

Evaluación de fugas extrarticulares del Fosfato crómico marcado con Fósforo-32 de producción nacional en pacientes hemofílicos

Evaluation of joint leakage of national Chromic Phosphate labeled with Phosphorus-32 in hemophilic patients

Teresa Alejandra Fundora Sarraff^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-0861-1872>

Frank Echevarría Castillo¹ <http://orcid.org/0000-0002-7289-2218>

Humberto Hernández Reyes¹ <http://orcid.org/0000-0001-9754-3113>

¹Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

* Autor para la correspondencia: (rchematologia@infomed.sld.cu)

RESUMEN

La radiosinovioartesis como tratamiento de la artropatía hemofílica, frecuentemente, ofrece excelentes resultados, al reducir grandemente el número de episodios de sangramiento y evitar daños ulteriores a las articulaciones. El Centro de Isótopos desarrolló el fosfato crómico coloidal marcado con Fósforo-32, producto listo para su empleo en pacientes hemofílicos. El objetivo de este trabajo fue evaluar la fuga extrarticular de este radiofármaco utilizado en la radiosinovioartesis en pacientes hemofílicos. Se determinó el porcentaje de fuga extrarticular del radiofármaco en 9 pacientes hemofílicos con sinovitis crónica, a los que se les realizó la radiosinovioartesis en la articulación de la rodilla. La radiactividad se midió, con un contador Geiger-Muller, sobre la rodilla tratada, en sus aspectos lateral, encima y medial; la rodilla contralateral; las cadenas linfáticas inguinales, de ambos lados, y el hígado. Los valores de fuga encontrados posteriormente a la inyección fueron 0,0046 % a los 10 min; 0,0023 % a las 24 horas; 0,1332 % el día 7 y 4,0213 % el día 30. Estos resultados coinciden con los valores comunicados por otros autores y con lo esperado de acuerdo a las características del producto,

indican que se ejecutó el proceder adecuadamente y que los pacientes fueron seleccionados correctamente.

Palabras clave: fugas extrarticulares, radiosynoviortesis, hemofilia, fósforo-32.

ABSTRACT

Radiosynoviorthesis as a treatment for hemophilic arthropathy often offers excellent results, greatly reducing the number of bleeding episodes and avoiding further damage to the joints. The Isotope Center developed a product, Colloidal Chromic Phosphate labeled with Phosphorus-32, ready for use in hemophiliac patients. Our objective was to evaluate the joint leakage of this radiopharmaceutical use in radiosynoviorthesis in hemophilic patients. The percentage of radiopharmaceutical joint leakage was evaluated in 9 hemophilic patients with chronic synovitis, who underwent radiosynoviorthesis in the knee joint. The radioactivity was measured on the treated knee, in its lateral, above and medial aspects, the contralateral knee, the inguinal lymphatic chains of both sides and the liver, with a Geiger-Muller detector. The leakage values found after the injection were 0.0046% at 10 minutes, 0.0023% at 24 hours, 0.1332% on day 7 and 4.0213% on day 30. These results are agreed with the values reported by other authors and with was expected according to the characteristics of the product, indicatate that the procedure was executed properly and that the patients were correctly selected.

Keywords: extra-articular leakage, radiosynoviorthesis, hemophilia, Phosphorus-32.

Recibido: 27/08/2018

Aceptado: 04/10/2018

INTRODUCCIÓN

La hemorragia intrarticular recurrente en pacientes con hemofilia ocasiona la sinovitis crónica la que subsecuentemente causa la degeneración del cartílago articular, con serias consecuencias negativas en la calidad de vida de los pacientes con hemofilia. ⁽¹⁾

La sinoviortesis en sus diferentes variantes, se basa en la inyección intrarticular de una sustancia con el objetivo de estabilizar (ortesis) la membrana sinovial de una articulación. La radiosinoviortesis consiste en la inyección intrarticular de un isótopo radiactivo.⁽²⁾ En los pacientes hemofílicos este procedimiento tiene la finalidad de conseguir la oclusión de los capilares y el aumento de los depósitos de fibrina en la membrana sinovial superficial, con lo que reduce las hemartrosis.⁽³⁾

