

INSIGH-TEC

# Exablate Neuro

Para los trastornos neurológicos

**INFORMACIÓN PARA  
FACULTATIVOS**

Septiembre de 2023

Copyright ©2023 InSightec - Image Guided Treatment Ltd. (« INSIGHTEC»)

Todos los derechos reservados

Sobrecamilla Exablate 4000, de tipo 1.0 y 1.1, información para facultativos, *PUB41005120, Revisión 4*

Este documento fue traducido de PUB41008291, Rév. 2

El sistema Exablate® de ultrasonidos focalizados y guiados por RM (Exablate 4000 o Exablate Neuro), el programa informático de tratamiento y su documentación correspondiente constituyen información exclusiva y confidencial de INSIGHTEC. Únicamente las personas autorizadas por INSIGHTEC tienen el legítimo derecho a utilizar la información contenida en este manual. Únicamente aquellas entidades específicamente designadas por derechos transferidos tienen el legítimo derecho a copiar y/o transmitir la información contenida en este manual. Cualquier clase de uso, acceso, divulgación, asignación, transferencia o reproducción no autorizada de esta información confidencial constituye un delito que será sancionado con todo el rigor de la ley.

INSIGHTEC no se hará responsable ni asumirá obligación alguna con respecto a cualquier lesión o daño a las personas y/o a la propiedad que pudieran resultar del uso de este programa informático, si tal uso no se adhiere estrictamente a las instrucciones y las precauciones de seguridad dispuestas en los correspondientes manuales de funcionamiento, los suplementos relacionados y las etiquetas del producto bajo los términos de garantía y venta de este programa informático, ni tampoco por cualquier alteración o cambio que se le hiciera al programa informático sin previa autorización de INSIGHTEC.

Los programas o los protocolos desarrollados o proporcionados por el usuario no serán validados ni estarán garantizados por INSIGHTEC. El uso de cualquier información obtenida mediante dichos programas informáticos o protocolos del usuario queda bajo la responsabilidad exclusiva del usuario.

Los usuarios deberán tener plena conciencia del riesgo de transmisión de virus informáticos que pudieran surgir con el intercambio de archivos y CD.

Las marcas comerciales de terceros se considerarán propiedad exclusiva de las correspondientes entidades.

Las especificaciones están sujetas a enmiendas sin notificación previa, en conformidad con las regulaciones y la legislación aplicables.



**InSightec, Ltd.**

5 Nachum Heth St. PO Box 2059  
Tirat Carmel 39120 Israel  
[www.insightec.com](http://www.insightec.com)



Obelis s.a.  
Bd. General Wahis 53,  
1030 Bruselas, Bélgica

**El sistema de ultrasonidos focalizados y guiados por RM Exablate Transcraneal descrito en este documento también se conoce como Exablate 4000 o Exablate Neuro**

**Advertencia** Los médicos responsables del tratamiento deben formarse y obtener el certificado oficial de las autoridades locales competentes para llevar a cabo intervenciones neuroquirúrgicas.

El uso del dispositivo está restringido a los médicos debidamente capacitados en RM y que hayan finalizado satisfactoriamente la capacitación sobre el uso del dispositivo.

El dispositivo Exablate precisa de un mantenimiento preventivo que pueden realizar únicamente INSIGHTEC o los proveedores certificados de INSIGHTEC. No se deberá usar el dispositivo si no se ha realizado el mantenimiento requerido.

Si el dispositivo no funciona correctamente, no lo use y notifique a INSIGHTEC para determinar si se puede usar o si es necesario que INSIGHTEC lleve a cabo tareas de mantenimiento antes para poder utilizarlo.

El uso de un dispositivo que no haya sido sometido a un mantenimiento válido puede causar lesiones al paciente.

**Lea todas las instrucciones, inclusive las CONTRAINDICACIONES, las ADVERTENCIAS y las PRECAUCIONES, antes del uso. Si no sigue estas instrucciones, podrían causarse daños graves al paciente.**

**Para asegurar el funcionamiento correcto y el manejo seguro de este dispositivo, es indispensable una formación especializada, tanto en resonancia magnética nuclear como en el manejo del dispositivo Exablate.**

**Los médicos deberán ponerse en contacto con sus representantes locales de INSIGHTEC antes de empezar a usar el dispositivo Exablate para obtener la información necesaria sobre la formación y recibir la certificación requerida.**

**Este documento y las instrucciones no han sido elaborados para su uso en Estados Unidos.**

# Índice

CAPÍTULO 1: ASPECTOS GENERALES.....	5
1.1. Descripción del dispositivo .....	5
1.2. Propósito previsto .....	5
1.3. Grupo objetivo.....	5
CAPÍTULO 2: CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE PACIENTES .....	6
2.1. Criterios para la selección de pacientes .....	6
2.2. Contraindicaciones .....	6
2.3. Advertencias.....	8
CAPÍTULO 3: EFECTOS SECUNDARIOS PREVISTOS .....	10
CAPÍTULO 4: BENEFICIOS CLÍNICOS ESPERADOS .....	11
4.1. Temblor idiopático .....	11
4.1.1. Estudio clínico pivotal.....	11
4.1.2. Datos de farmacovigilancia .....	14
4.2. Temblor esencial bilateral .....	17
4.2.1. Resumen del estudio clínico.....	17
4.3. Enfermedad de Parkinson con predominancia de temblor .....	19
4.3.1. Resumen del estudio clínico.....	19
4.4. Enfermedad de Parkinson .....	22
4.4.1. Resumen del estudio clínico.....	22
4.5. Dolor neuropático .....	26
4.5.1. Resumen del estudio clínico.....	26
CAPÍTULO 5: FARMACOVIGILANCIA: LECCIONES APRENDIDAS ACUMULADAS .....	27
CAPÍTULO 6: BIBLIOGRAFÍA .....	29

## CAPÍTULO 1: ASPECTOS GENERALES

### 1.1. Descripción del dispositivo

El dispositivo Exablate Neuro de InSightec administra energía de ultrasonido focalizada en tejido del cerebral, a través de un cráneo intacto. El tejido en la diana focal del haz de ultrasonidos se calienta hasta el punto de coagulación térmica irreversible, mientras que el tejido adyacente no se ve afectado. Con el transcurso del tiempo, el cuerpo absorbe gradualmente el tejido ablacionado

El dispositivo Exablate Neuro de ultrasonidos focalizados funciona dentro de una unidad de resonancia magnética (Magnetic Resonance Imaging, RM). La RM proporciona imágenes de la anatomía del paciente que se utilizan para definir la zona a tratar y planificar el tratamiento adecuado. Durante la intervención, el sistema Exablate utiliza las imágenes de RM para crear un mapa térmico en tiempo real para controlar el aumento térmico.

