

ACTUALIZACIÓN

Radiosinovectomías o radiosinoviortesis en hemofilia

VICTORIA SOROA, GUSTAVO GALATRO, CARLOS GIANNONE, ADRIÁN MEJAIL, PABLO NUOVA, MARÍA V. ESPECHE
VELÁZQUEZ, KLGA. NOEMÍ MORETTI, KLGA. CARLA DAFUNCCHIO, JORGE NICOLINI y HORACIO CAVIGLIA

Fundación de la Hemofilia, Buenos Aires

La hemofilia es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, que se caracteriza por presentar un defecto de la concentración sanguínea del factor VIII o IX y se manifiesta por fenómenos hemorrágicos.

Según la concentración de factor VIII o IX en la sangre, la severidad de la enfermedad se clasifica en tres grupos. La hemofilia E es severa cuando la concentración del factor VIII o IX es menor del 1%; moderada cuando es entre 1 y 5% y leve cuando es mayor del 5%.^{6,27} La hemofilia severa se caracteriza por sangrados espontáneos y esta variedad corresponde al 45% de los pacientes.⁶

El 85% de las hemorragias ocurren en el aparato musculoesquelético.¹³ Las articulaciones más afectadas son la rodilla, el codo y el tobillo.^{6,13} No hay evidencia de cuál es el motivo de que estas articulaciones sean las afectadas con mayor asiduidad;²⁵ lo más probable es que esto tenga que ver con su mecánica.

El sangrado dentro de la articulación produce hemartrosis, que se manifiesta con dolor, hinchazón y aumento de la temperatura local.

A nivel muscular la hemartrosis puede producir un bloqueo de la contracción de los músculos agonistas y un espasmo en los antagonistas.¹¹

Así, en la articulación de la rodilla, ante una hemartrosis suele producirse una tendencia a la flexión por bloqueo del cuádriceps durante el episodio de sangrado.¹¹

Si el episodio hemorrágico intraarticular que cursa el paciente se trata en forma adecuada con los factores sustitutivos deficientes, la sangre se reabsorbe y el daño ar-

ticular puede no producirse o ser menor.^{6,16} Sin embargo, si el paciente presenta múltiples sangrados en una misma articulación, se observará el deterioro del cartílago, ya que ésta es la evolución natural de la enfermedad.^{16,17,44,45}

La función del cartílago es permitir una absorción de grandes cargas compresivas en la superficie articular, en posición estática o en movimiento, con muy baja fricción. No hay evidencia de que el cartílago de los pacientes hemofílicos sea diferente del de los pacientes que no padecen esta enfermedad.^{41,44} Por lo tanto, si el paciente hemofílico no presenta sangrados dentro de la articulación, la artropatía característica de esta afección no se hará presente.

El sangrado intraarticular puede, además, originar una sinovitis irritativa debido al depósito de hierro en su interior. En estos casos, la sinovial tiene un aspecto macroscópico de color oscuro. La ubicación del depósito de hemosiderina es extracelular e intracelular en los tejidos macrófagos.^{36,42} Esto genera hipertrofia sinovial vellosa y neovascularización en la capa subsinovial, que la hacen más susceptible al sangrado. Se establece de esta forma un circuito de retroalimentación que mantiene la sinovitis en el tiempo.

La presencia del hierro en la sinovial da origen a la producción de citocinas proinflamatorias y a mediadores catabólicos, como la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).^{6,24,26,34}

Hay además una producción aumentada de metaloproteinasas desde la matriz. La liberación de los radicales de oxígeno también parece tener un efecto perjudicial en la sinovial.⁴⁶

La hiperemia local en la metafisis del hueso perteneciente a la articulación afectada por la sinovitis produce un agrandamiento óseo epifisario asimétrico que genera una nueva distribución anómala de la carga en la articulación.²⁰ A menudo se observan deformidades axiales, notándose alteraciones en varo-valgo y en flexión.^{6,20}

Recibido el 13-12-2004.

Correspondencia:

Dr. HORACIO CAVIGLIA
Fundación de la Hemofilia
Soler 3483
(1425) Buenos Aires
Tel.: 4963-1755
hfortopedia@hotmail.com

En la adultez la sinovial se hace fibrosa y de poco espesor y los sangrados intraarticulares son infrecuentes. Sin embargo, esta situación se acompaña por la restricción del movimiento articular y la destrucción progresiva del cartílago.³⁸

La presencia de sangre intraarticular produce un marcado en forma directa.

El cartílago está integrado por un número pequeño de condrocitos, embebidos en una gran matriz celular. La matriz extracelular consiste mayormente en colágeno y proteoglicanos. Esta matriz, en continuo recambio, logra un equilibrio adecuado en producción y reabsorción.^{40-42,44}

Los estudios han demostrado que a los cuatro días de exposición del condrocito a una concentración sanguínea del 50%, el daño es irreversible. Esta noxa produce la inhibición de la síntesis de proteoglicanos, además de una reabsorción considerable, cuyo resultado final es una menor concentración de proteoglicanos en la matriz.⁴⁰

También los mononucleares tienen una acción nociva mediante el efecto de las enzimas lisosómicas y las citocinas catabólicas. Un gran efecto dañino para el cartílago es el producido por los radicales libres, los cuales se originan en la catalización del hierro intraarticular.

Estos mecanismos muestran que el fenómeno del daño a nivel del cartílago articular y en la sinovial son dos procesos diferentes producidos por el mismo agente: la sangre dentro de la articulación.

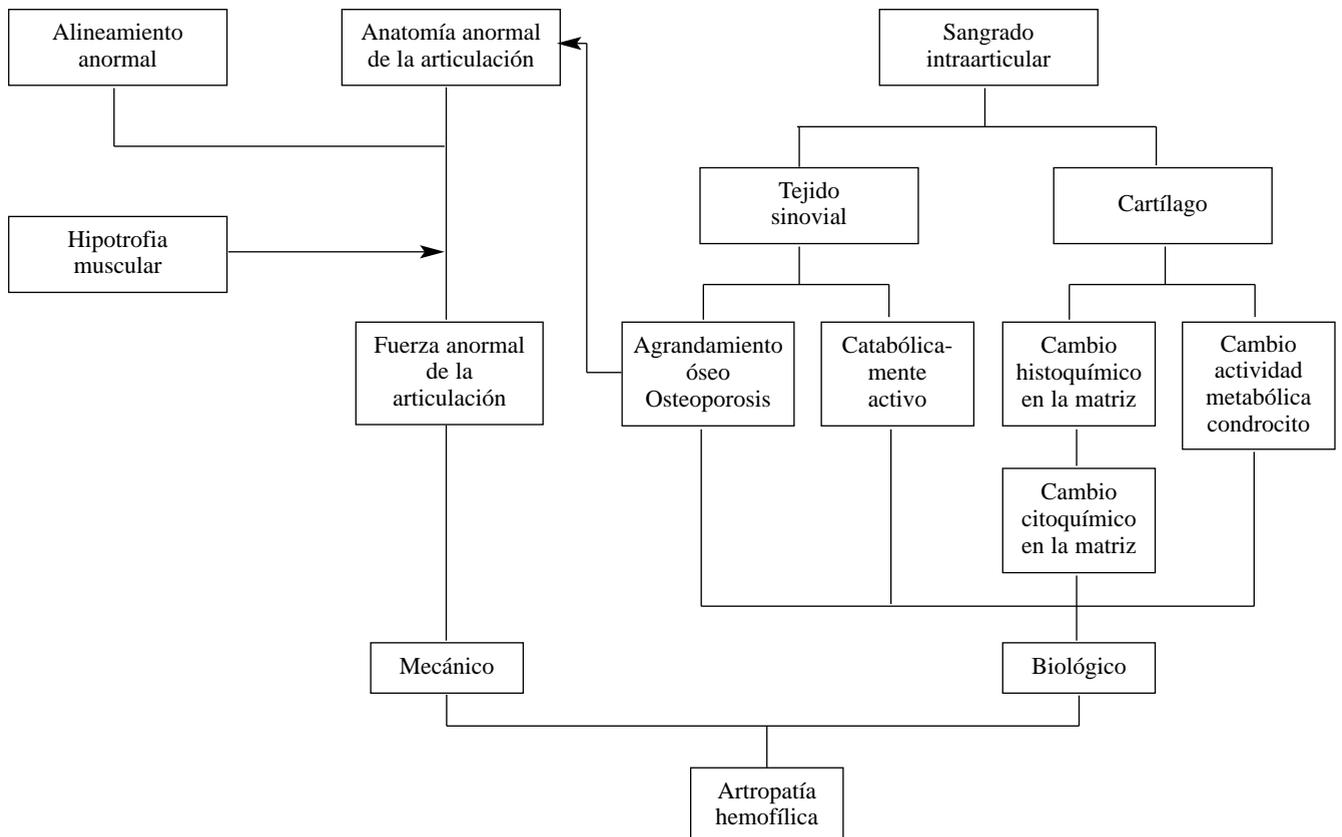
La sinovitis crónica produce sangrados más frecuentes a estímulos menores y este resangrado intraarticular genera un nuevo daño, tanto en la sinovial como en el cartílago.

