

Tratamiento del dolor en metástasis óseas mediante ultrasonidos guiados por resonancia magnética

E. GÓMEZ GONZÁLEZ¹, J. SUÁREZ RAMOS², M. VALERO ARBIZU³ Y P. VALERO JIMÉNEZ³

RESUMEN

Las metástasis óseas dañan las zonas exteriores de los huesos, donde se concentran las terminaciones nerviosas, y producen niveles muy altos de dolor. Habitualmente, los pacientes se medican con analgésicos muy potentes, tipo opioides, manteniéndolos en un estado de sedación con nivel de conciencia muy bajo. El tratamiento paliativo del dolor en metástasis óseas con la tecnología de cirugía no invasiva mediante ultrasonidos enfocados guiados por resonancia magnética (*Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery* [MRgFUS]) se plantea como una nueva opción terapéutica en los pacientes que ya han alcanzado los niveles máximos aplicables de terapia farmacológica y radioterapia y cumplen determinados requisitos en la posición y extensión de sus lesiones. En la revisión los autores hacen la descripción de los fundamentos de la tecnología MRgFUS, así como sus etapas de tratamiento. Se distinguen tres fases: planificación y simulación, aplicación de los ultrasonidos y evaluación. El tratamiento con MRgFUS de las metástasis óseas se basa en la alta absorción acústica y baja conductividad térmica del hueso cortical. Es un tipo de tratamiento verdaderamente no invasivo, ya que el agente físico que produce la ablación térmica del tejido objetivo es emitido desde el exterior del cuerpo del paciente, sin tener que realizarle ninguna incisión. Por otra parte, es un procedimiento que no requiere hospitalización sino que se realiza en régimen ambulatorio. Como conclusiones, se describe la tecnología MRgFUS como una nueva herramienta dentro de la cirugía no invasiva guiada por imagen, con un gran potencial en oncología intervencionista para el tratamiento de distintos tipos de tumores.

Palabras clave: Metástasis óseas. Ultrasonidos. Cirugía no invasiva. MRgFUS.

ABSTRACT

Bone metastases damage the outer layer of bone where nerve endings are concentrated and cause severe pain in patients. Usually, patients are medicated with strong opioid analgesics, keeping them in a sedated state with a reduced level of consciousness. The palliative treatment of bone metastases pain through non-invasive surgery technology using magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) is proposed as a new therapeutic option for patients who have already received the maximum dosages of drug and radiation therapy and meet certain requirements with regard to the position and extent of their lesions. In the review the authors describe the fundamentals of MRgFUS technology as well as treatment process. There are three stages: planning and simulation, application of the ultrasounds and evaluation. Treatment with MRgFUS of bone metastases is based on the high acoustic absorption and low thermal conductivity of cortical bone. It is a type of treatment that is truly non-invasive, as the physical agent that produces thermal ablation of the target tissue is emitted from outside the patient's body without having to make any incision. In addition, it is a procedure that does not require hospitalization but is performed on an outpatient basis. To conclude, MRgFUS technology is described as a new tool in non-invasive image-guided surgery, with great potential in interventional oncology for the treatment of various types of tumors. (DOLOR. 2011;26:195-203)

Corresponding author: Emilio Gómez González,
egomez@institutocartuja.com

Key words: Bone metastases. Ultrasounds. Non-invasive surgery. MRgFUS.

¹Grupo de Física Interdisciplinar
ETS Ingeniería

Universidad de Sevilla. Sevilla

²Servicio de Radiología

Iberian Medical Research Instituto Cartuja. Sevilla

³Servicio de Oncología

Iberian Medical Research Instituto Cartuja. Sevilla

Dirección para correspondencia:

Emilio Gómez González

Instituto Cartuja

Avda. Eduardo Dato, 69

Edif. Galia, Planta 6.ª, Módulo 2

41005 Sevilla

E-mail: egomez@institutocartuja.com

INTRODUCCIÓN

Las metástasis óseas son una extensión de algunos tipos de cáncer a las estructuras óseas del paciente. Al dañar las zonas exteriores de los huesos, donde se concentran las terminaciones nerviosas, producen niveles muy altos de dolor en los pacientes. Habitualmente, requieren medicación con analgésicos muy potentes, incluyendo opiáceos, que pudieran ocasionarle efectos secundarios indeseables.

El tratamiento paliativo del dolor no busca eliminar el cáncer primario del paciente, sino proporcionar una reducción del nivel de dolor que mejore la calidad de vida y le permita realizar actividades habituales, con el consiguiente efecto positivo tanto en los pacientes como en sus familiares y cuidadores. Por su parte, la oncología intervencionista es una especialidad muy relacionada con la cirugía y la radiología así como con la física y las tecnologías más avanzadas. La evolución en este campo se dirige hacia procedimientos quirúrgicos y de tratamiento cada vez menos invasivos y más precisos, guiados por técnicas de imagen. Algunas de las nuevas posibilidades que se abren en este ámbito son las relacionadas con la imagen molecular y de nanopartículas, los sistemas robóticos y de navegación guiada por imagen y las diversas modalidades de concentración de energía de agentes físicos con muy alta precisión, como la terapia de protones y la concentración de ultrasonidos (US) guiados por resonancia magnética (RM)^{1,2}.

La tecnología de cirugía no invasiva mediante ultrasonidos enfocados guiados por RM (*Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery* [MRgFUS]) pertenece al novedoso campo de las tecnologías de cirugía no invasiva guiada por imagen. La idea principal es la aplicación de energía en forma de haces de ultrasonidos emitidos desde el exterior del paciente y concentrados en el tejido objetivo. Cuando estos haces se concentran en un punto de focalización, denominado punto de sonicación, se alcanza una temperatura suficiente para destruir el tumor objetivo. Todo el proceso se planifica y controla, en tiempo real y en tres dimensiones (3D), mediante una RM, en el interior de la cual se sitúa el paciente. El equipo de emisión de los ultrasonidos está integrado en la camilla sobre la que está el paciente o disponible como un transductor de mano, unido por un cable, que se fija al paciente mediante unas correas³.

