

# Simulación con Monte Carlo para dosimetría de $^{153}\text{Sm}$ -HM en un modelo anatómico geométrico de rodilla humana

Hardy Pérez Alberto Ernesto\*, Eugenio Torres García\*\*,  
Consuelo Arteaga de Murphy\*\*\* y Martha Pedraza López\*\*\*

Recepción: 24 de julio de 2009

Aceptación: 8 de septiembre de 2009

\* Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México y Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM, México.

\*\* Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, México.

\*\*\* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, México.  
Correo electrónico: ahardy42@yahoo.com.mx;  
consuelo\_murphy@yahoo.com.mx y mpedraza\_lopez@yahoo.com.mx

**Resumen.** El  $^{153}\text{Sm}$ -HM es una nueva opción para realizar sinovectomía por radiación, que actualmente se encuentra en valoración. Este trabajo tiene como objetivo calcular la dosis absorbida en tejidos articulares proporcionada por la administración de  $^{153}\text{Sm}$ -HM intra-articular, utilizando la simulación de Monte Carlo, en una propuesta de un modelo simplificado anatómico geométrico de la articulación de la rodilla. Esto con el propósito de aportar datos que apoyen la administración segura y eficaz del radiofármaco en estudio a pacientes con enfermedad reumática de la articulación de la rodilla. Se concluye que la actividad administrada de  $^{153}\text{Sm}$ -HM por vía intra-articular es de 370 MBq para conseguir una dosis absorbida en membrana sinovial de 110 Gy, considerada como la dosis de ablación de la mencionada membrana.

**Palabras clave:** radiación, sinovectomía, Monte Carlo, Samario-153.

**Monte Carlo Simulation for  $^{153}\text{Sm}$ -HM Doses in a Geometric Anatomic Model of the Human Knee**

**Abstract.**  $^{153}\text{Sm}$ -HM is a new option for radiation synovectomy, which at present is found in evaluation. The aim of this work is to calculate the absorbed dose of radiation in a simple geometric model of the human knee joint obtained from the intra-joint administration of  $^{153}\text{Sm}$ -HM, using the Monte Carlo (MCNPx 2.6.0.) simulation; to determine a secure and efficient clinical dose of synovectomy, in a patient with degenerative rheumatic knee joint disease. The results show that the dose to be absorbed by the synovial membrane of 110 Gy, considered as the ablation dose, is equivalent to 370 MBq in an intra-joint synovectomy procedure.

**Key words:** radiation, synovectomy, Monte Carlo, Samarium-153.

## Introducción

Las articulaciones tipo diartrosis como la de la rodilla, se encuentran rodeadas por un recubrimiento fibroso llamado la cápsula articular, que se extiende entre los elementos óseos y se continúa con el periostio de dichos elementos. El interior de la cápsula y el hueso intracapsular no recubierto de cartílago, están tapizados por una fina membrana denominada membrana sinovial formada por un tejido característico derivado, como el resto de la articulación, del mesénquima embrionario. La cavidad articular, que es un espacio virtual, queda limitada entre la sinovial y el cartílago

(Robbins y Cotran, 2005; Guyton y Hall, 2001; FPM, 2008; Gartner y Hiatt, 2002; Revelles *et al.*, 2004).

La inflamación y la degeneración crónica de las articulaciones forman el denominador común de una serie de enfermedades enmarcadas en el ámbito de la reumatología, como la osteoartritis, que es la de mayor prevalencia y de incidencia actualmente en aumento dado el aumento de la expectativa de vida. En la osteoartritis existe dolor articular que es de magnitud considerable ocasionando disminución en la capacidad funcional e invalidez: el daño generalmente es multiarticular abarcando articulaciones grandes como la de la rodilla, medianas como las de la cadera, tobillo, hombro,

codo y muñeca y menores como las del tarso, carpo o las interfalángicas. La terapéutica convencional empleada se basa en analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, esteroideos, inmunosupresores, cirugía abierta o por artroscopia, con tensiones ortopédicas y sustituciones protésicas articulares, las más frecuentes de cadera y rodilla (Robbins y Cotran, 2005; Tierney *et al.*, 2007).

La sinovectomía quirúrgica pretende eliminar la inflamación de una articulación, retirando quirúrgicamente la mayor cantidad posible de membrana sinovial inflamada o pannus. El pannus es una masa de sinovial y su estroma con células inflamatorias, tejido de granulación y fibroblastos que crece sobre el cartílago articular y produce su erosión. Desafortunadamente, la sinovial vuelve a crecer en muchos pacientes y todavía no ha sido posible comprobar los beneficios reales a largo plazo de la sinovectomía quirúrgica.

La terapéutica de las articulaciones con radionúclidos ofrece al gremio médico y a los pacientes con discapacidad y dolor crónicos, por osteoartritis, una alternativa costo-efectiva, relativamente fácil y menos problemática que la cirugía abierta de rodilla, ya que el periodo de hospitalización es mucho más corto o inexistente, las posibles complicaciones son de menor riesgo y se utiliza anestesia local, cuando la terapéutica convencional falla o no es posible emplearla en un paciente particular, por estar contraindicada, aumentar el riesgo de efectos colaterales o presentar costo alto para el paciente (Liesbeth *et al.* 2000; Johnson *et al.* 1995).

Desde el punto de vista terapéutico, en 1952 se realizó la primera descripción de la radioterapia interna y a partir de ese momento se han utilizado radionúclidos beta y beta-gamma emisores para el tratamiento de las enfermedades articulares inflamatorias con la finalidad de realizar una sinovectomía por radiación. En la sinovectomía por radiación, una vez que el radiofármaco es depositado en el espacio articular, las células del tejido sinovial lo fagocitan, lo que es favorecido por el tamaño de la partícula que es de 2 a 5  $\mu\text{m}$  y que también impide la salida del radiofármaco de la articulación por vía linfática o venosa. La radiación de alta energía localizada en los tejidos de la articulación da como resultado la fibrosis y esclerosis de la membrana sinovial inflamada, reduciendo el dolor y la inflamación de la articulación tratada en un 70% de los pacientes. Se espera, que el tejido que se regenere posterior a la sinovectomía por radiación sea normal y el paciente permanezca asintomático por 2 a 5 años, deteniendo la historia natural de la enfermedad por un tiempo (Johnson *et al.*, 1995; Fischer y Mödler, 2002; Kampen *et al.*, 2002; Liesbeth *et al.*, 2000; Ferro *et al.*, 2004; Das *et al.*, 2004).