Tabla 1: Configuración del sistema Exablate	
Nombre genérico	MRgFUS
Nombre comercial	Exablate Neuro
Modelo	4000
Tipo de sobrecamilla	1.0 y 1.1
Aplicación	Neuro

### 1.2. Propósito previsto

El sistema Exablate 4000 transcraneal de ultrasonidos focalizados y guiados por RM (tipo 1.0 y tipo 1.1) está indicado en la termoablación de dianas a tratar en las regiones del tálamo, del subtálamo y del globo pálido del cerebro mediante el uso de energía de ultrasonidos focalizados térmicos bajo la planificación completa de la RM y el control de las termografías, para el tratamiento de temblor esencial (tratamientos unilaterales y/o bilaterales en etapas), enfermedad de Parkinson idiopática (tratamientos unilaterales) y dolor neuropático.

### 1.3. Grupo objetivo

Pacientes que padecen trastornos neurológicos como temblor esencial, enfermedad de Parkinson idiopática o dolor neuropático.

## CAPÍTULO 2: CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE PACIENTES

### 2.1. Criterios para la selección de pacientes

- El paciente debe poder someterse a una TC de alta resolución.
- El paciente debe caber en una unidad de RM y no tener ninguna contraindicación del dispositivo de resonancia específico, inclusive al medio de contraste que se deberá emplear.
- En las RM deben verse claramente el tálamo, el subtálamo y el globo pálido.
- El paciente debe ser capaz de comunicarle al médico las sensaciones que experimente durante la intervención; la intervención no requiere anestesia general.
- El paciente debe ser capaz de usar libremente el botón Stop Sonication (Detener sonicación)
- El paciente debe estar rasurado antes del tratamiento.
- El paciente no tiene antecedentes de claustrofobia que no responde a los medicamentos.
- Para pacientes con enfermedad de Parkinson con síntomas motores y discinesia:
  - El paciente responde a la levodopa, y presenta al menos un 30 % de reducción en la subescala del MDS-UPDRS relativa a la actividad motora en la fase ON en comparación con la fase OFF del fármaco
- Los pacientes que vayan a someterse a un tratamiento bilateral en etapas deben haberse sometido al menos a 9 meses de tratamiento previo (relevante solo para talamotomía realizada por temblor esencial).

### 2.2. Contraindicaciones

- Pacientes con contraindicaciones relacionadas con la RM (p. ej., presencia de implantes metálicos incompatibles con la RM, claustrofobia grave o reacción al medio de contraste)
- Pacientes en los que no es posible evitar las estructuras que absorben energía o los tejidos sensibles (por ejemplo, implantes craneales, clips quirúrgicos,

derivaciones, electrodos, parche en la duramadre, parche craneal, etc.) en la trayectoria del haz de ultrasonidos

- Pacientes con enfermedades infecciosas activas concurrentes y/o alergias graves con fiebre
- Pacientes a los que se les han diagnosticado tumores cerebrales o una anomalía vascular
- Pacientes con antecedentes de convulsiones, hemorragias cerebrales o ictus en el año anterior, o cualquier coagulopatía.
- Pacientes **que reciben** anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios que aumentan el riesgo de hemorragia dentro de la duración definida por la semivida de los fármacos específicos.
- Pacientes a los que se les haya administrado un agente de contraste (p. ej., para TC, RM) en las 24 horas previas al tratamiento
- Hipertensión grave inestable que no pueda controlarse farmacológicamente (PA diastólica > 100 con el tratamiento farmacológico)
- Pacientes con una condición cardíaca inestable.
- Pacientes que muestren comportamientos consistentes con el consumo de alcohol o de drogas
- Enfermedad cerebrovascular (ACV múltiple o ACV en los últimos 6 meses).
- Pacientes con factores de riesgo de hemorragia intraoperatoria o posoperatoria
- Las imágenes muestran un hallazgo anómalo en TC o RM (p. ej., tumor cerebral, malformación vascular cerebral, derivación, etc.)
- Para pacientes con enfermedad de Parkinson con síntomas motores y discinesia:
  - Estadio de Hoehn y Yahr en la fase de tratamiento ON es de 3 o superior.
  - Presencia de deterioro cognitivo significativo mediante MEC  $\leq 24$
  - Paciente con enfermedad psiquiátrica inestable, definida como síntomas depresivos activos no controlados, psicosis, delirios, alucinaciones o ideación suicida y que no está estable con medicamentos antidepresivos durante al menos 3 meses.

- Para pacientes destinados a someterse a un tratamiento bilateral en etapas para el temblor esencial:
  - El paciente presenta una puntuación de la subescala física de  $\geq 16,5$  en el Dysphagia Handicap Index (DHI, Índice de discapacidad por disfagia) o se le ha diagnosticado disfagia
  - El paciente presenta una puntuación  $< 22$  en la Montreal Cognitive Assessment (MoCA, Escala de evaluación cognitiva de Montreal)
  - El paciente presenta una función del habla anómala clínicamente significativa determinada por un logopeda

### 2.3. Advertencias

**Nota:** Para obtener precauciones y advertencias sobre el funcionamiento técnico del sistema Exablate, consulte el manual del usuario.

- Una inmovilización prolongada puede conllevar un aumento del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP). Para evitarlo, excluya los pacientes en los que no pueda reducirse este riesgo. Los pacientes tratados deberán llevar medias de compresión durante el transcurso del tratamiento en la RM.
- La determinación incorrecta del objetivo puede provocar el fracaso del tratamiento y efectos secundarios. Es importante supervisar la información en tiempo real del paciente y del sistema durante el tratamiento, para confirmar la ubicación de la diana y ajustarla, si es necesario.
- Asegúrese de que la interfaz del transductor esté completamente llena de agua sin burbujas de aire para proporcionar un acoplamiento acústico adecuado y que el transductor y el marco estereotáctico craneal estén fijados mecánicamente en su lugar.
- Antes de iniciar el tratamiento, asegúrese de que el paciente pueda activar el botón Stop Sonication (Detener sonicación). En caso de dolor, no hacerlo puede provocar lesiones
- Asegúrese de que el cuero cabelludo del paciente se ha rasurado adecuadamente y de que cualquier cicatriz o lesión estén marcadas para evitar que entren en contacto con la trayectoria del haz de tratamiento y reducir al mínimo el calentamiento o la quemadura del cuero cabelludo.



- Antes de este procedimiento se debe realizar una TC para identificar todos los parámetros y las calcificaciones del cráneo que se encuentren en la trayectoria del haz. Estas imágenes se cargan en la unidad de RM y se sincronizan con las imágenes RM en tiempo real.
- la calibración exacta de alineamiento del transductor al inicio del procedimiento es fundamental para la correcta focalización del tejido y evitar causar lesiones en tejido no focalizado. Realice la verificación geométrica antes del tratamiento para garantizar una alineación adecuada antes de comenzar con el mismo.
- Si no se monitorizan las termografías de RM durante el procedimiento, los tejidos que no se han de tratar se pueden calentar involuntariamente, lo cual puede provocar lesiones permanentes. El usuario debe cancelar o suspender el procedimiento si los datos de la termometría de RM no están disponibles o no son fiables.
- Asegúrese de utilizar únicamente agua desgasificada en el área de circulación entre el transductor y el cráneo del paciente para evitar la formación de burbujas de aire en el sistema que podrían provocar quemaduras cutáneas.
- Un tiempo de enfriamiento inadecuado entre sonicaciones podría provocar una acumulación térmica, causando lesiones graves a los tejidos sanos fuera del volumen a tratar. El tiempo de enfriamiento entre sonicaciones se ajusta de forma automática en función de la energía real aplicada y los parámetros de la sonicación, y no debe reducirse.
- Si se calienta el cráneo de forma considerable, el tejido óseo y el tejido adyacente al cráneo también pueden absorber el calor y lesionarse. Para evitar causar daño a este tejido, debe minimizarse el calentamiento del cráneo, lo que se consigue haciendo circular agua fría por la superficie externa del cráneo (para evitar calentar la interfaz cráneo-piel) y eligiendo dianas a una profundidad en el cerebro de 2,5 cm como mínimo del cráneo (para evitar el calentamiento de la interfaz cráneo-tejido).

