



Evaluación de Tecnologías para la Salud:

Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad (HIFU) para el tratamiento de Cáncer Localizado de Próstata (T1-T2)

Evaluación:
Alejandro Moreno Mercadillo

Supervisión:
Rosa María Ceballos Blanco

28 de agosto de 2009

Expediente CENETEC: 20S.6.2/02/2009

Contenido

Resumen Ejecutivo.....	4
1. Introducción.....	6
1.1 Cáncer de Próstata.....	6
1.2 Diagnóstico.....	6
1.2.1 Antígeno Prostático Específico.....	7
1.3 Clasificación del Cáncer de Próstata.....	7
1.3.1 Grado Histopatológico.....	8
1.3.2 Grupos de Riesgo.....	8
1.4 Tratamientos.....	9
1.4.1 Prostatectomía Radical.....	9
1.4.2 Radioterapia.....	9
1.4.3 Vigilancia Expectante.....	9
1.4.4 Otras Terapias.....	9
1.5 Descripción de la Tecnología.....	10
1.5.1 Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad (HIFU).....	10
1.5.2 Historia de la Tecnología.....	10
1.5.3 Principios de Funcionamiento.....	10
1.5.3.1 Efecto Térmico.....	11
1.5.3.2 Cavitación y Efecto Mecánico.....	11
1.5.3.3 Necrosis Coagulativa.....	11
1.5.4 Modelos Comerciales.....	11
1.5.4.1 Ablatherm.....	11
1.5.4.2 Sonablate.....	12
1.6 Información para el paciente.....	12
1.6.1 Indicaciones.....	12
1.6.2 Contraindicaciones.....	13
1.6.3 Procedimiento.....	13
1.6.4 Seguimiento del Tratamiento.....	13
1.6.5 Criterio de Evaluación de Falla Bioquímica.....	13
1.6.6 Criterio de Evaluación de Efectos Adversos.....	14
2. Preguntas de Investigación.....	15
2.1 Objetivos General.....	15
2.2 Objetivos Específicos.....	15
3. Evaluación Clínica de la Efectividad y Seguridad.....	16
3.1 Método.....	16
3.2 Estrategia de Búsqueda.....	16
3.3 Criterio de Inclusión.....	16
3.3.1 Primera Selección.....	16
3.3.2 Segunda Selección.....	17
3.4 Resultados de la Búsqueda.....	17
3.5 Resultados del Análisis Crítico de la Literatura.....	17
3.5.1 Efectividad.....	18
3.5.2 Seguridad.....	21
3.6 Discusión.....	22
4. Evaluación Organizacional.....	24
4.1 Método.....	24
4.2 Resultados.....	24
5. Evaluación Económica.....	27
5.1 Método.....	27
5.2 Alcances y Limitaciones.....	27
5.3 Resultados.....	27
5.4 Fuentes.....	28
6. Conclusión.....	29
7. Recomendación.....	30
8. Agradecimientos.....	30
Referencias.....	31
ANEXO 1.....	33
ANEXO 2.....	34
ANEXO 3.....	35
ANEXO 4.....	36
ANEXO 5.....	37

Resumen ejecutivo

El cáncer de próstata es un padecimiento que puede permanecer largo tiempo sin mostrar síntomas y existen casos en que a pesar de padecerlo este no sea causa de muerte. En México ocupa el primer lugar de muerte causado por neoplasias malignas en varones en edad post-productiva.⁴⁻⁶

En nuestro país la mayoría de los casos diagnosticados son en etapas avanzadas.⁷ Los programas de detección temprana, que se han vuelto cada vez más comunes, como el tamizaje de próstata a partir de los 50 años de edad mediante: tacto rectal, biopsia y medición del antígeno prostático específico (APE), han llevado al hallazgo de cáncer en etapas localizadas (70-80% de los casos) y de bajo riesgo, logrando con ello un mayor rango de alternativas que permitan la realización de un tratamiento potencialmente curativo.^{3, 7, 11}

Los estándares para el tratamiento de cáncer localizado de próstata van desde el método quirúrgico denominado prostatectomía radical (PR), la radioterapia (RT) y la vigilancia activa, este último sólo algunos lo consideran estándar.^{17, 18} En el caso de los dos primeros y debido a su agresividad, generan efectos adversos que van desde síntomas urinarios hasta pérdida de la función sexual.¹⁹⁻²¹ Debido a lo anterior en los últimos tiempos han surgido una serie de tecnologías que ofrecen ser mínimamente invasivas, dentro las que sobresale el Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad (HIFU por sus siglas en inglés).^{8, 16, 22}

La tecnología ha sido usada para cáncer localizado de próstata desde 1996, pero sus mejoras tecnológicas y estandarización de parámetros se han visto modificadas con el tiempo.^{22, 25}

El HIFU mediante una sonda rectal, donde se encuentra integrado un transductor, genera un efecto mecánico y térmico inducido por las ondas de ultrasonido, llevando a la destrucción de las células cancerígenas por medio del efecto conocido como necrosis coagulativa sin producir daño en el tejido interpuesto.^{8, 28}

Actualmente son dos los dispositivos HIFU comercialmente disponibles para el tratamiento de cáncer de próstata, el Sonablate y el Ablatherm, ambos con diferencias y similitudes el uno del otro. Por un lado el Sonablate depende mucho de la habilidad del médico y por el otro el Ablatherm sólo requiere del médico para la planeación del tratamiento y cuenta con sistemas de seguridad bastante funcionales.^{11, 27}

Objetivo General

Determinar la efectividad del Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad (HIFU) en el tratamiento de pacientes con cáncer localizado de próstata (T1-T2), con relación en hallazgos histológicos y bioquímicos reportados.

Objetivos Específicos

- Señalar los efectos adversos ocasionados por la utilización del HIFU como terapia en pacientes con cáncer localizado de próstata.
- Valorar el impacto organizacional del procedimiento con HIFU en comparación con el estándar de oro (Prostatectomía Radical) en el tratamiento de cáncer de próstata.
- Evaluar los costos implicados al tratar este padecimiento mediante Prostatectomía Radical y mediante la alternativa HIFU.

Métodos

Para determinar la efectividad y seguridad de la tecnología HIFU en el tratamiento de cáncer localizado de próstata (T1-T2), se realizó una revisión sistemática de la literatura existente. En esta se valoró la disminución de niveles de APE y los hallazgos histológicos

obtenidos mediante biopsia para demostrar la libertad de la enfermedad. La seguridad fue valorada mediante los efectos adversos ocasionados por dicho tratamiento.

El impacto organizacional fue analizado mediante la visita a establecimientos de atención a la salud en donde se observó al HIFU en comparación con el tratamiento estándar de oro (prostatectomía radical), aquí se pudo determinar el flujo del paciente, la necesidad de personal y de equipamiento durante la realización de ambos procedimientos.

Las implicaciones económicas se obtuvieron mediante el costeo de los procedimientos observados durante el análisis organizacional. En éste, mediante la observación y el llenado de un cuestionario se enlistaron los elementos necesarios para ambos y se cotizaron para obtener el costo de la etapa transquirúrgica que involucra cada terapia desde la perspectiva del pagador.

Resultados y conclusiones

Fueron incluidos 12 estudios por su relevancia en el tema, 5 revisiones sistemáticas de series de casos y 7 series de casos controlados. En ellos se encontraron resultados sobre la efectividad del equipo HIFU donde en general muestran buenos resultados después del tratamiento sobretodo en pacientes con cáncer localizado de bajo riesgo. Los niveles de antígeno prostático específico (APE) obtenidos son menores a 4 ng/ml y hallazgos negativos mediante biopsia en 80% o más, aunque algunos reportan hallazgos positivos que van de 50% a 80%. En lo que respecta al APE y el criterio de falla bioquímica, se utiliza un criterio para radioterapia, por lo cual existe inconsistencia por parte de algunos autores. La respuesta positiva a esta terapia en cuanto a curación a 5 años indica un 60-66% aproximadamente y a 7 de 60-70%, siendo beneficiados los pacientes con enfermedad muy controlada, tras recurrencia o en conjunto con otras terapias. A pesar de que en la mayoría de los resultados reportados hablan de una buena efectividad del dispositivo HIFU comprobada mediante biopsia o nivel de APE a corto plazo después del tratamiento, no es posible ser concluyente al respecto pues se requiere de evidencia médica de mayor calidad que compare al HIFU con alguna de las tecnologías estándar como la prostatectomía radical.

La seguridad de esta tecnología indica alto grado de incidencia respecto a disfunción eréctil e incontinencia urinaria, pero esto se puede deber a que los pacientes incluidos en las series son de edad avanzada pudiendo padecerlo previos al procedimiento. Hablando de la edad de los pacientes, esto hace que el seguimiento a más de 5 años se vea comprometido, pues la mayoría mueren antes por causas ajenas.

La tecnología tiene 13 años tratando cáncer de próstata y en ese tiempo ha sufrido cambios, entre ellos esta la realización de resección transuretral (RTU), con lo que la simplicidad organizacional con que se realiza HIFU en comparación con el estándar de oro (prostatectomía radical) se ha visto afectada, aumentando el equipamiento necesario, el personal requerido, y aumentando la movilidad y manipulación del paciente de un lugar a otro. El costo de la realización de HIFU, obtenido gracias a la asesoría de la Lic. Laura Calvo, costaría \$9,489.44 pesos contra \$8,761.60 de la Prostatectomía Radical, siendo 8.3% mas costoso. En el caso de HIFU su costo es prácticamente lo que cuesta el consumible Ablapak, único para cada tratamiento y paciente.

Recomendación

Se requieren de estudios controlados aleatorizados en donde se compare con alguna de las tecnologías estándar que cuentan con mayor seguimiento. Por otro lado el reclutamiento debe de ser en pacientes con mayor expectativa de vida para poder obtener seguimientos a mayor plazo con números significativos de participantes. Además es necesario definir un criterio de falla bioquímica, referente a nivel de Antígeno Prostático Específico indicador de falla, exclusivo para esta tecnología.

Debido a la falta de evidencia médica de calidad que permita concluir sobre la efectividad del HIFU, no se recomienda su inclusión al cuadro básico y catálogo de insumos para la salud en México.

1. Introducción

1.1 Cáncer de Próstata e Incidencia

La próstata es un órgano que se encarga de producir el líquido seminal que nutre y protege a los espermatozoides.¹ Su crecimiento se da de manera continua a partir de la pubertad y debido a su localización anatómica comienza a generar malestares y síntomas en la mayoría de los varones a partir de los 45 años de edad, pudiendo ser indicadores de: infección, hiperplasia benigna de próstata (HBP) o cáncer.^{1,2}

La sintomatología que se presenta para cáncer de próstata en etapas iniciales es nula y conforme avanza la enfermedad se asemeja a la de hiperplasia benigna de próstata, y van desde: dificultad para orinar, retención urinaria, dolor al orinar, dolor al eyacular y dolor en la espalda baja.^{2,3} En etapas avanzadas de la enfermedad los síntomas que se manifiestan son: nocturia, incontinencia, dolor en los huesos, hematuria, dolor abdominal, anemia y pérdida de peso.^{1,3}

Esta neoplasia es poco comprendida, pues sólo el 3% de quienes lo padecen mueren a causa de ello, explicado con que existen casos de hombres de edad avanzada que al morir presentan evidencia histológica de presencia de la enfermedad sin haber tenido síntomas a lo largo de su vida.^{4,5}

El carcinoma prostático se le adjudica a los hábitos alimenticios y a la testosterona y tiene mayor propensión conforme aumenta la edad o bien si se cuenta con antecedentes familiares o se es de raza negra particularmente afroamericana.^{2,3,6}

En México ocupa la primera causa de muerte por tumores malignos en hombres en edad post-productiva, representa el 7% de los carcinomas detectados y según datos del 2005 fue la segunda causa de muerte por tumores malignos en la población.⁵⁻⁷

Mientras que en Estados Unidos y Canadá ocupa el primer lugar de cáncer en varones, en Gran Bretaña es el segundo tumor más frecuente.^{6,8} En Europa se observan al año 2,6 millones de nuevos casos y este padecimiento es el responsable del 9% de las muertes por cáncer en varones.⁹

