

Una guía médica para el uso de ExAblate® 2000 Ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética (MRgFUS, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de fibromas uterinos

Por el Dr. Eric Fassler, Focused Ultrasound Northwest, Seattle, WA, EE.UU.

Introducción

ExAblate® 2000 utiliza un ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética (MRgFUS, por sus siglas en inglés) para tratar de forma no invasiva los fibromas uterinos (FU) sintomáticos. Usa su energía de ultrasonidos focalizados de alta intensidad para realizar la ablación junto con procesamiento de imágenes de resonancia magnética (RM), que ayuda en la guía y control del tratamiento. El sistema proporciona una retroacción térmica de RM constante que permite al médico controlar y ajustar el tratamiento en tiempo real para garantizar que el tumor en cuestión recibe tratamiento en su totalidad y no el tejido adyacente.

ExAblate ha recibido la aprobación de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de los fibromas uterinos sintomáticos en octubre de 2004 en pacientes que han pasado la edad reproductiva o no pretenden quedarse embarazadas. Cabe indicar que la FDA ha agilizado la revisión del ExAblate 2000 porque ofrece ventajas significativas sobre otros tratamientos para los fibromas uterinos. La agencia ha publicado además un "FDA Talk Paper" en la aprobación para aumentar la conciencia de esta nueva e importante opción de tratamiento.

Nuestra consulta ha adoptado el sistema MRgFUS por sus ventajas de tiempo, costo y comodidad en comparación con otros tipos de tratamiento para los fibromas uterinos y además ofrece unos resultados terapéuticos excelentes. Los pacientes de nuestra consulta generalmente tienen una vida activa y son

reacios a someterse a tratamientos invasivos para los fibromas uterinos que requieran perder días de trabajo, tiempo con su familia u otras responsabilidades. Al ser un procedimiento no invasivo, el MRgFUS permite a las pacientes evitar los riesgos asociados a la cirugía así como los largos periodos de recuperación y los días de hospitalización asociados a los tratamientos más tradicionales de los fibromas uterinos, como la histerectomía.

El sistema MRgFUS se realiza como una intervención ambulatoria, según nuestra experiencia, las pacientes regresan normalmente a su vida normal antes de 24 horas de tratamiento. Además, el sistema MRgFUS conduce a la rápida resolución de varios síntomas de los fibromas uterinos y está asociado con una frecuencia muy baja de efectos secundarios y complicaciones.



Tratamiento ExAblate. El médico planea y lleva a cabo la intervención MRgFUS, mientras el paciente descansa en la RM, en continua comunicación con el médico.

Los beneficios del tratamiento de fibromas con el sistema MRgFUS

Ofrecemos a nuestros pacientes ExAblate para el tratamiento de fibromas uterinos porque la intervención tiene múltiples beneficios en comparación con la espera en observación, la terapia farmacológica, la embolización arterial uterina (EAU), la miomectomía y la histerectomía. Las ventajas del sistema MRgFUS

incluyen: una rápida resolución de los síntomas de los fibromas uterinos, tiempos de recuperación cortos, menos complicaciones posoperatorias en comparación con la EAU o la histerectomía y una baja incidencia de complicaciones.

• Tiempo de recuperación mínimo

En nuestra consulta, la naturaleza no invasiva de ExAblate es un factor clave para que los pacientes decidan someterse a la intervención. Tenemos varios pacientes que previamente habían optado no someterse a una terapia intervencionista para sus fibromas uterinos debido a que tenían la sensación de que los beneficios potenciales de estos tratamientos eran superados por los largos periodos de recuperación que requerían ausencias laborales y que además limitaban su actividad. Para estas pacientes, el sistema MRgFUS es una avanzada opción de tratamiento que ofrece un alivio de los síntomas de los fibromas uterinos compatible con su estilo de vida. Puesto que el sistema MRgFUS es una intervención no invasiva que permite un rápido retorno a la actividad normal, se ha descrito una disminución de los días de incapacidad (reducción de días de absentismo laboral o días en cama). Esto se puede traducir en un beneficio económico para las pacientes al reducir los días de absentismo laboral. La intervención también está asociada con un menor uso de los recursos médicos: 83% menos de visitas al médico, 66% menos de pruebas diagnósticas adicionales y 66% menos de intervenciones adicionales.