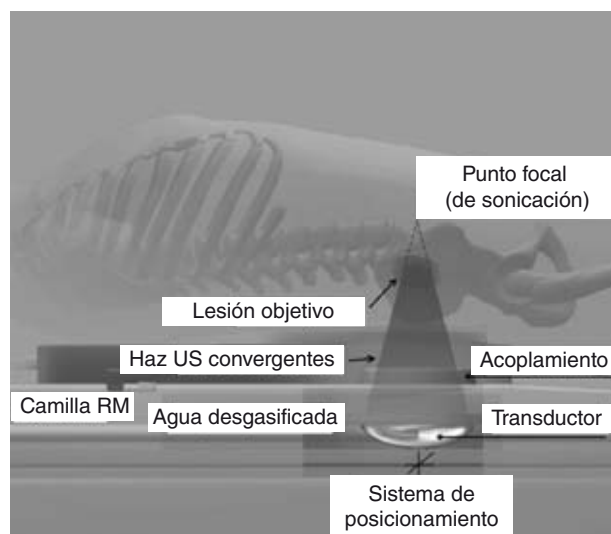


Figura 1. Esquema general de aplicación de la tecnología MRgFUS en el tratamiento de metástasis óseas. Se indican los principales elementos componentes del sistema.

El tratamiento paliativo del dolor en metástasis óseas mediante la tecnología MRgFUS se plantea como una nueva opción terapéutica en los pacientes que ya han alcanzado los niveles máximos aplicables de terapia farmacológica y radioterapia y cumplen determinados requisitos en la posición y extensión de sus lesiones. Es importante indicar que en estos pacientes no es posible tratar el tumor primario. La enfermedad sigue su curso de evolución natural, pero, para los pacientes y sus familias, la diferencia de calidad de vida alcanzada es muy relevante, ya que, según su estado, pueden volver a realizar actividades normales.

LA TECNOLOGÍA MAGNETIC RESONANCE-GUIDED FOCUSED ULTRASOUND SURGERY

Fundamentos

El sistema MRgFUS consta de un transductor emisor de ultrasonidos integrado en el interior de una RM, y el correspondiente sistema de control. Esta tecnología de tratamiento de tumores se fundamenta en emitir múltiples haces de ultrasonidos que, al concentrarse en un punto focal, denominado punto de sonicación, aportan la suficiente energía para producir un calentamiento local que destruye el tejido situado en el referido punto focal (Fig. 1) mediante un proceso de ablación térmica.

Este procedimiento de focalización de haces de ultrasonidos es conceptualmente análogo a la concentración de energía que se consigue con técnicas como la radioterapia de intensidad modulada, pero con la diferencia fundamental derivada de no utilizar radiación sino haces inoocuos de ultrasonidos. El punto de sonicación tiene forma de pequeño elipsoide, con un tamaño regulable por el usuario, con sección transversal de diámetro entre 1,0-10,0 mm y eje longitudinal entre 10,0-30,0 mm. La destrucción del tumor objetivo se consigue mediante un conjunto de puntos de sonicación que cubre, con el grado de solapamiento definido por el usuario, el volumen ocupado por el tumor (Fig. 1).

El transductor de ultrasonidos es un conjunto de elementos emisores piezoeléctricos individuales situados sobre un soporte con forma hemisférica, controlables mediante un procedimiento de variación de fase (*phased array transducer*). Regulando la energía y características de los pulsos de ultrasonidos emitidos por cada elemento del transductor se controla la temperatura que se alcanza en el referido punto (elipsoide) focal. Esta temperatura es suficiente para producir la necrosis térmica del tejido objetivo y se encuentra en el rango de 60-90 °C, seleccionable con una precisión de 1 °C.

El transductor se sitúa sobre un soporte robotizado con posicionamiento móvil en varios grados de libertad que, junto con el control de fase de los emisores individuales, permite la orientación del haz de ultrasonidos en la dirección requerida para alcanzar el punto objetivo deseado. Típicamente, las frecuencias de los transductores están en el rango de 200 kHz-2 MHz, con niveles de energía entre 500-20.000 W/cm². Los pulsos pueden durar entre 12-20 s, con pausas entre ellos de unos 120 s. El acoplamiento del transductor emisor de los ultrasonidos y el cuerpo del paciente se consigue mediante una almohadilla de acoplamiento acústico y un baño de agua desgasificada que proporciona, asimismo, una disipación del calor en la superficie de la piel^{3,4}.

En la actualidad hay dos sistemas comercializados de esta nueva tecnología quirúrgica no invasiva: el ExAblate® MRgFUS System, desarrollado por InSightec Ltd (Haifa, Israel), integrado en una RM de 1,5/3,0 T de General Electric Healthcare (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), y el Sonalleve® MR-HIFU System, desarrollado por Koninklijke Philips Electronics N.V. (Eindhoven, Holanda), aunque, en la actualidad, este último no dispone de aprobación para su uso en oncología.

Fases del tratamiento. Terapia en bucle cerrado

La aplicación del tratamiento se realiza en tres fases^{5,6}:

- Planificación y simulación: consiste en la realización de una RM en los tres planos espaciales (sagital, axial y coronal), con el fin de identificar las estructuras de interés y las estructuras sensibles. En este estudio se delimita el tejido diana, y se marcan las estructuras a preservar. Sobre el objetivo, se calculan el número, localización y características de los puntos de sonicación necesarios para cubrir por completo el tumor objetivo y alcanzar la temperatura deseada para su destrucción. Asimismo, se simulan y visualizan las trayectorias de los haces ultrasónicos que formarán cada punto de sonicación para confirmar que no se alcanzarán niveles elevados de concentración de energía sobre elementos u órganos sensibles. A partir de este punto, el paciente no debe moverse, ya que eso supondría comenzar la planificación de nuevo.
- Aplicación de los ultrasonidos: consiste en la ablación térmica del tejido objetivo mediante la aplicación de la secuencia de sonicaciones correspondientes a los puntos focales previamente definidos. En cada punto de sonicación, el programa de control del sistema muestra las trayectorias convergentes y divergentes de los ultrasonidos y se verifica que no atraviesan ninguna estructura particularmente sensible. Durante cada sonicación, se visualizan en tiempo real las imágenes de la termometría proporcionadas por la RM y, simultáneamente, se muestran las gráficas de las temperaturas alcanzadas en el punto focal y en el tejido circundante. Esta información se utiliza para comprobar, en tiempo real, la correcta ablación térmica del tejido diana y para controlar los eventuales cambios de temperatura en los tejidos o estructuras adyacentes.
- Evaluación: se realiza mediante diversas secuencias en los tres planos de las imágenes de RM con y sin contraste (normalmente gadolinio) para cuantificar el volumen realmente necrosado. Las regiones sin captación del contraste (sin flujo) son las zonas que han sido destruidas por los efectos térmicos de los ultrasonidos focalizados. El principal indicador numérico utilizado es el volumen no perfundido (*non perfused volume* [NPV]). El especialista puede determinar si es suficiente el volumen de tejido que ha sido tratado, o si por el contrario es necesario repetir el tratamiento en una sesión posterior.

