

Robótica en el tratamiento de tumores: eficacia, seguridad e impacto económico de equipos de ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU-ExAblate)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

UETS 2006/09



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Ministerio de Sanidad y Consumo
AIC Agencia de Evaluación
Instituto de Salud
Carlos III
7IS de Tecnología Sanitaria



Agencia Lain Entralgo
para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios

Comunidad de Madrid

Robótica en el tratamiento de tumores: eficacia, seguridad e impacto económico de equipos de ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU-ExAblate)

*Efficacy, safety of high intensity focused
ultrasound (HIFU-ExAblate). Summary*



Esta versión digital de la obra impresa forma parte de la Biblioteca Virtual de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.

Autores: Sofía Escalona López, Mercedes Reza Goyanes, Juan Antonio Blasco Amaro.
Dirección Técnica: Unidad de Evaluación Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Agencia Laín Entralgo.

Edita:

Agencia Laín Entralgo. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Gran Vía, 27
28013 Madrid
España-Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo

© de los contenidos: Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid

ISBN: 978-84-451-3119-0

NIPO: 354-07-098-X

Depósito Legal: M-29502-2008

Produce: www.cege.es Eloy Gonzalo, 25, 1º izda. 28010 Madrid

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Escalona López S, Reza Goyanes M, Blasco Amaro J.A. Robótica en el tratamiento de tumores: eficacia, seguridad e impacto económico de equipos de ultrasonidos de alta intensidad (HIFU-ExAblate). Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS N° 2006/09

<http://www.060.es>

Robótica en el tratamiento de tumores: eficacia, seguridad e impacto económico de equipos de ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU-ExAblate)

*Efficacy, safety of high intensity focused
ultrasound (HIFU-ExAblate). Summary*



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

Plan de Calidad
para el Sistema Nacional
de Salud



Ministerio de Sanidad y Consumo
Instituto de Salud Carlos III
AISC
7IS
Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias



Agencia Lain Entralgo
para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios

Comunidad de Madrid

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

I.	Resumen	7
II.	Summary	9
III.	Introducción	11
IV.	Características de la técnica	13
V.	Objetivos	15
	V.1. Objetivos específicos	15
VI.	Metodología	17
	VI.1. Búsqueda bibliográfica	17
	VI.2. Criterios de selección de artículos	18
VII.	Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad	21
	VII.1. Resultados de la búsqueda	21
VIII.	Evaluación del impacto económico	41
IX.	Conclusiones	45
X.	Abreviaturas	47
XI.	Anexos	49
	XI.1. Anexo I. Niveles de evidencia científica según la clasificación de SIGN	49
	XI.2. Anexo II. <i>Checklist</i> para evaluar la calidad de estudios sobre intervenciones	50
	XI.3. Anexo III. <i>Checklist</i> para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas	51
	XI.4. Anexo IV. Tablas de evidencia	52
XII.	Bibliografía	63

Resumen

Título: Robótica en el tratamiento de tumores: eficacia, seguridad e impacto económico de equipos de ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU-ExAblate)

Autora: Sofía Escalona

Agencia: UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid)

Persona de contacto: Juan Antonio Blasco

Fecha: Junio 2007

Idioma: Español

Tipo de publicación: Revisión sistemática

Páginas: 66

Referencias: 37

Tipo de tecnología: Tratamiento

Palabras clave: Imagen por Resonancia Magnética, terapia ultrasonidos, ExAblate, MRgFUS, revisión sistemática.

Objetivos: Evaluar la eficacia, seguridad del tratamiento con ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) guiados por imagen de resonancia magnética (RMI), también denominada MRgFUS o ExAblate®. Se trata de un tratamiento mínimamente invasivo en el que se utiliza la ablación térmica para reducir el tamaño de los tejidos. Temperaturas entre 55-90°C durante unos segundos en puntos focalizados causan la muerte celular. La monitorización de los cambios de temperatura a través de la RMI proporciona imágenes tridimensionales en el tejido diana que permiten minimizar el riesgo de dañar tejidos adyacentes.

Metodología: Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de los estudios científicos que evalúan la técnica MRgFUS. Para ello se llevó a cabo una búsqueda de artículos, revisiones sistemáticas e informes de evaluación en diferentes bases de datos (Cinahl, Embase, Medline, Cochrane Database, HTA Database), en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y en páginas web de ensayos clínicos. También se realizó una búsqueda manual a partir de las referencias de los estudios encontrados. Se ha llevado a cabo una lectura crítica de toda la literatura seleccionada y una extracción de los datos más importantes, así como una síntesis de la evidencia.

Resultados: Se han encontrado dos informes de evaluación sobre la eficacia de la técnica en el tratamiento de fibromas uterinos, un informe realizado por la compañía fabricante de la tecnología y una revisión sistemática rápida. Se han seleccionado quince estudios (siete estudios sobre el tratamiento de cáncer de mama o de tumores benignos, siete en fibromas uterinos y un

estudio sobre el tratamiento del dolor producido por metástasis óseas). Los estudios son principalmente series de casos prospectivas y describen una presencia considerable de volumen no perfundido de tumor tras el tratamiento en el caso de los fibromas uterinos, y una cantidad variable de tumor residual en el caso de los tumores de mama. El tratamiento en general es bien tolerado por las pacientes con efectos secundarios leves inmediatamente tras el tratamiento medidos a través de la escala de severidad de síntomas (SSS).

Discusión: ExAblate® es una nueva tecnología usada en el tratamiento de fibromas uterinos con alguna experiencia en otras patologías, principalmente en cáncer de mama. La evidencia disponible es insuficiente para evaluar la eficacia de la técnica. Se necesitan estudios adicionales centrados en la evaluación post-tratamiento y sobre la efectividad y seguridad de la técnica en comparación con otros métodos alternativos y con mayor número de pacientes y un mayor seguimiento.

Revisión externa: No

Summary

Title: Efficacy, safety of high intensity focused ultrasound (HIFU-ExAblate)

Autor: Sofía Escalona

Agency: UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid)

Contact: Juan Antonio Blasco

Date: June 2007

Language: Spanish

Publication type: Systematic review

Pages: 66

References: 37

Technology: Treatment

Mesh terms: Magnetic Resonance Imaging, Ultrasonic Therapy, ExAblate, MRgFUS, systematic review

Objectives: To assess the efficacy, safety of high intensity focused ultrasound (HIFU) guided by magnetic resonance imaging (MRI). ExAblate® is a minimally invasive treatment where thermal ablation is used to reduce the size of tissues. 55-90°C for a few seconds causes cell death at the focal points. MRI monitoring is used to give tridimensional imaging at the target tissue, minimize the risk of injuring adjacent organs and permit to detect the changes in temperature.

Methods: A systematic review of the available literature. The comprehensive search strategy included multiple electronic databases (Medline, Embase, Pascal Biomed, Cancerlit and Cinahl, Cochrane Database, INAHTA). Systematic reviews, health technology assessment reports and primary studies are reported.

Results: It has been found two reports on the efficacy of HIFU in uterine fibroids, one report of the manufacture company, and one rapid review. It has been selected 15 studies (7 on breast cancer o benign tumors, 7 on uterine fibroids, 1 on bone metastasis); the studies are mainly case series prospectives. The studies described decreased volume of tumor not considerable, with larger area of nonperfusion than expected in uterine fibroids; varying amounts of residual tumor in breast cancer; treatment was well tolerated with modest discomfort for patients at the time of discharge measured through the SSS scale.

Discussion: ExAblate® is a new technology used in the treatment of uterine fibroids with some more experiences mainly in breast cancer. There is not enough evidence level about the efficacy. Additional studies focusing on posttreatment evaluation and for evaluating the efficacy and effectiveness in

comparative with other methods are needed with a high number of patients and long-term follow-up.

Peer review process: No

Introducción

Los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) guiados por resonancia magnética (RMI) es un tratamiento mínimamente invasivo que provoca la ablación por coagulación termal del tejido. Durante el procedimiento se emiten ultrasonidos que se focalizan en un solo punto generando calor en ese punto sin aumentar la temperatura alrededor. La temperatura local alcanza de los 55°C a 90°C en unos segundos, provocando la necrosis de los puntos focales. De esta manera se destruye el tejido de forma no invasiva. Los tejidos necrosados son posteriormente reabsorbidos por el cuerpo. Este proceso y el efecto resultante se monitorizan en tiempo real mediante la RMI, la cual proporciona imágenes en tres dimensiones con la localización exacta del tejido, evitando posibles obstáculos que pueda haber en el camino que distorsionen la dirección de los ultrasonidos y minimizando el riesgo de dañar tejidos u órganos adyacentes sanos; además permite controlar los cambios en la temperatura del tejido tratado.