• Resolución rápida y duradera de los síntomas de los fibromas

Otro beneficio del sistema MRgFUS que hemos observado es la rápida resolución de los síntomas de los fibromas uterinos asociados a la presión (dolor abdominal, dolor de espalda, incontinencia urinaria, etc.) y un dolor asociado a las relaciones

sexuales. Algunas pacientes con estos síntomas describen mejoras a los pocos días de tratamiento. Las pacientes también describieron que los síntomas de los pesados y dolorosos periodos desaparecían a los dos o tres ciclos menstruales. Estos resultados son duraderos y parecen aumentar con el tiempo.

• Perfil de seguridad favorable en ensayos clínicos y la práctica comercial

Se ha demostrado que el sistema MRgFUS tiene un perfil de seguridad muy favorable en ensayos clínicos así como en nuestra consulta. En más de 3000 intervenciones realizadas por todo el mundo, apenas se constataron complicaciones graves. Éstas incluyeron unos pocos casos de quemaduras en la piel, de lesiones neurales transitorias y una lesión intestinal grave asociada a la intervención. En los estudios clínicos, los efectos secundarios fueron mínimos y en general desaparecieron el mismo día del tratamiento o a los pocos días. Estos resultados comparan estas ventajas con los efectos secundarios asociados a otras intervenciones más invasivas. En nuestra consulta, observamos un sólo efecto secundario leve. Una paciente que tenía un gran fibroma y recibió una gran dosis de FUS describió un dolor abdominal posterior al tratamiento. El dolor se trató con analgésicos no esteroideos y volvió a trabajar al día siguiente del tratamiento. Hasta la fecha, la mayoría de nuestras pacientes tratadas con MRgFUS regresan a su vida normal a las 24 horas de tratamiento, incluyendo varias que retomaron su actividad social la misma noche de la intervención.

Comparación de opciones de tratamiento para fibromas uterinos por grado de invasividad

	Tiempo de la intervención	Días de hospital	Regreso a la vida normal	Efectos secundarios
Espera en observación	0	0	-	Los fibromas pueden seguir creciendo, lo que conduce a un empeoramiento de los síntomas y a la necesidad de cirugía
Terapia farmacológica	0	0	-	Efectiva durante sólo 6-12 meses, provoca síntomas menopáusicos, puede desembocar en un rápido retorno de los síntomas cuando se detenga el tratamiento.
MRgFUS	3 horas	0	1 día	Quemaduras en la piel, dolor muscular
EAU	0.75-2 horas	1 noche	2 semanas	Síndrome posembolización, lesiones en los vasos sanguíneos u ovarios, coágulos de sangre, infección uterina
Miomectomía	1-3 horas	1-3 noches	2-6 semanas	Infección posoperatoria, infección de heridas, lesión de órganos internos, posible sección "c" en un futuro embarazo
Histerectomía	1.5-3 horas	2-5 noches	4-6 semanas	Infección posoperatoria, hemorragias, lesiones en el intestino, la vejiga, pérdida de potencial reproductivo

Fuertes evidencias respaldan la seguridad y la eficacia

Hemos estudiado ExAblate en múltiples estudios clínicos, incluyendo los ensayos que proporcionaron la base para la aprobación de la FDA. Estos ensayos se realizaron en célebres centros médicos de gran prestigio mundial, incluyendo: Mayo Clinic, Brigham and Women's Hospital, Lahey Clinic, Johns Hopkins University y el Weill Medical Center.

Estos ensayos clínicos demostraron que ExAblate es un tratamiento seguro y eficaz de fibromas uterinos.

Otros estudios confirman su seguridad y eficacia y demuestran que el tratamiento de un mayor volumen de fibroma mejora los resultados en comparación con lo observado en los estudios iniciales (en los que se trató una parte limitada del fibroma).

