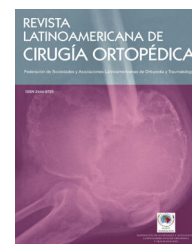




# Revista latinoamericana de cirugía ortopédica

[www.elsevier.es/rslaot](http://www.elsevier.es/rslaot)



## Original

# Sinoviortesis química con rifampicina en pacientes hemofílicos



Horacio Alberto Caviglia<sup>a,b</sup>, Gustavo Alberto Galatro<sup>a,b</sup>, Noemí Moretti<sup>b</sup>,  
Carla Daffunchio<sup>a,b</sup>, María Eulalia Landro<sup>a</sup> y Ana Laura Douglas Price<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Servicio de Ortopedia y Traumatología, Fundación Argentina de Hemofilia, Buenos Aires, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 7 de abril de 2017

Aceptado el 12 de abril de 2017

On-line el 22 de mayo de 2017

#### Palabras clave:

Sinovitis

Artropatía hemofílica

Rifampicina

Hemofilia

### R E S U M E N

**Objetivo:** La sinovitis es una de las complicaciones más frecuentes de la enfermedad hemofílica producida por depósitos intraarticulares de hemosiderina.

**Pacientes y metodología:** Noventa y nueve pacientes con hemofilia, con 124 articulaciones, con sinovitis fueron tratados con inyección intraarticular de rifampicina entre 1992 y 2001. El seguimiento medio fue de 5 años. La edad promedio fue 15 años. Doce pacientes presentaban inhibidores al factor VIII. Las articulaciones afectadas fueron: 28 (22,6%) codos, 19 (15,3%) tobillos y 77 (62,1%) rodillas. El promedio de inyecciones en relación con cada articulación fueron 4 en el codo, 3 en el tobillo 7 en la rodilla.

**Resultados:** El 81,5% de las articulaciones (101) mostraron resultados excelentes, 17 (13,7%) buenos y 6 (4,8%) pobres. Las articulaciones pequeñas (tobillo y codo) mostraron mejores resultados que las grandes (rodilla) ( $p < 0,001$ ). Pacientes con hemofilia grave presentaron peor evolución que los que presentaban sintomatología leve o moderada. El tiempo de sinovitis afectó la evolución de los pacientes. Los resultados excelentes se vieron en pacientes que no presentaban recurrencia.

**Conclusión:** La sinoviortesis con rifampicina es un método eficaz para el tratamiento de la sinovitis, con excelentes resultados especialmente en articulaciones pequeñas y corto periodo de evolución.

© 2017 Federación de Sociedades y Asociaciones Latinoamericanas de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Chemical synovitis with rifampicin in hemophiliac patients

#### A B S T R A C T

**Aim:** Synovitis is one of the most frequent complications of haemophilic disease produced by intra-articular deposits of hemosiderin.

**Patients and methods:** 99 patients with haemophilia with 124 synovitis joints were treated with intra-articular rifampicin injection, between 1992 to 2001. The mean follow up was

#### Keywords:

Synovitis

Haemophilic arthropathy

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [analaouradouglass@yahoo.es](mailto:analaouradouglass@yahoo.es) (A.L. Douglas Price).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rslaot.2017.04.002>

2444-9725/© 2017 Federación de Sociedades y Asociaciones Latinoamericanas de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Rifampicin  
Haemophilia

5 years. Mean age was 15 years old. 12 patients had inhibitors to factor VIII. The joints affected were: 28 (22.6%) elbows, 19 (15.3%) ankles and 77 (62.1%) knees. The mean number or injections according each joint was: elbow: 4, ankle: 3 and knee: 7.

Results: 101 (81,5%) joints showed excellent results, 17 (13.7%) good results and 6 (4.8%) poor results. Small joints (ankle and elbow) showed better results than big ones (knee) ( $p < 0,001$ ). Patients with severe hemophilia had worse outcomes than patients with mild or moderate disease. Time of synovitis affected the outcome of the patients. Excellent results were seen in patients without recurrence.

Conclusion: Synoviorthesis with rifampicin seems to be an effective method for the treatment of synovitis, with excellent results specially in small joints with short period of evolution.

