

Sinoviortesis con radioisótopos en hemofilia: Experiencia de un centro en Chile

VERÓNICA SOTO¹, MARÍA MERCEDES MORALES¹,
PATRICIO MORALES¹, ANDRÉS OYARZÚN²,
DANIELA CORTEZ¹, MACARENA GONZÁLEZ^a

¹Hospital de niños Roberto del Río. Centro de Hemofilia. Centro de Referencia Nacional de Diagnóstico de Hemofilia. Santiago, Chile.

²Hospital San José. Santiago, Chile.

^aEstudiante de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Trabajo no recibió apoyo financiero.

Recibido el 1° abril de 2019, aceptado el 8 de mayo de 2019.

Correspondencia a: Verónica Soto Arellano.

Hospital de niños Roberto del Río. Profesor Zañartu 1085, Independencia, Santiago, Chile. vsotoarellano@gmail.com

Radionuclide synoviorthesis in hemophilia: experience in 107 patients

Background: In patients with hemophilia, radionuclide synoviorthesis, or the intra-articular injection of a radionuclide to decrease the synovial hypertrophy tissue, aims to decrease or avoid hemarthrosis. **Aim:** To evaluate the effectiveness of radionuclide synoviorthesis in hemophilia. **Material and Methods:** Observational retrospective study of the evolution of 107 male patients aged 3 to 54 years who were subjected to radionuclide synoviorthesis between 2007 and 2015. **Results:** Of 164 treated joints, in 65% treatment was successful, (defined as zero to two hemarthroses and absence of synovitis during the follow up period), in 17% it was partially successful (defined as two or less hemarthroses, but persistence of the synovitis) and failed in 18% of the procedures. No important complications were recorded. **Conclusions:** Radionuclide synoviorthesis has an overall 82% success rate, is minimally invasive, can be used at any age and is inexpensive. We recommend its implementation in Chilean hemophilia treatment centers.

(Rev Med Chile 2019; 147: 568-573)

Key words: Hemarthrosis; Hemophilia; Synovitis.

La hemofilia, enfermedad genética ligada al cromosoma X, se caracteriza por una ausencia parcial o total del factor de VIII de la coagulación (FVIII) en el caso de una Hemofilia A, y de factor IX de la coagulación (FIX) en la hemofilia B. Dentro de las enfermedades hemorrágicas congénitas es la que se presenta con sangrado más severo, pudiendo ser espontáneo o por traumas leves. En 80% de los casos los eventos hemorrágicos ocurren en las articulaciones¹⁻³, siendo las más comprometidas tobillos, rodillas, codos y caderas.

Interesantes estudios han demostrado que la sangre en la articulación provoca en forma simultánea dos cambios fundamentales: Uno son los cambios inflamatorios en el tejido sinovial, semejante a lo que ocurre en la artritis reumatoide, y el segundo son los cambios degenerativos del cartílago con características compatibles con

una osteoartritis. La hipertrofia sinovial y la neo angiogénesis de este tejido es la responsable de que se desencadenen nuevos sangrados frente a mínimos estímulos, perpetuándose un círculo vicioso de hemarthrosis-sinovitis-hemarthrosis⁴⁻⁹. Una articulación que sufre de esta afección se denomina articulación diana y clásicamente se define como aquella que sufre de tres o más sangrados en el plazo de tres a seis meses¹⁰. Evitar su aparición es un importante objetivo dentro del tratamiento en estos pacientes, ya que la articulación diana es la antesala de la artropatía hemofílica de manera irreversible.

Existen medidas conservadoras y no conservadoras para el manejo de la sinovitis crónica y de la articulación diana. La incorporación de un régimen de profilaxis con concentrados de FVIII/FIX en forma regular tres a cuatro veces a la sema-

na por períodos prolongados de tiempo, consigue minimizar el riesgo de un nuevo sangrado. Sin embargo, esta medida conservadora puede ser insuficiente en aquellas articulaciones con larga data de sinovitis. Se necesita además un paciente que esté dispuesto a llevar este tratamiento en forma ininterrumpida y por un mínimo de 6 meses.

Las alternativas no conservadoras son la sinovectomía quirúrgica vía artroscópica o abierta y la sinoviortésis radio isotópica (radio sinoviortésis).