Resumen de los resultados del estudio clínico sobre MRgFUS

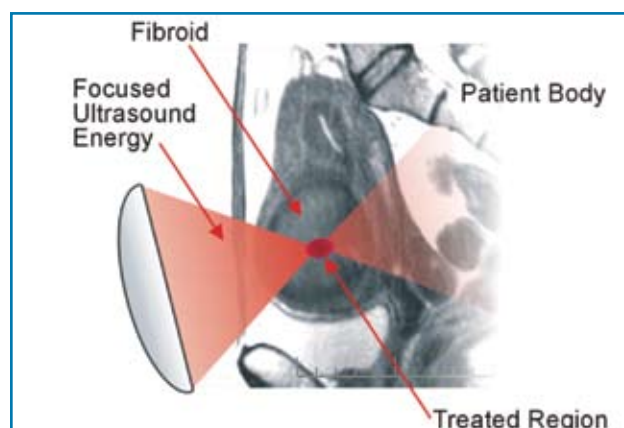
Estudio	Criterio de valoración	Descubrimientos
Estudio esencial de la FDA	Ensayo multicéntrico con 109 pacientes y en paralelo con 83 pacientes sometidas a una histerectomía abdominal total	Seis meses después del tratamiento, el 79,3% de las mujeres tratadas describieron una mejora significativa de los síntomas. Aprobación de la FDA.
Estudio de acceso continuado	Estudio multicéntrico con 160 pacientes que compara el protocolo esencial con un volumen de tratamiento ampliado y un tratamiento secundario opcional.	Al menos un 87% de las pacientes habían mejorado la gravedad de los síntomas, el porcentaje de pacientes con mejoría fue 5-10% mayor usando protocolos de tratamiento ampliados.
Estudio Afroamericano	Estudio multicéntrico con 73 pacientes afroamericanas	El 95% de las pacientes presentaron una mejora de la sintomatología a los 6 y 12 meses.
Fibroides extragrandes	Estudio en un solo centro que evalúa el efecto de la ablación del sistema MRgFUS sobre fibromas de más de 10 cm tras un tratamiento de 3 meses con GnRH	El 89% experimentó una significativa reducción de la gravedad de sus síntomas a los 12 meses.

Ultrasonido focalizado guiado por RM: una tecnología innovadora

Los ultrasonidos son una forma de energía que atraviesa la piel, el músculo, la grasa y otros tejidos blandos. Cuando se usó el sistema diagnóstico de imágenes, las ondas de baja intensidad produjeron densidades energéticas en el tejido de 0,1 vatios por centímetro cuadrado y apenas tienen un efecto biológico sobre las células o el tejido. Sin embargo los ultrasonidos focalizados (FUS, por sus siglas en inglés) difieren del tipo de ultrasonido que los tocólogos, ginecólogos y otros médicos usan con fines de diagnóstico. Los ultrasonidos focalizados concentran la energía en un punto específico y aumenta la temperatura en el tejido en cuestión, parecido a como los rayos del sol inician una llama cuando se focalizan sobre una lupa. El transductor usado para MRgFUS es capaz de generar densidades energéticas de 1000 vatios o más por centímetro, lo que origina calor donde se focaliza la energía que es suficiente para provocar la muerte del tejido y la destrucción del fibroma.

Al usar RM para guiar la localización de los ultrasonidos focalizados se permite que estas ondas tan energéticas se concentren específicamente sobre el

tejido del fibroma, sin afectar al tejido sano adyacente al fibroma. El uso de tecnologías de resonancia magnética en el sistema MRgFUS no sólo permite un tratamiento focalizado de los fibromas uterinos, sino que además monitorizan y ajustan en tiempo real la temperatura en los tejidos en cuestión. Esto permite al médico optimizar el tratamiento durante el mismo.

