

Radiosinoviortesis con suspensión de fosfato crómico [32p] en pacientes hemofílicos

Use of radiosynoviorthesis with chromic phosphate suspension in hemophilic patients

Synoviorthèse radio-isotopique à phosphate chromique chez les patients atteints d'hémophilie

Dra. Aymara Baganet Cobas,^I Dra. Martha Sagarra Verans,^I Dra. Dunia Castillo González,^I Ing. Teresa Fundora Sarraff,^I Dra. Kalia Lavaut Sánchez,^I Lic. Yamilé Padrón Mirabal,^I Lic. Frank Castillo Echevarría,^I Dr. Enrique García Rodríguez,^{II} Lic. Jorge Cruz Arencibia,^{III} DCs. José Morín Zorrilla^{III}

^I Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

^{II} Hospital General Docente "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

^{III} Centro de Isótopos. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la hemofilia se define como una anomalía congénita, ligada al cromosoma X. Este hecho determina que se manifieste en varones, mientras que las mujeres son solo portadoras de la enfermedad.

Objetivo: evaluar la seguridad y efectividad de la radiosinoviortesis con fosfato crómico marcado con [³²P] producido por el Centro de Isótopos, en la sinovitis crónica del paciente hemofílico.

Métodos: se incluyeron aquellos pacientes que presentaban más de tres hemartrosis en un mes. Previo consentimiento de los pacientes, se les inyectó 1 mCi del isótopo en la articulación afectada. Fue monitoreada la migración del radiofármaco 10 min después del proceder y en los días 1, 7 y 30 posteriores al tratamiento. También se realizaron estudios hematológicos y citogenéticos antes del tratamiento y un año después de este. Se determinó la frecuencia de sangrado, el dolor y el consumo de

factor antihemofílico. Fueron tratadas 10 rodillas en 9 pacientes (hemofilia A, 88,9 % y hemofilia B, 11,1 %). La edad media de los enfermos fue de 36,3 años con un rango entre 23-59 años.

Resultados: no se observó fuga articular significativa, ni cambios hematológicos.

El estudio cromosómico fue normal en los pacientes estudiados. Antes de la radiosinoviortesis con ^{32}P , los pacientes presentaron una tasa de sangrado de 10,3 veces por mes (rango 7-13, SD \pm 2,2). La frecuencia de sangrado después de realizado el proceder disminuyó a 0,8 ($P < 0,0001$) en los 12 meses posteriores a la radiosinoviortesis (rango 0-4, SD \pm 1,23).

Conclusiones: la radiosinoviortesis con fosfato crómico es un procedimiento seguro y efectivo en la sinovitis crónica del paciente hemofílico.

Palabras clave: radiosinoviortesis, hemofilia, fosfato crómico.

ABSTRACT

Introduction: hemophilia is defined as an X chromosome-linked congenital anomaly that mainly occurs in males whereas females just carry the disease.

Objective: to evaluate the safety and the effectiveness of radiosynoviorthesis using ^{32}P chromic phosphate manufactured by CENTIS to treat the chronic synovitis in hemophilic patients.

Methods: the patients who presented with more than three hemarthroses in a month were included in the study. After the patients' consent, they were injected 1 mCi of the radionuclide in the affected joint. The migration of the radiopharmaceutical was then monitored 10 minutes after the procedure as well as 1, 7 and 30 days following the treatment. Hematological and cytogenetic studies were also performed before and one year after the treatment. The bleeding frequency rate, pain and the consumption of anti-hemophilic factor were determined. Ten knees from 9 patients received this therapy (hemophilia A in 88.9 % and hemophilia B in 11.1 %). The average age of patients was 36.3 years, with a range of 23 to 59 years.

Results: there was neither significant joint leakage nor hematological change.

The chromosomal study yielded normal values. Before the radiosynoviorthesis with ^{32}P , the patients exhibited a bleeding frequency rate of 10.3 times a month (range 7-13, SD \pm 2.2), but this rate lowered to 0.8 ($P < 0.0001$) within the 12 months after the procedure (range 0-4, SD \pm 1.23).

Conclusions: radiosynoviorthesis with chromic phosphate is a safe effective procedure to treat chronic synovitis in the hemophilic patient.

Keywords: radiosynoviorthesis, hemophilia, chromic phosphate.

