

Evaluación de la seguridad de una suspensión de fosfato de cromo(III) para uso en radiosinoviortesis

Evaluation of the safety a Chromium (III) Phosphate suspension for radiosynoviorthesis

MSc. Jorge Cruz Arencibia, MSc. Amed Cruz Morales, MSc. Radamés Tamayo Fuente, Dr. Enrique García Rodríguez, Lic. Leydis Alberdi Oquendo, DrC. José Morín Zorrilla

Centro de isótopos. Mayabeque, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la fuga de radiactividad de la cavidad articular después de la administración de suspensiones radiomarcadas de Fosfato de Cromo(III) y la probabilidad de inducción de genotoxicidad.

Métodos: Las suspensiones se obtuvieron según método reportado. Para la evaluación de la fuga articular las suspensiones marcadas se administraron por vía intraarticular en ratas y conejos. El seguimiento se realizó por medición de la actividad retenida por cámara gamma. En los estudios de genotoxicidad se determinó la frecuencia de formación de micronúcleos en eritrocitos de médula ósea de ratas para 2 dosis y 2 tiempos para cada preparado.

Resultados: Para las suspensiones radiomarcadas en estudio la fuga fue no significativa durante 3 semanas (< 3% para la marcada con ^{51}Cr y $\sim 5\%$ con ^{32}P). Para los preparados con ^{32}P e ^{90}Y se observó poca diferencia en la frecuencia de aparición de micronúcleos para el 1-er tiempo, independientemente de las dosis administradas. A tiempos mayores se produjo un incremento en la formación de micronúcleos para las dosis superiores.

Conclusiones: Se demostró la posibilidad del uso seguro de una suspensión de Fosfato de Cromo(III) marcada con diferentes radionúclidos, en particular que la fuga articular de la suspensión no fue significativa durante 3 semanas y se comprobó las ventajas de tener un preparado con mayor tamaño de partículas. Para las suspensiones marcadas con ^{90}Y y ^{32}P no se producen incrementos en la frecuencia de formación de micronúcleos para una dosis superior en aproximadamente 40 veces a la prevista a utilizar en la clínica.

Palabras claves: Radiosinoviortesis, Fosfato Crómico, Sinovitis crónica, Artritis Reumatoide, hemofilia, efectos adversos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the leakage of radioactivity after intraarticular administration of radioactive suspensions based on Chromium (III) Phosphate as well as the probability of induction of genotoxic effect.

Methods: The suspensions were obtained in line with the published procedure. For the articular leakage evaluation, the radioactive suspensions were intraarticular administered in rats and rabbits. The radioactivity retention was measured by gamma chamber. A comparison with commercial radiopharmaceutical labeled with ^{32}P was made. The genotoxicity studies determined the frequency of micronuclei formation in the rats' bone marrow erythrocytes by using 2 doses and 2 time intervals for each preparation.

Results: The radiolabeled suspensions under evaluation showed that the leakage was not significant during 3 weeks (<3% for the suspension labeled with ^{51}Cr and ~5% in the one labeled with ^{32}P) and the advantages of having larger particle preparation were confirmed. For those suspension labeled with ^{32}P and ^{90}Y , no significant difference was seen in the frequency of micronuclei formation for the first time interval, regardless of the administered doses. The micronuclei formation increased for higher doses and at longer time intervals.

Conclusions: The results demonstrated the possibility of the safe use of a Chromium (III) Phosphate suspension labeled with several radionuclides for the treatment of different joints, in particular the leakage was not significant during 3 weeks and the advantages of having a larger particle radiopharmaceutical was confirmed. For the suspensions labeled with ^{32}P and ^{90}Y micronucleus frequency mildly increased with the time and administered doses.

Key words: radiosynoviorthesis, Chromium phosphate, Chronic Synovitis, Adverse effects, Rheumatoid arthritis, hemophilia