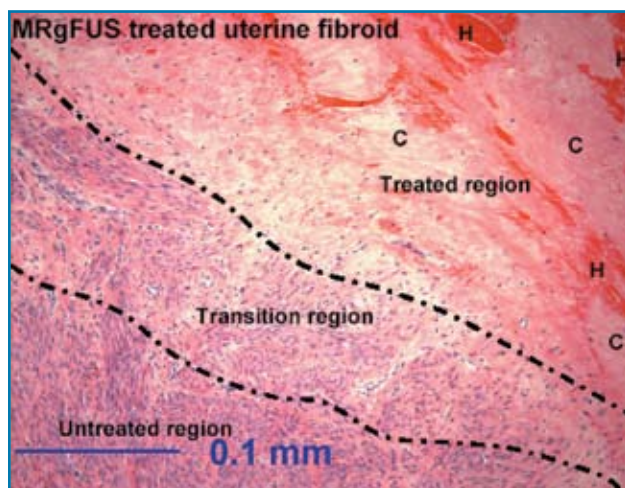


Cómo funcionan los ultrasonidos focalizados. El haz de energía de los ultrasonidos focalizados atraviesa la piel y el útero para tratar un punto específico en el fibroma uterino.

Imágenes de resonancia magnética con gadolinio Un contraste tomado al final de la intervención permite al médico identificar las regiones del fibroma que hay que eliminar y permite una valoración inmediata del éxito del tratamiento. Las resonancias magnéticas posteriores se usan para valorar el efecto del tratamiento sobre el volumen fibroma.

LA innovadora tecnología que hay detrás del sistema MRgFUS ha sido reconocida con numerosos premios incluyendo:

- 2007 Red Herring 100 Prize for Europe, Middle East and Africa
- 2005 Frost & Sullivan Technical Innovation Award
- 2004 Grand Prize of the Information Society Technologies of the European Union
- Wall St. Journal's 2004 Bronze Prize for Technology Innovation.



Análisis histológico de los fibromas uterinos tratados con ExAblate. Obsérvese la marcada demarcación entre las regiones tratadas y no tratadas.

El tratamiento de fibromas uterinos usando ExAblate en nuestra consulta

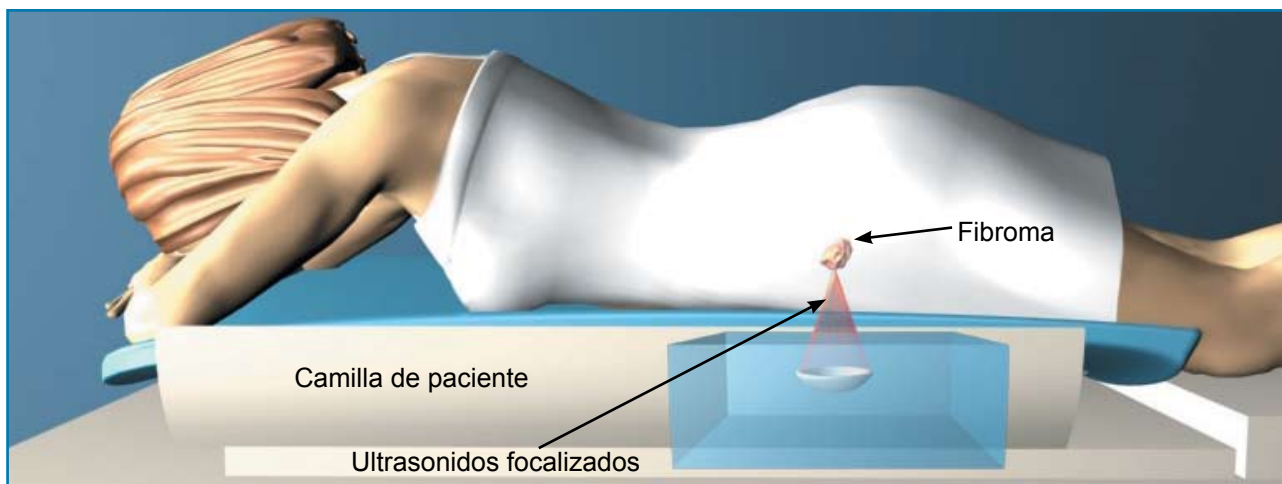
En nuestra consulta, ofrecemos ExAblate a las pacientes con fibromas uterinos subserosos, intramurales y submucosos. No tratamos fibromas pedunculados (aquellos unidos al útero a través de un "tallo"). No tratamos pacientes con cicatrices u otros impedimentos que pudieran absorber energía que esté en la ruta del haz. Tampoco tratamos más de 6 fibromas ni fibromas que estén a más de 12 cm de profundidad de la línea de la piel.