El ExAblate® 2000 (InSightec Ltd., Israel) es un sistema quirúrgico que se utiliza para ablacionar tejido con HIFU guiado por escáner de RMI (Signa 1.5 T MRI System, GE Healthcare, Waukesha WI US). Este dispositivo recibió el marcado de conformidad CE en el 2002 y fue aprobado por la FDA en octubre de 2004. Recientemente, en junio de 2007 ha recibido la certificación CE para el tratamiento del dolor por metástasis óseas. Existen aparatos ExAblate® en EEUU, Israel, Japón, Singapur y Europa. En España por el momento no se utiliza esta tecnología.

Entre las ventajas que aporta este sistema, destaca el ser una técnica quirúrgica no invasiva, o no requerir hospitalización, pues es suficiente una sedación consciente para su realización, no emite radiaciones ionizantes y la morbilidad asociada es reducida.

Su principal aplicación clínica es el tratamiento de fibromas uterinos (leiomiomas), tumor no canceroso más común en mujeres en edad de concebir. No remueve el útero y es una alternativa a la miomectomía, la histerectomía, el control periódico, la terapia hormonal, o la embolización de la arteria uterina (UAE). Parece ser que la recuperación de la paciente es más rápida y se requieren menos recursos médicos.

Actualmente se está explorando el sistema ExAblate® en otras enfermedades tales como el cáncer de mama, en el tratamiento paliativo de las metástasis óseas y en tumores de hígado y cerebro.

La presente revisión tratará de identificar y evaluar nuevas indicaciones, así como las ya existentes en esta tecnología emergente y sus resultados.

Características de la técnica

El tratamiento con RMgFUS combina dos sistemas: un escáner de imágenes por RMI para visualizar la anatomía del paciente, crear un mapa de volumen de tejido a tratar y controlar la temperatura y un rayo de ultrasonidos focalizado de alta frecuencia y energía que calienta y destruye el tejido diana.

Durante este procedimiento ambulatorio, la paciente se recuesta dentro del escáner de RMI. El médico previamente identifica el tejido a tratar mediante las imágenes por RMI. El escáner brinda imágenes tridimensionales del tumor a tratar y del tejido circundante, permitiendo la dirección precisa de ondas de ultrasonido al tejido fijado como objetivo y así minimizar el riesgo de dañar órganos adyacentes. Las ondas ultrasónicas altamente dirigidas son enviadas en el punto focal elevando la temperatura del tejido. Cada pulso o sonicación de energía trata un volumen muy pequeño, por lo que el proceso se repite en un número de veces variable dependiendo del volumen configurado a tratar. La capacidad de registrar imágenes térmicas del escáner RMI produce una retroalimentación en tiempo real sobre la temperatura alcanzada en el tejido fijado como diana durante el tratamiento, ayudando a asegurar el control del resultado de la terapia. En el caso de los fibromas uterinos, el procedimiento puede durar hasta tres horas. Aquellos fibromas cercanos a órganos sensibles tales como el intestino o la vejiga y aquellos fuera del área de las imágenes, no pueden ser tratados.

Durante el proceso, el equipo médico permanece en comunicación con la paciente en una habitación contigua a través de un micrófono y altavoces. Previamente al proceso se le administra sedantes y analgésicos para el dolor. La paciente dispone de un botón de parada de seguridad que le permite detener inmediatamente la sonicación si el tratamiento se vuelve doloroso¹.

Objetivos

El objetivo general es evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con ultrasonidos focalizados por resonancia magnética.

Objetivos específicos

- Se evaluará la técnica en comparación con otras modalidades de tratamiento.
- Se estimarán las complicaciones y efectos secundarios con el tratamiento de ultrasonidos focalizados de alta intensidad.
- Se determinarán las posibles aplicaciones clínicas de esta tecnología.
- Se llevará a cabo una evaluación económica de la tecnología.

Metodología

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica utilizando la siguiente metodología:

Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda de revisiones sistemáticas en la Cochrane Database, así como en las diferentes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de España a través de sus páginas web y en otros países mediante la base de datos de la INAHTA (red internacional de agencias de evaluación de tecnologías). También se ha procedido a la búsqueda de ensayos clínicos a través de las páginas web <http://clinicaltrials.gov> y www.controlled-trials.com.

Asimismo, se ha llevado a cabo el 30 de enero de 2007 una búsqueda de artículos publicados sobre esta tecnología en diferentes bases de datos de la literatura biomédica: Cancerlit, Cinahl, Medline, Embase, Pascal Biomed. La búsqueda de informes de evaluación se actualizó el 25 de junio de 2007.

Estrategia de búsqueda utilizada

CANCERLIT: (Magnetic Resonance Imaging/ AND (Ultrasonics/ OR Ultrasonic Therapy/ OR FUS mp.) OR MRgFUS mp.)
CINAHL: (Magnetic Resonance Imaging/ AND (Ultrasonics/ OR Ultrasonic Therapy/OR FUS mp.) OR ExAblate mp.)
EMBASE: (Nuclear magnetic resonance imaging/ AND (high intensity focused ultrasound/ OR FUS mp. OR ultrasound therapy/) OR ExAblate mp. OR MRgFUS mp.)
MEDLINE: (Magnetic Resonance Imaging/ AND (Ultrasonics/ OR Ultrasonic Therapy/ OR ultrasound, high-intensity focused, transrectal/ OR FUS mp. OR HIFU mp.) OR ExAblate mp. OR MRgFUS mp.)
P. BIOMED: (Magnetic resonance imaging mp. AND (ultrasonics mp. OR HIFU mp. OR FUS mp.) OR ExAblate mp. OR MRgFUS mp.)
COCHRANE: RMRgFUS OR ExAblate OR (MRI AND (FUS OR HIFU OR ultrasound))
INAHTA: RMRgFUS OR ExAblate OR (MRI AND (FUS OR HIFU OR ultrasound OR ultras\$))

También se revisaron manualmente las referencias de todos los trabajos recuperados, para localizar otra literatura que no hubiera aparecido en la búsqueda inicial.

Criterios de selección de artículos

Criterios de inclusión

- Estudios que comparen la RMI con otras técnicas a la hora de guiar los HIFU, así como aquellos estudios que no establezcan ninguna comparación.
- Estudios que evalúen el tratamiento con HIFU guiados por RMI en cualquier indicación.
- Se incluyen revisiones sistemáticas, informes de evaluación y estudios primarios, tanto estudios aleatorizados como no y con un número suficiente de pacientes.
- Estudios que evalúen la eficacia y seguridad de la técnica.
- Estudios que evalúen el coste de la técnica.

Criterios de exclusión

- Aquellos estudios que evalúen el tratamiento con HIFU y que no estén guiados por RMI.
- Estudios que incluyan otros tratamientos mínimamente invasivos guiados por RMI y distintos a los ultrasonidos focalizados, tales como la crioablación guiada por RM o la ablación por láser guiado por RM.
- Estudios en animales.
- Estudios con un número insuficiente de pacientes (1 o 2 pacientes).
- Estudios en los que únicamente se tenga acceso al resumen.
- Estudios publicados en idioma distinto al inglés.

Lectura crítica de los artículos seleccionados.

Nivel de calidad de la evidencia científica

Se evaluará la calidad de los estudios incluidos en la revisión a través de cuestionarios específicos para diferentes tipos de diseños: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios no aleatorizados. A través de estos cuestionarios se revisarán características del diseño de los estudios de las que depende su validez tanto externa como interna.

Se han tenido en cuenta a través de una escala los niveles de evidencia científica elaborados por el SIGN²⁸ para cada modalidad de estudio (anexo 1), así como un cuestionario para evaluar la calidad metodológica de estudios sobre intervenciones²⁹ (anexo 2).

En relación a los informes de evaluación, se incluye un *checklist*³⁰ que evalúa la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas (anexo 3).

Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad

Resultados de la búsqueda

Informes de evaluación

Se han encontrado dos informes de evaluación que evalúan la evidencia disponible en relación al tratamiento de los fibromas uterinos mediante HIFU guiados por RMI (MRgFUS).