### **CAPÍTULO 3: EFECTOS SECUNDARIOS PREVISTOS**

Los posibles efectos secundarios más frecuentes que pueden aparecer tras el tratamiento con MRgFUS son: alteraciones de la marcha (desequilibrio, ataxia, inestabilidad), disimetría, mareo/fatiga, alteraciones sensoriales como parestesia, alteraciones del habla (disartria), alteraciones de la deglución o el sabor (disfagia, hipogeusia, disgeusia) y debilidad.

En el capítulo 4 se presenta un resumen de los acontecimientos de seguridad de los estudios clínicos y de los datos de farmacovigilancia.

## CAPÍTULO 4: BENEFICIOS CLÍNICOS ESPERADOS

El beneficio clínico esperado en el temblor esencial y en la enfermedad de Parkinson idiopática con predominancia de temblor es el alivio del temblor, **en la palidotomía de la enfermedad de Parkinson; alivio del temblor, reducción de la rigidez muscular** y en el dolor neuropático es el alivio del dolor. La información que se presenta en este capítulo procede de estudios clínicos y datos de farmacovigilancia, y describe su eficacia, seguridad y durabilidad.

### 4.1. Temblor idiopático

#### 4.1.1. Estudio clínico pivotal

Diseño del estudio: estudio prospectivo, aleatorizado, de doble enmascaramiento, con grupos cruzados, multicéntrico, de dos grupos (grupo tratado con Exablate frente a grupo de control tratado con la simulación de Exablate) en el tratamiento del temblor refractario a medicación en sujetos con temblor esencial (TE) utilizando el Exablate Neuro.

El estudio incluyó a 76 sujetos cualificados con temblor esencial idiopático refractario a medicación que fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 3:1 al grupo de tratamiento de Exablate (56 pacientes) o al grupo de control simulado (20 pacientes).

Criterios de valoración del estudio:

**Criterio de valoración de seguridad:** La seguridad de Exablate se determinó mediante una evaluación de la incidencia y la gravedad de los acontecimientos adversos relacionados con el dispositivo desde el día del tratamiento hasta el mes 12 después del mismo.

**Criterio de valoración de eficacia:** La eficacia se evaluó utilizando una escala de calificación de temblores validada: la puntuación de la escala de valoración clínica del temblor (CRST, Clinical Rating Scale for Tremors) para sujetos con TE. Las evaluaciones del temblor se realizaron mediante la CRST, Parte A y B. Además, durante el estudio también se realizó un seguimiento de la durabilidad (medida por las preguntas de la CRST sobre las extremidades superiores del brazo) y de las funcionalidades diarias del sujeto (medidas por la CRST, Parte C).

Resultados del estudio:<sup>[1]</sup>

**Resultados de seguridad:** En general, el resumen de seguridad mostró que no se produjeron acontecimientos **graves** o potencialmente mortales relacionados con el dispositivo o el procedimiento. Durante el estudio fundamental no se registraron acontecimientos adversos imprevistos relacionados con el dispositivo, ni en el grupo de Exablate ni en el grupo de simulación.

En el caso de los pacientes del «grupo Exablate», los acontecimientos adversos incluyeron trastornos de la marcha en el 36 % de los pacientes y parestesia o entumecimiento en el 38 %; estos acontecimientos adversos persistieron a los 12 meses en el 9 % y el 14 % de los pacientes, respectivamente. También se produjeron trastornos de la marcha, con ataxia observada en el examen neurológico posoperatorio (en el 20 %) y a los 12 meses (en el 4 %).

Un paciente sufrió un ataque isquémico transitorio 6 semanas después de someterse a la talamotomía que se consideró no relacionado con el procedimiento Exablate.

La lista detallada de todos los acontecimientos adversos aparece en la **Tabla 2**:

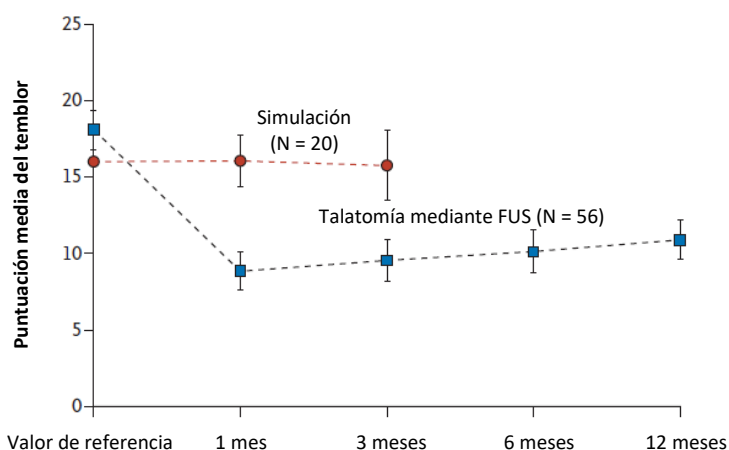
Acontecimiento adverso		Procedimiento de talatomía mediante FUS (N = 56)				Simulación (N = 20)
		Inmediato	7 días	3 meses	12 meses	Inmediato
<i>Número de pacientes (porcentaje)</i>						
Parestesia o entumecimiento	Cara y manos	6 (11 %)	5	5	5 (9%)	
	Cara, labios y lengua	8 (14%)	6	6	2 (4%)	
	Manos y dedos	6 (11 %)	5	2	1 (2%)	1 (5%)
	Pierna	1 (2%)	1	1		
Alteración del gusto		3 (5%)	2	2	2 (4%)	
Alteración de la marcha	Ataxia, observada objetivamente en el examen	11 (20%)	10	2	2 (4%)	
	«Inestable» o «desequilibrado», informado subjetivamente	9 (16%)	8	7	3 (5%)	1 (5%)
Disimetría, extremidades		7 (12%)	7	5	2 (4%)	
Debilidad, contralateral		2 (4%)	2	2	1 (2%)	
Disartria		1 (2%)	1	1		
Disfagia		1 (2%)	1	1		
Cefalea de > 1 día de duración		8 (14%)	4	2		4 (20%)
Fatiga		3 (5%)	3	1		1 (5%)
Sensación de desequilibrio		5 (9%)	5	3	1 (2%)	
Acúfenos		3 (5%)	3			
Sensaciones o acontecimientos intraoperatorios	Malestar en la cabeza: «calor» o «presión»	17 (30%)				
	Vértigo: «mareos»	12 (21%)				
	Náuseas	11 (20%)				2 (10%)
	Vómitos	2 (4%)				
	Hormigueo en el cuero cabelludo	4 (7%)				1 (5%)
	Dolor de espalda	5 (9%)				1 (5%)
	Ansiedad	3 (5%)				2 (10%)
	Dolor, edema o hematoma en el lugar de la punción atribuible a la colocación del marco estereotáctico	17 (30%)				7 (35%)