La primera es una cirugía mayor sujeta a complicaciones, que requiere reposo prolongado y altas dosis de concentrados del factor deficitario, en cambio la radio sinoviortésis se realiza en forma ambulatoria, requiere escaso reposo y suplementación de FVIII/FIX. Este procedimiento consiste en la aplicación de un fármaco con actividad radioactiva en el espacio articular con el objetivo de provocar una regresión de esa sinovial hipertrofica y esclerosis de los vasos de neo formación. La reducción de la inflamación de la sinovial ocurre entre 2 a 6 meses post administración del radioisótopo, traduciéndose en una reducción o cese de los dolorosos episodios de hemartrosis. La mejora en la calidad de vida de estos pacientes se consigue en un plazo breve^{9,11-20}, sumándose además la ventaja de ser la alternativa más económica frente a las otras mencionadas.

El año 2007 el Hospital Roberto del Río, centro de referencia nacional de Chile para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia en la red pública de salud, implementó la radio sinoviortésis para el manejo de la articulación diana y la sinovitis crónica, en pacientes con y sin daños articular. A partir de esta experiencia y en conocimiento que en nuestro país no existe otro centro que lleve a cabo este tratamiento en pacientes con hemofilia, es que nos vemos motivados a hacer difusión de este tratamiento de manera que se pueda implementar en el resto de la red de atención.

Material y Método

Este reporte corresponde a un estudio retrospectivo observacional que comprende desde enero de 2007 a diciembre de 2015. Incluye una población de pacientes varones con hemofilia que padecen de una articulación diana y/o una sinovitis crónica que consultaron al Hospital Roberto del Río derivados desde su centro de atención.

Se incluyeron en el estudio 107 pacientes y se

obtuvo consentimiento informado en todos. En los menores de 18 años fueron los padres o tutores los que consintieron. Los criterios de exclusión fueron presencia de quistes óseos en la articulación afectada y aquellos que tenían indicación de cirugía de reemplazo o aseo articular.

La indicación de sinoviortésis fue realizada por el médico hematólogo del centro nacional basado en la presencia de repetidas hemartrosis no resueltas con la administración de terapia de reemplazo y con evidencias clínicas y de imágenes de sinovitis. Los radioisótopos utilizados fueron Itrio 90 y Renio, según disponibilidad. Se administran en dosis estándar 5 milicurie en rodilla y 3 milicurie para el resto de las articulaciones.

El procedimiento de punción articular y administración del radioisótopo se llevó a cabo en el servicio de medicina nuclear del Instituto Nacional del Cáncer, por un traumatólogo entrenado. Una hora antes de la sinoviortésis todos los pacientes reciben FVIII/FIX en dosis para elevar a 50%-60% sus niveles plasmáticos. Cuatro pacientes con inhibidores recibieron FVII recombinante activado. La terapia de reemplazo se repite los dos días sucesivos en iguales dosis en pacientes con y sin inhibidores.

Para el procedimiento se siguen las medidas de asepsia y antisepsia que rigen a cualquier acto quirúrgico. Después de limpiar la zona de punción se administra lidocaína como anestésico local. Se procede a la punción en busca de la cavidad articular y se verifica ubicación con tecnecio e imagen en gama cámara. Si la articulación presentaba colección se procede a vaciarla extrayendo el contenido con una jeringa. Finalmente se procede a la administración del radioisótopo y antes de retirar la aguja de la articulación se inyectan corticoides (40 mg de acetato de metilprednisolona). Post procedimiento la extremidad queda sin cargar por 72 h.

La eficacia de la radio sinoviortésis se evaluó clínicamente a los 6, 12, 18 y 24 meses y el resultado final al cabo de los 2 años de éste. El éxito del procedimiento se define en la Tabla 1. Para la evaluación clínica se aplica además el *score* de Gilbert modificado, excluyéndose la evaluación de presencia de crepitaciones y deformidad axial, ya que no serán modificados por el procedimiento. Tabla 2.

El protocolo fue aceptado por el Comité de Ética de la Investigación del Servicio Metropolitano Norte.

