

Artículo de Revisión

RADIOSINOVIOERTESIS: OPCIÓN TERAPÉUTICA ACTUAL EN SINOVITIS CRÓNICA

Adriana Q. Buitrago¹, Carlos E. Pardo², Martin Cañón³

1 Residente de primer año de la Especialidad de Medicina Nuclear. Fundación Universitaria Sanitas.

2 Médico especialista en ortopedia, Docente del Postgrado de Ortopedia. Fundación Universitaria Sanitas.

3 Médico especialista en Medicina Familiar, Magíster en Epidemiología.

RESUMEN

Introducción: la hemofilia es una enfermedad que dentro de la historia natural, presenta hemartrosis repetitivas con el desarrollo posterior de sinovitis crónica. Esto produce la destrucción del cartílago (condrolísis) y la instauración de osteoartrosis en la articulación. Dentro de las opciones de tratamiento se encuentran la educación, profilaxis, manejo médico y las opciones quirúrgicas. La radiosinoviortesis (RSO) es parte del tratamiento médico que busca la estabilización de la membrana sinovial por medio de la inyección de un radionúclido en la articulación. **Objetivo:** realizar una revisión de la radiosinoviortesis, su utilidad, indicaciones y los costos, en el paciente con hemofilia. **Métodos:** se utilizaron las palabras claves en las bases de datos de MEDLINE y COCHRANE, encontrando 15 artículos de relevancia y 11 fuentes secundarias, las cuales se utilizan para la realización de la presente revisión. **Conclusiones:** la radiosinoviortesis es un procedimiento efectivo para el control de la sinovitis crónica. En países donde hay disponibilidad de los radionúclidos la RSO es la primera opción de tratamiento para la artropatía hemofílica.

Palabras Claves: revisión sistemática, hemofilia, radiosinoviortesis.

Correspondencia: quiteriago@gmail.com

Recibido: 15 de mayo de 2014

Aceptado: 5 de agosto de 2014

RADIOSYNOVIORTHESIS: CURRENT THERAPEUTIC OPTION FOR CHRONIC SYNOVITIS

ABSTRACT

Introduction: the natural course of hemophilia presents with repeated hemarthrosis followed by the development of chronic synovitis. This results in the destruction of the cartilage (chondrolysis) and the development of osteoarthritis of the joint. Some of the treatment options include education, prophylaxis, medical management and surgery. Radiosynoviorthesis (RSO) is part of the medical treatment envisaged to stabilize the synovial membrane by injecting an intra-joint radionuclide. **Objective:** to undertake a review of radiosynoviorthesis, its usefulness, indications and costs in the hemophilic patient. **Methods:** the keywords were used to search in MEDLINE and COCHRANE. 15 relevant articles were found and 11 secondary sources, all of which were used to prepare this review. **Conclusions:** radiosynoviorthesis is an effective procedure to control chronic synovitis. In countries where radionuclides are available, RSO is the first line of treatment for hemophilic arthropathy.

Key words: systematic review, hemophilia, radiosynoviorthesis.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es un desorden congénito de la coagulación causado por una deficiencia en el factor VIII o IX de la coagulación. La hemofilia suele clasificarse de acuerdo con el factor deficiente: 1) hemofilia A, si la deficiencia es del factor VIII de coagulación y 2) hemofilia B, cuando la deficiencia corresponde al factor IX de la coagulación. De igual manera, se puede clasificar teniendo en cuenta el porcentaje de deficiencia de la actividad del factor que presente cada paciente de la siguiente forma: severa cuando menos del 1%, moderada cuando se encuentra entre 1-5% y leve cuando es mayor a 40%. (1) Se estima que la incidencia de hemofilia es 1 por cada 10 000 nacidos vivos (2). Se caracteriza clínicamente por presentar sangrados que están relacionados con los niveles de factor presente en cada paciente. Dentro de las complicaciones asociadas se encuentran el sangrado en las articulaciones (hemartrosis) y la sinovitis crónica consecuyente. Esta es producto de la presencia de hierro en el espacio articular que, al interactuar con los sinoviocitos, estimula la expresión de los protooncogenes c-myc y MDM2. Estas sustancias permiten la proliferación de las células sinoviales y bloquean la cascada de señales que regulan la apoptosis, provocando finalmente la hiperplasia sinovial.

