



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR SILVESTRE FRENK FREUND"

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**"EFECTIVIDAD DE LA SINOVIOARTROSCOPIA RADIOACTIVA CON ITRIO 90  
EN LA DISMINUCIÓN DE EVENTOS DE HEMARTROSIS DE  
PACIENTES CON ARTROPATIA HEMOFILICA"**

T E S I S D E P O S G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

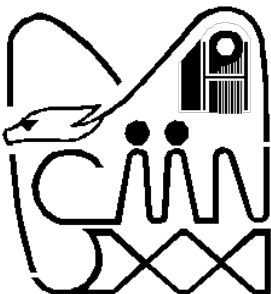
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Tesista: Dra. Alba Yunuhen González Hernández  
Residente de Segundo año de Hematología Pediátrica  
yunuhen\_07@hotmail.com

Tutor: Dra. Karina Anastasia Solís Labastida  
Médico Hematóloga pediatra adscrita al servicio de Hematología  
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
kas\_anastacia@yahoo.com

Asesor metodológico: Dr. Miguel Ángel Villasis Keever  
Médico adscrito a la Unidad de Investigación en Epidemiología clínica.  
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
miguel.villasis@gmail.com

Ciudad de México, Mayo 2017.





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Presidente  
Dr. Jorge Alfonso Martín Trejo

---

Secretario  
Dra. Julia Rocío Herrera Márquez

---

Vocal  
Dr. Luis Juan Shum

## INDICE

Resumen estructurado.....	4
Antecedentes.....	5 – 14
Planteamiento del problema.....	15
Justificación.....	16
Hipotesis.....	17
Objetivos.....	18
Generales	
Específicos	
Material y métodos.....	19
Variables.....	20
Tabla de variables.....	21
Descripción del estudio.....	22
Aspectos éticos.....	23
Análisis estadístico.....	23
Resultados.....	24 - 28
Discusión.....	29 - 33
Conclusiones.....	34
Anexos.....	35 - 36
Referencias.....	37 - 38

## RESUMEN

### “EFECTIVIDAD DE LA SINOVIOERTESIS RADIOACTIVA CON ITRIO 90 EN LA DISMINUCIÓN DE EVENTOS DE HEMARTROSIS DE PACIENTES CON ARTROPATIA HEMOFILICA”

#### ANTECEDENTES

La hemofilia es una enfermedad hereditaria, ligado a X, recesivo, causado por la deficiencia de las proteínas de la coagulación, Factor VIII (hemofilia A) y factor IX (hemofilia B). Se manifiesta clínicamente sólo en varones y su gravedad se clasifica según el porcentaje de actividad del factor deficiente. Se caracteriza clínicamente por manifestaciones hemorrágicas, siendo las hemartrosis las más frecuentes. Los pacientes que desarrollan hemartrosis de repetición, en articulaciones blanco evolucionan a sinovitis crónica y si ésta no es tratada llega a evolucionar a artropatía hemofílica. Se han desarrollado técnicas quirúrgicas para evitar el deterioro de la articulación como la sinovectomía y la sinoviortesis química o radioactiva. Actualmente la sinoviortesis es el procedimiento de elección, para pacientes hemofílicos con sinovitis hipertrófica y hemorragias recurrentes de la misma articulación. Los resultados con la sinoviortesis radioactiva son favorables, con un promedio de reducción de la hemartrosis en un 75-90%. Las complicaciones reportadas por este procedimiento son mínimas, siendo las locales las más frecuentes.

#### OBJETIVOS

**General:** Determinar la efectividad de la sinoviortesis radioactiva con Itrio 90 en pacientes con artropatía hemofílica mediante la cuantificación del número de eventos de hemartrosis en las articulaciones tratadas, antes y después de la sinoviortesis radioactiva.

**Específico:** Identificar las principales complicaciones inmediatas y mediatas posterior al tratamiento con Itrio 90.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio cohorte descriptivo, realizado en un periodo de tiempo comprendido del 01 de enero del 2004 al 30 de Julio del 2016. Se incluirán a todos los pacientes hemofílicos atendidos en el servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI con artropatía hemofílica que hayan sido sometidos a procedimiento de sinoviortesis radioactiva con Itrio 90.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Los datos se presentaron con medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Las cualitativas se expresarán como frecuencias simples y porcentajes, mientras que las cuantitativas con mediana y valores mínimo y máximo, ya que no presentaron una distribución normal. La comparación de variables cuantitativas fue con la prueba Wilcoxon. Los análisis se realizaron con el programa SPSS versión 20 (IBM).

**RESULTADOS:** Se realizó en 24 pacientes, con 41 articulaciones tratadas. Se identificó una mediana de 4 eventos de hemartrosis por mes en articulaciones blanco previo a tratamiento con sinoviortesis radioactiva, todas ellas contaban con artropatía hemofílica entre grados II-IV. Posterior a procedimiento no se encontró con complicaciones graves, 7 pacientes presentaron dolor dentro de las primeras 24-72 horas. El tiempo de seguimiento posterior al procedimiento de sinoviortesis radioactiva varió de 7 a 96 meses, con una mediana de 24 meses. Durante este periodo se observó disminución del número de eventos de hemartrosis de las articulaciones tratadas, registrándose desde ninguno hasta 5 eventos, siendo la mediana de eventos de 0; la diferencia del número de hemartrosis antes y después del tratamiento fue estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSIONES:** La sinoviortesis radioactiva con Itrio 90 es efectiva para el tratamiento de la artropatía hemofílica en población pediátrica, ya que disminuye los de eventos de hemartrosis de manera muy significativa. La sinoviortesis radioactiva con Itrio 90 es segura, ya que la única complicación es dolor entre las primeras 24-72 horas.

## ANTECEDENTES

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria, ligado a X, recesivo, causado por la deficiencia o disfunción de las proteínas de la coagulación, Factor VIII para la hemofilia A y factor IX para hemofilia B. Dado que es una enfermedad que se encuentra ligada a X con un patrón recesivo, se manifiesta clínicamente solo en los varones.<sup>1</sup>

Las alteraciones cromosómicas, son generalmente mutaciones puntuales (46%), rearreglos (42%), deleciones (8%), y mutaciones no identificadas (4%). El nivel funcional del factor deficiente permite clasificar la enfermedad en: grave (< 1% de actividad), moderada (entre 1-5% de actividad) y leve (entre 5-40% de actividad).<sup>2</sup>

En algunos países la Hemofilia se considera una enfermedad rara; la prevalencia mundial estimada aproximada para la hemofilia A es de 1 caso/10 000 varones y de 1 caso/30 000 para la hemofilia B.<sup>1-3</sup> De acuerdo a la Federación de Hemofilia de la República Mexicana, A.C., para enero de 2016 se tenían registrados 5,221 pacientes en México; sin embargo la cifra no es exacta ya que no se cuenta con un registro nacional confiable que nos permita conocer un diagnóstico epidemiológico preciso. En nuestro país, el IMSS atiende al 64% de los pacientes (2,081 hasta 2010); 32% está a cargo de la Secretaría de Salud (comunicación de la Federación de Hemofilia de la República Mexicana), de los cuales 80% de los casos se deben a hemofilia A y 20% a hemofilia B. Una de las principales complicaciones de la hemofilia es el desarrollo de inhibidores, en la Hemofilia A se presenta con una frecuencia del 30%, mientras que en la hemofilia B en un 4-5% de los pacientes.<sup>1-3</sup>

Las hemofilias se caracterizan clínicamente por manifestaciones hemorrágicas proporcionales al grado de deficiencia del factor hemostático. Las hemartrosis, hematomas musculares profundos y hemorragias cerebrales constituyen 95% de las hemorragias del hemofílico, aunque pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. Las hemorragias más frecuentes son las hemartrosis (en las articulaciones de carga: rodillas, tobillos y codos) y el desarrollo subsecuente, de sinovitis crónica; le siguen los hematomas musculares superficiales y profundos. En los casos graves, las hemorragias suelen ocurrir en forma espontánea y repetida (sobre todo articular).<sup>3</sup>

La hemartrosis predominantemente se produce en grandes articulaciones. La membrana sinovial es responsable de la producción de líquido sinovial, que nutre y lubrica el cartílago articular que cubre los extremos de los huesos.<sup>3-10</sup>