Durante la aplicación del tratamiento, la secuencia de termometría de la RM permite visualizar, en tiempo real, las trayectorias de los haces de ultrasonidos, el estado de la zona tratada así como la temperatura alcanzada en cada punto del tejido, tanto en la zona objetivo como en la adyacente. Esta información sobre la temperatura alcanzada proporciona al especialista información útil en el caso de que se necesite ajustar los parámetros del tratamiento para optimizar la ablación térmica. Este proceso se repite para todas las sonicaciones planificadas hasta obtener el resultado óptimo, y permite definir este procedimiento como una terapia en bucle cerrado, ya que existe un control completo sobre los distintos parámetros y la posibilidad de reajuste de los mismos de manera dinámica durante el tratamiento. Esta característica hace que los tratamientos mediante MRgFUS sean fiables y seguros.

Principales características

El tratamiento mediante la tecnología MRgFUS es verdaderamente no invasivo, ya que el agente físico que produce la ablación térmica del tejido objetivo es emitido desde el exterior del cuerpo del paciente, sin tener que realizarle ninguna incisión. En las indicaciones adecuadas, este tipo de tratamiento sustituye a la cirugía invasiva convencional, reduciendo los riesgos derivados de la misma. En principio, no precisa la administración de anestesia general y el paciente puede permanecer con una sedación leve, aunque en casos particulares de tratamiento de metástasis dolorosas sí puede ser necesaria la administración de niveles relativamente elevados de analgesia al paciente durante el posicionamiento en la camilla de la RM y la aplicación del tratamiento⁷.

Otra de sus principales características es que el agente físico que produce la concentración de la energía y la destrucción del tejido en el punto objetivo es un haz de ultrasonidos. Al ser inocuos (excepto en el punto de concentración), no existe el concepto de dosis límite propio de la radioterapia, y el tratamiento puede repetirse las veces necesarias si el tamaño o número de las lesiones así lo requiere.

Por otra parte, es un procedimiento que no requiere hospitalización sino que se realiza en régimen ambulatorio. Como consecuencia, en algunas indicaciones, como el tratamiento de los fibromas uterinos, presenta un menor tiempo de recuperación y una menor morbilidad, siendo un procedimiento coste-efectivo. En las aplicaciones oncológicas estos aspectos son aún objeto de estudio⁸.

Indicaciones clínicas

En la actualidad, la tecnología MRgFUS está legalmente aprobada para su uso en Europa en las aplicaciones de: a) tratamiento de los fibromas uterinos desde 2002, también aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. en 2004; b) tratamiento paliativo del dolor en metástasis óseas desde 2007, en la actualidad en ensayo clínico fase III/A de la FDA en EE.UU., y c) tratamiento de la adenomiosis (2010). Otras aplicaciones para el tratamiento no invasivo de distintos tipos de tumores, incluyendo cáncer de mama, hepatocarcinoma, cáncer de próstata, algunos tipos de tumores cerebrales y otras patologías neurológicas focales, están en distintas fases de ensayo y evaluación^{9,10}.

Asimismo, el aporte localizado de fármacos (*targeted drug delivery* [TDD]) es un campo de elevado potencial de aplicación de la tecnología MRgFUS en oncología y otras especialidades. La idea básica es encapsular los fármacos que se van a administrar al paciente envueltos con una cubierta termosensible, como los liposomas. En la zona objetivo, se produce una hipertermia controlada mediante el sistema MRgFUS de manera que, sin alcanzar los umbrales de destrucción de tejidos, se consigue la liberación local del producto. Entre las ventajas potenciales de esta nueva aproximación terapéutica se encuentran la reducción de los efectos secundarios de la administración sistémica de fármacos de tipo quimioterápico y el aumento de la eficiencia de los mismos, particularmente en el tratamiento de lesiones focales.

Instalación en España

En la actualidad, el primer –y, hasta la fecha, único– equipo de España con la tecnología MRgFUS se encuentra en las instalaciones de *Iberian Medical Research Institute*/Instituto Cartuja, en el Parque Científico y Tecnológico Cartuja 93 de Sevilla. Se ha puesto en marcha en el marco de la creación de un Laboratorio de Tecnologías No Invasivas de Tratamiento de Tumores (LTN), en colaboración entre la referida empresa *Iberian Medical Research Institute*/Instituto Cartuja, la Universidad de Sevilla, y las multinacionales GE Healthcare (EE.UU.) e InSightec (Israel). El equipo de I+D+i es multidisciplinario. Participan profesionales de la radiología, oncología, ginecología, cirugía, medicina interna y anestesia, así como de la física aplicada y la ingeniería, además de otro personal técnico y de administración. Esta instalación ha contado con el apoyo de diversos proyectos de I+D+i con financiación parcial de la

Agencia IDEA de la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía y del Centro para el Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI) del Ministerio de Innovación, Ciencia y Empresa. El equipo se compone del transductor de ultrasonidos focalizados, sistema ExAblate 2000 (Insightec Ltd, Israel), combinado con una RM de 1,5 T (GE Healthcare, EE.UU.).

APLICACIÓN AL TRATAMIENTO PALIATIVO DEL DOLOR EN PACIENTES CON METÁSTASIS ÓSEAS

Mecanismo de acción

El tratamiento con MRgFUS de las metástasis óseas se basa en la alta absorción acústica y baja conductividad térmica del hueso cortical. Estas características permiten el uso de niveles relativamente bajos de energía, en comparación con la ablación MRgFUS de lesiones de tejidos blandos, para alcanzar temperaturas mayores de 60 °C en las localizaciones diana. Estos niveles de energía producen una necrosis coagulativa, sin daño de los tejidos circundantes, ya que reciben dosis subletales^{11,12}.

Para explicar el efecto analgésico del tratamiento MRgFUS se han postulado dos mecanismos: a) la denervación térmica del periostio, y b) la ablación de la masa tumoral en sí. En estudios publicados, se describe un alivio inmediato del dolor, apoyando la primera hipótesis. Además, se encuentra un efecto analgésico mantenido, explicado por ambos mecanismos. La mayoría de los pacientes tratados presentan una mejoría en la escala de dolor y una reducción en la dosis de opiáceos y otros analgésicos. Las posibles complicaciones son de naturaleza térmica: quemaduras cutáneas y daño de las estructuras cercanas sensibles al calor, como los nervios, o de la pared intestinal. Ninguno de estos efectos secundarios ha sido descrito en los estudios publicados. El control por imagen en tiempo real y la realimentación de información de la temperatura realmente alcanzada en cada punto del tejido mediante la imagen térmica proporcionada por la RM permiten evitar estas complicaciones, muy poco frecuentes^{5,13-16}.

