

## LAVORO ORIGINALE

# Frequenza del rischio emorragico nei pazienti in trattamento con warfarin sottoposti ad artrocentesi del ginocchio\*

## *Frequency of the bleeding risk in patients receiving warfarin submitted to arthrocentesis of the knee*

G. Salvati, L. Punzi, M. Pianon, C. Valvason, F. Schiavon, N. Noal, S. Todesco

*Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università degli Studi, Padova*

### SUMMARY

**Objective:** *To evaluate the potential bleeding risks of arthrocentesis in patients with different arthropathies and taking oral anticoagulants.*

**Materials and methods:** *Fifteen consecutive patients, 8 males and 7 females, treated with anticoagulant therapy for atrial fibrillation (9 pts), deep venous thrombosis (4 pts) and replacement of cardiac valves (3 pts) were submitted to arthrocentesis for synovial fluid effusion due to different arthropathies. In all patients INR was  $\leq 5$ . Nine of them were assuming AINS for the joint pain.*

**Results:** *Two of fifteen patients have hemarthrosis, the first only lightly, the second more frankly. Both the patients were in therapy with AINS and INR was 3,8 and 5, respectively.*

**Conclusions:** *The hemarthrosis or bleeding frequency associated with intraarticular injections in patients taking anticoagulant therapy seems not very high. Therefore the therapy with oral anticoagulants would not be an absolute contraindication to the arthrocentesis execution.*

Reumatismo, 2003; 55(3):159-163

### INTRODUZIONE

L'artrocentesi rappresenta una manovra di primaria importanza per lo specialista reumatologo, sia dal punto di vista terapeutico che diagnostico. In alcuni casi la semplice evacuazione di una cavità articolare, all'interno della quale si è formato il versamento di liquido sinoviale (LS), può portare alla risoluzione quasi completa della sintomatologia algica accusata dal paziente. Questo avviene tipicamente nella condrocalcinosi (o pseudogotta) (1) e nella gotta (2, 3), condizioni nelle quali il dolore, oltre che alla flogosi a volte estremamente intensa, è da imputarsi anche alla disten-

sione del cavo e della capsula articolare. L'artrocentesi può contribuire a migliorare il decorso della malattia anche in caso di versamenti settici o emorragici, o ancora in presenza di versamenti particolarmente abbondanti, infiammatori o non infiammatori.

Dal punto di vista diagnostico, in svariate situazioni cliniche, tale manovra consente il prelievo di LS e fornisce pertanto, attraverso l'esame chimico-fisico e citologico dello stesso (e quindi attraverso l'analisi delle sue variazioni), un valido supporto per una più accurata conclusione diagnostica (4, 5). Peraltro, proprio nelle artriti da deposizione di microcristalli, l'artrocentesi si rivela essenziale per la diagnosi, che può essere posta con certezza dopo il riscontro della presenza dei cristalli nel liquido sinoviale (6-8).

Da queste premesse appare evidente l'importanza del ruolo dell'artrocentesi in campo reumatologico. Tuttavia, essendo potenzialmente gravata da rischi, come con qualsiasi manovra invasiva, è ne-

\*Lavoro premiato al XXXVIII Congresso SIR, Padova, 2001

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Giampiero Salvati  
Cattedra e Divisione di Reumatologia  
Via Giustiniani 2, 35128 Padova  
E-mail: giampierosalvati@libero.it

cessario valutare con attenzione le eventuali controindicazioni. In linea generale, nell'esperienza clinica quotidiana, l'artrocentesi andrebbe evitata (o eseguita con attenzione e solo da mani particolarmente esperte) in alcune condizioni cliniche quali: emofilia ed altri disordini emocoagulativi maggiori, tumori cutanei o intraarticolari, psoriasi, eczemi o infezioni cutanee in sede di iniezione intraarticolare, alterazioni della coagulazione indotte da farmaci anticoagulanti.

Quest'ultima situazione rappresenta ancora una fonte di discussione, in quanto, sebbene vi siano ben pochi dati in letteratura, essa viene indicata come controindicazione assoluta all'esecuzione di artrocentesi, sia in caso di terapia con eparina che di terapia con anticoagulanti orali, al pari di quanto avviene per interventi chirurgici maggiori.

Tuttavia, poiché finora pochi studi hanno analizzato questi aspetti, abbiamo indagato sui potenziali rischi emorragici legati all'esecuzione dell'artrocentesi del ginocchio in pazienti affetti da differenti tipi di artropatia ed in trattamento con warfarin sodico.

