorde con el grado de intensidad de la hemartrosis. Dolor producido a nivel de la rica red de terminaciones nerviosas existentes en la sinovial.

Además las hemartrosis recidivantes, llevan consigo un aumento de la vascularización a nivel de los extremos epifisarios de los huesos produciéndose así osteoporosis con las consiguientes geodas y erosiones. Este aumento de la vascularización da lugar, también, a un estímulo a nivel metafisario con un crecimiento irregular de los extremos óseos con las siguientes deformidades axiales y asimetrías típicas de la artropatía hemofílica.<sup>4</sup>

En una rodilla normal en reposo la presión intraarticular es igual a la atmosférica, y si se contrae el cuádriceps, dicha presión se hace negativa. Cuando hay hemorragia intraarticular, la presión no se negativiza e incluso si la efusión es muy abundante se positiviza.<sup>5</sup> La epífisis ósea se nutre a través de vasos epifisarios y metafisarios. En el niño, estos últimos no tienen importancia para la nutrición de la epífisis ya que se interpone el cartílago de crecimiento. Si ocurre una hemartrosis severa con una elevada presión intraarticular se produciría una compresión de los vasos que irrigan el tejido óseo epifisario subcondral, y con ello una isquemia y necrosis de éste, y el hundimiento del cartílago por falta de su base de sustentación.<sup>6</sup> Todo esto explica por qué la artropatía hemofílica se produce en edades tempranas y por qué la mayoría de los enfermos presentan al menos una artropatía antes de que se cierren los cartílagos de crecimiento.

Hemos clasificado la artropatía hemofílica en cuatro grados:

**Grado I:** Sinovitis transitoria, después de haber cedido la hemartrosis no queda ninguna secuela. En este caso la sinoviortesis está indicada preventivamente cuando hay más de tres episodios de hemartrosis en seis meses.

**Grado II:** Sinovitis permanente, persiste una tumefacción articular con engrosamiento sinovial y limita-

ción de movimiento por el aumento de volumen articular. En estos casos la sinoviortesis es la elección.

**Grado III:** Artropatía crónica, cuando además de la clínica de grado II, se agregan deformidades axiales y atrofia muscular. La sinoviortesis es útil como recurso, pero está discutido.

**Grado IV:** Anquilosis, estado final de la evolución de la artropatía en anquilosis fibrosa o en grados extremos, anquilosis ósea. La sinoviortesis esta contraindicada.<sup>7</sup>

Ante los sangramientos musculoesqueléticos, como una de las manifestaciones más evidentes de la hemofilia y de allí la hemartrosis como el episodio sangrante más, frecuente de la enfermedad, debida a que más del 80% de los pacientes las experimentan en algún momento de su vida,<sup>8</sup> lo cual conlleva a alteraciones sinoviales desde transitorias hasta crónicas, según la frecuencia y duración de la misma. Se convierte en el principal reto del cirujano ortopédico en la hemofilia.

En cuanto al tratamiento en general de las afecciones sinoviales, se realiza, por una parte sinovectomías mediante métodos artroscópicos o a cielo abierto, las cuales ameritan cirugía, hospitalización, rehabilitación, y suelen tener como complicaciones las rigideces. El otro tratamiento indicado es la sinoviortesis, que puede ser química o radioactiva.

En las químicas contamos con el ácido ósmico, la rifampicina y el clorhidrato de Oxitetraciclina, que es un antibiótico de amplio espectro antimicrobiano derivado del actinomiceto, pero que nos interesa por su capacidad fibrosante en la sinovitis. En las radiosinoviortesis contamos con el Au 198, Re 189, Y90 y el P32.

Las sinoviortesis en general tienen las ventajas de ser ambulatorias y de bajo costo exceptuando las radioactivas, por ser muy costosas al tener que importar el material del extranjero.

La experiencia previa cuenta con estudios de sinoviortesis tanto radiactiva como con rifampicina, como un agente químico para el tratamiento de la sinovitis asociada con artritis reumatoidea, la misma tiene un efecto antimicótico efecto antimicótico, que impide la síntesis de ARN y ADN polimerasa en células inmunocompetentes. Además la rifampicina reduce el derrame y produce fibrosis subsinovial lo que beneficia el tratamiento de la sinovitis hemofílica.<sup>9</sup>

La acción experimental del clorhidrato de oxitetraciclina sobre la sinovial del conejo con hemartrosis

produjo regeneración de tejido sinovial y escasa reparación cicatrizal del tejido sinovial, menos irrigado por ello menos sujeta a la posibilidad de nuevas hemartrosis. El resultado experimental del clorhidrato de oxitetraciclina en relación con rifampicina fue similar, con las ventajas de ocurrir en menor tiempo y con menor dosis.<sup>10</sup>

Hoy en día, debido a la dificultad de obtener la rifampicina se crea la necesidad de buscar nuevos agentes para tratar la sinovitis, encontrando dentro de la literatura información sobre las tetraciclinas en la pleurodesis como agente esclerosante.<sup>11,12</sup> Es así que, en base a los resultados obtenidos en dichos estudios e investigaciones surge la inquietud de experimentar con el clorhidrato de tetraciclina en la sinovitis hemofílica.