RÉSUMÉ

Introduction: l'hémophilie est définie comme une anomalie congénitale associée au chromosome X. Ce sont donc les hommes qui se rendent malades, tandis que les femmes ne sont que porteuses de la maladie.

Objectif: le but de ce travail est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la synoviorthèse radio-isotopique (SRI) à phosphate (^{32}P) chromique (produit par le CENTIS, La Havane, Cuba) chez les patients hémophiliques atteints de synovite chronique.

Méthodes: les patients ayant plus de trois hémarthroses en un seul mois ont été inclus dans cette étude. Avec le consentement préalable de chaque patient, 1 mCi de

cet isotope a été injecté dans l'articulation affectée. On a commencé à surveiller le trajet du radio-isotope 10 min après le procédé, ainsi qu'aux 1^e, 7^e, et 30^e jours. On a également réalisé des tests hématologiques et cytogénétiques avant et après un an de traitement. Les fréquences de l'hémorragie, de la douleur et de l'administration du facteur anti-hémophilique ont été déterminées. Neuf patients (10 genoux) ont été traités (hémophilie A, 88.9 % et hémophilie B, 11.1 %). L'âge moyen des malades a été 36.3 ans avec un rang de 23-59 ans.

Résultats: on n'a observé ni fuite articulaire significative ni changements hématologiques; le test chromosomique des patients étudiés a été normal. Avant la SRI à ³²P, les patients ont présenté un taux d'hémorragie de 10.3 fois par mois (rang de 7-13, DS ± 2.2). La fréquence de l'hémorragie après le procédé a diminué à 0.8 (P < 0.0001) en 12 mois (rang de 0-4, DS ± 1.23).

Conclusions: la SRI à phosphate chromique est une technique sûre et effective pour le traitement de la synovite chronique du patient atteint d'hémophilie.

Mots clés: synoviorthèse radio-isotopique, hémophilie, phosphate chromique.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia se define como una anomalía congénita, ligada al cromosoma X. Este hecho determina que se manifieste en varones, mientras que las mujeres son solo portadoras de la enfermedad.¹

La frecuencia y la intensidad de las manifestaciones hemorrágicas generalmente guardan relación con las concentraciones del factor de la coagulación circulante. Las hemorragias que ocurren con mayor frecuencia e importancia, por las secuelas que dejan, son las articulares, también llamadas hemartrosis, que constituyen aproximadamente 80 % de las complicaciones hemorrágicas en la hemofilia.² Las hemartrosis de rodillas, tobillos y codos son las más frecuentes. El tratamiento adecuado y rápido de la hemorragia articular es fundamental para evitar lesiones degenerativas residuales. Las hemartrosis a repetición inducen una degeneración articular que se manifiesta por hiperplasia sinovial y destrucción del cartílago articular. La deformidad articular puede agravarse por la atrofia muscular y la contractura de partes blandas que presentan estos enfermos. Estas lesiones producen graves secuelas funcionales, que varios denominan como artropatía hemofílica,³⁻⁵ por lo que es muy importante la instauración de un tratamiento profiláctico o inmediato tras una hemartrosis, así como un adecuado tratamiento ortopédico y rehabilitador.

No obstante, si se desarrolla la sinovitis crónica que surge debido a una membrana sinovial (MS) hipertrofiada y altamente vascularizada, el tratamiento indicado es su excéresis,⁶ a fin de disminuir la progresión del daño articular y evitar el desarrollo de una artropatía a estadias más severas. Este proceder puede realizarse mediante técnicas quirúrgicas, sinovectomía abierta⁷ o por vía artroscópica⁸ y no quirúrgica como la sinoviortesis química⁹ o la radiactiva,¹⁰ también llamada radiosinoviortesis (RSO).

La radiosinoviortesis es una forma de radioterapia metabólica que consiste en la inyección intrarticular de una sustancia radiactiva en forma coloidal. Estas partículas al ser fagocitadas por las células de la sinovial hipertrofiada y también por radiación

cruzada originan la disminución de la inflamación y la fibrosis de la MS, con la mejoría correspondiente de la sintomatología.^{11,12} El objetivo de la RSO es depositar la energía de la radiación ionizante en la sinovial, sin actuar sobre el cartílago y el hueso.