Los efectos colaterales de la sinovectomía por radiación

se pueden considerar en tres aspectos diferentes: a) Posible daño por radiación al cartílago articular o al hueso subcondral durante el curso normal de un tratamiento; b) la dosis de radiación a cuerpo entero y a vasos linfáticos regionales debido a fuga del material radiactivo del interior de la articulación y la consecuente mielodipresión que generalmente es transitoria y c) complicaciones locales como infiltración paraarticular, infección en la articulación y otros muchos menos frecuentes (Kampen *et al.*, 2002).

El efecto analgésico de los radiofármacos, se ha explicado por varios mecanismos: las moléculas radioactivas se depositan en las células tumorales las cuales son destruidas (apoptosis) por daño de la radiación a su DNA, la masa tisular disminuye y se consigue la analgesia. No toda la analgesia se puede atribuir a la mencionada reducción de la masa tisular, ya que se ha observado que la destrucción de linfocitos, responsables de la secreción de una gran variedad de citoquinas, contribuye también a dicho efecto (Torre *et al.*, 2004). La irradiación beta en las articulaciones disminuye la síntesis de colágeno tipo II y aumenta los niveles de óxido nítrico y la muerte celular apoptótica de los condrocitos articulares. Esto produce radicales libres de alta reactividad que también son capaces de inducir apoptosis debido a la oxidación de los lípidos de la membrana celular y su consiguiente destrucción (Ailland *et al.*, 2003).

Los radionúclidos más utilizados en la actualidad son el  $^{90}\text{Y}$ trio ( $^{90}\text{Y}$ ) para articulaciones grandes, el  $^{186}\text{Re}$  ( $^{186}\text{Re}$ ) para articulaciones medianas y el  $^{169}\text{Er}$  ( $^{169}\text{Er}$ ) para las pequeñas. Escasa experiencia clínico-terapéutica existe con los radiofármacos de  $^{153}\text{Sm}$  ligado a macroagregados hidroxilados ( $^{153}\text{Sm-HM}$ ), que por sus características de rango y energía de sus emisiones beta estaría colocado entre el  $^{90}\text{Y}$  y el  $^{186}\text{Re}$ , además, por ser emisor gamma puede ser detectado en estudios gammagráficos y la dosis en los tejidos componentes de las articulaciones, ser evaluada (Siegel *et al.*, 1999).

El  $^{153}\text{Sm-HM}$  ha sido propuesto como un efectivo agente para el tratamiento de la osteoartritis ya que presenta características biofísicas óptimas para destruir la sinovia inflamada y reducir los efectos adversos a tejidos circundantes (Johnson *et al.*, 1995; Ferro *et al.*, 2004; Villarreal *et al.*, 2002; Ferro *et al.*, 1997).

El  $^{153}\text{Sm-HM}$  es un radiofármaco constituido por partículas con tamaño promedio de 4  $\mu\text{m}$ , en forma de macroagregados de hidróxido de Samario, es emisor beta con energía máxima de 810  $\text{keV}$  y media de 233  $\text{keV}$  y emisor gamma con energía de 103  $\text{keV}$  (28%). El alcance máximo de las partículas  $\beta$  en tejidos es de aproximadamente 2.5 mm, el rango promedio en tejido blando es de 0.8 mm y el rango terapéutico, definido como la profundidad a la cual la dosis absorbida

es igual al 10% de la dosis máxima es de 2.46 a 3.1 mm reportado como el más alto rango terapéutico entre el  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{32}\text{P}$  (Pankaj, *et al.*, 2006). La dosis absorbida por la membrana sinovial, valorada en un fantoma REMCAL, se debe a la radiación beta y es de 110 Gy por 185 MBq administrados. Los tejidos sanos reciben dosis absorbidas menores en cuatro órdenes de magnitud, lo que los coloca en un mismo nivel de riesgo de un paciente sometido a un estudio de diagnóstico simple con rayos x o con medicina nuclear (González, 2000).

Monte Carlo es una técnica basada en procesos aleatorios que ayuda a aproximar la solución de un problema. Este método se implementa en un código de transporte, MCNP, que se rige por las leyes de la probabilidad y de la física aplicadas a la interacción de la radiación con la materia. MCNP es un código de transporte de partículas de energía continua, de propósito general, geometría generalizada y dependiente del tiempo. Puede utilizarse en diferentes situaciones de transporte de fotones, electrones o neutrones aislados o combinados: neutrón/fotón cuando los fotones son producidos por la interacción de los neutrones, neutrón/fotón/electrón, fotón/electrón o electrón/fotón. El régimen de energía para neutrones es de  $10^{-11}$  a 20 MeV y para fotones y electrones de 1 keV a 1000 MeV (Pelowitz, 2005).

En las soluciones del código MCNP, fotones u otra forma de radiación son simulados individualmente y seguidos en su trayectoria de una interacción a la siguiente por una computadora, de tal forma que se obtiene la historia de la trayectoria de la partícula individualmente y por interacción. Para cada una de estas interacciones se puede conocer la energía de la radiación emitida, su punto de partida y su dirección inicial, la probabilidad para cada tipo de interacción dentro del tejido u órgano y la energía transferida en cada interacción, obteniendo las fracciones de absorción de energía. Se asume que la fuente radiactiva se encuentra uniformemente distribuida en un volumen dado de tejido u órgano (Cember, 1996).

La dosimetría de las partículas beta en la sinovectomía por radiación es un problema difícil de valorar por varias razones: considerar para la geometría una fuente puntual, siendo que existen múltiples partículas que son emisores beta-gamma; los efectos de la dispersión y de radiación de frenado ofrecen dificultad para ser tomados en cuenta; el medio de las articulaciones no es homogéneo; la distribución dentro de las articulaciones no puede ser completamente uniforme, como en otros tejidos biológicos; y la incertidumbre en el conocimiento del área de superficie de la membrana sinovial sobre la cual se distribuye la actividad administrada. Sin embargo, se han propuesto métodos para

cuantificar la energía depositada por los radionúclidos en los tejidos articulares. Inicialmente, ésta puede ser convertida en Factores de Dosis Absorbida para cada compartimiento de la articulación, calculados utilizando la simulación de Monte Carlo (Johnson *et al.*, 1995).

Este trabajo tiene como objetivo calcular la dosis absorbida en tejidos articulares proporcionada por la administración de  $^{153}\text{Sm-HM}$  intra-articular, utilizando la simulación de Monte Carlo en una propuesta de un modelo simplificado anatómico geométrico de la articulación de la rodilla, con el propósito de aportar datos que apoyen la administración segura y eficaz del radiofármaco en estudio, a pacientes con enfermedad reumática de la articulación de la rodilla.