## MATERIALI E METODI

Sono stati presi in esame 15 pazienti, di cui 8 maschi (età compresa tra 39 e 75 anni, media  $63,1 \pm 12,3$ ) e 7 femmine (età compresa tra 48 e 78 anni, media  $67,1 \pm 11,4$ ), 5 dei quali affetti da osteoartrosi, 3 da artrite psoriasica, 4 da pseudo-

gota, 1 da gotta, 1 da artrite reumatoide ed 1 da versamento articolare post-traumatico. Tutti i pazienti, al momento dello studio, assumevano warfarin sodico, 9 dei quali per fibrillazione atriale cronica, 4 per pregressa trombosi venosa profonda, 2 per sostituzione di valvole cardiache. Nove dei 15 pazienti, inoltre, assumevano in precedenza FANS per il controllo delle artralgie, terapia che non è stata sospesa prima dell'artrocentesi (Tab. I). Tutti i pazienti hanno eseguito un controllo dell'INR nei tre giorni precedenti l'artrocentesi. Criterio di esclusione dallo studio è stato un valore di  $INR > 5$ . Dopo consenso informato, i pazienti sono stati sottoposti ad artrocentesi del ginocchio, attraverso l'accesso femoro-tibiale laterale, rispettando le abituali precauzioni di sterilità. L'ago adoperato è stato il beige (19G).

Il liquido sinoviale ottenuto dall'aspirazione delle cavità articolari è stato successivamente sottoposto ad esame chimico-fisico e citologico presso il Centro di riferimento per l'esame del liquido sinoviale dell'Università di Padova.

I pazienti sono stati quindi invitati ad osservare riposo a domicilio per almeno 24 ore, facendo attenzione ad eventuali alterazioni di ordine coagulativo o soltanto cromatico nella sede di iniezione intraarticolare, nonché a drammatiche variazioni della sintomatologia dolorosa nei giorni successivi all'artrocentesi.

Tutti i pazienti sono stati rivisti a controllo dopo una settimana.

Tabella I

Caso n	Sesso	Età (anni)	Artropatia	LS GB ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	LS ematico	Tipo di FANS	INR	Motivo dell'anticoagulante
1	M	39	AP	7,3	No	Ibuprofen	3	Trombosi
2	F	56	AR	12,7	No	Diclofenac	3,3	Trombosi
3	M	75	Gotta	13,5	No	No	2,7	FA
4	F	72	PG	10,7	Leggerm	Diclofenac	3,8	Trombosi
5	M	56	AP	7,6	No	No	1,9	Sost.valvolare
6	F	78	PG	5,8	No	No	2,1	FA
7	F	73	PG	3,6	No	No	2,5	FA
8	M	65	OA	0,4	No	Ibuprofen	2,5	FA
9	M	56	AP	11,6	No	Piroxicam	3,1	Sost.valvolare
10	F	78	PG	3,6	Si	Ketoprofen	5	FA
11	F	48	Trauma	0,7	No	No	3,1	Trombosi
12	M	67	OA	0,4	No	No	2,2	FA
13	M	74	OA	0,3	No	Ibuprofen	4,3	FA
14	M	73	OA	0,5	No	ketoprofen	1,3	FA
15	F	65	OA	0,3	No	Ibuprofen	2,1	FA

AP = Artrite Psoriasica; AR = Artrite Reumatoide; PG = pseudogotta; OA = artrosi.

## RISULTATI

La presenza di liquido ematico è stata osservata solamente in 2 dei nostri 15 pazienti (13,3%). In uno di essi, tuttavia, il liquido stesso aveva un aspetto solo lievemente ematico, nell'altro aveva un carattere di emartro franco. Entrambi questi pazienti erano affetti da pseudogotta, assumevano FANS al momento dell'artrocentesi e presentavano all'ingresso nello studio valori di INR di 3,8 e 5, rispettivamente. In particolare, il primo era un paziente di 72 anni affetto da pseudogotta ed in terapia con diclofenac, mentre il secondo, dell'età di 78 anni, affetto anch'egli da pseudogotta, assumeva ketoprofene con regolarità.

In tutti gli altri pazienti il liquido aveva caratteristiche differenti a seconda del tipo di patologia, ma nessuno di essi mostrava emartro o tracce di sangue.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un controllo clinico. Dopo una settimana dall'artrocentesi nessuno di loro ha riferito comparsa o persistenza di sanguinamento o soffiatura emorragica in sede di iniezione intraarticolare né alcuna alterazione è stata evidenziata all'esame obiettivo. In occasione di questo controllo, per 7 pazienti si è resa necessaria una seconda artrocentesi, a causa della persistenza di dolore articolare e segni clinici di versamento. In nessuno di loro, tuttavia, la seconda iniezione intraarticolare produceva aspirazione di liquido ematico o emartro franco, compresi i due pazienti nei quali tale evento si era in precedenza verificato.