INTRODUCCIÓN

La inyección intrarticular de dispersiones radiactivas para el tratamiento de la sinovitis crónica, modalidad terapéutica conocida como Radiosynoviortesis (RSV), data de más de 50 años. Estudios y metaanálisis realizados durante décadas prueban que el procedimiento es seguro, aunque no exento de consecuencias adversas.¹⁻⁴ Las afecciones locales, como úlcera de la piel y artritis séptica, son poco frecuentes y pueden ser minimizadas mediante adecuada aplicación del procedimiento o tratadas con éxito.⁴ De mayor atención son los posibles daños radiacionales asociados a migración, por vía sanguínea o linfática, de productos de degradación de la dispersión radiactiva y a la naturaleza del radionúclido utilizado.⁵ Los % reportados de fuga son variables y se relacionan con el tamaño de las partículas y la inmovilización de la articulación.⁵ Como regla a tamaños mayores corresponden fugas menores.⁶ En exhaustivo trabajo de revisión sobre eficacia y seguridad en RSV no se encontró una relación entre este procedimiento y el desarrollo de cáncer.⁷ El análisis de las aberraciones cromosómicas, los estudios de micronúcleos y el intercambio de cromátides hermanas en leucocitos de sangre periférica, pueden revelar efectos de las dosis de radiación asociados a riesgos de cáncer en RSV.⁸ En CENTIS se ha desarrollado una nueva suspensión basada en Fosfato de Cromo (III) con posibilidades de ser marcada con diferentes radionúclidos para uso en RSV.⁹ En el presente trabajo se evalúan la fuga articular y la posible inducción de efectos

genotóxicos de radiofármacos basados en la indicada suspensión, dos de los factores principales asociados a la seguridad en la aplicación clínica de los mismos.

MÉTODOS

Obtención de la suspensión de fosfato de cromo (III)

Preparación de la suspensión de Fosfato crómico

La suspensión de Fosfato de Cromo (III) radiomarcada con ^{32}P ; ^{90}Y ; ^{51}Cr y ^{177}Lu se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito antes⁹. En los experimentos para evaluar la fuga articular se empleó, además, un radiofármaco comercial marcado con ^{32}P de la firma Bacon, Argentina.

Estimación de la fuga articular

Se emplearon ratas Wistar y conejos de la línea NWZ suministrados por el CENPALAB (Cuba). Antes y durante la realización de los ensayos, los animales se mantuvieron en jaulas con encamado de bagazo, con agua y alimento *ad libitum*. La evaluación de la fuga de la actividad inyectada en la articulación de la rodilla hacia otros órganos y tejidos se realizó mediante la toma de imágenes de los animales en cámara gamma Nucline TH-22 (Mediso LTH, Hungría). Las dosis administradas y los parámetros de estos experimentos se recogen en la tabla 1.

Para los emisores beta puros (^{90}Y y ^{32}P) se utilizó un colimador de huecos paralelos de propósito general para bajas energías. En el caso del ^{177}Lu se empleó un colimador de baja energía y alta resolución. Se tomaron imágenes de la región de la inyección (rodilla), del torso y de la cabeza en los conejos y del animal completo en el caso de las ratas. Las imágenes gammagráficas fueron procesadas con el programa Diag 1.78 y se trazaron regiones de interés (ROI) alrededor de la articulación inyectada, lo que permitió determinar la actividad captada en la articulación y otros órganos para cada momento de muestreo. Para los cálculos de la actividad retenida en la articulación se tomó como referencia el total de conteos de la primera medición ($t=0$), los que se asumieron como el 100% de la dosis suministrada. El resto de las mediciones se estimaron en porcentaje en relación con ese valor, teniendo en cuenta el decaimiento natural del radionúclido. Los datos fueron procesados en una tabla EXCEL y se estimaron los tiempos de retención (T_{exp}) a partir de los valores de la actividad presentes en la articulación en cada momento.

Adicionalmente para la suspensión objeto de investigación y el preparado comercial marcados con ^{32}P los animales se sacrificaron para evaluar la radiactividad presente en algunos órganos después de la última medición. Para ello se colectaron: sangre, hígado, bazo, pulmones, riñones, fémur y orina y se midió la radiactividad presente en ellos. El cálculo de las dosis administradas y acumuladas se realizó mediante el programa Biodist [DCC.PNO.033, 2004].¹⁰

Tabla 1. Parámetros de los experimentos para la estimación de la fuga articular

Producto	Energía de medición (keV)	^a Tiempos de medición (días)	Tiempo de adquisición (seg)	Dosis administrada (MBq)	Tipo de Animal utilizado
[⁵¹ Cr]CrPO ₄	320	1; 2; 3; 5; 7; 9; 14 y 21	600	18,5	Conejos (1,5-2,0.. kg) (n = 3)
Cr[³² P]PO ₄	80	1, 2, 3, 5, 7, 9 y 10	900	6,4	Ratas (200 ± 20.. g) (n = 4)
Cr[³² P]PO ₄ (Bacon, Argentina)	80	1, 2, 3, 5, 7, 9 y 10	900	5,9	Conejos (1,5-2,0.. kg) (n = 3)
[⁹⁰ Y]CrPO ₄	80	1, 2, 3, 4; 7	300, 600	18,5	Conejos (1,5-2,0.. kg) (n = 3)
[¹⁷⁷ Lu]CrPO ₄	208	1; 2; 4, 8, 9	300, 600, 900	5,6	Ratas (200 ± 20.. g) (n = 5)

a: Tiempos o momentos a los que se realizó la medición.