Selección y manejo de pacientes

Los casos tratados son pacientes con cáncer en los que se ha desarrollado metástasis ósea y, por tanto, con niveles muy altos de dolor. En todos ellos habían

fracasado los tratamientos convencionales, en los que se combinan múltiples fármacos, y la radioterapia paliativa, lo que mantenía a los pacientes con una calidad de vida muy limitada y movilidad muy reducida. La evaluación de los criterios de inclusión incluye aspectos específicamente oncológicos así como la realización de una RM con contraste y una tomografía computarizada para verificar la extensión y accesibilidad de las lesiones objetivo^{17,18}.

Los resultados clínicos de la aplicación del tratamiento MRgFUS se analizan mediante dos indicadores claramente específicos: la evolución del nivel de dolor y el nivel de medicación farmacológica requerida por los pacientes. Ambos parámetros son valorados por los profesionales de los equipos de oncología.

El dolor se cuantifica en una escala estándar, denominada escala analógica visual (*visual analog scale* [VAS]), que va desde el nivel 0 (ausencia) al nivel 10 (máximo). Por su parte, la medicación analgésica requerida por los pacientes se evalúa en la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que distingue tres niveles o escalones: escalón 1, correspondiente al dolor leve tratado con no opioides ± coadyuvantes; escalón 2, definido por el dolor moderado tratado con opioides débiles ± no opioides y ± coadyuvantes, y el escalón 3, correspondiente al dolor intenso tratado mediante opioides fuertes.

RESULTADOS OBTENIDOS

Nuestra experiencia

Nuestra serie consta de 10 pacientes tratados en un periodo de 2 años (2009-2011), siendo seis mujeres y cuatro varones, en un rango de edad entre los 50-80 años (8 pacientes). Del total, dos de estos pacientes se trataron en el marco del ensayo clínico FDA de comparación del tratamiento MRgFUS con la radioterapia de intensidad modulada convencional, al que nos incorporamos en diciembre de 2010¹⁰.

En los ocho pacientes tratados fuera del ensayo clínico (5 mujeres y 3 varones), el tumor original o primario era cáncer de mama (5/8), cáncer de vejiga (2/8) y cáncer colorrectal (1/8). Los dos pacientes tratados dentro del ensayo clínico (1 hombre y 1 mujer) tuvieron como tumores primarios, respectivamente, el cáncer de próstata y de mama.

Del total de pacientes, cuatro han fallecido por la evolución natural de su enfermedad, dos de ellos a

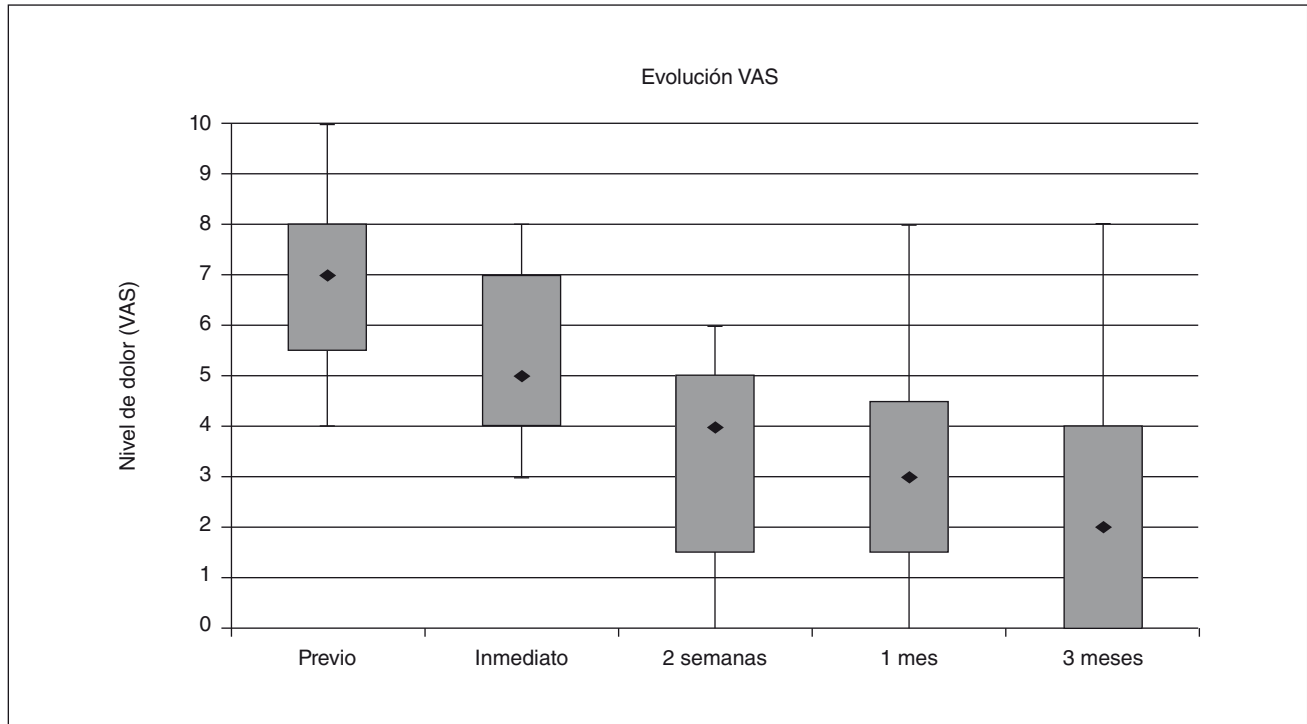


Figura 2. Evolución del nivel de dolor (evaluado en la escala VAS) de los pacientes tras el tratamiento MRgFUS. El punto representa la mediana de los valores en cada fase del seguimiento. Las cajas representan el recorrido intercuartílico.

los 3 meses postratamiento, un paciente tras 6 meses, y el último 1 año tras el tratamiento. Los seis restantes están actualmente en seguimiento, cuatro de los cuales han superado los 6 meses¹⁹.