El cartílago articular consiste en condrocitos inmersos en la matriz extracelular, su principal componente es el colágeno,

también contiene proteoglicanos y enzimas responsables de su metabolismo. Al presentar un sangrado espontáneo o traumático, se ocasiona inflamación de la membrana sinovial, provocando la proliferación e hipertrofia de las células sinoviales con la liberación de enzimas hidrolíticas. Estas enzimas, junto con niveles elevados de prostaglandinas (IL6, IL1, FNT<sup>∞</sup>), mantienen la respuesta inflamatoria en la membrana sinovial. El hierro, que es un producto de degradación de la hemoglobina, parece ser un factor desencadenante en la proliferación sinovial,<sup>3-6</sup> ocasiona proliferación de las células de la membrana sinovial, proliferación celular e inducción de MYC (factor de transcripción promotor de crecimiento celular), también induce expresión del gen MDM2 en las células sinoviales. El aumento en la expresión de este gen, disminuye la actividad de p53, y como resultado, falla en la apoptosis y/o en aumento de la proliferación de la membrana sinovial. Por lo tanto, la artropatía hemofílica es degenerativa, inflamatoria, con hipertrofia de la membrana sinovial, que se caracteriza por la formación de vellosidades, aumento importante de la vascularización, células inflamatorias crónicas que eventualmente evolucionará a la formación de pannus y artritis destructiva.<sup>3-6</sup> La gravedad de la artropatía y la disfunción subsecuente se asocian con la frecuencia hemorrágica y con el número total de hemartrosis.<sup>3-6</sup>

Se han realizado muchos avances en el tratamiento de la hemofilia, como la terapia profiláctica intravenosa con infusión del factor deficiente de manera periódica, para prevenir los sangrados y preservar la función músculo esquelética normal en los pacientes con hemofilia.<sup>7-10</sup> La profilaxis con la administración periódica del factor deficiente se utiliza desde hace más de 50 años en Europa; hoy se acepta como el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave y es la primera opción para la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Mundial de Hemofilia. Esta terapia profiláctica se utiliza para prevenir los eventos de sangrado y evitar el deterioro articular al inducir un fenotipo moderado en un hemofílico grave, con lo cual el paciente logra una vida casi normal, actividad física aceptable, asistencia escolar regular y reintegración social.<sup>7-10</sup>

Los beneficios de la profilaxis se describieron en 1992, y posteriormente se demostró su utilidad al administrarse en edades más tempranas, logrando un mejor estado articular en los pacientes. En 1996 apareció el primer estudio en niños menores de 12 años y se demostró que es útil la profilaxis primaria, ya que la artropatía evoluciona más lentamente, con menos cambios ortopédicos y radiológicos, menores costos directos e indirectos de la atención, menos hospitalizaciones y ausentismo escolar.<sup>10</sup>

Sin embargo en países en vías de desarrollo, la profilaxis no se encuentra al alcance de todos los pacientes, brindando en la mayoría de los casos tratamiento a demanda, por lo que la artropatía hemofílica sigue siendo una complicación que se presenta en nuestros pacientes.

Como se ha mencionado, las hemartrosis recurrentes son la principal causa de sinovitis crónica hemofílica y si ésta no es tratada llega a evolucionar a artropatía hemofílica. Los estudios de imagen ayudan a detectar cambios articulares, estadificar la gravedad y evaluar el seguimiento de los efectos terapéuticos.<sup>11</sup> Tradicionalmente la radiografía simple se ha usado para estos fines. Se han propuesto distintas clasificaciones para evaluar la progresión radiográfica de la enfermedad, como la de Arnold y Hildgartner y la de Pettersson y Luck. Ambas escalas comenzaron a utilizarse a partir de los años 70's y a principios de los 80's, estos estudios permiten seguir la progresión de la artropatía hemofílica a lo largo del tiempo.

La clasificación radiológica de Arnold Hildgartner es la más utilizada, ya que es más simple y más rápido de analizar. Actualmente esta clasificación sigue siendo de gran apoyo diagnóstico, dado que es un estudio simple, de fácil acceso en todos los niveles de atención, de bajo costo y con riesgos mínimos para el paciente. Esta escala estadifica la artropatía en cinco estadios según el grado de afección articular.<sup>11</sup>

ESTADIO	HALLAZGOS
0	Articulación normal
I	Sin anomalías óseas Inflamación de los tejidos blandos
II	Osteoporosis y ensanchamiento de la epífisis No hay erosiones ni disminución del espacio articular
III	Quistes óseos subcondrales tempranos, deslizamiento de la rótula, incremento de la escotadura intercondilar del fémur distal o del húmero, espacio cartilaginoso restante conservado.
IV	Hallazgos del estadio III más avanzados Disminución del espacio cartilaginoso
V	Contractura fibrosa de la articulación, pérdida del espacio cartilaginoso articular, aumento marcado de la epífisis.

Entre otros estudios de utilidad se encuentra el ultrasonido musculoesquelético el cual permite detectar cambios que no son visibles aún con estudios radiográficos simples, como la hipertrofia sinovial, la disminución del tamaño del cartílago articular, lesiones ocupativas, quísticas o sólidas, osteopenia, depósito de hemosiderina en el tejido sinovial, por lo que se considera un estudio útil, reproducible a bajo costo y no invasivo.<sup>11-13</sup>

La resonancia magnética es actualmente el mejor estudio para artropatía hemofílica, ya que permite detectar en etapas iniciales el daño articular que no se aprecia en estudios radiológicos simples. Es un excelente estudio para analizar



tejidos blandos y alteraciones osteocondrales que se observan en etapas tempranas de la artropatía hemofílica; sin embargo, su limitante es el costo. Existen escalas que clasifican a la artropatía hemofílica por imágenes de resonancia magnética, como la escala de Denver y la escala Europea, en las que se incluyen características, como hiperplasia sinovial, depósitos de hemosiderina, erosiones subcondrales, quistes subcondrales y pérdida de cartílago focal.<sup>13</sup>

Cuando a pesar de los esfuerzos terapéuticos en el tratamiento de los pacientes con hemofilia como son la administración del factor deficiente, en las diferentes modalidades (profilaxis primaria, secundaria o terciaria, medidas generales y rehabilitación); el paciente desarrolla hemartrosis de repetición, en articulaciones blanco (más de tres sangrados en la misma articulación en 6 meses sin antecedente traumático) que evolucionará a sinovitis crónica y subsecuentemente artropatía hemofílica.

Para detener este círculo vicioso de sangrado-inflamación-sangrado, se han desarrollado técnicas para evitar el deterioro de la articulación, como la resección de la membrana sinovial quirúrgica (sinovectomía), laparoscópica o por láser; o bien se busca la fibrosis de la membrana sinovial, llamada sinoviortesis, que puede ser realizada por un material esclerosante, o un agente químico como un ácido ósmico, rifampicina, clorhidrato de oxitetraciclina y/o un agente radioactivo coloide como Oro 198, Renio-196 e Itrio-90, entre los más comunes. Estos procedimientos tienen la finalidad de tratar la persistencia de hipertrofia sinovial ya que ésta ocasionará osteoartropatía.<sup>13-16</sup>

La sinovectomía quirúrgica ha mostrado una disminución importante en el número de hemartrosis ya que se realiza una resección de la sinovial hipertrófica altamente vascularizada. El mayor beneficio de la sinovectomía es reducir el sangrado y mantener la función articular.<sup>16</sup>

La sinovectomía quirúrgica abierta requiere de la administración de factor deficiente de la coagulación en grandes dosis y hospitalización prolongada, una amplia incisión y se asocia con mayor riesgo de infección, pérdida de la movilidad articular y posibles fracturas con la rehabilitación; por lo que su uso ha sido prácticamente abandonado.<sup>16</sup>

En 1970 se desarrollaron las técnicas artroscópicas mostrando que la resección sinovial podría realizarse con menor morbilidad postoperatoria. Este procedimiento no debe ser considerado como abordaje de primera línea para el tratamiento de hemartrosis recurrentes, pero sí como un procedimiento secundario efectivo que permite la estabilización de los rangos de movilidad.<sup>16-17</sup>

En un estudio realizado por Wiedel donde describió a 8 pacientes a quienes se les realizó sinovectomía artroscópica en 9 articulaciones (rodillas), se reportó la disminución del número de episodios de sangrado, sin complicaciones postquirúrgicas. Y concluyó que el deterioro articular en los paciente hemofílicos con sinovitis es inevitable, por lo que sugirió que el uso de esta técnica puede retardar significativamente este proceso.

En México en el año 2006 se reportó el uso de sinovectomía artroscópica como tratamiento de segunda línea eficiente para la disminución de los eventos de hemartrosis y mejoría de los arcos de movilidad en reportes de seguimiento a largo plazo.