Evaluación de la genotoxicidad del Fosfato de Cromo (III) marcado con ⁹⁰Y y ³²P

Se siguió el protocolo general recomendado por *Krishna*.¹¹ Se formaron 10 grupos de 5 ratas Wistar de 200± 20 g de peso. Al primer grupo se le administró la suspensión no marcada (sin adición de radionúclidos) y se tomó como control negativo. Al segundo grupo se le administró una dosis de 5 mg/kg de solución inyectable de cisplatino vía intraperitoneal, sirviendo de control positivo. A los grupos 3-6 se le administró la suspensión marcada con ⁹⁰Y y al resto (7-10) el producto marcado con ³²P. En la tabla 2 se muestra las dosis administradas y los tiempos de sacrificio de cada grupo.

Los animales se sacrificaron mediante narcosis con éter dietílico. La médula ósea se extrajo del fémur. Para ello, una vez seccionada cuidadosamente la cabeza, el hueso se introdujo en un tubo LP3 y se lavó su interior con 1 mL de suero fetal bovino. La dispersión obtenida se centrifugó a 1000 rpm durante 5 min. Se desechó el sobrenadante dejando solamente una fracción de aproximadamente 200 μ L para resuspender. Una vez agitado este material, se extendieron en portaobjetos 3 frotis de una gota. Las láminas obtenidas se mantuvieron a temperatura ambiente durante 24 h, fueron lavadas con metanol y puestas a secar. Luego se trataron con Giemsa diluida durante 15 min, se lavaron con agua corriente y se secaron en posición vertical. Posteriormente se procedió a realizar la lectura en microscopio óptico con el objetivo 100X a los efectos de determinar la frecuencia de aparición de micronúcleos en los eritrocitos policromáticos. Para asegurar la aleatoriedad del ensayo, las placas fueron codificadas y se leyeron a ciegas. Se contaron un total de 2000 eritrocitos policromáticos por placa y la frecuencia se determinó por la relación entre el total de micronúcleos encontrados y el total de eritrocitos policromáticos. Se aplicó el *t de*

Student para determinar la significación estadística de la frecuencia de los grupos tratados con relación al control negativo y una prueba de tendencia lineal para las dosis evaluadas.

Tabla 2. Dosis administrada y tiempo de sacrificio de cada grupo de animales para el ensayo con $[^{90}\text{Y}] \text{CrPO}_4$ y $\text{Cr}[^{32}\text{P}]\text{PO}_4$

Grupo	Producto administrado	Dosis administrada	Tiempo entre la administración y el sacrificio
1	(Control negativo)	-	-
2	Cisplatino (Control positivo)	5 mg/kg	24 h
3	Suspensión marcada con ^{90}Y	45 MBq/kg	24 h
4	Suspensión marcada con ^{90}Y	45 MBq/kg	72 h
5	Suspensión marcada con ^{90}Y	100 MBq/kg	24 h
6	Suspensión marcada con ^{90}Y	100 MBq/kg	72 h
3'	Suspensión marcada con ^{32}P	41 MBq/kg	7 días
4'	Suspensión marcada con ^{32}P	41 MBq/kg	14 días
5'	Suspensión marcada con ^{32}P	83 MBq/kg	7 días
6'	Suspensión marcada con ^{32}P	83 MBq/kg	14 días

RESULTADOS

Las suspensiones de CrPO_4 marcadas con ^{51}Cr ; ^{32}P ; ^{90}Y y ^{177}Lu obtenidas y caracterizadas según lo descrito en⁹ presentaron valores de pureza radioquímica superiores al 95 % y más del 80 % de las partículas con tamaños entre 0,8 y 5 μm .

