

Uso de Corticoides Intraarticulares en Artrosis

Francisco Radrigán A.
Unidad de Reumatología
Hospital Dr. Sótero del Río

Los corticoides administrados por vía intraarticular en pacientes con artrosis (OA) son usados muy frecuentemente por los reumatólogos (1), y aceptados por las guías de tratamiento del ACR (2) y de EULAR (3).

Sin embargo, existe poca información acerca de:

- Mecanismos de acción.
- Efecto sobre el cartílago articular y la articulación.
- Efecto sintomático real.
- Situaciones en las que sería más útil.

MECANISMOS DE ACCION

Existe poca información al respecto. Se postula la existencia de tres efectos:

Biomecánico
Antiinflamatorio
Inmunosupresor.

El hecho de obtenerse una rápida respuesta sugiere algún grado de efecto antiinflamatorio. En la artrosis existe un grado de componente inflamatorio articular:

- La histología sinovial muestra un infiltrado mononuclear denso similar al de la artritis reumatoidea (4, 5).
- La determinación de Proteína C reactiva ultrasensible está elevada en OA (6).
- Existe expresión de oncoproteínas y de NF- κ B en la membrana sinovial (7, 8).
- Por otro lado, es conocido el hecho de que las articulaciones con componente inflamatorio se dañan más rápidamente (9).

Los mecanismos de acción estudiados son:

1. Aumentar la viscosidad y concentración de hialuronatos (10).
2. Inhibición de la liberación de TNF- α desde los monocitos: tras la inyección intraarticular de metilprednisolona se logra inhibir liberación de TNF- α desde los monocitos por al menos cuatro días (11).

3. En caballos mejora la lubricación articular al aumentar la secreción de surfactante (fosfolípido activo de superficie) (12).
4. Inhibe la síntesis de stromelisin (13).
5. Reduce la infiltración de macrófagos en la membrana sinovial (14).

En la realidad clínica se desconoce cuáles son los mecanismos involucrados más importantes.

EFFECTO SOBRE EL CARTILAGO ARTICULAR Y LA ARTICULACION

Desde antaño existe discusión acerca de los posibles efectos benéficos o deletéreos sobre el cartílago articular. Este tema ha sido poco estudiado y existe, además, una gran diferencia en la evolución espontánea de los pacientes con OA, lo que dificulta la interpretación de los datos obtenidos. Por otro lado, los estudios han sido realizados en animales con diferente biomecánica articular, artrosis experimentales con distinta fisiopatología y dosis no equivalentes de corticoides.

Los posibles efectos benéficos sobre el cartílago articular son:

En perros, la inyección de metilprednisolona reduce significativamente la incidencia y el tamaño de los osteofitos y reduce el puntaje de daño articular tanto en condilo femoral como en patillo tibial (13, 15, 16).

En OA experimental por meniscectomía en conejos, la inyección intraarticular de corticoides previene la formación de osteofitos y la fibrilación del cartílago (17).

Los posibles efectos dañinos sobre la articulación son:

En conejos, la inyección de betametasona acetato altera la conformación del condrocito y lleva a la degeneración celular (18).

En caballos sometidos a ejercicio en cinta sin fin, la inyección de metilprednisolona intraarticular reduce

la resistencia a la compresión, al corte y disminuye el grosor del cartílago articular con respecto al control (19).

Inyección repetida de metilprednisolona en caballos lleva a inhibición de la síntesis de procolágeno tipo II y a un aumento en la liberación de productos de degradación del agregan (20).

Wada *et al.* (21) realizaron un seguimiento del curso natural de la OA en pacientes que recibieron o no recibieron corticoides. Aquellos pacientes que sí los habían recibido mostraron mayor daño radiológico a largo plazo. Sin embargo, esta diferencia también podría ser atribuida a que ellos tenían una OA más agresiva y no por efecto del medicamento.

De lo anteriormente expuesto se desprende que todavía no es posible emitir juicios a ciencia cierta sobre el posible efecto beneficioso o deletéreo de los corticoides sobre el cartílago articular. Esto exige la realización de nuevos estudios prospectivos a largo plazo, con mayores casuísticas que permitan dilucidar su efecto, especialmente en cuanto a las inyecciones repetidas a largo plazo.