Tabla 1. Clasificación de éxito del procedimiento de sinoviortesis articular

Clasificación de éxito	Definición
Éxito	0 a 2 hemartrosis posteriores al procedimiento en articulación tratada Sin clínica de sinovitis al momento del control
Éxito parcial	0 a 2 hemartrosis posteriores al procedimiento en la articulación tratada Con clínica de sinovitis al momento del control
Fracaso	Persistencia de sinovitis con más de 2 hemartrosis posteriores al procedimiento Persistencia de articulación diana

Tabla 2. Score de Gilbert modificado

Evaluación al examen físico	Puntaje
Aumento de volumen (hinchazón)	0-2
Atrofia muscular	0-1
Grado de movilidad	0-2
Contractura en flexión	0-2
Inestabilidad	0-2
Total	0-9

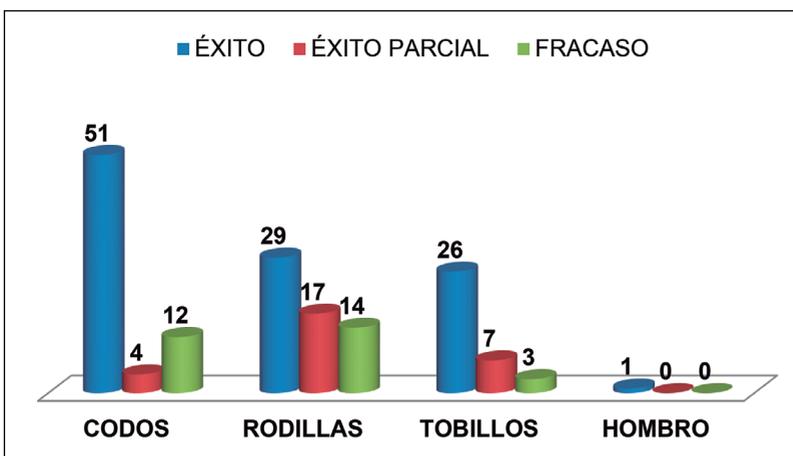
Tabla 3. Número (n) de procedimientos de sinoviortesis por articulación

Articulación tratada	Derecha (n)	Izquierda (n)	Total (n)
Codos	37	41	78
Rodillas	36	29	65
Tobillos	13	25	38
Hombro	0	1	1

Resultados

Se trataron 182 articulaciones de 107 pacientes. 96 pacientes portadores de hemofilia A y 11 con hemofilia B. De éstos, 105 con hemofilia severa y 2 leves. 164 procedimientos cumplieron con la evaluación completa y son los que se detallan en la Tabla 3. La media de edad fue de 18 años en un rango de edad de 3 a 54 años. Se encontraban con tratamiento a demanda (infusión de terapia de reemplazo sólo cuando el paciente tiene un evento hemorrágico) 70% de los pacientes, y en profilaxis (terapia de reemplazo infundida en forma regular y continua para mantener niveles plasmáticos del factor deficitario que previenen sangrados espontáneos) 30%. Cuatro pacientes presentaban inhibidores al momento de realizar el procedimiento.

La distribución de éxito por articulación se muestra en la Figura 1. La suma del éxito (65%) más éxito parcial (17%) alcanza 82%, lo que se traduce en una disminución de los nuevos episo-