Evaluación de la fuga articular

En la figura 1 se muestran los resultados del estudio de la fuga para las suspensiones marcadas con ^{51}Cr y ^{32}P . No se observó acumulación de radiactividad estadísticamente diferente del fondo en ninguna región fuera de la articulación durante el tiempo que duró el estudio (3 semanas para el ^{51}Cr y hasta 10 días para el ^{32}P). En el último caso se apreció una discreta disminución de la actividad presente en la articulación a las 24 h de la administración, que después permanece aproximadamente constante. Como promedio entre los 4 animales de la serie esta disminución fue del orden del 5 %. Para el producto comercial de la firma BACON, marcado con ^{32}P , se apreció una disminución constante de la actividad en la articulación, que a los 9 días representó aproximadamente el 13 % del valor inicial. Los ensayos realizados a este producto arrojaron valores de pureza radioquímica de 75,4 % y que aproximadamente el 40 % de las partículas tenían un tamaño inferior a 0,2 μm . Los tiempos de retención experimentales (T_{exp}) calculados a partir de la actividad retenida fueron de $27,4 \pm 0,3$ días ($r^2 = 0,991$) para el ^{51}Cr y de $13,6 \pm 0,1$ días ($r^2 = 0,982$) para la suspensión marcada con ^{32}P y $11,9 \pm 0,1$ ($r^2 = 0,977$) para el producto comercial.

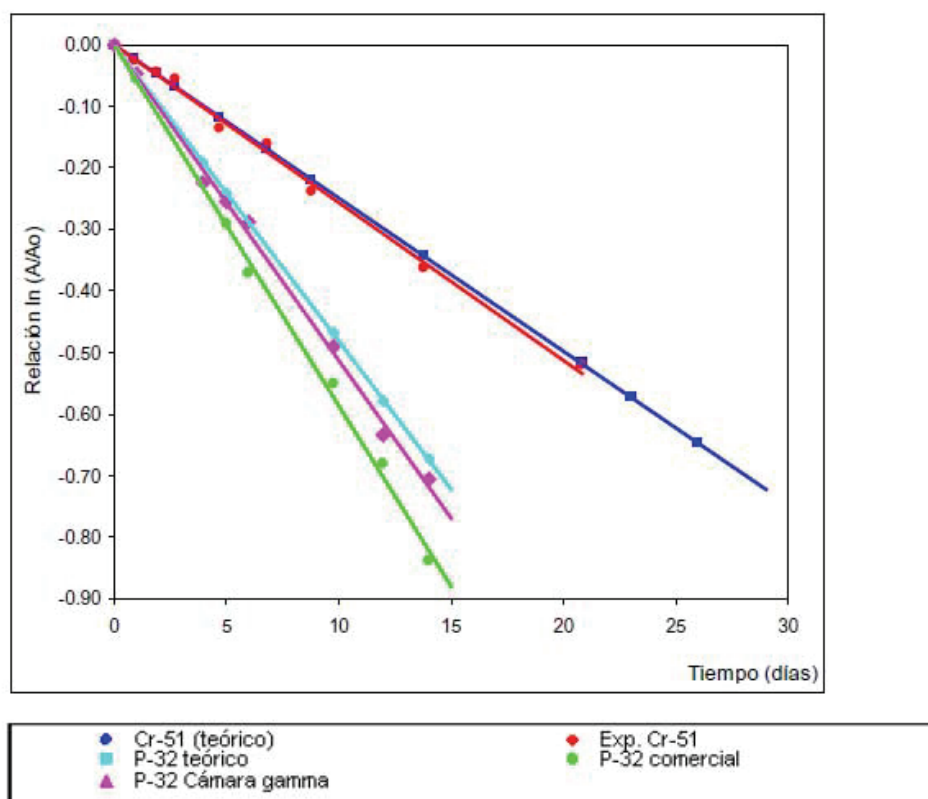


Fig. 1. Resultados de la evaluación de la fuga de las suspensiones marcadas con ^{51}Cr y ^{32}P .

Leyenda:

- ⇒ Lineal (Cr-51 teórico): Gráfico de decaimiento natural del Cr-51.
- ⇒ Lineal (Exp. Cr-51): Resultados del experimento de fuga en conejos de la suspensión de Fosfato de Cromo(III) marcada con ^{51}Cr .
- ⇒ Lineal (P-32 teórico): Gráfico de decaimiento natural del P-32.
- ⇒ Lineal (P-32 Cámara gamma): Resultados del experimento de fuga en ratas de la nueva suspensión de Fosfato de Cromo(III) marcada con ^{32}P .
- ⇒ Lineal (P-32 comercial): Resultados del experimento de fuga en conejos de la suspensión comercial marcada con ^{32}P de la firma Bacon.

En la tabla 3 se muestran los resultados de las mediciones de la actividad presente en los órganos seleccionados al finalizar los experimentos de fuga.

Para la suspensión marcada con ^{90}Y el T_{exp} hallado fue de 2,67 días ($r^2 = 0,985$) y para el ^{177}Lu fue de 6,65 días ($r^2 = 0,992$).