Actualmente la sinoviortesis es el procedimiento de elección, para pacientes hemofílicos con sinovitis hipertrófica y hemorragias recurrentes de la misma articulación. Esta opción terapéutica es preferida a la sinovectomía quirúrgica abierta o artroscópica, ya que ésta es menos invasiva, de menor costo y reduce significativamente el tiempo de hospitalización. Solo se debe considerar a la sinovectomía quirúrgica en los casos que requieran sinoviortesis consecutivas, sin llegar a detener o disminuir la frecuencia de las hemartrosis.<sup>17</sup>

La sinoviortesis se conoce desde hace aproximadamente 20 años, como alternativa terapéutica para la artropatía hemofílica, se realiza con la administración de agentes químicos o radioactivos dentro de la cavidad articular, con el fin de disminuir el círculo vicioso de los sangrados. El tiempo mínimo de seguimiento para valorar la eficacia de este tratamiento es de 6 meses ya que es el tiempo mínimo esperado para que puedan reaparecer nuevos eventos de hemartrosis en las articulaciones tratadas.<sup>17</sup>

La sinovectomía química, ha sido utilizada en las últimas tres décadas; evidenciando mejoría en la disminución del número de sangrados, mejorando los rangos de movilidad y el dolor en más del 50% de los pacientes tratados.

El ácido ósmico y la rifampicina han sido utilizados en un número pequeño de casos, es un procedimiento simple, poco invasivo que disminuye la incapacidad (días fuera de escuela en el 94%), el dolor en el 91%, las hemorragias intraarticulares en el 94% y el uso de factores de la coagulación (VIII y IX) en el 91%, con aumento en la movilidad articular en el 15%. La sinovectomía médica (química y con radioisótopos) al ser un procedimiento mínimamente invasivo es apto para pacientes hemofílicos con inhibidores de los factores de coagulación.<sup>17-18</sup>

Nuss y colaboradores mostraron que la membrana sinovial de los pacientes expuestos a sinoviortesis química no se eliminaba por completo, persistiendo con hemorragias intraarticulares y requiriendo múltiples inyecciones para ser controlados. <sup>7</sup> Por lo que se sugirió por Rodríguez-Mercham EC., que en caso de requerir la realización de sinoviortesis químicas tempranas, es decir cada tres meses, debe de ser considerada de inmediato la sinovectomía abierta o artroscópica. <sup>4,5</sup> Hasta el momento se desconocen los efectos secundarios a largo plazo de la sinovectomía química.

La indicación de sinoviortesis es la sinovitis hipertrófica crónica asociada con hemartrosis recurrentes que no responden a tratamiento médico. <sup>18</sup> Existe un sistema de clasificación para indicar el tratamiento con sinoviortesis desarrollado por Fernandez-Palazzi y Cavligia, que se expone a continuación:

ESTADO	INDICACION
I Sinovitis transitoria	Sin secuelas post-sangrado. La sinoviórtesis está indicada como preventiva si hay más de dos episodios de hemartrosis en 6 meses.
II Sinovitis permanente	Con engrosamiento persistente de la membrana sinovial y disminución del rango de movimiento. La sinoviórtesis es obligatoria
III Artropatía crónica	Igual a grado II más atrofia muscular y deformación axial de la extremidad. La sinoviortesis es útil.
IV Anquilosis fibrosa u ósea	Sinoviortesis contraindicada.

La sinoviortesis radioactiva (inyección intraarticular de radiocoloide beta emisor de baja penetración), es otro método de tratamiento temprano de sinovitis, fue descrita por primera vez en 1953 y ha sido utilizada desde 1984 en el centro nacional de hemofilia de Israel, con Itrio 90, el cual se aplicó en las articulaciones en donde el manejo ortopédico conservador había fallado, ésta era aplicada para el control de las hemartrosis recurrentes en articulación blanco y el desarrollo de sinovitis crónica. <sup>19</sup>

Históricamente este procedimiento se ha realizado con Itrio 90 (90Y), Fósforo 32 (32P), Oro 138 (138Au), Renium 186 (186 Re) Erbium 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. <sup>4</sup>

En la actualidad la sinoviortesis radioactiva con Itrio 90 y Fósforo 32 se consideran el estándar de oro para el tratamiento de artropatía hemofílica. <sup>19</sup>

La radiosinovectomía se ha convertido en un procedimiento de elección en muchas instituciones para el tratamiento de la hemartrosis recurrente y la sinovitis crónica en pacientes con hemofilia y pobre control con tratamiento médico. Este procedimiento puede realizarse a cualquier edad del paciente hemofílico, desde la infancia hasta la edad adulta, sin embargo los mejores resultados se han observado en pacientes tratados tempranamente.

La evaluación de la eficacia terapéutica de la sinoviortesis radioactiva de los pacientes con hemofilia se basa en la mejora de condiciones clínicas que pueden ser medidas como: la frecuencia de sangrados (hemartrosis) y la evaluación de los arcos de movimiento.<sup>19</sup> Otras medidas de evaluar la efectividad son la disminución en el número de procedimientos requeridos para el control de la hemartrosis y la disminución de la cantidad de tratamiento a demanda con el factor deficiente.<sup>19</sup> Los resultados con la sinoviortesis radioactiva y el uso de diferentes radionúclidos han mostrado resultados clínicos favorables, con un promedio de reducción de la hemartrosis en un 75-90% de los pacientes con hemofilia.<sup>19</sup>

El Hospital ortopédico de Los Ángeles desde 1988 y hasta el 2006 realizaron 170 radiosinovectomías utilizando 32 P fosfato crómico. Este estudio evaluó el número de eventos de hemartrosis posterior a la radiosinovectomía; de las 170 radiosinovectomías, 130 en un promedio de seguimiento de 36.5 meses, mostraron excelentes resultados, reduciendo la hemartrosis en un 75 a 100% en 79% de los casos. Como procedimiento de repetición combinado, se obtuvo un 62.4% de los casos con excelentes y buenos resultados respecto a la disminución de eventos de hemartrosis. La radiación fue bien tolerada dentro de la articulación, y el análisis de resultados no mostró relación entre la edad y el grado de artropatía, no se observaron complicaciones.<sup>20</sup>

En un estudio realizado por Cüneyt Türkmen, Bülent Zülflkar, et al., realizado entre marzo y septiembre del 2003, en un grupo de 20 pacientes con artropatía hemofílica, entre 6-26 años (media 15 años); se investigó la eficacia de la sinoviortesis radioactiva con Itrio 90 y Reninum 186 en pacientes con artropatía hemofílica. Se dio seguimiento de un año posterior a procedimiento; para evaluar la eficacia se midió el número de hemartrosis previo y posterior a procedimiento de las articulaciones tratadas, los arcos de movimiento, además de seguimiento radiológico en el grupo de pacientes sometidos al procedimiento. Los resultados obtenidos respecto a la disminución de eventos de hemartrosis pre y posterior a procedimiento fueron estadísticamente significativos, con una disminución en el número de hemartrosis

posterior al procedimiento en un 80-100%. El 31% tuvo mejoría en el rango de movimientos articulares. Este estudio demuestra que la sinoviortesis radiactiva debe de ser el tratamiento de elección en las hemartrosis recurrentes y sinovitis crónicas; destacando ser un tratamiento sencillo, efectivo y que puede realizarse en niños pequeños.<sup>20</sup>

La elección del radioisótopo se realiza teniendo en cuenta dos parámetros:<sup>21</sup>

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

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

#### PROPIEDADES DE LOS RADIOISOTOPOS UTILIZADOS PARA SINOVIORTESIS RADIOACTIVA

ISOTOPO	TAMAÑO DE LAS PARTICULAS (NM)	TIPO DE EMISIÓN	VIDA MEDIA (DIAS)	PROMEDIO/MAXIMA PENETRACIÓN EN TEJIDOS BLANDOS (MM)
138 Au	20-70	B - $\gamma$	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 - $\gamma$	3.72	1.2/3.6
169 Er	10	B	9.4	0.3/1

Comparada con las sinovectomías quirúrgicas, la sinoviortesis radioactiva es muy poco invasiva, lo que permite una mejor preservación del rango de moción, no se necesita hospitalización y se requiere cobertura mínima con factor de coagulación. El mayor costo implicado en este procedimiento es el relacionado con el radioisótopo (30 dólares por mCi) aproximadamente, por lo que este procedimiento preferentemente debe realizarse a un grupo de pacientes para aprovecharse en su totalidad el número de dosis.<sup>21</sup> A pesar de ello, dado que los costos de la intervención están estrechamente ligados al tiempo de hospitalización y los requerimientos de reemplazo con el factor de coagulación deficiente, las sinoviortesis radioactiva es mucho menos costosa que la sinovectomía quirúrgica, ya que al ser menos invasiva requiere menor empleo de factor deficiente y menor hospitalización.<sup>21</sup>

En general los principios bajo los cuales se realiza el procedimiento son los mismos para cualquier articulación. Antes de iniciarse el procedimiento debe administrarse un reemplazo adecuado de factor de coagulación deficiente, el cual debe lograr un nivel del factor entre 40-60 UI/dL, según las guías para el tratamiento de la hemofilia de la Federación Mundial de la hemofilia. Posteriormente deberá realizarse adecuada asepsia y antisepsia de la zona (articulación) donde se realizará el procedimiento.<sup>21</sup>

El procedimiento puede realizarse bajo anestesia local, bajo anestesia general o sedación, estas dos últimas, sobre todo en niños o en pacientes muy ansiosos. Para la inyección de las articulaciones es suficiente una aguja espinal de calibre 16 o 18 G, pero puede ser necesaria una aguja de calibre 12 ó 14 G para evacuar una hemartrosis viscosa antes de la inyección. Una vez evacuado todo el material líquido (sangre o líquido sinovial) y ya que se ha confirmado la posición de la aguja al interior del espacio articular, se inyecta el isótopo radiactivo.<sup>21-23</sup>

Las dosis del radioisótopo varía según el tipo de articulación a tratar, según lo reportado en la literatura mundial, si se trata de rodilla deberá administrarse 5 mCi, mientras en las articulaciones de codo y tobillo 3 mCi son suficientes.