En 1997, Buckwalter publicó un trabajo en el que enumeraba los factores predisponentes hacia la artrosis: la anatomía articular anormal, la mala alineación, la inestabilidad y las alteraciones en la inervación muscular o la fuerza muscular inadecuada.⁹ Muchas de estas alteraciones suelen verse en el paciente hemofílico.

La sinovitis crónica en los niños produce una hiperemia local que tiene como resultado osteoporosis regional, agrandamiento óseo y diferencia de longitud de los miembros.²⁰ En etapas posteriores, se asocian disminución de la amplitud del movimiento, deseos e hipotrofia muscular.^{6,20,44} Todo esto hace que un hueso de menor densidad ósea dado por la osteoporosis padezca fuerzas articulares anormales que llevan a su deterioro progresivo.

El tratamiento de la sinovitis crónica resulta fundamental para evitar el deterioro progresivo de la articulación. El simple hecho de reducir el número de sangrados elimina la noxa biológica progresiva, que significa la presencia del hierro intraarticular y evita así el deterioro mecánico explicado por las fuerzas anormales en la superficie afectada.

En un estudio de investigación clínica de 114 pacientes que padecían sinovitis hemofílica se realizó un tratamien-



to de sinoviortesis química con rifocina. Este estudio demostró por primera vez cuáles son los verdaderos factores predictores de recidiva de la sinovitis crónica en esta población de pacientes: la presencia de una sinovitis mayor de dos años de duración y el nivel socioeconómico familiar. En los enfermos de bajos recursos el número de recidivas aumentaba francamente.

En las articulaciones pequeñas, como el codo y el tobillo, el tratamiento de elección es la sinoviortesis química con rifocina, ya que con una o dos inyecciones se suele controlar la inflamación sinovial.⁷

La sinoviortesis radiactiva tiene el mismo índice de recidivas que la sinoviortesis química, es mucho menos costosa y puede aplicarse en el consultorio, con todas las normas correspondientes.¹⁹

Sin embargo, en las rodillas con sinovitis hemofílica en las cuales se realizó sinoviortesis química el número de inyecciones necesarias para controlar la actividad sinovial es mucho mayor que en las que se practicó sinoviortesis radiactiva.⁷ El número de inyecciones promedio para lograr un resultado adecuado de la sinoviortesis química supera las seis o siete aplicaciones por paciente. En cambio, la sinoviortesis radiactiva requiere una sola inyección.⁷

Las sustancias radiactivas utilizadas fueron el oro, el fósforo, el renio y el itrio.

El oro (¹⁹⁸Au) fue la primera sustancia utilizada para la sinoviortesis radiactiva. Son partículas pequeñas (20-70 μm) con una vida media de 2,7 días y cuya penetración es de 4 mm. Los primeros resultados fueron alentadores, sin embargo, como la sustancia radiactiva emitía, además de la radiación beta, radiación gamma, y dado que ciertas partículas escapaban de la articulación hacia los ganglios linfáticos de drenaje, se dejó de utilizar.^{1,47}

El fósforo radiactivo (³²P) tuvo mejor resultado que el oro. Sus partículas son de 500-2.000 μm y su vida media es de 14 días. También se observó que este coloide migraba desde la articulación hacia los ganglios linfáticos, con la posible irradiación hacia los tejidos, por lo cual también se dejó a un lado.¹⁵

El renio y el itrio no presentan migración desde la articulación a los tejidos linfáticos. Si bien son los más utilizados, no están disponibles en muchos países y por su costo elevado no se puede acceder a ellos en los países de menores recursos.^{15,18}

El uso de sustancias radiactivas requiere, además, un profesional y un lugar autorizados para su aplicación, lo cual obviamente no es posible en los centros de atención de baja complejidad.

Las medidas más adecuadas para obtener una mejor atención de la enfermedad serían lograr un coloide radiactivo eficaz contra la sinovitis hemofílica, de bajo costo y de fácil accesibilidad en los países de escasos recursos. La otra medida sería realizar una educación de posgrado, para capacitar a los médicos en la utilización de

esas sustancias y hacer factible su manejo en todos los centros de mediana complejidad dedicados a la atención de estos pacientes.

Evolución de la artropatía hemofílica de acuerdo con el tratamiento aplicado

El mejor tratamiento de la artropatía hemofílica es la prevención. Hoy el único método que realmente la evita es la profilaxis primaria asociada con un programa de terapia física domiciliaria.⁴⁸ Sin embargo, este tratamiento sólo es factible para un pequeño número de los niños que padecen la enfermedad debido a su altísimo costo. En consecuencia, la mayoría de los niños que reciben tratamiento es a demanda. En estos casos los pacientes deben ser diagnosticados y atendidos en forma precoz. Deben recibir rápidamente el factor VIII o IX sustitutivo, sin esperar la instalación de la hemartrosis.

Por eso es fundamental escuchar al niño y cuando presente el aura del sangrado intraarticular debe comenzar el tratamiento, aunque no haya todavía evidencia clínica de la hemartrosis. La articulación debe ponerse en reposo, pero en general no se la debe inmovilizar. La crioterapia suele ser muy eficaz. La rehabilitación debe comenzar enseguida de finalizado el sangrado, bajo control del fisioterapeuta. Se comienza el ejercicio con acciones estáticas y se progresa gradualmente hasta la restauración de la función activa.

El objetivo debe ser mantener el rango articular y la fuerza muscular. Hay que tener un programa adecuado de ejercicios y de natación con el fin de lograr esta meta. La recuperación muscular adecuada evita el resangrado. En las regiones donde no se cuenta con fisioterapeutas, el médico debe guiar a los padres. La Federación local de hemofilia debe desarrollar material educativo para pacientes, familiares y miembros del grupo de salud que atienden a los pacientes, sobre los tratamientos y las posibilidades de implementarlos de acuerdo con los recursos. También debe especificarse cuáles son las actividades físicas y deportivas que el niño puede llevar a cabo. Esta información debe ser accesible para los maestros, quienes deben estar instruidos para tratar cualquier tipo de situación.

Una vez recuperado del episodio de sangrado el niño puede reincorporarse a las clases de gimnasia y a los deportes que practica habitualmente. Estos deportes ya han sido publicados.²⁹

Hay un tercer grupo de niños; son los que no tienen acceso al tratamiento, incluso a muchos de ellos ni siquiera se les ha diagnosticado la enfermedad. Estos casos se observan en los países de escasos recursos donde los niños no tienen acceso al tratamiento y presentan artropatías tempranas, las articulaciones afectadas se encuentran agrandadas y osteoporóticas y las diáfisis son hipotróficas.

Esto demuestra que la evolución de la patología articular en los pacientes que padecen hemofilia es absolutamente dependiente de la posibilidad que tienen de acceder al tratamiento. Es claro que en los países con menores recursos y educación se observan los peores resultados.

Radiosinovectomía en la hemofilia

La radiosinovectomía es un instrumento terapéutico local eficiente en la enfermedad inflamatoria crónica articular de los hemofílicos y de las artritis reumatoideas. Los procesos articulares locales mejoran poco con terapias sistémicas.

La terapia de la radiosinovectomía se estableció hace más de veinte años; sin embargo, su utilización debió limitarse. En 1979 se requerían en Europa áreas de trabajo bajo medidas estrictas de radioprotección para efectuarla.