**Tabla 2: Acontecimientos adversos notificados en el estudio fundamental hasta los 12 meses**

**Resultados de eficacia:** La puntuación media del temblor de la mano (la máxima puntuación posible, 32) mejoró en un 47 % a los 3 meses en el grupo de talamotomía y en un 0,1 % en el grupo de procedimiento simulado. La mejora persistió durante los 12 meses del estudio.

Las puntuaciones totales medias de temblor en la CRST mejoraron en un 41 % a los 3 meses y en un 35 % a los 12 meses. Esta mejora no se observó con el procedimiento simulado. Los datos se presentan en el siguiente gráfico (Figura 1).

La puntuación de discapacidad total de la Parte C de la CRST mejoró significativamente a los 3 meses (una reducción del 62 % en la puntuación desde el inicio hasta los 3 meses) y la mejora se mantuvo a los 12 meses.



**Figura 1: CRST notificada en el estudio fundamental hasta los 12 meses**

#### 4.1.2. Datos de farmacovigilancia

##### Aspecto de la seguridad:

- 1) Análisis de seguridad de 186 pacientes con TE que fueron tratados en el marco de la presentación de la aprobación previa a la comercialización de la FDA (P150038) en 14 centros con talamotomía MRgFUS con un seguimiento de un año (Fishman et al. 2018<sup>[2]</sup>).
  - La mayoría de los AA relacionados con el tratamiento como consecuencia de estos estudios fueron leves (79 %) o moderados (20 %). Solo 5 casos (1 %) fueron calificados como graves.

- De los 5 casos graves, 2 fueron transitorios y duraron menos de 3 días después del procedimiento (la fatiga general y el dolor de cabeza relacionado con la sonicación se resolvieron el mismo día). Además, 2 casos de desequilibrio y 1 de ataxia persistieron durante más de 12 meses. La **Tabla 3** resume los AA tras la talamotomía con MRgFUS por tipo y nivel de gravedad (N = 186 sujetos/443 acontecimientos)

	Leve	Moderado	Grave
Relacionado con el marco	39 (9%)	3 (0,7%)	0
Relacionado con la sonicación	132 (30%)	55 (12,4%)	2 (0,4%)
Relacionado con la talamotomía			
Sensorial	84 (19%)	8 (2%)	
Habla	15 (3%)	2 (0,4%)	
Alteración del equilibrio	59 (13%)	14 (3,2%)	3 (0,7%)
Fuerza	23 (5%)	4 (1%)	
Totales	352 (79%)	86 (20%)	5 (1%)

**Tabla 3: Acontecimientos adversos notificados en varios estudios de aprobación previa a la comercialización hasta 12 meses**

2) Información anecdótica de seguridad descubierta después del estudio fundamental:

- Un solo centro publicó datos sobre 2 pacientes que experimentaron distonía tras el tratamiento (Martino et al, 2019<sup>[3]</sup>).

Los autores recomiendan que se examine cuidadosamente a los pacientes para detectar la distonía concomitante y se les advierta del posible riesgo de empeoramiento o desenmascaramiento de la distonía a pesar de la mejoría del temblor.

- En un ensayo local de TE en Japón en 2018, un paciente refirió dolor talámico posterior al tratamiento durante 1 año, que se presentó como síndrome queiro-oral e hiperalgesia.

**Aspecto de la eficacia:**

Análisis de la eficacia de 179 pacientes con TE tratados con talamotomía unilateral en centros internacionales múltiples en el marco de los estudios fundamentales y fundamentales posteriores con un seguimiento de un año (Krishna et al. 2019<sup>[4]</sup>).

- En general, la media del temblor mejoró en un 60,7 % a los 3 meses. La mejora persistió durante los 12 meses del estudio (57,9 %). Hubo una diferencia estadísticamente significativa en los resultados entre los grupos pivotaes y postpivotaes, con una mayor mejoría del temblor en la cohorte postpivotal, lo que podría reflejar una curva de aprendizaje con la talamotomía mediante FUS.
- La calidad de vida, medida por la CRST, Parte C, mejoró en un 70,7 % a los 3 meses y se mantuvo al año.
- Se observó que la edad más baja y la menor duración de la enfermedad eran factores predictivos significativos de los resultados tras el MRgFUS, de forma similar al efecto reportado de la duración de la enfermedad en los tratamientos de ECP para la enfermedad de Parkinson.

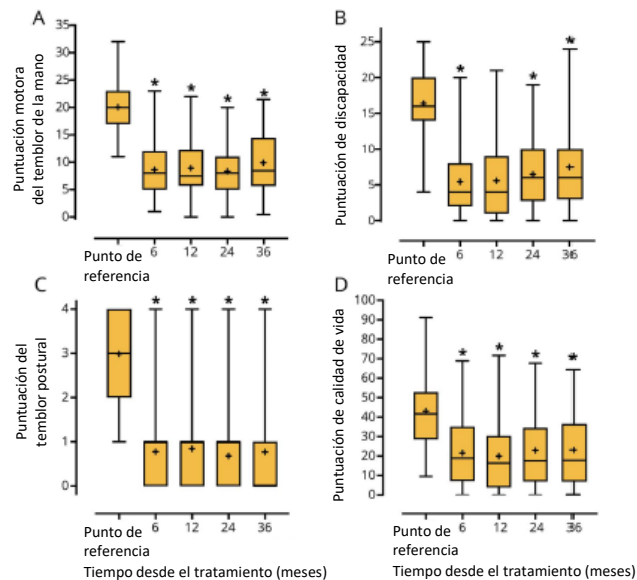
**Aspecto de la durabilidad:**

Se evaluaron la eficacia y la durabilidad del tratamiento con MRgFUS para los pacientes con TE a los 3 años de seguimiento de los pacientes tratados en el marco del estudio fundamental. Cincuenta y dos de 75 pacientes han alcanzado los 36 meses (Halpern et al. 2019<sup>[5]</sup>).

- La puntuación media mejoró respecto de un valor inicial de 20 puntos a 8 puntos a los 6 meses y se mantuvo en 8 a los 36 meses, lo que supone una reducción media del 56 % respecto del valor inicial.
- La puntuación de discapacidad (medida por la CRST, Parte C) disminuyó en un 63 % a los 3 años del tratamiento con MRgFUS. La puntuación total de QUEST mostró una mejora del 50 % a los 36 meses.