Después de la inyección, la articulación debe ser movilizada a fin de dispersar el radioisótopo en toda la superficie sinovial. Posterior al procedimiento las articulaciones tratadas deben inmovilizarse durante dos días y evitar actividades vigorosas durante dos semanas.<sup>21-23</sup>

Dentro de los estudios de seguimiento de la literatura mundial, las complicaciones reportadas son mínimas, siendo las locales las más frecuentes. Como complicaciones inmediatas y mediatas se reportan las asociadas al sitio de aplicación (locales): dolor ocasionado por la reacción inflamatoria, infección en sitio de aplicación, quemadura de piel y tejidos blandos por extravasación del radioisótopo al tiempo de la inyección; esta última circunstancia disminuye importantemente al utilizar inyección del radionúclido por ultrasonografía guiada.<sup>21-24</sup>

La seguridad a largo plazo de los efectos de los radioisótopos en los paciente jóvenes y como afectan el cartílago de crecimiento ya ha sido establecida, concluyendo que las dosis estandarizadas para el procedimiento son totalmente seguras y no se han reportado complicaciones.<sup>24</sup> En más de 30 años de seguimiento y experiencia en la literatura mundial, no se han reportado daños articulares, sistémicos ni relacionados con neoplasias secundarias a este procedimiento terapéutico.

El primer estudio realizado fue en 1978 donde se analizaron 354 metafases después de sinoviortesis radioactiva con oro 198, en este estudio se encontraron rupturas cromosómicas en 61 metafases, cromosomas fragmentados en 13 metafases y solo 6 metafases con lesiones premalignas. El segundo estudio realizado en 1982 en donde se analizaron 649 metafases no se encontraron lesiones premalignas y solo se encontraron rupturas cromosómicas en 21 casos. Hasta la fecha se han realizado múltiples estudios que concluyen que los cambios cromosómicos secundarios a la administración del radionúclido desaparecen al paso de los años.<sup>25-26</sup>

En general, en Latinoamérica la experiencia en el manejo de la artropatía hemofílica mediante la radiosinovectomía es poca debido a la falta de disponibilidad de radionúclidos. En México, la experiencia reportada para el tratamiento de la artropatía hemofílica mediante la sinoviortesis artroscópica es poca, incluyendo los centros de concentración de atención pediátrica, y nula para la radiosinoviortesis hasta el año 2006, posterior a este año este tipo de tratamiento ha sido utilizado en pocos centros de referencia, sin embargo hasta este momento no se encuentran reportes en la literatura Mexicana acerca de los resultados, experiencia y efectividad con ésta maniobra terapéutica.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hemofilia al ser un trastorno de la coagulación se manifiesta clínicamente por una tendencia hemorrágica siendo la hemartrosis la causa más común de hemorragia del hemofílico. Esta condición clínica conlleva al desarrollo de sinovitis crónica y artropatía hemofílica degenerativa, que en quien la padece ocasiona limitación funcional y altera su calidad de vida.

Para los pacientes que la padecen representa una limitante en todos los aspectos de su vida, biológica, psicológica y social. A pesar de tener una prevalencia baja, tiene un impacto alto en la sociedad y los sistemas de salud del país. Hoy en día están disponibles medicamentos y esquemas terapéuticos que han redundado en una mejoría significativa en la calidad y esperanza de vida para los pacientes.

En países desarrollados se ha demostrado que el manejo de esta complicación con sinoviortesis radioactiva es altamente efectivo, disminuyendo el número de sangrados, dolor y mejorando los rangos de movilidad hasta en un 75-80% de las articulaciones tratadas.

En México la experiencia publicada con esta maniobra de intervención en pacientes pediátricos, es escasa, debido a que su uso es de reciente aplicación y no se dispone de ningún estudio que evalúe los resultados a esta maniobra terapéutica. En nuestra unidad esta maniobra terapéutica se inició alrededor del año 2004.

Debido a lo anterior se plantea la siguiente pregunta: ¿Cuál es la efectividad de la sinoviortesis radioactiva con Itrio 90 en la disminución de eventos de hemartrosis de pacientes con artropatía hemofílica?



## JUSTIFICACION

En pacientes hemofílicos con hemartrosis, se ocasionan cambios inflamatorios que contribuyen al desarrollo de hemartrosis de repetición, ocasionando mayor inflamación y alteraciones degenerativas. Este círculo vicioso se puede interrumpir con la realización de sinoviortesis radiactiva, la cual consiste en aplicar un radioisótopo que ocasionará regresión de la hiperemia sinovial, disminución del infiltrado celular, disminución de la hipertrofia sinovial y esclerosis de los vasos sinoviales.

En aquellos pacientes que presentan articulación diana o que tienen artropatía hemofílica entre grado II-IV, se considera que la sinoviortesis radioactiva es una opción terapéutica, ya que de acuerdo a lo reportado en la literatura, disminuye la hemartrosis hasta en un 80%, además de ser un procedimiento mínimamente invasivo y seguro.

Al documentarse en México la efectividad de este procedimiento, se podrán implementar centros de referencia que cuenten con los recursos humanos necesarios para su realización (Ortopedia, Medicina Nuclear, Hematología, Rehabilitación), entre otras especialidades que contribuyan al manejo integral para que ésta maniobra alcance el efecto deseado y de esta manera disminuir la incapacidad y limitación física de los pacientes, así como los costos del manejo al disminuir el uso de tratamiento a demanda y necesidad de hospitalización.

## **HIPOTESIS**

En pacientes pediátricos hemofílicos con artropatía hemofílica, la sinoviortesis radioactiva es efectiva al reducir el número de eventos de hemartrosis; por lo que se espera que su uso en nuestra población sea semejante a lo reportado en la literatura mundial y exista reducción de la hemartrosis en alrededor del 80% en un seguimiento mínimo de 6 meses.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la efectividad de la sinoviortesis radioactiva con Itrio 90 en pacientes con artropatia hemofilica mediante la cuantificación del número de eventos de hemartrosis en las articulaciones tratadas, antes y después de la aplicación del tratamiento.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Identificar las principales complicaciones inmediatas y mediatas posterior al tratamiento con Itrio 90.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1.- TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de una cohorte descriptiva.

### **2.- PERIODO DE ESTUDIO**

- A partir del 01 de enero del 2004 al 30 de Julio del 2016.

### **3.- POBLACIÓN DE ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA**

- Pacientes hemofílicos atendidos en el servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

- Respecto al tamaño de la muestra, ésta no fue calculada ya que se incluyeron a todos los pacientes que se sometieron al procedimiento de sinoviortesis radioactiva.

### **4.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- a) Pacientes menores de 17 años.
- b) Con diagnóstico de hemofilia.
- c) Con artropatía hemofílica.
- d) Tratados con sinoviortesis radiactiva con Itrio 90.

### **5.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- a) Con expediente clínico incompleto, en particular sobre el número de sangrado posterior a sinoviortesis radioactiva.
- b) Con menos de 6 meses de seguimiento posterior a la sinoviortesis.