Efecto clínico

Desde hace muchos años los corticoides se han

usado para el tratamiento de la OA. Ya en 1953 el Dr. Hollander publicaba una serie de 231 pacientes tratados con hidrocortisona intraarticular con buenos resultados (22); 87% tuvo remisión de la sintomatología. Sin embargo, la interpretación de los datos se complica debido al hecho que faltan estudios acerca de la evolución de la OA sólo practicando aspiración del líquido articular, sin aplicar corticoides.

Experiencia nacional encontramos en un estudio de Saffie *et al.*, con 100 pacientes seguidos por un período de cinco años (23). Se les administró una inyección local y luego cada tres meses SOS de betametasona fosfato + dipropionato, con un total de 3,7 inyecciones por paciente (rango 1 a 8). Se obtuvo una buena respuesta clínica y funcional, sin daño radiológico asociado.

Existen pocos estudios controlados que hayan evaluado el efecto clínico de los corticoides intraarticulares, sus casuísticas son relativamente pequeñas (poco poder estadístico) y todos ellos se han centrado sobre la rodilla. Existen pocos estudios en otros sitios articulares.

Un reciente estudio, aleatorio, doble ciego, en pacientes con OA de rodilla, muestra que inyecciones repetidas de metilprednisolona cada tres meses no producen deterioro radiológico en un período de seguimiento de dos años (24).

Estudios comparados con placebo

TABLA 1.
ESTUDIOS CONTROLADOS CON PLACEBO DE ESTEROIDES
INTRAARTICULARES EN ARTROSIS DE RODILLA

| Autor | Intervención vs placebo | n | Duración (sms) | Resultados |
|----------------------|-------------------------|----|----------------|----------------|
| Cederlof 1966 | Prednisolona | 44 | 8 | Igual |
| Friedman 1980 | TH | 34 | 8 | TH > PL a 1 sm |
| Dieppe 1980 | TH | 28 | 6 | TH > PL a 2 sm |
| Gaffney 1995 | TH | 84 | 6 | TH > PL a 1 sm |
| Jones 1996 | MP | 59 | 8 | MP > PL a 3 sm |
| Ravaud 1999 | Cortivazol | 49 | 24 | C > PL 1-4 sms |

TH = Triamcinolona hexacetonide

MP = Metilprednisolona acetato

PL = Placebo

Basado en: Creamer P: Curr Opin Rheumatol 1999; 11:417-21 (25).

Como se puede observar, uno de los estudios no mostró superioridad sobre el placebo (26); en tres estudios que utilizaron TH sólo hubo superioridad sobre el placebo en una ocasión durante el seguimiento (27-29). En el caso del estudio con MP (30) también se demostró superioridad sobre el placebo en una sola oportuni-

dad. Utilizando cortivazol (31), el beneficio fue sólo a corto plazo. En total fueron sólo 298 pacientes; el beneficio es sólo a corto plazo, la principal mejoría es sobre el dolor, no tanto funcional, y la respuesta sería mayor en quienes presentan derrame articular y en quienes ha sido aspirado el líquido previamente (30).

Estudios que comparan diferentes corticoides de depósito

TABLA 2.
COMPARACION DE DISTINTOS CORTICOIDES DE DEPOSITO EN ARTROSIS DE RODILLA

| Autor | Corticoide 1 | Corticoide 2 | n | Resultado |
|-------------------------------|--|---|----|--|
| Husby (32) 1975 | betametasona dipropionato + betametasona fosfato | betametasona acetato + betametasona fosfato | 22 | Forma dipropionato dura más. |
| Valtonen (33) 1981 | Triamcinolona hexacetonide 20 mg | betametasona acetato + betametasona fosfato | 42 | TH mejor a 1 sm TH mayor duración |

Al igual que los estudios con placebo, las casuísticas son pequeñas y de corto período de seguimiento, lo que disminuye validez a los resultados.