Varias han sido las sustancias empleadas en la RSO,¹³ teniendo en cuenta el tipo de energía de la radiación (ER), el intervalo de penetración (IP) en el tejido blando, el tamaño de la partícula y el tiempo de vida media ($T_{1/2}$) del radioisótopo. Entre estas podemos citar el Oro-198 (^{198}Au), Yttrium-90 (^{90}Y), Renio-186 (^{186}Re), Samario-153 (^{153}Sm), Erblio-169 (^{169}Er), Holmium-166 (^{166}Ho) y Fósforo-32 (^{32}P). Se recomiendan las sustancias β emisoras puras como el ^{90}Y y el ^{32}P . El IP varía desde 0,51 mm para el ^{169}Er hasta 3,9 mm, para el ^{90}Y , este parámetro es importante para lograr la ablación de la MS y no lesionar el resto de las estructuras. El ^{32}P y el ^{90}Y tienen un IP grande y son efectivos en el tratamiento de articulaciones mayores. El tamaño más adecuado para las partículas coloidales está entre 2-5 μm , para evitar la fuga articular. Esta depende también de la técnica de inyección del radiofármaco, la movilización de la articulación posterior al proceder, el grado de hipervascularización y la interferencia de medios de contraste, si estos son utilizados. Los radionúclidos con $T_{1/2}$ cortos son los preferidos, aunque los de mayor $T_{1/2}$ como el ^{32}P se han utilizado con éxito al depositarse la dosis de manera paulatina.¹⁴

En estudios de revisión sobre eficacia y seguridad en RSO, no se encontró alguna relación entre este procedimiento y el desarrollo de cáncer.¹⁵ El riesgo de enfermedad maligna reportado es bajo.¹⁶ El daño cromosómico premaligno fue reportado en menos del 2 % por *Fernández Palazzi* y otros, sin embargo estos cambios no fueron persistentes y no se encontraron en los mismos pacientes 5 años después.¹⁷

En el metanálisis realizado por E Kresnik y otros (2002), que incluyó la RSO en 2 190 articulaciones, 116 correspondían a pacientes hemofílicos y 15 a pacientes con enfermedad de von Willebrand. La respuesta promedio de mejoría encontrada en ambos grupos fue de 91 ± 4 %. La respuesta fue significativamente mejor en pacientes con menor grado de lesión articular.¹⁸

Con estos antecedentes y la necesidad de tratar la sinovitis crónica de los pacientes hemofílicos en nuestro país, se desarrolló, en el Centro de Isótopos (CENTIS) de la Habana, Cuba, una suspensión de fosfato de cromo (III) marcado con ^{32}P para la RSO.¹⁹ Este producto tiene alrededor de 90 % de las partículas en el intervalo de 1 a 5 μm , con actividad fagocitaria *in vitro* e *in vivo*. En estudios previos realizados en animales de laboratorio se demostró la posibilidad del uso seguro de esta suspensión, en particular, que la fuga articular de la suspensión no fue significativo durante 3 semanas, además se comprobó las ventajas de tener un preparado con mayor tamaño de partículas.²⁰ Para la suspensión marcada con ^{32}P 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. Todo ello permitió considerar este radiofármaco potencialmente seguro y eficaz para su uso en RSO.^{19,20}

Este trabajo tiene como objetivo evaluar la respuesta clínica, hematológica y citogenética a la aplicación de este radiofármaco cubano en pacientes hemofílicos con sinovitis crónica.

MÉTODOS

El 7 de abril de 2011 se comenzó la RSO de rodillas en pacientes hemofílicos con fosfato de cromo (III) [^{32}P] producido por el CENTIS. Fueron inyectados 9 pacientes

para un total de 10 articulaciones, en todos fueron de rodilla. En 6 rodillas (60 %) la artropatía hemofílica estaba en el estadio III de artropatía hemofílica y cuatro rodillas (40 %) estuvieron en estadio II, según la clasificación de Arnold-Hilgartner.²¹

Los pacientes fueron informados ampliamente acerca del procedimiento, todos dieron su consentimiento por escrito, para la inclusión en el protocolo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes hemofílicos mayores de 18 años.
- Hemartrosis recurrente, tres o más episodios al mes en una misma articulación.
- Diagnóstico de artropatía hemofílica grado I, II y III, según la clasificación de Arnold-Hilgartner.

Criterios de exclusión:

- Anquilosis articular.
- Lesiones en piel a nivel de la articulación a tratar.
- Existencia de aberraciones cromosómicas en los pacientes, previo al tratamiento de RSO.