## 1. Materiales y métodos

La geometría del MCNPX 2.6.0 utiliza una configuración tridimensional, con un sistema de coordenadas cartesianas, en donde el usuario define los materiales con celdas unidas por sus superficies. Las diferentes celdas se definen por la intersección, unión y complemento de las superficies que las limitan. Inicialmente, el usuario genera un archivo de entrada, a través de "cards", tarjetas o renglones con un máximo de 80 caracteres, que contiene la siguiente información: la especificación de las celdas, superficies de las celdas y su geometría; la descripción de los materiales de interacción por celda e interfase; la evaluación de las secciones transversales; la localización y características de las partículas a interaccionar; el tipo de respuestas o cuentas o "tallies" requeridos; y las técnicas de reducción de varianza. Con los datos anteriores se corre el MCNPX 2.6.0 y se obtiene el archivo de salida con las respuestas requeridas, según la selección de "tallies" o respuestas especificadas en el archivo de entrada. Éstos son normalizados por número de partículas iniciales y se acompañan de un segundo número R, que es el Error Relativo Estimado, definido como el cociente entre el Error Estándar de la Media ( $S_x$ ) dividido entre la Media Estimada ( $\bar{x}$ ). R puede ser utilizado para calcular los límites de confianza de la media (Pelowitz, 2005).

Se asume que el  $^{153}\text{Sm-HM}$  se encuentra uniformemente distribuido en el líquido y membrana sinovial (Johnson *et al.*, 1995; Villarreal *et al.*, 2002; De Lima y Ribeiro de Campo, 2005). La energía depositada por los electrones se evalúa utilizando el código Monte Carlo MCNPX 2.6.0, para calcular la dosis absorbida en los diferentes tejidos de la articulación, simulados en tres celdas, basados en una propuesta de un modelo simplificado anatómico geométrico de rodilla humana, que es parte de las aportaciones de este trabajo.

## 2. Cálculo de dosis absorbida con el Esquema Medical Internal Radiation Dose-MIRD

La dosis absorbida de radiación, que es la energía impartida por el electrón durante su trayectoria y por unidad de masa de material absorbedor ( $dE/dm = J/kg = Gy$ ), para radionúclidos que se depositan en el interior del organismo, es una cantidad de vital importancia para la determinación del riesgo, la utilidad y el pronóstico del tratamiento, cuando se trata de evaluar radiofármacos en medicina nuclear para su empleo diagnóstico o terapéutico.

El proceso general para calcular la dosis de radiación a un órgano blanco, a partir de la radioactividad de un órgano fuente, considerado como aquel que tiene una actividad mayor al promedio del cuerpo, es de tres etapas:

- Determinar la cantidad de radioactividad y el tiempo que permanece en el órgano fuente.
- Calcular la cantidad total de radioactividad que emite el órgano fuente.
- Determinar la cantidad de radioactividad que es absorbida por el órgano blanco, a partir de la cantidad emitida por el órgano fuente (Sorenson y Phelps, 1987).

Una exacta determinación de la actividad dependiente del tiempo, actividad acumulada, en los tejidos del cuerpo es necesaria para calcular la dosis absorbida en regiones de interés consideradas como fuente o blanco cuando se utiliza el esquema MIRD. Los factores dependientes del tiempo o biocinéticos son los que se consideran formando parte de la actividad acumulada o del tiempo de residencia como: tiempos de captación, retención, eliminación, vida media física y vida media biológica, en contraposición con los factores no dependientes del tiempo o físicos como: el tipo y energía de las radiaciones emitidas, aspectos de geometría como el tamaño, forma, volumen, composición y estructura de las regiones fuente y blanco, así como la distancia y el tipo de medio que las separa.

De tal manera, que la dosis absorbida para tejidos en el esquema MIRD está dada por:  $D = A \times S$  en donde  $D$  es la dosis absorbida media en  $Gy$  o  $rad$ ,  $A$  es la actividad acumulada en  $Bq \cdot seg$  o  $\mu Ci \cdot h$  y  $S$  es la dosis absorbida media por unidad de actividad acumulada en  $Gy/Bq \cdot seg$  o  $rad/\mu Ci \cdot h$ . La dosis absorbida para el tejido blanco también puede ser expresada en términos de dosis absorbida por unidad de actividad administrada ( $A_0$ ) en  $Bq$  o  $\mu Ci$  y el tiempo medio de residencia de la fuente, definido como  $\tau = A/A_0$ ; de donde  $A = A_0 \tau$ . Entonces, la dosis media absorbida para el tejido blanco, por unidad de actividad administrada es:  $D = A_0 \tau S$ .

El factor  $S$ , independiente del tiempo o físico está dado por:

$$S = \frac{k \sum_i n_i E_i \phi_i}{m}$$

$$\phi = \frac{\phi}{m}$$

$$n_i E_i = \Delta_i$$

$$S = k \sum_i \Delta_i \phi_i$$

en donde  $n$  es el número de radiaciones con energía  $E$  emitidas por desintegración,  $E$  es la energía por radiación en  $MeV$ ,  $i$  es el número de radiaciones en el esquema de decaimiento del radionúclido,  $\phi$  es la fracción de absorción en el tejido blanco,  $m$  es la masa de la región blanco en  $g$  o  $kg$ ,  $\phi$  es la fracción de absorción específica y  $k$  es una constante de proporcionalidad:  $Gy \cdot kg / MBq \cdot s \cdot MeV$  o  $rad \cdot g / \mu Ci \cdot h \cdot MeV$  (Siegel *et al.*, 1999).

Por lo tanto, el esquema de cálculo de la dosis absorbida en cada celda, fue:

- Conversión de energía depositada en  $MeV/Bq \cdot seg$  proporcionada por MCNPX 2.6.0 a factor  $S$  de MIRD en tasa de dosis  $Gy/bq \cdot seg$ :

$$E \cdot MeV / Bq \cdot seg \times 1.6 \times 10^{-13} J / MeV = Joules / Bq \cdot seg$$

$$S = \frac{J / Bq \cdot seg}{10^{-3} Kg \cdot Bq \cdot seg} = \frac{Gy}{Bq \cdot seg}$$

- Cálculo de la actividad acumulada para una actividad administrada:

$$\hat{A} = \tau \times A_0$$

$$\tau = \frac{1}{\lambda} = \frac{1}{\frac{0.693}{T_{1/2}}}$$

- Cálculo de la dosis absorbida promedio ( $D$ ) Método MIRD:

$$D = \hat{A} \times S$$

Fracciones de absorción:

$$D = \frac{qBq \times 1 tps / Bq \times EMeV / t \times 1.6 \times 10^{-13}}{mKg \times 1 \frac{J}{Kg} \div Gy}$$

$$D = \frac{J / MeV \times 2.4 \times 10^5 seg / \tau}{mKg \times 1 \frac{J}{Kg} \div Gy}$$

$qBq$  = actividad administrada.  
 $E/t$  = energía depositada/transformación.  
 $m$  = masa.