**Figura 1.** Distribución de éxito de tratamiento por articulación.

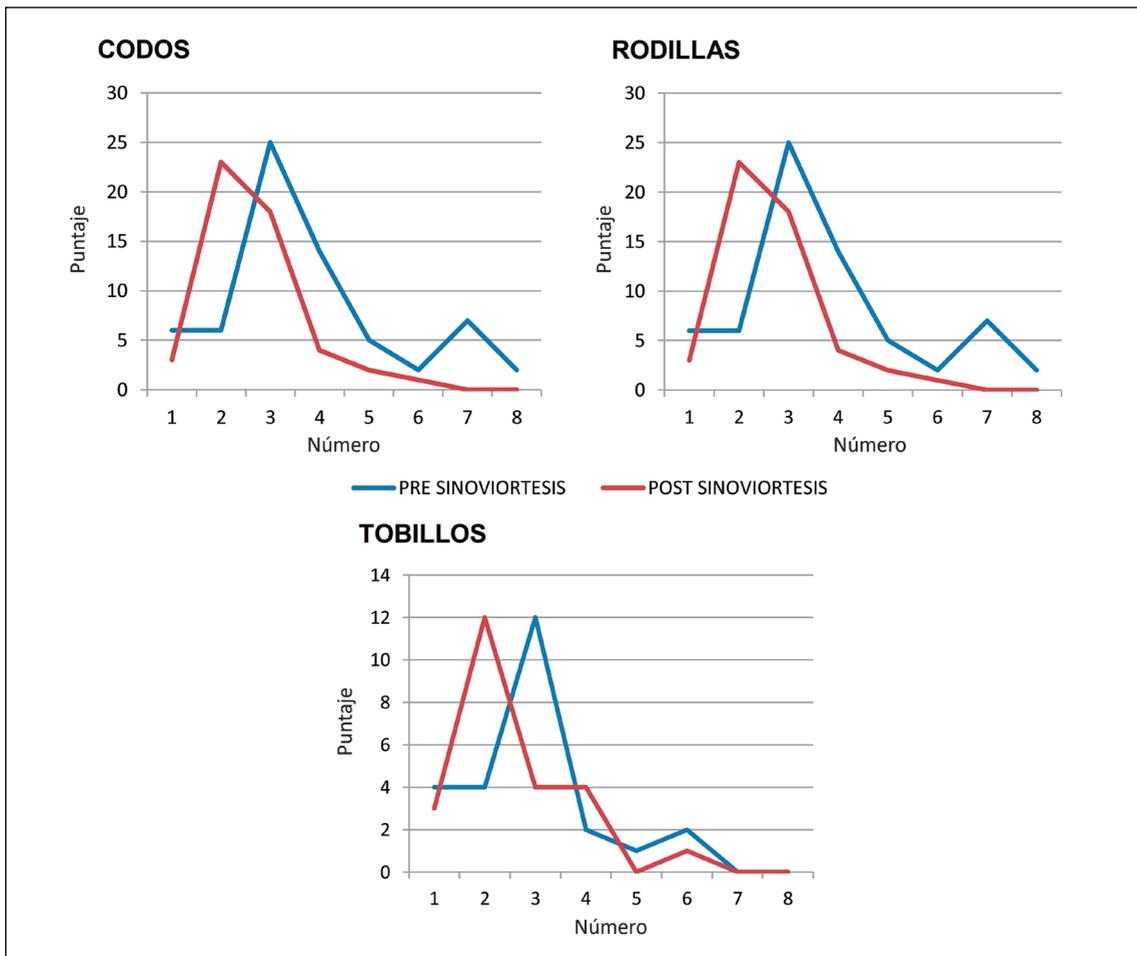


Figura 2. Mejora de evaluación clínica de Gilbert modificado por articulación. En las ordenadas debe señalar Número y en las abscisas debe decir puntaje.

dios de hemartrosis. Si nos enfocamos sólo en las articulaciones con éxito, entendiendo que es el escenario ideal, tenemos para codos 76%, rodillas 48%, y 72% tobillos. No hubo predilección de compromiso articular derecho o izquierdo.

Nueve articulaciones fueron tratadas en los cuatro pacientes con inhibidores, 4 codos, 2 tobillos, 2 rodillas y un hombro. Ningún paciente presentó complicaciones hemorrágicas.

En 45 de los pacientes tratados se realizó más de una sinoviortésis y en 23 de ellos se repite el segundo procedimiento en una misma articulación. La distancia entre ambas aplicaciones fue de un promedio de 23 meses.

El seguimiento del *score* clínico mostró una disminución en el puntaje para todas las articu-

laciones, siendo más notorio en codos y tobillos. Esta mejora de la evaluación clínica está dada especialmente por disminución de la inflamación de las articulaciones, Figura 2.

Se registraron 3 cirugías en las articulaciones tratadas durante el período de observación. Una sinovectomía artroscópica tres años después de la radio sinoviortésis y 2 reemplazos articulares a los 2 y 3 años posteriores al procedimiento.

Las complicaciones de este tratamiento fueron escasas. Dos quemaduras de piel, dos pacientes presentaron una reacción inflamatoria aguda post procedimiento auto limitada y dos pacientes presentaron limitación en la flexo extensión de tobillo y codo que revirtieron con rehabilitación.

Discusión

Las hemartrosis son los eventos hemorrágicos más frecuentes en los pacientes con hemofilia. Siempre después de un sangrado articular se desarrolla una sinovitis que puede condicionar nuevamente otro sangrado. Así, la mantención de una sinovitis crónica y una articulación diana perpetuaran episodios de dolor que puede ser invalidante, ausentismo estudiantil y laboral frecuente, además de determinar en forma irreversible la aparición de una artropatía hemofílica con el consiguiente deterioro de calidad de vida¹⁻⁴.