A todos los pacientes se les realizó (previo) con antelación al tratamiento, hemograma con diferencial, química sanguínea y estudio citogenético. Los resultados de los complementarios debían estar dentro de los intervalos de valores de referencia; estos se repitieron a los 6 y 12 meses posteriores al tratamiento.

Los pacientes recibieron una dosis de factor antihemofílico para alcanzar un nivel plasmático de 40 % (de lo) del valor normal, 30 min antes del proceder. El radiofármaco utilizado fue una suspensión de fosfato de cromo (III) marcado con ³²P (CENTIS, La Habana, Cuba).

PROCEDER

Se practicó previamente antisepsia con iodopovínona al 2 %, de la rodilla a tratar. Se colocaron paños estériles hendidos, se localizó el espacio articular y se administró lidocaína al 2 % (2 mL) por infiltración en piel y todos los planos hasta llegar al espacio articular. Se comprobó la posición intraarticular con un intensificador de imágenes (SIREMOBIL, Siemens), se inyectó el radiofármaco (Fig. A). La dosis de ³²P (fosfato crómico [³²P], CENTIS, La Habana, Cuba), utilizada fue de 1 mCi. A continuación, a través de la misma aguja, se inyectó una mezcla de lidocaína al 2 % (1 mL) y acetato de triamcinolona (2 mL) para minimizar el riesgo de reacciones inflamatorias sinoviales y reducir el riesgo de fuga articular por reflujo. Se retiró la aguja, se hizo presión sobre el lugar de la inyección durante cerca de 2 min y se cubrió el mismo. Se realizaron movilizaciones gentiles de flexo-extensión para lograr la distribución del radiofármaco en todo el espacio interarticular y por último se colocó una férula de yeso posterior por 3 días.

SEGUIMIENTO

Evaluación de la fuga articular del radiofármaco

Para evaluar la existencia o no de fuga articular del radiofármaco, fue monitoreada la distribución del isótopo radiactivo con un contador Geiger-Muller (LAMSE, modelo RM1001-CT) de ventana fina de mica ($1.5-2 \text{ mg/cm}^2$), de acuerdo con el método de Silva y otros²² (Fig. B). La radiactividad se midió sobre la rodilla tratada, en sus aspectos lateral, encima y medial, la rodilla contralateral, las cadenas linfáticas inguinales de ambos lados y el hígado, 10 min después de la inyección del radiofármaco y en los días a los 1, 7 y 30 días posteriores a la misma, donde medía 15 segundos en cada posición. Los recuentos medidos en cada uno de los sitios de interés se expresaron de manera porcentual utilizando como referencia los recuentos encontrados sobre la articulación tratada, previa sustracción del fondo radiactivo.²² Cada medición se consideró independientemente de la anterior, es decir los recuentos en los sitios de interés se compararon con los recuentos encontrados en la articulación tratada el mismo día de la medición.²² El porcentaje de fuga que se informa es el valor de la sumatoria de los promedios de los porcentajes de fuga para cada sitio monitoreado el día de la medición.



Fig. Proceder de radiosinovioartesis. A) Infiltración. B) Medición de la fuga del radiofármaco.

Evaluación clínica

La respuesta clínica fue evaluada por la frecuencia de hemartrosis. A cada paciente le fue evaluada la frecuencia de hemartrosis comparando el número de estos sangrados mensual antes y después del proceder. Considerándose la ausencia total de hemartrosis como excelente, la reducción entre 75 % y 99 % fue evaluada como buena, entre 50 % y 74 % como regular y malo por debajo de 50 %, similar al estudio de Silva y otros.²²

Evaluación hematológica y citogenética

A todos los pacientes se les realizó hemograma completo antes, y después del proceder al primero, tercero, sexto y noveno mes así como al año del tratamiento. La respuesta hematológica fue evaluada por la aparición de variaciones patológicas de los parámetros hematológicos.

Para la respuesta citogenética se tuvo en cuenta la aparición de aberraciones cromosómicas en los estudios citogenético realizados antes y al año posterior al tratamiento.

Respuesta integral

- a) Excelente: excelente respuesta clínica, buena hematológica y citogenética.
- b) Buena: buena respuesta clínica, buena hematológica y citogenética.
- c) Regular: regular respuesta clínica, hematológica y citogenética.
- d) No respuesta: mala respuesta clínica, hematológica y citogenética.

Los datos requeridos para la investigación se recogieron en un registro confeccionado al efecto.

