

Radiofármacos en radiosinoviortesis

**Jorge Cruz Arencibia¹, Enrique García Rodríguez², Marta Sagarra Veranes³,
José Morín Zorrilla¹**

¹Centro de Isótopos (CENTIS)

Carretera de la Rada km 3½ Guanabacoa. Ciudad de La Habana, Cuba

²Hospital General Docente Enrique Cabrera, Alta Habana

³Instituto de Hematología e Inmunología

jcruz@centis.edu.cu, lmorin@centis.edu.cu

Resumen

La radiosinoviortesis es un procedimiento de radioterapia metabólica consistente en la inyección intrarticular de radiofármacos con radionúclidos emisores beta para el tratamiento de la sinovitis crónica, manifestación frecuente de artritis reumatoide, hemofilia y otras enfermedades sistémicas. De uso regular en Europa, EE.UU. y algunos países de América Latina, se caracteriza por su eficacia, seguridad y bajo costo relativo. Los productos comerciales existentes se basan en ⁹⁰Y, ¹⁶⁹Er, ¹⁸⁶Re y ³²P, aunque se investiga el uso de ¹⁸⁸Re, ¹⁶⁶Ho entre otros radionúclidos. En Cuba se encuentra en ensayo una suspensión de fosfato de cromo (III) marcada con ³²P, que reúne las condiciones para resultar eficaz y segura en la práctica.

RADIOPHARMACEUTICALS IN RADIOSYNOVIORTHEISIS

Abstract

The radiosynoviorthesis is a procedure of metabolic radiotherapy, consisting in the intrarticular injection of a radiopharmaceutical with a beta emitting radionuclide for the treatment of chronic sinovitis, frequently present in rheumatoid arthritis, haemophilia and other systemic diseases. As this is a safe, effective and a relatively low-cost procedure, It is ordinarily used in Europe, USA and in some Latin American countries. The existing commercial products are based on ⁹⁰Y, ¹⁶⁹Er, ¹⁸⁶Re and ³²P, although research is carried out on the use of ¹⁸⁸Re, ¹⁶⁶Ho, among others radionuclides. In Cuba a suspension of Chromium Phosphate (III) labeled with ³²P, is on trial. The above-mentioned suspension has enough characteristics to become an efficient and safe product in practice.

Key words: *radiopharmaceuticals, radioisotopes, radionuclide kinetics, bone joints, rheumatic diseases, clinical trials*

El uso de radiofármacos, fuentes radiactivas abiertas de sustancias moleculares, dispersiones o células, es la base de la Medicina Nuclear. Si es con fines diagnósticos, se habla de imagen nuclear, si el propósito es terapéutico, de radioterapia metabólica, como es la radiosinoviortesis (RSV).

Sinovitis crónica

La sinovitis crónica, manifestación articular de la artritis reumatoide (AR), la hemofilia y otras enfermedades sistémicas, es causa frecuente de discapacidad individual. La AR afecta al 1% de la población, siendo dos veces más frecuente en la mujer que en el hombre [1]. Aunque con manifestaciones sistémicas, se considera una enfermedad articular. Comienza con rigidez y dolor, inflamación y calor, resultado de cambios en la membrana sinovial. Si la enfermedad progresa, hay daño en cartílago y hueso, y dificultades en el movimiento de la articulación afectada. La primera lesión parece ser proliferación celular y daño microvascular. El espesor de la sinovia crece de 2 a 10-12 células con aumento de las del tipo macrófago [2], secretoras de citoquinas y enzimas, sustancias que pueden dar lugar a destrucción de la articulación [3]. La hemofilia, causa también de sinovitis debido al sangramiento espontáneo de las articulaciones, tiene una prevalencia de 113 por millón de hombres o 400 000 [4] y afecta fundamentalmente a la población infantil. El costo de atención es de unos 48 000 USD por paciente por año, asociado al uso regular de los factores de coagulación VIII y IX y a la naturaleza prolongada de la enfermedad [4]. En los países pobres, la mayoría de las personas con hemofilia no reciben tratamiento [5]. Episodios repetidos de hemartrosis producen la sinovitis y luego artropatía hemofílica con cambios en sinovia, cartílago, hueso e inutilidad de la articulación [6].