## VARIABLES DE ESTUDIO

### 1.- VARIABLE INDEPENDIENTE:

-Sinoviortesis radioactiva con Itrio 90

### 2.- VARIABLE DEPENDIENTE:

-Número de eventos de hemartrosis

-Complicaciones secundarias a tratamiento con Itrio 90

### 3.- VARIABLE DE CONFUSIÓN

-Presencia de inhibidor

## DEFINICION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Termino que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser vivo.	Tiempo de vida de un individuo medido en años, basado en la fecha de nacimiento registrada en expediente al momento de procedimiento.	Cuantitativa continua	Años y meses
Grado de artropatía hemofílica	Es el resultado de sangrados repetitivos intraarticulares que contribuyen a la destrucción articular, la cual es medida en grados según su afección.	Nivel de daño articular en un paciente hemofílico corroborado con radiografía de articulación afectada Clasificación de Arnold y Hildgartner y Pettersson y Luck.	Cualitativa ordinal	I II III IV V
Número de eventos de hemartrosis previo y posterior a tratamiento con Itrio 90	Acumulación de sangre extravasada en una articulación o en su cavidad sinovial.	Entidad clínica caracterizada por aumento de volumen, temperatura local y dolor secundario a presencia de sangrado intraarticular. Esta deberá haber sido registrada, evaluada y confirmada en el expediente por un médico experto en el padecimiento (Hematólogo y/o Ortopedista).	Cuantitativa discontinua	1, 2, 3, 4.... Número de hemartrosis
Complicaciones por Itrio 90	Dificultad añadida que surge en el proceso de consecución de una meta determinada.	Entidad clínica no prevista secundaria al procedimiento médico de aplicación de Itrio 90.	Cualitativa nominal	Si (dolor, infección en sitio de aplicación, quemadura de piel y tejidos blandos por extravasación del radioisótopo, alteraciones en el cartílago de crecimiento) No
Inhibidor	Sustancia que suspende o impide una reacción.	Aloanticuerpos capaces de bloquear el efecto hemostático de los concentrados de factor VIII o IX.	Cualitativa nominal	Si No

## DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

- 1.- Antes del inicio del estudio, el protocolo se someterá a evaluación por el Comité de Investigación y Ética del Hospital.
- 2.- Se recabará la información de los expedientes clínicos de pacientes con artropatía hemofílica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.
- 3.- Se incluirán a todos los pacientes con edades entre 0 y 16 años 11 meses con diagnóstico de artropatía hemofílica que hayan sido sometidos a sinoviortesis radiactiva entre un periodo de tiempo comprendido del 01 de enero 2004 al 30 julio 2016.
- 4.- El tiempo de seguimiento posterior a maniobra terapéutica deberá ser mínimo de 6 meses, ya que según lo reportado en literatura mundial, este es el tiempo mínimo esperado para la presencia de nuevas hemartrosis en las articulaciones previamente tratadas con sinoviortesis radioactiva.
- 5.- Se utilizará una hoja de recolección de datos (ver Anexo II) que incluya edad al momento del procedimiento, lugar de origen, tipo y grado de hemofilia, grado de artropatía hemofílica previo a procedimiento (el cual fue asignado y consignado en el expediente previo a procedimiento por otro observador), número de eventos de hemartrosis mensuales pre y post intervención terapéutica con Itrio 90, complicaciones inmediatas y mediatas secundarias al procedimiento (éstas se buscarán en la nota quirúrgica y en las notas médicas de evolución realizadas posterior al procedimiento, se identificará el reporte de dolor, infección en sitio de aplicación, quemadura de piel y tejidos blandos, alteración en cartílago de crecimiento). El expediente deberá contener explícitamente el número de eventos de hemartrosis presentadas en cada articulación tratada antes y después del procedimiento. Se investigará si existen condiciones que pueden modificar la respuesta al tratamiento como son edad, presencia de inhibidor y grado de artropatía hemofílica al momento del tratamiento.
- 6.- Para considerar la presencia de hemartrosis deberán estar registradas en el expediente clínico o en el registro de los pacientes en caso de tratamiento a demanda, quienes reciben capacitación para detectar y tratar las hemartrosis previo a ingresar a esta modalidad de tratamiento, éste registro es validado en la consulta por un médico hematólogo. En el caso de estar en tratamientos que se administren en el hospital, esta deberá haber sido evaluada por un experto en el padecimiento (Hematólogo y/o Ortopedista). En caso de existir duda en nota médica de la existencia o no de hemartrosis, la nota médica y las características clínicas de la articulación registradas serán reevaluadas por un médico hematólogo experto en el tema quien podrá decidir la existencia o no de la misma.

## ASPECTOS ÉTICOS

Según el Reglamento General de Salud en Materia de Investigación y según el artículo 17 el estudio proyectado se considera como una investigación sin riesgo para los pacientes.

A continuación se escribe el artículo mencionado.

**ARTICULO 17.-** Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Antes del inicio del estudio, el protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética del Hospital con número de registro: **R-2017-3603-15**

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Análisis descriptivo: los datos se presentarán con medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Las cualitativas se expresarán como frecuencias simples y porcentajes, mientras que las cuantitativas con mediana y valores mínimo y máximo, ya que no presentaron una distribución normal.
2. Análisis inferencial: La comparación de variables cuantitativas fue con la prueba Wilcoxon. Los análisis se realizaron con el programa SPSS versión 20 (IBM).



## RESULTADOS

En un periodo de tiempo comprendido entre el 01 enero 2004 al 30 julio 2016 en el Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del CMN Siglo XXI, se realizó sinoviortesis radioactiva con Itrio 90 a un total de 24 pacientes con hemofilia y artropatía hemofílica, con una variación de la edad entre 3 años 2 meses y 16 años 6 meses, con una mediana de 14 años 6 meses. Veintiún pacientes (87.5%) eran hemofilia tipo A y 3 pacientes (12.5%) eran hemofilia tipo B. Según la actividad del factor deficiente, 19 pacientes (79.2%) se clasificaron como graves (<1% actividad) y 5 pacientes (20.8%) fueron moderados (1-5% actividad), no hubo pacientes con hemofilia leve (5-40% actividad). (Figura 1 y 2).

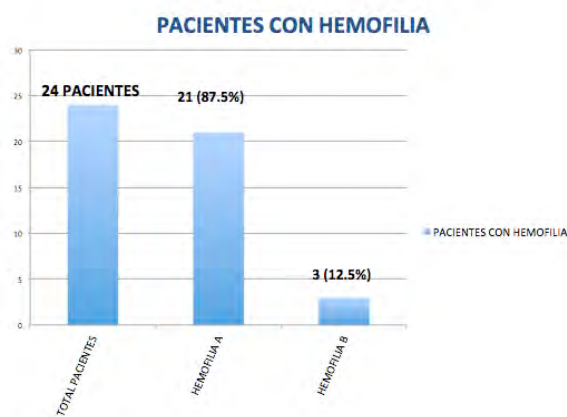


Figura 1. Total de pacientes y tipo de Hemofilia

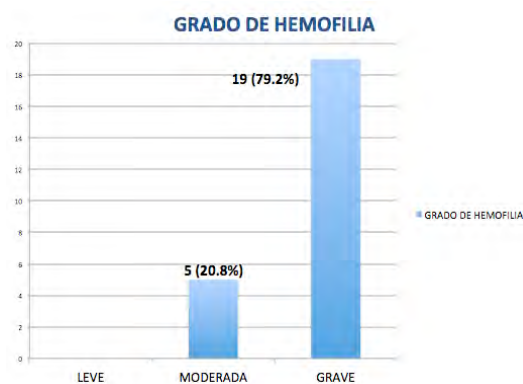


Figura 2. Grado de Hemofilia

Por número de articulaciones afectadas 17 (70.8%) pacientes tenían afección de 2 articulaciones y 7 (29.2%) tenían afección a una articulación, por lo que en total se sometieron a tratamiento de sinoviortesis radioactiva 41 articulaciones. De las 41 articulaciones tratadas, 20 (48.8%) fueron rodillas, 14 (34.2%) tobillos y 7 (17%) codos. De los 24 pacientes sometidos al procedimiento 19 (79.2%) no tenían inhibidor contra el factor deficiente, 4 (16.6%) tenían inhibidor de alta respuesta (>5UB) al momento del procedimiento y 1 (4.1%) tenía inhibidor de baja respuesta (<5UB). (Figura 3 y 4).

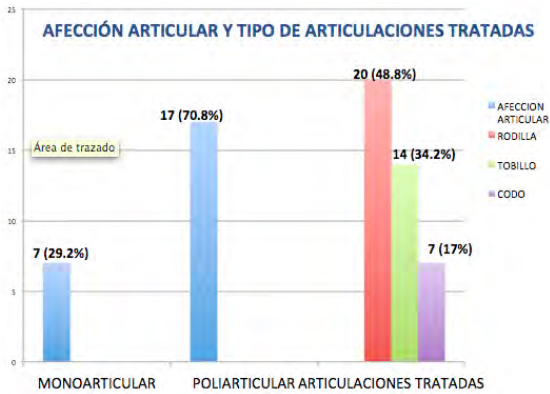


Figura 3. Articulaciones afectadas

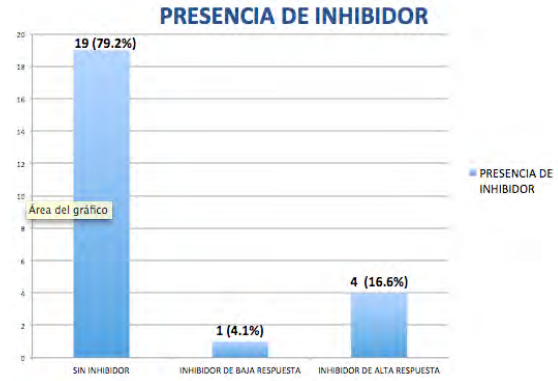


Figura 4. Estado de inhibidor

Se investigó acerca de la modalidad de tratamiento con factor deficiente de la coagulación, se documentó que de los 24 pacientes, 8 (33.3%) se encontraban en profilaxis secundaria, 2 (8.4%) en profilaxis terciaria, 8 (33.3%) con entrega domiciliaria para terapia oportuna en casa y 6 pacientes (25%) con tratamiento a demanda hospitalaria en caso de evento de sangrado. (Figura 5).