1.2 Diagnóstico

La edad recomendada para ser sometido a procedimientos de detección de cáncer de próstata es entre los 40 y 45 años de edad si se cuenta con factores de riesgo altos de padecerlo. Y a partir de los 50 años en varones sin factores de riesgo, debido a que la elección del tratamiento adecuado depende del estadio clínico en que se realice el hallazgo.³

Comúnmente se realizan tres procedimientos para la detección, estos son: la examinación digital rectal (EDR), mediante la introducción del dedo en el recto para palpar áreas duras irregulares o anormales que indiquen cáncer; el análisis de sangre para observar los niveles de antígeno prostático específico (APE); y la biopsia, realizada en ocasiones mediante ultrasonido transrectal (UTR), para mejorar la certeza en la toma de la muestra y observar estructuras o lesiones sospechosas.^{1,4}

La recomendación en cuanto a tamizaje de la enfermedad mediante EDR y APE por parte de la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) y la Asociación Americana de Urología (AUA) es la realización anual en personas con expectativas de vida mayor a 10 años. Por otro lado la Fuerza de Tarea de Servicios Preventivos de Estados Unidos (USPSTF) y el American College of Physicians (ACP) no lo recomiendan, pues afirman que no existe evidencia concluyente de que la práctica del tamizaje reduzca la mortalidad causada por el cáncer de próstata.¹⁰

En los últimos años el tamizaje de APE en conjunto con el EDR ha elevado la tasa de detección de cáncer en etapas tempranas, es por ello que de todos los pacientes

diagnosticados entre el 70 a 80% son confinados al órgano, volviéndolos candidatos a terapia local potencialmente curativa.^{3, 7, 11} En México la mayoría de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas, cuestión que no da muchas posibilidades de curación definitiva.⁷

1.2.1 Antígeno Prostático Específico

La detección mediante APE se ha vuelto común en los últimos 10 años.⁴ En el análisis se mide la concentración en sangre de la proteína producida por células sanas y cancerosas de la glándula prostática. En general un nivel superior a los 4 ng/ml es indicador de presencia de la enfermedad, aunque existen casos de cáncer a menores concentraciones.^{3, 5, 12}

Como se puede observar en la *Figura 1* y de acuerdo con la curva receptor operador (ROC), los valores de efectividad para esta prueba varían dependiendo del valor considerado como corte, para el caso de 4 ng/ml se tienen valores superiores al 80% de sensibilidad y cerca del 70% de especificidad.^{5, 10}

La detección mediante el análisis de APE y sus formas moleculares ha derivado en un mayor número de pacientes diagnosticados con presencia de tumores pequeños con crecimiento lento, sin nódulos palpables y en fases asintomáticas de la enfermedad, favoreciendo la completa curación pues son pacientes que debido a su edad y estado de salud, son candidatos a terapias agresivas como cirugía, radiación u otras fuera de los estándares.^{5, 8, 10, 13}

Esta determinación se emplea comúnmente para monitorear la respuesta a tratamientos para cáncer de próstata. Por ejemplo en Terapia mediante Radiación Externa y mediante Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad. El predictor de falla bioquímica o formación de metástasis distantes es el nadir de APE, el valor más bajo de antígeno obtenido después del tratamiento. Cabe mencionar que en el caso de HIFU esta herramienta de predicción sigue siendo debatida, sin embargo se emplea como resultado de interés en la mayoría de los artículos sobre esta tecnología.^{12, 14}

1.3 Clasificación del Cáncer de Próstata

La clasificación por extensión del tumor conocida como TNM permite definir la fase clínica del cáncer conocida como estadio clínico. A continuación se muestra la simbología y su significado.^{1, 2, 5, 12}

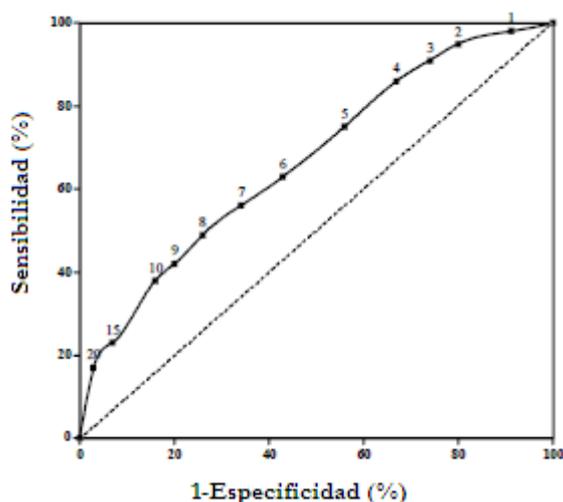


Figura 1. Curva Receptor Operador donde se muestra la sensibilidad y especificidad de la prueba de APE considerando diferentes valores de concentración como corte¹⁰.

T.- Tumor primario

Tx.- No es posible la evaluación

T0.- No hay evidencia

T1.- Limitado a la próstata, no es palpado y fue identificado de manera casual

T2.- Palpado, confinado y limitado a la próstata

T3.- Extensión a tejido circundante y vesículas seminales

T4.- Invasión a estructuras colindantes distintas a las de T3 (esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano, pared pélvica y metástasis en huesos y ganglios linfáticos)

N.- Ganglios linfáticos regionales

Nx.- No es posible la evaluación

N0.- Sin nódulos

N1.- Con nódulos

M.- Metástasis a distancia

Mx.- No es posible la evaluación

M0.- Sin metástasis

M1.- Con metástasis

La clasificación de la enfermedad es de gran importancia pues de ello depende que el médico sugiera y administre el tratamiento adecuado en pacientes con cáncer localizado de próstata. Debido a esta necesidad y a que en ocasiones la clasificación TNM es poco precisa, han surgido clasificaciones que permiten estratificar en subgrupos de pronóstico por grado histopatológico y por riesgo con base en el APE.⁵

1.3.1 Grado Histopatológico

También conocido como Gleason, por quien fue propuesto, se basa en la examinación mediante biopsia del tejido prostático, este se compone por dos grados de calificación respecto a su anormalidad en escales del 1 al 5 para obtener valores entre 2 y 10 que indiquen la diferenciación como se muestra a continuación.^{3, 5, 12}

Gx.- No se puede evaluar

G1.- Valores de 2 a 4, bien diferenciado, crece lentamente y difícilmente se esparcirá

G2.- Valores de 5 a 6, moderadamente diferenciado

G3, G4.- Valores de 7 a 10, poco diferenciado y propenso a esparcirse

1.3.2 Grupos de Riesgo

Esta es una combinación de clasificaciones, propuesta por D'Amico, que incluyen el estadio T, el Gleason y el nivel de APE, como se muestra en la Tabla 1, y permite dividir a los pacientes en grupos de acuerdo al nivel de riesgo para que el tratamiento que les será administrado se adapte a las necesidades de la enfermedad y se obtengan mejores resultados.^{3, 4, 15}

TABLA 1

CLASIFICACIÓN DE RIESGO DEL PACIENTE DE ACUERDO AL CRITERIO DE D'AMICO ¹⁵			
Riesgo	Estadio Clínico	Nivel Inicial APE	Gleason
Bajo	T - T1	< 10 ng / ml	≤ 6
Intermedio	T2	10 - 20 ng /ml	7
Alto	T3 - T4	> 20 ng /ml	≥ 8

1.4 Tratamientos

La detección y diagnóstico de cáncer de próstata en estadios de enfermedad confinada y de bajo riesgo convierte a los pacientes en candidatos a procedimientos curativos que incrementan su expectativa de vida.^{16,17}

Hablando de cáncer localizado de próstata y de acuerdo con la guía propuesta por la Asociación Europea de Urología (EUA) se recomienda como tratamiento primario la Prostatectomía Radical (PR) o Radioterapia (RT).^{17, 18} Algunos otros sugieren un método menos invasivo basado en el seguimiento estricto de la enfermedad conocido como vigilancia expectante o activa, y cuya aplicación requiere de la selección rigurosa del paciente.^{8, 12, 18}

1.4.1 Prostatectomía Radical

Esta forma quirúrgica es el actual “estándar de oro” en el tratamiento de cáncer localizado de próstata, a pesar de haber sido definida en los años 80’s en la actualidad con el advenimiento de nuevas tecnologías y técnicas (eg. Cirugía laparoscópica o robótica) ha sufrido refinamientos y mejoras, reflejadas en la disminución de días de estancia hospitalaria, reducción de la pérdida de sangre, minimización de la morbilidad y maximización de la calidad de vida.^{4, 9, 18, 19}

Este procedimiento es recomendado en tumores malignos clínicamente confinados en estadios T1 y T2, en pacientes maduros (media 55 años) con expectativa de vida mayor a 10 años, sin comorbilidades, con valores de Gleason menor a 8 y niveles de APE menores a 20 ng/ml.^{4, 9, 13, 20, 21}

La Prostatectomía Radical es y ha sido el método mas efectivo y de potencial curación en el tratamiento de esta enfermedad pues extirpa toda la glándula y vesículas seminales, obteniendo valores muy bajos de APE (menor a 0.2 ng/ml), aunque con complicaciones asociadas como: disfunción eréctil (DE) e incontinencia urinaria (IU).^{1, 3, 6, 9, 19 - 21}

1.4.2 Radioterapia

También conocida como Radioterapia Externa, es la segunda tecnología estándar recomendada por su efectividad en la curación a largo plazo en pacientes no candidatos a PR y en combinación con otros tratamientos como la deprivación hormonal.^{3, 4, 6}

Los resultados de este procedimiento son medidos mediante el nadir de APE, es decir el valor más bajo de concentración obtenido después de la terapia, generalmente en un resultado satisfactorio se habla de nadir menor a 0.5 ng/ml y existe falla bioquímica si el nadir se incrementa en 2 ng/ml.³

1.4.3 Vigilancia Expectante

Este método recomendado para pacientes con tumores bien diferenciados, asintomáticos, de bajo riesgo y con expectativa de vida menor a 10 años, requiere el chequeo mediante análisis de APE cada 3 meses, tacto rectal cada 6 meses y biopsia cada año.^{3, 21}

1.4.4 Otras Terapias

Al abordar la próstata mediante los estándares (PR y RT), existe el riesgo de padecer complicaciones debido a su localización y colindancia con estructuras importantes como: el recto, límites neurovasculares, esfínter, uretra y vejiga.^{11, 22} Aunado a esto, es posible que el paciente no sea candidato por: edad, complicaciones, ser anestesiológicamente de alto riesgo, haber sido tratados previamente o que simplemente no desea ser sometido a terapias estándar que signifiquen pérdida de función eréctil o incontinencia.^{8, 9, 11, 17}

El deseo por conservar la calidad de vida ha llevado al surgimiento de tratamientos menos invasivos que ofrecen la efectividad y morbilidad equiparables con los procedimientos estándar disminuyendo los efectos adversos.^{16, 22}

Algunas de las tecnologías que sugieren causar daño mínimo en el área circundante y con posibilidad al retratamiento en caso de recurrencia son: la Radioterapia Conformacional 3D, la Braquiterapia, la Terapia Térmica con Nanopartículas Magnéticas, la Crioterapia y el Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad.^{4, 8, 9, 16, 18, 23} Otras que siguen siendo experimentales son: la Terapia Fotodinámica, Terapia de Microondas y Ablación mediante Radiofrecuencia Intersticial.^{16, 18}

1.5 Descripción de la intervención

1.5.1 Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad (HIFU por sus siglas en inglés)

La tecnología HIFU no es nueva, su utilización en el campo urológico tiene poco y aunque ha sido utilizado en HBP su eficacia en cáncer sigue bajo investigación.^{16, 20} Esta terapia es sugerida como una alternativa menos invasiva en pacientes con cáncer localizado de próstata de riesgo bajo a moderado.^{9, 20}

A grandes rasgos utiliza el principio de propagación del ultrasonido, energía no ionizante, que al pasar través del tejido vivo no genera daño, pero es capaz de acarrear energía suficiente para focalizarla en un punto elevando la temperatura y destruyendo el tejido biológico sin dañar el área circundante y permitiendo la aplicación del tratamiento en múltiples sesiones en caso de recurrencia.^{16, 24, 25}