La primera línea de tratamiento es la de la patología de base. En AR se emplean antiinflamatorios no esteroideos, drogas antireumáticas modificadoras de la enfermedad y analgésicos [7], en hemartrosis hemofílica, factores de coagulación y fisioterapia [6]. La sinovectomía química y la radiacional (RSV) se indican para destruir la sinovia inflamada cuando el tratamiento sistémico no da resultados. Constituyen alternativas a la remoción quirúrgica, ya que requieren menor tiempo de rehabilitación, reducen la necesidad de fisioterapia y apenas dejan cicatriz. [3]. La ablación quirúrgica se lleva a cabo principalmente por artroscopía, y puede tener lugar remoción incompleta o recurrencia de la inflamación [8]. En sinovectomía química la rifampicina da buenos resultados [9]. Un estudio comparativo de ácido ósmico (producto muy

usado en el pasado) y rifampicina con RSV, revela las ventajas de esta última, indicándose que no se conocen los efectos a largo plazo de la sinovectomía química [10]. Muchos trabajos abordan las ventajas y desventajas de ambas formas de sinovectomía, señalándose la buena respuesta, sencillez de aplicación y menor costo total de la RSV [3, 11, 12]. Recientemente, en una presentación sobre sinovitis provocada por hemofilia se señaló que la sinovectomía química ofrece resultados positivos entre 30 y 44%, la RSV se considera un procedimiento simple, poco invasivo, que disminuye la discapacidad (días fuera de la escuela) en 94%, el dolor en 91%, las hemorragias en 94% y el uso de factores en 91% con un incremento del 15% en el intervalo de movimiento. El procedimiento se puede realizar hasta tres veces de manera segura [5].

Radiosinoviortesis

La RSV consiste en la inyección intrarticular de una dispersión radiactiva cuyas partículas al ser fagocitadas por las células de la sinovia en activa proliferación y también por radiación cruzada dan lugar a disminución de la inflamación y eventualmente a fibrosis de ese órgano, con la mejora correspondiente de la sintomatología [3,7]. Los procedimientos de RSV se orientan a depositar la energía de la radiación ionizante en la sinovia, sin actuar sobre cartílago y hueso, y a que el radiofármaco o sus productos de degradación se mantengan en el interior de la cavidad articular inyectada. La fuga puede ocurrir por vía linfática, dando dosis a los ganglios regionales y al hígado o por vía sanguínea si la partícula radiactiva libera parte del radionúclido que actúa entonces sobre todo el cuerpo. Hay pues, que asegurar una dosis que produzca la fibrosis de la sinovia inflamada, y evitar la fuga articular [13,14]. El uso de suspensiones y coloides favorece que el radiofármaco quede confinado en la articulación, pero hay que prestar atención a la estabilidad del soporte utilizado para fijar el radionúclido en el líquido sinovial de una cavidad articular inflamada y de su potencial efecto deletéreo sobre las estructuras que la conforman. En la tabla [13] se relacionan los radionúclidos que se han empleado en RSV. El ^{32}P , el ^{90}Y y el ^{169}Er son emisores puros de partículas beta, mientras que el resto son emisores β - γ . La energía de la radiación y el intervalo de penetración en tejido blando varían de 0,35 MeV y 0,51 mm para ^{169}Er hasta 2,28 MeV y 3,9 mm, para el ^{90}Y . El ^{32}P y el ^{90}Y tienen un intervalo de penetración grande, efectivo en el tratamiento de articulaciones mayores. Los radionúclidos con $T_{1/2}$ corto son los preferidos, aunque los de mayor vida media como ^{32}P se han utilizado con éxito al depositarse la dosis de manera paulatina [15].

Tabla: Radionúclidos usados en Radiosinoviortesis [13]

Radionúclido	T _{1/2} , días	E _β , MeV	E _γ , keV	Penetración en tejido, mm
¹⁶⁵ Dy	0,1	1,29	95	Max: 5,7 Med: 1,3
¹⁰⁹ Pd	0,56	1,03		Max: 0,42
¹⁸⁸ Re	0,7	2,12	155	Max: 11,0 Med: 2,1
¹⁶⁶ Ho	1,2	1,85	81	Max: 8,5 Med: 2,1
¹⁵³ Sm	1,9	0,81	103	Max: 3,1 Med: 0,7
¹⁹⁸ Au	2,7	0,96	411	Max: 3,9 Med: 1,2
⁹⁰ Y	2,7	2,26	-	Max: 11 Med: 3,6
¹⁸⁶ Re	3,7	1,07	137	Max: 3,6 Med: 1,2
¹⁷⁷ Lu	6,7	0,48	208	Max: 1,7
¹⁶⁹ Er	9,4	0,35		Max: 1,0 Med: 0,3
³² P	14,4	1,71	-	Max: 7,9 Med: 2,6
⁵¹ Cr	27,8	0,47	320	