La artropatía hemofílica se clasificó según la escala radiológica de Arnold-Hilgartner. En artropatía hemofílica de rodilla hubo 4 articulaciones en grado II (20%), 14 articulaciones grado III (70%) y 2 articulaciones grado IV (10%); respecto a la articulación de tobillo 6 articulaciones fueron grado II (42.8%), 7 articulaciones grado III (50%) y 1 articulación grado IV (7.2%); a nivel de articulación de codo 4 articulaciones fueron grado III (57.2%) y 3 articulaciones grado IV (42.8%). (Figura 6).

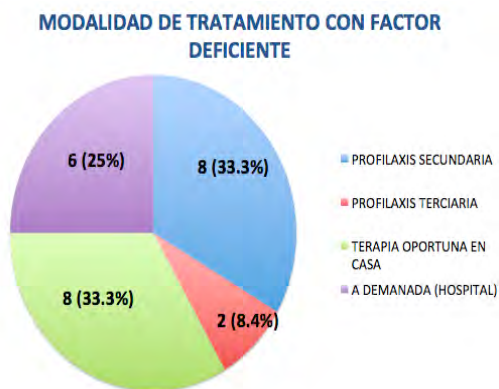


Figura 5. Modalidad de tratamiento

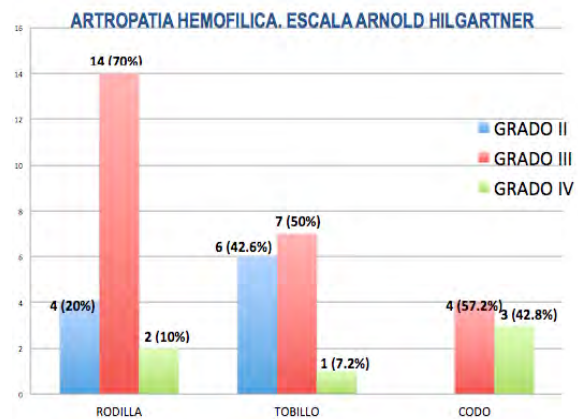


Figura 6. Grado de artropatía

Antes de la intervención, de acuerdo con los registros en el expediente clínico, los eventos de hemartrosis se presentaron con una mediana de 4 (mínimo 3, máximo 6) por mes, siendo la mediana de seguimiento de 3 meses (mínimo 1, máximo 5). (Figura 7).

El procedimiento de sinoviortesis radioactiva fue realizado con Itrio 90 ( $Y^{90}$ ) en todas las articulaciones tratadas. Posterior a la intervención no se registraron complicaciones graves. La complicación mediata más frecuente fue la presencia de dolor, registrándose dentro de las primeras 24 horas en 3 pacientes (12.5%), a las 48 horas en 1 paciente (4%) y a las 72 horas post procedimiento en 3 pacientes (12.5%).

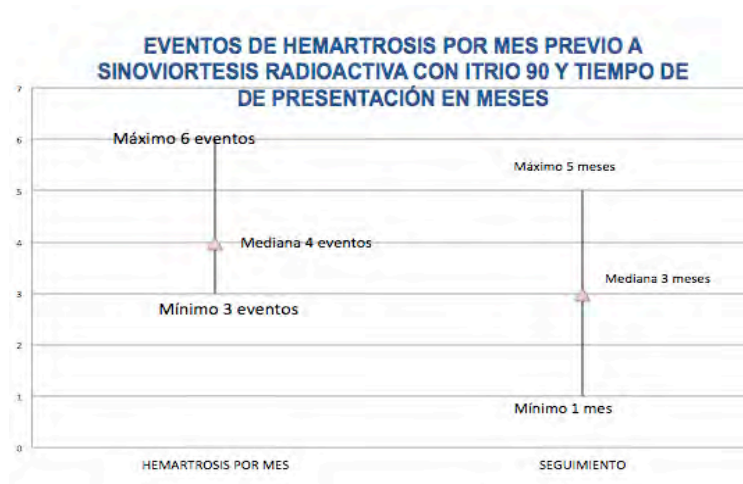


Figura 7. Eventos de hemartrosis previo a sinoviortesis

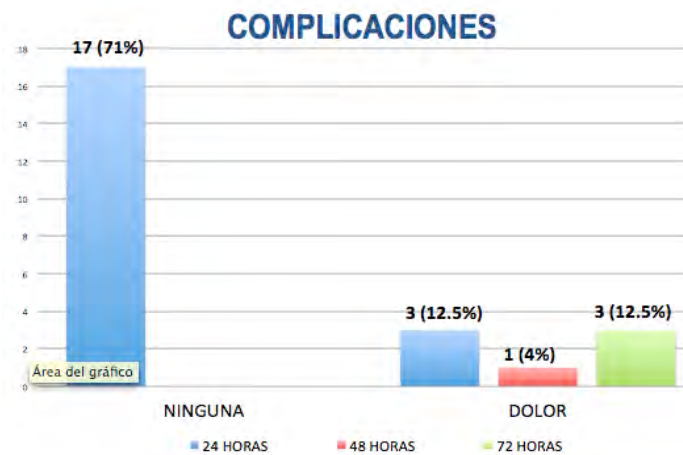


Figura 8. Complicaciones secundarias a procedimiento

El tiempo de seguimiento posterior al procedimiento de sinoviortesis radioactiva varió de 7 a 96 meses, con una mediana de 24 meses. Durante este periodo se observó disminución del número de eventos de hemartrosis de las articulaciones tratadas, registrándose desde ninguno hasta 5 eventos, siendo la mediana de eventos de 0; la diferencia del número de hemartrosis antes y después del tratamiento fue estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ). (Figura 9).

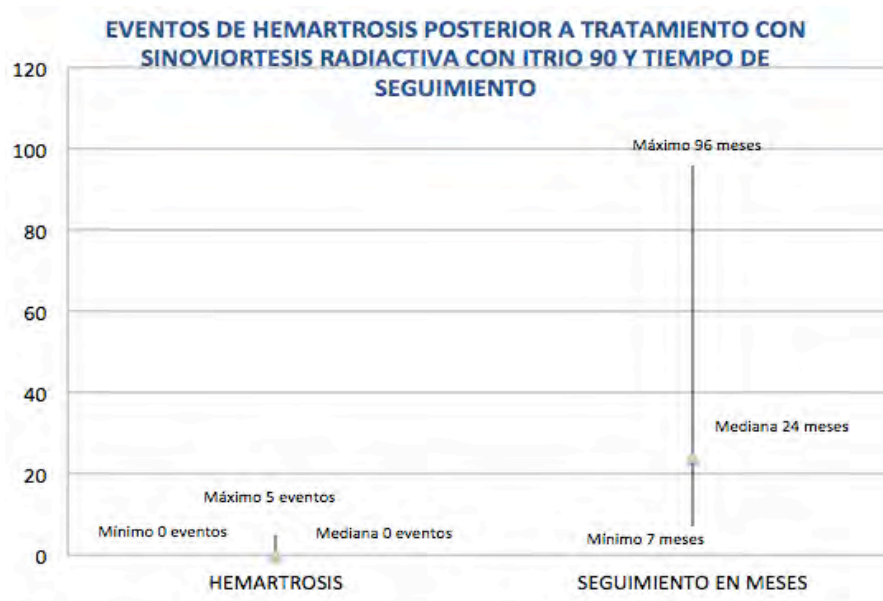


Figura 9. Tiempo de seguimiento y eventos de hemartrosis posterior a sinoviortesis con Itrio 90.

En un paciente se documentó la persistencia de eventos de hemartrosis, presentando 2 eventos por mes en los primeros seis meses de seguimiento posterior al procedimiento de sinoviortesis radioactiva. Al encontrar poca respuesta al tratamiento se realizó una segunda reintervención. Se decidió realizar sinovectomía artroscópica de la rodilla izquierda previamente tratada con sinoviortesis radioactiva a 15 meses de la primera intervención. Durante la evaluación posterior a este procedimiento, con un seguimiento de 62 meses, el paciente se reportó sin presencia de nuevos eventos de hemartrosis.