En los gráficos siguientes se presenta el cambio en las puntuaciones de temblor y calidad de vida tras el tratamiento con MRgFUS (**Figura 2**).





**Figura 2: Mediciones de temblor en el estudio fundamental hasta los 3 años**

La línea horizontal en el centro de cada recuadro representa el valor de la mediana, y el recuadro se extiende desde los percentiles 25 a 75. (Halpern et al, 2019)

## 4.2. Temblor esencial bilateral

### 4.2.1. Resumen del estudio clínico

Diseño del estudio: ensayo clínico prospectivo, sin enmascaramiento, multicéntrico, de un solo grupo y en etapas. Se reclutó para el estudio a 51 sujetos, que se habían sometido a un procedimiento unilateral con Exablate previo, en 7 centros de EE. UU.

Criterios de valoración del estudio:

**Criterio de valoración de seguridad:** Las evaluaciones clínicas y las exploraciones neurológicas desde el día que se inició el tratamiento bilateral hasta la visita postratamiento de los 12 meses.

**Criterio de valoración de eficacia:** Porcentaje de cambio a los 3 meses después del procedimiento de la CRST para el lado del temblor secundario tratado durante este estudio.

Resultados del estudio:

**Resultados de seguridad:** No se produjeron acontecimientos graves o potencialmente mortales relacionados con el dispositivo. No se notificaron acontecimientos adversos imprevistos relacionados con el dispositivo.

Durante el primer mes después del tratamiento, los principales acontecimientos adversos incluyeron parestesia o entumecimiento (33 %), disartria (29 %), ataxia (23 %), desequilibrio (18 %) y disgeusia (14 %). Dado que algunos de estos acontecimientos son de naturaleza temporal (p. ej., debido al edema posterior al tratamiento), puede ser más adecuado observar el perfil de acontecimientos adversos a los 6 meses, que muestra parestesia o entumecimiento (en el 16 % de pacientes), disartria (14 %), ataxia (14 %) y disgeusia (6 %). Todos los acontecimientos adversos relacionados en curso son leves, excepto uno moderado en cada una de las siguientes categorías: disfagia, inestabilidad/equilibrio, disgeusia.

Un paciente sufrió una infección urinaria grave que se consideró que estaba relacionada con el procedimiento (debido al uso de una sonda de Foley) y se resolvió 2 semanas después.

En la tabla siguiente figura una lista detallada de todos los acontecimientos adversos en la visita de los 6 meses:

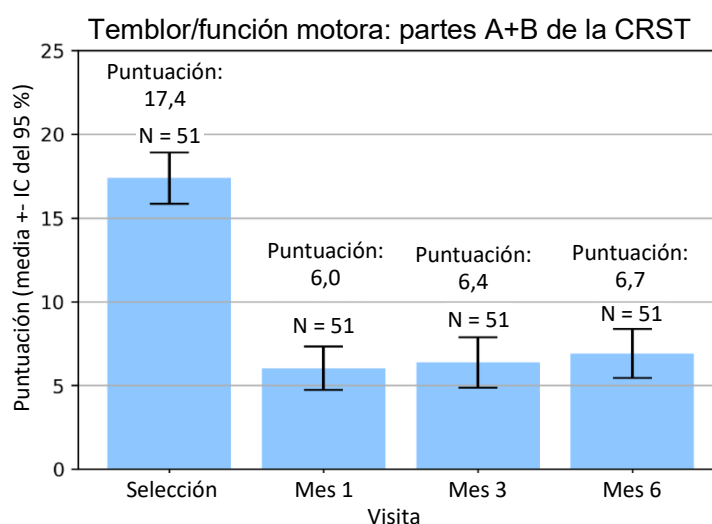
Descripción de AA	Prevalencia ≤1 M	Prevalencia ≤3 M	Prevalencia ≤6 M	Prevalencia en curso >6 M
Entumecimiento/hormigueo	17 (33,4 %)	11 (21,6 %)	9 (17,6 %)	8 (15,7 %)
Disartria	15 (29,4 %)	10 (19,6 %)	8 (15,7 %)	7 (13,7 %)
Ataxia	12 (23,5 %)	9 (17,6 %)	8 (15,7 %)	7 (13,7 %)
Inestabilidad/desequilibrio	9 (17,6 %)	5 (9,8 %)	3 (5,9 %)	1 (2,0 %)
Disgeusia	7 (13,7 %)	7 (13,7 %)	7 (13,7 %)	3 (5,9 %)
Alteración de la marcha	5 (9,8 %)	3 (5,9 %)	2 (3,9 %)	1 (2,0 %)
Disfagia	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)	3 (5,9 %)	3 (5,9 %)
Hipogeusia	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)
Dismetría	2 (3,9 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Fatiga	2 (3,9 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	0
Cambio de la voz	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	0	0
Sialorrea	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Hipoestesia	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Boca seca	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Mareos	1 (2,0 %)	0	0	0
Diplopía intermitente	1 (2,0 %)	0	0	0
Disminución de la sincronización	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Debilidad	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Infección urinaria	1 (2,0 %)	0	0	0
Cefalea	1 (2,0 %)	0	0	0
Caída facial	1 (2,0 %)	0	0	0

**Tabla 4: Acontecimientos adversos notificados en el estudio de TE bilateral**

**Resultados de eficacia:** La puntuación media de temblor/función motora (partes A+B de la CRST) mejoró en un 66 %, de  $0,6 \pm 0,2$  en la puntuación de la valoración inicial a  $0,2 \pm 0,2$  a los 3 meses. La mejora persistió en el seguimiento efectuado a los 6 meses (**Figura 3**).

La puntuación media de la postura de la extremidad superior en la CRST (parte A) mejoró en un 81,2 %, de  $2,5 \pm 0,8$  en la puntuación de la valoración inicial a  $0,6 \pm 0,9$  a los 3 meses y se mantuvo igual también en la visita de los 6 meses.

La puntuación total de discapacidad de la parte C de la CRST mejoró en un 73,1 %, de  $10,3 \pm 4,7$  en la puntuación de la valoración inicial a  $2,2 \pm 2,8$  a los 3 meses y se mantuvo a los 6 meses.



**Figura 3: Puntuación media de temblor/función motora de las partes A+B de la CRST documentada con el tratamiento del TE bilateral en etapas**

## 4.3. Enfermedad de Parkinson con predominancia de temblor

### 4.3.1. Resumen del estudio clínico

Diseño del estudio: ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, con control simulado y doble enmascaramiento. En el estudio se reclutaron 27 sujetos con enfermedad de Parkinson idiopática con predominancia del dolor (TDPD) resistente al tratamiento farmacológico y se asignaron aleatoriamente en una proporción de 2:1 al grupo del tratamiento activo de Exablate o al grupo de control simulado. En la visita del mes 3, se permitió a los sujetos de la simulación pasar a un tratamiento activo de Exablate.

Se realizó un seguimiento de todos los sujetos hasta el mes 12 tras un tratamiento con Exablate.