© 2017 Federación de Sociedades y Asociaciones Latinoamericanas de Ortopedia y Traumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La sinovitis es una de las complicaciones más frecuentes de la enfermedad hemofílica producida por depósitos intraarticulares de hemosiderina<sup>1-4</sup>. Cuando la articulación no está afectada y tiene cartilago sano y la sinovial está ligeramente dañada se puede utilizar el tratamiento intraarticular con rifampicina. La hemosiderina produce una importante irritación sinovial asociada con disfunción muscular. En la rodilla esta disfunción se ve en el aparato extensor<sup>5</sup> y el 95% de los pacientes hemofílicos (PCH) que no recibe tratamiento profiláctico presentan afectación de la rodilla.

La sinovitis debe ser tratada rápidamente para interrumpir el círculo de hemartrosis-sinovitis-hemartrosis<sup>6</sup>. Ningún tratamiento conservador puede interrumpir el círculo patológico y siempre suele estar indicado algún tipo de sinovectomía. El propósito de la sinovectomía es el control del sangrado y prevenir la instalación del círculo hemorragia-sinovitis-hemorragia. La artrotomía convencional para realizar el debridamiento y la sinovectomía ha demostrado reducir la hemartrosis recurrente pero reduce la movilidad articular por lo que ha sido abandonada en la práctica cotidiana<sup>6-10</sup>. El debridamiento artroscópico ha presentado mejores resultados que la cirugía convencional<sup>10</sup> y los factores de reemplazo, VIII o IX, que se requieren son iguales que para la cirugía mayor.

Por su parte la sinovectomía no quirúrgica puede ser realizada a través de procedimientos químicos o radiactivos<sup>11</sup>; la rifampicina se utilizó en pacientes con artritis reumatoidea por su acción proteolítica y antifibrinolítica para producir fibrosis y esclerosis. En el caso de la hemofilia el objetivo de este tratamiento es producir fibrosis subsinovial y reducir los episodios de sangrado<sup>12,13</sup> aunque no hemos encontrado mucha experiencia en el uso de rifampicina en PCH<sup>14-16</sup>. El objetivo de este trabajo es mostrar nuestra experiencia clínica en el uso de rifampicina intraarticular para el tratamiento de la sinovitis en PCH.

## Pacientes y metodología

Noventa y nueve PCH con 124 articulaciones con sinovitis fueron tratados con inyección intraarticular de rifampicina en la

Fundación de la Hemofilia entre 1992 y 2001. El seguimiento promedio fue de 5 años. La edad promedio fue de 15 (DE: 7, rango: 6-42) años. La edad promedio de los pacientes que presentaban afectación de los tobillos fue de 10<sup>6-13</sup> años, en rodillas fue 15 (6-42) años y en los codos fue de 17 (9-35) años. Ochenta y siete (87,9%) pacientes padecían de hemofilia tipo A y doce (12,1%) tipo B. Doce (11,3%) pacientes presentaban inhibidores al factor VIII, todos ellos de baja respuesta. Catorce de los pacientes eran hemofílicos leves (14,1%), once moderados (11,1%) y setenta y cuatro (74,1%) graves. Setenta pacientes presentaban serología positiva para VHC (70,7%), veintitrés (23,3%) presentaban serología para VHB y seis (6%) para VIH.

Las articulaciones afectadas fueron 28 (22,6%) codos, 19 (15,3%) tobillos y 77 (62,1%) rodillas. Veinticuatro codos fueron hemofilia tipo A, 4 tipo B. Catorce tobillos fueron hemofilia tipo A y 5 tipo B. Setenta y una rodillas fueron hemofilia tipo A y 6 tipo B.

La incidencia de hemofilia B en las rodillas fue de 5,2%, para los codos fue 16,6% y para los tobillos del 35,71%. La distribución acorde al lado afectado mostró 77 rodillas, 43 derechas (55,9%), 34 (44,1%) izquierdas; 28 codos, 16 (57%) derechos, 12 (43%) izquierdos; 19 tobillos, 11 (57,9%) derechos y 8 (42,1%) izquierdos.

El promedio de seguimiento fue de 70 (3-72) meses. Fue registrado el tiempo de evolución de la sinovitis previo a la instauración del tratamiento. Para el codo fue de 26,5 meses (DE: 17), tobillo: 12,4 meses (DE: 11) y rodilla: 36,1 (DE: 35).

Los pacientes fueron clasificados según su área de residencia, catorce (14,1%) en región urbana, 55 (55,6%) en suburbana y 30 (30,3%) en rural; y acorde a su nivel social 69 (69,7%) eran de clase baja, 27 (27,3%) de clase media y 3 (3%) de clase alta.