1.5.2 Historia de la Tecnología

El principio del efecto físico generado por el ultrasonido en los tejidos fue investigado en los años 40's, específicamente en 1944 se estableció la capacidad de éste para destruir tejidos. En los años 50's los hermanos Fry visualizaron su aplicación en la rama médica, siendo sus primeras aplicaciones en tratamientos de desordenes neurológicos, como el parkinson, pero a falta de obtención de imágenes se detuvo su aplicación. No fue sino hasta décadas después gracias a la obtención de imágenes mediante ultrasonido o resonancia magnética, que se desarrollaron aplicaciones extracorpóreas sin requerir de procedimientos quirúrgicos, y que se conoció la capacidad del HIFU para coagular y destruir tejido a través de la piel y mucosas.^{11, 25, 26}

En 1956 el primero en sugerir la utilización del HIFU en el tratamiento de cáncer fue Burov²⁵. En los 70's la investigación rindió frutos y fue creado el primer dispositivo Sonablate en la Escuela Universidad de medicina en Indianápolis, pero no fue sino hasta finales de los 80's cuando se irradiaban experimentalmente tumores. En el 92 se definieron los parámetros para tratar la próstata y fue introducido el primer prototipo, en 94 Maedesbacher lo utilizó en HBP y en 95 para cáncer, después en 96 Gelet lo utilizó en cáncer de próstata confinado en Europa.^{16, 17, 22, 25}

En el año 2000 se recibió por parte de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos la aprobación para hacer un estudio de viabilidad para demostrar la seguridad y efectividad de la terapia en cáncer de próstata, la cual sigue bajo proceso pues ningún dispositivo ha sido aceptado.^{24, 27}

1.5.3 Principios de Funcionamiento

La base del HIFU es el sonido, que a frecuencias superiores a las audibles (>20 000 Hz) ocasiona efectos térmicos. El ultrasonido se produce mediante un transductor piezoeléctrico conocido como cristal, al pasar corriente por él produce vibración con lo que se generan ondas que a su paso por los tejidos se reflejan con diferentes atenuaciones en forma de eco. Al regresar el eco al cristal lo hace vibrar generando una corriente eléctrica que es convertida en imagen. Para que la imagen obtenida tenga buena nitidez o bien que el ultrasonido aplicado en el tratamiento sea correcto, requiere de un medio (gel) que elimine el aire entre el cristal y el tejido. En el proceso de obtención de imágenes la cantidad de energía depositada y el calor generado son insignificantes.^{11, 27}

Para que el HIFU logre su cometido se aumenta la intensidad de las ondas y se focalizan en un punto, como si se tratara de una lupa, logrando que el depósito de energía en el tejido sea en grandes cantidades, produciendo daño irreversible sin dañar el tejido interpuesto entre el emisor y el objetivo.^{8, 11, 27}

Los efectos generados por el HIFU que causan destrucción tisular conocida como necrosis coagulativa son: el efecto térmico, el efecto mecánico y la cavitación.^{8, 28}

1.5.3.1 Efecto Térmico

El depósito de energía en el tejido en las condiciones idóneas de absorción del tejido, tamaño y respuesta térmica, causa un cambio agudo de temperatura (del punto focal hacia fuera), hasta llegar a los 80 o 100 ° C en pocos segundos, deshaciendo la membrana lipídica de la célula y desnaturalizando las proteínas.^{9, 11, 27, 28}

1.5.3.2 Cavitación y Efecto Mecánico

El aumento de temperatura en el tejido genera microburbujas de gas por ebullición, el gas comienza a ejercer presión en las paredes de las burbujas generando movimiento oscilatorio descontrolado que produce ondas de choque y colapsos violentos que generan daño mecánico conocido como ablación. Este efecto debe ser evitado pues al encontrarse el ultrasonido con burbujas de aire la señal que lee el dispositivo es errónea y puede llevar a lesiones no deseadas.^{9, 11, 27}

1.5.3.3 Necrosis Coagulativa

Se le conoce así al daño tisular irreversible propiciado por la temperatura alcanzada y la duración de la exposición. A las lesiones elipsoidales y de corta longitud generadas por el ultrasonido se les conoce como lesión elemental o primaria. La serie de lesiones elementales en la zona se logra con el desplazamiento del transductor mediante un sistema de posicionamiento electrónico del punto focal, con lo que se permite el tratamiento de todo el volumen de la glándula.^{8, 9, 28}

1.5.4 Modelos Comerciales

Actualmente se pueden encontrar en el mercado dos dispositivos comerciales para el tratamiento de cáncer de próstata, por un lado el Ablatherm de la marca Edap – TMS de Francia y por el otro el Sonablate de la marca Focus Surgery Inc. de Estados Unidos. Ambos utilizan el mismo principio del ultrasonido y presentan diferencias en cuanto a: la planeación del tratamiento, el software, mecanismos de seguridad, intensidades y frecuencias utilizadas, teniendo con esto variaciones en la calidad de las imágenes obtenidas, la energía incidente y la energía absorbida. Algunas características son similares como: el sistema de enfriamiento activo y el monitoreo continuo de temperatura y de distancia entre la pared rectal y la próstata.^{11, 27}

1.5.4.1 Ablatherm^{8, 9, 11, 17, 27 - 30}

Este dispositivo disponible en el mercado desde 2001, ha sufrido modificaciones técnicas, entre algunas de ellas están: el software de planeación, el escaneo, los sistemas de seguridad (sistema de enfriamiento y detector de movimiento) y la creación de una sonda única para adquisición de imágenes y tratamiento.

El equipo se conforma por una cama para que el paciente se recueste en posición decúbito lateral derecha, computadora, monitor, sistema de posicionamiento de la sonda, y generador y escáner de ultrasonido. La sonda rectal se introduce a un sistema de enfriamiento para la preservación de la pared rectal, conformado por un balón de látex relleno de líquido refrigerante a una temperatura de entre 12° C y 14° C (con la finalidad de reducir fístulas recto-uretrales y permitir la transmisión de la señal). Por lo anterior se vuelve importante la posición en que es colocado el paciente pues las burbujas tienden a subir colocándose lateralmente respecto al transductor evitando su interposición y efecto de cavitación durante el tratamiento.

La sonda es controlada por una computadora que dirige los disparos previamente programados por el médico. El médico puede elegir tres diferentes algoritmos, esto debido al cambio de propiedades que sufre la glándula al ser tratada previamente, estos son para: tratamiento primario, retratamiento y tratamiento tras recurrencia de RT. Una vez definido el tipo de algoritmo a utilizar, se realiza la planeación del procedimiento, mediante la visualización de imágenes de ultrasonido, en donde se definen los límites objetivo y dividiendo virtualmente, a la próstata en 4 a 8 sectores, dependiendo su tamaño.

En cuanto a la seguridad, cuenta con un sistema de control que estabiliza la distancia entre el transductor y la pared rectal durante el tratamiento, además tiene un sensor de movimiento mediante rayo infrarrojo, con el que al activarse se interrumpe el procedimiento.

Una peculiaridad de este equipo es que dentro de la sonda se encuentran dos transductores: el de imagen a una frecuencia de 7.5MHz; y el de tratamiento que focaliza un área de 40-45mm, a una frecuencia de 3MHz, con un intervalo y duración de disparo variable dependiendo del tratamiento de entre 4 y 5s, generando una lesión de 19 a 24mm de longitud y 1,7mm de diámetro.

1.5.4.2 Sonablate ^{8, 11, 27 - 29}

El equipo de terapia Sonablate no cuenta con cama específica por lo que el procedimiento se realiza en una mesa quirúrgica en posición litotómica, volviendo propenso a comprometer el tratamiento debido a las burbujas presentes en el fluido circulante. En este caso a la sonda también es preparada con un sistema de enfriamiento similar al utilizado por el equipo Ablatherm. El equipo requiere de un médico con gran habilidad pues la sonda es dirigida manualmente y existe una amplia gama de sondas dependiendo del tamaño de la glándula y lesión elemental deseada la cual ronda de 25 a 45mm de longitud.

El tratamiento se realiza en 3 cortes o sectores y durante este es necesario cambiar de sonda al menos una vez. La sonda de este dispositivo posee un cristal único que trabaja a una frecuencia de 4MHz para obtener imágenes e impartir el tratamiento. El algoritmo utilizado también es único, pues en este caso la potencia es ajustada manualmente. La forma en que se asegura la distancia entre pared rectal y transductor es mediante la comparación, por parte del operador, de una imagen obtenida al inicio del tratamiento con imágenes capturadas en tiempo real, por lo que si existe movimiento hay que rehacer el tratamiento. Un sistema que incluye el equipo es la medición de reflectividad del tejido, para que al incrementar la temperatura se indique al usuario que debe esperar a que se disipe el calor para continuar bajo la dosis de energía correcta.

1.6 Información para el Paciente

1.6.1 Indicaciones ^{14, 16, 24, 31 - 32}

La terapia con HIFU esta prescrita para pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo, no candidatos a prostatectomía radical o como terapia de salvación tras recurrencia de radioterapia o braquiterapia. La excepción de lo anterior sólo se da en pacientes que no desean ser sometidos a procedimientos estándar.

Las características específicas para este tratamiento son:

- Pacientes mayores a 70 años
- Vida expectante mínima de 5 y menor a 10 años
- Estadio Clínico T1-T2 Nx-N0M0
- Gleason de preferencia ≤ 7 ó < 10
- PSA ≤ 20 ng/ml
- Volumen < 30 cc

1.6.2 Contraindicaciones^{9, 11, 16}

El HIFU no debe utilizarse en pacientes con patologías o condiciones anatómicas que dificulten la inserción de la sonda endorrectal y no debe existir estenosis anal. Tampoco debe de realizarse en personas con volúmenes de glándula mayor a 30cc, ni deben existir calcificaciones mayores a 1cm pues generan mala transmisión de ondas ultrasónicas. Lo anterior puede solucionarse mediante la realización previa de resección transuretral de próstata (RTU) o de privación hormonal.

1.6.3 El Procedimiento^{9, 12, 14, 16, 25, 27, 30 – 32}

En el caso del dispositivo Ablatherm, en tratamientos a partir del año 2000 se realiza resección transuretral (RTU) previa para reducir el volumen de la próstata y eliminar calcificaciones, reduciendo también la cantidad de derivis necrótica y la retención urinaria prolongada. El procedimiento de HIFU se realiza bajo anestesia espinal y la colocación requiere de la flexión de las piernas haciendo un ángulo cercano a 90° respecto del tronco. Durante la planeación se coloca una placa en la cadera del paciente donde se dirige el rayo infrarrojo del sensor de movimiento, se fija una distancia de seguridad de 3 a 6mm entre la mucosa rectal y la porción dorsal de la próstata, y se inserta un catéter Foley para identificar el cuello de la vejiga, este se retira durante el tratamiento para no interferir con el ultrasonido. La terapia se realiza a partir del ápex hacia el cuello de la vejiga mediante 350 a 1000 lesiones elementales de 13 a 18mm aplicadas en sectores. El tiempo promedio de duración es de hora y media a tres horas. Una vez terminado el procedimiento el paciente es enviado a casa un día después con antibióticos, antiinflamatorios y la utilización de un catéter al menos por 20 días. Esta terapia permite el uso repetido en caso de recidiva.