Criterios de valoración del estudio:

**Criterio de valoración de seguridad:** La seguridad de Exablate se determinó mediante una evaluación de la incidencia y la gravedad de los acontecimientos adversos relacionados con el dispositivo y de los acontecimientos adversos graves desde el día del tratamiento hasta el mes 12 después del mismo.

**Criterio de valoración de eficacia:** Se evaluó la eficacia mediante una escala de calificación de temblores validada: La escala de valoración clínica del temblor (CRST) para pacientes con TE. Las evaluaciones del temblor se realizaron con la CRST, Parte A y B.

Resultados del estudio:

**Resultados de seguridad:** los datos de este estudio muestran un perfil de seguridad muy favorable del procedimiento Exablate en la población de TDPD. De todos los acontecimientos en la cohorte TDPD con Exablate, el 71 % fueron transitorios y ya no estaban presentes 72 horas después. Todos los acontecimientos se detallan en la **Tabla 5**.

Dos sujetos experimentaron acontecimientos adversos graves relacionados con la talamotomía. Ambos resultan del edema cerebral local y del avance de la lesión hacia la cápsula interna:

- Un sujeto experimentó hemiparesia con expresión de ataxia, y el paciente necesitó un andador después del alta. El acontecimiento se resolvió después de 30 días.
- Un sujeto experimentó hemiparesia 1 día después del tratamiento.

Relación con el dispositivo	Sistema corporal	Término de los acontecimientos adversos	N.º de incidencia (%)		
			Leve	Moderado	Grave
Relacionado con el procedimiento	Acción	Fatiga	2 (10%)	0	0
	Musculoesquelético	Debilidad musculoesquelética	1 (5%)	0	0
	Nervioso	Disgnosia	1 (5%)	0	0
	Vestibular	Mareos	1 (5%)	0	0

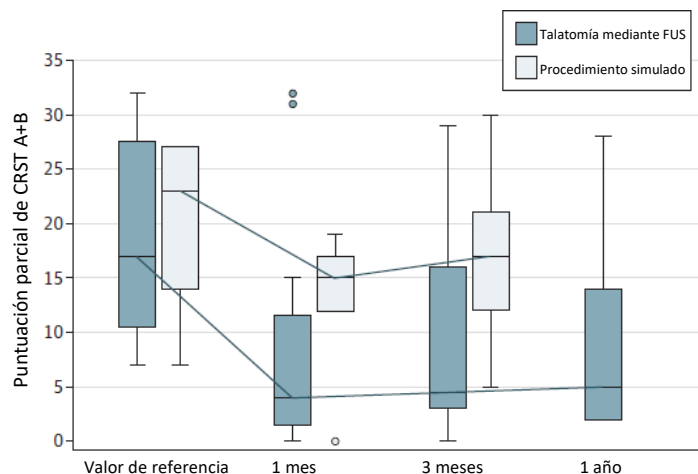
Relación con el dispositivo	Sistema corporal	Término de los acontecimientos adversos	N.º de incidencia (%)		
			Leve	Moderado	Grave
Relacionado con la talamotomía	Musculoesquelético	Dismetría	1 (5%)	0	0
		Alteración de la marcha	2 (10%)	0	0
		Hemiparesia	0	2 (10%)	0
		Desequilibrio	4 (20%)	0	0
	Nervioso	Dismetría	1 (5%)	1 (5%)	0
		Ataxia	1 (5%)	0	1 (5%)
		Entumecimiento/hormigueo	6 (30%)	0	0
	Neurológico	Entumecimiento/hormigueo	1 (5%)	0	0
		Inestable	1 (5%)	0	0
	Transitorio (≤ 3 días)	Cardiovascular	Hipertensión	1 (5%)	0
Síncope			1 (5%)	0	0
Dermatológico		Lavado relacionado con la sonicación	0	1 (5%)	0
Ojo		Defecto del campo visual	1 (5%)	0	0
Gastro		Náuseas/vómitos	3 (15%)	2 (10%)	0
Musculoesquelético		Desequilibrio	1 (5%)	0	0
		Dolor postural	2 (10%)	1 (5%)	0
Nervioso		Desequilibrio	1 (5%)	0	0
		Ansiedad	0	2 (10%)	0
		Disgnosia	2 (10%)	0	0
		Entumecimiento/hormigueo	5 (25%)	0	0
Dolor/ Malestar		Cefalea	5 (25%)	6 (30%)	0
		Dolor en el cuero cabelludo relacionado con la sonicación	0	1 (5%)	0
		Dolor de cabeza relacionado con la sonicación	2 (10%)	2 (10%)	1 (5%)
Vestibular		Mareos	6 (30%)	1 (5%)	0

**Tabla 5: Acontecimientos adversos notificados en el ensayo clínico TDPD**

#### **Resultados de eficacia:** <sup>[6]</sup>

- El temblor de la mano, medido con las subpuntuaciones de la CRST A+B en el estado de medicación, mejoró en un 62 % con respecto al valor de referencia de 17 puntos tras la talamotomía mediante FUS (n = 20) y en un 22 % con respecto al valor de referencia de 23 puntos tras los procedimientos simulados (N = 7) (**Figura 4**)

- Se observaron mejoras a los 3 meses en todas las puntuaciones de CRST, UPDRS y PDQ-39 de los resultados secundarios en el grupo de tratamiento.
- Se observó una notable respuesta al placebo, que disminuyó a los 3 meses.



**Figura 4: CRST en el estudio clínico TDPD hasta 1 año**

#### 4.4. Enfermedad de Parkinson

##### 4.4.1. Resumen del estudio clínico

Diseño del estudio: un estudio prospectivo, de dos grupos, controlado por simulación, aleatorizado (3:1), multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia de la palidotomía unilateral Exablate para la EP idiopática avanzada refractaria a la medicación. Los sujetos se sometieron (de forma real o simulada, según la asignación de la aleatorización) a una palidotomía unilateral en el lado dominante de los síntomas del GPi.

Criterios de valoración del estudio:

**Criterio de valoración de seguridad:** La seguridad se determinó mediante una evaluación de la incidencia y la gravedad de los acontecimientos adversos relacionados con el dispositivo y de los acontecimientos adversos graves desde el día del tratamiento hasta el mes 12 del seguimiento.

**Criterio de eficacia:** la eficacia se evaluó mediante la diferencia en la tasa de pacientes que responden del grupo Exablate frente al grupo de control. La respuesta al tratamiento se basó en si el paciente alcanzaba una diferencia

mínimamente importante en la Parte III de la MDS-UPDRS (examen motor de las extremidades del lado tratado en la fase OFF de la medicación) o en el deterioro objetivo de la UDysRS (fase ON de la medicación) sin empeorar en la otra evaluación.

#### Resultados del estudio

**Resultados de seguridad:** El análisis de la seguridad se basó en 92 sujetos (68 sujetos de Exablate y 24 sujetos de simulación), disponibles durante los 12 meses de seguimiento.

En el grupo de Exablate, solo se produjo un evento grave. Un sujeto tuvo una embolia pulmonar que coincidió con un viaje inmediato antes y después del procedimiento con Exablate. El CVDS dictaminó que estaba relacionado con el procedimiento por abundancia de precaución.