Veinte pacientes presentaban tratamiento para hemartrosis recurrente, 15 eran rodillas, 4 codos y 1 tobillo.

El tratamiento se realizó en el consultorio médico bajo condiciones de esterilidad, los pacientes presentaron cobertura del factor de reemplazo al 30%. La articulación con sinovitis fue aspirada y el volumen de sangre recuperado medido. El mismo volumen de aspirado fue inyectado con rifampicina con 1 ml de lidocaína al 2%. Se realizó una inyección por semana hasta que disminuyó la sinovitis. El número de inyecciones en relación con cada articulación fue de 4 en el codo

**Tabla 1 – Resultados después del tratamiento en articulaciones pequeñas (codo y tobillo) y grandes (rodilla)**

Articulaciones	Resultados			Total
	Excelente	Buenos	Malos	
Pequeñas (codo y tobillo)	46 (97,9%)	0 (0%)	1 (2,1%)	47
Grande (rodilla)	55 (71,4%)	17 (22,1%)	5 (6,5%)	77
Total	101 (81,5)	17 (13,7%)	6 (4,8%)	124

(rango: 1-19; DE: 4); tobillo, 3 (rango: 1-7; DE: 2) y en rodilla 7 (rango: 1-24; DE: 5).

Se midió el perímetro de la articulación y el rango de movimiento (flexión y extensión) antes (pre) y posterior (pos) al tratamiento. La incidencia de hemartrosis después de la inyección fue del 0,06%. El paciente fue tratado de la misma manera que si tuviera una hemartrosis. A pesar del uso de lidocaína en el momento de la inyección el 16% de los pacientes presentaron dolor.

Seis meses después de completado el tratamiento, los pacientes fueron clasificados según los siguientes criterios: excelente, bueno y pobre. Excelente cuando no había sinovitis, ni nuevos sangrados y recuperación de la función articular previa. Bueno cuando mejoró la sinovitis, se redujo el número de episodios de sangrado y se recuperó la función articular previa. Malo cuando la sinovitis no presentó ninguna mejoría, no hubo reducción del número de episodios de sangrados ni recuperación de la función articular previa.

### Análisis estadístico

Para comparar las variables cuantitativas con factores o grupos, se aplicó el test de la t de Student para muestras independientes y análisis de la varianza (ANOVA). En todos los casos se evaluó la homocasticidad con la prueba de Levene y normalidad con las pruebas de Kolmogorov Smirnov y Shapiro Wilks, además de evaluarlo con las pruebas gráficas de normalidad. En caso de estar alejados de la distribución normal o de rechazar homocasticidad se usaron los test no paramétricos de Mann Whitney, de ANOVA robusta de Brown-Forsythe y Welch. En todos los casos los test estadísticos aplicados fueron para muestras independientes y se usó un nivel de significación menor del 5% para rechazar la hipótesis nula.

### Resultados

Ciento un (81,5%) articulaciones mostraron resultados excelentes, diecisiete (13,7%) buenos y seis (4,8%) pobres. Evaluamos la evolución en pequeñas (codo y tobillo) y grandes (rodilla) articulaciones. Cuarenta y seis articulaciones presentaron resultados excelentes y solo una presentó un mal resultado en un codo que presentaba una sinovitis de 3 años de evolución con gran destrucción articular. Resultados excelentes fueron vistos en el 71,4% de las rodillas. Los resultados presentaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) (tabla 1). El análisis de regresión mostró un alto número de inyecciones que fue independiente del predictor de fracaso (odds ratio: 1,74;  $p < 0,0021$ ).

**Tabla 2 – Resultados en pacientes con y sin recurrencia de la sinovitis**

Recurrencia	Resultados			Total
	Excelente	Buenos	Malos	
Sí	13 (65%)	5 (25%)	2 (10%)	20
No	88 (84,6%)	12 (11,6%)	4 (3,8%)	104
Total	101 (81,5%)	17 (13,7%)	6 (4,8%)	124

El perímetro articular se redujo después del tratamiento, pero no fue significativo.