Estudios de genotoxicidad. Evaluación de la frecuencia de formación de micronúcleos

En la tabla 4 se muestran los resultados del estudio con las suspensiones marcadas con ^{32}P e ^{90}Y . Para el control positivo la frecuencia de aparición de micronúcleos es superior en 20 veces a la hallada para el control negativo en las condiciones experimentales utilizadas. Se observa poca diferencia en la frecuencia de aparición de micronúcleos entre el control negativo y los animales sacrificados al 1^{er} tiempo, independientemente de las dosis administradas para ambos radionúclidos ($p > 0,05$). Para las dosis superiores evaluadas se observa un incremento estadísticamente significativo en la frecuencia de formación de micronúcleos a los tiempos mayores estudiados (72 horas para el ^{90}Y y 14 días para el ^{32}P).

Tabla 3. Resultados de la medición de los órganos no blancos posterior a la administración de los preparados marcados con ^{32}P

Órgano	% Dosis	
	Producto comercial (Conejos)	Suspensión CENTIS (Ratas)
Hígado	6,7±0,9	0,21±0,03
Bazo	0,30±0,03	≤ 0,01
Riñones	0,90±0,08	≤ 0,04
Pulmones	1,2±0,2	≤ 0,01
Fémur	6,8±0,8	0,7±0,1
Orina (total)	0,8±0,1	-
Sangre (día 1)	16±1	-
Sangre (día 2)	11±1	-
Sangre (día 3)	5,0±0,6	≤ 0,01

Nota: En el caso del producto comercial se realizaron extracciones de sangre en diferentes tiempos, mientras que en el caso de la suspensión CENTIS el valor corresponde al día del sacrificio de los animales.

Tabla 4. Resultados de los ensayos de genotoxicidad en ratas.

Grupo de tratamiento	Frecuencia de micronúcleos					
	No. animales					%
	1	2	3	4	media	
Control Negativo	0,004	0,003	0,007	0,004	0,005	0,46
CP 5 mg/Kg	0,125	0,079	0,069	0,184	0,114	11,42
Y-90						
45 MBq/kg (24h)	0,003	0,007	0,009	0,009	0,007	0,68
45 MBq/kg (72h)	0,024	0,001	0,001	0,012	0,010	0,95
100 MBq/kg (24h)	0,006	0,009	0,003	0,007	0,006	0,62
100 MBq/kg (72h)	0,010	0,015	0,015	0,014	0,014	1,40
P-32						
41 MBq/kg (7d)	0,000	0,010	0,020	0,001	0,008	0,79
41 MBq/kg (14d)	0,008	0,010	0,010	0,000	0,007	0,70
83 MBq/kg (7d)	0,008	0,009	0,000	0,011	0,007	0,70
83 MBq/kg(14d)	0,003	0,025	0,096	0,028	0,038	3,82

DISCUSIÓN

Evaluación de la fuga articular

La presencia de actividad extrarticular debido a fuga de especies químicas radiactivas del sitio de inyección provoca dosis no aceptables de irradiación a los órganos no blanco y se reconoce como uno de los efectos adversos más importantes en la aplicación de la RSV.³⁻⁵ A partir de la variación de la actividad en el sitio de inyección con el tiempo se obtuvieron los tiempos de retención de la suspensión (T_{exp}) para cada animal. Para la suspensión marcada con ^{51}Cr no se evidenciaron diferencias significativas entre ellos con un T_{exp} promedio igual a 27,4 días ($r^2 = 0,98$), cercano al $T_{1/2}$ del ^{51}Cr (27,8 días). Las diferencias entre los valores experimental y teórico se pueden explicar si se considera: fuga del preparado (partículas o productos de degradación de estas) del sitio de administración, error de la medición en la cámara gamma (diferencias en el trazado de las regiones de interés, distribución de la actividad, etc.). Si se asume como única causa para la disminución de la actividad en el sitio de inyección la migración del radionúclido (libre o como parte de las partículas), se puede estimar la magnitud de la fuga mediante la comparación del tiempo experimental (T_{exp}) y el $T_{1/2}$ del radionúclido empleado. En la figura 1 se observa que a los 21 días la diferencia es menor del 3%, lo que permite considerar que la fuga de las partículas, en las condiciones experimentales indicadas, es inferior a ese valor. Es presumible que dada la pureza radioquímica de la suspensión utilizada (> 98 %) y los tamaños de partículas predominantes entre 0,8-5 μm ,⁹ no favorables a migración linfática, la fuga sea en efecto menor que el 3%. La emisión gamma de 320 keV del ^{51}Cr y su vida media de 27,8 días permiten así un seguimiento por cámara gamma durante varias semanas, lo que asegura una evaluación más completa del comportamiento del producto.