De forma simultánea se produce una migración de macrófagos y monocitos a la articulación, con la secreción

de factor de crecimiento endotelial vascular, interleucina 1 alfa, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa. Estos factores son los encargados de estimular a los osteoclastos, fibroblastos y células T para la producción de sustancias que favorecerán la proliferación de los vasos sanguíneos en la sinovial, sustancias pro inflamatorias que inducirán daño en el cartilago y su subsecuente degeneración (3,4)

La hiperplasia sinovial se caracteriza por su rica vascularización y fragilidad para rupturas ante traumas leves. Esto producirá una nueva hemartrosis que perpetuará el daño y la degeneración de la articulación. Como mecanismo para prevenir los sangrados y preservar la función músculo esquelética normal en los pacientes con hemofilia, se recomienda el uso de profilaxis hematológica. Sin embargo, si ya hay evidencia de sinovitis crónica, a pesar del uso de profilaxis, se deberá tratar de forma oportuna y concomitante con sinovectomía. (2-4).

Existen diferentes tipos de sinovectomía. La quirúrgica, que consiste en la extracción de la sinovial por medio de la cirugía y en la médica (sinoviortesis), se inyecta un material en la articulación que disminuye la hipertrofia sinovial y la hemartrosis. También existen dos clases de sinoviortesis: química y con radioisótopos (radiosinoviortesis - RSO) (5).

Este artículo tiene como fin la revisión de la radiosinoviortesis, su utilidad, indicaciones y los costos en el paciente con hemofilia.

MÉTODOS

Para realizar la presente revisión de la literatura, se planteó el problema: ¿cuál es el conocimiento actual de la radiosinoviortesis? Se realizó una búsqueda de la literatura en la base de datos de MEDLINE y COCHRANE utilizando como palabras claves: radiosynoviorthesis y haemophilia.

Se encontraron en total 28 artículos que contenían las palabras claves, 22 de los cuales artículos estaban en inglés y realizados en humanos. Se hace revisión por parte de los autores de forma independiente de los resúmenes de los artículos, utilizando como criterios de relevancia a) ¿se abordan las indicaciones, objetivos terapéuticos, técnicas de realización? b) ¿se explican la fisiopatología de la hemofilia? c) ¿se encuentran datos de costos relacionados con el tratamiento de la hemofilia, hemartrosis o sinovitis crónica? Eliminando el 30% de los artículos.

Posteriormente se revisa el texto completo de cada referencia seleccionada y se consultan 11 artículos de fuentes secundarias que cumplieran con los criterios de relevancia. Se consolidó la información científica encontrada desarrollando la presente revisión narrativa de la literatura.

¿QUÉ ES LA RADIOINOVIORTESIS?

La radiosinoviortesis es un tipo de sinovectomía en la que se inyecta un radioisótopo en la articulación afectada con el fin de controlar la hiperplasia sinovial y la

hemartrosis. Históricamente este procedimiento se ha realizado con itrium 90 (90Y), fósforo 32 (32P), oro 138 (138Au), renium 138 (138 Re) erbio 169 (169 Er). Actualmente se han desarrollado nuevos radioisótopos como el samario 153 (153 Sm) y el holmium 166 (166 Ho), que han demostrado resultados igualmente efectivos para el paciente con sinovitis crónica (Tabla 1).

La eficacia de la radiosinoviortesis se encuentra entre 76% y 80%; se considera que el porcentaje de falla del procedimiento en el control de hemartrosis es 20%. Al compararla con la sinoviortesis química, autores como Bessant y cols. reportan una respuesta variable y cambiante a lo largo de los meses de evolución, con una eficacia de 67% a los seis meses y 50% a los doce meses (5-9).

¿CÓMO ESCOGER EL MEJOR RADIONÚCLIDO?

En el mercado internacional existen diferentes radioisótopos para el tratamiento del paciente hemofílico con sinovitis crónica. La elección se realiza teniendo en cuenta dos parámetros (6,10,11): (Tabla 1)

1. Propiedades físicas del radiofármaco: vida media, penetración en el tejido, tamaño de la molécula.
2. Características clínicas: tamaño de la articulación, cantidad de líquido articular y grosor de la sinovial.

En general, se sugiere que el radio trazador escogido sea un emisor puro de radiación beta.

TABLA 1. PROPIEDADES DE LOS RADIOISÓTOPOS USADOS PARA RADIOINOVIORTESIS.