Los pacientes que presentaron hemofilia grave presentaron peor evolución que aquellos pacientes con enfermedad leve o moderada. El tiempo de sinovitis también afectó la evolución de los pacientes. Pacientes con resultados excelentes presentaron un tiempo de sinovitis medio de 18 (DE: 15) meses y aquellos con resultados buenos y malos presentaban un tiempo de seguimiento de 25 (DE: 17) meses, diferencia significativa ( $p < 0,047$ ). Las peores evoluciones se encontraron en aquellos pacientes con larga historia de sinovitis. El análisis de regresión múltiple mostró que los pacientes con estatus social bajo presentaron peor evolución ( $p < 0,0022$ ). Encontramos mejores evoluciones, con excelentes resultados, en los pacientes que no presentaron recurrencia (84,6%) con respecto aquellos que tienen recidivas (65%) (tabla 2). La evolución de los pacientes no fue afectada según el tipo de hemofilia, lado de afectación de la sinovitis o presencia de serología positiva para infecciones virales.

### Discusión

El tratamiento de la sinovitis hemofílica debe comenzar lo antes posible. Cuando un paciente presenta dos sangrados en un período de 6 meses en la misma articulación, hay que comenzar con una profilaxis secundaria, para evitar un tercer episodio de sangrado y que se provoque un daño en la articulación<sup>17</sup>. Cuando la misma articulación presenta un tercer episodio de sangrado, en un período de 6 meses (articulación target), creemos que la profilaxis secundaria no será suficiente. Sin embargo, el cartilago estará ligeramente dañado por lo que la sinoviortesis radiactiva no está indicada pues puede causar más daño en la superficie del mismo. En articulaciones con hipertrofia sinovial leve, la sinovioangiolisis, no está indicada pues es un procedimiento selectivo. Consideramos que la rifampicina puede ser un buen agente para el tratamiento, especialmente las pequeñas articulaciones como el tobillo y el codo.

Este trabajo está basado en el trabajo original de Fernandez Palazzi y Battistella<sup>13,18</sup> sobre los cuales hemos realizado cambios metodológicos. El trabajo previo había estipulado un número de inyecciones y sesiones, se realizaba una vez a la semana con la misma dosis de rifampicina. En nuestro estudio, la frecuencia de las inyecciones fue semanal, el volumen de rifampicina inyectado fue el mismo que el volumen aspirado y nunca más de 2 g o 100 ml. Con esta técnica el 97,5% de las articulaciones pequeñas curaron y en las rodillas se solucionaron más de la mitad de los casos. Esto es probablemente porque las rodillas requieren mayor volumen y excede la dosis de 2 g de rifampicina. El alto número de inyecciones

fue un predictivo independiente de fracaso. La medida del perímetro de la articulación fue más sensible en la rodilla. Los peores resultados fueron observados en estas articulaciones, pero consideramos no significativa su variación. El rango de movilidad no cambió debido a la ausencia de fibrosis y no condujo a adherencias en la parte inferior del receso subcudricipital.

Los pacientes con resultados excelentes presentaron un tiempo promedio de sinovitis de 18 meses y aquellos con buenos o malos resultados presentaban un tiempo medio de sinovitis de 25 meses. Pacientes con tratamiento temprano mostraron mejores resultados. Las peores evoluciones se vieron en pacientes con una historia larga de sinovitis, debido a que el daño de la articulación a veces es irreversible. Esto prueba que la sinovitis, en los pacientes hemofílicos, deben ser tratados lo antes posible. El tiempo es importante en esta enfermedad para poder prevenir el daño futuro. Los peores resultados clínicos se presentaron en pacientes con recurrencia. En estados avanzados cuando la sinovitis está instalada, es crucial interrumpir el ciclo de hemartrosis-sinovitis-hemartrosis antes de que el daño afecte al cartílago, porque este es un fenómeno irreversible. Pacientes con hemofilia grave presentan mayor tiempo de evolución antes del tratamiento y esto puede ser debido a la gravedad de la enfermedad. La incidencia de hemartrosis después de la punción fue muy baja, apareció en un único paciente con una gran sinovitis de la rodilla.

El análisis de regresión múltiple mostró que los pacientes con estatus social bajo presentaron peor evolución. Esto se puede deber a la falta de educación y el menor acceso al tratamiento que se presenta en estos pacientes, por esto la Fundación de la Hemofilia de Argentina ha desarrollado un programa de educación agresivo para los pacientes en los últimos 35 años.