Asimismo, en dos casos se han observado indicios de regeneración ósea en las zonas tratadas. Estos hallazgos, que deben ser confirmados en una muestra mayor de pacientes, presentan un gran interés por el potencial efecto que pueden suponer.

Evolución del nivel de dolor

En la figura 2 podemos observar la evolución del nivel de dolor en los pacientes oncológicos tratados. En el eje horizontal se indican las etapas del seguimiento, desde la situación previa al tratamiento hasta pasados 3 meses. El dolor medido, evaluado en la referida escala VAS, experimentó una mejoría principalmente desde las primeras 24 h, hasta la primera semana después del tratamiento, manteniéndose el efecto en un seguimiento de 3 meses en 8/10 pacientes. En 2/10 pacientes se observó un empeoramiento en el nivel de dolor 20-45 días tras el tratamiento debido a la progresión agresiva de los tumores en localizaciones óseas¹⁹.

Evolución de la medicación requerida por los pacientes

En la figura 3 se observa la evolución del nivel de analgesia requerida por los pacientes tratados. Antes del tratamiento, cuatro pacientes se encontraban en el tercer escalón, tres en el segundo escalón y tres en el primer escalón. En casi todos los casos, tras el tratamiento y un seguimiento de 3 meses, se observó un descenso notable en la escala de analgesia: ocho pacientes suspendieron por completo la medicación y otros dos pasaron al primer escalón¹⁹.

Efectos secundarios

En general, los efectos secundarios descritos tras la aplicación de tratamientos MRgFUS son de carácter térmico en la zona de tratamiento. En nuestra serie de pacientes, han sido los siguientes:

- Eritema en la piel leve en 4/10 pacientes resuelto con tratamiento tópico con cremas emolientes.
- Reagudización del dolor en 4/10 pacientes las primeras 48 h post-MRgFUS en relación con miositis leve por el incremento de la temperatura en las estructuras musculares adyacentes al área de tratamiento.

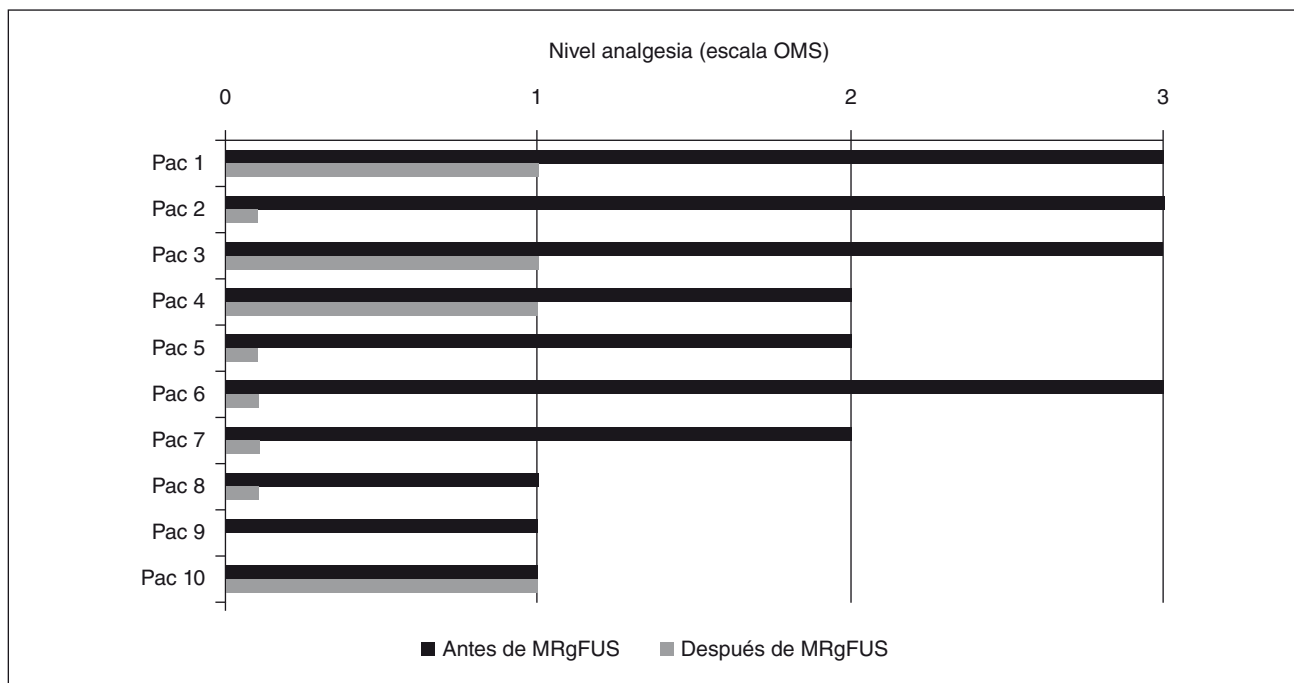


Figura 3. Cambios en el nivel de medicación analgésica de los pacientes (evaluado en la escala OMS) tras la aplicación del tratamiento MRgFUS.

- En dos pacientes que presentaban las lesiones en el trocánter de fémur se ha producido una trocanteritis y una bursitis de intensidad moderada, que requirieron tratamiento con reposo e intensificación en el tratamiento analgésico, incluso infiltraciones locales de esteroides para su resolución.
- Una paciente con una lesión lítica en la diáfisis femoral presentó una fractura al mes de recibir el tratamiento con MRgFUS. Se trataba de una lesión con un riesgo intermedio de fractura, y la paciente no siguió las indicaciones médicas de hacer reposo^{19,20}.

CASOS CLÍNICOS

A continuación se presentan dos casos de nuestra serie de pacientes tratados mediante la tecnología MRgFUS. Corresponden a un paciente varón (paciente 1) (Fig. 3) y a una mujer (paciente 5) (Fig. 3), cuyos tumores primarios eran colorrectal y cáncer de mama, respectivamente.

Caso 1

Varón de 60 años, con un tumor primario colorrectal con metástasis ósea en la quinta y sexta costilla

izquierda. Nivel de dolor VAS 10/10 y nivel de analgesia de tercer escalón.

En la figura 4 se observa la zona afectada antes y después del tratamiento. Este paciente presentó un acusado descenso del nivel de dolor en las primeras 2 semanas, manteniéndose estable durante el resto del seguimiento, pasando del tercer al primer escalón de analgesia. Fueron necesarias un total de 18 sonicaciones para la ablación total de las lesiones objetivo en ambas quinta y sexta costillas.