En el informe de la BlueCross and Blue Shield Association (2005)² se ha realizado una búsqueda de evidencia limitada a una sola base de datos. No hay evaluación de la validez de los estudios. Se incluyen resultados de otros estudios no incluidos en el informe. De los cuatro estudios incluidos, tres tratan sobre la misma población de pacientes. Se trata de estudios de series de casos comparativas. En uno de los estudios, se destaca la discrepancia encontrada a la hora de comparar los volúmenes de tratamiento con los obtenidos por histerectomía; el volumen de tratamiento diana (medio) fue de 14,1 ml, el volumen no perfundido de 30 ml, siendo el volumen necrosado por histopatología de 18,8 ml de media. En el estudio multicéntrico comparativo llevado a cabo por la empresa InSightec Ltd. en el año 2004 entre un grupo de 109 pacientes tratadas con ExAblate® y otro grupo de 83 pacientes tratadas bajo histerectomía, el 70,6% de las pacientes del grupo MRgFUS alcanzaron el punto 10 o mayor de reducción en la escala de severidad de síntomas (Symptom Severity Store). A los 6 meses de seguimiento, este porcentaje decreció hasta un 38,5% a los 12 meses. No se aportaron resultados SSS en el grupo con histerectomía. Los porcentajes de mujeres del grupo MRgFUS que a los 6 meses se mostraban satisfechas con la terapia o creían que era el tratamiento adecuado eran del 76% y 72%, respectivamente. Estos valores tampoco se registraron para el grupo con histerectomía. El número de días de incapacidad fue mayor en el grupo de histerectomía (19,2 frente a 1,2). El 21% de las mujeres tratadas con MRgFUS necesitaron un tratamiento adicional y a un 4% se les repitió la intervención con MRgFUS a los 12 meses. La duración de la intervención es de aproximadamente 3 horas, bajo sedación consciente y restringido a un máximo de 4 fibromas y a un $\leq 33\%$ del volumen total de un fibroma. No hay datos aportados por otras investigaciones que avalen el umbral de más de 10 puntos de reducción en la escala SSS como mejora significativa de la sintomatología.

Según el informe no hay suficiente evidencia disponible sobre MRgFUS para aportar conclusiones acerca de resultados en salud o si es tan beneficiosa como cualquiera de las otras alternativas.

En general, la evidencia disponible es limitada. Los datos aportados sugieren que se produce una menor reducción del volumen fibroide con los MRgFUS que con los otros métodos. Considerando la prevalencia tan elevada de fibromas en la población general, el número de pacientes reclutadas en los estudios es relativamente pequeño. Además el tiempo de seguimiento es insuficiente debido a la posibilidad de crecimiento de los fibromas tratados. Resultaría necesario al menos uno o dos años de seguimiento para establecer la duración del efecto. Se ha visto una mayor proporción de mujeres bajo otras modalidades de tratamiento o el mismo después de MRgFUS comparando con miomectomía y UAE, aunque no son datos de los estudios incluidos en el informe.

El segundo informe³ de la Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) publicado en el año 2005, destaca la remisión de síntomas a corto plazo obtenida mediante el tratamiento de fibromas uterinos a través de MRgFUS. Se trata de un informe en el que no hay una metodología de búsqueda de artículos claramente definida. No hay estrategia de búsqueda de la evidencia científica. El informe incluye seis estudios de casos: uno de ellos es el estudio comparativo llevado a cabo por la empresa Insightec Ltd. Los estudios aparecen en el informe de forma heterogénea sin un criterio lógico. Son estudios en los que se incluyen pacientes con tamaño de útero menor de 20 semanas y menor de 10 cm. Todas los estudios describen una disminución del volumen de los fibromas tratados, así como una mejoría de los síntomas asociados en la mayoría de las pacientes, principalmente dolor y malestar. El informe destaca la existencia de importantes diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en el estudio comparativo: las comorbilidades asociadas en el grupo de histerectomía (diabetes, hipertensión, anemia) eran mayores comparadas con las del grupo de ExAblate®. En ambos grupos se obtuvieron mejoras en cuanto a la calidad de vida sin aportar datos comparativos en el informe. El informe hace referencia a la condición requerida por la FDA de continuar este estudio a lo largo de tres años e incluir una muestra de pacientes afroamericanas con una elevada prevalencia de fibromas como requisitos para la aprobación de la tecnología. Se desconocen los efectos del tratamiento sobre la fertilidad. El informe también destaca la ausencia de ensayos clínicos o estudios comparativos con otras técnicas, como la UAE que constituye otro tratamiento menos invasivo al igual que los MRgFUS, revisiones sistemáticas, estudios en relación al coste de la tecnología, así como estudios a largo plazo y con mayor número de pacientes para evaluar con mayor efectividad la seguridad de la técnica.

A continuación se presentan los principales resultados obtenidos en el cuarto informe anual⁴ presentado por la empresa InSighted Ltd. comercializadora del dispositivo como requisito imprescindible por parte de la FDA para su comercialización.

Se han evaluado tres grupos de pacientes:

1. Estudio central (UF002) que engloba a 109 pacientes con una escala SSS mayor de 40. El objetivo principal es obtener seguridad en el tratamiento, incluyendo limitaciones significativas en el volumen a tratar. Sólo se permite un tratamiento. Volumen de tratamiento limitado al 33% del volumen fibroide.
2. Estudio continuado (UF005), en el que a su vez se incluyen dos grupos:
 - a. Grupo I: que engloba pacientes tratadas bajo un protocolo similar al del estudio central.
 - b. Grupo II: que engloba pacientes tratadas bajo un nuevo protocolo modificado que permite una expansión sobre el volumen a tratar y la adición de un 2º tratamiento si es necesario.Volumen de tratamiento limitado a 50% de todos los fibromas.
3. Cohorte afroamericana (UF014), que engloba a un grupo de pacientes afroamericanas tratadas bajo un protocolo usando una guía de tratamiento comercial y durante 36 meses. Volumen de tratamiento limitado a 50% del volumen fibroide.

Protocolo de estudio	Pacientes	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
UF002	109	102	109	59	42	27
UF005	160	149	147	108	68	11
UF014	63	21	–	–		

Al comprobar la FDA que con el estudio central se obtenía seguridad con la técnica, permitió la extensión del volumen tumoral a tratar.

- Pacientes del protocolo UF002: 30 pacientes fueron pérdidas por seguimiento, 36 pacientes buscaron un tratamiento alternativo. 27 pacientes completaron el seguimiento de los 36 meses, de las cuales el 93% mostró mejoría en los síntomas y 86% una mejoría de 10 puntos o más en la escala SSS. No se observaron reacciones adversas relacionadas con el dispositivo entre los 12-36 meses de seguimiento.
- Pacientes del protocolo UF005: la mejoría en los síntomas se produce a los 3 meses y es importante a los 24 meses.

- La media en la reducción de síntomas a través de la escala SSS a los 6, 12, 24 y 36 meses es consistentemente mayor en el grupo UF005 que en el UF002, y a su vez, el grupo II manifestó una mayor reducción en la SSS que el grupo I. Se observó un porcentaje de reducción de 10 puntos en la escala a los 12 meses en los grupos I y II del 76,2% y 84,6%, respectivamente.
- Esta mejoría de síntomas vista en el grupo II puede ser debida por un incremento en el volumen de tejido a tratar permitido. En aquellas pacientes con un volumen no profundido (NPV) mayor del 30% se observó una marcada reducción en la escala SSS. Hay una relación positiva entre mejoría de síntomas e incremento de NPV en todos los estudios, por lo que a mayor volumen tratado mayor mejoría en la sintomatología.
- El porcentaje de pacientes que optó por un tratamiento alternativo se redujo al 43% al permitir un mayor volumen de tratamiento; el porcentaje de tratamientos de los 6 a los 12 meses se redujo significativamente en el grupo II. Pacientes con menos del 30% del NPV fue tres veces más probable que necesitaran un tratamiento alternativo que las pacientes con más de un 30% de NPV ($p<0,05$).
- La eficacia del sistema en el grupo UF014 excede a la obtenida con los dos grupos anteriores. El perfil de seguridad obtenido es similar en los tres grupos, sin embargo, en el grupo UF014 menos pacientes tomaron tratamientos alternativos seguidos de la terapia con MRgFUS. La eficacia del tratamiento en este grupo se define como excelente con un 95% de pacientes que mostraron mejoría en los síntomas a los 6 y 12 meses y un 86% de las pacientes con una mejoría de 10 puntos en la escala.

Los resultados obtenidos sobre la eficacia muestran que las nuevas directrices adoptadas para el tratamiento de los fibromas han proporcionado un mayor porcentaje de volumen fibroide total tratado por paciente, y como consecuencia, un incremento en la mejoría de la severidad de los síntomas y mayor durabilidad del tratamiento.

Revisiones sistemáticas

Hay una revisión sistemática rápida del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)⁵ sobre los ultrasonidos focalizados y guiados por resonancia magnética en el tratamiento de fibromas uterinos. En esta revisión se incluyen cinco estudios¹⁴⁻¹⁸, de los cuales uno engloba un solo paciente incluido a su vez en otro estudio¹⁸, y dos estudios engloban a la misma población^{14,15}. En dos de los estudios se consideró como resultado de la eficacia de

la técnica una reducción de 10 puntos en la escala de severidad de síntomas medida por el cuestionario sobre síntomas de fibromas uterinos y calidad de vida (UFS-QOL). En el estudio^{17*} con 160 mujeres, 96 fueron tratadas con el protocolo original de tratamiento, 64 con un protocolo modificado que permite tratar un mayor volumen de fibroma. Se vio que a los 6 meses el 74% y 88% respectivamente, alcanzaron dicho resultado de reducción de 10 puntos en la escala. En el estudio de Hesley¹⁸ se estimó como resultado principal el sangrado menstrual antes y después de la intervención, obteniéndose una reducción de 6,1 días antes de la intervención a 4,9 días de sangrado después de la intervención.