Cálculo teórico:

$$D = \hat{A} \mu Ci.hr \times \Delta_{\beta} gr.rad / \mu Ci.hr \times (\phi = 1) / m$$

$\hat{A}$  = Actividad acumulada.  
 $\Delta_{\beta}$  = Energía emitida por unidad de actividad acumulada.  
 $\phi = 1$  cuando la fuente y el blanco son el mismo.  
 $m$  = masa.

### 3. Resultados

El modelo que se propone se basa en la estructura anatómica de la articulación de la rodilla humana sana, detectada en imágenes tomográficas de resonancia magnética en cortes sagitales, transversales y coronales. Las imágenes se utilizan para diseñar un modelo geométrico-anatómico cilíndrico simplificado cercano a la realidad en las dimensiones y disposición tisular. Al igual que como se ha hecho en trabajos previos (Johnson *et al.*, 1995), se asume la distribución uniforme de la fuente radiactiva en el líquido de la cavidad articular y la membrana sinovial.

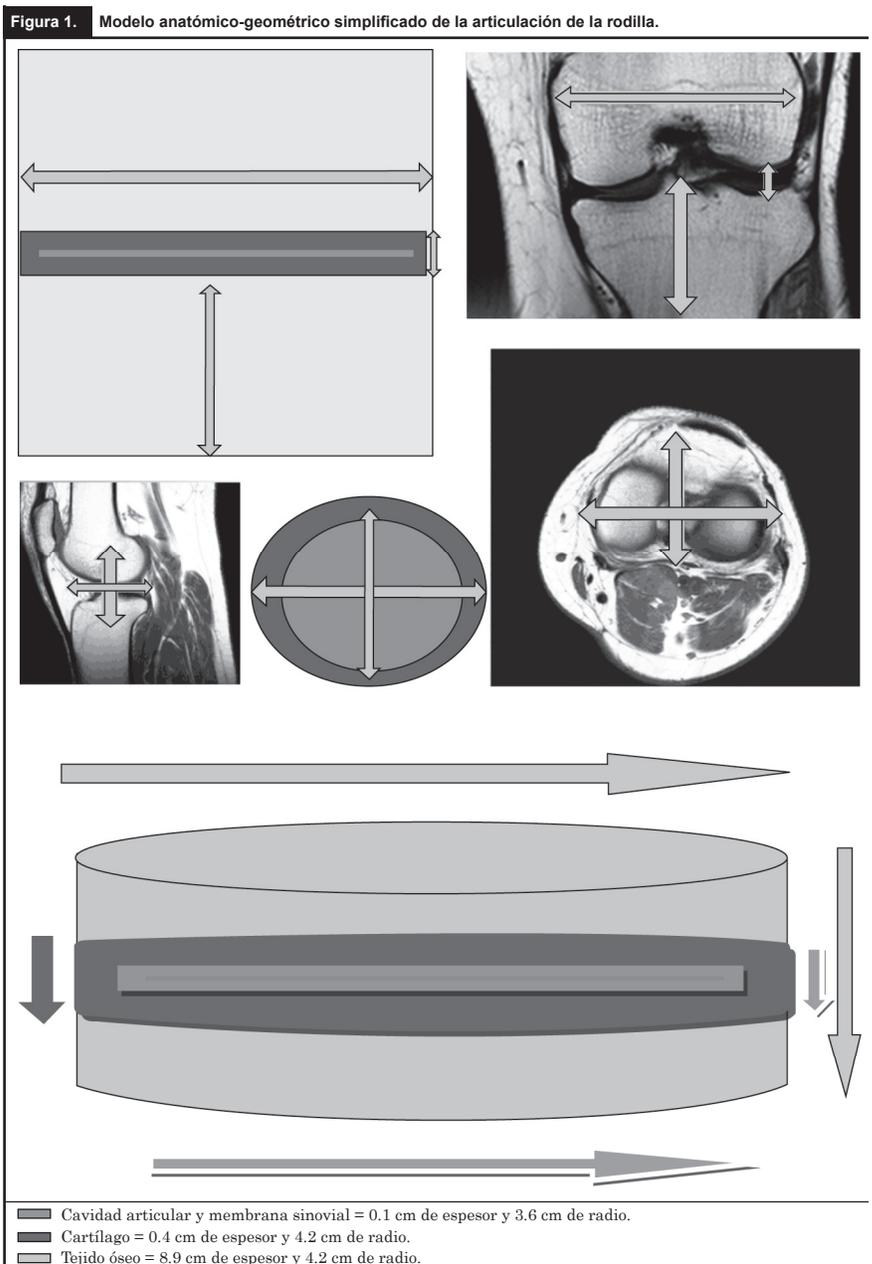
El modelo es un conjunto de cilindros concéntricos, en donde el cilindro interno representa el espacio virtual de la articulación ocupado por agua que simula el líquido sinovial y la membrana sinovial, con la fuente distribuida uniformemente en él. El siguiente cilindro representa al cartílago articular y la cápsula de la articulación y hacia el exterior de éste, el siguiente que es el cilindro más externo, representa al tejido óseo.

En las imágenes de resonancia magnética se miden las dimensiones del espacio articular y conjuntamente con la referencia histológica es considerada como cavidad articular y membrana sinovial, a un cilindro de espesor de 0.1 cm y un radio de 3.6 cm., que para la simulación se le designa como celda 1 y su contenido

es agua con la fuente radiactiva homogéneamente dispersa. Del mismo modo se calcula el espesor y radio del segundo cilindro concéntrico, con espesor de 0.8 cm correspondiendo 0.4 cm a cada superficie, por arriba y debajo de la cavidad articular y radio de 4.2 cm, denominándole celda 2, representando al cartílago. Finalmente, al tercer cilindro, que es la celda 3 y representa al tejido óseo se le da un espesor de 8 cm, 4 cm por encima y abajo del tejido cartilaginoso, con radio de 4.5 cm.

Con los datos anteriores se construye el modelo geométrico-anatómico simplificado (figura 1).

Para completar el archivo de entrada al código MCNPX 2.6.0. se documenta el espectro de emisión del  $^{153}\text{Sm}$  (Lide, 1995; Kaye y Laby, 1973) y la composición bioquímica del agua, el



cartilago y el tejido óseo sanos (ICRU Report 44, 1989). Datos de interés del archivo de salida del código MCNPX 2.6.0.

El modelo geométrico y los resultados de masa, energía y error estadístico que son presentados dentro de los contenidos del archivo de salida del MCNPX 2.6.0 se observan en la figura 2, cuadro 1, 2, 3 y anexo.