En 1993 las nuevas Guías de Procedimientos de Radioprotección estipulan que en los tratamientos con emisores beta en cavidades intraarticulares la dosis excedente de 1,5 milisievert/año calendario, a una distancia de 1 m es despreciable y no requiere hospitalización para el paciente. No produce ningún daño por radiación al medio ambiente, ya que las fuentes abiertas de emisores beta utilizados penetran algunos milímetros (según las características del emisor utilizado) y no son excretados por el paciente (de acuerdo con el tamaño de la partícula coloidal que contenga al emisor beta).³³

En nuestro país sólo el médico nuclear efectúa la inyección de las soluciones coloidales con fuentes beta. Nosotros llegamos a un compromiso óptimo para el paciente, por el cual la maniobra de inyección intraarticular estricta la efectúa el traumatólogo tratante y la introducción del coloide emisor beta lo realiza el médico nuclear.

La Agencia Internacional de Energía Atómica (IAEA) a través de la División Salud Humana controla los proyectos de investigación coordinados multicéntricos (CRP) para mejorar la salud humana con miras a abaratar los costos con el uso ético de las radiaciones. Desde hace dos años, se está trabajando con otros países emergentes en la evaluación de las radiosinovectomías en hemofílicos y en pacientes con artritis reumatoidea.

Los participantes son la Argentina (Comisión Nacional de Energía Atómica, CNEA y UBA), Chile, Colombia, Cuba, India, Filipinas, Polonia, Singapur, Slovakia, Polonia, Tailandia, Vietnam y Uruguay. Alemania, IAEA, Estados Unidos y Venezuela enviaron expertos en el tema de radiofarmacia, radiosinovectomía y hemofilia respectivamente.

El término radiosinoviortesis fue usado por Delbarre en 1968, significando que por la técnica radiactiva se restauraba (ortesis) la sinovia por los radionúclidos. La aplicación local de los agentes radiactivos intenta detener el proceso sinovial como alternativa a la cirugía.

En 1963, el primer coloide beta utilizado en rodillas fue el oro 198 (¹⁹⁸Au); sin embargo, por su característica de emitir radiación gamma corporal, no deseada, y por la posibilidad de escape linfático desde la cavidad articular su uso fue abandonado.

Los emisores coloidales beta actuales tienen un mínimo de componente gamma. Desde 1968, Delbarre proclama el uso del coloide con ⁹⁰Y.¹²

¿Qué sucede en la articulación radiotratada? Estudios autorradiográficos revelaron que el coloide en suspensión con ⁹⁰Y y otros radiocoloides se encuentran fagocitados en las células sinoviales, en la superficie sinovial y, rara vez, en el área del cartílago.²⁸

Las radiosinovectomías deben efectuarse con isótopos que decaigan por emisión beta, aunque pueden tener emisión gamma de baja energía, lo que facilita la detección en la cámara gamma.

Un radiofármaco ideal debe presentar las siguientes características:^{14,33,35}

- La partícula beta debe ser lo suficientemente penetrante para ablacionar el tejido sinovial, pero no tanto para dañar el cartílago articular subyacente o la piel.
- El radioisótopo debe marcar una partícula coloidal (formando un radiofármaco) que sea del tamaño adecuado para ser fagocitado y no produzca goteo o *leak* fuera de la articulación tratada. El tamaño apropiado es entre 2-5 μ m (nanómetros).³⁵
- El radiofármaco debe ser degradable para evitar la formación de granulomas.

En la tabla 1 se enumeran las mejores opciones de los radiofármacos para utilizar en las radiosinovectomías, según sus características físicas.

Tabla 1. Radiofármacos posibles para ser utilizados en radiosinovectomías

Radionúclido	Max. beta Energía (MeV)	Gamma-Emisión (keV)	Tejido		Vida media Días (d) Horas (h)	Actividad (MBq)
			Máx. (mm)	Rango Media (mm)		
Itrio 90	2,26	-	11,0	3,6	2,7 d	185-250
Renio 186	0,98	9% (137)	3,7	1,2	3,7 d	37-185
Renio 188	2,1	15% (155)	11,0	3,8	0,7 d	148-703
Fósforo 32	1,71	-	7,9	2,2	14,3 d	11-74

Para el tratamiento de las grandes articulaciones y para ver su comportamiento (rodilla y codo) se recomienda usar renio 186, renio 188, fósforo 32 e itrio 90. Las características radiofísicas se muestran en la tabla 1.

La única posibilidad terapéutica por ahora en la Argentina es la utilización del coloide ^{32}P crecido de producción nacional CNEA y del laboratorio privado Bacon. Los otros son importados, muy costosos y se carece de autorización para aplicarlos.

En la tabla 2 se muestra un cálculo de la dosis corporal absorbida según la actividad inyectada (para no sobrecargar con números se ha calculado la inyección hasta 1,5 mCi).

La dosis absorbida corporal en grays por cada 0,1 mCi de ^{32}P coloidal inyectada en la articulación de los pacientes se presenta en la tabla 2.

No se excede habitualmente en la terapéutica la dosis de 2 mCi. En los cálculos se toma en cuenta la edad, el peso y el volumen de la articulación por tratar.

El coloide crecido de fosfato crómico presenta partículas que no sobrepasan los 200 nm. Este tamaño se obtiene con un instrumento de medida conocido como "light scatter", que arroja las dimensiones internas del ^{32}P .

El coloide es provisto en solución estéril, de color verdoso, con una doble protección de acrílico y otra exterior de plomo. Las dosis se fraccionan por paciente bajo campana de flujo laminar. Se las mide en un contador beta. Las jeringas se colocan en contenedores portajeringas (*containers*) de acrílico con plomo y se etiquetan según la actividad y la identificación del paciente.

El manipuleo del ^{32}P se realiza con protector de jeringas de acrílico (Fig. 1) para evitar dosis innecesarias a las manos del operador. Éste usa un anillo dosimétrico que registra la radiación beta, el cual es contado por el área de Radiometría de CNEA.

La producción del ^{32}P debe ser prevista con una antelación de 15 días.

En la tabla 1 se aprecia que la vida media es de 14,3 días, por lo que el frasco que se recibe puede contener actividad que es medida a pesar del decaimiento hasta cuatro vidas medias ($14,3 \text{ d} \times 4 = 57,2 \text{ días}$).

Los residuos radiactivos involucrados en la manipulación de la práctica con ^{32}P deben tener un tratamiento especial. Se descartan en contenedores acrílicos en bolsas plásticas con identificación del día del uso.

Experiencia clínica

Los pacientes son evaluados previamente en un centro de atención de hemofilia donde se los controla clínicamente y con estudios de laboratorio. Los estudios solicitados son: hemograma, eritrosedimentación, recuento de glóbulos blancos, neutrófilos, plaquetas, uremia, creatinemia, tiempo de coagulación y sangría. Además, se les

Tabla 2. Dosis absorbida por actividad de ^{32}P inyectada

A (mCi)	D (Gy)
0,1	14.46854
0,2	28.93708
0,3	43.40562
0,4	57.87416
0,5	72.34269
0,6	86.81123
0,7	101.2798
0,8	115.7483
0,9	130.2169
1	144.6854
1,1	159.1539
1,2	173.6225
1,3	188.091
1,4	202.5595
1,5	217.0281

realiza una prueba de corrección clínica para el factor deficitario según el cálculo de unidad por kilo de peso. Según el resultado de esta prueba se decide cuál es la dosis necesaria para llegar a un 30% de concentración sanguínea precisa para realizar la punción de la sinoviortesis radiactiva.

Se efectúan radiografías de las rodillas para estadificar el grado de artropatía. La ecografía muestra el grado de sinovitis.

En medicina nuclear se obtiene el centellograma óseo pretratamiento en tres fases con $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ y se adquiere un control centellográfico mensual hasta completar los 3 meses y otro a los 6 y 9 meses respectivamente.

En los formularios de inicio y los de seguimiento de cada paciente se registran los datos de filiación, los referentes a la historia familiar de las discrasias sanguíneas, el tipo de hemofilia, y la evolución del cuadro y de los episodios sinoviales articulares. También se deja constancia del estado de la articulación por tratar y sus anteriores tratamientos. Se creó un registro en una historia clínica en la

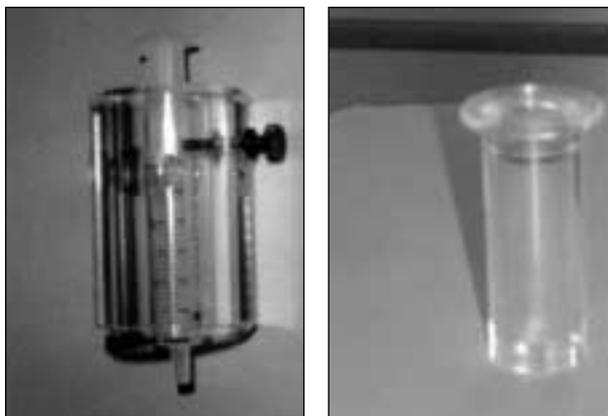


Figura 1. Protectores de jeringas para beta.

cual se especifica edad, diagnóstico, tipo de hemofilia A o B, número de episodios de hemartrosis en un trimestre y dolor con escalas registrables (visual analógica).