Cabe destacar que en los cuatro estudios se registraron porcentajes que oscilaron entre un 12% y un 34% de mujeres que requirieron de un tratamiento adicional, tal como la histerectomía. Se vio una reducción limitada en el volumen fibroide con el procedimiento; asimismo, no todos los fibromas eran apropiados para tratarse con la técnica.

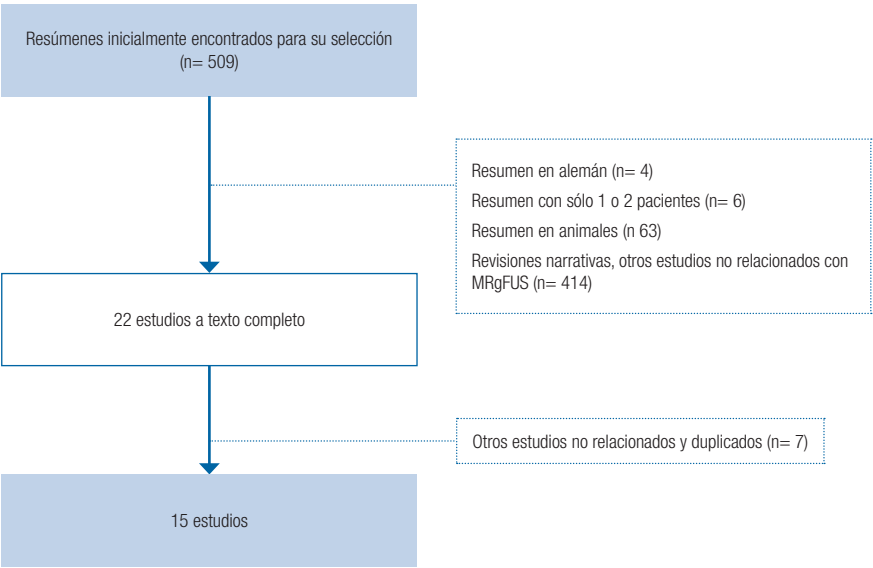
En general, no se registraron serios efectos adversos, aunque en cuanto a la cantidad sí fueron importantes (290 reacciones adversas); dolor o malestar relacionado con el procedimiento fue el más común registrándose en el 51% de las pacientes, seguido por quemaduras cutáneas.

Asimismo hay un conflicto de interés en cuanto que los estudios están financiados por la empresa fabricante.

* Estudio publicado con posterioridad a esta revisión.

Estudios científicos

Mediante la estrategia de búsqueda utilizada se obtuvieron 509 resúmenes. El proceso de selección de los artículos que cumplían los criterios de inclusión propuestos fue el siguiente:



De los 15 estudios encontrados, 7 tratan sobre tumores mamarios, 7 sobre fibromas uterinos y 1 sobre dolor en metástasis óseas.

MRgFUS en tumores mamarios

Hay un estudio en el que se evalúa en 30 mujeres la seguridad y efectividad de la ablación mediante MRgFUS en carcinomas de mama⁶. El resultado obtenido de la extensión de la ablación térmica aplicada mediante FUS, se comprobó a través de la histología del tumor. Se realizaron análisis tridimensionales histopatológicos macroscópicos y microscópicos de los tumores resecionados después de la intervención para determinar el nivel de eficacia de los MRgFUS. En el examen patológico de las muestras la necrosis media del tumor diana producida por el tratamiento fue del 96,9±4% del volumen tumoral. Se obtuvo un 100% de necrosis del tumor en el 53,5% de las mujeres evaluadas con FUS; en sólo tres pacientes se obtuvo menos del 95% de necrosis. El tratamiento con MRgFUS fue bien tolerado con un mínimo de efectos adversos.

En el análisis retrospectivo de dos pacientes con tumor residual se vio que el tratamiento no se aplicó en toda el área recomendada (98% y 95% de volumen tratado) necesitando una localización más precisa con imágenes más contrastadas. Según los autores del estudio, MRgFUS posee un gran potencial para llegar a reemplazar a la lumpectomía, aunque se requieren estudios más focalizados en la evaluación post-tratamiento basada en imágenes.

Hay otro estudio que evalúa el efecto que puede tener una demora en la medida de la efectividad de la técnica MRgFUS o detección de posible tumor residual en mujeres con cáncer de mama. La presencia de tumor residual se realiza mediante la DCE-MRI (Resonancia Magnética Dinámica por aumento de contraste) cuyos parámetros (ISI*, PEI**) se adquirieron en este estudio 3 a 14 días después del tratamiento con MRgFUS en 25 mujeres; se calculó histológicamente el porcentaje de tumor residual y se correlacionó con los valores obtenidos de los dos parámetros; no se pudo encontrar correlación entre los datos DCE-RMI adquiridos inmediatamente después de la intervención y el porcentaje de tumor residual; la correlación fue buena varios días después de la intervención, aunque fue mayor cuando el intervalo post-tratamiento fue ≥ 7 días. Estos datos sugieren que es necesario que transcurra un mínimo de 7 días para evaluar la presencia de posible tumor residual⁷.

Hay otro trabajo de las mismas características⁸ en el que se evalúa el valor aportado por la DCE-MRI a la hora de detectar tumor residual tras la aplicación de MRgFUS en 17 mujeres con tumores de mama, y contrastar los resultados con la histopatología. El protocolo del tratamiento consistió en un examen pretratamiento con RMI de 7 a 21 días antes de la intervención para caracterizar la lesión, tratamiento con MRgFUS y examen post-tratamiento 3 a 14 días tras MRgFUS y 0 a 10 días antes de la cirugía. Se estableció una correlación del porcentaje de tumor residual con tres parámetros de la DCE-MRI: incremento en la intensidad de la señal (ISI), diferencia máxima de función (MDF) e incremento integral positivo (PEI); la ausencia de incremento de señal indicaría ablación completa del tumor.

El análisis histopatológico mostró unos resultados variables: 4 pacientes de los 17 mostraron cáncer residual no detectado mediante RMgFUS, 9 mostraron un volumen de tumor residual por debajo del 10%, en 4 pacientes quedó un volumen residual entre 30% y 75%. Los coeficientes de correlación entre ISI, MDF y PEI y el porcentaje de tumor residual determinado por histopatología fueron de 0,897, 0,789 y 0,859, respectivamente; ISI aparece como el mejor indicador de tumor residual; la curva ROC para el parámetro ISI mostró un área bajo la curva de 0,904; al punto de corte ISI del 20% le correspondió una sensibilidad para detectar tumor residual del 77%

* ISI: Incremento en la intensidad de la señal

** PEI: Aumento integral positivo

y una especificidad del 100%; los resultados indican una elevada correlación entre los parámetros derivados de la DCE-MRI con el porcentaje de tumor residual determinado por histopatología tras el tratamiento con MRgFUS. Según los autores, con este método puede ser posible discernir entre ablación completa e incompleta del tumor.

En otro estudio⁹ a 10 mujeres se les practica una lumpectomía y se les toma muestra de 7 a 10 días después del MRgFUS (ExAbalte 2000) para evaluar el procedimiento histológicamente; en dos pacientes se vio una respuesta patológica completa, en las ocho restantes se obtuvieron variaciones en cuanto a la presencia de tumor residual: dos presentaron focos microscópicos de tumor residual, en tres se vio un 10% de tumor residual y en las otras tres entre un 10% y un 30%. Al obtenerse porcentajes variables de tumor residual, los autores concluyen que el papel de esta nueva técnica en el tratamiento del cáncer de mama es discutible.

Hay un estudio¹⁰ que evalúa el tratamiento con MRgFUS en 24 pacientes con cáncer de mama y como complemento al tratamiento instaurado con tamoxifeno.

Todas las pacientes excepto una que rechazó un segundo tratamiento, completaron el protocolo del tratamiento con MRgFUS.

Las pacientes graduaron el dolor como medio ($n=10$) o moderado ($n=14$); el dolor se controló satisfactoriamente con sedación consciente intravenosa.

Todas las pacientes aparecieron libres de metástasis en una media de seguimiento de 20,2 meses.

Tras la primera biopsia realizada a los 6 meses del primer tratamiento, 14 de las 24 pacientes (58,3%) no revelaron tumor residual; la adición del segundo tratamiento en las 10 restantes dio enfermedad libre en la mitad a través de la segunda biopsia realizada al mes del segundo tratamiento, aunque no se especifica en qué momento se instaura el segundo tratamiento. En el 79% de las 24 pacientes el tratamiento fue un éxito, mientras que en el 21% fracasó, ya que las pacientes con neoplasia persistente tras la segunda biopsia se consideraron como fallo del tratamiento.

Sólo se produjo una complicación (quemazón en la piel) en una paciente tratada y resuelta con medicación tópica.