Caso 2

Mujer de 53 años con cáncer de mama como tumor primario y metástasis ósea en el cuello del fémur. En tratamiento concomitante con terapia hormonal y bifosfonatos (Zometa + Amiridex), presentaba un nivel de dolor VAS 5/10, encontrándose en el segundo escalón de analgesia.

En la figura 5 se muestra la zona lesionada antes y después del tratamiento. Fueron necesarias 24 sonicaciones para la ablación completa de la zona afectada. La paciente presentó un leve incremento del nivel de dolor en el primer mes, que después disminuyó hasta desaparecer a los 3 meses. Posteriormente, apareció un repunte de dolor a los 8 meses, posiblemente asociado a una sobrecarga debido a la

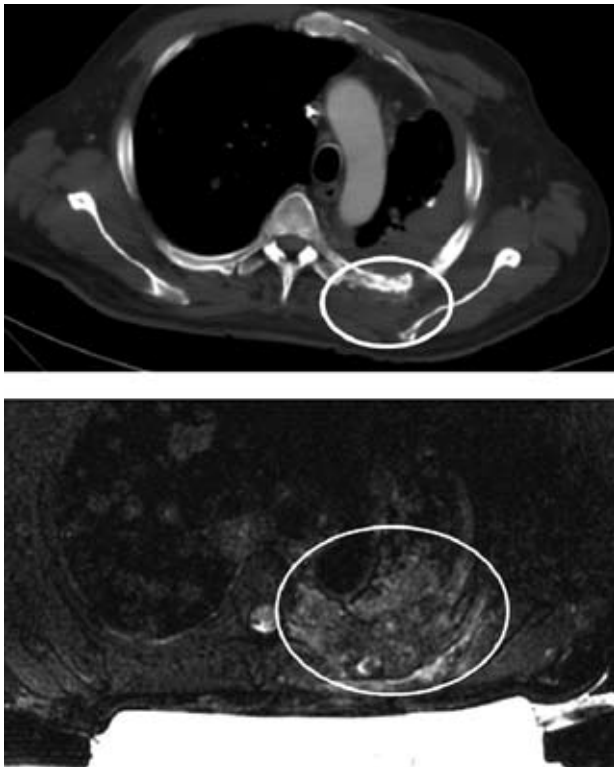


Figura 4. Caso clínico 1. Estudio RM previo (superior) y T 1w posterior al tratamiento MRgFUS. Se indica la zona metastásica tratada.

actividad deportiva relacionada con una mejora en su calidad de vida. No precisó tratamiento analgésico posterior al tratamiento MRgFUS durante el seguimiento evaluado.

Conclusiones

La tecnología MRgFUS es una nueva herramienta dentro de la cirugía no invasiva guiada por imagen, con un gran potencial en oncología intervencionista para el tratamiento de distintos tipos de tumores. La RM permite la visualización precisa de la imagen y la cuantificación del aporte térmico y la distribución de la temperatura durante el proceso de ablación mediante la concentración de ultrasonidos.

Aunque nuestra muestra de pacientes es reducida, los resultados obtenidos son consistentes y coincidentes con otros resultados publicados. En todos los casos se consigue una reducción significativa en los niveles de dolor, con la consiguiente mejora en la calidad de vida tanto de los enfermos como de sus familias. Es un procedimiento seguro, con un riesgo de complicaciones previsible y evitable. Falta por determinar la conveniencia de evitar el tratamiento

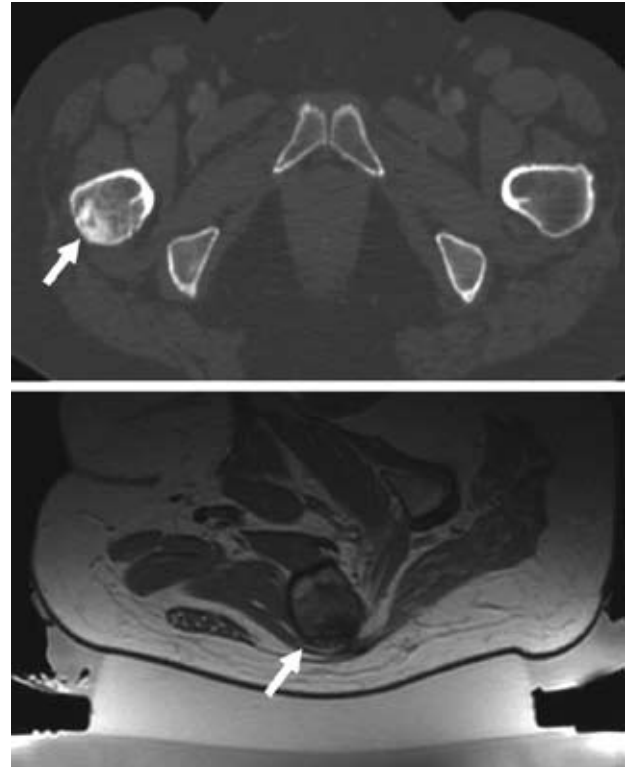


Figura 5. Caso clínico 2. Estudio RM previo (superior) y posterior al tratamiento MRgFUS. Se indica la zona metastásica tratada.

de lesiones en el área del trocánter femoral, debido a los casos expuestos con bursitis trocantérea. El potencial efecto regenerador del tejido óseo inicialmente observado en algunos casos debe ser analizado en una muestra más amplia.

Aún en fase inicial, la implantación de la cirugía no invasiva MRgFUS previsiblemente seguirá una rápida expansión de la mano de un creciente conjunto de indicaciones clínicas y novedades tecnológicas desarrolladas en colaboración interdisciplinaria entre diferentes especialidades de la medicina centradas en la imagen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound*. 2001;13:129-47.
2. Harms SE. MR-guided minimally invasive procedures. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2001;9:381-92.
3. Jolesz FA, Hynynen K, eds. *MRI-guided focused ultrasound surgery*. NY: Informa Healthcare USA, Inc; 2008.
4. Hill CR, Bamber JC, Ter Harr GR, eds. *Physical principles of medical ultrasonics*. 2nd ed. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
5. Valero P, Gómez González E, Sabino A, Valero M, Suárez Ramos J. Magnetic-resonance-guided focused ultrasound surgery in the treatment of oncology patients – Fundamentals and review of early clinical applications. *European Oncology*. 2010;6(2):76-9.