Como regla, la dosis a inyectar se ha establecido de manera empírica, aunque existen algunos estimados de referencia: 185 MBq de ⁹⁰Y [16] y 37 MBq de ³²P [15], que depositan en una sinovia de 100 g una dosis eficaz de 100 Gy [14]. Johnson y col. calcularon el trayecto en que los radionúclidos más utilizados en RSV depositan 90% de su energía, siendo el ³²P el que más energía deposita en profundidad con una dosis máxima de 89 Gy/37MBq, dato comparable al valor indicado con anterioridad [17,18]. Los cálculos de esos autores indican que si se desea depositar energía importante a 2 mm de la superficie hay que usar ³²P o ⁹⁰Y.

El ¹⁸⁸Re ha despertado interés, al obtenerse libre de portador en generadores, de varios meses de vida útil a partir de ¹⁸⁸W. La radiación gamma acompañante de 137 keV emitida por este radionúclido permite evaluar la distribución intrarticular y la fuga [19]. El ³²P está muy bien documentado en hemofilia incluso en presencia de inhibidores de los factores de coagulación [3,5,20]. En forma de fosfato de cromo (III) se ha utilizado con éxito en AR y sobre todo en hemofilia [5,20,21]. La fuga articular se considera una función del tamaño de las partículas. El intervalo más

adecuado está entre 2-5 μm [22]. Otros autores recomiendan tamaños entre 2-20 μm [7,23]. Los porcentajes reportados son variables y se pueden incrementar debido a movilización de la articulación, presión hidrostática intrarticular, técnica de inyección, grado de inflamación como expresión de hipervascularización, interferencia de los medios de contraste de rayos X con el radiofármaco, y tamaño de partículas de la dispersión radiactiva [24].

Los efectos de la irradiación del cuerpo han demostrado que el porcentaje de cambios cromosómicos es bajo y no persistentes en el tiempo y como resultado, bajo el riesgo de cáncer [25-27]. En un exhaustivo trabajo de revisión sobre eficacia y seguridad en RSV no se encontró una relación entre este procedimiento y el desarrollo de cáncer [28].

En un análisis de 13,450 aplicaciones de la RSV en Europa [29] se recomienda: ⁹⁰Y para rodillas, ¹⁸⁶Re para cadera, hombros, codos, muñeca, tobillo y ¹⁶⁹Er para articulaciones metacarpofalangeas, metatarsofalangeas y digitales. Los radiofármacos con los tres radionúclidos mencionados se encuentran registrados y se comercializan actualmente en la Unión Europea [30].

Kresnik realizó un examen detallado de los trabajos publicados entre 1971 y 1999 que arrojó 2190 articulaciones tratadas de 1880 pacientes con AR, 116 pacientes hemofílicos y 15 con enfermedad de Von Willebrand, entre otras patologías. Se obtuvo una respuesta promedio de mejoría de 67 ± 15% en AR y de 91 ± 4% en el conjunto de pacientes con hemofilia y enfermedad de Von Willebrand. La respuesta fue significativamente mejor para pacientes con grado de comprometimiento menor de la articulación (Steinbrocker I & II mejor que IV & V). Es un hecho reconocido que la RSV es más efectiva en los estadios tempranos de la enfermedad [31].

Ensayos en Cuba de radiofármacos para RSV

El Centro de Isótopos, el Hospital General Docente «Enrique Cabrera» y el Instituto de Hematología e Inmunología han desarrollado una suspensión de fosfato de cromo (III) con alrededor del 90% de las partículas en el intervalo de 1 a 5 μm, estimados mediante procedimientos sencillos de microscopía óptica y filtración. Se establecieron asimismo las metódicas para obtener las correspondientes suspensiones radiactivas de ³²P, ⁹⁰Y, ⁶⁸Ga y ¹⁷⁷Lu. En experimentos modelos se demostró que los preparados marcados con ³²P e ⁹⁰Y presentan actividad fagocitaria in vitro e in vivo y a las tres semanas después