El tratamiento de fibromas uterinos por MRgFUS es sencillo:

- Antes de la intervención, las pacientes dan su consentimiento escrito para el tratamiento y se someten a una resonancia magnética para determinar

si son candidatas para el MRgFUS.

- El día de la intervención, las pacientes llegan aproximadamente 30 minutos antes del tratamiento para colocarles una vía intravenosa (IV) y un catéter Foley. La vía IV se usa para administrar la anestesia que permite una sedación consciente, mientras que el catéter recoge la orina acumulada en la vejiga de la paciente mientras se somete al tratamiento.
- La paciente se coloca en la camilla ExAblate 2000 y se traslada para realizar la resonancia magnética. Durante la intervención, la paciente reposa sobre su estómago. Según nuestra experiencia, las pacientes parecen estar cómodas durante toda la intervención y la sedación consciente las ayuda a permanecer relajadas.



Paciente tratado con ExAblate. La paciente descansa en posición prona en una camilla. Las ondas sonoras se focalizan en el interior del cuerpo, parecido a cómo una lupa focaliza los rayos del sol.

- Una vez en el interior del escáner de resonancia magnética el abdomen de la paciente se vuelve a explorar para localizar los fibromas del tratamiento y se establece el plan de tratamiento.

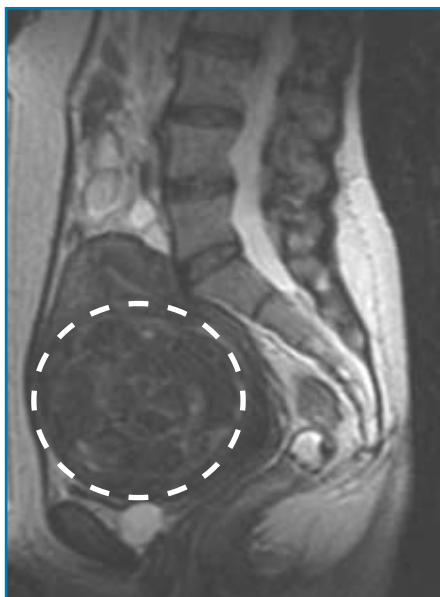


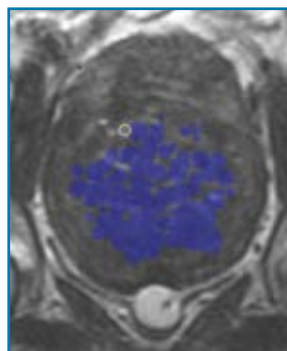
Imagen de RM de un fibroma. Vista sagital de un útero con un fibroma destacado.

- La energía de los ultrasonidos focalizados se aplica entonces a los tejidos en cuestión, que pueden incluir varios fibromas. La intervención suele durar de 1,5 a 3 horas. Como la paciente está consciente durante el tratamiento, puede indicar cualquier incomodidad y tiene un botón que puede usar para detener el tratamiento si el malestar se hace demasiado grande. Según nuestra experiencia, pocas pacientes notan un malestar como para detener el tratamiento. Adicionalmente, aunque han surgido dudas sobre la voluntad de las pacientes para someterse a varias horas de tratamiento, hemos observado que las

mujeres que escogen el sistema MRgFUS están tan contentas de haber elegido una opción no invasiva que conciben la mínima incomodidad como un sacrificio que merece la pena para resolver por fin los síntomas de sus fibromas uterinos.

- Después del tratamiento, la paciente se recupera durante unos 30 minutos y después ya es capaz de reanudar su vida normal. La mayoría de las mujeres no precisan más que analgésicos no esteroideos.
- Al no existir complicaciones después del tratamiento (dolor excesivo o continuo, hemorragias), el seguimiento posterior al tratamiento es mínimo. En nuestra consulta, puede que no veamos a nuestros pacientes hasta que pasan de seis a doce meses, cuando vuelven por su revisión anual.