ISÓTOPO	TAMAÑO DE PARTÍCULAS (NM)	TIPO DE EMISIÓN	VIDA MEDIA (DÍAS)	PROMEDIO/MÁXIMA PENETRACIÓN A TEJIDOS BLANDOS. (MM)
138 Au	20-70	B - γ	2,7	1,2/3,6
90 Y	100	B	2,7	3-5/11
32 P	500-2000	B	14	2,6/7,9
186 Re	5 - 10	B- γ	3,72	1,2/3,6
169 Er	10	B	9,4	0,3/1

*Tomado de: Pasta G, Mancuso ME, Perfetto OS, Solimeno LP. Radiosynoviorthesis in children with haemophilia. *Hamostaseologie* [Internet]. 2009 Oct;29 Suppl 1(6):S62-4. Con autorización del autor.

Oro 138, (138 Au):

El ¹³⁸Au fue el primer radioisótopo que se utilizó para este procedimiento; sin embargo, se ha descontinuado por su emisión concomitante de radiación beta y gamma.

La primera serie de casos reportados usando este radioisótopo fue publicada por el Centro Malmö. Los autores recogieron información de 68 pacientes hemofílicos y 3 pacientes con enfermedad de Von Willebrand, entre 1968 y 1984. Realizaron el procedimiento en 126 articulaciones (49 rodillas, 39 codos, 27 tobillos y 11 hombros), con dosis entre 2 - 5 mCi de acuerdo con el tamaño de la articulación e informando una reducción de la hemartrosis y de los requerimientos de profilaxis (12).

Lofqvist y Petersson, en 1986, reportaron que los pacientes sometidos a radiosinovioartrosis presentaron una reducción en la dosis de profilaxis por sangrado en un año de seguimiento (10,12).

Ittrium 90, (90 Y):

El Ittrium es un radiotrazador emisor de radiación beta que emite a la sinovial hipertrófica cuando el coloide es fagocitado por el sinoviocito (7,13,14).

Los trabajos de Rodríguez-Merchan y cols. en el centro de hemofilia del Hospital de la Paz (Madrid), evidenciaron una mejoría de la función de la articulación en los pacientes jóvenes en quienes las membranas sinoviales aún no estaban severamente lesionadas (14). Heim y cols., reportaron que la realización de radiosinovioartrosis en pacientes hemofílicos con sinovitis crónicas proporciona una disminución del 80% de la hemartrosis y 15% de los casos no presentaron nuevos episodios (15).

Erbium 139 (139 Er):

Es considerado el radiofármaco de elección para la RSO en articulaciones pequeñas. Se recomienda que la dosis para las articulaciones metacarpofalángicas es 0,5 a 1,0 mCi; 0,75 a 1,0 mCi para metatarsofalángicas y 0,25 a 0,5 mCi para las interfalángicas proximal y distal (16).

Samarium 153 (153Sm):

Es uno de los nuevos radiofármacos disponibles para uso clínico. Emisor de radiación beta y ligeramente gamma, con una vida media de 46,3 horas y una penetración máxima a tejidos de 3,1 mm. En el estudio experimental de Santos y cols., se sugiere que podría ser de utilidad para articulaciones de mediano tamaño como codos, hombros y muñecas, por su rango de penetración similar al renium. Sin embargo, aún falta evidencia para generar esta recomendación (17).

Holmio 166 (166Ho):

Es un emisor beta, de nueva utilización con una vida media de 26,8 horas y penetración máxima de 8,4mm. De igual forma, el promedio de dosis recomendada para articulaciones de moderado tamaño es de 4,5 mCi. En el estudio de Cho y cols. la eficacia de la prevención de recurrencias de hemartrosis en las articulaciones tratadas con este radionúclido fue del 91,3 % (18,19).

TÉCNICA

Para realizar el procedimiento es necesario mantener todas las normas de asepsia y antisepsia que rigen cualquier acto quirúrgico. Posterior a la limpieza de la articulación afectada se procederá a la administración de un anestésico local (lidocaína al 1%) con una aguja Gauge 16 ó 18. Es importante tener cuidado de aplicar una dosis suficiente que garantice la analgesia de la piel, tejidos blandos adyacentes a la articulación y la cápsula sinovial (10,20).

Una vez se ha garantizado la adecuada analgesia local, se debe verificar que la articulación no presente líquido en su interior. En caso de presentarse, se realizará su extracción por medio de una jeringa. Finalmente, se procede a inyectar el radiofármaco elegido en la articulación afectada, mezclándolo con el analgésico con el fin de disminuir la molestia que puede presentar el paciente. En niños y pacientes ansiosos se recomienda el uso de anestesia general (10,20).