Se registran los ángulos de excursión de la rodilla por tratar, el tamaño de la articulación (circunferencia) y la capacidad de locomoción asistida o no.

Los pacientes seleccionados para el tratamiento y portadores de hemartrosis hemofílicas son los pacientes hemofílicos con artropatías grado II, con compromiso musculoesquelético, según la Federación Mundial de la Hemofilia.^{8,35}

En la tabla 3 se especifican los cuatro grados de sinovitis en los pacientes con hemofilia.

Todos los pacientes deben firmar el consentimiento informado: los pacientes o los padres o tutores de pacientes pediátricos que no son capaces por sí de dar el consentimiento escrito para adherir al protocolo de tratamiento, de entenderlo, de comprometerse a regresar a la consulta para su control médico y de cumplimentar los requerimientos del protocolo.

Criterios de admisión:

- Firmar el consentimiento.
- Sinovitis crónica grado I o II en la rodilla. Corregir con el factor sustitutivo el 30%.

Criterios de exclusión:

- Grado III pacientes con osteoartritis avanzada.
- Todas las gradaciones del grado IV.
- Episodios activos agudos de sangrado en la articulación a la que se intenta tratar.
- Infecciones en la piel de la articulación.
- Inestabilidad avanzada de la articulación aun cuando la operación esté contraindicada Articulaciones con destrucción articular.
- Embarazo, lactancia o deseos de embarazo en los siguientes dos años del tratamiento de radiosinovectomía (para el caso del tratamiento de la artritis reumatoidea).
- Cirugías previas en la articulación por tratar.
- Terapia anticoagulante en altas dosis concomitante.
- Artritis infecciosa y periarticular.
- Fracturas intraarticular, anquilosis.
- Quiste de Baker (mayor de 10 por el mecanismo de valva o por la proximidad a los vasos).

Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir terapia radiactiva en las rodillas.

Veintiocho pacientes recibieron tratamiento con coloi- de con ³²P crecido con fosfato crómico y 10 pacientes con rifampicina (antibiótico) al que se agregaba un trazador con ^{99m}Tc (con tamaño particulado de no menos de 100 nm) con el fin de que, en la evaluación posterior, el médico nuclear no advirtiera qué tipo de terapia había recibido el paciente.

La evaluación médica se diseñó como un modelo ciego simple respecto del procedimiento terapéutico instaurado.

El seguimiento de los pacientes se registró también en formularios impresos. El paciente previamente debía tener un centellograma óseo en tres fases (efectuado con metilendifosfonato-^{99m}Tc-MDP-^{99m}Tc), para documentación y evaluación comparativa con la del tercer mes post-tratamiento.

Para realizar el procedimiento se administró el factor antihemofílico correspondiente al tipo de hemofilia del paciente, para elevar el factor un 30% por lo menos (rango para normalizar la coagulación) antes de efectuar la radiosinovectomía. También se administró posradiosinovectomía otra dosis a las 12 horas del procedimiento.

La terapia se efectuó en un área con limpieza adecuada dentro del servicio de medicina nuclear sin requerirse un área estéril, ya que la práctica se realiza en una articulación cerrada y sin lastimaduras (la presencia de éstas excluye el tratamiento).

Después de lavar la región de la rodilla con solución de yodo povidona en detergente, se pinta la piel con solución de yodo povidona líquida y se coloca un campo estéril fenestrado.

Se pinza la articulación de la rodilla por la vía habitual.

Se aspira previamente la articulación, lo que confirma que se está en su interior. Se registra el volumen de sangre o líquido sinovial extraído (Fig. 2).

Se puede controlar con fluoroscopia o con cámara gamma. Nuestro grupo ha elegido este último método. Al estar *dentro* de la articulación (ya sea con la gamma que emita el isótopo o con el Bremsstrahlung de los isótopos beta puros, tal el caso del coloide con ³²P).

El ³²P tiene también una radiación de frenamiento conocida como Bremsstrahlung, que es de características similares al rayo X y que es detenida por plomo. Esta radiación es la que utilizamos para imágenes en la cámara gamma, ya que sus características energéticas son semejantes a las de otro isótopo que se mide habitualmente en esta cámara (²⁰¹Tl) (Fig. 3).

Tabla 3. Grados de sinovitis en pacientes con hemofilia

Grado I	Sinovitis transitoria. Indicado cuando han ocurrido más de tres episodios de sangrado en 6 meses
Grado II	Sinovitis permanente con agrandamiento de la articulación, sinovial engrosada y limitación de la amplitud del movimiento
Grado III	Artropatía crónica con deformidad de los ejes y artropatía muscular
Grado IV	Anquilosis. Puede ser fibrosa u ósea

La cámara gamma es un instrumento de medicina nuclear que adquiere imágenes de la emisión de la radiación gamma.

En la figura 3 se presenta la cámara gamma tomográfica que utilizamos en el Centro de Medicina Nuclear para los estudios óseos y para controlar que la radiosinovectomía sea intraarticular estricta.

De no estar dentro de la articulación el médico nuclear NO inyecta el emisor beta. Se evita así la salida indeseable del radiocompuesto y las radiaciones a diferentes órganos.

La punción intraarticular y la terapia con el ^{32}P se efectúan sin anestesia local. La jeringa debe tener el protector de acrílico. La radiación beta pura es frenada por paredes de acrílico adecuadas (Fig. 4).

Al finalizar la inyección del radiofármaco beta se efectúa un "flash" o pulso con 1 ml de solución fisiológica (importante para evitar daño en la piel al retirar la aguja por alguna gota residual del coloide con ^{32}P).

Luego de efectuada la radiosinovectomía se moviliza la articulación ampliamente por la necesidad de homogeneizar el radiocoloide en el espacio intraarticular.

Inmediatamente se registra la imagen intraarticular del ^{32}P en cámara gamma con la radiación de frenamiento o Bremsstrahlung, se marcan los rebordes de las piernas con un "marker" caliente con pertecnetato $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y se adquiere una toma en la ingle.

El paciente regresa a su domicilio con valva de yeso, que se mantiene entre 48 y 72 horas.

Al día siguiente se completan las adquisiciones de imágenes de rodillas, ingle y abdomen para demostrar la ausencia de escape del material radiactivo desde la rodilla.

En la figura 5 se muestran las imágenes tempranas emitidas de ^{32}P en la cámara gamma en la rodilla. En la figura 6 se verifica en el rastreo de la pelvis, el abdomen y el tórax realizados a las 48 horas de la radiosinovectomía la ausencia total de escape de la sustancia radiactiva.

En la figura 7 se muestra el control de la rodilla a la cual se le ha realizado la sinovectomía, con los controles con marcador y sin él. Se ven claramente las imágenes emitidas por el radiocoloide y recogidas por la cámara gamma, en las cuales se logra su localización espacial con el "marker" caliente de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Además, se agrega otra forma de localización, con una fuente plana rellenable con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (imagen de transmisión) donde el fondo es ahora captante, las piernas en estas imágenes son frías y el coloide ^{32}P en la rodilla tratada se muestra como caliente.

A los 3, 6 y 12 meses se realiza una evaluación del paciente con preguntas y con un examen clínico del estado articular similar al del ingreso en el protocolo de admisión. Se aplica la escala analógica visual y la escala del dolor en la articulación tratada.



Figura 2. Extracción de líquido articular de gran contenido hemático.

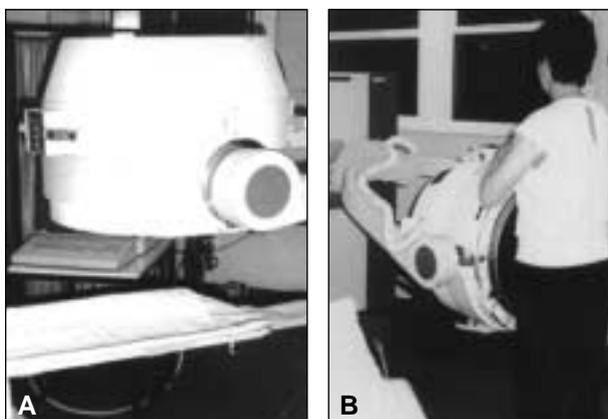


Figura 3. Cámara gamma SPECT. **A.** Detector y camilla. **B.** Consola, paciente en posición para tomar una imagen abdominal.