de inyectadas no tiene lugar significativa fuga articular, lo que permite considerarlos potencialmente seguros y eficaces para uso en RSV [32]. El escalado de estas suspensiones marcadas con ^{32}P e ^{90}Y y los estudios de resuspendibilidad en diferentes medios, indican la posibilidad de disponer productos útiles y de manejo sencillo en la práctica. Los resultados con los radionúclidos estudiados, así como un análisis de la química de elementos de interés con valencia predominante 3^+ , en particular la solubilidad de los fosfatos, permiten considerar al fosfato de cromo (III) como una matriz base para obtener radiofármacos de distintas propiedades terapéuticas para uso en RSV. Están en análisis en el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) dos expedientes de ensayo clínico para uno de los productos obtenidos. Se investigaron también radiofármacos de uso potencial en radiodiagnóstico.

Conclusiones

La sinovitis crónica es una manifestación articular frecuente de la AR, la hemofilia y otras enfermedades sistémicas. Entre las modalidades de tratamiento de esta complicación se destaca la RSV por su buena respuesta, sencillez de aplicación y menor costo total. La RSV se utiliza con éxito desde hace varias décadas en Europa, EE.UU. y algunos países de América Latina. Los estudios realizados indican que se trata de productos eficaces y seguros.

Cuba tiene en ensayo un producto con características adecuadas para su uso en RSV, por lo que se iniciará en breve su aplicación en la clínica [33].

Bibliografía

- [1] SWEENEY SE, FIRESTEIN GS. Rheumatoid Arthritis: Regulation of Synovial Inflammation. *Intern J. Biochem. & Cell Biol.* 2004; 36(3): 372-378.
- [2] REVELLES FJ, ZABALA M, O'VALLE F, et al. Estructura e Inmunología de la sinovial humana normal. IV Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. IV-CVHAP 2001 PÓSTER-E – 093. 2001.
- [3] SIEGEL H, LUCK JVJr, SIEGEL ME. Advances in Radionuclide Therapeutics in Orthopaedics. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2004; 12(1): 55-64.
- [4] O'MAHONY B. Global haemophilia care challenge and opportunities. Plenary presentation at the XXV International Congress of the World Federation of Hemophilia. Seville, Spain. May 20, 2002.
- [5] Hemophilia 2008 World Congress June 1-5, Istanbul, Turkey. (Bloodline supplement).
- [6] SILVA M, LUCK JV, LLINÁS A. Sinovitis hemofílica crónica: El papel de la radiosinovectomía. El tratamiento de la Hemofilia monografía No. 33. Federación Mundial de Hemofilia, abril 2004.
- [7] PRABHAKAR G, SACHDEV SS, SIVAPRASAD N. Radiation synovectomy (RS), an effective radiotherapy using radiopharmaceuticals for the treatment of inflammatory joint disorders. *Pharma Times.* 2009; 41(6).
- [8] KAMPEN WU, VOTH M, PINKERT J, KRAUSE A. Therapeutic status of radiosynoviothrosis of the knee with Yttrium [Y-90] colloid in rheumatoid arthritis and related indications. *Rheumatology.* 2007; 46(1):16-24.
- [9] FERNÁNDEZ-PALAZZI F, RIVAS S, VISO R, et al. Synovectomy with rifampicine in haemophilic haemarthrosis, Haemophilia. 2000; 6(5): 562-565.
- [10] Rivard GÉ, Chemical synovectomy in haemophilia: status and challenges Haemophilia. 2002; 7(2): 16-19.
- [11] FISCHER M, MODDER G. Radionuclide therapy of inflammatory joint diseases. *Nucl. Med. Commun.* 2002; 23(9): 829-831.
- [12] SCHNEIDER P, FARAHATI J, REINERS C. Radiosynovectomy in Rheumatology, Orthopedics and Hemophilia. *J. Nucl. Med.* 2005; 46(suppl. 1): 48S-54S.
- [13] KAMPEN WU, BRENNER W, CZECH N, HENZE H. Intraarticular Application of Unsealed Beta-Emitting Radionuclides in the Treatment Course of Inflammatory Joint Diseases. *Curr. Med. Chem. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents.* 2002; 1: 77-87.
- [14] DAS BK, MOEDDER G, PRADHAN PK, SHUKLA AK. Concept of Radiosynovectomy. A Novel Approach in the Treatment of Joint Disorders. *Int. J. Nucl. Med.* 2004; 19(1): 1-5.
- [15] WINSTON MA, BLUESTONE R, CRACHIOLLOI A, BLAHD H. Radioisotope Synovectomy with ^{32}P -Chromic Phosphate-Kinetic Studies. *J. Nucl. Med.* 1973; 14(12): 886-889.
- [16] GUMPEL JM, MATTHEWS SA, FISHER M.