La radiosinoviortesis como tratamiento de la artropatía hemofílica frecuentemente ofrece excelentes resultados, al reducir grandemente el número de episodios de sangramiento y evitar daños ulteriores a las articulaciones.⁽³⁾

En 2008, se realizó por primera vez la radiosinoviortesis en un grupo de pacientes hemofílicos cubanos con un producto gentilmente donado por Argentina. El Centro de Isótopos (Centis), desarrolló un producto nacional, el fosfato crómico coloidal marcado con Fósforo-32, potencialmente seguro y eficaz para su uso en la radiosinoviortesis en humanos, listo para su empleo en pacientes hemofílicos,⁽⁴⁾ lo que permitió valorar la seguridad y eficacia de su empleo en un grupo de pacientes con artropatías hemofílicas.⁽⁵⁾

El presente trabajo tuvo por objetivo evaluar la fuga extrarticular del radiofármaco de producción nacional fosfato de cromo (III) marcado con Fósforo-32 en la radiosinoviortesis en pacientes hemofílicos.

MÉTODOS

Se evaluó la existencia de fuga extrarticular del radiofármaco en 9 pacientes hemofílicos con sinovitis crónica, a los que se les realizó la radiosinoviortesis en la articulación de la rodilla (10 rodillas), con una edad promedio de 36,3 años, en un rango de edades entre 23 y 59 años. Del grupo inicial, a 7 pacientes se les hicieron los monitoreos sobre los sitios anatómicos de interés en todos los períodos de tiempo planificados posteriores a la inyección del radiofármaco.

Previo al tratamiento los pacientes fueron informados ampliamente acerca del procedimiento y dieron su consentimiento por escrito para su inclusión en este estudio. El producto utilizado fue el fosfato de cromo (III) marcado con Fósforo-32 producido por el Centis.

A todos los pacientes se les realizó la radiosinovioresis en la articulación de la rodilla, conforme al procedimiento descrito por Silva y colaboradores.⁽⁶⁾ Después de inmovilizar la articulación tratada, los recuentos provenientes del isótopo radiactivo fueron registrados en varios sitios anatómicos con un contador Geiger-Muller LAMSE, modelo RM1001-CT, de ventana fina de mica de 1,5 – 2 mg/cm², de acuerdo con el método original de Siegel y colaboradores,⁽⁷⁾ utilizado también por Silva y colaboradores.⁽⁶⁾ Con el mismo equipo se midieron los recuentos del fondo radiactivo en el local en que se realizaron posteriormente las mediciones a los pacientes.

Sitios anatómicos de interés en que se registraron los recuentos

La radiactividad se midió sobre la rodilla tratada (articulación blanco), en sus aspectos lateral, encima y medial; la rodilla contralateral; las cadenas ganglionares inguinales de ambos lados y el hígado; a los 10 min después de la inyección del radiofármaco y a los 1, 7 y 30 días posteriores. Se midió 15 segundos en cada posición. Se consideró aceptable hasta el 5 % de fuga.

Registro de los datos y cálculo de los resultados

Se confeccionó una planilla con los datos de los pacientes, los datos experimentales y los valores obtenidos en el proceso de los cálculos, en un libro de Excel, versión compatible Excel 97-2003. La expresión para calcular la cantidad relativa de radiación (CRR) para cada sitio de localización expresada en % fue la siguiente:

$$CRR = \frac{Rec - fondo}{Rec. Art. blanco} \times 100 \%$$

Rec: recuentos en cada sitio anatómico de interés, en cuentas por minuto

Fondo: recuentos del fondo radiactivo medidos antes de hacer cualquier localización sobre cada sitio anatómico de interés, en cuentas por minuto.

Rec. Art. Blanco: recuentos promedio en la articulación en la que se ejecutó la radiosinovioresis (rodillas), en cuentas por minuto.

De esta forma los recuentos medidos en cada uno de los sitios de interés se expresaron de manera porcentual utilizando como referencia el promedio de los recuentos encontrados sobre la articulación tratada el mismo día de la medición, previa sustracción de los recuentos del fondo radiactivo a todas las mediciones. El porcentaje de fuga se identifica con la cantidad relativa de radiación (CRR) para cada sitio de medición.

El porcentaje de fuga que se informa en el grupo de pacientes es el valor de la sumatoria de los promedios de los porcentajes de fuga para cada sitio monitoreado el día de la medición.