El tratamiento según los autores fue bien tolerado, con baja morbilidad, repetible en la ablación de tumores. Se trata de un estudio en el que no hay medición de volumen residual por lo que no puede estimarse el grado de éxito de la técnica y con un seguimiento probablemente corto.

En otro trabajo del mismo autor¹¹ se trata de evaluar la efectividad de los MRgFUS sobre 12 mujeres con cáncer de mama comparando con la histopatología. Una media del 46,7% del volumen tumoral tratado estaba situado en la zona diana en tres pacientes, y un 43,3% del tumor fue

necrosado; en las nueve pacientes restantes en las que se aplicó un sistema de tratamiento más avanzado denominado TxSonic, una media de $95,6\% \pm 8,5$ del volumen tumoral se encontraba en la zona diana y un $83,3\% \pm 14$ fue necrosado. Se encontró tumor residual en la periferia del tumor cuando la zona objetivo era exacta. Se vio la necesidad de incrementar el área total diana de tratamiento según los autores a 10 mm del límite tisular en lugar de los 5 mm previamente estipulados y por tanto aumentar el número de sonicaciones. No se encontró tumor residual en dos casos. Todas las pacientes manifestaron molestias de grado medio en la zona tratada 24-36 horas después del tratamiento; no se registró dolor crónico. Según los autores, este tratamiento preservaría la integridad de la mama, es una técnica no invasiva, sin incisiones, no provoca infecciones y no requiere largos periodos de tiempo de recuperación. Es una técnica que puede repetirse si el resultado no ha sido bueno o parcialmente exitoso.

En el estudio de Hynynen¹², se trata de evaluar la MRgFUS en el tratamiento no invasivo de once fibroadenomas benignos de mama en nueve mujeres. La respuesta de la paciente a la terapia con HIFU se relaciona con la disminución en el incremento de contraste mediante las imágenes ponderadas en T1, de tal forma que se definió una respuesta parcial como un descenso del 50-90% en el aumento de contraste en la zona y respuesta completa un descenso mayor del 90% en dicho aumento de contraste. En base a las imágenes T1 postcontraste, ocho de las once lesiones (73%) fueron parcialmente tratadas con éxito; las tres lesiones restantes no mostraron disminución en la captación de contraste. La disminución de captación de contraste lleva implícito la ausencia de vascularización del tejido y necrosis. En base a las imágenes T2 a los 6 meses de seguimiento, se vio un descenso en el volumen del fibroadenoma tratado, desde $1,9 \text{ cm}^3 \pm 1,5$ a $1,3 \text{ cm}^3 \pm 1,1$ que fue significativo ($p=0,01$).

En cinco pacientes, se produjo fallo en el tratamiento, principalmente por exposiciones bajas de potencia (30 W) dando lugar a niveles de temperatura por debajo del umbral, o por movimiento del paciente. Las molestias y el dolor agudo fueron bien tolerados.

En la siguiente tabla (Tabla 1) se recogen los principales resultados de los estudios realizados sobre pacientes con tumores mamarios.

Tabla 1. Resultados de los principales estudios en tumores mamarios		
Estudio	Nº pacientes	Principales resultados
Furusawa ⁶	30	Tamaño tumor tratado (media): 13 mm. 15 pacientes (54%) con 100% de necrosis del tumor; 3 pacientes (10%) con menos del 95% de necrosis.

Tabla 1. Resultados de los principales estudios en tumores mamarios

Estudio	Nº pacientes	Principales resultados
Kyat ⁷	25	Es necesario el transcurso mínimo de 7 días para la evaluación exacta de tumor residual. Resultados histopatológicos variables: 7/26 pacientes sin tumor residual en el lugar del tratamiento; 11/26 mostraron tumor residual < 10% 7/26 entre un 20% y un 90% Presencia de tumor residual acompañada de aumento de contraste.
Gianfelice ⁸	17	Los coeficientes de correlación entre ISI*, MDF** y PEI*** y el porcentaje de tumor residual determinado por histopatología fueron de 0,897, 0,789 y 0,859, respectivamente. ISI como mejor estimador de tumor residual. Curva ROC para el parámetro ISI mostró un área bajo la curva de 0,904; punto de corte ISI del 20% le corresponde una sensibilidad para detectar tumor residual del 77% y una especificidad del 100%. (* intensidad de la señal, (**) diferencia máxima de función, (***) incremento integral positivo. 4/17 con cáncer no detectado con MRgFUS; 9/17 volumen residual < 10%; 4/17 volumen residual entre 30%-75% al comparar con histopatología.
Zippel ⁹	10	2/10 sin tumor residual; 2/10 focos microscópicos; 3/10 con 10% de tumor residual, 3/10 con 10%-30% de tumor residual.
Gianfelice ¹⁰	24	Tras la primera biopsia, 14 de las 24 pacientes (58,3%) no reveló tumor residual. La adición del 2º tratamiento en las 10 restantes dio a través de la 2ª biopsia enfermedad libre en la mitad. 1ª biopsia a los 6 meses: 58,3% sin tumor residual (14/24). 2ª biopsia en 10 pacientes restantes tras un 2º tratamiento: 50% sin tumor residual (5/10). En el 79% de las 24 pacientes el tratamiento fue un éxito, mientras que en el 21% fracasó.
Gianfelice ¹¹	12	Muestras de tumor reseccionado se analizaron inmediatamente tras la resección para determinar el volumen total de tumor, volumen de tumor en la zona tratada y volumen de tumor necrosado. Se encontró tumor residual en la periferia del tumor cuando la zona objetivo era exacta. 3 pacientes con un 43,3% del tumor fue necrosado; en los 9 pacientes restantes con un sistema de tratamiento más avanzado un 83,3% $\pm$ 14% del volumen fue necrosado. Necesidad de incrementar el área de tratamiento.
Hynnen ¹²	9 fibroadenomas	8/11 lesiones con respuesta parcial al tratamiento (descenso en el aumento de contraste del 50-90%); 3 no mostraron respuesta.

Tabla 2. Efectos adversos del tratamiento de los principales estudios en tumores mamarios

Estudio	Efectos adversos del tratamiento
Furusawa ⁶	Tratamiento bien tolerado con un mínimo de efectos adversos: una reacción adversa grave (quemadura tercer grado por el empleo de sonicaciones de alta T ^a), 5 leves (1 claustrofobia, 1 reacciones alérgicas en piel y abdomen, 3 dolor).
Kyat ⁷	
Gianfelice ⁸	
Zippel ⁹	Tamaño medio de lesiones de 22 mm. Ausencia de infecciones o complicaciones quirúrgicas. Complicaciones principales: dolor, administración de anestesia y sedación adicionales durante el tratamiento; quemaduras 2º grado en una paciente.
Gianfelice ¹⁰	Sólo se produjo una complicación (quemazón en la piel) en una paciente tratada y resuelta con medicación tópica. Tratamiento en general bien tolerado.
Gianfelice ¹¹	Dolor leve en cuatro casos (33%), moderado en 8 casos (67%); sensibilidad dolorosa en la zona en 3 casos (25%), dos de ellos moderada; en 2 pacientes (17%) se produjeron quemaduras de 2º grado durante el tratamiento con tamaños de 2 x 2,3 cm y 1 x 2 cm; no se observaron complicaciones a largo plazo. Todas las pacientes manifestaron molestias de grado medio en la zona tratada 24-36 después del tratamiento; no se registró dolor crónico.
Hynnen ¹²	Las molestias y el dolor agudo fueron bien tolerados. 4 pacientes graduaron el dolor como nulo, 4 como leve, 2 moderado, 1 como severo por insuficiente anestesia local. Hinchazón alrededor de la zona tratada en la mayoría de los pacientes a los 10 días del tratamiento; edema transitorio que se resolvió a los 6 meses de seguimiento.

MRgFUS en fibromas uterinos

Hay un estudio¹³ en el que se lleva a cabo una evaluación retrospectiva de la termometría basada en la RMI y la dosimetría térmica durante los FUS aplicados en 64 leiomiomas uterinos en 50 mujeres para crear mapas de dosis térmicas y así ver la relación existente entre volumen de tumor necrosado y dosis térmica estimada; se vio una buena correlación entre dosis térmicas estimadas y áreas no perfundidas para volúmenes más pequeños necrosados (media $1,0 \pm 0,3$); para volúmenes mayores de tratamiento, áreas sin profundizar podrían extenderse con el fibroma a áreas sin tratamiento térmico. 17 de los 59 fibromas tratados y 11 de los 15 no tratados aumentaron de tamaño a los 6 meses. La diferencia entre el tamaño de los volúmenes tratados antes y a los 6 meses del tratamiento fue significativa (no aportan dato). Esta diferencia no fue significativa ($p=0.15$) entre los volúmenes no tratados medidos antes y a los 6 meses del tratamiento.