Corticoides en otros sitios articulares

1. Primera carpometacarpiana: Es una indicación muy recurrida, con técnica bien estandarizada y descrita en los libros de texto como de buena respuesta; sin embargo, no existen estudios adecuados al respecto.
2. Cadera: Un estudio abierto muestra buenos resultados a las dos y 12 semanas de evolución (34), pero faltan datos acerca de una evolución más prolongada y una comparación adecuada con solo usar el anestésico.
3. Infiltración facetaria lumbar: Es un procedimiento muy utilizado en pacientes con dolor lumbar refractario a tratamiento (sin que se defina qué significa refractario). Diversos estudios abiertos muestran buenos resultados a corto plazo (35-37).

Existen a la fecha sólo dos estudios controlados con placebo (38-39). En ambos grupos existe una mejoría sintomática significativa, pero la respuesta no es supe-

rior al placebo. Tampoco hay diferencia al comparar la infiltración articular y la extraarticular. Sólo entre 10% y 22% de los casos el efecto se prolonga hasta seis meses. Por otro lado, la selección de los pacientes no es homogénea, por lo que es probable que se incluyan muchos tipos de enfermos diferentes en cada grupo y les resta posibilidad de análisis a los estudios.

Reposo posterior

Habría evidencias de que el mantener la actividad sería perjudicial luego de la inyección intraarticular. Es costumbre indicar reposo por las 24 horas siguientes. Sin embargo, la duración y magnitud del reposo necesario no se encuentran establecidas.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios son escasos.

1. Infecciones: Retrospectivamente, la posibilidad de infección se ha estimado muy baja, menor de 1 por cada 10.000 inyecciones (40).
2. Osteonecrosis: Ha sido descrita anecdóticamente, en especial en cadera (41).
3. Roturas tendíneas: raro.

4. **Atrofia cutánea:** ante inyecciones muy repetidas.
5. **Artropatía de Charcot:** ¿Efecto del corticoide o progresión de la propia enfermedad?
6. **Efectos sistémicos:** rara vez son de importancia, considerarlos en hipertensión descontrolada o hiperglicemia de gran magnitud.
7. **Shock anafiláctico:** se lo ha descrito con MP (42). Por ello se sugiere mantener siempre epinefrina en la consulta.

CONCLUSIONES

Existen pocos estudios hasta la fecha, con casuísticas relativamente pequeñas, y los beneficios demostrados son de relativa corta duración. Esto parece no estar en concordancia con la impresión clínica de los médicos, ya que su uso es muy masivo.

Se requiere de nuevos y mejores estudios, con mejor definición de los grupos de pacientes a estudiar, casuísticas mayores y se debe determinar:

- Efecto en otros grupos articulares diferentes a la rodilla.
- Subgrupos de pacientes que serían más beneficiados.
- Duración y magnitud del reposo posterior requerido.
- Situaciones que podrían favorecer efecto pernicioso del corticoide.