#### 4. Análisis

La elección de la actividad administrada de un radiofármaco específico a una articulación determinada y la dosis absorbida

por el tejido blanco para conseguir el efecto terapéutico no están lo suficientemente claros, de tal forma que todo esfuerzo que aporte información sobre el particular es deseable (Johnson *et al.*, 1995).

El modelo anatómico geométrico simplificado, propuesto y diseñado en este trabajo, para realizar la simulación de Monte Carlo pretende estar más cerca de la realidad estructural y disposición histológica de los tejidos de una articulación de tipo sinovial como la de la rodilla humana, porque los modelos anteriores han sido preferentemente matemáticos (Johnson *et al.*, 1995).

Para corroborar la cifra de dosis absorbida al tejido de interés proporcionada por el modelo propuesto, localizado en la celda 1, se realizaron cálculos de la mencionada cantidad por los métodos de fracciones de absorción y teórico, dando el primero una dosis absorbida de 159 Gy, igual a la del modelo y el segundo 163 Gy, 3% mayor, que para fines prácticos podemos considerarlas sin diferencias notables.

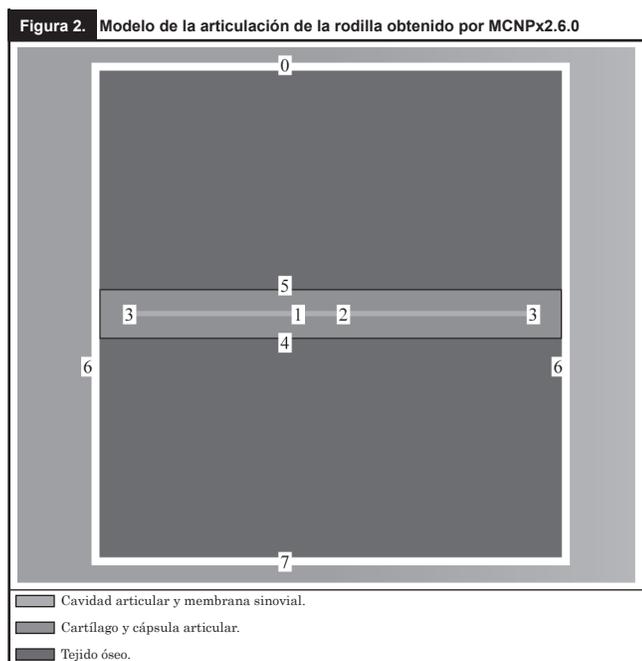
De manera similar al modelo estándar, que se ha utilizado para simulaciones de Monte Carlo en articulaciones sinoviales, se considera a la cavidad articular y a la membrana sinovial como la región de la fuente, en donde el radiofármaco se distribuye uniformemente. Existe una diferencia de 0.18 mm en el espesor de la región de la fuente, 1.18 mm en la bibliografía consultada (figura 3), en contra de 1 mm que fue el utilizado en este trabajo, por razones técnicas de aplicación del código MCNPX 2.6.0 (Johnson *et al.*, 1995; Villarreal *et al.*, 2002; Pankaj 2006; De Lima C. y Ribeiro de Campo, 2005).

Los cálculos de dosis absorbida en los trabajos revisados se hacen por cm<sup>2</sup> de superficie, asumiendo una extensión de 250 cm<sup>2</sup> para la articulación de la rodilla, sin embargo, una de las mayores dificultades en la dosimetría de la sinovectomía por radiación es la incertidumbre para conocer la verdadera superficie de la membrana sinovial sobre la que se deposita la energía absorbida (Johnson *et al.*, 1995; Pankaj, 2006).

El cálculo de los factores de dosis absorbida se realiza a partir del dato de energía depositada proporcionada por el código EGS4 de Monte Carlo, utilizando el modelo estándar de articulación sinovial presentado en la figura 4 y los espectros de emisión de energía β de varios radionúclidos, entre ellos el <sup>153</sup>Sm unido a macromoléculas (Johnson *et al.*, 1995).

Utilizando los factores de dosis absorbida por profundidad de tejido (F), se calcula la tasa de dosis absorbida (D), que corresponde a una actividad administrada intra-articular (A<sub>0</sub>) y a una extensión superficial del tejido de interés (S):

$$D = \frac{A_0 (MBq) \times F (cGy - cm^2 / MBq - S)}{S (cm^2)} = cGy / S$$



**Cuadro 1. Masa de las componentes de las celdas de interés.**

Celda	Material	Masa
1	Líquido y sinovia	9.86E+00
2	Cartilago	4.97E+01
3	Hueso	5.73E+02

**Cuadro 2. Depósito de energía por celda en Mev/electrón Tally tipo 8\*.**

Celda	Material
1	2.1943E-01
2	1.3565E-02
3	0.0000E+00

**Cuadro 3. Promedio, error relativo estimado (S<sub>x</sub>/x) y cifra de mérito (fom) por número de historias de partículas.**

NPS	Media	Error	NPS
1000	0.218	0.006	10.0
2000	0.218	0.004	10.0
3000	0.218	0.003	10.0
4000	0.218	0.003	7.2
5000	0.218	0.002	7.2
6000	0.219	0.002	7.2
7000	0.219	0.002	7.2
8000	0.219	0.002	7.2
9000	0.219	0.002	7.2
10000	0.219	0.002	7.2

Tiempo de computación = 0.08 minutos MCNPX version 2.6.0

El factor de dosis absorbida de  $^{153}\text{Sm}$  unido a macromoléculas, es para la membrana sinovial de  $0.031 \text{ cGy-cm}^2/\text{MBq-S}$  (Johnson *et al.*, 1995).

En el presente estudio, los cálculos de dosis absorbida se realizan partiendo de la energía absorbida en *MeV*/desintegración, como resultado de la simulación de Monte Carlo, en una masa específica de material blanco (*g*) contenida en cada celda del modelo de simulación, en donde la masa contenida en la celda 1, corresponde a la región de la cavidad articular y a la membrana sinovial que se considera como fuente y blanco simultáneamente; la celda 2 corresponde al tejido cartilaginoso y la 3 al tejido óseo.

Una forma de comparar los resultados de dosis absorbida a la membrana sinovial del modelo presentado en esta investigación, con los resultados de dosis absorbida al mismo tejido de interés del modelo estándar, es calcular la tasa de dosis absorbida con la fórmula de Johnson *et al.* (1995), utilizando su fracción de absorción a membrana sinovial para la superficie del cilindro de la celda 1, que corresponde a la extensión de la membrana sinovial en la simulación y a la actividad administrada de  $185\text{MBq}$ , utilizada en este trabajo.