1.6.4 Seguimiento del Tratamiento

La forma de monitorear falla bioquímica a los pacientes tratados mediante HIFU es el utilizado en radioterapia (RT), con medición del nivel de antígeno prostático específico (APE) cada 3 meses, poniendo especial atención en las elevaciones de nivel después de alcanzar el nadir, y biopsia transrectal cada 6 meses.^{9, 14, 16} En cuanto a la medición de efectos adversos, generados por esta terapia, se realiza bajo la aplicación de cuestionarios sobre el flujo urinario y la disfunción eréctil.¹⁵

1.6.5 Criterio de Evaluación de Falla Bioquímica

El criterio usado es el de radioterapia (RT), en el se miden las concentraciones de APE y se comparan con los niveles de corte que relacionan falla o tratamiento satisfactorio son los definidos por la American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) y el Phoenix quienes indican que el rango normal debe menor o igual a 4 ng/ml y la falla se da cuando existe un incremento de 2 ng/ml tres veces consecutivas o sólo de 2 ng/ml sobre el valor de nadir de APE obtenido.^{14-16, 31}

Esta definición de falla continúa en debate para HIFU, pues requiere de una definición específica y de un comparador adecuado, como la prostatectomía radical.³¹

TABLA 2

RESULTADOS DE SÍNTOMAS URINARIOS DE ACUERDO AL CUESTIONARIO IPSS ²⁴	
Síntomas Leves	0 a 7
Síntomas Moderados	8 a 19
Síntomas Severos	20 a 35

1.6.6 Criterio de Evaluación de Efectos Adversos

Para valorar los efectos adversos de esta tecnología se realizan dos cuestionarios cada 6 meses en conjunto con la medición de APE y la realización de biopsias, el Internacional Prostate Symptoms Store (IPSS) para valorar función urinaria y el International Index for Erectile Function (IIEF-5) para la función sexual, en la Tabla 2 y 3, se muestra el significado de los valores resultantes de estos cuestionarios respectivamente y en los ANEXOS 1 y 2 se observan las preguntas que componen dichos cuestionarios de valoración.^{9, 15, 16, 24}

TABLA 3

RESULTADOS DE DISFUNCIÓN ERÉCTIL DE ACUERDO AL CUESTIONARIO IIEF – 5 ²⁴	
DE nula	> 22
DE leve	17 a 22
DE leve moderada	12 a 16
DE moderada	8 a 11
DE severa	< 8

2. Preguntas de Investigación

La presente evaluación se produce en respuesta a la solicitud de inclusión del equipo de terapia mínimamente invasivo para cáncer localizado de próstata (T1-T2) mediante Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad (HIFU) al Cuadro Básico y Catálogo de Insumos para la Salud en México. De lo anterior surgen los siguientes objetivos:

2.1 Objetivo General

Determinar la efectividad del Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad (HIFU) en el tratamiento de pacientes con cáncer localizado de próstata (T1-T2), con relación en hallazgos histológicos y bioquímicos reportados.

2.2 Objetivos Específicos

- Señalar los efectos adversos ocasionados por la utilización del HIFU como terapia en pacientes con cáncer localizado de próstata.
- Valorar el impacto organizacional del procedimiento con HIFU en comparación con el estándar de oro (Prostatectomía Radical) en el tratamiento de cáncer de próstata.
- Evaluar los costos implicados al tratar este padecimiento mediante Prostatectomía Radical y mediante la alternativa HIFU.

3 Evaluación Clínica de la Efectividad y Seguridad

3.1 Método

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica publicada sobre HIFU y se extrajo información relevante para su análisis crítico y síntesis.

3.2 Estrategia de Búsqueda

La combinación de palabras claves establecidas que permitieron la localización de artículos referentes a dicha tecnología en las bases de datos electrónicas fueron:

Prostate Cancer High Intensity Ultrasound

Esta búsqueda fue realizada durante los meses de abril y mayo del año 2009, en las siguientes bases de datos:

Biomed Central
Pubmed Central
Medline
Embase – Elsevier
Scirus - Sciencedirect
Springerlink
Cochrane

Además se consultaron bases de datos de agencias de evaluación de tecnologías para la salud, en busca de información y recomendaciones previas, entre ellas fueron consultadas:

The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),
Suecia
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Reino Unido

3.3 Criterio de Inclusión

3.3.1 Primera Selección

Se obtuvieron los resúmenes de los artículos encontrados y se aplicó una primera selección de la literatura con base en la estrategia PICO³³, mediante la que se establecieron los siguientes parámetros.

Población.- varones con cáncer localizado de próstata en estadio T1 – T2

Intervención.- HIFU como terapia primara sin tratamientos previos o adyuvantes

Comparador.- Prostatectomía Radical, pero no se encontraron estudios comparativos, pues la literatura acerca de HIFU se compone por reportes de caso y series de casos.

Resultados.- artículos o publicaciones donde se valore la tecnología con base en la disminución del nivel de APE, indicador de falla bioquímica.

Las fechas consideradas en la selección de artículos fueron a partir del 2000 en idioma ingles o español. Los tipos de estudio encontrados y considerados para el análisis fueron a partir de estudios de casos controlados hacia arriba en la pirámide de niveles de evidencia médica que se observa en la *Figura 2* y no se hizo distinción entre los modelos disponibles en el mercado.



Figura 2. Niveles de Evidencia Médica, considerados para la revisión de la literatura a partir de Series de Caso hacia arriba de la pirámide³⁴.

3.3.2 Segunda Selección

En esta se obtuvieron los artículos seleccionados en extenso y se realizó una lectura crítica de los mismos empleando la herramienta desarrollada por el Critical Appraisal Skills Programme (CASPe).³⁵ Los cuestionarios aplicados según el tipo de estudio se encuentran en los ANEXOS 3 y 4, con ellos se calificó la calidad de los mismos y se consideraron sólo aquellos que superaran el 7 de calificación.

3.4 Resultados de la Búsqueda

Se localizaron los resúmenes de 159 artículos de los cuales al ser revisados se excluyeron 117, de estos 13 por ser de años anteriores al 2000, 39 por no cumplir con alguno de los parámetros definidos en PICO³³, 22 por tipo de estudio (eg. opinión, informativos, etc.), 4 por idioma y 39 por estar duplicados (eg. mismos autores diferentes títulos, mismas cohortes, iguales ubicados en diferentes bases de datos).

De los restantes 42 se obtuvo el artículo en extenso y se les realizó lectura crítica. De estos se excluyeron del análisis 30, 24 por estar contenidos en alguna de las revisiones sistemáticas incluidas en este estudio y 6 por calificación menor a 7 en la aplicación de los cuestionarios CASPe³⁵.

El número final fue de 12 artículos para ser revisados a fondo y realizar la extracción de información necesaria. Los resultados y flujo de artículos se puede observar en la Figura 3. De los 12 artículos en extenso considerados para extracción y síntesis 5 son revisiones sistemáticas, que se observan en la Tabla 4, y 7 series de caso cuya información se observa en la Tabla 5.

3.5 Resultados del Análisis Crítico de la Literatura

A continuación en las Tablas 4 y 5 se muestra la extracción de información relevante de los artículos seleccionados, misma que es comentada en cuanto a la efectividad y seguridad del HIFU en los siguientes apartados del presente documento.

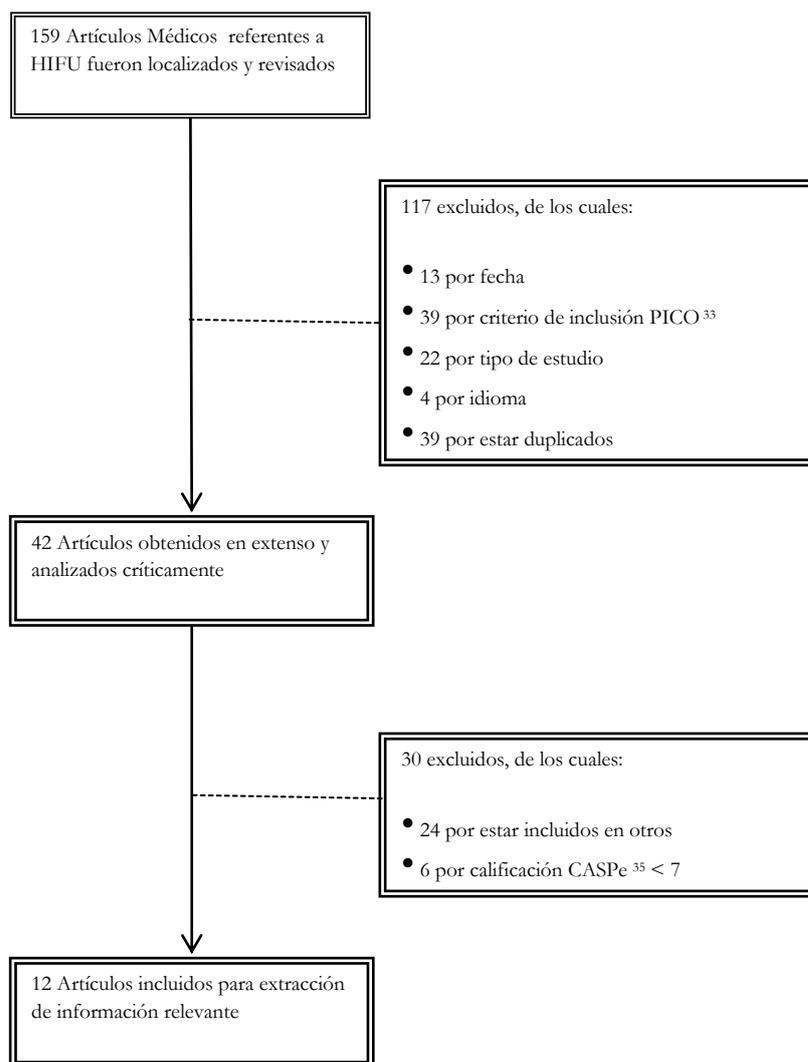


Figura 3. Flujo de Artículos que ejemplifica el método que se siguió en esta revisión sistemática, así como los resultados de cada etapa de la misma.

3.5.1 Efectividad

En la Tabla 4 se muestra la información relevante de las revisiones sistemáticas incluidas para esta evaluación, estas se conforman por entre 7 y 9 series de caso excepto la más reciente del año 2008 del autor Rebillard¹⁷ quien considera 30. En lo que respecta a la efectividad del dispositivo HIFU la mayoría reportan datos a corto plazo, excepto nuevamente Rebillard¹⁷ quien refiere a 5 y 7 años. Los hallazgos negativos de la presencia de la enfermedad diagnosticados mediante biopsia son del 75 a 93% en el dispositivo Ablatherm y de 64 a 88% en el Sonablate.

La tasa de libertad de la enfermedad, comprobada mediante la medición de APE arroja valores por debajo a los porcentajes demostrados mediante biopsia, esto puede ser debido a la falta de un criterio homologado para esta terapia, lo anterior se puede demostrar al observar que algunos autores, Rewcastle²⁷ y Hummel³⁶ hablan de nadir por debajo de 4 ng/ml, pudiendo sugerir que están utilizando el criterio ASTRO o Phoenix, mientras que Rebillard¹⁷ al parecer considera el de la FDA al referirse a niveles menores a 0.5 ng/ml. Hablando de números, la población tratada libre de cáncer de próstata es para el Sonablate de 75-84% sin especificar el seguimiento, y a 7 años para el Ablatherm de 60-70%, aunque algunos por ejemplo el NICE¹² sin hacer diferencia entre el equipo muestra el valor más bajo, sin especificar la duración del seguimiento, con un 54%. Esta situación puede explicar porqué en una evaluación de

procedimientos contra el cáncer de próstata del 2008 el NICE⁴ no recomienda la utilización del HIFU fuera de estudios clínicos controlados.

De todas las revisiones sistemáticas incluidas el autor Murat¹¹ nos presenta de manera más clara que las características y selección del paciente son de gran importancia y que influyen en que este procedimiento sea satisfactorio, pues muestra que en pacientes con cáncer localizado de bajo riesgo con nivel inicial de APE menor a 4 ng/ml se alcanzó la curación en el 90% de los casos, mientras que en los de riesgo medio y alto de cáncer localizado de próstata sólo el 60% lo lograron. Este es el claro ejemplo de que el HIFU es efectivo en la mayoría de los casos cuando el paciente tienen niveles iniciales muy bajos de APE, pues si recordamos el criterio ASTRO y Phoenix nos indican que valores < 4 ng/ml indican libertad de la enfermedad, por lo que uno pensaría que los pacientes que se sometieron a este procedimiento podrían simplemente haber optado por una terapia menos invasiva como la vigilancia expectante, por mencionar alguno.

Por otro lado las series de caso incluidas en esta evaluación y no contenidas en las revisiones sistemáticas y que se muestran en la Tabla 5, en su mayoría se trata de series de pocas personas, siendo la de Chaussy³² del año 2001 la de mayor (184) y la de Koch²⁴ en el 2007 para la FDA la de menor (20). La edad de los pacientes seleccionados va de los 56 a los 81 años con lo que se aplica la terapia a un grupo controlado de adultos mayores que pudieron no ser candidatos a los procedimientos estándar. El seguimiento que se les dio a estos pacientes fue hasta alcanzar el nadir de APE y hasta concluir 1 o 2 años, aunque hay con mayor seguimiento de hasta casi 5 años por parte de Blana³¹ en el 2008 quien a decir por el título de su artículo uno esperaría un seguimiento de 8 años como el mismo lo sugiere.