El análisis estadístico se realizó con las variables cualitativas; se resumieron según frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Se tomó como significativa una $p \leq 5 \%$.

RESULTADOS

En los pacientes tratados existió un predominio de hemofilia A (88,9 %); sólo un paciente tenía hemofilia B (11,1 %). La edad (media) promedio de los enfermos fue de 36,3 años con un rango de 23-59 años. La afectación bilateral estuvo presente en seis pacientes (66,6 %), pero sólo en un paciente fueron tratadas ambas rodillas. En uno (11,1 %) fue necesario repetir el proceder.

Antes de la RSO con ^{32}P , los pacientes presentaron una tasa de sangrado de 10,3 veces por mes (rango 7-13, $\text{SD} \pm 2,2$). La frecuencia de sangrado después de realizado el proceder disminuyó a 0,8 ($P < 0,0001$) en los 12 meses posteriores a la RSO (rango 0-4, $\text{SD} \pm 1,23$). Cinco rodillas (55,6 %) no tuvieron hemartrosis al año de tratados, mientras que cuatro rodillas (33,3 %) tuvieron entre 1 y 3 hemartrosis y solo una rodilla (11,1 %) sufrió más de cuatro hemartrosis, que fue necesario repetir la RSO.

En el 100 % de los pacientes no se observó lesión en el sitio de inyección. Los resultados de la evaluación de las fugas articulares del radiófármaco corresponden a los 7 pacientes a los que se les hicieron todos los monitoreos en todos los períodos de tiempo planificados. Los valores de fuga encontrados son 0,005 % a los 10 min después de la inyección, 0,002 % 24 horas después de la inyección, 0,133 % 7 días después de la inyección y 4,021 % el día 30 posterior a la inyección.

En cuanto a la evaluación hematológica fue buena para el 100 %, pues no existió variación significativa, ni valores por debajo de los límites normales en ninguno de los pacientes en las cifras de hemoglobina, leucocitos y plaquetas.

En los pacientes que se realizó el estudio citogenético este fue normal en el 100 % antes del proceder y al año de realizado. Todos los pacientes se quejaban de dolor de mayor o menor intensidad, y después de realizada la RSO este desapareció en siete pacientes y dos refirieron una disminución significativa.

La respuesta integral del paciente fue excelente en cuatro de ellos (44,4 %), buena en otros cuatro (44,4 %) y regular en un paciente (11,2 %). Si sumamos los resultados buenos y excelentes obtenemos 88,8 % de buenos resultados, ($p < 0,0000$) resultado significativo para el proceder.

DISCUSIÓN

La cápsula articular cierra externamente la cavidad articular y su parte interna está formada por la MS, que cubre el interior de las estructuras intraarticulares, excepto el cartílago. La MS está compuesta por dos capas. La más externa delimita con la cavidad articular y está formada por dos tipos de células: los macrófagos y los fibroblastos. La capa más interna está compuesta por grasa, cuerpos fibrosos y múltiples vasos capilares y linfáticos. Estos capilares posibilitan la transferencia al interior de la cavidad articular de todo lo necesario para la nutrición del cartílago.

La reabsorción de los residuos celulares se lleva a cabo por los macrófagos, los capilares y los vasos linfáticos de la MS.²³ Esta función, en el paciente hemofílico, es fundamental, ya que de ella depende la reabsorción de toda la sangre articular. Cuando la cantidad de sangre intraarticular es grande, esta capacidad fagocítica queda sobrepasada y se produce una hipertrofia e hiperplasia de los sinoviocitos y una hipervascularización de la sinovial que incrementa el riesgo de que se produzcan nuevas hemorragias y desarrollar una sinovitis aguda; así la hemosiderina se acumula en la sinovial y se perpetúa la sinovitis crónica.^{5,24} La sinovial con depósitos de hierro o con hemosiderosis muestra un incremento en la producción de citosinas proinflamatorias, como son las interleucinas (IL-1 e IL-6), además del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), ambos conocidos por sus propiedades destructoras de tejidos.²⁵