Figura 4. Inyección de ^{32}P coloidal con protector de jeringa.

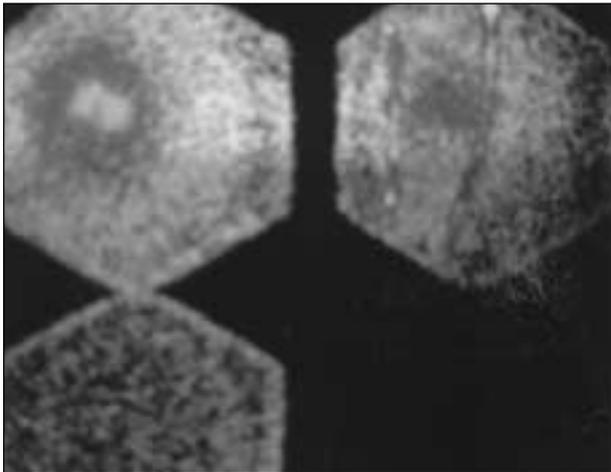


Figura 5. Imágenes tempranas de ³²P en cámara gamma.

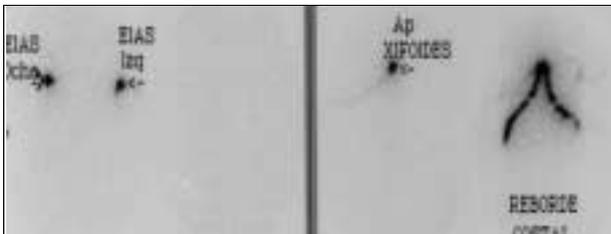


Figura 6. Imágenes con marcador de pelvis, abdomen y tórax a las 48 horas de la radiosinovectomía con ³²P. Negativo para escape del radiocoloide.

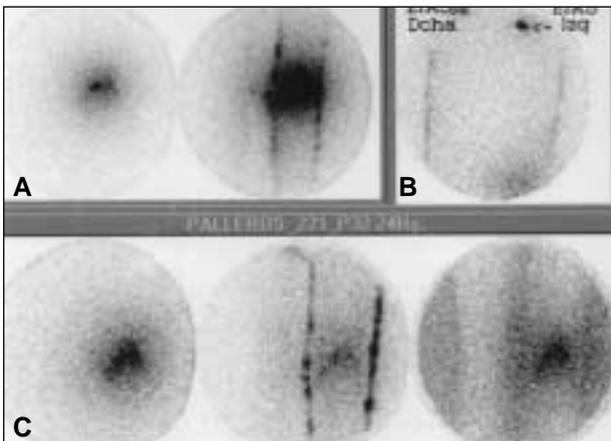


Figura 7. Radiosinovectomía de la rodilla izquierda. **A y B.** Con markers y sin ellos. **C.** Adquisición con fuente de transmisión para ver los límites corporales.

Luego de 12 meses se efectúa también una reestadificación radiográfica según la clasificación de Larsen.¹⁰

Puede retratarse al paciente no antes de los 6 meses de la primera terapia (debido al protocolo).

Se trataron 38 pacientes varones con edades entre 5-51 años, con una edad promedio de 15 años. Veinte fueron

rodillas derechas y 18, izquierdas. Treinta y cuatro pacientes eran hemofílicos A (89%) y 4 eran hemofílicos B (11%). De los hemofílicos A, 33 eran graves (factor VIII en sangre menor del 1%) y uno, moderado. Los 4 hemofílicos B fueron severos. Tres pacientes que padecían hemofilia A presentaron inhibidores para el factor VIII y requirieron rFVIIa para realizar la radiosinoviortesis.

Los pacientes fueron clasificados según su clase social en cuatro grupos: baja, media, media-alta y alta; 28 pacientes fueron de clase baja (73,7%), 7 pacientes de clase media (18,5%), 2 pacientes de clase media-alta (5,2%) y 1 paciente de clase alta (2,6%).

El promedio de antigüedad de la sinovitis fue de dos años y tres meses, siendo el menor de un año y el mayor de cinco años.

Todos los pacientes incluidos en este estudio presentaban sinovitis grado II y fueron seguidos durante un año luego del tratamiento. A los seis meses se los evaluó nuevamente y los que no respondieron bien al tratamiento fueron tratados con una sinoviortesis radiactiva.

A 28 pacientes se le realizó una sinoviortesis radiactiva con fósforo 32 (³²P) y a los 10 pacientes restantes, una sinoviortesis química radiomarcada con tecnecio 99 (⁹⁹Tc). A tres pacientes del grupo de sinoviortesis radiactiva se les volvió a realizar el tratamiento por falta de respuesta adecuada a los 6 meses.

Los 28 pacientes que recibieron 31 radiosinovectomías tenían una edad promedio de 16 años. El promedio de antigüedad de la sinovitis para este grupo fue de 2 años y 6 meses (1 a 5 años).

Quince pacientes (53%) habían recibido un tratamiento local previo para la sinovitis, 13 pacientes (46%) habían recibido una sinoviortesis química con rifocina, a 1 paciente (3,5%) se le realizó una sinovectomía artroscópica y a otro (3,5%) se le había realizado una infiltración con corticoides. La actividad del coloide con ³²P inyectado no sobrepasó los 37-74 MBq (Megabecquerels o sea 1-2 mCi). Los niños de 6-8 años recibieron un tercio de la actividad mencionada, los de 9-10 años la mitad y los de 11-14 años, tres cuarto de la dosis. Además, se tuvieron en cuenta el volumen de la articulación y el peso del paciente.

El control de calidad del instrumental y de las imágenes de medicina nuclear se llevó a cabo según el Documento Técnico del OIEA: IAEA TEC-DOC 602/s y por el licenciado Carlos Giannone (Física Médica). La medición de la actividad a administrar se efectuó con un activímetro especialmente calibrado por la licenciada A. Milá del Sector Metrología del CAE, perteneciente a CNEA.

Ante la difusión en Europa del tratamiento, la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (EANM) publicó la Guía del Protocolo que hay que seguir para las radiosinovectomías³ en el cual se determina quiénes se benefician con esta terapia con coloides beta y cómo se debe efectuar el protocolo y evaluar los resultados. A su vez, se explicitan

las características que debe reunir el sitio en que se efectúa la radiosinovectomía, y los cuidados y controles radiodosimétricos que deben tener quienes manejan la terapia beta, con respecto a ellos, al medio ambiente y a los desechos radiactivos que se produzcan.

Sólo utilizamos el radioisótopo de mayor accesibilidad para nuestro país, que es el coloide con ^{32}P . Dadas sus características y su penetración en los tejidos estuvimos limitados en nuestro trabajo a las grandes articulaciones: las rodillas.

Los 10 pacientes sometidos a sinoviortesis química radiomarcada con tecnecio 99 tenían una edad promedio de 14 años y el tiempo de antigüedad de la sinovitis era de dos años y un mes (1 a 5 años). Todos recibieron, sin que se les advirtiera el tipo de terapia, el tratamiento tradicional del antibiótico con la adición de dosis de trazadores (100 uCi) del macroagregado de albúmina- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con el fin de obtener también imágenes en cámara gamma.

Estos 10 pacientes de radiosinovectomía química marcada con tecnecio 99 tuvieron los mismos criterios de inclusión y exclusión que los pacientes para radiosinovectomía con ^{32}P . Ninguno de ellos había recibido tratamiento en la articulación. Los estudios preoperatorios y el seguimiento posoperatorio fueron similares para ambos grupos; la única variable fue el elemento para realizar la sinovectomía.

Los resultados de los pacientes hemofílicos fueron evaluados por un observador independiente que desconocía el tipo de tratamiento efectuado.

En los 38 pacientes tratados con 41 procedimientos realizados no se han observado reacciones adversas ni infecciones (artritis séptica) secundarias a la inyección del material radiactivo. Tampoco se han presentado hemorragias (hemartrosis) ni punción incluso en los tres pacientes que presentaron inhibidores.