Evaluación de los resultados del tratamiento



El sistema sigue el área tratada que alcanza la temperatura umbral para su necrosis.

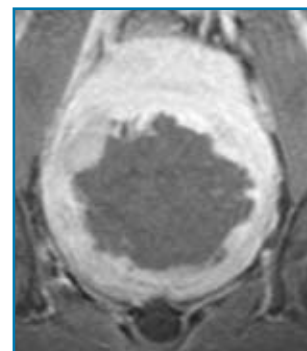


Imagen de RM posterior al tratamiento con aumento de contraste. Obsérvese la similitud entre el área tratada y el área no perfundida.

El sistema MRgFUS es una importante adición al arsenal terapéutico contra los fibromas uterinos que cada vez está siendo más disponible en los Estados Unidos. Debería considerarlo como un tratamiento de primera opción para sus pacientes.

Las pacientes comparten su experiencia

“No había caído en la cuenta del grado en el que los síntomas me incomodaban hasta que un día después de la intervención ExAblate, cuando realmente noté la mejoría (incluso noté una sorprendente mejora en el nivel de energía) Recomendaría ExAblate a todo el que esté sufriendo fibromas de modo significativo.”

D. Shair, CA

“¡Los resultados han sido increíbles! Mi periodo, lo que durante tres o más años me ha tenido con 9 ó 12 días de hemorragia, lo cual me ha provocado una anemia crónica, ahora 4 días y es normal. Además, he crecido acostumbrada a una intensa sensación de presión y dificultad de digestión, tanto que nunca le había comentado a mi médico estos problemas. Estos problemas han desaparecido por completo. Además, y quizás no tenga nada que ver, durante aproximadamente un año, he sufrido dolores en la parte trasera de mis piernas cuando pasaba mucho tiempo sentada, como al volar en avión. Esto también ha remitido del todo. He comenzado a sentirme maravillosamente un par de semanas después de la intervención.”