Está demostrado que el hierro tiene un efecto proliferativo sobre los sinoviocitos.²⁶ El 75 % de los pacientes hemofílicos con sinovitis presentan depósitos de hierro en la sinovial.²⁷ Además, el hierro incrementa la expresión de un pro-oncogén MYC (cmyc)²⁸ y la proteína mdm2,²⁹ ambas contribuyen al desarrollo de la hipertrofia y posterior hiperplasia del tejido sinovial. Entonces observamos que el hierro provoca una proliferación celular y vascular de la MS. Esta doble proliferación es responsable del engrosamiento de la MS, lo que puede propiciar que se presente una nueva hemartrosis ante traumatismos mínimos y facilita la instauración del círculo vicioso "hemorragia-sinovitis-hemorragia" que perpetúa la artropatía hemofílica.³⁰

M. Silva y otros²² reportaron 115 RSO (articulaciones estudiadas después de sólo una inyección de radiofármaco) con Phosphocol a dosis de 1 mCi para articulaciones mayores y 0,5 mCi para pequeñas, en 97 pacientes, con promedio de edad de 22,5 años (rango entre 4-62 años), de ellos 88 (90,7 %) con hemofilia A y 9 (9,3 %) con hemofilia B, la articulación tratada que predominó fue la rodilla con el 43,5 % (50 rodillas), con un seguimiento de 36 meses como promedio.²²

Múltiples estudios han demostrado la efectividad de la RSO en reducir el número de sangrado.^{14-18,22,31,33} *M. Silva* en su estudio señaló que antes de la RSO el sangramiento promedio era de 6,1 veces por mes y al año de la RSO los pacientes reportaron 1.3 sangrados por mes, representando una reducción de 78,7 %.³⁰

Dunn y otros, en una revisión sobre la eficacia y la seguridad de la RSO en pacientes con trastornos hemorrágicos plantearon que en la mayoría de los estudios publicados cerca del 80 % de las articulaciones tratadas se benefician con el proceder, con

reducción significativa del sangramiento mayor del 50 %. Muchos pacientes experimentan disminución del dolor y mejoras en el movimiento.³⁴

Debe tenerse en cuenta que en el 20-25 % de los pacientes este proceder falla en el control de la hemartrosis, entonces puede repetirse. No se recomiendan más de tres procedimientos, en intervalos de 3-6 meses.³⁵

Entre 2002-2006 *Mortazavi* y otros, realizaron 66 RSO, en pacientes de 6 a 28 años de edad, con fosfato crómico [³²P] con dosis de 0.5 -1 mCi en adultos y la mitad de la dosis en niños, en total 46 pacientes se siguieron durante 31 meses. Al final del seguimiento el 77 % de los pacientes reportaron una disminución de al menos el 50 % de los episodios de hemartrosis. A los 6 meses el 26 % de las articulaciones tratadas no experimentaron episodios de sangrado y en el 31 % disminuyó más del 75 % los episodios de sangrado.³⁶

En la RSO en los pacientes hemofílicos la ausencia sustancial de fuga articular depende de una combinación de factores: realizar un proceder adecuado, con la inyección estrictamente intraarticular y la inmovilización de 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 intraarticular y por supuesto, la selección del paciente.

Las estimaciones de fuga comunicadas por diferentes autores son variables sin que llegue a identificarse un "límite" permisible.²² En el estudio realizado por *Rivard* y otros³⁷ en 1994, utilizando el producto Phosphocol (Mallinkrodt), marcado con ³²P, describen bajos porcentajes de fuga, clínicamente no significativos. Encontraron un promedio de 0.6 % de fugas en 3 pacientes, en 71 RSO. *Silva* y otros en 98 tratamientos con seguimiento hasta los dos meses, no registraron un nivel de radiación extraarticular significativo, solo en un paciente el nivel medido de fuga extraarticular fue superior al 1 % (2,5 %).²² En ocho trabajos de los analizados por *Dunn* y colaboradores se informa fuga articular, esta se considera pequeña por debajo de un 6 % y sin consecuencias apreciables a largo plazo.

En los trabajos previos que antecedieron a la aplicación clínica de la suspensión de Fosfato crómico [³²P] 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.²⁰

Los resultados obtenidos en la evaluación de las fugas articulares posteriores a la RSO, con el Fosfato crómico [³²P] producido por el CENTIS, en nuestros pacientes hemofílicos, coinciden 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, además coinciden con los valores comunicados por otros autores.²²

Dunn y otros informaron aberraciones cromosómicas en algunos pacientes, ellos recomiendan que puedan reducirse disminuyendo la fuga o seleccionando más adecuadamente el radionúclido. No se reporta incremento de malignidad en 40 años de experiencia de seguimiento.³⁴