De tal manera que:

$$S = [2\pi \times \text{radio (cm)} \times \text{altura (cm)}] + 2(\pi \times \text{radio}^2)$$

$$S = [2(3.14) \times 3.6 \text{ cm} \times 0.1 \text{ cm}] + 2(3.14 \times 3.6^2)$$

$$= 83.64 \text{ cm}^2 \approx 84 \text{ cm}^2$$

$$A_0 = 185 \text{ MBq} \quad \text{-----} \quad F = 0.031 \text{ cGy -}$$

$$\text{cm}^2 / \text{MBq - s} \quad \text{-----} \quad S = 84 \text{ cm}^2$$

$$D = \frac{185 \text{ MBq} \times 0.031 \text{ cGy - cm}^2 / \text{MBq - S}}{84 \text{ cm}^2}$$

$$= 6.8274 \times 10^{-2} \text{ cGy} / \text{s}$$

Tomando en cuenta que esta es la tasa de dosis absorbida por segundo y que el promedio de vida ( $\tau$ ) del  $^{153}\text{Sm}$  es de  $2.4 \times 10^5 \text{ S}$ , obtenemos una tasa de dosis absorbida por la membrana sinovial de:

$$D_\tau = (6.8274 \times 10^{-2} \text{ cGy} / \text{S}) \times (2.4 \times 10^5 \text{ S})$$

$$= 1.6386 \times 10^4 \text{ cGy} = 163 \text{ Gy} / \tau$$

Si recordamos que la dosis absorbida calculada con el modelo anatómico geométrico, propuesto en este estudio,

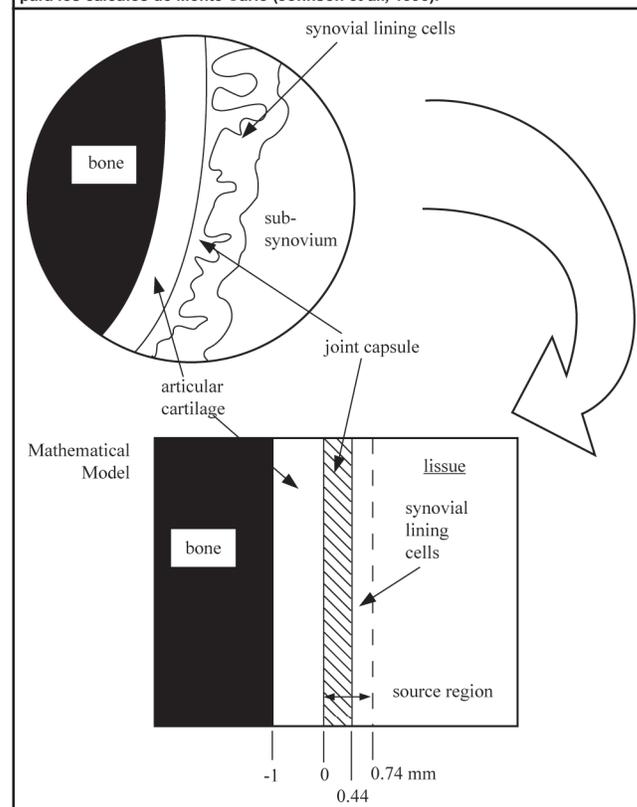
fue de  $158 \text{ Gy}$  para la celda 1 (cavidad articular y membrana sinovial), concluimos que la diferencia entre ambos modelos es de  $5 \text{ Gy}$  (3%), diferencia que podemos considerar de no significancia real y nula comparada con el cálculo teórico presentado en el capítulo de resultados.

Asumiendo que la dosis absorbida necesaria para conseguir una adecuada ablación de la membrana sinovial es de  $100$  a  $120 \text{ Gy}$  (Johnson y Yanch, 1993), es indispensable adecuar la actividad administrada para que proporcione esa dosis al tejido de interés. El Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares recomienda una actividad administrada de  $^{153}\text{Sm}$  unido a macroagregados de  $370$  a  $740 \text{ MBq}$ , considerando una extensión de la membrana sinovial de  $250 \text{ cm}^2$  de articulación de rodilla humana (Ferro *et al.*, 2004; Villarreal *et al.*, 2002; Ferro *et al.*, 1997) que correspondería a una dosis absorbida hacia la membrana sinovial, empleando la fórmula y valores de Johnson *et al.* (1995), de  $110$  y  $220 \text{ Gy}$ , respectivamente.

Si utilizamos el modelo geométrico anatómico simplificado propuesto, para una extensión de membrana de  $250 \text{ cm}^2$  y una actividad administrada de  $370 \text{ MBq}$  la dosis absorbida a membrana sinovial sería de  $106 \text{ MBq}$ .

Fundamentados en los razonamientos anteriores, sugerimos que la actividad administrada que cumple con la cifra de  $110 \text{ Gy}$  para ablación de la membrana sinovial es de  $370 \text{ MBq}$ .

Figura 3. Modelo matemático estándar de una articulación sinovial utilizado para los cálculos de Monte Carlo (Johnson *et al.*, 1995).



La radiación incidental hacia tejidos no blancos, como el cartílago, simulado en este estudio por la celda 2, presentó una dosis absorbida de 1.9 Gy que es despreciable, ya que según Johnson *et al.*, (1995) se necesitan actividades administradas de alrededor de 370 MBq de <sup>90</sup>Y, el doble de la actividad administrada de <sup>153</sup>Sm en esta investigación, para provocar daño al cartílago articular. La dosis absorbida calculada para el cartílago articular es de 2.5 Gy, 0.6 Gy mayor a la de este estudio, lo que se puede deber a la diferencia de espectros beta entre el <sup>90</sup>Y y el <sup>153</sup>Sm.

La dosis absorbida por el tejido óseo es de interés en la sinovectomía por radiación, ya que el Comité Internacional de Protección Radiológica ha identificado a la superficie ósea y a la médula ósea roja como blancos radiosensibles, que deben tener protección en procesos que involucren la radiación del hueso (ICRP-26, 1997). La dosis absorbida por la celda 3 que en este estudio simula al tejido óseo fue de 0 Gy, igual a la reportada en la bibliografía consultada, debido

a que la superficie ósea y la médula ósea roja se encuentran muy alejadas de la fuente con respecto al rango de las partículas beta emitidas por el radionúclido en estudio.