En un estudio multicéntrico¹⁴ se evalúan los resultados obtenidos, a los 6 y 12 meses, con una sesión de tratamiento de cirugía mediante MRgFUS en leiomiomas uterinos sintomáticos. La población a estudio fueron 109 mujeres a los 6 meses y 82 mujeres a los 12 meses. Las variables de resultado fueron la

reducción de los síntomas medidos mediante la escala de severidad de síntomas (SSS) del instrumento de calidad de vida con fibroides uterinos (Uterine Fibroid Quality-of-life, (UFS-QOL)). Se decidió que una reducción de 10 puntos en el SSS supondría una mejoría. El 71% de las mujeres a las que se aplicó la intervención MRgFUS alcanzaron una mejoría a los 6 meses, y el 51% a los 12 meses. La magnitud de la mejoría, obtenida en el SSS, fue de una media del 39% y 36% a los 6 y 12 meses respectivamente. El volumen medio de fibroma a tratar fue de $284.7 \pm 225.4 \text{ cm}^3$; menos del 10% de este volumen fue sonificado con una media de volumen tratado de $25.6 \pm 18.4 \text{ cm}^3$ debido a las limitaciones impuestas en el protocolo en cuanto a los márgenes permitidos. Por lo que respecta a la calidad de este estudio hay que tener en cuenta que se trata de una serie de casos y no se compara la intervención a estudio con ninguna otra tecnología. Por otro lado el seguimiento realizado es corto, y los resultados obtenidos son a corto plazo. Este estudio engloba la misma población que el estudio de Hindley realizado en el año 2004¹⁵.

Hay otro estudio¹⁶ en el que se evalúa el papel aportado por los agonistas de la GnRH antes del tratamiento con MRgFUS en la reducción del volumen de los fibromas uterinos en una muestra inicial de 49 mujeres, aunque se trata de un estudio no comparativo por lo que no se pueden contrastar los resultados. Las pacientes completaron el cuestionario antes del tratamiento con goserelina, el día de la intervención y los meses 3, 6 y 12 después del tratamiento. 38 de las 49 mujeres completaron el tratamiento en una sesión de MRgFUS, 11 mujeres necesitaron 2 sesiones. El tiempo medio entre ambas sesiones fue de 2,5 semanas. La intervención tuvo una duración (media) de unas 3 horas (183 minutos) para el primer tratamiento y de 178 minutos para la segunda sesión. Aunque la mayoría de las pacientes describieron dolor durante la intervención, éste desapareció en todas las pacientes menos en una en el momento de llegar al área de reanimación.

La media en la escala de síntomas fue de 63 al inicio del estudio; el día del tratamiento se vio que había descendido hasta 22,44, debido según los autores al pretratamiento instaurado con goserelina que produce una reducción en el volumen del fibroma y por tanto, de los síntomas; la media en la escala de severidad de síntomas a los 6 y 12 meses del tratamiento fue de un 45% y 48% menor respectivamente, en relación al inicio del estudio ($p < 0,001$). A los 12 meses del tratamiento, se evaluaron 36 de las 49 pacientes iniciales. De estas 13 pacientes restantes, 6 optaron por un tratamiento distinto, 4 rehusaron al cuestionario, 3 fueron pérdidas en el seguimiento. En relación al volumen uterino, la media del volumen al inicio del estudio fue de 1217 cm^3 ; después de los 3 meses de tratamiento con agonistas de GnRH éste se redujo hasta 724 cm^3 (reducción del volumen de un 38,5%). Asimismo, se vio una reducción en el volumen del 21% a los 6 meses ($p < 0,01$) y del 37% a los 12 meses ($p < 0,001$) en comparación con los volú-

menes iniciales. Las imágenes ponderadas en T1 tras el tratamiento revelaron una media de volumen no profundido de 144 cm³.

En otro estudio del mismo autor¹⁹ con 50 pacientes, se trata de determinar el efecto de los MRgFUS en la ablación de fibromas de tamaño <10 cm seguido de la administración de agonistas de la GnRH. Se crearon dos grupos de pacientes: un grupo de estudio con 27 mujeres a las que se les administró 3,6 mg de goserelina en el primer o segundo día del ciclo menstrual; dosis repetida a intervalos de 28 días con un total de 3 dosis; MRgFUS se llevó a cabo a los 14-21 días después de la última inyección y un grupo control de 23 mujeres a las que no se les administró agonista. El volumen medio del útero en el grupo de estudio fue de 1.232 cm³ y volumen medio fibroma diana de 579 cm³; se vio una reducción media del tamaño uterino tras 3 meses de tratamiento con GnRH del 44,5% y una reducción del fibroma diana del 36%. El volumen ablacionado fue significativamente mayor en el grupo que recibió agonistas que en el que no (0,06 cm³ frente 0,03 cm³). Según los autores, el uso de agonistas de la GnRH potencian los efectos térmicos de la terapia con MRgFUS en mujeres con fibromas uterinos.

En un estudio realizado en la Clínica Mayo con 42 pacientes¹⁸, se estudió y comparó el nivel de sangrado menstrual de las mujeres intervenidas con MRgFUS antes y después del tratamiento. Se vio que las mujeres tenían un sangrado menstrual de 6,1 días de duración antes de la intervención. Después del tratamiento, el sangrado disminuyó a 4,9 días (media). 6 de las 7 mujeres que describieron períodos de sangrado entre menstruaciones antes de la intervención, continuaron con estos episodios tras el tratamiento. 37 pacientes tuvieron sintomatología ocasionada por presión del fibroma, la cual mejoró en 18 (49%) de las pacientes y desapareció completamente en otras 18 (49%). Sólo una paciente, no mostró ninguna mejoría de estos síntomas tras el tratamiento. En 17 mujeres tuvo que realizarse una segunda intervención, de las cuales 6 optaron por la histerectomía, 2 por miomectomía, 1 por UAE, 2 por ablación endometrial y 6 por MRgFUS adicional.

Hay un trabajo²⁰ con dos grupos de pacientes para evaluar los MRgFUS en el tratamiento de fibromas uterinos. El grupo 1 (55 pacientes de 5 hospitales) se trata de pacientes bajo histerectomía 1 mes después del tratamiento; se realizaron imágenes por contraste para medir el volumen de perfusión “ausente” como resultado del tratamiento; las imágenes del tratamiento se correlacionaron con las obtenidas por histología; las secciones seriadas se examinaron a intervalos de 0,5 cm.

Los pacientes del grupo 2 (27 pacientes de 2 hospitales) se programaron para tratamiento expectante y se sometieron a RMI inmediatamente después del FUS. La duración del tratamiento (mediana) fue de 1 hora y 45 minutos; el tiempo total con escáner fue de 3 horas.

El volumen medio tratado fue de 12,1 ml. Escáner post-tratamiento con contraste reveló una área no perfundida significativamente mayor que la esperada.

El volumen no contrastado fue mayor respecto al volumen de tratamiento en el grupo 2 medido al finalizar el tratamiento ($20 \pm 3,2$ ml frente a $34,6 \pm 6,2$ ml, $p < 0,004$) y a su vez este incremento de volumen fue mayor en el grupo 1 (histerectomía): ($6,5 \pm 0,8$ ml frente a $22,6 \pm 4,3$ ml, $p < 0,002$). El volumen necrosado visto por histología fue 3 veces mayor que el volumen de tratamiento ($6,6 \pm 0,8$ ml frente a $18,4 \pm 3,9$ ml, $p < 0,005$). Según los autores, el hecho de que el volumen de tejido necrótico exceda al del tratamiento obedece a un fenómeno similar al producido en la transfección génica de los leiomiomas, de tal forma que mediante el daño producido en una célula se eliminan mediadores de apoptosis que se extienden hacia el área de tejido a destruir, lo que ocasionaría la muerte de muchas más células de tejido en relación a las inicialmente pronosticadas. Se necesitarían más estudios para saber si la necrosis producida tras el tratamiento está asociada a una reducción de síntomas.

En otro estudio²¹ se trata de ver si la fase del ciclo menstrual en el momento de realizar el tratamiento con MRgFUS en pacientes con fibromas uterinos afecta a los resultados. Se establecieron dos grupos de pacientes: en las 30 pacientes seleccionadas en la fase secretora, se obtuvo una SSS media basal y a los 6 meses de $28,2 \pm 4,2$ (20,36) y $20,2 \pm 6,1$ (11,32), respectivamente; en las 28 pacientes seleccionadas en la fase proliferativa la SSS media basal y a los 6 meses fue de $26,5 \pm 3,5$ (21,32) y $18,8 \pm 5,8$ (8,32), respectivamente. No hubo diferencias en los valores obtenidos al aplicar la SSS basal y a los 6 meses entre las pacientes tratadas durante la fase proliferativa frente a fase secretora del ciclo menstrual ($p = 1$), por lo que el ciclo menstrual no influye sobre los resultados obtenidos con MRgFUS. No es necesario basarse en la fase del ciclo menstrual para programar el tratamiento con MRgFUS.