En los trabajos de *Fernández-Palazzi* y *Caviglia* en pacientes con hemofilia se informan 104 procedimientos en 97 pacientes con una edad promedio de 10 años. En el 80 % de los pacientes se obtuvieron resultados excelentes sin sangramiento posterior después de un seguimiento de 2,5 años. Durante ese período se realizaron

estudios para evaluar posible daño cromosómico y solo menos del 2 % de las aberraciones encontradas se clasificaron como pre-malignas. Sin embargo, estos cambios no fueron persistentes y no se encontraron en los mismos pacientes 5 años después. Así se consideró que el beneficio para los pacientes fue alto, sin aparentes riesgos de malignidad.¹⁷

Las RSO con fosfato crómico [³²P] realizadas en diversos centros han demostrado resultados clínicos buenos muy similares, con un promedio de reducción de la hemartrosis del 75 %.

La RSO con la suspensión de fosfato de cromo (III) marcado con ³²P, producido en Cuba es un proceder seguro y factible, pues se logra la reducción significativa del número de hemartrosis en pacientes con sinovitis crónica. Además no requiere hospitalización, lo que reduce el costo en días-cama; hay menor consumo de factor antihemofílico; es menos invasiva para la articulación y produce menos limitación de los movimientos; pueden tratarse varias articulaciones por sesión y es una sola aplicación, cuando se compara con la sinoviortesis química que requiere varias aplicaciones, según el medicamento utilizado. Es de utilidad en pacientes con inhibidores.

Agradecimientos

Al Dr. *Adolfo Llinas Volpe* de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia por la ayuda incondicional prestada durante el entrenamiento recibido en este centro en el 2010. A todos los compañeros del Centro de Isotopos CENTIS, del departamento de medicina nuclear del Hospital General Docente "Enrique Cabrera" y del Instituto de Hematología e Inmunología que hicieron posible que este sueño se pudiera realizar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aznar JA, Lucía F, Abad L, Jiménez Yuste V, Pérez Garrido R, Batlle J, et al. Haemophilia in Spain Haemophilia. J Am Acad Orthop Surg. 2009;13:1-11.
2. Luck Jr JV, Silva M, Rodríguez Merchán EC, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Haemophilic arthropathy. J Am Acad Orthop Surg. 2004;12:234-45.
3. Rodríguez Merchán EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. Clin Orthop. 1997;343:6-11.
4. Luck JV, Kasper CK. Surgical management of advanced hemophilic arthropathy. An overview of 20 years experience. Clin Orthop. 1989;242:60-82.
5. Stein H, Duthie RB. The pathogenesis of chronic haemophilic arthropathy. J Bone Joint Surg Br. 1981;63:601-9.
6. Storti E, Traldi A, Tosatti E, Davoli PG. Synovectomy, a new approach to haemophilic arthropathy. Acta Haematol. 1969;41:193-205.
7. Rodríguez Merchán EC, Galindo E, Ladreda JM, Pardo JA. Surgical synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. Int Orthop. 1994;18:38-41.
8. Eickhoff HH, Koch W, Raderschadt G, Brackmann HH. Arthroscopy for chronic hemophilic synovitis of the knee. Clin Orthop. 1997;343:58-62.