TABLA 4

EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN RELEVANTE OBTENIDA A PARTIR DE REVISIONES SISTEMÁTICAS PREVIAS					
Fuente	Artículos Revisados	Tipo de Estudio	% Biopsias Negativas	Nivel de nadir de APE alcanzado	Tasa de Libre de Enfermedad
Rebillard 2008 ¹⁷	30	Serie Casos	A 80-90% S 64-88%	≤ 0.5 ng/ml en 42-84% pacientes	65-66% A: 5 años 61%, 7 años 60-70% S: 75-84%
Murat 2007 ¹¹	7	Serie Casos	85-90%	0.07 - 0.9 ng/ml	A: con relación APE inicial: 90% en < 4 ng/ml 57% en 4.1-10 61% en 10.5 -15 S 78%
Rewcastle 2006 ²⁷	7	Serie Casos	A 75-93.4% S 68-87%	< 4 ng/ml	Criterio ASTRO 66 - 76.9%
NICE 2004 ¹²	9	Serie Casos	60-80% a 3 años 66-87% a 13 m 93% a 22.5 m		54.0% o 71.5% según criterio
Hummel 2003 ³⁶	8	Serie Casos	60%, 80% 3 años	< 4 ng/ml	55%, 61%, 68.7%

A= Ablatherm; S= Sonablate

La exhaustiva selección del paciente y la detección temprana de la enfermedad otra vez sale a relucir en estos estudios, pues el APE inicial en su mayoría esta por debajo de 10 ng/ml, en cuanto a Gleason la mayoría de los pacientes tiene tumores bien y moderadamente diferenciados. En estas series de casos, se observa la problemática que envuelve el manejar distintos criterios de falla bioquímica pues en el caso de Koch²⁴ y Challacombe³⁷ se tienen valores muy bajos de casos exitosos, siendo 58 y 75% respectivamente los que fallaron el criterio de la FDA. En las demás series los resultados son de esperarse, pues se obtienen resultados satisfactorios en personas de bajo riesgo y malos conforme aumentan el riesgo. Tal vez el peor de los casos es el de Challacombe³⁷ quien al observar sus resultados, tanto bajo el criterio FDA como el Phoenix, decidió suspender el tratamiento del resto de sus pacientes, lo que se entiende al tener 80% de hallazgos positivos de cáncer después del procedimiento.

TABLA 5

EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN RELEVANTE OBTENIDA A PARTIR DE SERIES DE CASOS							
Fuente	Chaussy ³² 2001	Koch ²⁴ 2007	Maestroni ⁹ 2008	Blana ³¹ 2008	Muto ¹⁵ 2008	Mearini ¹⁶ 2009	Challacombe ³⁷ 2009
Equipo	A	S	A	A	S	S	A
Pacientes	184	20	25 divididos en grupos de riesgo por APE	163 divididos en grupos de riesgo por EC*	70 divididos por riesgo según D'Amico	163 divididos por riesgo según D'Amico	31 divididos por riesgo según D'Amico
Edad	59-81	-	56-78	66 ± 7.1	61-80	60 -75	60-79
Estadio	T1-T2 NxM0	T1-T2	T1-T2	T1-T2 N0M0	T1-T2 N0M0	T1-T2 T3N0M0	T1 -T2
Seguimiento	1 año	6 meses	1 año	Media 4.8 años	media 34 meses	media 23.8 meses	2 años
APE Inicial (ng/ml)	< 20	≤ 10	media 9,7	≤ 20	media 4,9	media 7,3	media 9,2
Gleason	2-4 en 9.5%, 5-7 en 80% 8-10 en 10.5%	≤ 7	< 8	< 7	4-10	2-4 en 23 5-7 en 125 8-10 en 15	-
Volumen	< 30 cc	-	< 25 cc	23 ± 8 cc	media 33 cc	50 cc	30 cc
Criterio	ASTRO	FDA**	ASTRO	Phoenix	ASTRO	Phoenix	Phoenix y FDA**
Libres de Cáncer	80%	42%	84% de los cuales 94,2 % de bajo riesgo 83,4% de intermedio 0% en alto riesgo	66% a 5 años	85,9% de bajo riesgo 50,9 de intermedio 0% de alto riesgo	75.5% de bajo riesgo 77.4% de intermedio 35.7% de alto 18.7% de muy alto	20 % de 80% que fallaron 46% en criterio Phoenix 75% en criterio FDA**
Nadir de APE (ng/ml)	97% < 4 61% < 0.5	media 1,5	0,6 en bajo riesgo 0,52 en intermedio 1,32 en alto riesgo	64% ≤ 0,2 22.3% 0,21-1 13.6% > 1	6 meses 1,59±1,84 1 año 2,45±2,73 36 meses 2,07±1.76	media 0,15	1,3

A= Ablatherm; S= Sonablate; *Estadio Clínico; **Criterio de APE según la FDA debe de ser menor a 0,5 ng/ml

Los valores de nadir reportados por los diferentes autores en general son buenos (menores a 4 ng/ml) si los observamos bajo los criterios ASTRO y Phoenix, pero al compararlos con el criterio FDA la efectividad del equipo HIFU medida en disminución de APE sería menor, es por ello la necesidad de encontrar un criterio de evaluación adecuado.

3.5.2 Seguridad

Una de las ventajas que ofrece esta tecnología al ser mínimamente invasiva es la disminución de los efectos adversos generados al tratar la próstata mediante cualquiera de los procedimientos estándar. Aun con lo anterior este procedimiento reporta molestias como: estrés urinario, infección del tracto urinario (ITU), estenosis, disfunción eréctil y fístulas rectouretrales.¹⁷

En el caso de Chaussy³² inicialmente realizaba el tratamiento a sus pacientes con una frecuencia de 2.25MHz con el que se generaban hasta un 15% de quemaduras rectales, 3.1% de fístulas, ITU del 58% e incontinencia del 24%. Esto último disminuyó en gran medida al utilizar una frecuencia adecuada de disparo de 3MHz, frecuencia utilizada actualmente por el equipo Ablatherm, los valores obtenidos por este autor a esta frecuencia establecida fueron de 0.7% de quemaduras rectales, 0.5% de fístulas, ITU del 17% y la incontinencia decreció al 3.9% por haber utilizado además una distancia de seguridad de 5mm.

Tal vez el efecto más grave reportado por esta terapia son las fístulas rectouretrales, dichas que estuvieron presentes en los casos de Koch²⁴, Maestroni⁹ y Mearini¹⁶, y aunque solamente fue uno por estudio, el NICE¹² señala que esta se presenta del 0.7 al 2.7% de los casos. Este efecto adverso, según Murat¹¹ quien no reporta casos, ha disminuido en gran medida debido al avance tecnológico y al sistema de enfriamiento utilizado.

La ITU se manifestó en 40, 12, 6.7 y 7.1% de los casos según Koch²⁴, Maestroni⁹, Blana³¹ y Muto¹⁵ respectivamente, por su parte el NICE¹² indica que esta se presenta del 4 al 48% de los casos.

Respecto a la incontinencia urinaria (IU) Koch²⁴ reporta en 20%, Maestroni⁹ en 12%, Blana³¹ en 9.2%, Muto¹⁵ en 4.2% de 74.2% continentes previos al procedimiento, Mearini¹⁶ en 11.6% y Challacombe³⁷ en 38.7% de los casos. Las revisiones sistemáticas de Hummel³⁶ indica presencia de este efecto en 12% y Murat¹¹ del 0.6 al 15.4% de los pacientes.

Ahora en cuanto a la retención urinaria (RU) estuvo reportada en 10, 12, 5.7 y 3.2% de los casos según Koch²⁴, Maestroni⁹, Muto¹⁵ y Challacombe³⁷ respectivamente, el NICE¹² reporta del 8–23% y Murat¹¹ del 0.3 a 8.6%.

En lo que respecta a las molestias urinarias valoradas mediante la calificación del cuestionario IPSS: Chaussy³² reporta valores bajos de entre 5-4; Koch²⁴ indica que en comparación con los valores iniciales sólo 5 presentaron mayores molestias; Maestroni⁹ reporta valores pre operatorios de 2–23 y a seis meses post operatorio de 1-14; Mearini¹⁶ señala resultados de 6-15; y Challacombe³⁷ reporta una media de 8.7 de calificación. Con lo anterior se observa que las molestias del tracto urinario en general son moderadas o bajas, pues las calificaciones están por debajo del 20 por lo que no se indican síntomas severos.

Por último en cuanto a la potencia sexual o disfunción eréctil (DE) Chaussy³² reporta la pérdida de potencia en un tercio de los pacientes, Koch²⁴ en 45%, Maestroni⁹ en 12%, Blana³¹ en 19.6% de 46.6% potentes y Challacombe³⁷ en 16% de 32%. El NICE¹² señala del 24 al 100% de impotencia, aunque no se reporta la relación de quien era potente previo a la terapia, Hummel³⁶ del 23% y Murat¹¹ del 20 al 49.8%. Este último efecto sólo fue valorado por el cuestionario IIEF-5 en una de las series de casos incluidas en el presente documento (Mearini¹⁶), en donde se obtuvieron valores desde 6 hasta 20 con una media de 12, indicando una alta propensión sin conocer la relación de quiénes padecían DE antes del procedimiento.

La mayor parte de los efectos adversos han sido paleados mediante innovaciones tecnológicas o con la realización de RTU pre (Maestroni⁹ y Blana³¹) o post quirúrgico (Chaussy³² y Muto¹⁵).

3.6 Discusión

En primer lugar es importante comentar los resultados obtenidos de la revisión sistemática, pues a pesar de que HIFU muestra resultados satisfactorios en cuanto a su efectividad, la calidad de los artículos disponibles e incluidos no permiten ser concluyentes sobre el lugar que ocupa esta tecnología dentro del armamento contra el cáncer de próstata. La literatura acerca de este dispositivo en su mayoría se compone por series de casos o revisiones de series de casos, mientras que la evidencia médica de estudios de mayor jerarquía como estudios controlados aleatorizados y comparativos es necesario.

Muchos de los estudios disponibles hablan de la utilización de este dispositivo como terapia de salvación por recurrencia o en conjunto con tratamientos adyuvantes. Además ninguno de los artículos localizados compara los resultados de esta tecnología con alguna otra, se menciona que los comparadores directos al irradiar energía sobre el tumor podrían ser la radioterapia o braquiterapia, otros mencionan la crioablación por el efecto térmico generado y algunos otros intentan colocarlo contra la prostatectomía radical pues aseguran que existe similitud entre destruir por completo el tejido y extirparlo.

Hablando de los artículos que se incluyeron, en su mayoría tratan con poblaciones de pocas personas que no son candidatos a otras terapias, que tiene expectativa de vida corta, que cuentan con una enfermedad muy controlada en cuanto a niveles de APE y Gleason o bien que no desean ser sometidos a los estándares por querer preservar la función urinaria o sexual, cuestión que podría ser debatida por la edad de los participantes en estas series. Por lo anterior se requiere de pacientes adultos maduros (40-50 años) con cánceres localizados a quienes se les pueda hacer un seguimiento mayor.

Hay que tener en cuenta que en Europa tienen amplia experiencia realizando este procedimiento y que los resultados satisfactorios se deben en gran medida a la rigurosa selección y clasificación de la enfermedad y del riesgo de los pacientes, siendo aquellos con cáncer localizado de bajo riesgo en quienes mayor efectividad demuestra. El equipo Ablatherm muestra mayores refinamientos tecnológicos y mejores resultados de curación con valores superiores al 80% en pacientes de medio y bajo riesgo, mientras que el Sonablate tiene valores de entre 60 y 85%, pero es necesario seguimientos de más tiempo a estos pacientes que permitan ver la tasa de supervivencia libres de la enfermedad. Es importante mencionar que dos autores no reportan buenos resultados al tratar a sus pacientes mediante HIFU, Koch²⁴ con el equipo Sonablate señala 42% con el equipo Sonablate a 6 meses y Challacombe³⁷ con el Ablatherm solamente 20% satisfactorio a 2 años.