Para la suspensión marcada con ^{32}P la disminución de la actividad a las 24 h después de la administración se debe principalmente a la libre migración vía linfática o sanguínea del $[^{32}P]PO_4^{3-}$, presente en el radiofármaco (4-5% de acuerdo a la determinación de la pureza radioquímica) al momento de la inyección. Con el producto marcado con ^{51}Cr tiene lugar migración del ión fosfato libre, pero no es detectable por la medición de radiactividad, lo que ocurre también para las suspensiones marcadas con ^{90}Y y ^{177}Lu . En estos últimos casos se obtuvieron valores de T_{exp} muy cercanos a los tabulados, lo que permite afirmar que la actividad permanece retenida en la articulación.

Las estimaciones de fuga en la bibliografía consultada son variables sin que llegue a identificarse un "límite" permisible. Los valores reportados para compuestos comerciales a base de citrato y silicato con ^{90}Y y ^{169}Er son, como promedio, inferiores al 5%.^{3,5} Pandey y colaboradores¹² reportaron ~99% de retención de partículas marcadas con ^{90}Y (1-20 μm) en animales sanos y en otros con artritis inducida. Para el radiofármaco comercial a base de ^{186}Re se han reportado fugas entre 7 y 40% asociadas probablemente con el escape de partículas coloidales de pequeño tamaño.¹³ Gonca y colaboradores⁵ indican, por consideraciones de seguridad radiológica, que la fuga permisible debe ser tan baja como se pueda lograr. La variabilidad de los resultados reportados de fuga se puede explicar si se consideran la naturaleza físico-química de la molécula portadora de la radiactividad (estabilidad, tamaño de partículas) y el entorno biológico en el que se introduce, como regla una articulación tumefacta por engrosamiento sinovial, muy vascularizada y de naturaleza química compleja.

Para el producto comercial (^{32}P) se observó una disminución de aproximadamente el 13 % de la actividad inicial a los 9 días. A juzgar por los datos de un trabajo que hace referencia a su uso, este producto se caracteriza por un menor tamaño de partículas, entre 0,1-0,2 μm .¹⁴ De acuerdo a los datos de estudios de radiopartículas en el sistema linfático,¹⁵ es presumible que partículas con esos tamaños migren libremente de la articulación, lo que explicaría este hallazgo. Anghileri en trabajos con animales reportó que las dispersiones con tamaños entre 0,1-0,3 μm migran significativamente después inyección intracavitaria y muscular.^{16,17} Los ensayos realizados en nuestro laboratorio mostraron que aproximadamente el 40 % de las partículas tenían un tamaño inferior a 0,2 μm y un 25% está por debajo de 0,05 μm , o sea que contiene especies radioquímicas con capacidad de migrar de la articulación, lo que explica la acumulación relativamente alta que se observa en hígado y fémur en los animales a los que se les administró, a diferencia de los resultados obtenidos para la suspensión objeto de estudio en el presente trabajo (tabla 4), lo que demuestra que con un tamaño de partículas y una pureza radioquímica superiores se logra minimizar la fuga hacia los órganos no blancos.^{13,14,18}

La suspensión de Fosfato de Cromo (III) marcada con diferentes radionúclidos obtenida en el presente trabajo, con tamaños de partículas entre 0,8-5 μm y pureza radioquímica superior al 95 %, se caracteriza por fuga inferior al 5 %, lo que cumple los criterios para minimizar los riesgos de irradiación de los órganos no blancos y por tanto su empleo seguro.

Estudios de genotoxicidad. Evaluación de la frecuencia de formación de micronúcleos

La frecuencia de formación de micronúcleos es reflejo indirecto de la ruptura de cromosomas o de una imperfección en el aparato mitótico. Este ensayo ha sido empleado con éxito como biomarcador citogenético.¹¹ Los resultados obtenidos para el control positivo indican que en las condiciones experimentales utilizadas se produce daño cromosómico en los eritrocitos de la médula ósea de ratas, lo que demuestra la capacidad del laboratorio para ejecutar estos ensayos. Para ambos radionúclidos se observó poca diferencia en la frecuencia de aparición de micronúcleos entre el control negativo y los animales sacrificados al primer tiempo, independientemente de las dosis administradas, lo que sugiere poco daño radiacional. A tiempos mayores se produce un incremento en la formación de micronúcleos en el caso de las dosis superiores (100 MBq/kg para ^{90}Y y 83 MBq/kg para ^{32}P) para los dos preparados evaluados. La prueba de regresión lineal de proporciones realizada a los datos obtenidos es significativa para esas dosis, lo que sugiere un efecto genotóxico del tratamiento. No se evaluó la persistencia o no de este daño en el tiempo.