### Conclusiones

Se concluye que un modelo geométrico simplificado que se basa en la estructura, dimensiones y disposición tisular de una tomografía por resonancia magnética de la rodilla humana, ofrece:

- a) Similares resultados a los reportados de dosis absorbida a la membrana sinovial, lo que apoya, por repetición, la certeza de este estudio y de estudios anteriores.
- b) Menores dificultades para desarrollar el archivo de entrada del código MCNPX 2.6.
- c) Facilita el procedimiento de cálculo, obteniendo resultados de alta confiabilidad estadística para la disposición geométrica del modelo propuesto.

oble

### Bibliografía

Ailland, J.; W. U. Kampen; M. Schünke; J. Trentmann y B. Kurtz (2003). "β Irradiation Decreases Collagen Type II Synthesis and Increases Nitric Oxide Production and Cell Death in Articular Chondrocytes", *Ann. Rheum Dis.*

Cember, H. (1996). *Introduction to Health Physics*. McGraw-Hill.

Das, B. K.; G. Moedder; P. K. Pradhan y A. K. Shukla (2004). "Concept of Radiosynovectomy a Novel Approach in the Treatment of Joint Disorders", *Ind. J. Nucl. Med.* Vol. 19, Núm. 1.

De Lima, F. C. y N. P. Ribeiro de Campo (2005) "Dosimetric Evaluation in Radiation Synovectomy", *Braz. Arch. Biol. Technol.* Vol. 48, Núm. 2.

Ferro-Flores, G.; O. Hernández-Oviedo; C. Arteaga de Murphy; J. I. Tendilla; F. Monroy-Guzmán; M. Pedraza López y K. Aldama-Alvarado (2004). "Hydroxide Macroaggregates: an in Vivo Generator System for Radiation Synovectomy", *Appl Rad and Isot.* 61.

Ferro-Flores, G.; L. García-Salinas; M. Pedraza-López; M. A. González Zavala J. I. Tendilla y M. A. López-Gómez (1997). "Sm-153 Metallic-hydroxide Macroaggregates: an Improved Preparation for Radiation Synovectomy", *J. Radio. Anal. Nucl. Chem.* Art. 222.

Fischer, M. y G. Mödler (2002). "Radionuclide Therapy of Inflammatory Joint diseases", *Nucl. Med. Commun.* 23.

FPM (Fundaciones Privadas de Madrid) (2008). Fundación leucemia y linfoma. <www.leucemialinfoma.com>

Gartner, L. P. y J. L. Hiatt (2002). Texto Atlas de Histología. 2a ed., McGraw Hill Interamericana.

González Zavala, M. A. (2000). "Preparación y dosimetría de partículas radioterapéuticas para artropatías", Tesis Fac. de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México.

Guyton, A. C. y J. E. Hall (2001). *Tratado de Fisiología Médica*, 10ª ed., McGraw-Hill Interamericana.

Heuft-Dorenbosch, L. J. L.; H. C. W. De Vet y S. Van der Linden (2000). "Yttrium radiosynoviorthesis in the Treatment of Knee Arthritis in Rheumatoid Arthritis: A Systematic review", *Ann Rheum Dis.* 59.

ICRP-26 (1997) *Recommendations of the ICRP*. International Commission on Radiation Protection.

ICRU Report 44 (ICRU 1989). *Appendix. A Body Tissue Compositions for healthy tissues*. International Commission on Radiation Protection.

Johnson, L. S.; J.C. Yanch; S. Shortkroff; C. L. Barnes; A. I. Spitzer y C. B. Sledge, C. B. (1995) "Beta-Particle Dosimetry in Radiation Synovectomy", *Eur. J. Nucl. Med.* Vol. 22 Núm. 9.

Johnson, L. S. y J. C. Yanch (1993). *Med. Phys.* 20.

Kampen, W. U.; W. Brenner; N. Czech y E. Henze (2002). "Intraarticular Application

of Unsealed Beta-Emitting Radionuclides in the Treatment Course of Inflammatory Joint Diseases”, *Med. Chem. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents*. I.

Kaye, G. W. C.; Laby, T. H. (1973) “Tables of Physical y Chemical Constants”, 14th. Edition, *Longman Press*.

Lide, D.R. (1995). “Handbook of Chemistry and Physics”, 75th Ed., CRC Press, Boca Raton, FL.

Pankaj, T.; B. L. Malpani; M. Venkatesh y B. C. Bhatt (2006). “Estimation of Radiation Dose for Commonly Used Radionuclides in a Tissue Equivalent Material”, *Med. Phys.* Vol. 33, Núm. 8.

Pelowitz, D. B. (2005). *MCNPX™ User’s Manual Version 2.6.0*. Monte Carlo N-Particle Transport Code System. Oak Ridge National Laboratory.

Revelles, F. J.; M. Zabala; F. O’Valle; F. J. Cañizares; E. Fernández-Segura; M. A. Cubero y F. Revelles-Marín (2001) Estructura e inmunología de la sinovial humana normal. IV Congreso Virtual Hispano Americano de Anatomía Patológica. IV-CVHAP PÓSTER-E-093.

Robbins, S. L. y R. S. Cotran (2005). *Patología estructural y funcional*. 7a ed., Elsevier.

Siegel J. A.; S. R. Thomas; J. B. Stubbs; M.G. Stabin; M. T. Hays; K. F. Koral; J. S. Robertson; R. W. Howell; B. W. Wessels; D. R. Fisher; D. A. Weber y A. B. Brill (1999). “MIRD Pamphlet No. 16. Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates”, *J. Nucl. Med.*

Sorenson, J. A. y M. E. Phelps (1987). *Physics in Nuclear Medicine*, 2a ed., W. B. Saunders Company.

Tierney, L. M. Jr.; S. J. McPhee y M. A. Papanikolaou (2007). *Diagnóstico clínico y tratamiento*. 47ed., Manual Moderno.

Torre, F.; C. Gómez-Veja; A. Callejo y J. Genolla (2004). “Samario-153-Lexidronam (EDTMP) en el tratamiento de las metástasis óseas”, *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 11.

Villarreal-Barajas, J. E.; G. Ferro-Flores; O. Hernández-Oviedo (2002). “Experimental Validation of Monte Carlo Depth-Dose Calculations Using Radiochromic Dye Film Dosimetry for Beta-Gamma Sm-153 Radionuclide Applied to the Treatment of Rheumatoid Arthritis”, *Radiat. Protec. Dosi.* 101 (1-4).