Los seguimientos de los artículos incluidos son cortos, uno con seguimiento de 6 meses, dos de un año, dos de 2 años, uno de 2.8 años y el mas largo con media de casi 5 años. Los de seguimiento mayor muestra una tasa de curación rondando el 60% a 5 años y entre 60-70% a 7 años, pero sabiendo que este padecimiento puede permanecer asintomático durante periodos largos de tiempo, se requiere de seguimientos de por lo menos 10 años, con participantes con expectativas de vida mayores.

Por otra parte fueron localizados dos estudios de caso con seguimientos significativos, que no fueron incluidos en esta revisión por calificación CASPe³⁵ y por estar incluido en alguna revisión, pero cuya información vale la pena ser considerada en este apartado. El primero del autor Misrai³⁸, con una media de seguimiento de 3.9 años, que reporta recurrencia en casi el 44% de 119 pacientes siguiendo el criterio ASTRO.

Y el segundo, un estudio multicéntrico del autor Blana, et al.³⁹, en el que se muestra el seguimiento más largo de todas las series de caso localizadas con una media de 6.4 años (1 a 9 años) en pacientes tratados en diferentes establecimientos y fechas en Europa. Éste señala que el 68% de los pacientes alcanzaron nadir menor a 0.5 ng/ml. Algunas limitaciones del estudio multicéntrico fueron: la cohorte reducida para el número de centros involucrados, la edad y expectativa de vida con que fueron seleccionados los pacientes (iniciaron 140, a 5 años eran 120 y a 9 años sólo 8), y que de ellos algunos recibieron terapia adyuvante (hormonal) o bien tuvieron que ser retratados por falla. Los resultados importantes de este caso son: en primer lugar los autores proponen la realización de estudios en donde se compare al HIFU con

la radioterapia y en segundo lugar indican una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 y 7 años de 66% (misma que Blana³¹) y 59% respectivamente.

El mismo problema mencionado anteriormente acerca de los pacientes aplica en la valoración de los efectos adversos pues no existe una relación de quienes lo padecían previos y quienes debido a la terapia, de ahí se puede derivar que algunos reporten porcentajes muy altos de DE y de IU.

En la literatura se evalúa la presencia de la enfermedad mediante biopsias y medición de APE, este último no genera mucha confianza al saber que los criterios utilizados son aplicados y elaborados exclusivamente para radioterapia, por lo que es necesario fijar un rango específico de valores que indiquen falla de este procedimiento.

4 Evaluación Organizacional

4.1 Método

Para efectos del impacto organizacional que conllevaría la utilización del Ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) como alternativa en el tratamiento contra el cáncer localizado de próstata, se decidió compararlo contra el estándar de oro (prostatectomía radical).

Para lograr lo anterior se acudió a tres establecimientos de atención a la salud, en donde se prestó atención al personal, a los equipos necesarios para el procedimiento, a los consumibles requeridos, al espacio destinado e instalaciones, a la duración de ambos, al flujo del paciente y a la complejidad que pueden significar ambos procedimientos para el médico.

Los establecimientos visitados para observar prostatectomía radical fueron:

Hospital Gabriel Mancera del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la Col. Del Valle, México D.F.

Clínica Sanatorio Adventista en la Col. Escandón, México D.F.

Y para observar HIFU mediante el equipo Ablatherm fue visitado:

Centro Médico Puerta de Hierro (CMPH) en Zapopan Jalisco, México

4.2 Resultados

Comenzando por el procedimiento mediante Ultrasonido de Alta Intensidad (HIFU) es importante mencionar que este se realiza en conjunto con resección transuretral (RTU), por lo que para efectos de este análisis se comentaran ambos de manera separada pero siempre considerando que esta combinación es el estándar establecido para el procedimiento. HIFU es una terapia que se está realizando desde principios de este año en el CMPH y hasta antes de junio habían atendido a 5 pacientes. Los pacientes que acuden a realizarse este tratamiento, son en general adultos maduros (40-50 años) provenientes de otras ciudades o países, por lo que este establecimiento ofrece acomodamiento y hospedaje del paciente y de quién lo acompaña.

El flujo del paciente, se da de manera similar tanto en prostatectomía radical (PR) como en HIFU, como se puede apreciar en la *Figura 4*, el paciente llega a la recepción en donde firma los documentos de consentimiento informado y en el caso de HIFU se le asigna la habitación en donde se alojarán él y sus acompañantes. De ahí se les ingresa a ambos pacientes a una sección de preanestesia de corta estancia, donde son preparados para el procedimiento que haya sido de su elección. En el caso de HIFU el ingreso del paciente es a una zona exclusiva del hospital conocida como cirugía ambulatoria, la cual debido a los procedimientos mínimamente invasivos que en ella se realizan, le brinda mayor movilidad al personal y menor posibilidad de infección.

Ya preparado el paciente en el caso de HIFU se le lleva a una sala de operación en donde se le realiza la resección transuretral laparoscópica bajo anestesia espinal, misma bajo la que permanecerá hasta terminar la terapia de ultrasonido. Por otro lado en la PR el paciente es llevado al área de quirófanos del hospital con todas las medidas de higiene y seguridad que esto requiere. En el caso de PR el paciente puede ser sedado mediante anestesia espinal o general, según lo que el médico decida. Ambos procedimientos (PR y RTU) se realizan en posición litotómica y requieren de personal similar, como se puede observar en la *Tabla 6*.

En el caso de PR el paciente permanece en el quirófano durante todo el procedimiento pudiendo durar entre 2 y 3 horas, al terminar es llevado a observación durante dos horas y de allí a recuperación hasta que el médico lo indique, generalmente 24 hrs.

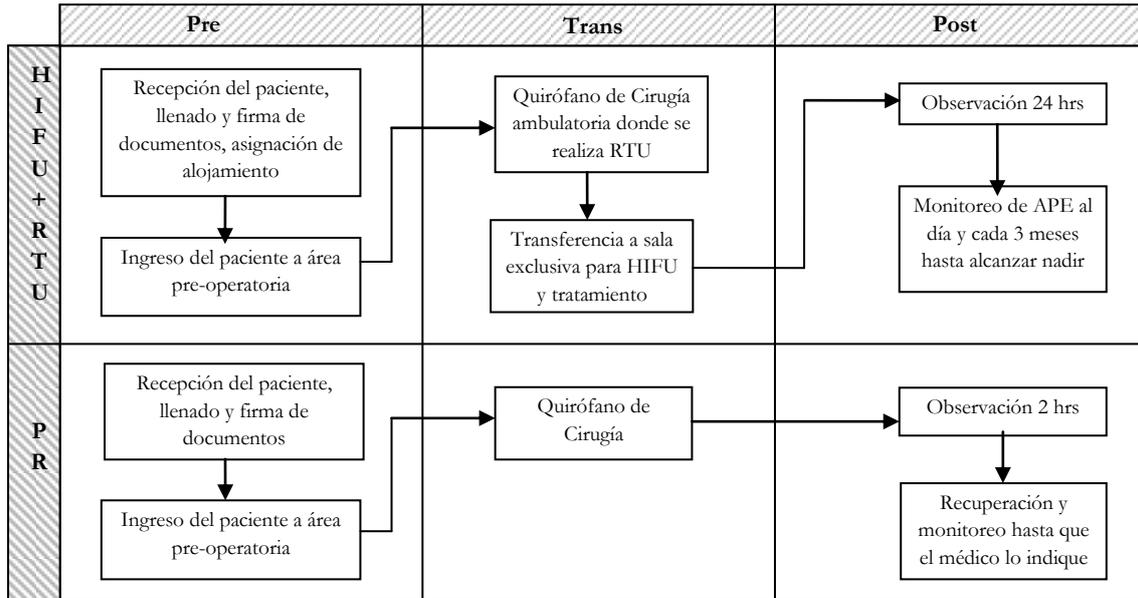


Figura 4. Flujo que sigue el paciente al someterse a HIFU en combinación con RTU y/o a Prostatectomía Radical.

Una vez realizada la RTU después de cerca de una hora, el paciente es transportado a un área contigua destinada exclusivamente al dispositivo HIFU. El desplazamiento del paciente requiere de todas las personas participantes pues es llevado con monitor de signos vitales y su posicionamiento correcto es indispensable para que el HIFU se aplique de manera adecuada.

Previo a que el paciente ingrese a donde se encuentra el equipo, se arma el sistema de enfriamiento, compuesto por un kit único para cada paciente cuyo número de serie debe ser ingresado a la computadora para asegurarse de ello. Este sistema debe purgarse para que el líquido refrigerante no contenga burbujas de aire que afecten la transmisión y/o produzcan el efecto de cavitación. La sonda también es desinfectada y probada para asegurar que los movimientos que esta realiza sean correctos.

Una vez logrado lo anterior y colocado el paciente en la cama, comienza su riguroso acomodamiento y fijación de larga duración, pues de esto depende que el tratamiento no tenga contratiempos y no se vea interrumpido. Se colocan soportes para el paciente ajustados mediante cinturones de velcro y se le dirige el detector de movimiento infrarrojo a la cadera del paciente donde se le pega una estampa reflectiva. Otro procedimiento que requiere hacerse es la introducción de un catéter o sonda de Foley, que permita la identificación del cuello de la vejiga en la imagen de ultrasonido y que es básico para poder realizar la planeación del tratamiento. Este catéter se retira al iniciar los disparos de ultrasonido.

La intervención del médico en el caso del HIFU es al introducir la sonda endorectal y acto seguido la planeación de la terapia, una vez conforme de cómo se va a abordar la glándula el médico sólo debe esperar a que el tratamiento concluya. Caso contrario en la PR, procedimiento donde el médico requiere de máxima concentración y actividad durante todo el proceso. La duración de HIFU es proporcional al tamaño de la próstata y a las secciones en que se dividió para tratarla.

Una vez concluido el HIFU el paciente es llevado a recuperación y permanece en observación durante 24 hrs. El procedimiento recomendado después de HIFU es el monitoreo de APE. Ambos procedimientos indican como cuidado la utilización de antiinflamatorios y de un catéter por al menos entre 8 y 20 días.

TABLA 6

PERSONAL INVOLUCRADO EN AMBOS
PROCEDIMIENTOS

Personal	PR	HIFU	RTU
Médico Urólogo	2	1	1
Médico Anestesiólogo	1	1 para ambos	
Enfermera Especialista	1	-	1
Enfermera General	2	1 para ambos	
Total PR	6	Total HIFU+RTU 5	

Al comparar el personal de la PR contra HIFU sólo, como se observa en la Tabla 6, se ve gran diferencia, pero al recordar que la práctica de HIFU es en conjunto con RTU se observan circunstancias parecidas, claro que la participación de los elementos que componen al grupo del HIFU mas RTU es menor que durante PR. Sin duda la utilización de HIFU permitiría a los médicos realizar más procedimientos al día sin tener que estar bajo la presión en que se desarrolla un procedimiento quirúrgico. Convirtiéndolo en una buena alternativa ante la necesidad de médicos especialistas que realicen el método quirúrgico.

Otra diferencia de consideración es la cantidad de consumibles, equipamiento e instrumental necesario para la PR, pero que sobretodo los últimos dos, tienen la ventaja de poder ser utilizados y compartidos en cirugías de carácter general.

5 Evaluación Económica

5.1 Método

Del mismo modo para realizar el costeo del procedimiento mediante Ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) se estableció al procedimiento estándar de oro (prostatectomía radical) para el tratamiento de cáncer localizado de próstata como comparador.

Durante las visitas realizadas para la evaluación organizacional del presente documento, se llenó un cuestionario (ANEXO 5), realizado para tomar nota de los elementos necesarios utilizados durante la etapa trans de la prostatectomía radical y el HIFU. Con esto se obtuvo una lista, desde la perspectiva del pagador con el horizonte temporal actual, del personal empleado, equipamiento, instrumental y consumibles para poder determinar el costo directo que implica a un establecimiento de atención a la salud la realización de dichos procedimientos.

En esta etapa de la evaluación se contó con la asesoría de la Lic. Laura Patricia Calvo Bretón, quién dio guía durante la realización del costeo.

5.2 Alcances y Limitaciones

El costo obtenido solamente considera los elementos utilizados durante la etapa trans quirúrgica del procedimiento y no de los costos derivados la preparación y cuidados post operatorios.