No se comprobó que hubiese escape del coloide radiactivo del sitio de la inyección intraarticular durante los 2-3 días de seguimiento en cámara gamma.

No hubo repercusión sistémica del tratamiento con ^{32}P coloidal. Los pacientes fueron controlados hasta un año postratamiento.

El proceso de lavado la jeringa con solución fisiológica fue eficaz y no se registró ninguna necrosis radiactiva de la piel.

Los pacientes presentaron una sensación displacentera con la inyección intraarticular del coloide con ^{32}P en el 11% de los casos (4 pacientes). En cambio, en 5 pacientes que recibieron rifocina como tratamiento para la sinoviortesis se observó esa sensación dolorosa (50%).

En todos los casos sólo fue necesario inyectar una vez el coloide radiactivo para obtener los resultados que se presentan.

Los resultados fueron clasificados en excelentes cuando los pacientes se curaron de la sinovitis crónica; buenos cuando la sinovitis aún estaba presente pero se reducía

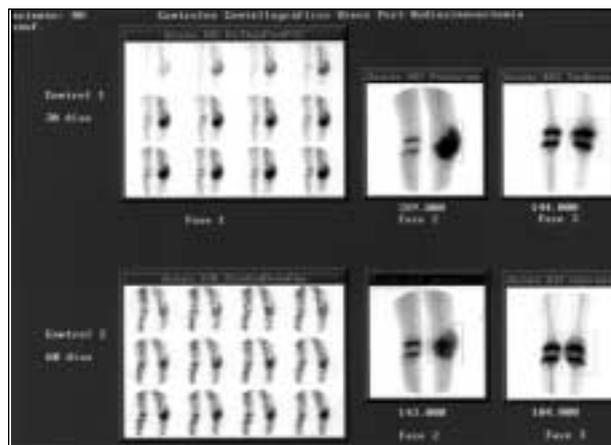


Figura 8. Ejemplo de centellograma óseo en tres fases, al mes y a los dos meses posradiosinovectomía donde se aprecia la mejoría en la rodilla izquierda tratada.

francamente (mayor del 50%) el número de hemartrosis y el consumo de factor sustitutivo; regulares cuando persistía la sinovitis y el consumo de factor sustitutivo y malos cuando la sinovitis empeoró. Veinticinco pacientes (89%) presentaron resultado excelente o bueno, tres presentaron resultado clínico insatisfactorio regular (11%) al control a los 6 meses. Esos tres pacientes fueron tratados con una nueva sinoviortesis radiactiva e incluidos en un nuevo estudio. Ningún paciente presentó resultado malo, es decir que ninguno empeoró de la sinovitis.

Los tres pacientes retratados con sinoviortesis radiactiva mejoraron su situación clínica, disminuyendo el consumo de factores sustitutivos, pero en ninguno de ellos desapareció la sinovitis.

De los 10 pacientes tratados con sinoviortesis química marcada con tecnecio 99, tres presentaron resultados buenos (30%) y siete, regulares (70%) en el control de 6 meses; se los incluyó en un plan de sinoviortesis radiactiva y se los ubicó en otro protocolo de estudio.

La necesidad de obtener un parámetro semicuantitativo, además del visual, para ver la evolución del tratamiento hizo que el físico efectuara un modelo matemático para aplicarla al centellograma previo y al tercero, de seguimiento en las rodillas. Primero se evaluaron los estudios de control y se determinó que los adecuados para comparar con el centellograma óseo previo eran los del tercer mes, donde ya no quedaba radiación beta residual. Se probó demarcar áreas, como se ejemplifica en la figura 8, la cual demuestra mejoría visual posradiosinovectomía.

Se decidió utilizar sólo la fase 2 (tejido blando), pero además había que tener en cuenta el fondo y una área contralateral que no podía ser la otra rodilla, ya que los pacientes tenían antecedentes de compromiso articular bilateral.

La comparación de los índices de actividad en las áreas de rodillas tratadas en la fase 2 de los centellogramas óseos (evaluación del tejido blando) antes y después del tercer seguimiento de control fue demostrativa de la mejoría de los pacientes. En la figura 9 se muestra el caso de un paciente tratado con seguimiento en el cual el índice de remisión demuestra el éxito de la terapia, con un valor del índice de remisión (Remission Rate) de 2,40.

Aquí se muestra el cálculo del índice de remisión en un paciente tratado con una sola inyección de rifampicina intraarticular en la rodilla izquierda. Se comparó el centellograma óseo pretratamiento con el del seguimiento del tercer mes (Fig. 10).

Se presenta también uno de los pacientes en quien se evaluó el tratamiento tradicional. En la figura 10 se observa que la evolución es desfavorable (índice de remisión de 1,09) respecto del paciente de la figura 9, tratado con ³²P y en el cual el índice de remisión fue de 2,40.

Para efectuar la graficación del índice de remisión respecto del tipo de tratamiento se tomó en cuenta el fondo, la densidad, el número de cuentas y el pixels en los centellogramas óseos pre-³²P y el del seguimiento del tercer mes. Se aplicó la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de severidad } (t) = (d L - d B) / d B \cdot N \text{ px}$$

Tiempo (t) = Estudio de base, mes, 3, 6, 9

Rango de remisión: SI (0)/SI (t) debe ser mayor de 1 para que el resultado terapéutico sea eficaz.

Los resultados graficados muestran que más del 50% de los hemofílicos tratados con radiosinovectomía arrojaron índices de remisión por encima de 1,5. Los pacientes con el tratamiento de rifampicina, en cambio, mostraron que escasamente el 50% logró alcanzar índices de remisión superiores a 1 (Fig. 11).⁴³

Los pacientes a los que se trató con radiosinovectomías disminuyeron la utilización de concentrados antihemofílicos un 60% para la articulación tratada, con el consiguiente beneficio económico.

Como ya dijimos, la hemofilia es una enfermedad congénita, que altera la coagulación sanguínea por un déficit de factor VIII o IX, en la cual se producen hemartrosis que llevan a la artropatía hemofílica con la consecuente discapacidad y alteraciones de la vida de relación.

En este estudio se han tomado dos grupos de pacientes: en uno se sinoviortesis química radiomarcada con tecnecio 99 y al otro, sinoviortesis radiactiva con fósforo (³²P) crecido o macrocoloidal.

Una pregunta que suele hacerse el médico ortopedista o el radioterapeuta es: ¿con qué criterio se selecciona la radiopartícula para utilizar en las radiosinovectomías?

Es fundamental que la partícula beta tenga suficiente energía de penetración para que le permita actuar en for-



Figura 9. Paciente con radiosinovectomía en la rodilla izquierda. **A.** Scan óseo pre ³²P. **B.** Imagen 48 horas pos ³²P. **C.** Scan óseo a los 3 meses de seguimiento.



Figura 10. Cálculo de remisión del paciente tratado con rifocina marcada.

ma ablativa sobre la sinovial enferma, sin comprometer el cartílago articular superficial o la piel supraadyacente.

Las partículas serán pequeñas y biodegradables para que sean fagocitadas y no escapen de la articulación.

Estos requisitos ya han sido estudiados y probados por el grupo de radioisótopos y radiaciones de CNEA en el modelo animal del conejo, pero requieren aún ajustarse al paciente (Unidad de Radioquímica Centro Atómico Ezeiza-CAE y de CNEA).

En el Reactor de Ezeiza de CAE-CNEA, se puede producir holmio 166 (^{166}Ho) y samario 153 (^{153}Sm). La disponibilidad de radiofármacos respecto de la producción nacional es según la demanda y para su utilización se debe obtener la unión a moléculas adecuadas para la radiosinovectomía, a un macroagregado para el ^{166}Ho y a la hidroxiapatita para el ^{153}Sm . Ambos radiofármacos se utilizan en Europa y la India en terapias intraarticulares.

El control de calidad (QC) de las radiopartículas y del radionúclido lo efectúa la Unidad de Radioquímica del CAE, CNEA respecto de: esterilidad, toxicidad y pureza radioquímica.^{2,4,5,21,22}

La selección de la mejor radiopartícula para cada tipo de articulación por tratar todavía no es posible, ya que sólo se obtuvo el permiso de la ARN para usar el radiocoloide con ^{32}P , el cual puede utilizarse sólo en las grandes articulaciones.