RESULTADOS

En el 100 % de los pacientes no se observó lesión en el sitio de la inyección.

Los resultados de la evaluación de las fugas extraarticulares del radiofármaco que se muestran corresponden a los 7 pacientes a los que se les hicieron todas las mediciones en los sitios anatómicos de interés en todos los períodos de tiempo planificados, posteriores a la inyección del radiofármaco.

En la tabla se muestran los resultados de los valores promedio de los porcentajes de fuga extraarticular del fosfato crómico coloidal marcado con Fósforo-32, en el grupo de pacientes hemofílicos en cada sitio anatómico monitoreado y los valores totales del porcentaje de fuga, en el período de tiempo posterior a la inyección correspondiente.

Tabla 1- Porcentajes de fuga extraarticular posterior a la radiosinoviortesis con fosfato crómico [P-32] en pacientes con artropatía hemofílica

Sitios de localización	10 min Fugas (%)	Día 1 Fugas (%)	Día 7 Fugas (%)	Día 30 Fugas (%)
Articulación contralateral	0,0007	0,0004	0,0297	0,8911
Cadena ganglionar inguinal derecha	0,0014	0,0006	0,0370	1,1482
Cadena ganglionar inguinal izquierda	0,0011	0,0008	0,0398	0,8061
Hígado	0,0014	0,0005	0,0267	1,1759
Total del porcentaje de fugas	0,0046	0,0023	0,1332	4,0213

Los valores de fuga encontrados son 0,0046 % a los 10 min después de la inyección, 0,0023 % 24 horas después de la inyección, 0,1332 % 7 días después de la inyección y 4,0213 % el día 30 posterior a la inyección.

DISCUSIÓN

El fosfato de cromo (III) coloidal marcado con Fósforo-32, se utiliza en radiosinoviortesis desde la década de 1980.⁽⁸⁾ Los excelentes resultados en hemofilia se deben al tamaño de partículas del preparado, ser un emisor beta puro y a su vida media relativamente larga, que facilita la aplicación paulatina de la dosis radiacional.^(3,7-9) Este radiofármaco sigue utilizándose en la actualidad para tratar la sinovitis hemofílica mediante la radiosinoviortesis porque el tratamiento ha probado ser sencillo, seguro, confiable, económico, práctico y se recomienda junto a otros radiocoloides en el manejo de la sinovitis crónica en la hemofilia.^(1,10-12)

En el procedimiento de radiosinoviortesis en pacientes hemofílicos, una vez inyectado el radiofármaco en el espacio intrarticular, las partículas del radiocoloide son rápidamente fagocitadas por las células superficiales de la sinovial, emitiendo radiaciones beta que en su interacción con los átomos y electrones de los elementos que forman este tejido producen la liberación de radicales libres altamente reactivos que conducen a la necrosis, oclusión de vasos y fibrosis de la sinovial, atenuando los pliegues de la membrana sinovial.⁽⁹⁾

Los efectos de la radiosinoviortesis en la artropatía hemofílica se pueden clasificar en histológicos, anátomo-patológicos y prácticos.⁽⁹⁾ Los efectos histológicos consisten en la regresión de la hiperemia sinovial, la reducción de la infiltración celular, la disminución de la hipertrofia sinovial con necrosis de la capa superficial y la fibrosis de las capas inferiores con esclerosis de los vasos del plexo subsinovial. Los efectos anátomo-patológicos incluyen la disminución de células inflamatorias, el depósito de fibrina en las capas superficiales de la sinovial y la oclusión capilar a nivel de la membrana sinovial. Desde el punto de vista práctico se ha constatado la disminución de la hiperactividad sinovial, la reducción de los sangrados articulares, el frenado del daño histológico y que indirectamente mejoran otros parámetros clínicos articulares.⁽⁹⁾

Los efectos adversos de la radiosinoviortesis incluyen: la necrosis inducida por radiación en el tejido, que ocurre por inyección iatrogénica extrarticular que se evita localizando el sitio adecuado para la inyección mediante el uso de un fluoroscopio, o por el reflujo del material radiactivo por el canal de inyección que se impide con la inyección de medicamentos por el mismo canal de inyección del radiofármaco, la sinovitis inducida por radiación, que se evita con la inyección de esteroides y la fuga extrarticular del radiofármaco desde la articulación inyectada.^(2,4-8,10,13)