Durante el procedimiento el paciente debe recibir suplencia del factor deficitario. (10,20)

COMPLICACIONES

A lo largo de la historia de la realización del procedimiento se han descrito algunas complicaciones que en su momento, se relacionaron directamente con el uso de radionúclidos. En la serie de 59 pacientes con hemofilia de Manco-Johnson y cols. se reportaron dos casos de radiación extraarticular, dos casos de dolor persistente a pesar del uso de analgésicos y un caso de leucemia linfoide aguda después de la aplicación de 0,29 mCi de ³²P en codo y una dosis adicional a los 3 meses de 0,3 mCi del mismo radiofármaco en el tobillo derecho (21).

Desde los estudios iniciales de Alberg y Tezanos, en los cuales se sugirió que se podrían presentar lesiones en los cromosomas secundarias a la RSO, se han realizado otros estudios que han demostrado que los cambios producidos por el ¹³⁸Au son transitorios. No se evidenciaron lesiones premalignas o cambios en la estructura de los cromosomas, en los pacientes a quienes se les aplicó ⁹⁹Y y ¹⁸⁶Re (22).

Dos estudios han comparado los radionúclidos en busca del más seguro. Duffy y cols. realizaron una comparación entre los cambios cromosómicos presentes en los sinoviocitos de los pacientes en los que se utilizó ⁹⁹Y, comparado con ¹⁵³Sm encontraron que se presenta 5 veces más riesgo de anormalidad cromosómica con el ⁹⁹Y que con el ¹⁵³Sm (23). En una cohorte histórica reciente de 2412 pacientes, a quienes se les hizo seguimiento y búsqueda activa en la base de cáncer de Quebec, Infante-Rivard y cols. se reportó que no existía una relación causal entre la realización de RSO y el desarrollo de cualquier tipo de cáncer. Desvirtuando la asociación que estudios más pequeños habían propuesto al relacionar la aplicación de radioisótopos como un agente causal de neoplasias (24).

COSTOS DEL TRATAMIENTO

El costo de la profilaxis de hemofilia puede variar entre \$73.200 USD y \$146.400 USD para un niño de 20 kilos, mientras que para un paciente de 50 kilos los costos varían entre \$183.000 USD y \$386.000 USD. Esto indica que en promedio la unidad de factor tiene un costo aproximado de \$1,22 USD (21,25).

En un paciente con sinovitis crónica que es llevado a una sinovectomía abierta para un niño el costo aproximado es de \$47.584 USD y en un adulto de \$108.459 USD. La radiosinovio rtesis tiene un costo para adultos de \$8.392 USD y para niños de \$4.7584, lo cual es menos del 10% del costo total de una sinovectomía abierta (21).

DISCUSIÓN

La radiosinovio rtesis es una opción terapéutica que fue descrita por primera vez en 1953. A lo largo de los años se han desarrollado múltiples radionúclidos que realizan la función de estabilizador de la sinovial y garantizan la seguridad del paciente.

La efectividad, la disminución en el número de procedimientos requeridos para el control de la hemartrosis, la mejoría en la movilidad de la articulación y la disminución de la cantidad de profilaxis son algunos parámetros que han llevado a recomendar la radiosinovio rtesis como el procedimiento de elección en pacientes con artropatía hemofílica. Los estudios realizados de RSO han sugerido una eficacia de 75% y 80% en el control de la hemartrosis. En los casos donde se documente falla del procedimiento, la sinovectomía quirúrgica será la opción terapéutica de elección.

Si se realiza un análisis superficial de costos, teniendo en cuenta los datos suministrados por Manco y cols., incluso realizando 3 RSO, el costo es menor que realizar procedimientos quirúrgicos. De igual manera, teniendo en cuenta la eficacia limitada de la sinovectomía química y su promedio de reinyección, la RSO continúa siendo el procedimiento más costo-efectivo.