9. Caviglia HA, Fernandez Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia*. Jul 2001;7(Suppl 2):26-30.
10. Ahlberg A, Pettersson H. Synoviorthesis with radioactive gold in hemophiliacs. Clinical and radiological follow-up. *Acta Orthop Scand*. 1979;50:513-7.
11. Siegel H, Luck JV Jr, Siegel ME. Advances in Radionuclide Therapeutics in Orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004;12(1):55-64.
12. Kampen WU, Voth M, Pinkert J. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [⁹⁰Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications. *Rheumatology*. 2007;46:16-24.
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 AntiInflammatory Anti-Allergy Agents*. 2002;1:77-87.
14. Winston MA, Bluestone R, Crachioloi A, Bland H. Radioisotope Synovectomy with ³²PChromic Phosphate-Kinetic Studies. *J Nucl Med*. 1973;14(12):886-9.
15. Turkmen C, Ozturk S, Unal SN, Zulfikar B, Taser O, Sanli Y, et al. The genotoxic effects in lymphocyte cultures of children treated with radiosynovectomy by using yttrium-90 citrate colloid. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007 Jun;22(3):393-9.
16. Zant FM van der, Jahangier ZN, Gommans GG, Moolenburgh JD, Jacobs JW. Radiation synovectomy of the upper extremity joints: does leakage from the joint to non-target organs impair its therapeutic effect? *Appl Radiat Isot*. 2007 Jun;65(6):649-55.
17. Fernández Palazzi F, Caviglia H. On the Safety of Synoviorthesis in Haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(Suppl. 2):50-3.
18. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Jesenko R, Just H, Kogler D, et al. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 treated joints. *Nucl Med Commun*. 2002 Jul;23(7):683-8.
19. Cruz Arencibia J, García Rodríguez E, Sagarra Veranes M, Morín Zorrilla J. Radiofármacos en Radiosinoviortesis. *NUCLEUS*. 2010;(47):3-7.
20. Cruz Arencibia J, Cruz Morales A, Tamayo Fuente R, García Rodríguez E, Alberdi Oquendo L, Morín Zorrilla J et al. Evaluación de la seguridad de una suspensión de fosfato de cromo (III) para uso en radiosinoviortesis. *Rev Cubana Farm [revista en la Internet]*. 2013 Mar [citado 2014 Sep 10].47(1):29-40. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152013000100004&lng=es
21. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59:287-305.
22. Silva M, Luck JV Jr, Siegel E. ³²P Chromic Phosphate Radiosynovectomy for Chronic Haemophilic Synovitis. *Haemophilia*. 2001;7(Suppl 2):40-9.
23. Rousseau JCh, Garnerio P. Biological markers in osteoarthritis. *Bone*. 2012 Aug;51(2):265-77.
24. Dabbagh AJ, Trenam CW, Morris CJ, Blake DR. Iron in joint inflammation. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:67-73.
25. Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, Rinsum AC van, Berg HM van den, Lafeber FP, Bijlsma JW. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *J Bone J Sur*. 1998;80:540-5

26. Wen FQ, Jabbar AA, Chen YX, Kazarian T, Patel DA, Valentino LA. C-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: *in vitro* studies of the effects of iron and ceramide. *Blood*. 2002;100:912-6.
27. Morris CJ, Blaque DR, Wainwright AC, Steven MM. Relationship between iron deposits and tissue damage in the synovium: an ultrastructural study. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:21-6.
28. Michael VV, Alias KE. Cell cycle implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Frontiers in Bioscience*. 2000;5:D594-D601.
29. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabbar KJ, Valentino LA. Pathobiology of hemophilic synovitis I: over expression of mdm2 oncogene. *Blood*. 2004;104:2060-4.
30. Silva M, Luck Jr JV, Llina´s A. Chronic hemophilic synovitis: the role of radiosynovectomy. *Treatment of Hemophilia*. *World Fed Hemophilia*. 2004;33:1-10.
31. 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. Antiinflammatory & Anti-Allergy Agents*. 2002;1:77-87.
32. Mathew P, Talbut DC, Frogameni A, Singer D, Chrissos M, Khuder S, et al. Isotopic Synovectomy with P-32 in paediatric patients with haemophilia, *Haemophilia*.2000;6:547-55.
33. Fernández Palazzi F, Viso R, Boadas A, Ruiz Saez A, Falcon de Vargas A, de Bosch NB. Radiosynoviorthesis in haemophilia: how safe? *Srp Arh Celok Lek*. 2010 Jan;138(Suppl 1):39-42.
34. Dunn AL, Busch MT, Wylly JB, Abshire TC. Radionuclide Synovectomy for Hemophilic Arthropathy. *Thromb Haemost*. 2002;87:383-93.
35. Caviglia H, Galatro G, Duhalde C, Pérez-Blanco R, Haemophilic synovitis: is rifampicin an alternative? *Haemophilia*. 2004;4:514-7.
36. Mortazavi SMJ, Asadollahi S, Farzan M, Shahriaran S, Aghikli M, Izadar S, Lak M. 32P Colloid Radiosynovectomy in Treatment of Chronic Haemophilic Sinovitis: Iran Experience. *Haemophilia*. 2007;13:182-8.
37. Rivard GE, Girard M, Belanger R. Synoviortheses with colloidal P32 chromic phosphate for the treatment of hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76:482-7.

Recibido: 15 de mayo de 2013.

Aprobado: 28 de octubre de 2013.

Dra. *Aymara Baganet Cobas*. Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: aymara.baganet@infomed.sld.cu