Las fugas extrarticulares del radiofármaco dependen de varios factores: el tamaño de las partículas coloidales, que debe ser entre 2-5 μm , la técnica utilizada para la inyección del radiofármaco, la movilización de la articulación posterior al proceder, el grado de hipervascularización de la articulación a tratar y la interferencia de los medios de contraste, si estos son utilizados.⁽⁷⁾

El fosfato de cromo (III) marcado con Fósforo-32 producido por el Centis, tiene alrededor de 90 % de las partículas en el intervalo de 1 a 5 μm , con actividad fagocitaria *in vitro e in vivo*.⁽⁴⁾ En estudios previos realizados en animales de laboratorio, se demostró la posibilidad del uso seguro de esta suspensión, en particular, que la fuga extrarticular de la suspensión no fue significativa durante tres semanas y no se produjeron incrementos en la frecuencia de formación de micronúcleos para una dosis superior en aproximadamente 40 veces a la prevista a utilizar en la clínica.⁽⁴⁾ Todo ello permitió considerar este radiofármaco potencialmente seguro y eficaz para su uso en la radiosinoviortesis en pacientes⁽⁴⁾ y permitió evaluar la seguridad y eficacia de su empleo en un grupo de pacientes con artropatías hemofílicas.⁽⁵⁾

En la radiosinoviortesis en los pacientes hemofílicos la ausencia sustancial de fuga extrarticular del radionúclido obedece a una combinación de factores: realizar un proceder adecuado, con la inyección estrictamente intrarticular, inmovilizar la articulación inyectada por un período de 48 o 72 horas, la selección del radiocoloide con partículas relativamente grandes que disminuyan el escape desde el espacio intrarticular y la selección del paciente.⁽⁶⁾

Las estimaciones de fuga comunicadas por diferentes autores son variables sin que llegue a identificarse un "límite" permisible. En el estudio realizado por Rivard y colaboradores en 1994, utilizando el producto Phosphocol (Mallinkrodt), marcado con Fósforo-32, describen en la mayoría de los pacientes bajos porcentajes de fuga, clínicamente no significativos. En 3

articulaciones, se obtuvieron valores de 7,9 y 14 %, respectivamente. Si se excluyen estas, el rango es 0,1-2 %.⁽¹³⁾

Silva y colaboradores en un estudio con seguimiento hasta los dos meses, no registraron un nivel de radiación extrarticular significativo, solo en un paciente el nivel medido de fuga extrarticular fue superior al 1 % (2,5 %).⁽⁶⁾ Dunn y colaboradores en una revisión sobre la eficacia y la seguridad de la radiosinoviortesis en pacientes con trastornos hemorrágicos, encontraron 8 trabajos en que se reporta fuga extrarticular, esta se considera pequeña, por debajo del 6 % y sin consecuencias apreciables a largo plazo.⁽⁸⁾

En los trabajos que antecedieron a la aplicación clínica de la suspensión de fosfato crómico marcado con Fósforo-32, producida por el Centis, se evidenció que con los tamaños de las partículas entre 0,8-5 μm y pureza radioquímica superior al 95 %, la fuga encontrada fue inferior al 5 %, lo que cumplía los criterios para minimizar los riesgos de irradiación de los órganos no blancos y por tanto su empleo seguro.⁽⁴⁾

Los resultados de la evaluación de las fugas extrarticulares posteriores a la radiosinoviortesis, con el fosfato crómico marcado Fósforo-32 de producción nacional, en pacientes hemofílicos, coinciden con los valores comunicados por otros autores y con lo que se esperaba de acuerdo a las características del producto, indican que se ejecutó el proceder adecuadamente y que los pacientes fueron seleccionados correctamente.