La práctica de la radiosinovectomía está nombrada pero cayó en desuso en nuestro país, debido a que se utilizaba principalmente el ^{198}Au que emitía radiaciones gamma y salía fuera de la articulación por el drenaje linfático, igual que el coloide con ^{32}P , que no era el crecido (del tamaño adecuado).^{23,31,37,39}

Hubo publicaciones de casos en que ocurrió salida del coloide del sitio de inyección.^{15,47}

Actualmente el coloide con fosfato crómico con ^{32}P utilizado en este trabajo es de mayor tamaño (entre 100-200 nm), por lo que es seguro y no debería salir del sitio de la inyección intraarticular.

En este estudio de 28 pacientes con 31 procedimientos a los cuales se les efectuó una radiosinovectomía se ha demostrado en los controles centellográficos tempranos y tardíos que no hubo migración del coloide fuera de la articulación. Debido a esto se concluye que el ^{32}P crecido ha sido eficaz y ha cumplido con los objetivos prefijados.

Los pacientes hemofílicos fueron seleccionados entre los que ya habían tenido varios episodios de sinovitis en las rodillas y los resultados fueron evaluados por un observador independiente que desconocía el tipo de tratamiento efectuado.

El promedio de antigüedad de la sinovitis fue de dos años y tres meses; el menor de un año y el mayor de cinco años y todas eran sinovitis grado II, lo que significa que ya presentaban un compromiso marcado del cartílago articular y del hueso subcondral y metafisario. Este grupo de pacientes puede presentar una remisión de la

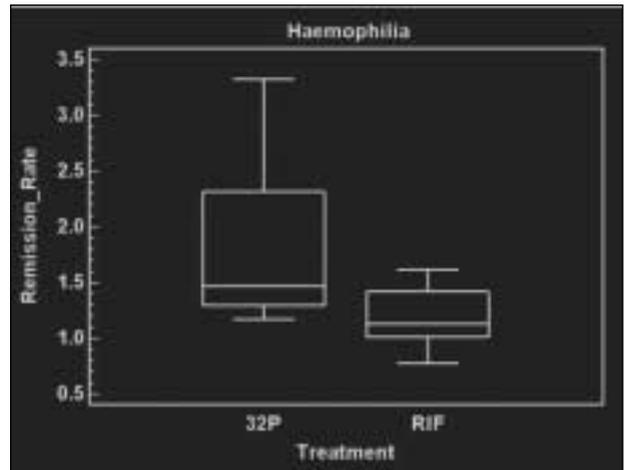


Figura 11. Graficación de tipo Boxes y Whiskers de la población tratada de pacientes portadores de hemofilia que compara los resultados de los grupos con ambas terapias.

sintomatología pero resulta casi imposible que la curación sea definitiva.

Los 28 pacientes que recibieron 31 radiosinovectomías con ^{32}P tenían una edad promedio de 16 años. Quince pacientes (53%) habían recibido un tratamiento local previo para la sinovitis, 13 pacientes (46%) habían sido sometidos a una sinoviortesis química con rifocina, a un paciente (3,5%) se le realizó una sinovectomía artroscópica y a otro (3,5%) se le había realizado una infiltración con corticoides. Estos datos también demuestran la gravedad y la cronicidad de los casos.

Veinticinco pacientes (89%) presentaron un resultado excelente o bueno y tres presentaron un resultado clínico insatisfactorio regular (11%) en el control a los 6 meses. Esos tres pacientes fueron tratados con una nueva sinoviortesis radiactiva e incluidos en un nuevo estudio. Ningún paciente presentó un resultado malo, es decir que ninguno empeoró de la sinovitis.

Nuestros resultados son similares a los obtenidos por Kresnik³⁰ en pacientes portadores de hemofilia y de enfermedad de Willebrand con respecto a que encontró en 2.190 pacientes, reducción del sangrado articular y disminución de la utilización de los factores antihemofílicos luego de las radiosinovectomías, lo que se evidenció en la remisión del $91 \pm 4,3\%$ de su población.

Molho y Verrier publicaron en 1999 en *Hemofilia* una experiencia que llegó a conclusiones similares a las nuestras, y que comparó 116 sinovitis químicas contra 90 radiactivas en pacientes con hemofilia severa. En este trabajo se comparó ácido ósmico, con itrio 90, renio 186, erbio 169 y Au 198. Los pacientes fueron evaluados a los 6 meses con puntajes clínicos y radiológicos. Se obtuvo una mejoría del 80% en los pacientes con radiosinovectomías contra el 44% en las sinovitis químicas. No se demostró en el trabajo que los puntajes utilizados fuesen

confiables. Los autores concluyeron que ambos tratamientos son seguros; el de mayor eficacia es la radiosinovectomía y persiste durante 6 meses.³²

Los pacientes fueron clasificados según su clase social en cuatro grupos: baja, media, media-alta y alta. Veintiocho pacientes fueron de clase baja (73,7%), 7 pacientes de clase media (18,5%) 2 pacientes de clase media-alta (5,2%) y un paciente de clase alta (2,6%).

Los tres pacientes que no respondieron al tratamiento fueron de clase baja y los tres tenían más de dos años de evolución de la sinovitis. Estos datos coinciden con nuestros registros previos para los pacientes tratados con rifocina intraarticular. Esto demuestra que el factor social es un emergente importante de la discapacidad final que deben tolerar estos enfermos.

Los 10 pacientes restantes en quienes se realizó sinoviortesis química radiomarcada con tecnecio 99 presentaron una evolución insatisfactoria en el 70% de los casos usando una sola inyección como la radiosinoviortesis. Ninguno de ellos había recibido tratamiento previo de sinovectomía química, pero eran todas sinovitis grado II y el promedio de antigüedad de la sinovitis era menos que en el grupo de radiosinoviortesis. Los resultados satisfactorios se vieron en pacientes que tenían alrededor de un año de sinovitis.

Tanto los resultados de la sinoviortesis química como los de la radiosinoviortesis están influidos por la antigüedad de la lesión que es directamente proporcional al compromiso del cartílago y del hueso subcondral.

Para tener un método más exacto de respuesta al tratamiento se elaboró un índice de remisión, cuya fórmula ya fue expresada anteriormente. Dicho índice fue un claro predictor para la evolución del tratamiento.

Consideramos que en futuros trabajos, en el cálculo del índice de remisión se podría introducir como variante descontar la actividad del cartílago de crecimiento de las áreas de interés, para tener una mejor aproximación de la respuesta del área sinovial sola comprometida. Aunque también es cierto que el cartílago de crecimiento es mejor visualizado en la fase 3 del centellograma óseo y nosotros estamos haciendo los cálculos en la fase 2, en la cual la incidencia en la marcación sería muy baja. El cartílago de crecimiento estaría representado por una línea de actividad, dentro de las áreas de la rodilla, con escasos elementos pictóricos (pixels), por lo que su incidencia no parece significativa en el índice de remisión.⁴²

Evaluamos la relación costo-eficacia de la práctica en la hemofilia (traumatológica y hematológica) respecto de los períodos libres de síntomas y, de ser necesario, los re-tratamientos. La práctica es no invasiva y no requiere aislamiento ni hospitalización. En los pacientes que fueron tratados con sinoviortesis radiactiva con resultados satisfactorios decreció en forma notable la necesidad de utilizar factores sustitutivos de la coagulación empleados en el tratamiento a demanda.

Una sola inyección intraarticular de coloide con ³²P para la radiosinoviortesis de las rodillas en los hemofílicos provee por lo menos 3-6 meses de alivio de los síntomas con nuestra suspensión coloidal del fosfato crómico crecido con ³²P (de producción Nacional por CNEA y Laboratorio Bacon).

Es una práctica segura, económica y que puede establecerse como terapia alternativa en los países emergentes, donde la disponibilidad y el costo de los concentrados de factores antihemofílicos son difíciles y plantean problemas económicos a las autoridades sanitarias.