En la bibliografía especializada no se encontraron estudios de este tipo para los radiofármacos existentes. No se ha evidenciado relación entre la aplicación de RSV y el desarrollo de cáncer.⁹ Fernández-Palazzi y Caviglia evaluaron el posible daño cromosómico en pacientes hemofílicos a los que se aplicaron procedimientos de RSV en seguimiento hecho por 25 años. Reportaron que solo menos del 2 % de las aberraciones halladas se clasificaron como pre-malignas y no se encontraron en los mismos pacientes 5 años después.¹⁹ En un estudio de 104 pacientes con AR tratados con silicato de ^{90}Y se concluyó que el uso del radiofármaco no aumenta el riesgo de cáncer, ya que la tasa de incidencia estandarizada para este grupo fue de 0,6 (9 pacientes), mientras que en la población de pacientes no tratados fue de 1,1.²⁰

Una encuesta realizada en EE.UU. identificó 1017-1027 inyecciones de Fosfato crómico marcado con ^{32}P en 563-577 pacientes hemofílicos a los que se les realizó RSV desde 1988. No se encontraron evidencias de malignidad inducida por ese tratamiento.⁹ Se reportó la aparición de leucemia linfocítica aguda en 2 niños (9 y 14 años respectivamente) un año después de tratados, ambos con historia de enfermedad autoinmune y la circunstancia de que ese período no se corresponde con el esperado para la inducción por radiaciones de esa enfermedad.²¹ En investigaciones realizadas para evaluar la seguridad del procedimiento de RSV con Citrato de Itrio [^{90}Y] Voth y colaboradores encontraron en una población de 10,000 células 25 cromosomas dicéntricos antes de RSV y 41 después del procedimiento, diferencia que fue considerada en dicho estudio estadísticamente no significativa.²² El análisis de las aberraciones cromosómicas, los estudios de micronúcleos y el intercambio de cromátides hermanas en leucocitos de sangre periférica de 18 niños sometidos a RSV de rodillas con el mismo producto revelaron la ausencia de altas dosis de radiación en esta y por ende bajo riesgo de cáncer resultado del procedimiento.²³ Si bien no se ha establecido claramente la relación entre el riesgo de aparición de cáncer con los micronúcleos como en el caso de las aberraciones cromosómicas, se considera útil como «marcador biológico de efectos tempranos» en los estudios de monitoreo de la población expuesta a agentes genotóxicos, como en RSV ^{90}Y .⁷

Los resultados obtenidos en el estudio de genotoxicidad para las suspensiones marcadas con ^{90}Y y ^{32}P demostraron que no se observan incrementos en la frecuencia de formación de micronúcleos para una dosis superior en aproximadamente 40 veces a la prevista a utilizar como máximo en la clínica, lo que permite considerar el uso médico seguro de las mismas.

CONCLUSIONES

Se dan evidencias del uso seguro de una suspensión de Fosfato de Cromo(III) marcada con diferentes radionúclidos, en particular que la fuga articular de la suspensión marcada no fue significativa durante 3 semanas. Se comparó el Fosfato de Cromo(III) marcado con ^{32}P obtenido con un producto comercial similar mediante la evaluación de la fuga articular, comprobándose las ventajas de tener un preparado con mayor tamaño de partículas. Se demostró que para las suspensiones marcadas con ^{90}Y y ^{32}P no se producen incrementos en la frecuencia de formación de micronúcleos para una dosis superior en aproximadamente 40 veces a la prevista a utilizar como máximo en la clínica. Radiofármacos a base de Fosfato de Cromo(III) con estos radionúclidos pueden ser recomendados para su empleo en Radiosinovioartesis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clunie G, Ell PJ. A Survey of Radiation Synovectomy in Europe, 1991-1993. Eur. J. Nucl. Med. 1995; 22: 970-6.
2. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Jesenko R, Just H, Kogler D. Clinical Outcome of Radiosynoviorthesis: a meta-Analysis Including 2190 Treated Joints. Nucl. Med. Comun. 2002; 23: 683-8.
3. Kampen WU, Voth M, Pinkert J. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [^{90}Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications. Rheumatology. 2007; 46: 16-24.