El dolor sigue siendo un problema con este tratamiento, observado en el 16% de los pacientes a pesar del uso de lidocaína. El tipo de hemofilia, el lado de la sinovitis y las infecciones virales (VHB; VHC; VIH) no influyó en la evolución de los pacientes.

La sinoviortesis química es una opción excelente en el codo y el tobillo, no produciendo fibrosis subsinovial, ni daño del cartílago articular<sup>19</sup>. Otra opción de tratamiento es la sinoviortesis química con clorhidrato de oxitetraciclina<sup>20</sup> aunque produce daño sinovial y finalmente fibrosis subsinovial. La sinoviortesis con rifampicina parece ser un método efectivo para el tratamiento de la sinovitis hemofílica, especialmente en las articulaciones pequeñas con tiempo corto de evolución de la sinovitis. Este método es efectivo para reducir la hemartrosis y reducir el dolor y también mejora el rango de movimiento.

La sinoviortesis con rifampicina es un método eficaz para el tratamiento de la sinovitis hemofílica, con excelentes resultados especialmente en las articulaciones pequeñas con tiempo de evolución de corto.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Caviglia H, Galatro G, Duhalde C, Perez-Bianco R. Haemophilic synovitis: is rifampicin an alternative? *Haemophilia*. 1998;4:514-7.
2. Morris CJ, Wainwright AC, Steven MM, Blake DR. The nature of iron deposits in haemophilic synovitis An immunohistochemical, ultrastructural and X-ray microanalytical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1984;404:75-85.
3. Collins DH. Haemosiderosis and haemochromatosis of synovial tissues. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1951;33-B:436-41.
4. Dryll A, Lansaman J, Bardin T, Ryckewaert A. Hemopigmented villonodular synovitis: ultrastructural study and a comparison with hemophilic synovitis. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1983;50:87-93.
5. Deandrade JR, Grant C, Dixon AS. Joint distension and reflex muscle inhibition in the knee. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1965;47-A:313-22.
6. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1977;59-A:287-305.
7. Storti E, Traldi A, Tosatti E, Davoli PG. Synovectomy, a new approach to haemophilic arthropathy. *Acta Haematol*. 1969;41:193-205.
8. Clark MW. Knee synovectomy in hemophilia. *Orthopedics*. 1978;1:285-90.
9. Pietrogrande V, Dioguardi N, Mannucci PM. Short-term evaluation of synovectomy in haemophilia. *Br Med J*. 1972;2:378-81.
10. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia*. 2002;8:372-4.
11. Rodríguez-Merchan EC, Caviglia HA, Magallon M, Perez-Bianco R. Chemical synovectomy vs. radioactive synovectomy for the treatment of chronic haemophilic synovitis: a prospective short-term study. *Haemophilia*. 1997;3:118-22.
12. Caviglia HA, Fernández-Palazzi F, Maffei E, Galatro G, Barrionuevo A. Chemical synoviorthesis for hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;343:30-6.
13. Fernández-Palazzi F, Rivas S, Viso R, de Bosch NB, de Saez AR, Boadas A. Synovectomy with rifampicin in haemophilic haemarthrosis. *Haemophilia*. 2000;6:562-5.
14. Pasta G, Mancuso ME, Perfetto OS, Solimeno LP. Synoviorthesis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 6:52-5.
15. Rezazadeh S, Haghghat A, Mahmoodi M, Babanezhad Z, Karimi M. Synoviorthesis induced by rifampicin in hemophilic arthropathy: a report of 24 treated joints. *Ann Hematol*. 2011;90:963-9.
16. Rivard GE. Chemical synovectomy in haemophilia: status and challenges. *Haemophilia*. 2001;7 Suppl 2:16-9.
17. Funk MB, Schmidt H, Becker S, Escuriola C, Klarmann D, Klingebiel T, et al. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2002;8:98-103.
18. Battistella LR. Maintenance of musculoskeletal function in people with haemophilia. *Haemophilia*. 1998;4 Suppl 2:26-32.
19. Barrionuevo A, Galatro G, Lorenz M, Perez Bianco R, Caviglia H. Rifampicin action in synovitis caused by experimental haemarthroses. *Haemophilia*. 1996;2:39.
20. Fernández-Palazzi F, Cedeño M, Maldonado JC, Boadas A, De Saez AR, Chacal BF, et al. Chemical synoviorthesis with oxytetracycline clorhydrate (Emicine) in recurrent haemarthrosis. *Haemophilia*. 2008;14:21-4.