- Synoviorthesis with Erbium-169: A Double-blind Controlled Comparison of Erbium-169 with Corticosteroid. *Ann. Rheum. Dis.* 1979; 38(4): 341-343.
- [17] JOHNSON LS, YANCH JC. Absorbed dose profiles for radionuclides of frequent use in radiation synovectomy. *Arthritis and Rheum.* 1991; 34(12): 1521-1530.
- [18] JOHNSON LS, YANCH JC, SHORTKROFF S, et al. Beta-Particle Dosimetry in Radiation Synovectomy. *Eur. J. Nucl. Med.* 1995; 22 (9): 977-988.
- [19] SAVIO E, URES MC, ZELEDÓN P, et al. 188Re Radiopharmaceuticals for Radiosynovectomy: Evaluation and Comparison of Tin Colloid, Hydroxyapatite and Tin-Ferric Hydroxide Macroaggregates. *BMC Nuclear Medicine.* 2004; 4(1): 1.
- [20] RIVARD GE, GIRARD M, BÉLANGER R, et al.. Synoviorthesis with Colloidal ³²P Chromic Phosphate for the Treatment of Hemophilic Arthropathy. *J. Bone Joint Surg.* 1994; 76: 482-8.
- [21] SILVA M, LUCK JVJr, SIEGEL E. ³²P Chromic Phosphate Radiosynovectomy for Chronic Haemophilic Synovitis. *Haemophilia.* 2001; 7(suppl.2): 40-49.
- [22] SOROA VE, HUERTO M del, GIANNONNE C, et al. Effects of Radiosynovectomy with P-32 Colloid Therapy in Hemophilia and Rheumatoid Arthritis. *Cancer Bioth & Radiopharm.* 2005; 20(3): 344-348.
- [23] NOBLE J, JONES AG, DAVIS MA, et al. 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): 381-389.
- [24] PANDEY U, MUKHEJEE A, CHAUDHARY PR, et al. Preparation and studies with ⁹⁰Y. *Appl. Radiat. Isot.* 2001; 55(4): 471-475.
- [25] VAN DER ZANT FM, JAHANGIER ZN, GOMMANS GMM, et al. Radiation synovectomy of the upper extremity joints: does leakage from the joint to non-target organs impair its therapeutic effect?. *Appl Radiat Isot.* 2007; 65(6): 649-55.
- [26] FERNÁNDEZ-PALAZZI F, CAVIGLIA H. On the Safety of Synoviorthesis in Haemophilia. *Haemophilia.* 2001; 7(suppl. 2): 50-53.
- [27] VOTH M, KLETT R, LENGSELD P, et al. Biological dosimetry after Y-90 citrate radiosynoviorthesis. *Nuklearmedizin.* 2006; 45(5): 223-8.
- [28] TURKMEN C, OZTURK S, UNAL SN, et al. The Genotoxic Effects in Lymphocyte Cultures of Children Treated with Radiosynovectomy by Using Yttrium-90 Citrate Colloid. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals.* 2007; 22(3): 393-399.
- [29] DUNN AL, BUSCH MT, WYLY JB, et al. 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): 383-393.
- [30] CLUNIE G, ELL PJ. A Survey of Radiation Synovectomy in Europe, 1991-1993. *Eur. J. Nucl. Med.* 1995; 22(9): 970-976.
- [31] EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy. 2003.
- [32] KRESNIK E, MIKOSCH P, GALLOWITSCH HJ, et al. Clinical Outcome of Radiosynoviorthesis: a meta-Analysis Including 2190 treated joints. *Nucl. Med. Commun.* 2002; 23(7): 683-688.
- [33] CRUZ J, MORÍN J, CRUZ A, et al. Evaluación del Fosfato de Cromo (III) como matriz de suspensiones radiofarmacéuticas. 21 Congreso de ALASBIMN. 2-6 dic., 2007. Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

Recibido: 15 de diciembre de 2009.

Aceptado: 13 de marzo de 2010.