Referencias bibliográficas

1. **Ahlberg A, Pettersson H.** Synoviorthesis with radioactive gold in hemophiliacs. Clinical and radiological follow-up. *Acta Orthop Scand*;50(5):513-517;1979.
2. **Argüelles MG.** *Holmium-166-Ferric hydroxide macroaggregates for radiation synovectomy.* Abstract. Tenth European Symposium on Radiopharmacy & Radiopharmaceuticals, Granada, Spain; 2001.
3. **Argüelles MG.** *Preparación de microesferas marcadas con 153-Sm para radiosinovectomías.* First International Symposium on Nuclear & Related Techniques in Agriculture, Industry, Health & Environment (NURT-1997) La Habana, CUBA, October; 1997.
4. **Argüelles MG, Luppi IS.** *Modern trends in radiopharmaceuticals for diagnosis & therapy. Research. Agreement N°7406/CF: Production & Quality Control of Radionuclides & Radiopharmaceuticals used for Therapy. Preparation & Biological Behaviour of 153-Sm-hydroxiapatite particles for radiosynovectomy.* IAEA-TECDOC-1029;1998.pp.531-537.
5. **Argüelles MG, Ruty Solá GA.** *Optimization of the production & quality control of radiotherapeutic, radionuclides & radiopharmaceuticals' final report of the coordinated research project, 1994-1998.* IAEA, IAEA-TEC-DOC 1114, Finland, April 1998, M.G. Sept. 1999.
6. **Arnold WD, Hilgartner MW.** Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am*;59(3):287-305;1977.
7. **Battistella LM, Souza N, Guerra CC.** Synoviorthesis with Rifocin. A good choice. *Haemophilia*;2(Suppl):29;1996.

8. **Brill AB, Stabin M.** Radiopharmaceuticals internal dosimetry. Proceedings of the 2002 Nashville Conference. *Cancer Biother Radiopharm*;18:59;2003.
9. **Buckwalter JA, Lane NE.** Athletics and osteoarthritis. *Am J Sports Med*;25(6):873-881;1997.
10. **Dale K, Eek M.** Preliminary experience with Larsen's radiological methods for grading rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*;4/8Abstract:27-02;1975.
11. **Deandrade JR, Grant C, Dixon AS.** Joint distension and reflex muscle inhibition in the knee. *J Bone Joint Surg Am*;47:313-322;1965.
12. **Delbarre F, Cayla J, Menkes C, et al.** Le synoviorthesis par les radio-isotopes. *Presse Med*;76(22):1045-1050;1968.
13. **De Palma AF.** Hemophilic arthropathy. *Clin Orthop*;52:145;1967.
14. **EANM Procedure guidelines for radiosynovectomy.** *Europ J Nucl Med*;30(3):BP12-BP16;2003.
15. **Erken EHW.** Radiocolloids in the management of hemophilic arthropathy in children and adolescents. *Clin Orthop*;264:129-135;1991.
16. **Fabry G.** Early changes in the ground substance of articular cartilage in experimental hemarthrosis in dogs, measured by the fixed-charge density method. *Arch Orthop Trauma Surg*;108(2):76-91;1989.
17. **Fabry G.** Ultrastructural changes in synovium and cartilage in experimental hemarthrosis in dogs. *Arch Orthop Trauma Surg*;109(1):21-29;1990.
18. **Fernandez-Palazzi F, Bosch NB, Vargas AF.** Chromosomal study after radioactive synoviorthesis for haemophilic haemarthrosis. *Int Orthop*;3(2):159-164;1979.
19. **Fernández-Palazzi F, Bosch NB, de Vargas AF.** Radioactive synovectomy in haemophilic haemarthrosis. Follow-up of fifty cases. *Scand J Haematol Suppl*;40:291-300;1984.
20. **Fernández-Palazzi F, Rivas Hernández S, de Saez A, et al.** Treatment of the hemophilic chronic arthropathy by intraarticular injections of cortisone or hyaluronan. In: Melanotte PL, Africano A. *International Symposium in Orthopaedic Problems in Haemophilia*.
21. **Fischer M.** *New aspects of radionuclide therapy of bone and joint diseases.* IAEA-TEC-DOC-1228, pp.18-22, June 2001.
22. **Gratz S, Göbel D, Behr TM, et al.** Correlation between radiation dose, synovial thickness, and efficacy of radiosynoviorthesis. *J Rheumatol*;26(6):1242-1249;1999.
23. **Heim M, Horoszowski H, Lieberman L, et al.** Methods and results of radionuclide synovectomies. In: Gilbert MS, Greene WD. *Musculoskeletal problems in hemophilia.* New York: National Hemophilia Foundation; 1990.pp.98-101.
24. **Hicks JL, Ribbans WJ.** Surgical complications in the HIV-positive haemophilia patient. Chapter 19. In: Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA. *Musculoskeletal aspects of haemophilia.* Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000.pp.128-135.
25. **Hoaglund FT.** Experimental hemarthrosis. The response of canine knees to injections of autologous blood. *J Bone Joint Surg Am*;49(2):285-298;1967.
26. **Hollander JL, Jessar RA, brown EMJr.** Intra-synovial corticosteroid therapy: a decade of use. *Bull Rheum Dis*;11:239-243;1961.
27. **Hoyer LW.** Hemophilia A. *N Engl J Med*;330(1):38-47;1994.
28. **Isomaki AM, Inoue H, Oka M.** Update of 90Y resin colloid by synovial cells and synovial fluid membrane in rheumatoid arthritis. A radioautographic and electron microscopic study. *Scand J Rheumatol*;1(2):53-60;1972.
29. **Jones PB, Buzzard B, Heijne L.** *Go for it: guidance on physical activity and sports for people with haemophilia and related disorders.* Montreal: World Federation of Haemophilia; 1998.
30. **Kresnik E; Mkosch P, Gllowitsch HJ, et al.** Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 treated joints. *Nuclear Med Comm*;23(7):683-688;2002.
31. **Löfqvist T, Petersson C.** Synoviorthesis in young patients with hemophilia and inhibitory antibodies. *Pediatr Hematol Oncol*; 9(2):167-170;1992.
32. **Molho P, Verrier P, Stieltjes N, et al.** A retrospective study on chemical and radioactive synovectomy in severe haemophilia patients with recurrent haemarthrosis. *Haemophilia*;5(2):115-123;1999.
33. **Mödder G.** *Radiosynoviorthesis. Involvement of nuclear medicine in reumatology & orthopedics.* Meckenheim: Warlich Druck & Verlagsges; 2001.
34. **Nietfeld JJ, Wilbrink B, Huber-Bruning O, et al.** Degradation of human cartilage by cytokines in vitro. *Ann Rheum Dis*; 50(12):967;1991.
35. **Noble J, Jones AG, Davies 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*;65(3):381-389;1983.

36. **Ribbans WJ, Giangrande P, Beeton K.** Conservative treatment of hemarthrosis for prevention of hemophilic synovitis. *Clin Orthop*;(343):12-18;1996.
37. **Rivard GE, Girard M, Belanger R, et al.** Synoviorthesis with colloidal ³²P chromic phosphate for the treatment of hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Am*;76(4):482-488;1994.
38. **Rodríguez-Merchán EC.** Management of the orthopaedic complications of haemophilia. *J Bone Joint Surg Br*;80(2):191-196;1998.
39. **Rodríguez-Merchán EC, Magallón M, Martín-Villar J, et al.** Long term follow-up of haemophilic arthropathy treated by Au-198 radiation synovectomy. *Int Orthop*;17(2):120-124;1993.
40. **Roosendaal G.** *Blood-induced cartilage damage in hemophilia.* Doctoral thesis. Utrech, The Netherlands; 1998.
41. **Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, et al.** Cartilage damage as a result of hemarthrosis in a human in vitro model. *J Rheumatol*;24(7):1350-1354;1997.
42. **Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, et al.** Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br*;80(3):540-545;1998.
43. **Soroa VE, Velázquez Espeche del H, Giannone C, et al.** *Radiosynoviorthesis with P-32 colloid is still a helpful therapeutic practice in haemophilia.* Oral Presentation N°413 in Oncology Therapy: General, 51ava. SNM Meeting, Philadelphia, USA, vol. 45, Abstract Book Supplement, May 147P; 2004.
44. **Stein H, Duthie RB.** The pathogenesis of chronic haemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Br*;63B(4):601-609;1981.
45. **Teitelbaum S.** Radiologic evaluation of the hemophilic hip. *Mt Sinai J Med*;44(3):400-401;1977.
46. **Templeton DM.** Therapeutic use of chelating agents in iron overload. In: Goyer RA, Cherian MG. *Toxicology of metals: biochemical aspects.* Berlin: Springer Verlag; 1995.pp.305-331.
47. **Tezanos Pinto M, Pérez Bianco R., Bengo RM.** La artropatia hemofílica. Tratamiento con oro radioactivo. *Bol Acad Nac Med B Aires*;53:324-325;1975.
48. **Wuzunke N, Warriar I, Lusher JM.** Types of bleeding seen during the first 30 months of life in children with severe haemophilia A and B. *Haemophilia*;2:137-40;1996.