## INSTRUMENTO DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizará un trabajo clínico de investigación retrospectivo y prospectivo experimental no controlado, para demostrar que el clorhidrato de oxitetraciclina es un agente válido en el tratamiento de la artropatía hemofílica.

## PROCEDIMIENTO

Con la aprobación de la Comisión Técnica del Banco Metropolitano de Sangre de Caracas y del Jefe de la Unidad de Ortopedia del mismo, así como el consentimiento informado por parte del paciente, previa explicación del procedimiento a realizar y el fármaco a utilizar, se incluirán en el presente estudio los pacientes con diagnóstico de artropatía hemofílica que acudan a la consulta de la Unidad de Ortopedia del CNH del BMS de Caracas, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, se procedió a la administración de una dosis intraarticular de clorhidrato de oxitetraciclina, de acuerdo con el volumen intraarticular de cada articulación. Se usarán dosis que van desde 50 mg en el tobillo, 100 mg en el codo, 200 mg en el hombro y hasta 250 mg en la rodilla. Cada dosis se mezcló partes iguales con Lidocaína al 1%. Se realizará una infiltración semanal, por 3 semanas y una dosis de refuerzo al mes, en caso de ser necesario.

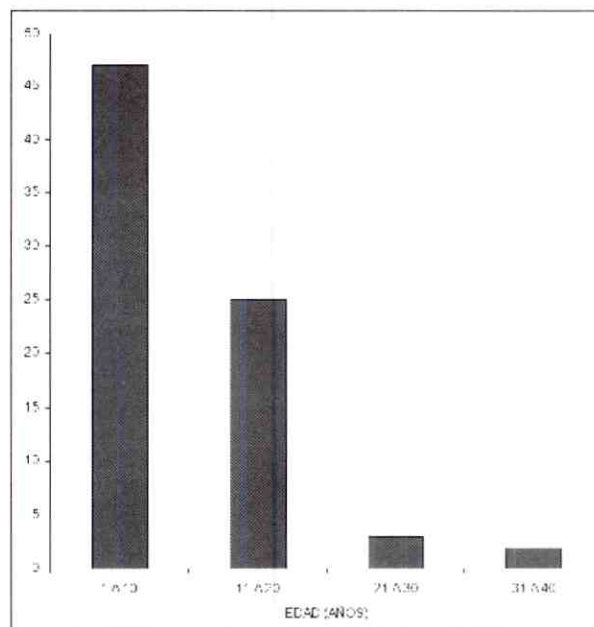
Los parámetros de evaluación son subjetivos y objetivos, estos últimos basados en dolor, movilidad y uso, este se midió según la escala de Likert del 0 al 10, donde 0 representa ningún dolor y 10 mucho dolor que amerita analgésicos por vía parenteral. La movilidad y el uso, se midieron con escala del 0 al 10, donde 10 representó buena movilidad y uso, mientras que

cero representó movilidad y uso nulos. Los parámetros objetivos se basaron en rangos articulares y en el diámetro articular de la articulación afectada. Estos datos fueron asentados en un formato de recolección de datos, para su posterior análisis estadístico.

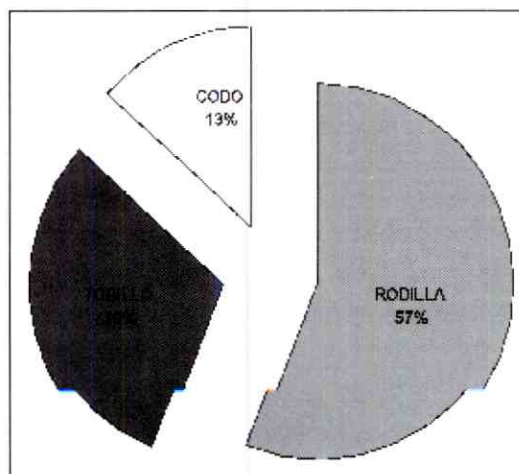
## RESULTADOS

Fue evaluada una población total de 84 pacientes que presentaron hemartrosis en alguna articulación, de los cuales 77 concluyeron el tratamiento, siendo infiltradas un total de 82 articulaciones. El 94% de los pacientes correspondieron al sexo masculino, con una edad promedio de 10,35 años (**Gráfico 7-1**); 91% presenta hemofilia tipo A. De las 82 articulaciones infiltradas