Los eventos relacionados con el procedimiento y con la palidotomía se presentan en la **Tabla 6** a continuación. De los AA que se resolvieron, la resolución se produjo generalmente en un plazo de 1 semana a 3 meses. Los AA categorizados como relacionados con el procedimiento son generalmente aquellos eventos que no son transitorios y que están relacionados con la realización del procedimiento, tales como fatiga, dolor de cabeza, etc. Otros AA catalogados como relacionados con la palidotomía son similares a los tipos de acontecimientos que se han notificado cuando se realiza la ablación/estimulación del globo pálido.

Relación con el dispositivo	Sistema corporal	Término de los acontecimientos adversos	GRUPO DE EXABLATE (N = 68)	
			N	%
Relacionado con el procedimiento	Cardiovascular	Embolia pulmonar	1	1,5 %
	Acción	Fatiga	1	1,5 %
	Nervioso	Mareos	3	4,4 %
	Dolor/malestar	Cefalea	3	4,4 %
Dolor relacionado con la sonicación		1	1,5 %	
Relacionado con la palidotomía	Nervioso	Disartria	2	2,9 %
		Caída facial	1	1,5 %
		Desequilibrio en la marcha	1	1,5 %
		Hipo	2	2,9 %
		Desequilibrio	1	1,5 %
		Aumento de la salivación/escapes	1	1,5 %
		Entumecimiento/hormigueo	1	1,5 %
		Parestesia	1	1,5 %
	Visión	Visión borrosa	1	1,5 %

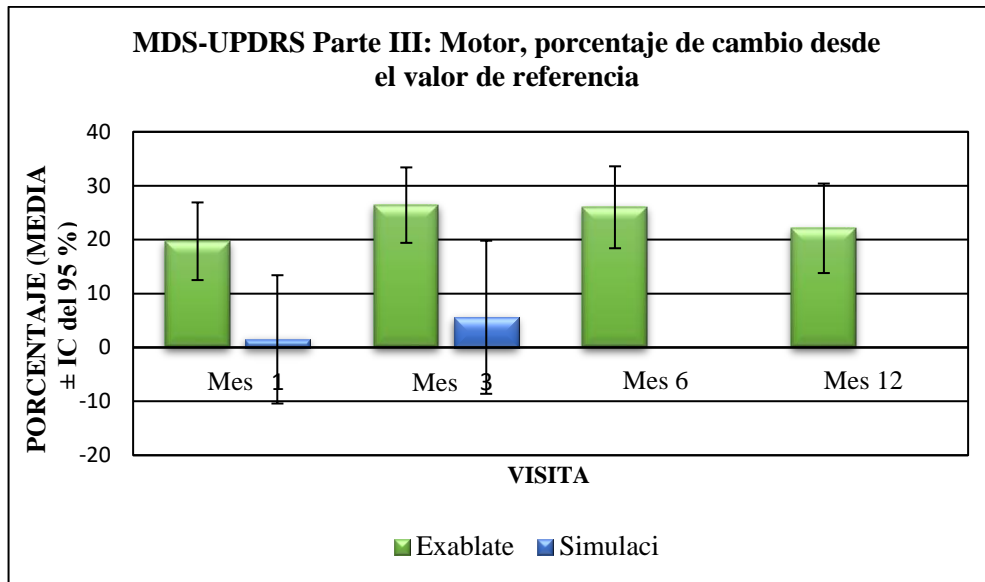
**Tabla 6: Acontecimientos adversos notificados en el estudio**

Todos los eventos relacionados con el procedimiento se resolvieron dentro de los 12 meses de seguimiento. De los eventos relacionados con la palidotomía, tres eventos leves/moderados seguían en curso en 12 meses: 1 disartria moderada, 1 leve aumento de la salivación/escape, 1 leve entumecimiento/hormigueo

**Resultados de eficacia:** De los 67 sujetos asignados al azar al grupo de Exablate, 46 (69 %) respondieron al tratamiento, mientras que la tasa de respuesta del grupo de simulación fue del 33,3 %. (O BIEN = 4,4; P = 0,005).

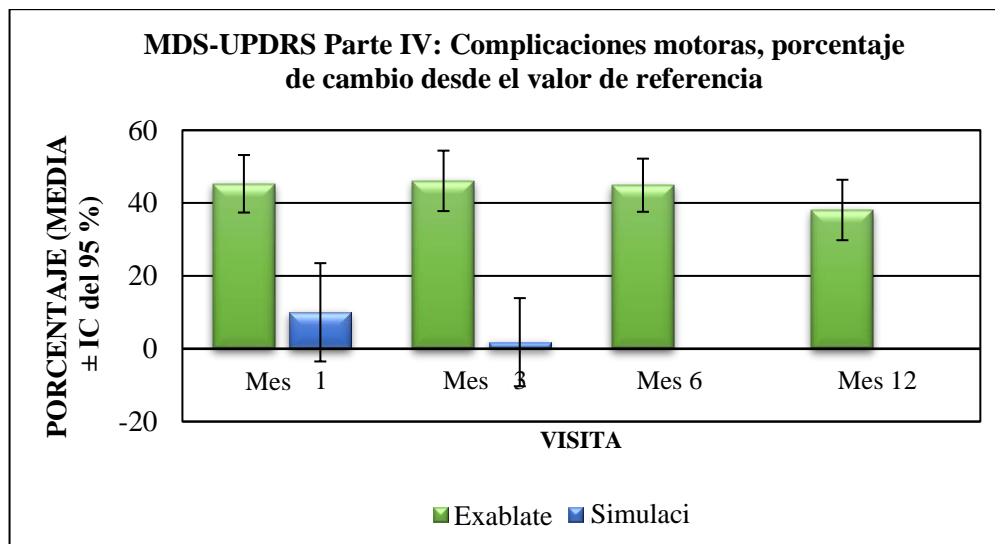
El grupo tratado con Exablate mostró una mejora del 26 % en la Parte III de la MDS-UPDRS (examen motor en la fase OFF de la medicación) para las extremidades del lado tratado en comparación con el grupo tratado con simulación (6 %) a los 3 meses. Además, la mejora en el grupo de Exablate se mantuvo estable durante 12 meses.





**Figura 5: Estudio clínico de GPI MDS-UPDRS sin medicación hasta 1 año**

El grupo tratado con Exablate mostró una mejora del 46 % en la Parte IV de la MDS-UPDRS: Puntuación de complicaciones motoras en comparación con el grupo tratado con simulación (2 %) a los 3 meses:



**Figura 6: Estudio clínico de GPI MDS-UPDRS sin medicación hasta 1 año**

## 4.5. Dolor neuropático

### 4.5.1. Resumen del estudio clínico

#### Diseño del estudio<sup>[7]</sup>:

Se inscribieron doce pacientes con dolor neuropático crónico resistente a la terapia para someterse a una talamotomía lateral central (TCL) con MRgFUS.