Los costos de equipamiento, instrumental y consumibles fueron adquiridos con base a precios unitarios y en particular los consumibles fueron precios disponibles al público en general, esto con la finalidad de hacer un costeo aplicable a cualquier tipo de institución. Pues hay que tener en cuenta que dependiendo del volumen los precios pueden disminuir considerablemente.

En el caso del equipo de terapia HIFU y su consumible Ablapak, se tomaron los precios disponibles y reportados en la literatura del año 2002 por el National Horizon Scanning Center de Reino Unido⁴⁰, y se ajustaron al precio actual debido a que no fue posible obtener el precio en que se ofrecen estos en México.

Debido a que la terapia mediante ultrasonido de alta intensidad se realiza en conjunto con resección transuretral, se consideraron ambos procedimientos como uno sólo.

5.3 Resultados

En la Tabla 7, se muestran los resultados obtenidos del costeo de ambos procedimientos, en esta se puede observar que el costo es mayor para HIFU. La duración del procedimiento considerada fue la que tomó en las visitas realizadas para este proyecto, las cuales son de 2 hrs con 45 minutos para la PR y 2hrs con 10 minutos para HIFU + RTU.

Si analizamos la información de manera descendente podemos notar que en cuanto a recursos humanos la diferencia es de lo que estaría percibiendo una enfermera mas los 35 minutos extra que laboran el resto del personal durante la prostatectomía, con la diferencia de que para RTU el personal sólo destina una hora y después el número de personal en HIFU disminuye considerablemente. En cuanto al costo de capital el valor es superior en HIFU, pues además del equipo de ultrasonido focalizado, es necesaria una sala que cuente con monitor de signos vitales, mesa de operación y equipo de laparoscopia para realizar la RTU, por ello también el mantenimiento de estos equipos tiene un costo mayor. En lo que refiere al costo de capital y mantenimiento del quirófano destinado a la PR se observa una diferencia de estos valores porque sumado a los equipos se requiere de instrumental.

Los consumibles aunque tienen un costo similar, sus cantidades no son para nada similares, pues en el caso de PR se requiere del kit de electrocirugía, de suturas, diversos tipos de catéteres, gasas, agujas, etc. Por su parte el HIFU+RTU requiere de muy pocos

consumibles, pero el de mayor importancia y encargado del funcionamiento del equipo, el Ablapak, cuesta cerca de los \$7,800.00 pesos. Dentro de este apartado se consideraron los medicamentos y soluciones utilizadas tanto para la anestesia del paciente como para la salida inmediata al área de recuperación.

El costo de RTU+HIFU desde la perspectiva del pagador tiene un incremento en comparación con la prostatectomía radical de \$727.84 pesos que representan un extra del 8.3% de los costos. En cuanto al costeo de los cuidados pre y post del procedimiento no serían de gran impacto, pues la estancia del paciente y sus cuidados son muy similares.

5.4 Fuentes

Los sueldos que perciben los empleados fueron obtenidos con base en el Tabulador de la Secretaría de Salud⁴¹, considerando los totales de la zona 3 y se calcularon las percepciones para la duración del procedimiento.

Para la obtención del equipamiento se uso la información disponible en el CENETEC y se consideró el precio unitario. En el caso de HIFU y su consumible se utilizó como referencia el artículo del NHSC⁴⁰ y para obtener su costo se consideró la inflación del mes de julio de los años 2002 y 2009 de 95.2 y 110.9 respectivamente, obtenida mediante la página de estadísticas de precios del Reino Unido⁴² y un tipo de cambio de \$21.50 pesos por libra esterlina de acuerdo con el tipo de cambio promedio del mismo mes, según el Banco de México.

En lo que respecta al Instrumental y consumibles ocupados durante la PR, se tomaron los precios al público de la distribuidora de insumos médicos Lanceta HG. Los medicamentos fueron de igual forma los precios disponibles al público del establecimiento Fármacos Especializados.

Los gastos de lavandería fueron despreciados debido a que en la mayoría de los casos se utilizan desechables. En cuanto al gasto indirecto de luz, se tomó la tarifa H-MF de \$1.78 pesos por KW/hr establecido por la compañía de Luz y Fuerza del Centro. Por último se estimo el valor por metro cuadrado de construcción hospitalaria en \$15 000 pesos, de acuerdo con el CENETEC.

La depreciación aplicada al equipo e instrumental fue del 10%, mientras que a la construcción fue del 5% En el caso del equipo e instrumental se considero el 10% del valor total como costo de capital. El costo de capital se obtuvo a partir de la depreciación del equipo e instrumental, mientras que el mantenimiento sólo de la del equipo.

TABLA 7

COSTOS ESTIMADOS DE LA REALIZACIÓN DE CADA PROCEDIMIENTO

	PR	HIFU+RTU
Recursos Humanos	\$1,463.36	\$811.94
Costo de Capital	\$76.09	\$122.13
Mantenimiento	\$75.87	\$122.13
Consumibles	\$7,116.65	\$8,390.41
Indirectos:		
Luz	\$4.86	\$3.85
Espacio	\$24.72	\$38.95
Costo en Pesos	\$8,761.60	\$9,489.44

6. Conclusión

La tecnología de ultrasonido focalizado de alta intensidad no es nueva, la aplicación en padecimientos de la próstata y en particular de cáncer, data de hace 13 años, tiempo durante el cual ha sufrido modificaciones, estandarización de parámetros y definición de la técnica mediante la utilización de resección transuretral (RTU), para disminuir las complicaciones y volver a los pacientes en candidatos idóneos.

Los resultados encontrados en la literatura hablan de una efectividad en el 80% de los casos o más en seguimientos menores a 2 años, aunque existe quienes indican falla en el 80% y 58%. La tasa de supervivencia sin la enfermedad ronda el 66% a 5 años y de 60-70% a 7 años, resultados reportados solo por un autor en las series de caso y por otro en las revisiones sistemáticas respectivamente. Las respuestas al tratamiento satisfactorias se dan en su mayoría en personas con cáncer localizado de bajo riesgo, que gracias a su selección rigurosa pudieron ser tratados. Mucha de la literatura habla también de buenos resultados como terapia de salvación o en conjunto con tratamientos adyuvantes, datos que no se incluyeron en esta evaluación por no concordar con los criterios de inclusión y selección de artículos derivados de las preguntas de investigación.

A pesar de no encontrar literatura que compare HIFU con algún procedimiento y a manera de ejemplo se encontró que la efectividad del estándar de oro (prostatectomía radical) cuenta con resultados a largo plazo de: entre 79.4 y 82.4% a 10 años según Liu⁴³; de 82, 77 y 75% a 5, 10 y 15 años respectivamente según Bianco⁴⁴; de 99 y 98% a 3 y 5 años reportados en la clínica de Mayo en España según Martínez⁴⁵; de 87.8% de libertad de la enfermedad a 5 años con base en los niveles de antígeno prostático reportado por Drouin⁴⁶; y por último de 92.2 y 73% a 5 y 10 años según Axelson.⁴⁷ Con lo anterior se puede observar que el procedimiento estándar tiene una efectividad rondando el 80% o más a 5 y 7 años en comparación con 66% y 60-70% a 5 y 7 años respectivamente del HIFU .

En lo que respecta a la seguridad del equipo, varios reportan efectos adversos mínimos y otros muy altos, estos últimos se puede deber a que los pacientes considerados pudieran presentar complicaciones previas debido a su edad, sobretodo los de la llamada "trifecta" (disfunción eréctil e incontinencia urinaria) son de las que más prevalencia tienen según literatura.

Varios elementos son los que no permiten ser concluyente sobre la efectividad del equipo de terapia HIFU. En primer lugar la calidad de la literatura, pues se requiere de estudios controlados aleatorizados en que se comparen los resultados con los de otra tecnología de preferencia algún estándar en el tratamiento de cáncer de próstata. El seguimiento máximo localizado con un número significativo de pacientes, afectado también por la edad de los reclutados, es a 5 años, tiempo en que el cáncer puede estar presente sin manifestarse. Por último es necesaria la definición de un criterio de falla bioquímica exclusivo para esta tecnología, pues el considerado es el utilizado para radioterapia.

Organizacionalmente el HIFU es una alternativa con la que se beneficiarían médicos y pacientes, pues éste último no es sometido a un procedimiento invasivo y es una alternativa ante la insuficiencia de médicos especializados en el procedimiento quirúrgico, pues permitiría tratar a un número mayor de individuos diagnosticados oportunamente mediante tamizaje que los que son tratados mediante prostatectomía radical.

Los costos implícitos para el HIFU son mayores desde el punto de vista pagador en un 8.3% en comparación con la prostatectomía radical, siendo de \$9,489.44 pesos para HIFU contra \$8,761.60 pesos para PR, pues el costo del consumible Ablapak es considerablemente alto (\$7,764.16 pesos) y no olvidemos que se realiza en conjunto con resección transuretral (RTU) en conjunto.

El HIFU sobresale de entre las terapias por poder realizarse en múltiples sesiones tras falla o recurrencia, pero es necesario definir su posición en cuanto a curación definitiva dentro del abanico de posibilidades mínimamente invasivas, pues seguramente se podría convertir en una opción atractiva en personas con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo.

7. Recomendación

La recomendación emitida para el Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad no difiere de las elaboradas previamente tanto por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENTEC⁴⁸) y el National Institute for Clinical Excellence (NICE⁴), quienes no recomiendan su uso fuera de casos clínicos controlados, por aun no ser comprobada su efectividad.

Se requieren de estudios controlados aleatorizados en donde se compare con alguna de las tecnologías estándar que cuentan con mayor seguimiento. Por otro lado el reclutamiento debe de ser en pacientes con mayor expectativa de vida para poder obtener seguimientos a mayor plazo con números significativos de participantes. Además es necesario definir un criterio de falla bioquímica, referente al nivel de Antígeno Prostático Específico, exclusivo para esta tecnología.

Debido a la falta de evidencia médica de calidad que permita concluir sobre la efectividad del HIFU, no se recomienda su inclusión al cuadro básico y catálogo de insumos para la salud en México.

8. Agradecimientos

Quiero agradecer al Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud y a quienes allí laboran por el recibimiento y a su directora la M. en A. María Luisa González Rétiz por permitirme participar y realizar la presente evaluación.

En especial me gustaría dar gracias a la Ing. Rosa María Ceballos Blanco por la supervisión y apoyo durante toda la evaluación, a la Lic. Laura Patricia Calvo Bretón por su asesoría en la realización de la Evaluación Económica y al equipo de trabajo de la Subdirección de Evaluación Tecnológica por su guía y recomendación durante la realización de este proyecto.