Dados los pocos efectos secundarios, y mientras no se disponga de una mejor evidencia, en la actualidad su uso deberá estar avalado por la experiencia clínica de cada cual, pero atendiendo a que los resultados parecen ser de corta duración.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hochberg MC, Perlmutter DL, Hudson JI, Altman RD. Preferences in the management of osteoarthritis of the hip and knee: results of a survey of community-based rheumatologists in the United States. *Arthritis Care Res* 1996 (Jun); 9(3):170-6.
2. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, Moskowitz RW, Schnitzer TJ. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1995 (Nov); 38(11):1541-6.
3. K M Jordan, N K Arden, M Doherty, B Bannwarth, J W J Bijlsma, P Dieppe, K Gunther, H Hauselmann, G Herrero-Beaumont, P Kaklamanis, S Lohmander, B Leeb, M Lequesne, B Mazieres, E Martin-Mola, K Pavelka, A Pendleton, L Punzi, U Serni, B Swoboda, G Verbruggen, I Zimmerman-Gorska, M Dougados. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1145-1155.
4. Revell PA, Mayston V, Lalor P, Mapp P. The synovial membrane in osteoarthritis: a histological study including the characterisation of the cellular infiltrate present in inflammatory osteoarthritis using monoclonal antibodies. *Ann Rheum Dis* 1988 (Apr); 47(4):300-7.
5. Haraoui B, Pelletier JP, Cloutier JM, Faure MP, Martel-Pelletier J. Synovial membrane histology and immunopathology in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. In vivo effects of antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1991 (Feb); 34(2):153-63.
6. Sipe JD. Acute-phase proteins in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995 (Oct); 25(2):75-86.
7. Roivainen A, Soderstrom KO, Pirila L, Aro H, Kortekangas P, Merilahti-Palo R, Yli-Jama T, Toivanen A, Toivanen P. Oncoprotein expression in human synovial tissue: an immunohistochemical study of different types of arthritis. *Br J Rheumatol* 1996 (Oct); 35(10):933-42.
8. Marok R, Winyard PG, Coumbe A, Kus ML, Gaffney K, Blades S, Mapp PI, Morris CJ, Blake DR, Kaltschmidt C, Baeuerle PA. Activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB in human inflamed synovial tissue. *Arthritis Rheum* 1996 (Apr); 39(4):583-91.
9. Ledingham J, Regan M, Jones A, Doherty M. Factors affecting radiographic progression of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1995 (Jan); 54(1):53-8.
10. Jessar RA. The action of hydrocortisone in synovial inflammation. *J Clin Invest* 1953; 32 (6):480-2.
11. Steer JH, Ma DT, Dusci L, Garas G, Pedersen KE, Joyce DA. Altered leucocyte trafficking and suppressed tumour necrosis factor alpha release from peripheral blood monocytes after intra-articular glucocorticoid treatment. *Ann Rheum Dis* 1998 (Dec); 57(12):732-7.
12. Hills BA, Ethell MT, Hodgson DR. Release of lubricating synovial surfactant by intra-articular steroid. *Br J Rheumatol* 1998 (Jun); 37(6):649-52.
13. Pelletier JP, Mineau F, Raynauld JP, Woessner JF Jr, Gunja-Smith Z, Martel-Pelletier J. Intraarticular injections with methylprednisolone acetate reduce osteoarthritic lesions in parallel with chondrocyte stromelysin synthesis in experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1994 (Mar); 37(3):414-23.
14. Young L, Katrib A, Cuello C, Vollmer-Conna U, Bertouch JV, Roberts-Thomson PJ, Ahern MJ, Smith MD, Youssef PP. Effects of intraarticular glucocorticoids on macrophage infiltration and mediators of joint damage in osteoarthritis synovial membranes: findings in a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001 (Feb); 44(2):343-50.
15. Pelletier JP y Martel-Pelletier J. Protective effects of corticosteroids on cartilage lesions and osteophyte formation in the Pond-Nuki dog model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1989 (Feb); 32(2):181-93.
16. Pelletier JP, DiBattista JA, Raynauld JP, Wilhelm S, Martel-Pelletier J. The in vivo effects of intraarticular corticosteroid injections on cartilage lesions, stromelysin, interleukin-1, and oncogene protein synthesis in experimental osteoarthritis. *Lab Invest* 1995 (May); 72(5):578-86.
17. Butler M, Colombo C, Hickman L, O'Byrne E, Steele R, Steinetz B, Quintavalla J, Yokoyama N. A new model of osteoarthritis in rabbits. III. Evaluation of anti-osteoarthritic effects of selected drugs administered intraarticularly. *Arthritis Rheum* 1983 (Nov); 26(11): 1380-6.
18. Papachristou G, Anagnostou S, Katsorhis T. The effect of intraarticular hydrocortisone injection on the articular cartilage of rabbits. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997 (Oct); 275:132-4.
19. Murray RC, DeBowes RM, Gaughan EM, Zhu CF, Athanasiou KA. The effects of intra-articular methylprednisolone and exercise on the mechanical properties of articular cartilage in the horse. *Osteoarthritis Cartilage* 1998 (Mar); 6(2):106-14.
20. Robion FC, Doize B, Boure L, Marcoux M, Ionescu M, Reiner A, Poole AR, Laverty S. Use of synovial fluid markers of cartilage synthesis and turnover to study effects of repeated intra-articular administration of methylprednisolone acetate on articular cartilage in vivo. *J Orthop Res* 2001 (Mar); 19(2):250-8.
21. Wada J, Koshino T, Morii T, Sugimoto K. Natural course of osteoarthritis of the knee treated with or without intraarticular corticosteroid injections. *Bull Hosp Jt Dis* 1993 (Summer); 53(2):45-8.
22. Hollander JL. Intra-articular hydrocortisone in arthritis and allied conditions; a summary of two years' clinical experience. *J Bone Joint Surg Am* 1953 (Oct); 35-A(4): 983-90.