CONCLUSIÓN

En el momento la realización de la RSO en Colombia no es posible por la disponibilidad limitada de radionúclidos. Con este artículo se busca dar a conocer la RSO como una opción terapéutica costo-efectiva en el manejo del paciente con sinovitis crónica.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores del presente artículo declaran que no tienen conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM. Definitions in Hemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;85:560.
2. Srivastava a, Brewer a K, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas a, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Feb 19];19(1):e1-47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22776238>
3. Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N, Hoots WK. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. *Haemophilia*. 2007;13(suppl.3):10-3.
4. Rodríguez-Merchan E. Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia*. 2007;13(suppl. 3):1-3.
5. Rodríguez-Merchan E., Wiedel JD. General principles and indications of synoviorthesis (medical synovectomy) in hemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(suppl. 2.):6-10.
6. Rodríguez-Merchan E., Quintana M, De la Corte-Rodríguez H, Coya J. radioactive synoviorthesis for the treatment of haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2007;13(suppl. 3):32-7.
7. Teyssler P, Taborska K, Kolostova K, Bobek V. Radiosynoviorthesis in hemophilic joints with yttrium-90 citrate and rhenium-186 sulfide and long term results. *Hell J Nucl Med* [Internet]. 2013;16(1):44-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23529393>
8. Van der Wall EE, Scholte AJ, Bax JJ. Gated myocardial SPECT imaging; true additional value in AMI? *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2010 Dec [cited 2013 Aug 25];26(8):893-6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2991157&tool=pmcentre&rendertype=abstract>
9. Van der Zant FM, Jahangier ZN, Gommans GGM, Moolenburgh JD, Jacobs JWG. Radiation synovectomy of the upper extremity joints: does leakage from the joint to non-target organs impair its therapeutic effect? *Appl Radiat Isot* [Internet]. 2007 Jun [cited 2014 Feb 28];65(6):649-55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350269>
10. Pasta G, Mancuso ME, Perfetto OS, Solimeno LP. Radiosynoviorthesis in children with haemophilia. *Hamostaseologie* [Internet]. 2009 Oct;29 Suppl 1(6):S62-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19763357>
11. Radiosynoviorthesis - indications, side effects. *Hell J Nucl Med* [Internet]. 2006;9(3):187. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17438175>
12. Petersen CJ. Synoviorthesis with radioactive gold in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(suppl.2.):31-3.
13. Van der Zant FM, Boer RO, Moolenburgh JD, Jahangier ZN, Bijlsma JWI, Jacobs JWG. Radiation synovectomy with (90)Yttrium, (186)Rhenium and (169)Erbium: a systematic literature review with meta-analyses. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2009;27(1):130-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19327243>
14. Rodríguez-Merchan E., Jiménez-Yuste V, Villar A, Quintana M, López-Cabarcos C, Hernández-Navarro F. yttrium-90 synoviorthesis for chronic haemophilic synovitis: Madrid Experience. *Haemophilia*. 2001;7(suppl.2.):34-5.

15. Kampen WU, Voth M, Pinkert J, Krause a. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [90Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Feb 28];46(1):16–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17065191>
16. Karavida N, Notopoulos a. Radiation Synovectomy: an effective alternative treatment for inflamed small joints. *Hippokratia* [Internet]. 2010 Jan;14(1):22–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2843566&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Santos MF Dos, Furtado RNV, Konai MS, Castiglioni MLV, Marchetti RR, Natour J. Effectiveness of radiation synovectomy with samarium-153 particulate hydroxyapatite in rheumatoid arthritis patients with knee synovitis: a controlled randomized double-blind trial. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Feb 28];64(12):1187–93. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2797587&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Cho YJ, Kim KI, Chun YS, Rhyu KH, Kwon BK, Kim DY, et al. Radioisotope synoviorthesis with Holmium-166-chitosan complex in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2014 Feb 28];16(4):640–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20148979>
19. Kraft O, Kaspárek R, Ullmann V, Melichar F, Kropáček M, Mirzajevova M. Radiosynoviorthesis of knees by means of 166Ho-holmium-boro-macroaggregates. *Cancer Biother Radiopharm* [Internet]. 2007 Apr [cited 2014 Feb 28];22(2):296–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17600479>
20. Rodríguez-Merchan E., Goddard NJ. The technique of synoviorthesis. *Haemophilia*. 2001;7(suppl.2.):11–5.
21. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Lear J, Wiedel JD, Geraghty SJ, Hacker MR, et al. 32p radiosynoviorthesis in children with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(7):534–9.
22. Fernández-Palazzi F, Caviglia H. on the safety of synoviorthesis in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(suppl.2.):50–3.
23. O'Duffy EK, Oliver FJ, Chatters SJ, Walker H, Lloyd DC, Edwards JC, et al. Chromosomal analysis of peripheral lymphocytes of patients before and after radiation synovectomy with samarium-153 particulate hydroxyapatite. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 1999 Apr;38(4):316–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10378707>
24. Infante-Rivard C, Rivard G-E, Derome F, Cusson a, Winikoff R, Chartrand R, et al. A retrospective cohort study of cancer incidence among patients treated with radiosynoviorthesis. *Haemophilia* [Internet]. 2012 Sep [cited 2014 Feb 28];18(5):805–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22500891>
25. Siegel ME, Siegel HJ, Luck J V. Radiosynovectomy's clinical applications and cost effectiveness: a review. *Semin Nucl Med* [Internet]. 1997 Oct;27(4):364–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9364646>