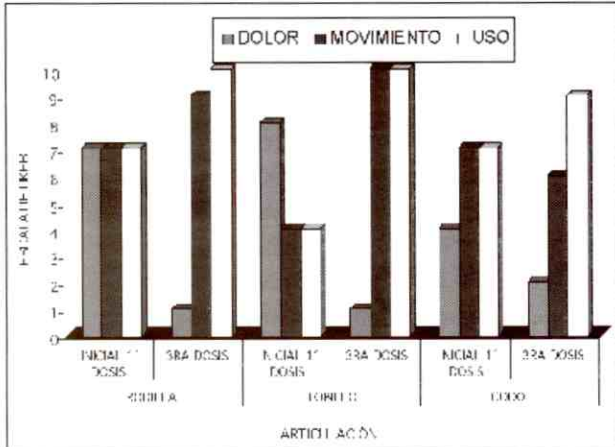
**Gráfico 7-1.** Distribución de los grupos según la edad (edad de los pacientes)



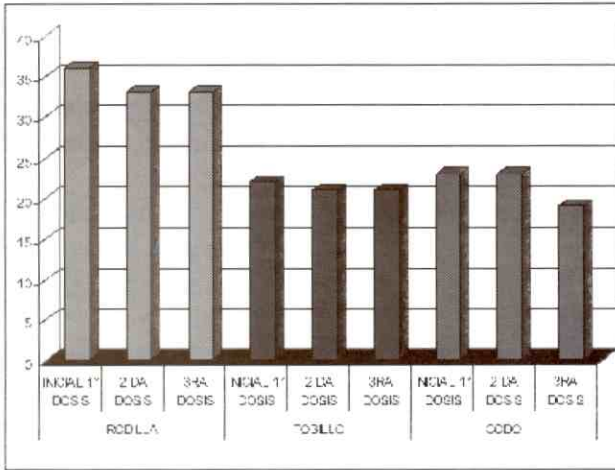
**Gráfico 7-2.** Distribución según articulación infiltrada



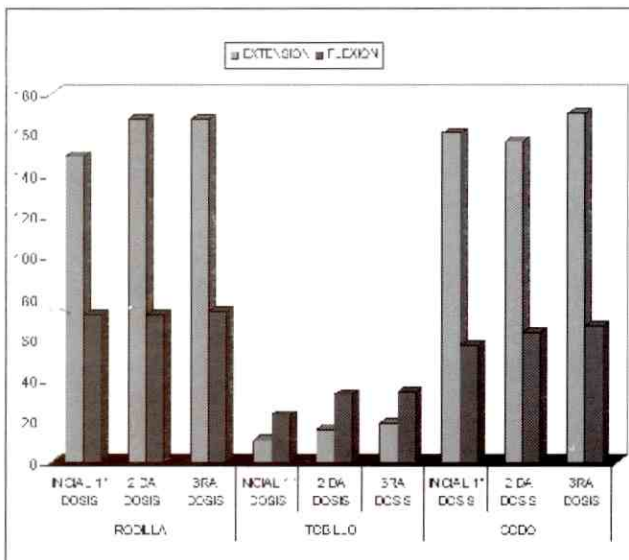
**Gráfico 7-3.** Distribución de los grupos según parámetros subjetivos (resultados. Ver Texto)



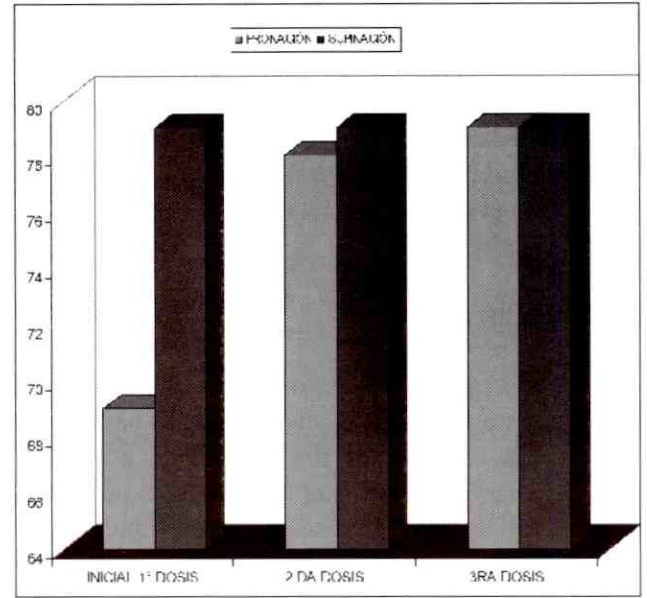
**Gráfico 7-4.** Distribución de los grupos según diámetros articulares (resultados. Ver Texto)



**Gráfico 7-5.** Distribución según grados de flexo-extensión (resultados. Ver texto)



**Gráfico 7-6.** Distribución según grados de pronosupinación (resultados. Ver texto)



**Fig. 7-1.** Infiltraciones varias, mientras un paciente se está inyectando (abordaje anterior de rodilla) a otro se le está preparando para la inyección.