La sinoviortesis con radioisótopos actualmente es el tratamiento más recomendado para el manejo de esta complicación y se debe realizar tempranamente frente a la aparición de sangrados recurrentes, antes de la aparición de la artropatía. En 1971 se muestra la primera experiencia de la utilidad de material radio activo para fibrosar la sinovial en pacientes con hemofilia²¹. A partir de esa fecha hay varias experiencias utilizando esta técnica con diversos radioisótopos como oro (198AU), fosforo (32P), Itrio (90Y), Renio (186Re), Erblio (169ER), Holmio (166Ho) y Samario (153Sm). La radiación emitida por estos agentes debe ser idealmente β puro, de tamaño pequeño, que provoque mínima inflamación y que no migre de la articulación. La elección de Itrio y Renio para los procedimientos se debió a que eran los disponibles de importar a nuestro país.

Los resultados obtenidos en nuestro centro fueron los esperados y semejantes a los descritos en una serie de publicaciones con el uso de diferentes radioisótopos¹¹⁻²⁰. Se cumple con el objetivo principal que es la disminución de los sangrados articulares en el 82% de los casos. Los mejores resultados los obtuvimos en tobillos y en codos al igual como lo describen otros artículos. Merchan et al. muestra en su registro²⁰ un éxito de 87% en codos, 83,6% en tobillos y 56% en rodillas. Pensamos que el menor éxito en rodillas se debe principalmente a que el crecimiento de la sinovial en esta articulación puede llegar a ser de mayor tamaño y hacerse insuficiente la acción del radioisótopo.

Un tema controversial es la posibilidad de aparición de cáncer en los pacientes expuestos a radioisótopos, sin embargo, hay trabajos recientes que demuestran su seguridad a corto y largo plazo. La últimas publicaciones de grandes series, y con

un seguimiento de hasta 38 años en uno de ellos, confirma la seguridad de este procedimiento^{20,23,24}.

El costo de una radio sinoviortésis logra minimizarse con la realización de varios procedimientos en el mismo día, al ahorrar el valor de la importación individual. Si realizamos una comparación de costos de un tratamiento de profilaxis o de demanda en el plazo de 6 meses, vs un tratamiento de radio sinoviortesis en un paciente, tenemos una disminución de los costos a favor de la sinoviortesis. El valor aproximado de una profilaxis durante el período de seis meses en nuestro país, para un paciente pediátrico es de aproximadamente \$7.000.000 y para un adulto \$14.000.000. Si el tratamiento por igual período de tiempo fuese a demanda, éste fluctuaría para un niño entre \$3.000.000-\$6.000.000 y entre \$9.000.000-\$18.000.000 para un adulto. Esto significa que una radio sinoviortesis puede llegar a ser un promedio de 12 a 13 veces más económico. Si este mismo análisis se lleva a un pacientes con hemofilia e inhibidores la ventaja es aún más notoria ya que la diferencia puede llegar a ser hasta 22 veces más económico que el tratamiento con agentes *by pass*. Un análisis muy semejante es el que realiza Buitriago et al²⁵ incluyendo además dentro de su estudio el precio de una sinovectomía artroscópica. Señala que costo de esta última es mayor a tres procedimientos de sinoviortesis en una misma articulación (se recomienda realizar no más de tres sinoviortesis por articulación separadas por un mínimo de tres meses).

En nuestro hospital poder implementar este tratamiento junto con el Instituto del Cáncer, fue de gran beneficio para un número importante de pacientes. Si se suma a esto las escasas complicaciones presentadas no cabe duda sobre las ventajas de la radio sinoviortesis. Frente a esta realidad y como centro de referencia nacional, recomendamos el uso de este procedimiento en pacientes con Hemofilia. Actualmente a nivel de la red de salud varios establecimientos cuentan con acceso a una unidad de medicina nuclear donde se puede implementar este tipo de procedimiento de manera de descentralizar la atención y evitar traslados a la Región Metropolitana.

Conclusiones

La sinoviortesis radioisotópica es un procedimiento efectivo, en pacientes con hemofilia a

cualquier edad. Es mínimamente invasivo, seguro y con complicaciones mínimas. Desde el punto de vista de costo efectividad, claramente este procedimiento se convierte en un ahorro.

Agradecimientos: Al Instituto Nacional del Cáncer y a los funcionarios del centro de medicina nuclear de dicha institución, especialmente a la Dra. Karanauskas por el compromiso con los pacientes.