Referencias

1. Weckermann D., Rothamel J., "Las Afecciones de la Próstata: Nuevas Perspectivas de Curación", Barcelona, Ed. Herder, 1996, pp. 16-20, 26-43, 62, 104-132.
2. Kasper D., Braunwald E., Fauci A., et al., "Harrison's Principles of Internal Medicine", Nueva York, Ed. McGraw-Hill, 2005, pp. 545-548.
3. Secretaría de Salud, "Guía de Práctica Clínica: Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de Próstata", México, CENETEC, 2008, pp. 10-13, 20-21, 27.
4. National Collaborating Center for Cancer, "Prostate Cancer: diagnosis and treatment", Reino Unido, NICE, 2008 Feb, pp 1, 13-20, 23-26.
5. Secretaría de Salud, "Evaluación de Tecnologías para la Salud: Tamizaje para la detección de cáncer de próstata en población asintomática empleando antígeno prostático específico y tacto rectal", México, CENETEC, 2009, pp. 7-11.
6. Pérez R., "El Cáncer en México", México, Ed. Colegio Nacional, 2003, pp. 235-315.
7. Secretaria de Salud, "Guía de Práctica Clínica: Prevención y Detección temprana del cáncer de próstata", México, CENETEC, 2008, pp. 7-14.
8. Lledó E., Jara J., Herranz F., et al., "Estado actual del ultrasonido de alta frecuencia (HIFU) en el tratamiento del adenocarcinoma prostático", Actas Urológicas Españolas, 2007 Jun, Vol. 31, No. 6, pp. 642-650.
9. Maestroni U., Ziveri M., Azzolini N., et al., "High Intensity Focused Ultrasound (HIFU): a useful alternative choice in prostate cancer treatment", Acta Biomed, 2008, Vol. 79, pp. 211-216.
10. Hoffman R., Gilliland F., Adams-Cameron M., et al., "Prostate-specific antigen testing accuracy in community practice", BMC Family Practice, 2002, Vol. 3, No. 19.
11. Murat F., Poissonnier L., Pasticier G., et al., "High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Prostate Cancer", Cancer Control, 2007 Jul, Vol. 14, No. 3, pp 244-249.
12. National Institute for Clinical Excellence, "Interventional Procedures Overview: High – intensity focused ultrasound for prostate cancer", Reino Unido, NICE, 2004 Mar.
13. Resnick M., Crawford D., Gleave M., et al., "Therapeutic Strategies for Localized Prostate Cancer I: Surgery, Ultrasound, Adjuvant and Neoadjuvant Therapy", Rev Urol, 2000, Vol. 2 (Suppl 4), pp. 23-29.
14. Ganzer R., Rogenhofer S., Walter B., et al., "PSA Nadir Is a Significant Predictor of Treatment Failure after High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for treatment of Localized Prostate Cancer", European Association of Urology, 2008, Vol. 53, pp. 547-553.
15. Muto S., Yoshii T., Saito Y., et al., "Focal Therapy with High-intensity-focused Ultrasound in the Treatment of Localized Prostate Cancer", Jpn J Clin Oncol, 2008, Vol. 38, No. 3, pp.192-199.
16. Mearini L., D'Urso L., Collera D., et al., "Visually Directed Transrectal High Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer: A Preliminary Report on the Italian Experience", Journal of Urology, 2009 Ene, Vol. 181, pp. 105-112.
17. Rebillard X., Soulié M., Chartier-Kastler E., et al., "High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology", BJU Journal Compilation, 2008, Vol. 101, pp. 1205-1213.
18. Donoso V., "El tratamiento del cáncer de próstata: Presente y futuro, realidades y posibilidades", Actas Urol Esp. 2007, Vol. 31, No. 6, pp. 575-579.
19. Dehn T., "Prostate cancer treatment", Ann R Coll Surg Engl, 2006, Vol. 88, pp 439-444.
20. Van Leenders G., Beerlage H., Ruijter E., et al., "Histopathological changes associated with high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for localized adenocarcinoma of the prostate", Jour Clin Pathol, 2000, Vol. 53, pp. 391-394.
21. Alcaraz A., Teillac P., "Hormone Therapy for Prostate Cancer: Guidelines versus Clinical Practice", European Urology Supplements, 2006, Vol. 5, pp. 362-368.
22. Gillet M., Gettman G., Zincke H., et al., "Tissue Ablation Technologies for Localized Prostate Cancer", Mayo Clin Proc, 2004 Dic, Vol. 79, No. 12, pp. 1547-1555.
23. Uchida T., Sanghvi N., Gardner T., et al., "Transrectal High Intensity Focused Ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2N0M0 localized prostate cancer: preliminary report", Urology, 2002, Vol. 59, pp.394-399.
24. Koch M., Gardner T., Cheng L., et al., "Phase I/II Trial of High Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Previously Untreated Localized Prostate Cancer", Journal of Urology, 2007 Dic, Vol. 178, pp. 2366-2371.

25. Azzouz H., de la Rosette J., "HIFU: Local Treatment of Prostate Cancer", EAU – EBU update, 2006, Vol. 4, pp. 62–70.
26. Colombel M., Gelet A., "Principles and results of high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer", Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2004, Vol. 7, pp. 289–294.
27. Rewcastle J., "High Intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer: A Review of the Scientific Foundation: Technology and Clinical Outcomes", Technology in Cancer Research and Treatment, 2006 Dic, Vol. 5, No. 6.
28. Chaussy C., Thüroff S., Rebillard X., et al., "Technology Insight: high-intensity focused ultrasound for urologic cancers", Nature Clinical Practice Urology, 2005 Abr, Vol. 2, No. 4.
29. Tsakiris P., Thüroff S., de la Rosette J., et al., "Transrectal High-Intensity Focused Ultrasound Devices: A Critical Appraisal of the Available Evidence", Journal of Endourology, 2008 Feb, Vol. 22, No. 2.
30. Rebillard X., Gelet A., Davin J., et al., "Transrectal High-Intensity Focused Ultrasound in the Treatment of Localized Prostate Cancer", Journal of Endourology, 2005 Ago, Vol. 19, No. 6.
31. Blana A., Rogenhofer A., Ganzer R., et al., "Eight Years' Experience With High-Intensity Focused Ultrasonography for Treatment of Localized Prostate Cancer", Urology, 2008, Vol. 72, No. 6.
32. Chaussy C., Thüroff S., "Results and Side Effects of High-Intensity Focused Ultrasound in Localized Prostate Cancer", Journal of Endourology, 2001, Vol. 15, No. 4.
33. University of Oxford: Centre for Evidence Based Medicine (CEBM) (2009, junio). EBM Tools: Critical Appraisal - Study Designs. Internet. Disponible: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1039>
34. Sackett D., Straus S., Richardson W., "Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM", Edinburgh, 2000, Ed. Churchill Livingstone.
35. Public Health Resource Unit (PRHU) (2009, junio). Critical Appraisal Skills Programme (CASP). Internet. Disponible: <http://www.phru.nhs.uk/Pages/PHD/CASP.htm>
36. Hummel S., Paisle S., Morgan A., et al., "Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localized prostate cancer: a systematic review", NHS R&D Health Technology Assessment Programme, 2003; Vol. 7: No. 33.
37. Challacombe B., Murphy D., Zakri R., et al., "High-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: initial experience with a 2-year follow-up", BJU International Journal compilation, 2009.
38. Misraï V., Roupert M., Chartier-Kastler E., et al., "Oncologic control provided by HIFU therapy as single treatment in men with clinically localized prostate cancer", World J Urol, 2008, Vol. 26, pp. 481–485.
39. Blana A., Murat F., Walter B., et al., "First Analysis of the Long-Term Results with Transrectal HIFU in Patients with Localized Prostate Cancer", European Urology, 2008, Vol. 53, pp. 1194-1203.
40. National Horizon Scanning Center, "High Intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer", New and Emerging Technology Briefs, 2002, University of Birmingham.
41. Secretaría de Salud, "Tabulador Rama Médica, Para Médica y Afín", México, 2008.
42. Office of National Statistics United Kingdom (2009, agosto). Consumer Price Index (CPI). Internet. Disponible: <http://www.statistics.gov.uk/statbase/tsdownload.asp>
43. Liu L., Coker A., Du X., et al., "Long term survival after radical prostatectomy compared to other treatment in older men with local/regional prostate cancer", Journal of Surgical Oncology, 2008 Mar, Vol. 97, No. 7, pp. 583-591.
44. Bianco F., Scardino P., Eastham J., "Radical prostatectomy: long term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta")", Journal of Urology, 2005 Nov, Vol. 66, No. 5, Suppl. 1, pp 83-94.
45. Martínez S., Allona A., "Prostatectomía radical abierta, laparoscópica y robótica: ¿En busca de un nuevo gold estándar?", Actas Urológicas de España, 2007 Abr, Vol. 31, No. 4, pp. 316-327.
46. Drouin S., Vaessen C., Hupertan V., et al., "Comparison of mid term carcinologic control obtained after open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy for localized prostate cancer", World Journal of Urology, 2008 Sep, Vol. 10, pp. 1007.
47. Axelson A., Holmberg L., Ruutu M., et al., "Radical Prostatectomy versus Watchful waiting in early prostate cancer", The New England Journal of Medicine, 2005 May, Vol. 352, No. 19, pp. 1977-1984.
48. Secretaría de Salud, "Solicitud de Inclusión al cuadro básico del sistema repetible mínimamente invasivo para cáncer de próstata localizado por Ultrasonido de Alta intensidad HIFU", CENETEC, 2008.

ANEXO 1

IPSS Puntuación Internacional de los Síntomas Prostáticos

Durante mas o menos en los últimos 30 días	ninguna	menos de 1 vez de cada 5	menos de la mitad de las veces	aproximadamente la mitad de veces	mas de la mitad de veces	Casi siempre	
	0	1	2	3	4	5	
1.- ¿Cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?						Vaciamiento Incompleto	
2.- ¿Cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado?						Frecuencia	
3.- ¿Cuántas veces ha notado que al orinar paraba y comenzaba de nuevo varias veces?						Intermitencia	
4.- ¿Cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?						Urgencia	
5.- ¿Cuántas veces ha observado que el ahorro de orina es poco fuerte?						Chorro débil	
6.- ¿Cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar						Esfuerzo	
	ninguna	una vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 o mas veces	
7.- ¿Cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?						Nocturia	
Puntuación IPSS total:							
	encantado	muy satisfecho	mas bien satisfecho	tan satisfecho como insatisfecho	mas bien insatisfecho	muy insatisfecho	Fatal
	0	1	2	3	4	5	6
8.- ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?							Calidad de vida según síntomas urinarios

ANEXO 2

**Cuestionario de salud sexual para hombres IIFE-5
Índice Internacional de la Función Eréctil en 5 preguntas**

	0 puntos	1	2	3	4	5
1. ¿Cómo califica su confianza de poder lograr y mantener una erección?	sin actividad sexual	muy baja	Baja	Regular	Alta	muy alta
2. Cuando tuvo erecciones con estimulación sexual, ¿Con qué frecuencia sus erecciones fueron lo suficientemente duras para realizar la penetración?	no intento realizar el acto sexual o coito	casi nunca o nunca	pocas veces, menos de la mitad de las veces	algunas veces, la mitad de las veces	muchas veces mas de la mitad de las veces	Casi siempre o siempre
3. Durante el acto sexual o coito, ¿Con qué frecuencia fue capaz de mantener la erección después de haber penetrado a su pareja?	no intento realizar el acto sexual o coito	casi nunca o nunca	pocas veces, menos de la mitad de las veces	algunas veces, la mitad de las veces	muchas veces mas de la mitad de las veces	Casi siempre o siempre
4. Durante el acto sexual o coito, ¿Qué tan difícil fue mantener la erección hasta el fin del acto?	no intento realizar el acto sexual o coito	Extremadamente difícil	muy difícil	difícil	Poco difícil	Sin dificultad
5. Cuando intento realizar el acto sexual o coito, ¿Que tan seguido fue satisfactorio para usted?	no intento realizar el acto sexual o coito	casi nunca o nunca	pocas veces, menos de la mitad de las veces	algunas veces, la mitad de las veces	muchas veces mas de la mitad de las veces	Casi siempre o siempre

Puntuación total

ANEXO 3

Programa de Lectura Crítica CASPe Entendiendo la evidencia sobre la eficacia clínica

11 preguntas para entender los estudios de casos y controles

Si No se No

1. El estudio se centra en un tema claramente definido
2. Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta
3. Los casos se incluyeron/reclutaron de una forma aceptable
4. Los controles se seleccionaron de una manera aceptable
5. La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos
6. Que factores de confusión han tenido en cuenta los autores
Han tenido en cuenta estos factores en el diseño y/o análisis
7. Cuáles son los resultados de este estudio
- 8.Cuál es la precisión de los resultados
9. Te crees los resultados
10. Se pueden aplicar los resultados en tu medio
11. Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible

ANEXO 4

Programa de Lectura Crítica CASPe Entendiendo la evidencia sobre la eficacia clínica

10 preguntas para entender una revisión

Si No se No

1. Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido
2. Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado
3. Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes
4. Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado combinado, era razonable hacer eso
6. Cuál es el resultado global de la revisión
7. Cuál es la precisión de los resultados
8. Se pueden aplicar los resultados en tu medio
9. Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión
10. Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes

ANEXO 5

Análisis Organizacional

Fecha

Lugar: _____ Procedimiento: _____ Duración: _____

Espacio

Área: _____ Tipo: _____

Personal

Cantidad	Puesto
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Equipo

Cantidad	Tipo	Cantidad	Instrumental
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

Consumibles

Cantidad	Nombre	Cantidad	Medicamentos
_____	_____	_____	Nombre
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

Observaciones post Quirúrgicas y Cuidados