## DISCUSSIONE

Dalle osservazioni ottenute nel nostro studio, sebbene effettuate su un campione ristretto, la probabilità di causare un sanguinamento in sede di iniezione intraarticolare o un emartro in pazienti che assumono terapia anticoagulante orale continuativa con warfarin sodico (e con valori di INR anche superiori a quelli terapeutici) appare un evento di infrequente riscontro (13%). Tale risultato appare ancora più significativo in considerazione del fatto che il 60% dei pazienti sottoposti allo studio, oltre al warfarin sodico, assumeva anche una contemporanea terapia con FANS, potendo così assommare all'effetto anticoagulante del warfarin quello antiaggregante dell'antiinfiammatorio non steroideo. Questa esperienza diverge, anche in maniera significativa, con precedenti studi effettuati

sull'argomento. In particolare, in pazienti in terapia con anticoagulanti orali, alcuni Autori riterranno necessaria una riduzione dell'INR al di sotto di 2 prima di eseguire l'eventuale artrocentesi (9), in ragione della verosimile difficoltà di rimarginazione della sede d'ingresso dell'iniezione, ma anche e soprattutto per il presunto rischio di causare un sanguinamento intraarticolare già al momento della penetrazione dell'ago.

D'altra parte, un precedente lavoro, che ha valutato la possibilità di eseguire terapia infiltrativa articolare in pazienti in terapia antiaggregante, non ha evidenziato particolari problemi nell'eseguire le iniezioni intraarticolari in concomitanza di tale terapia (10).

Nella stessa occasione gli Autori consideravano tuttavia consigliabile, per i pazienti in terapia con anticoagulanti orali, una embricazione con eparine a basso peso molecolare e l'esecuzione dell'artrocentesi solo quando il tempo di protrombina si fosse stabilizzato almeno ad un valore del 65%.

Il nostro studio non solo non conferma tale conclusione, ma evidenzia al contrario come questa non semplicissima variazione terapeutica, probabilmente poco gradita anche dallo stesso paziente, risulti del tutto superflua, ottenendo quale principale risultato il rinvio dell'artrocentesi di un periodo variabile, e comunque non inferiore ad alcuni giorni.

Le nostre osservazioni sono invece in accordo con quelle di Thumboo J e O'Duffy JD (11) i quali, in una esperienza analoga eseguita su 25 pazienti in terapia con anticoagulanti orali e sottoposti ad artrocentesi evacuativa o terapia infiltrativa (sia intraarticolare che a carico di tessuti molli periarticolari), non hanno osservato alcun tipo di evento emorragico. Un altro dato ricavabile dal nostro studio è che né il grado di flogosi né il tipo di artropatia sembrano poter influenzare la tendenza emorragica.

In effetti, il riscontro dei soli due casi di sanguinamento nei pazienti con pseudogotta sembra legato più ad altri fattori, quali l'uso di FANS e l'INR elevato, piuttosto che alla malattia articolare di base. Queste considerazioni non sono di trascurabile importanza, tenendo conto del fatto che alcune affezioni, fra le quali l'artropatia acuta o cronica da pirofosfato di calcio e quelle ad elevata ipervascolarizzazione sinoviale, sono già di per sé potenzialmente causa di emartro spontaneo.

In conclusione, la nostra esperienza sembra offrire alcuni stimolanti spunti di riflessione. In primo luogo, l'osservazione che dei quindici pazienti pre-

si in esame, gli unici due nei quali si è evidenziato un emartro o un LS moderatamente ematico assumessero contemporanee terapie con FANS, lascerebbe ritenere utile una sospensione preventiva dell'antiinfiammatorio nel giorno precedente l'artrocentesi, sostituendolo al bisogno con analgesici non antinfiammatori come il paracetamolo o il tramadolo, i quali potrebbero offrire un temporaneo controllo del dolore senza interferire in alcun modo sulla coagulazione ematica.

In secondo luogo, in una generale valutazione del rischio/beneficio, se da un lato la sospensione degli anticoagulanti orali in previsione di interventi chirurgici maggiori appare evidente e necessaria, dall'altro non risulterebbe altrettanto indispensabile per l'esecuzione di una manovra come l'artrocentesi che, con le dovute precauzioni, esperienza e tecniche adeguate, risulta solo relativamente invasiva e traumatica. Questa considerazione appare ancora più significativa se si considera l'entità della patologia di base per la quale è necessaria la terapia anticoagulante, e pertanto anche l'entità del rischio potenziale al quale si sottopone il paziente sospendendo il warfarin.

In pazienti a basso rischio per eventi trombotici ed affetti da artropatie subacute o croniche, con ver-

samenti articolari scarsamente dolenti e di modesta entità, la sospensione o la riduzione dell'anticoagulante orale può essere preferibile rispetto al pur minimo rischio di sanguinamento. Peraltro l'interesse principale delle nostre osservazioni è rivolto alle condizioni di "emergenza" articolare (12), ossia a situazioni nelle quali l'evacuazione terapeutica della cavità articolare rappresenta il rimedio principale e non differibile nel tempo, a causa dell'estrema intensità della sintomatologia oppure per la necessità di una diagnosi immediata. Gli esempi più rappresentativi in tal senso sono rappresentati dalle artropatie da microcristalli, dalle artriti settiche, dagli abbondanti versamenti recidivanti dell'artrite psoriasica (13) o da sospetti ematrti spontanei o post-traumatici in corso di terapia anticoagulante.