Referencias

1. Fernández Palazzi F, Batistella LM. Ortopedia y Rehabilitación en hemofilia. Enciclopedia Iberoamericana de Hematología. Universidad de Salamanca 1992; 182: 367-76.
2. Rodríguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J* 2010; 6: 37-42.
3. Knobe K, Berntorp E. Haemophilia and joint disease: Pathophysiology, evaluation and management. *J Comorbidity* 2011; 1: 51-9.
4. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of HA and hematomas. *J Blood Med* 2014; 5: 207-18.
5. Valentino LA. Blood-induced jointdisease: The pathophysiology of hemophilic arthropaty. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (9):1895-902.
6. Valentino LA, Hakobyan N, Rodríguez N, Hoots WK. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. *Haemophilia*. 2007; 13 (suppl 3): 10-3.
7. Rodríguez-Merchan E. Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia* 2007; 13 (suppl 3): 1-3.
8. Dunn AL. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2011; 17: 571-8.
9. Rodríguez-Merchan E. Articular bleeding in hemophilia. *Cardiovasc Hematol Disord-Drug Targets* 2016; 16: 21-4.
10. Mulder K, Llinás A. The target joint. *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl 4): 152-6.
11. Leslie R, Catherine M. Modern management of haemophilic arthropathy. *Br J Haematol* 2007; 136: 777-87.
12. Rodríguez-Merchan EC, De La Corte-Rodríguez H. Radiosynovectomy in haemophilic synovitis of elbows and ankles: is the effectiveness of yttrium-90 and rhenium-186 different? *Thromb Res* 2016; 140: 41-5.
13. De La Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchan EC, Jiménez-Yuste V. What patient, joint and isotope characteristics influence the response? to radiosynovectomy in patients with haemophilia? *Haemophilia* 2011; 17: e990-8.
14. Rodríguez-Merchan EC. Radionuclide synovectomy (radiosynoviorthesis) in hemophilia: A very efficient and single procedure. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 97-100.
15. Alioglu B, Ozsoy H, Koca G, Sakaogullari A, Selver B, Ozdemir M, et al. The effect-iveness of radioisotope synovectomy for chronic synovitis in Turkish paediatric haemophiliacs: Ankara experience. *Haemophilia*. 2010; 16: 932-6.
16. Silva M, Luck JV, Leissing C. Opinions on radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis: Point/counterpoint. *Haemophilia* 2012; 18: 836-42.
17. Turkmen C, Kilicoglu O, Dikici F, Bezgal F, Kuyumcu S, Gorgun O, et al. Survival analysis of Y-90 radiosynovectomy in the treatment of haemophilic synovitis of the knee: A 10-year retrospective review. *Haemophilia* 2014; 20: e45-e50.
18. Zulfikar B, Turkmen C, Kilicoglu O, et al. Long-term outcomes in haemophilic synovitis after radiosynovectomy using rhenium-186: a single-centre experience. *Haemophilia* 2013; 19: 275-80.
19. Martínez-Esteve A, Álvarez-Pérez RM, Núñez-Vázquez R, et al. Sinoviortesis radioisotópica en pacientes en edad pediátrica y adolescentes con hemofilia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016; 35:12-16.
20. Rodríguez-Merchan EC, De la Corte-Rodríguez H, Jiménez-Yuste V. Radiosynovectomy in haemophilia: long-term results of 500 procedures performed in a 38-year period. *Thromb Res* 2014; 134: 985-90.
21. Ahlberg A. Radioactive gold in the treatment of chronic synovial effusion inhaemophilia. *Proceedings of the VII Congress World Federation of Hemop-hilia. International Congress Series 252, Amsterdam. Excerpta Medica* 1971; 212: 5-8.
22. Fernández-Palazzi F, Viso R, Boadas A, Ruiz-Sáez A, Falcon de Vargas A, de Bosch NB. Radiosynoviorthesis in haemophilia: How safe? *Srp Arh Celok Lek* 2010; 138 (Suppl 1): 39-42.
23. Martínez-Esteve A, Álvarez-Pérez RM, Núñez-Vázquez R, et al. Sinoviortesis radioisotópica en pacientes en edad pediátrica y adolescentes con hemofilia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016; 35: 12-6.
24. Thomas S, Mendes JD, Souza SA, Lorenzato CS, Assi PE, Pacheco LR, et al. Radioactive synovectomy with (90) yttrium and (153) samarium hydroxyapa-tite in haemophilic joints: Preliminary study on radiation safety. *Haemophilia* 2013; 19: 632-6.
25. Buitrago A, Pardo C, Cañon M. Radiosinoviortesis: Opción terapéutica actual en sinovitis crónica. *Rev Médica. Sanitas* 2014; 17 (3): 143-9.