J. Prince, CO

Bibliografía

1. Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B, Kim HS, Holland GA, Sarti DA, Hynynen K, Jolesz FA, Stewart EA. Uterine Leiomyomas: MR Imaging-guided Focused Ultrasound Surgery – Results of Different Treatment Protocols, *Radiology*, 2007.
2. Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Sawada K, Kaji Y, Maruo T. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Surgery for Uterine Fibroids: Relationship between the Therapeutic Effects and Signal Intensity of Pre-existing T2-Weighted MR Images, *Am J Obstet. Gynecol.*, 2007, 196(2):184.e1-6.
3. Hanstede MF, Tempany MC, Stewart EA. Focused Ultrasound Surgery of Intramural Leiomyomas May Facilitate Fertility: A Case Report, *Fertility & Sterility*, 2007.
4. Fukunishi H, Funaki K, Ikuma K, Kaji Y, Sugimura K, Kitazawa R, Kitazawa S. Unsuspected Uterine Leiomyosarcoma: Magnetic Resonance Imaging Findings Before and After Focused Ultrasound Surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2007, Feb.
5. Gavriloja-Jordan LP, Rose CH, Traynor KD, Brost BC, Gostout BS. Successful Term Pregnancy Following MR-guided Focused Ultrasound Treatment of Uterine Leiomyoma, *Journal of Perinatology*, 2007, 27:59-61.
6. Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc W. Gonadotrophin-Releasing Hormone and Magnetic-Resonance-Guided Ultrasound Surgery for Uterine Leiomyomata, *Obstetrics & Gynecology*, 2006, 108(1):49-54.
7. Hesley G, Felmlee JP, Gebhart JB, Dunagan KT, Gorny KR, Kesler JB, Brandt KR, Glantz JN, Goustout BS. Noninvasive Treatment of Uterine Fibroids: Early Mayo Clinic Experience with Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Ultrasound, *Mayo Clinic Proceedings*, 2006, 81(7):936-942.
8. So MJ, Fennessy FM, Zou KH, McDannold N, Hynynen K, Jolesz FA, Stewart EA, Rybicki FJ, Tempany CM. Does the Phase of Menstrual Cycle Affect MR-guided Focused Ultrasound Surgery of Uterine Leiomyomas?, *Eur J of Radiology*, 2006, 59(2):203-207.
9. Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WMW. Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery of Uterine Fibroids – The Tissue Effects of GnRH Agonist Pre-treatment, *European J of Radiology*, 2006, 59(2):163-167.
10. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany C, Inbar Y, Regan L, Gostout B, Hesley G, Kim HS, Hengst S, Gedroyc W. Clinical Outcomes of Focused Ultrasound Surgery for the Treatment of Uterine Fibroids, *Fertility and Sterility*, 2006, 85(1):22-29.
11. Rabinovici J, Inbar Y, Eylon-Cohen S, Schiff E, Hananel A, Freundlich D. Pregnancy and live Birth after Focused Ultrasound Surgery for Symptomatic Focal Adenomyosis: A Case Report, *Human Reproduction*, 2006, pp. 1-5.
12. Fennessy FM, Tempany CM. MRI-guided Focused Ultrasound Surgery of Uterine Leiomyomas, *Acad Radiol.*, 2005, 12:1158-1166.
13. Jolesz F, Hynynen K, McDannold N, Tempany CM. MR Imaging-Controlled Focused Ultrasound Ablation: A Noninvasive Image-Guided Surgery, in Lewin Jonathan S, *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America, MR-Guided Interventions*, 2005, 13(3):545-560.
14. Jacobs MA et al. Uterine Fibroids: Diffusion-Weighted MRI Imaging for Monitoring Therapy with Focused Ultrasound Surgery-Preliminary Study, *Radiology*, 2005, 236:196-203.
15. Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, Stewart E, Tempany C, Hynynen K, McDannold N, Inbar Y, Itzhak Y, Rabinovici J, Kim K, Geschwind JF, Hesley G, Gostout B, Ehrenstein T, Hengst S, Sklair-Levy M, Shushan A, Jolesz F. MRI Guidance of Focused Ultrasound Therapy of Uterine Fibroids: Early Results, *AJR*, 2004, 183:1713-1719.
16. Stewart EA, Gedroyc W, Tempany CM, Quade B, Inbar Y, Ehrenstein T, Shushan A, Hindley J, Goldin R, David M, Sklair M, Rabinovici J. Focused Ultrasound Treatment of Uterine Fibroids: Safety and Feasibility of a Noninvasive Thermoablative Technique, *Am J Obstet Gynecol*, 2003, pp. 48-54.
17. Tempany CM, Stewart EA, McDannold N, Quade B, Jolesz F, Hynynen K. MRI Guided Focused Ultrasound Surgery (FUS) of Uterine Leiomyomas: A Feasibility Study, *Radiology*, 2003, 227:897-905.

Sobre el autor



El Dr. Eric Fassler lleva practicando OB/GYN en Washington durante 17 años. Es miembro de Women's and Family Health Specialists, una consulta en los suburbios de Seattle que combina obstetricia y ginecología con medicina familiar. El Dr. Fassler siempre se ha sentido atraído

por la ginecología, con un especial interés en la cirugía mínimamente invasiva y otras alternativas a las principales intervenciones abdominales y su grupo es uno de los líderes en el área de Seattle en intervenciones laparoscópicas para el tratamiento de

trastorno ováricos y pélvicos. Él y sus compañeros han comenzado a realizar ablaciones endometriales para el tratamiento de hemorragias anómalas como una alternativa a la histerectomía en 1992, y han realizado más ablaciones que ningún otro grupo de Washington. Completó su formación obstétrica y ginecológica en la Universidad de Arizona.

El Dr. Fassler fue uno de los primeros ginecólogos de los Estados Unidos formado en el uso de la terapia con ultrasonidos focalizados para el tratamiento de fibromas uterinos usando el sistema ExAblate 2000. Además es miembro de Focused Ultrasound Northwest, un centro de formación especializado donde el Dr. Fassler y su equipo han formado a otros médicos que deseaban aprender esta innovadora técnica.