Un segundo paciente presentó nuevos eventos de hemartrosis en ambas rodillas tratadas previamente con sinoviortesis radioactiva, sin embargo esta circunstancia se consideró que no se debía a una falla o falta de respuesta terapéutica, sino de nuevos eventos de hemartrosis, ya que la rodilla izquierda fue reintervenida a 63 meses y la rodilla derecha a 78 meses de la primera intervención y según lo reportado en la literatura mundial, el tiempo efectivo de la dosis empleada

para el beneficio en esta maniobra terapéutica es alrededor de 3-5 años. El seguimiento posterior de la segunda intervención fue de 35 meses para la rodilla izquierda y 14 meses para la rodilla derecha, no se reportan en el expediente nuevos eventos de hemartrosis.

## DISCUSIÓN

Es bien conocido en la literatura mundial la efectividad, seguridad y beneficio terapéutico de la sinoviortesis radioactiva con Itrio 90 para el manejo y control de las hemartrosis de repetición; sin embargo en México ésta maniobra es de reciente uso y la experiencia, resultados y/o complicaciones no se han documentado en la literatura. En el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, ésta maniobra comenzó a emplearse alrededor del año 2004, siendo una de las primeras Instituciones en realizarla.

Conociendo que la manifestación clínica más común de la hemofilia es el sangrado articular, principalmente en las articulaciones de carga (rodillas, tobillos, codos) y sabiendo que si éste no se controla lleva al desarrollo de sinovitis crónica y artropatía hemofílica, es importante conocer las modalidades para su prevención y/o tratamiento. La artropatía hemofílica puede ser prevenida por la profilaxis primaria; sin embargo otras modalidades de tratamiento no previenen esta complicación. La profilaxis primaria desgraciadamente en países en vías de desarrollo no se encuentra disponible para toda la población, por lo que el desarrollo de artropatía hemofílica sigue siendo esperada. Esta circunstancia se vio reflejada en nuestro estudio, en donde se documentó que de los 24 pacientes tratados ninguno contaba con profilaxis primaria, ocasionando desarrollo de artropatía hemofílica en todos nuestros pacientes estudiados.

En pacientes que desarrollan sinovitis crónica y/o artropatía hemofílica, el tratamiento local quirúrgico, químico y/o radioactivo puede ser de utilidad.

En la literatura mundial ya hay suficiente evidencia del beneficio que otorga la sinoviortesis radioactiva con Itrio 90, sin embargo en nuestro país no existen reportes de la misma a pesar de que ya es utilizada en algunos centros de referencia.

Este tipo de tratamiento es de gran utilidad, ha logrado disminuir los eventos de hemartrosis, deterioro articular, discapacidad motora, menor número de hospitalizaciones, disminución del ausentismo escolar y menor terapia sustitutiva con el factor deficiente, lo que permite disminuir el costo de su tratamiento.

En nuestro estudio se realizó este tipo de tratamiento local con sinoviortesis radioactiva, justificado por la respuesta terapéutica ya documentado en otras poblaciones a nivel mundial.

El estudio se realizó en pacientes pediátricos, que presentaban hemartrosis, más de dos eventos por mes, predominantemente en articulaciones de carga, por lo que se consideró necesario llevar a cabo la intervención con sinoviortesis radioactiva en 20 articulaciones de rodilla, 14 articulaciones de tobillo y 7 articulaciones de codo; resultados que al compararlos con los reportes de la literatura mundial, se ratifica que las articulaciones de carga siguen siendo las más afectadas. En un estudio realizado por Rodríguez - Merchan entre 1994-1999 en Madrid, se realizaron 66 procedimientos de sinoviortesis radioactiva con Itrio 90 en 44 pacientes con artropatía hemofílica, en este estudio se identificó que las articulaciones de carga siguen siendo las mayormente implicadas, sometiéndose a procedimiento 45 rodillas, 12 codos y 9 tobillos.

Las hemorragias pueden ocurrir espontáneamente como en el caso de los pacientes con hemofilia grave, o esta puede ser secundaria a un antecedente traumático como sucede en la mayoría de los hemofílicos leves. Nuestra población estudiada en su mayoría eran hemofílicos graves (79.2%) y moderados (20.8%) con articulación blanco y todos ellos presentaron hemartrosis espontáneas. Los estudios reportados en la literatura concuerdan con lo reportado en nuestro estudio; en un estudio realizado por Turkmen, Kilicoglu, et al., se incluyeron 67 pacientes con artropatía hemofílica, de los cuales 54 tenían hemofilia grave y 13 eran moderados, no se encontraron pacientes con hemofilia leve, poniendo en manifiesto que las hemorragias articulares espontaneas ocurren principalmente en aquellos pacientes con menor actividad de factor de coagulación llevándolos a presentar más frecuentemente artropatía hemofílica.

Rodríguez-Merchan et al. han informado el 85% de disminución de eventos de hemartrosis en 44 pacientes tratados con sinoviortesis radioactiva con Itrio 90 a 3.5 años de seguimiento. Los mejores resultados se han evidenciado en pacientes jóvenes con un grado moderado de sinovitis. Fernández-Palazzi y Carglinia también han reportado el 80% de disminución de eventos de hemartrosis en 44 pacientes tratados con sinoviortesis radioactiva con Itrio 90 a 10 años de seguimiento.<sup>5,18,19</sup>

En el resultado de nuestro estudio se identificó que la sinoviortesis radioactiva es efectiva en disminuir el número de eventos de hemartrosis de las articulaciones tratadas. Se encontró una mediana de 0 eventos posterior al tratamiento con sinoviortesis radiactiva en un tiempo de seguimiento entre 7-96 meses con una mediana de 24 meses.

Se pudo constatar además que al ser un procedimiento mínimamente invasivo, la sinoviortesis radioactiva es apta para pacientes hemofílicos con inhibidores de los factores de coagulación; en nuestro estudio se incluyeron a 4 pacientes con

inhibidor de alta respuesta y 1 paciente con inhibidor de baja respuesta, todos ellos sin presencia de complicaciones graves ni sangrado posterior a la intervención.

Es comúnmente esperado que las articulaciones con una membrana sinovial más delgada respondan mejor a la sinoviortesis radioactiva, ya que existirá un mayor porcentaje de ablación en la membrana sinovial que en aquellos pacientes con membrana sinovial más engrosada en quienes puede ser necesario realizar más de un procedimiento para el control de las hemartrosis, sobre todo en aquellos pacientes con artropatía hemofílica grado III y IV; en caso de fallo el procedimiento puede repetirse en la misma articulación con un intervalo de tiempo de 6 meses mínimo.<sup>20</sup>

En un estudio realizado por Rodríguez-Merchan et al., se evaluaron 78 pacientes con artropatía hemofílica sometidos a sinoviortesis radioactiva para determinar cuantos procedimientos eran necesarios para lograr un adecuado control de los eventos de hemartrosis. En total se trataron 104 articulaciones, de las cuales en 52 articulaciones fue necesario una segunda re intervención. La variable utilizada para decidir si se realizaba una segunda intervención fue la presencia de 2 o más eventos de hemartrosis en los 6 meses posteriores a la primera intervención. Las rodillas fueron las articulaciones que más frecuentemente ameritaron una segunda intervención para el control de la hemartrosis. Se encontró que el 55.4% de las rodillas necesitaron de 2 o 3 re intervenciones comparado con el 24.2% de los codos y el 8.3% de los tobillos. <sup>20</sup>

En nuestro grupo de pacientes estudiados, la mayoría se controló con una sola intervención, sin embargo en un paciente fue necesario realizar una segunda intervención en la rodilla izquierda previamente tratada con sinoviortesis radioactiva. Se optó por procedimiento quirúrgico (sinovectomía artroscópica), obteniendo excelentes resultados posterior a este procedimiento.

Anteriormente la sinoviortesis radioactiva se limitaba a pacientes hemofílicos adultos, sin embargo la mayoría de ellos ya contaba con articulaciones anquilosadas, por lo que se decidió este manejo en paciente jóvenes y niños. Nuestro estudio se realizó únicamente en población pediátrica, con excelentes resultados y prácticamente sin complicaciones mediatas ni a lo largo de su seguimiento. Actualmente la edad no debe considerarse una limitante para el tratamiento con radioisótopos, especialmente para los beta emisores puros dada su baja penetración. Este tipo de procedimientos debe ser un recurso terapéutico empleado en fases tempranas de la sinoviortesis para evitar mayor destrucción articular, dado



que su beneficio no es superado por los efectos secundarios. Como se demostró en el estudio realizado por Fernández-Palazzi y Caviglia acerca de la seguridad de la sinoviortesis radioactiva en artropatía hemofílica. Se estudiaron a 97 pacientes que habían sido sometidos a este procedimiento. En total fueron tratadas 104 articulaciones; los paciente tenían edades entre 6-40 años con una media de 10 años. Se documentó un resultado excelente, con disminución hasta en el 80% de los eventos de hemartrosis y no se documentaron complicaciones inmediatas y en el seguimiento a largo plazo se descartó la presencia de aberraciones cromosómicas y neoplasias.<sup>18</sup>