La evaluación del dolor pre y posoperatorio se realizó mediante un cuestionario detallado. Se tomó nota de la calificación de EVA de la intensidad del dolor correspondiente a la menor y la peor intensidad del dolor en una escala entre 1 y 100. Además, los pacientes proporcionaron un valor porcentual global de alivio del dolor posoperatorio en comparación con el estado preoperatorio.

#### Resultados del estudio:

**Resultados de seguridad:** Un paciente (8 %) padeció un síndrome de inatención motora del hemisferio derecho y disimetría del brazo y la pierna, así como disartria secundaria a una hemorragia de 8-10 mm en el centro de la talamotomía centrolateral (TCL), con alteraciones isquémicas que se extendieron hasta el núcleo ventrointermedio (VIM). Transcurridas 24 horas, el 70-80 % de los síntomas motores habían disminuido y, transcurrido un tiempo, desaparecieron todos los síntomas dismétricos, salvo cuando el paciente intentaba escribir o hablar. Transcurrido un año tras el tratamiento, el paciente seguía estando impedido en las interacciones exigentes y estresantes.

**Resultados de eficacia:** Se realizó un análisis de los porcentajes de alivio global del dolor comunicados por los pacientes y de los valores de la EVA en 9 pacientes.

Se informó de un alivio significativo del dolor (valor medio del grupo, 55 %) durante y al final del procedimiento. Se recogieron porcentajes más fiables de alivio del dolor a los 2 días (valor medio del grupo 71,1 %, 9 pacientes), a los 3 meses (valor medio del grupo 49,4 %, 9 pacientes) y al año (valor medio del grupo 56,9 %, 8 pacientes) después del tratamiento.

La puntuación media postoperatoria de la EVA fue de 34,3/100 a los 3 meses y de 35,3/100 al año, lo que representa una mejora posoperatoria del 42,3 % y del 40,7 %, respectivamente.

## CAPÍTULO 5: FARMACOVIGILANCIA: LECCIONES APRENDIDAS ACUMULADAS

INSIGHTEC se compromete a recopilar informes sobre los acontecimientos de seguridad de los tratamientos comerciales realizados con el sistema MRgFUS. Como parte de este proceso de recogida de datos, se identificaron varios factores con posible efecto sobre el perfil de seguridad del tratamiento (los que corresponden se incluyen en el capítulo 2):

- **Determinación de la ubicación de la diana:** la determinación de la diana es una tarea fundamental para el éxito del tratamiento y para evitar los efectos secundarios. Por lo tanto, esta tarea debe ser realizada por un facultativo cualificado que cuente con los conocimientos y la experiencia necesarios y basándose en el estándar de atención neuroquirúrgica local. Además, es importante supervisar la información en tiempo real del paciente y del sistema durante el tratamiento, para confirmar la ubicación de la diana y ajustarla, si es necesario.
- **Forma del punto térmico:** el calor térmico debe limitarse a la ubicación de la diana. El transductor «phased array» Exablate utiliza un algoritmo específico para corregir la distorsión térmica causada por el cráneo. En algunos casos, la variabilidad del cráneo y del tejido puede seguir afectando a la forma del punto. Por lo tanto, es necesario examinar cuidadosamente las imágenes térmicas en tiempo real durante el tratamiento e identificar los cambios en la forma del punto térmico, como el alargamiento. Si es necesario, el operador debe aplicar las herramientas disponibles para confinar la forma del punto dentro de la ubicación de la diana.
- **Alineación del punto térmico:** la correcta alineación del transductor es fundamental para una focalización correcta del tejido a tratar. El proceso de verificación geométrica debe realizarse al inicio del tratamiento (con niveles de energía subletales) para garantizar la correcta alineación en los 3 ejes. En caso de que el punto térmico se desvíe de la ubicación deseada, se debe realizar un ajuste del punto térmico.
- **Fijación del paciente durante el tratamiento:** la determinación de la diana se realiza en imágenes anatómicas de RM tomadas al inicio del tratamiento. Por lo tanto, es importante que, a partir de este momento, la cabeza del paciente

esté inmovilizada durante todo el tratamiento. Esto se consigue mediante la fijación del marco estereotáctico craneal a la cabeza del paciente por parte del equipo que aplica el tratamiento y la confirmación de que el marco está fijado en su lugar y mediante la conexión del marco estereotáctico craneal a la camilla de tratamiento y asegurando su bloqueo (consulte la sección 2.3). Además, una función de detección automática de movimiento basada en imágenes de alerta en caso de movimiento del paciente, antes de cada transmisión de energía; en tales casos, el equipo que aplica el tratamiento debe examinar la información disponible y, si es necesario, proceder según las instrucciones de uso. Además, en cada sonicación, es importante comprobar visualmente las imágenes en tiempo real y compararlas con las imágenes de planificación para captar los acontecimientos de movimiento del paciente.

- Edema sintomático: al igual que en otras intervenciones clínicas, es posible que se produzca una reacción tisular a la ablación que implique un edema inducido. El edema del tejido circundante puede asociarse a déficits neurológicos y suele causar síntomas transitorios de leves a moderados. Para minimizar el efecto adverso, el equipo que aplica el tratamiento necesita seguir las normas asistenciales del hospital/clínica en tales acontecimientos, que también puede incluir la administración de esteroides en los días siguientes al procedimiento.
- En casos aislados, puede producirse una reacción anómala del paciente al tratamiento, lo que puede provocar déficits neurológicos transitorios o permanentes. Estos acontecimientos raros no pueden explicarse por ninguno de los factores anteriores y podrían estar relacionados con la anatomía o la fisiología del paciente. Para reducir dicho riesgo, es importante evaluar los antecedentes médicos y el estado del paciente, y controlar constantemente los aportes del paciente a lo largo del tratamiento.

Para lograr un efecto duradero y completo de supresión del temblor, en algunos casos el enfoque del tratamiento puede inclinarse hacia la eficacia por encima de la seguridad, según el criterio clínico del médico. Estos casos pueden provocar la aparición de un efecto secundario leve. El equipo que aplica el tratamiento debe comprender claramente los posibles riesgos y complicaciones al llevar a cabo el tratamiento, establecer las expectativas del paciente y proporcionar un seguimiento y cuidado adecuados.

## CAPÍTULO 6: BIBLIOGRAFÍA

- [1] Elias WJ, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med*. 2016
- [2] Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P, et al. Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord*. 2018
- [3] Martino D, Rockel CP, Bruno V, Mazerolle EL, et al. Dystonia following thalamic neurosurgery: A single centre experience with MR-guided focused ultrasound thalamotomy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019
- [4] Krishna V, Sammartino F, Cosgrove R, Ghanouni P, et al. Predictors of Outcomes After Focused Ultrasound Thalamotomy. *Neurosurgery*. 2019
- [5] Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology*. 2019
- [6] Bond AE et al. A Randomized, Sham-Controlled Trial of Transcranial Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy Trial for the Treatment of Tremor-Dominant, Idiopathic Parkinson Disease. *Neurosurgery*. 2016
- [7] Jeanmonod D, Martin E. et al, Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain, *Neurosurg Focus*. 2012