46 correspondieron a rodillas, 25 a codo y 11 a tobillo (**Gráfico 7-2**). Los pacientes recibieron un número de 3 dosis en total, con un mínimo de 2 y un máximo de 4, de estos 4 pacientes ameritaron refuerzos, 2 pacientes repitieron el esquema de tratamiento al año siguiente.

De los parámetros subjetivos evaluados (dolor, movimiento y uso) arrojaron los siguientes resultados; un promedio de dolor de 6,5 mejoró a 0,9, la movilidad de un promedio de 5,9 aumento a 9,0 y el uso de la articulación afectada mejoró de 5,9 a 9,2.

Los parámetros objetivos (diámetros articulares, rangos articulares de flexo-extensión y pronosupina-

ción, este último en codo) de 72,2 y 149,2 al inicio, mejoraron a 73,7 y 167 para la rodilla; 22,7 y 10,8 a 34 y 18,6 para el tobillo y de 57,3 y 160 a 66,6 y 170 para el codo, respectivamente; en el codo fue medida la prono-supinación las cuales al inicio de 69,3 y 78,3 mejoraron ambas a 79,2, para ambos respectivamente. Con respecto a los diámetro articulares para la rodilla disminuyó de 36,7 a 33,3; para el tobillo 21,9 a 20,8 y en el codo de 23,2 a 19,2. (**Gráficos 7-3, 7-4, 7-5 y 7-6**).

## CONCLUSIÓN

Este procedimiento tiene múltiples ventajas tales como: efecto terapéutico mediato, corto período de tratamiento, técnica sencilla, (**Fig. 7-1**) porcentaje mucho menor de cobertura (30% del nivel de coagulación) de factor hemofílico, lo que lo convierte en una alternativa para dichos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Robert I. Handin.: Coagulopatías. Harrison: Principios de Medicina Interna. Séptima Edición. Editorial Interamericana McGraw Hill. México.1989: 208 (2) 1803-09.
2. J. L. Pérez Resquejo.: Hematología. Tercera Edición. Editorial Disinlimed. Colombia. 48 (2) :963-93. 1999.
3. Astrup, T. Sjolín.: Thromboplastic and fibrinolytic activity of human synovial membrane and fibrous capsular tissue. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 97: 852. 1958.

4. Fernández Palazzi.: Sinovectomía en Artropatía Hemofílica. Diagráfica Gómez. Caracas. 1, :15-24. 1986.
5. Gomar Sancho F.: Experimental Mode of Hemophilic Arthropathy with High Pressure Hemarthrosis. Int Orthop; 14: 57- 62. 1980.
6. Storti E, Traldi A, Tosatti E, Davoli PG.: Synovectomy: a new approach to Haemophilic Arthropathy Acta Haemat; 41: 193- 205, 1969.
7. Fernández Palazzi, Caviglia H.: On the Safety of Sinoviorthesis in Haemophilia. In. Rodríguez Merchan, Goddard N J, Lee CA, ed. Musculoskeletal Aspects of Haemophilia. Blackwell Science Ltd. London. :50-6, 2000.
8. Fernández Palazzi, Clavigia H, Bernall R, Tariq M.: Physiotherapy Resistant Synovitis, Treatment Options in Developing Countries. In. Tariq Sohaid M, Heijnen L, ed. Comprehensive Haemophilia Care in Developing Countries. Ferozsons Limited. Pakistan.:102-09. 2001.
9. Rodríguez Merchan, Goddard NJ. Chronic Haemoph. Blackwells Science Ltd. London, :43-9. 2000.
10. Raul Rojas, Fernández Palazzi.: Emicina: Acción Experimental Sobre la Sinovial del Conejo con Hemartrosis. Revista Venezolana de Cirugía Ortopédica y Traumatología. 34 (1) :7-12, 2002.
11. Molinuevo Romero.: Drenaje Percutáneo en Patología Pleural: Tres años de Experiencia con el uso de una Nueva Técnica. Rev Argent Radiol.; 58 (2) :111-22. 1994.
12. Prevost A, Naseyrollas P, Milosevic D, Fernandez Valoni A.: Malignant Pleural Effusions Treat With High Doce Intrapleural Doxycycline: Clinical Efficacy and Tolerance. Oncol Rep.; 5 (2) :363-6. 1998.