Las complicaciones secundarias a este procedimiento son pocas y rara vez se presentan, siendo la más frecuentemente reportada la presencia de dolor. En nuestro estudio no se encontró ninguna complicación grave como las quemaduras, únicamente 7 pacientes sometidos al procedimiento presentaron dolor entre las primeras 24 a 72 horas, el cual fue manejado con analgesia a base de paracetamol y en algunos casos analgésico tipo opioide con lo que se limitó, ésta circunstancia se considera secundaria a la reacción inflamatoria causada por el radiofármaco. Acerca de este punto se ha propuesto la inyección intraarticular de esteroide para disminuir la inflamación posterior a la radiación, sin embargo algunos estudios no recomiendan el uso del mismo ya que puede disminuir el efecto de los agentes radioactivos. Un estudio retrospectivo realizado en una población Asiática por Chew, Tien, et al. en el año 2003, se realizó sinoviortesis radioactiva en 12 pacientes con artropatía hemofílica, se reportó únicamente como complicación la presencia de dolor articular y edema en 5 pacientes, sin embargo otras complicaciones como quemadura en piel, necrosis, fiebre no fueron reportados. La mayoría de los estudios han demostrado que el procedimiento con sinoviortesis radioactiva es bastante seguro. Sin embargo las aberraciones cromosómicas y el riesgo de malignidad son las principales preocupaciones especialmente en niños, hasta la fecha en la literatura no hay un solo informe de neoplasia posterior a procedimiento de sinoviortesis radioactiva y en nuestro estudio en un seguimiento de entre 7 - 96 meses hasta el momento no se han presentado.

Con la información obtenida en nuestro estudio y contrastada con la literatura mundial, finalmente podemos corroborar que con la disminución de los eventos de hemartrosis se disminuye considerablemente el requerimiento de tratamiento a demanda con el factor deficiente, lo cual es un beneficio económico, y en el paciente se refleja en una mejor calidad de vida, ya que se reduciendo estos eventos se evita el avance de la artropatía hemofílica.

Este tipo de procedimiento como se ha comentado puede ser llevado a cabo de manera temprana, obteniendo mejores resultados y sin presentarse complicaciones propias de la edad, lo que evita que se establezca una artropatía grado IV-V y con ellas una discapacidad funcional importante para los pacientes la cual limitará su calidad de vida.

Debido a que este procedimiento se ha realizado en pacientes de hasta 3 años y se ha demostrado su seguridad, éste debe considerarse en pacientes que cuenten con "articulación diana" y antes de que se establezca un daño grave.

## CONCLUSIONES

1. La sinoviortesis radioactiva con Itrio 90 es efectiva para el tratamiento de la artropatía hemofílica en población pediátrica, ya que disminuye los de eventos de hemartrosis de manera muy significativa.
2. La sinoviortesis radioactiva con Itrio 90 es segura, ya que la única complicación es dolor entre las primeras 24-72 horas.

## ANEXOS

### Anexo I

Cronograma de actividades								
Actividades	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Búsqueda de información teórica	//// //// ////	///////// ///////// /////////	///////// ///////// /////////					
Elaboración de protocolo				///////// ///////// /////////	///////// ///////// /////////			
Revisión de la información						///////// ///////// /////////		
Organización de datos							//// //// ////	
Análisis de datos								///////// ///////// /////////
Escritura de la tesis								///////// ///////// /////////
Entrega de tesis								//// //// ////

Anexo II (Hoja de recolección de datos)

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR SILVESTRE FRENK FREUND"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
SERVICIO DE HEMATOLOGIA

NOMBRE \_\_\_\_\_  
 AFILIACION \_\_\_\_\_ FECHA DE NACIMIENTO \_\_\_\_\_  
 LUGAR DE ORIGEN \_\_\_\_\_ DOMICILIO \_\_\_\_\_  
 TELEFONO \_\_\_\_\_

Tipo de Hemofilia		
Grado de hemofilia		
Nivel de actividad del factor		
Fecha de procedimiento		
Edad al procedimiento		
Modalidad de Tratamiento ( A demanda/Profilaxis primaria, secundaria)		Dosis/días
Inhibidor UB		
Artropatías y grados		
Eventos de Hemartrosis previo y posterior a tratamiento con Itrio	Previo	Posterior
Articulación blanco		
Articulaciones tratadas		
Complicaciones por procedimiento (dolor, infección en sitio de aplicación, quemadura de piel y tejidos blandos por extravasación del radioisótopo, alteraciones en el cartilago de crecimiento)		

## BIBLIOGRAFIA

1. - Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet Haematol.* 2016; 1: 1-11.
- 2.- García-Chávez J, Majluf-Cruz A. Hemofilia. *Gac Med Mex.* 2013; 149: 308-321.
- 3.- Acharya S. Exploration of the pathogenesis of haemophilic joint arthropathy: understanding implications for optimal clinical management. *Br J Haematol.* 2011; 156: 13-23.
- 4.- Buitrago A, Pardo C, Cañón M. Radiosynoviortesis: opción terapéutica actual en sinovitis crónica. *Rev Med Sanitas.* 2014; 17: 143-149.
- 5.- Rodríguez-Merchan E. Radionuclide Synovectomy (Radiosynoviorthesis) in Hemophilia: A Very Efficient and Single Procedure. *Semin Thromb Hemost.* 2003; 29: 97-100.
- 6.- Acharya S. Hemophilic joint disease – current perspective and potential future strategies. *Transfus Apher Sci.* 2008; 38: 49–55.
- 7.- Journeycake J, Miller K, Anderson A, Buchanan G, Finnegan M. Arthroscopic Synovectomy in Children and Adolescents With Hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25: 726-731.
- 8.- Valentino L, Scheiflinger F. Future Aspects of Hemophilia Research and Care. *Semin Thromb Hemost.* 2006; 32: 32-38.
- 9.- Wyseure T, Mosnier L, Drygalski A. Advances and challenges in hemophilic arthropathy. *Semin Hematol.* 2016; 53: 10-19.
- 10.- Valentino L. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 1895–1902.
- 11.- Rodríguez-Merchan E. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia.* 2012; 18: 8–16.
- 12.- Heim M, Tiktinsky R, Amit Y, Martinowitz U. Yttrium synoviorthesis of the elbow joints in persons with haemophilia. *Haemophilia.* 2004; 10: 590–592.
- 13.- Dale T, Saucedo J, Rodríguez-Merchan E. Hemophilic arthropathy of the elbow: prophylaxis, imaging, and the role of invasive management. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015; 24: 1669-1678.
- 14.- Gómez JC, Espinosa A, Pérez A. Artropatía hemofílica en un paciente pediátrico. Tratamiento artroscópico. Reporte de un caso. *Acta Ortop Mex.* 2006; 20: 26-29.
- 15.- Tepeneu N. Synoviorthesis in Haemophilia. *J Pediatrului.* 2010; 13: 49-50.
- 16.- Martínez-Murillo C. Abordaje médico de la Hemofilia. *Gac Med Mex.* 2004; 140: 133-135.
- 17.- Türkmen C, Zulfikar B, Tas Ö, Tokmak H, KılıçoğÖ, Mudun A, et al. Radiosynovectomy in Hemophilic Synovitis: Correlation of Therapeutic Response and Blood-Pool Changes. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005; 20: 363-370.
18. Molho P, Verrier P, Stieltjes N, Schacher J, Sultan Y, Menkes C. A retrospective study on chemical and radioactive synovectomy in severe haemophilia patients with recurrent haemarthrosis. *Haemophilia.* 1999; 5: 115-123.
- 19.- De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchan E, Jiménez-Yuste V. Radiosynovectomy in hemophilia: quantification of its effectiveness through the assessment of 10 articular parameters. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 928-935.

- 20.- Kavakli K, Aydogdu S, Omay S, Duman Y, Taner M, Balkan C, et al. Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. *Haemophilia*. 2006; 12: 28-35.
- 21.- Rodriguez-Merchan E, Goddard N. The technique of synoviorthesis. *Haemophilia*. 2007; 7: 11-15.
- 22.- Rodriguez-Merchan E, Quintana M, De la Corte-Rodriguez H, Coya J. Radioactive synoviorthesis for the treatment of haemophilic sinovitis. *Haemophilia*. 2007; 13: 32-37.
23. Dunn A. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011; 17: 571-578.
24. Fernández-Palazzi F, Caviglia H. On the safety of synoviorthesis in haemophilia. *Haemophilia*. 2001; 7: 50-53.
- 25.- Fernandez-Palazzi F, Caviglia H. On the safety in synoviorthesis in haemophilia. *Haemophilia*. 2007; 7: 50-53.
26. Kavakli K, Aydogdu S, Omay S, Duman Y, Taner M, Balkan C. Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic sinovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. *Haemophilia*. 2006; 12: 28-35.