6. García Laffitte E, Gómez González E, Suárez Ramos J, Amo Fernández JM, Millán Cantero H, Valero M. Treatment simulation and planning for non invasive magnetic resonance guided focused ultrasound surgery (MRgFUS). Actas del XXVII Annual Meeting of the Society in Europe for Simulation Applied to Medicine (SESAM); Granada; 2011;20.
7. Tempany CM, McDannold NJ, Hynynen K, Jolesz FA. Focused ultrasound surgery in oncology: overview and principles. Radiology. 2011; 259(1):39-56.
8. Gómez González E, Suárez Ramos J, Amo Fernández JM, et al. Fundamentos y primeras aplicaciones en España de la cirugía no invasiva mediante ultrasonidos concentrados guiados por resonancia magnética (MRgFUS). Actas del XXVII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB); Cádiz; 2009;451-4.
9. Ensayo clínico FDA. ExAblate (magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery) treatment of metastatic bone tumors for the palliation of pain (NCT00656305). Promotor: InSightec Ltd (Israel). Disponible *online* en: ClinicalTrials.gov. Acceso junio 2010.
10. Ensayo clínico FDA. Fase III/A. Study comparing the safety and effectiveness of magnetic resonance guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) and external beam radiation (EBRT) for treatment of metastatic bone tumors and multiple myeloma (NCT01091883). Promotor: InSightec Ltd (Israel). Disponible *online* en: ClinicalTrials.gov. Acceso junio 2011.
11. Chung AH, Jolesz FA, Hynynen K. Thermal dosimetry of a focused ultrasound beam *in vivo* by magnetic resonance imaging. Med Phys. 1999;26:2017-26.
12. Smith NB, Temkin JM, Shapiro F, Hynynen K. Thermal effects of focused ultrasound energy on bone tissue. Ultrasound Med Biol. 2001; 27:1427-33.
13. Catane R, Beck A, Inbar Y, et al. MR-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for the palliation of pain in patients with bone metastases-preliminary clinical experience. Ann Oncol. 2006;18:163-7.
14. Gianfelice D, Gupta C, Kucharczyk W, et al. Palliative treatment of painful bone metastases with MR imaging-guided focused ultrasound. Radiology. 2008;249(1):355-63.
15. Liberman B, Gianfelice D, Inbar Y, et al. Pain palliation in patients with bone metastases using MR-guided focused ultrasound surgery: a multicenter study. Ann Surg Oncol. 2009;16(1):140-6.
16. Liberman B, Gianfelice D, Inbar Y, et al. Pain palliation in patients with bone metastases using MR guided focused ultrasound surgery: a multicenter study. Ann Surg Oncol. 2009 Jan;16(1):140-6.
17. Kopelman D, Papa M. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for the noninvasive curative ablation of tumors and palliative treatments: a review. Ann Surg Oncol. 2007;14:1540-50.
18. Salvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: a review. Crit Rev Oncol Hematol. 2005;56:365-78.
19. Valero M, Gómez González E, Valero P, et al. Palliative treatment of bone metastases with magnetic-resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS): 2-year results in a single site experience. Actas del World Conference on Interventional Oncology (WCIO); New York; 2011;146-7.
20. Kopelman D, Inbar Y, Hanannel A, et al. Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery. Ablation of soft tissue at bone - Muscle interface in a porcine model. Eur J Clin Invest. 2008;38:268-75.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Condrosulf 400 mg, cápsulas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada cápsula contiene: condrotín sulfato, 400 mg. Ver excipientes en el apartado 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Cápsula dura. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1. Indicaciones:** Condrosulf está indicado en el tratamiento sintomático de la artrosis. **4.2. Posología y forma de administración:** Adultos (incluyendo ancianos): La dosis recomendada de Condrosulf es de 800 mg/día por lo que se tomarán 2 cápsulas al día, preferiblemente en una sola toma (2 cápsulas a la vez) durante al menos 3 meses. No obstante, en pacientes con sintomatología inflamatoria importante, podrá iniciarse el tratamiento con una dosis de 1.200 mg (3 cápsulas al día en una sola toma o en dos tomas) durante las primeras 4 ó 6 semanas, para seguir con 800 mg hasta completar el periodo de administración de al menos 3 meses. Condrosulf se administrará como mínimo durante 3 meses, tras los cuales se realizará un periodo de descanso de 2 meses, para posteriormente volver a reiniciar el tratamiento siguiendo el mismo ciclo. Niños: No se recomienda la administración de Condrosulf en niños. **Insuficiencia renal:** Se dispone de experiencia limitada en la administración de Condrosulf en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución (Ver apartado 4.4). **Insuficiencia hepática:** No se dispone de experiencia en la administración de Condrosulf en pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución (Ver apartado 4.4). Condrosulf puede tomarse antes, durante, o después de la comida. Es recomendable que los pacientes que suelen presentar intolerancia gástrica a los medicamentos en general lo tomen después de la comida. Las cápsulas deben tomarse sin masticar y con una cantidad suficiente de líquido. **4.3. Contraindicaciones:** Condrosulf está contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida o sospechada al condrotín sulfato o a alguno de sus excipientes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** **Insuficiencia cardiaca y/o renal:** En muy raras ocasiones (<1/10.000) en estos pacientes se ha descrito algún caso de edema y/o retención de agua. Este fenómeno, puede ser atribuido al efecto osmótico de condrotín sulfato. **Insuficiencia hepática:** No se dispone de experiencia en la administración de Condrosulf en pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución. En toda la investigación clínica y la farmacovigilancia realizada a la dosis recomendada no se ha detectado ningún efecto a nivel plaquetar. No obstante, en rata y a dosis muy superiores a las recomendadas, 50 mg/kg/día [lo que equivaldría a 4.000 mg en humanos/día], se ha observado que puede existir una ligera actividad antiagregante plaquetaria, por lo que se tendrá en cuenta en casos de utilización concomitante con antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipyridamol, clopidrogel, diltazol, trifusal y ticlopidina). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** En caso de utilización concomitante con antiagregantes plaquetarios ver apartado 4.4. **4.6. Embarazo y lactancia:** No existen estudios realizados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Por tanto, debería evitarse la terapia durante estos periodos. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas:** Condrosulf no ha mostrado influencia sobre la capacidad de conducir ni sobre el uso de maquinaria. **4.8. Reacciones adversas:** En raras ocasiones (>1/10.000, <1/1.000) se ha descrito la aparición de náuseas y/o alteraciones gastrointestinales, que generalmente no requieren la suspensión del tratamiento. En muy raras ocasiones (<1/10.000), en pacientes con insuficiencia cardiaca y/o renal, se ha descrito algún caso de edema y/o retención de agua (ver apartado 4.4). En muy raras ocasiones (<1/10.000) se ha comunicado alguna reacción de tipo alérgico. **4.9. Sobreexposición:** No se han descrito casos de sobreexposición accidental o intencionada. Basándonos en los resultados obtenidos de toxicidad aguda y crónica no son de esperar síntomas tóxicos, incluso tras una dosificación elevada. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** **5.1. Propiedades farmacodinámicas:** MO1AX: Otros antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos. Condrotín sulfato, principio activo de Condrosulf, pertenece a la clase de los polisacáridos, incluidos en el grupo de los glicosaminoglicanos. Condrotín sulfato es uno de los principales elementos constitutivos del cartilago, que se une a una proteína central, constituyendo el llamado proteoglicano, que confiere al cartilago sus propiedades mecánicas y elásticas. La actividad terapéutica de condrotín sulfato en pacientes artrósicos es debida a una actividad antiinflamatoria a nivel de los componentes celulares de la inflamación (*in vivo*), a la estimulación de la síntesis de proteoglicanos (*in vitro*) y ácido hialurónico endógenos (*in vivo*) y a la disminución de la actividad catabólica de los condrocitos (*in vivo*) inhibiendo algunas enzimas proteolíticas (colagenasa, elastasa, proteoglicanasa, fosfolipasa A2, N-acetilglucosaminidasa, etc.) (*in vitro*, *in vivo*) y la formación de otras sustancias que dañan el cartilago (*in vitro*). Los ensayos clínicos en pacientes artrósicos demuestran que el tratamiento con condrotín sulfato produce una disminución o desaparición de los síntomas de la enfermedad artrósica, como son el dolor y la impotencia funcional, mejorando el movimiento de las articulaciones afectadas, con un efecto que perdura durante 2 ó 3 meses después de la supresión del tratamiento. En un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego, en un total de 1583 pacientes con artrosis de rodilla, (NIH, USA; N Engl J Med 354:8;2006) se estudió el efecto de 5 tratamientos (500 mg glucosamina 3 veces día; 400 mg condrotín sulfato 3 veces día; 200 mg celecoxib día; 500 mg glucosamina + 400 mg condrotín sulfato 3 veces día; placebo) sobre la reducción del dolor durante 6 meses. Los resultados mostraron que glucosamina (64,0%), condrotín sulfato (65,4%) o la combinación de ambos (66,6%), no produjeron una reducción significativa del dolor respecto a placebo (60%) en toda la población del estudio. Los investigadores manifestaron que esta falta de respuesta podría ser debida a que la mayoría de los pacientes presentaba dolor leve (por tanto, poca capacidad de discernir mejoría en el dolor) y a una respuesta del placebo muy superior (60%) a la esperada (35%). No obstante, un análisis exploratorio en el subgrupo de pacientes con dolor moderado a grave, podría sugerir que el tratamiento conjunto de condrotín sulfato + glucosamina, disminuye significativamente el dolor respecto a placebo (79,2% vs. 54,3%, p=0,002) en pacientes afectados de artrosis de rodilla. En este mismo ensayo clínico se observó una disminución significativa de la hinchazón, acompañada o no de derrame articular (sinovitis), en el grupo tratado con condrotín sulfato, comparado con placebo (p= 0,01). **5.2. Propiedades farmacocinéticas:** Absorción: Varios estudios señalan que la biodisponibilidad de condrotín sulfato oscila entre un 15 y un 24% de la dosis administrada oralmente. De la fracción absorbida de condrotín sulfato, el 10% se halla en forma de condrotín sulfato y el 90% en forma de derivados despolimerizados de menor peso molecular, lo que sugiere que es sometido a un efecto de primer paso. Tras la administración oral de condrotín sulfato, la concentración máxima de condrotín sulfato en sangre se alcanza en unas 4 horas. Distribución: En sangre, el 85% de la concentración de condrotín sulfato y de los derivados despolimerizados se halla fijada a diversas proteínas plasmáticas. El volumen de distribución de condrotín sulfato es relativamente pequeño, alrededor de 0,3 l/kg. En el hombre, condrotín sulfato presenta afinidad por el tejido articular. En la rata, además del tejido articular, condrotín sulfato también presenta afinidad por la pared del intestino delgado, hígado, cerebro y riñones. Metabolización: Al menos el 90% de la dosis de condrotín sulfato es metabolizado primeramente por sulfatasas isosomiales, para luego ser despolimerizado por hialuronidasas, -glucuronidasas y -N-acetilhexosaminidasas. El hígado, los riñones y otros órganos participan en la despolimerización de condrotín sulfato. No se han descrito interacciones con otros medicamentos a nivel de la metabolización. Condrotín sulfato no es metabolizado por enzimas del citocromo P450. Eliminación: El aclaramiento sistémico de condrotín sulfato es de 30,5 ml/min o de 0,43 ml/min/kg. El tiempo de vida media oscila entre 5 y 15 horas dependiendo del protocolo experimental. La vía de eliminación de condrotín sulfato y de los derivados despolimerizados más importante es el riñón. Linealidad: La cinética de condrotín sulfato es de primer orden hasta dosis únicas de 3.000 mg. Dosis múltiples de 800 mg en pacientes con artrosis no alteran el orden de la cinética de condrotín sulfato. **5.3. Datos preclínicos sobre la seguridad:** Los estudios de toxicidad (aguda, subaguda y crónica), mutagenicidad, genotoxicidad, carcinogénesis y de toxicidad sobre la reproducción, efectuados con condrotín sulfato, han dado en todos los casos resultados negativos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS:** **6.1. Relación de excipientes:** Estearato de magnesio. Composición de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio, amarillo de quinoleína (E104), indigotina (E132). **6.2. Incompatibilidades:** No se han observado incompatibilidades farmacéuticas. **6.6. Instrucciones de uso / manipulación:** Las cápsulas deben tomarse sin masticar. Se pueden tomar antes, durante o después de las comidas, con una cantidad suficiente de líquido. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** FARMA-LEPORI, S.A. C. Osi, 7 - 08034 Barcelona. **PRESENTACION Y PVP:** Condrosulf 400 cápsulas, caja con 60 cápsulas, PVP IVA 19,37. Coste tratamiento/día, 0,64. **CON RECETA MEDICA. INCLUIDO EN LA SEGURIDAD SOCIAL. APORTACION NORMAL.**