4. Kampen WU, Matis E, Czech N, Soti Z, Gratz S, Henze E. Serious complications after radiosynoviorthesis. Survey on frequency and treatment modalities. *Nuklearmedizin* 2006; 45: 2628.
5. Gonca KG, Ömer U, Bülent A. Comparison of extraarticular leakage values of radiopharmaceuticals used for radionuclide synovectomy. *Annals of Nuclear Medicine* 2006; 20 (3): 1838.
6. Ofluoglu S, Schwameis E, Zehetgruber H, Havlik E, Wanivenhaus A, Schweeger I, Weiss K, Sinzinger H, Pirich Ch. Radiation Synovectomy with ^{166}Ho -Ferric Hydroxide: A First Experience. *J. Nucl. Med.* 2002; 43: 1489-94.
7. Dunn AL, Busch MT, Wylly JB. Radionuclide Synovectomy for Hemophilic Arthropathy: A Comprehensive Review of Safety and Efficacy and Recommendation for a Standardized Treatment Protocol. *J. Thromb. Haemost.* 2002; 87(3): 3833-93.
8. Turkmen C, Ozturk S, Unal SN. The Genotoxic Effects in Lymphocyte Cultures of Children Treated with Radiosynovectomy by Using Yttrium-90 Citrate Colloid. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2007; 22(3): 393-9.
9. Cruz J, Morín Zorrilla J, Cruz Morales A. Fosfato de Cromo(III) marcado con diferentes radionúclidos para uso en Radiosinoviortesis. *Rev. Cub. Farm.* 2012; 46(2): 162-72.
10. .Ensayo de biodistribución para el control de calidad de radiofármacos. Procedimiento. Centro de Isótopos. 2004. Reporte No.: DCC.PNO.034.
11. Krishna G, Hayashi M. In vivo rodent micronucleus data in mice and rats. *Mutation Research* 2000; 453: 155-6.
12. Pandey U, Bapat K, Sarma HD. Bioevaluation of ^{90}Y -labeled particles in animal model of arthritis. *Ann. Nucl. Med.* 2009; 23: 333-9.
13. Grmek M, Milcinski M, Fettich J. Radiation Exposure of Hemophiliacs After Radiosynoviorthesis with ^{186}Re Colloid. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2007; 22(3): 417-422.
14. .Soroa VE, del Huerto M, Giannonne C, Caviglia H, Galatros G, Fernández D, Méndez M, Naswetter GG, Nicolini JO Effects of Radiosynovectomy with P-32 Colloid Therapy in Hemophilia and Rheumatoid Arthritis. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals.* 2005; 20(3): 344-8.
15. Szuba A, Shin WS, Straus W and Rockson S. The Third Circulation: Radionuclide Lymphoscintigraphy in the Evaluation of Lymphedema. *J. Nucl. Med.* 2003; 44(1): 43-53.
16. Anguileri LJ. In Vivo Distribution of Radioactive Chromic Phosphate: Influence of the Particle Size and Route of Injection. *International Journal of Applied Radiation and Isotopes*. 1965; 16: 623-630.
17. Anghileri LJ, Marques R. New Colloidal Chromic Radiophosphate for Local Irradiation of the Central Nervous System. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 1967; 18: 97-100.
18. Noble J, Jones AG, Davis MA, Sledge CB, Kramer RI, Livni E. Leakage of Radioactive Particle Systems from a Synovial Joint Studied with a Gamma Camera. Its Application to Radiation Synovectomy. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1983; 65 (3): 381-9.

19. Fernández-Palazzi F, Caviglia H. On the Safety of Synoviorthesis in Haemophilia. 2001; 7 (2): 50-3.
20. Vuorela J, Sokka T, Pukkala E. Does yttrium radiosynovectomy increase the risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 2003; 62: 2513.
21. Dunn AL, Manco-Johnson M, Busch MT, Balark KL, Abshire TC. Leukemia and P32 radionuclide synovectomy for hemophilic arthropathy. J Thromb Haemost 2005; 3: 15412.
22. Voth M, Klett R, Lengsfeld P. Biological dosimetry after Y-90 citrate radiosynoviorthesis. Nuklearmedizin. 2006; 45(5): 223-8
23. Turkmen C. «Safety of Radiosynovectomy in Hemophilic Synovitis: it is Time to Re-evaluate! « J of Coag. Disorders 2009; 1(1): 29-36.

Recibido: 4 de agosto de 2012.

Aprobado: 23 de septiembre de 2012.

Jorge Cruz Arencibia.

Centro de Isótopos (CENTIS). Ave. Monumental y Carretera La Rada km 3½, Valle de la Victoria, San José, Mayabeque, Cuba. Correo electrónico: jcruz@centis.edu.cu