Agradecimientos

Dra. Aymara Baganet Cobas, Dr. Enrique García Rodríguez, Tec. María del C. Medina León, Lic. Marta S. Perojo Jiménez, Dr. Jorge Cruz Arencibia, Dr. José Morín Zorrilla por su ayuda en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang WQ, Han SQ, Yuan Z, He YT, Zhang H, and Zhang M. Effects of intraarticular ^{32}P colloid in the treatment of hemophilic synovitis of the knee: A short term clinical study. [Indian J Orthop.](#) 2016 Jan-Feb; 50(1): 55–8. doi: [10.4103/0019-5413.173507](https://doi.org/10.4103/0019-5413.173507)
2. Querol MM. Opciones terapéuticas en la sinovitis en pacientes afectos de hemofilia: Sinoviortesis. Tesis Doctoral. Valencia: Universidad de Valencia; 2016. [citado 2018 mayo 22] Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/71061746.pdf>
3. Rodriguez-Merchan EC, De la Corte H, Jimenez V. Radiosynovectomy in haemophilia: long-term results of 500 procedures performed in a 38-year period. *Thromb Res.* 2014; 134:985–90. doi: 10.1016/j.thromres.2014.08.023
4. Cruz J, Cruz A, Tamayo R, García E, Alberdi L, Morín J. Evaluación de la seguridad de una suspensión de fosfato de cromo (III) para uso en radiosinoviortesis. *Rev Cubana Farmacia.* 2012;46(1):162-72.
5. Baganet A, Sagarra M, Castillo D, Fundora T, Lavaut K, Padrón Y, Castillo F, García E, Cruz J, Morín J. Radiosinoviortesis con suspensión de fosfato crómico [^{32}P] en pacientes hemofílicos. *Rev Cubana Ortop Traumatol.* 2014 [citado 2018 junio 22];28(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-215X2014000100002
6. Silva M, Luck JV Jr., Siegel E. ^{32}P Chromic Phosphate Radiosynovectomy for Chronic Haemophilic Synovitis. *Haemophilia.* 2001;7(Suppl.2):40-9.
7. Siegel HJ, Luck JV Jr., Siegel ME, Quines C, Anderson E. Hemarthrosis and Synovitis Associated with Hemophilia: Clinical use of P-32 Chromic Phosphate Synoviorthesis for Treatment. *Radiology* 1994; 190:257-61.
8. Dunn, AL, Busch, MT, Wyly JB, Abshire, TC Radionuclide Synovectomy for Hemophilic Arthropathy: a comprehensive review of safety and efficacy and recommendation for a standardized treatment protocol *Thromb Haemost* 2002;87:383-93.
9. De la Corte H. Sinoviortesis radiactiva en personas con hemofilia. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2011. [citado 2018 mayo 22] Disponible en: <https://eprints.ucm.es/13196/1/T33000.pdf>
10. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia. *Haemophilia* 2017: 1–10. DOI: 10.1111/hae.13201.

11. Prasanna TY, Jagdish M, Nataraj AR. Clinical outcome of radiosynovectomy in haemophilia a patients with chronic knee synovitis. *Internat J Orthop Sci.* 2017; 3(3):1090-3. DOI: <https://doi.org/10.22271/ortho.2017.v3.i3o.160>.
12. Prasanna TY, Jagdish M, Nataraj AR, Dhanapathi H, Harshith K. Short-term clinico-radiological outcome of chronic knee synovitis among haemophilia A patients post phosphorus-32 radiosynoviorthesis: Single group prospective study. *J Orthop Surg* 2017;25(1): 1-6. DOI: 10.1177/2309499016684500.
13. Rivard GE, Girard M, Belanger R, Jutras, M, Guay, JP, Marton D. Synoviortheses with colloidal 32P chronic phosphate for the treatment of hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:482-8.

Conflicto de interés

Los autores no declaran conflicto de interés.

Contribución de autoría

Ing. Teresa Alejandra Fundora Sarraff: hizo aportaciones importantes a la concepción del artículo, la redacción del borrador, la revisión crítica de su contenido intelectual y la aprobación final de la versión que va a publicarse. Seleccionó el método de evaluación de las fugas extrarticulares del radiofármaco, hizo mediciones y participó en los cálculos y análisis de los resultados.

Lic. Frank Echevarría Castillo: hizo aportaciones importantes a la concepción del artículo, la redacción del borrador y la revisión crítica de su contenido intelectual. Aprobó de la versión final que va a publicarse, hizo mediciones y participó en los cálculos y análisis de los resultados.

Lic. Láser Humberto Hernández Reyes: hizo aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, redacción del borrador del artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.