En la siguiente tabla (tabla 3) se recogen los principales resultados de los estudios realizados sobre pacientes con fibromas uterinos.

Tabla 3: Resultados de los principales estudios en fibromas uterinos

Estudio	Nº pacientes	Principales resultados
McDannold ¹³	50	Nº fibromas tratados por paciente: Uno: 37, Dos: 12, Tres: 1. Nº fibromas tratados: 64, nº fibromas no tratados: 16 (16 pacientes con fibroma adicional no tratado). Diferencia significativa entre volúmenes tratados medidos antes y a los 6 meses después de los FUS. No diferencia significativa entre volúmenes no tratados medidos antes y a los 6 meses después de los FUS ($p=0,15$). Volumen fibromas tratados (cm^3): antes de los FUS: 151,1. 6 meses después de los FUS: 132,8. Volumen fibromas no tratados (cm^3): antes de los FUS: 33,5. 6 meses después de los FUS: 36,9. 17/59 fibromas tratados y 11/15 sin tratar aumentaron de tamaño a los 6 meses.
Stewart ¹⁴	109	Mejoría en la SSS en el 71% de las mujeres a los 6 meses y del 51% a los 12 meses. Limitación en los márgenes de los tumores a tratar.
Smart ¹⁶	49	Disminución en la SSS desde 63 (basal) hasta 22,44 el día del tratamiento, posiblemente por el efecto del agonista GnRH. Disminución en la SSS a los 6 y 12 meses del 45% y 48%, respectivamente ($p<0,001$). Disminución del volumen a los 6 y 12 meses del 21% ($p<0,01$) y 37% ($p<0,001$), respectivamente.
Smart ¹⁹	50	Ambos grupos similares en cuanto a la edad, raza, BMI y localización de los fibromas. Volumen medio útero grupo de estudio: 1.232 cm^3; volumen medio fibroma diana: 579 cm^3; reducción media del tamaño uterino tras 3 meses de tratamiento con GnRH del 44,5%, reducción del fibroma diana del 36%. 8 pacientes necesitaron dos tratamientos FUS, el resto ($n=19$) sólo un tratamiento. Duración del escáner MR entre 165 y 240 minutos. Mujeres con dos sesiones de FUS: nº de sonicaciones 81, tiempo de 390-430 minutos. Volumen no prefundido (NPV) en grupo de estudio de 136,51 cm^3; media de volumen ablacionado de 3,13 cm^3. Volumen no prefundido (NPV) en grupo control de 113,42 cm^3; media de volumen ablacionado de 3,44 cm^3. Nº sonicaciones: grupo estudio= 39, grupo control= 33. Energía aplicada: grupo estudio: 2434 J, grupo control: 3385 J. NPV: grupo estudio= 136,5 cm^3, grupo control: 113,4 cm^3. NPV/sonicación: grupo estudio=3.5, grupo control= 3,4. NPV/J: grupo estudio: 0,06 cm^3, grupo control= 0,03 cm^3 ($p<0,05$). 2 grupos: con y sin tratamiento previo con agonistas GnRH. Reducción tamaño uterino con tratamiento de agonistas del 44,5% y del fibroma del 36%. Volumen ablacionado con tratamiento previo vs sin tratamiento de 0,06 cm^3 vs 0,03 cm^3.
Hesley ¹⁸	42	Antes del tratamiento: sangrado (duración media): 6,1 días. Después del tratamiento: sangrado (duración media): 4,9 días. 17 mujeres bajo tratamiento adicional, solo 6 bajo un 2º tratamiento con MRgFUS. 25 mujeres con nocturia antes del tratamiento se resolvió completamente en 17 mujeres tras el tratamiento. Sangrado menstrual antes del tratamiento con MRgFUS de 6,1 días; después del tratamiento de 4,9 días.

Tabla 3: Resultados de los principales estudios en fibromas uterinos

Estudio	Nº pacientes	Principales resultados
Stewart ²⁰	82	Grupo 2: volumen no contrastado frente a volumen de tratamiento ($20 \pm 3,2$ ml vs $34,6 \pm 6,2$ ml, $p < 0,004$). Grupo 1 (histerectomía): volumen no contrastado frente a volumen de tratamiento ($6,5 \pm 0,8$ ml vs $22,6 \pm 4,3$ ml, $p < 0,002$). 2 grupos: con y sin histerectomía. Volumen necrosado por histología fue 3 veces mayor que el volumen de tratamiento ($6,6 \pm 0,8$ ml frente a $18,4 \pm 3,9$ ml, $p < 0,005$).
So ²¹	58	Pacientes en fase proliferativa SSS media basal: $26,5 \pm 3,5$ (21,32) SSS a los 6 meses: $18,8 \pm 5,8$ (8,32). Pacientes en fase secretora SSS media basal: $28,2 \pm 4,2$ (20,36) SSS a los 6 meses: $20,2 \pm 6,1$ (11,32) ($p = 1$). No hubo diferencias en los valores obtenidos al aplicar la SSS basal y a los 6 meses entre las pacientes tratadas durante la fase proliferativa frente a fase secretora del ciclo menstrual, por lo que el ciclo menstrual no influye sobre los resultados obtenidos con MRgFUS. No es necesario basarse en la fase del ciclo menstrual para programar el tratamiento con MRgFUS. El ciclo menstrual no afecta a los resultados del tratamiento con MRgFUS.

Tabla 4. Efectos adversos del tratamiento de los principales estudios en fibromas uterinos

Estudio	Efectos adversos del tratamiento																				
McDannold ¹³	Efectos adversos: Sensación de molestia en piel y abdomen, dolor en nalgas durante las sonificaciones. 4 pacientes con dolor transitorio en pierna y espalda durante tratamiento. Parálisis facial unilateral en 1 paciente después del tratamiento, hemorragia por quiste ovárico con dolor en 1 paciente tres semanas después. No efectos adversos en relación al dispositivo.																				
Stewart ¹⁴	Valores medios de la escala UFS-QOL obtenidos antes del tratamiento, a los 3 y 6 meses después del tratamiento (n= 108) Iniciales: 61,7. A los 3 meses: 41,2; cambio en la escala: -20,5 p<0,0001. A los 6 meses: 37,7; cambio en la escala: -24,0; p<0,0001. 82/109 (75%) pacientes se evaluaron a los 12 meses; 23/82 pacientes escogieron un tratamiento alternativo. A los 6 meses, 77/109 (70.6%) mujeres obtuvieron una reducción de 10 puntos sobre la SSS (p<0.00001). A los 12 meses, 42/82 (51%) mujeres mejoraron la sintomatología en 10 puntos en la SSS. Valor medio SSS a los 12 meses de 38,8 respecto al inicial de 61,1%.																				
Smart ¹⁶	Dolor expresado en porcentaje antes, durante y después del tratamiento (n= 49) (escala de 0 a 4 puntos) <table><tr><th>Dolor (%)</th><th>Pretratamiento</th><th>Tratamiento</th><th>Post-tratamiento</th></tr><tr><td>Ninguno</td><td>100</td><td>0</td><td>78</td></tr><tr><td>Medio</td><td>0</td><td>28</td><td>20</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>0</td><td>68</td><td>0</td></tr><tr><td>Severo</td><td>0</td><td>4</td><td>1</td></tr></table>	Dolor (%)	Pretratamiento	Tratamiento	Post-tratamiento	Ninguno	100	0	78	Medio	0	28	20	Moderado	0	68	0	Severo	0	4	1
Dolor (%)	Pretratamiento	Tratamiento	Post-tratamiento																		
Ninguno	100	0	78																		
Medio	0	28	20																		
Moderado	0	68	0																		
Severo	0	4	1																		
Smart ¹⁹	No se observaron efectos adversos en relación con el aparato. No se observaron efectos adversos en relación con el aparato.																				
Hesley ¹⁸	Gran variedad de pequeños síntomas entre las pacientes principalmente fatiga y dolor de espalda. La mayoría de las pacientes retornaron al trabajo a los 2 días. 3 pacientes diarrea, 2 con mucus rectal, 1 con dolor en nervio ciático, 1 paciente requirió terapia anticoagulante por desarrollar trombosis venosa. Varias pacientes con síntomas irritativos en piel, quemaduras, inflamación en grasa subcutánea o en musculatura de pared abdominal.																				
Stewart ²⁰	Dolor y molestias: a las 72 horas de la intervención, el 25% sufrió molestias; dolor y dolor abdominal en el 14%, una paciente lo graduó como severo; dolor en el lugar de tratamiento y náuseas en el 10%. En el grupo de mujeres bajo histerectomía se produjo una incidencia significativa de efectos adversos tras el proceso, principalmente infección en uno de los hospitales; hematomas pélvicos en 2 pacientes; en un caso se produjo daño térmico en el miometrio.																				
So ²¹	No hubo diferencias en cuanto a la severidad de los síntomas antes del tratamiento y a los 6 meses del tratamiento (p= 0,9): - Fase proliferativa: -7,8 ± 6,4 (-23,5). - Fase secretora: -8,1 ± 6,4 (-20,8).																				