Anexo

Dosimetría	
<p>Conversión de energía depositada en <i>MeV/Bq.seg</i> a factor <i>S</i> (<i>Gy/Bq.seg</i>):</p>	<p><b>Celda 3</b></p>
<p><b>Celda 1</b></p>	$S = \frac{2.17 \times 10^{-15} \text{ J / Bq .seg}}{4.976 \times 10^{-2} \text{ Kg}} = 4.3 \times 10^{-14} \frac{\text{Gy}}{\text{Bq .seg}}$
<p>0.219435 <i>MeV / Bq .seg</i> × 1.6 × 10<sup>-13</sup></p> <p><i>J / MeV</i> = 3.5 × 10<sup>-14</sup> <i>Joules / Bq .seg</i></p> <p>9.8654 <i>gr</i> = 9.8654 × 10<sup>-3</sup> <i>Kg</i></p> $S = \frac{3.511 \times 10^{-14} \text{ J / Bq .seg}}{9.8654 \times 10^{-3} \text{ Kg}} = 3.5589 \times 10^{-12} \frac{\text{Gy}}{\text{Bq .seg}}$	<p>0.0<i>MeV/Bq.seg</i></p> <p>Cálculo de la actividad acumulada para una actividad administrada de 185 <i>MBq</i></p> $\hat{A} = \tau \times A_0$ $\tau = \frac{1}{\lambda} = \frac{1}{\frac{0.693}{46.3 \text{ hr}}} = 1.44 \times 46.3 \text{ hr} = 66.67 \text{ h}$ $= 66.67 \text{ hr} = 2.4 \times 10^5 \text{ seg}$ $\hat{A} = 2.4 \times 10^5 \text{ seg} \times 185 \times 10^6 \text{ Bq} = 4.44 \times 10^{13}$
<p><b>Celda 2</b></p>	
<p>0.0135661 <i>MeV / Bq .seg</i> × 1.6 × 10<sup>-13</sup></p> <p><i>J / MeV</i> = 2.17 × 10<sup>-15</sup> <i>Joules / Bq .seg</i></p> <p>49.76 <i>gr</i> = 4.976 × 10<sup>-2</sup> <i>Kg</i></p>	

## Cálculo de la dosis absorbida promedio (D)

Celda 1 Método MIRD	Celda 2 Método MIRD
$D = \hat{A} \times S$	$D = \hat{A} \times S$
$\hat{A} = 4.44 \times 10^{13} \text{ Bq} \cdot \text{seg}$	$\hat{A} = 4.44 \times 10^{13} \text{ Bq} \cdot \text{seg}$
$S = 3.5589 \times 10^{-12} \text{ Gy} / \text{Bq} \cdot \text{seg}$	$S = 4.3 \times 10^{-14} \text{ Gy} / \text{Bq} \cdot \text{seg}$
$D = 158 \text{ Gy}$	$D = 1.9 \text{ Gy}$
<b>Fraciones de absorción</b>	<b>Fraciones de absorción</b>
$D = \frac{qBq \times tps / Bq \times EMeV / t \times 1.6 \times 10^{-13}}{mKg \times 1 \frac{J}{Kg} \div Gy}$	$D = \frac{qBq \times tps / Bq \times EMeV / t \times 1.6 \times 10^{-13}}{mKg \times 1 \frac{J}{Kg} \div Gy}$
$D = \frac{J / MeV \times 2.4 \times 10^5 \text{ seg} / \tau}{mKg \times 1 \frac{J}{Kg} \div Gy}$	$D = \frac{J / MeV \times 2.4 \times 10^5 \text{ seg} / \tau}{mKg \times 1 \frac{J}{Kg} \div Gy}$
$qBq =$ Actividad administrada. $E/t =$ Energía depositada/transformación. $m =$ masa	$qBq =$ Actividad administrada. $E/t =$ Energía depositada/transformación. $m =$ masa
$qBq = 185 \times 10^6 \text{ Bq} \dots\dots E = 0.219435 \text{ MeV} / t$ $\dots\dots m = 9.8654 \times 10^{-3} \text{ Kg} \quad D = 158 \text{ Gy} / \tau$	$qBq = 185 \times 10^6 \text{ Bq} \dots\dots E = 0.0135 \text{ MeV} / t$ $\dots\dots m = 4.976 \times 10^{-2} \text{ Kg} \quad \dots\dots D = 1.9 \text{ Gy} / \tau$
<b>Cálculo teórico</b>	<b>Cálculo teórico</b>
$\hat{A} =$ Actividad acumulada. $\Delta\beta =$ Energía emitida por unidad de actividad acumulada. $\phi = 1$ cuando la fuente y el blanco son el mismo. $m =$ masa.	$\hat{A} =$ Actividad acumulada. $\Delta\beta =$ Energía emitida por unidad de actividad acumulada. $\phi = 1$ cuando la fuente y el blanco son el mismo. $m =$ masa.
$\hat{A} = 1.44 \times 46.3 \text{ hr} \times 5.0 \times 10^3 \mu\text{Ci}$ $= 333.36 \times 10^3 \mu\text{Ci} \cdot \text{hr}$	$D = \hat{A} \mu\text{Ci} \cdot \text{hr} \times \Delta\beta \text{ gr} \cdot \text{rad} / \mu\text{Ci} \cdot \text{hr} \times (\phi = 1) / m$ $\hat{A} = 1.44 \times 46.3 \text{ hr} \times 5.0 \times 10^3 \mu\text{Ci} = 333.36 \times 10^3$
$1 \text{ MeV} / \text{des} = 2.13 \text{ gr} \cdot \text{rad} / \mu\text{Ci} \cdot \text{hr}$	$\mu\text{Ci} \cdot \text{hr} \quad 1 \text{ MeV} / \text{des} = 2.13 \text{ gr} \cdot \text{rad} / \mu\text{Ci} \cdot \text{hr}$
$\% - de - \beta = 0.99$	$\% - de - \beta = 0.99$
$\bar{E} = 0.230 \text{ MeV}$	$\bar{E} = 0.230 \text{ MeV}$
$\Delta\beta = 2.13 \text{ gr} \cdot \text{rad} / \mu\text{Ci} \cdot \text{hr} \times 0.99 \times 0.23$ $= 0.485 \text{ gr} \cdot \text{rad} / \mu\text{Ci} \cdot \text{hr}$	$\Delta\beta = 2.13 \text{ gr} \cdot \text{rad} / \mu\text{Ci} \cdot \text{hr} \times 0.99 \times 0.23$ $= 0.485 \text{ gr} \cdot \text{rad} / \mu\text{Ci} \cdot \text{hr}$
$D = 333.36 \times 10^3 \mu\text{Ci} \cdot \text{hr} \times 0.485 \text{ gr} \cdot \text{rad}$ $/ \mu\text{Ci} \cdot \text{hr} / 9.8654 \text{ gr} = 163 \text{ Gy}$	$D = 333.36 \times 10^3 \mu\text{Ci} \cdot \text{hr} \times 0.485 \text{ gr} \cdot \text{rad}$ $/ \mu\text{Ci} \cdot \text{hr} / 49.76 \text{ gr} = 32 \text{ Gy}$