23. Saffie F, Gordillo H, Gordillo E, Ballesteros F. Tratamiento intraarticular de la osteoartritis de rodillas con dipromiato y fosfato disódico de betametasona: experiencia en 5 años, abierta, no controlada. *Rev Méd Chile* 1989 (Nov); 117(11):1261-6.
24. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, Uthman I, Khy V, Tremblay JL, Bertrand C, Pelletier JP. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003 (Feb); 48(2):370-7.
25. Creamer P. Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999 (Sep); 11(5):417-21.
26. Cederlof S y Jonson G. Intraarticular prednisolone injection for osteoarthritis of the knee. A double-blind test with placebo. *Acta Chir Scand* 1966 (Nov); 132(5):532-7.
27. Friedman DM y Moore ME. The efficacy of intraarticular steroids in osteoarthritis: a double-blind study. *J Rheumatol* 1980 (Nov-Dec); 7(6):850-6.
28. Dieppe PA, Sathapatayavongs B, Jones HE, Bacon PA, Ring EF. Intra-articular steroids in osteoarthritis. *Rheumatol Rehabil* 1980 (Nov); 19(4):212-7.
29. Gaffney K, Ledingham J, Perry JD. Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response. *Ann Rheum Dis* 1995 (May); 54(5):379-81.
30. Jones A y Doherty M. Intra-articular corticosteroids are effective in osteoarthritis but there are no clinical predictors of response. *Ann Rheum Dis* 1996 (Nov); 55(11):829-32.
31. Ravaud P, Moulinier L, Giraudeau B, Ayral X, Guerin C, Noel E, Thomas P, Fautrel B, Mazieres B, Dougados M. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999 (Mar); 42(3):475-82.
32. Husby G, Kass E, Spongsveen KL. Comparative double-blind trial of intra-articular injections of two long-acting forms of betamethasone. *Scand J Rheumatol* 1975;4(3):118-20.
33. Valtonen EJ. Clinical comparison of triamcinolone hexacetonide and beta-methasone in the treatment of osteoarthritis of the knee-joint. *Scand J Rheumatol (Suppl)*. 1981;41:1-7.
34. Plant MJ, Borg AA, Dziedzic K, Saklatvala J, Dawes PT. Radiographic patterns and response to corticosteroid hip injection. *Ann Rheum Dis* (Aug) 1997; 56:476-480.
35. Lynch MC y Taylor JF. Facet joint injection for low back pain. A clinical study. *J Bone Joint Surg Br* 1986 (Jan); 68(1):138-41.
36. Marks RC, Houston T, Thulbourne T. Facet joint injection and facet nerve block: a randomized comparison in 86 patients with chronic low back pain. *Pain* 1992 (Jun); 49(3):325-8.
37. Dolan AL, Ryan PJ, Arden NK, Stratton R, Wedley JR, Hamann W, Fogelman I, Gibson T. The value of SPECT scans in identifying back pain likely to benefit from facet joint injection. *Br J Rheumatol* 1996 (Dec); 35(12):1269-73.
38. Lilius G, Laasonen EM, Myllynen P, Harilainen A, Gronlund G. Lumbar facet joint syndrome. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Br* 1989 (Aug); 71(4):681-4.
39. Carette S, Marcoux S, Truchon R, Grondin C, Gagnon J, Allard Y, Latulippe M. A controlled trial of corticosteroid injections into facet joints for chronic low back pain. *N Engl J Med* 1991 (Oct 3); 325:1002-7.
40. Pal B y Morris J. Perceived risks of joint infection following intra-articular corticosteroid injections: a survey of rheumatologists. *Clin Rheumatol* 1999; 18(3):264-5.
41. Laroche M, Arlet J, Mazieres B. Osteonecrosis of the femoral and humeral heads after intraarticular corticosteroid injections. *J Rheumatol* 1990 (Apr); 17(4):549-51.
42. Mace S, Vadas P, Pruzanski W. Anaphylactic shock induced by intraarticular injection of methylprednisolone acetate. *J Rheumatol* 1997 (Jun); 24(6):1191-4.