Appare chiaro, infine, come siano comunque necessari ulteriori studi, soprattutto per la scarsità di dati di confronto, al fine di confermare i risultati da noi acquisiti e rendere più uniforme l'atteggiamento clinico da assumere, in particolar modo in regime ambulatoriale, dove la sospensione di una terapia anticoagulante ed il rinvio di una artrocentesi sono spesso poco agevoli e di impaccio per il paziente e per il medico.

## RIASSUNTO

*Scopo del lavoro:* Valutare i potenziali rischi legati all'esecuzione di artrocentesi di ginocchio in pazienti affetti da differenti artropatie e sottoposti a terapia con anticoagulanti orali.

*Materiali e metodi:* Sono stati sottoposti ad artrocentesi 15 pazienti (8 maschi, età media  $63,1 \pm 12,3$ ) e 7 femmine (età media  $67,1 \pm 11,4$ ), 5 dei quali affetti da osteoartrite, 3 da artrite psoriasica, 4 da pseudogotta, 1 da gotta, 1 da artrite reumatoide ed 1 da versamento articolare post-traumatico, tutti in terapia anticoagulante, 9 per fibrillazione atriale cronica, 4 per pregressa trombosi venosa profonda, 3 per sostituzione di valvole cardiache. L'INR doveva essere per tutti  $< 5$ .

*Risultati:* Dei 15 pazienti sottoposti ad artrocentesi solo 2 (13,3%) hanno mostrato un liquido sinoviale ematico. Entrambi i pazienti erano affetti da pseudogotta ed assumevano anche FANS oltre alla terapia con warfarin. L'INR era di 3,8 e 5 rispettivamente.

I pazienti sono stati sottoposti, dopo una settimana, ad un controllo clinico per valutare l'eventuale presenza di soffi emorragici o sanguinamento in sede di iniezione intraarticolare.

*Conclusioni:* La frequenza di emartro iatrogeno o sanguinamento in sede di iniezione intraarticolare in pazienti in terapia anticoagulante sembra un evento poco frequente. Pertanto la terapia con anticoagulanti orali non sarebbe una controindicazione assoluta all'esecuzione di artrocentesi.

**Parole chiave** - Artrocentesi, warfarin, sanguinamento.

**Key words** - Arthrocentesis, warfarin, bleeding.

## BIBLIOGRAFIA

1. McCarty DJ, Kohn NN, Faires JS. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritis patients: the "pseudogout syndrome". I. Clinical aspects. *Ann Intern Med* 1962; 56: 711-36.
2. Fedele D. Iperuricemia e gotta, Ed. Liviana, Padova, 1991.
3. Arie E, Doherty M. Crystal-associated rheumatic disease. Current management considerations. *Drugs* 1989; 37: 566-76.
4. Ropes MW, Bauer W. Synovial fluid changes in joint

- disease. Cambridge, Harvard University Press, 1953.
5. Hollander JL, Reginato AJ, Torralba TP. Examination of synovial fluid as a diagnostic aid in arthritis. *Med Clin North Am* 1966; 50: 1281.
  6. Reginato AJ, Schumacher HR. Crystals-associated arthropaty. *Clin Geriatr Med* 1988; 4: 295.
  7. Reginato AJ, Kurnik BRC. Calcium oxalate and other crystals associated with kidney diseases and arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 18: 198.
  8. Pascual E, Battle-Gualda E, Martinez A, Rosas J, Vela P. Synovial fluid analysis for diagnosis of intercritical gout. *Ann Intern Med* 16; 131: 756-9.
  9. Derlon A, Fiessinger JN. Utilisation des antivitaminés K en Pratique médicale courante. *STV* 1993; 8 :15-21.
  10. Mejjad O, Favre S. Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires: l'infiltration est-elle possible, et comment ? *Lett Rhumatol* 1997; 237:12-3.
  11. Thumboo J, O'Duffy JD. A prospective study of the safety of joint and soft tissue aspirations and injections in patients taking warfarin sodium. *Arthritis Rheum* 1998; 41:736-9.
  12. Doherty M, Hazleman BL, Hutton CW, Maddison PJ, Perry JD. *Esame reumatologico e tecniche di iniezione intraarticolare*, Edises 1993, 128-31.
  13. Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, Michelotto M, Cesaro G, Gambari PF. The volume of synovial fluid effusion in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 535.