MRgFUS en metástasis óseas

En el estudio de Catane²², se trata de evaluar la seguridad y eficacia de los MRgFUS en la paliación del dolor causado por metástasis óseas. En 11 de las 13 pacientes que toleraron el procedimiento, se observó mejoría en la escala analógica visual y una reducción en la dosis de medicación para el dolor, aunque no aportan datos sobre las dosis de analgésicos administradas antes y después del tratamiento con MRgFUS. En la mayoría de las pacientes ya se observó mejoría a los 3 días del tratamiento.

Tabla 5. Resultados de los principales estudios sobre metástasis óseas		
Estudio	Nº pacientes	Principales resultados
Catane ²²	13	15 tratamientos con MRgFUS. 1 paciente tratada por 2ª vez a las 3 semanas por niveles insuficientes de energía en el primer tratamiento. 2 pacientes murieron tras primer mes de tratamiento por la evolución de la enfermedad. Duración del tratamiento entre 22 y 162 minutos.

Tabla 6. Resultados de los principales estudios sobre metástasis óseas	
Estudio	Efectos adversos del tratamiento
Catane ²²	Todas las pacientes mostraron mejoría en cuanto al dolor a través de la escala de dolor y por reducción de dosis de medicación. Escala visual analógica durante el seguimiento de 6 meses aportada en el estudio.

Estudios en marcha

Se ha llevado a cabo una búsqueda de otros estudios en la página web <http://clinicaltrials.gov> en junio de 2007 y se han encontrado cuatro estudios en proceso de reclutamiento de pacientes en la actualidad.

- Uno de ellos²³ es un estudio no aleatorizado, abierto, con un grupo histórico de pacientes. Se está llevando a cabo en el St Mary’s Hospital de Londres, comenzó en abril de 2004 y actualmente se encuentra en proceso de reclutamiento con un número total de 60 pacientes. El objetivo del estudio es evaluar los resultados en mujeres que deseen quedarse embarazadas y se sometan a tratamiento con MRgFUS de

fibromas uterinos. La eficacia de la técnica se valorará a través de cuestionarios sobre calidad de vida (HRQOL).

- Hay otro estudio²⁴ no aleatorizado, abierto, no controlado que trata de evaluar la seguridad y efectividad del tratamiento con ExAblate 2000 en 10 pacientes con metástasis óseas actualmente en fase de reclutamiento. El estudio comenzó en mayo de 2006 y se está llevando a cabo en el Toronto General Hospital de Toronto.
- Hay un estudio en marcha con 50 pacientes y en fase actual de reclutamiento²⁵ para determinar la seguridad de una nueva modalidad del tratamiento con ExAblate 2000 en fibromas uterinos al introducir modificaciones en la sonicación. El estudio comenzó en octubre de 2006 y se lleva a cabo en el Toronto General Hospital de Toronto.
- También se está llevando a cabo un estudio²⁶ de las mismas características que los anteriores, es decir, no aleatorizado, abierto, no controlado para evaluar la seguridad del tratamiento con MRgFUS a corto plazo de 3 meses en lesiones cerebrales usando el sistema ExAblate 3000 a través del cráneo intacto de los pacientes. El estudio consta de 10 pacientes, comenzó en agosto de 2006 y está en período de reclutamiento. Se está llevando a cabo en el Brigham & Women's Hospital de Boston.

Estos estudios están patrocinados por la empresa InSightec comercializadora del ExAblate®.

Evaluación del impacto económico

La evidencia disponible sobre los procedimientos realizados mediante ultrasonidos es limitada. Por ello es muy difícil realizar una evaluación económica completa en estos momentos. Se necesitan datos más concluyentes y de mejor calidad para poder evaluar la tecnología.

A pesar de ello podemos hacer alguna consideración económica. El ExAblate® 2000 es el único equipo autorizado por la FDA, para realizar intervenciones mediante ultrasonidos focalizados guiado por resonancia magnética. En la actualidad la única aplicación en la que está aprobada su uso son los fibromas uterinos, aunque están realizándose estudios para tumores de mama, hígado, cerebro y para paliar el dolor en pacientes con cáncer y metástasis en huesos. No se han encontrado evaluaciones económicas de la técnica ni estudios de costes. Las únicas consideraciones económicas halladas son un informe de la Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías y una consideración sobre el coste del proceso en la Clínica Mayo de Rochester, en el artículo de Hesley G, *et al*¹⁸, en el que indica que el coste del procedimiento mediante ExAblate® 2000 en su centro es la mitad aproximadamente del coste de una histerectomía y un tercio del coste de la embolización de la arteria uterina (EAU).

La primera consideración que debemos realizar es sobre el coste del equipo: hay que recordar que es el único sistema disponible comercialmente ExAblate® 2000; InSightec Ltd., Haifa, Israel, está guiado por un escáner de resonancia magnética (Signa 1.5T MRI system, GE Healthcare, Waukesha WI US). El coste estimado de ambos equipos está en 2,5 millones de dólares americanos³, en torno a 1,9 millones de euros (tipo de cambio, fecha 31-mayo-07; 1€=1,3447 \$). Si suponemos un horizonte temporal para la amortización de ambos equipos de 10 años, a una tasa del 3%, tendríamos un valor anual de actualización de 216.250 € a repartir entre el número de intervenciones que se realicen cada año.

Para fibromas uterinos la ventaja asociada a la técnica consistiría en la más rápida recuperación de los pacientes que les permite volver a su actividad normal entre uno y tres días posteriores a la intervención y la no hospitalización tras el procedimiento. Por el contrario, como desventaja, la intervención precisaría de un radiólogo, además del ginecólogo y cuya duración se estima entre tres y cuatro horas –más tiempo que los otros procedimientos para fibromas uterinos. Además, en los estudios realizados a los 36 meses de la intervención habían necesitado una nueva intervención entre el

27 y el 46% de los pacientes. Las alternativas existentes a esta nueva técnica son la histerectomía, que es una técnica de cirugía consistente en extirpar el útero. La miomectomía es la cirugía para extirpar el tejido fibroso preservando el útero, y es la técnica recomendada cuando las pacientes quieren tener descendencia. La embolización de la arteria uterina (EAU), consiste en cortar el flujo sanguíneo a los fibromas para producir su infarto y eliminar los tejidos necrosados.

Las características de cada intervención según el fabricante del ExAblate serían:

	MRgFUS	EAU	Miomectomía	Histerectomía
Retorno a la actividad normal	1 día	10 días	4-44 días	28-56 días
Hospitalización	0 días	1 día	1-3 días	2-5 días
Tiempo de intervención	3 horas	0,75-2 horas	1-3 horas	1,5-3 horas

Dando por buenos estos datos, que son similares a los publicados en un reciente ensayo clínico para EAU y cirugía²⁷, suponiendo como los únicos componentes de coste la hospitalización y la intervención, y considerando que en la Comunidad de Madrid según el CMBD del año 2006 se diagnosticaron como diagnóstico principal 2.303 leiomiomas, que todos fueran susceptibles de intervención MRgFUS y que todos se intervinieran en el mismo centro hospitalario, tendríamos un primer número de intervenciones a realizar. Para calcular la tasa de ocupación del ExAblate, teniendo en cuenta que el tiempo de intervención es de 3-4 horas, suponemos que podrían realizarse 1-4 intervenciones por día; el supuesto de cuatro intervenciones requeriría dos turnos completos, mañana y tarde utilizando el equipo. Teniendo en cuenta que el año tiene 219 días laborales, como máximo podrían realizarse entre 219-876 intervenciones anuales con utilización exclusiva de ExAblate y escáner de resonancia magnética para este tipo de intervenciones. Una aproximación simple a los costes de la intervención basada en esos datos y con un coste por día de hospitalización de 327,50 € y coste de la hora de intervención de 325,30 € supondría:

	Amortización	Hospitalización	Intervención	Total
MRgFUS	247-987	0	975,90	1.223-1.963
UAE	0	327,50	243,97-650,60	571-978
Miomectomía	0	327,50-982,50	325,30-975,90	653-1.958
Histerctomía	0	655-1637,50	325,30-975,90	980-2.613

En principio con este análisis tan simple, en el que no se están incluyendo otros conceptos de costes para las intervenciones, no se apreciarían posibles diferencias en costes entre los tratamientos. Teniendo en cuenta que tampoco hemos introducido datos sobre efectividad de la técnica, estamos considerando que la hora de intervención es igual para las distintas intervenciones, lo cual es una consideración incorrecta puesto que en MRgFUS y en UAE, además del ginecólogo, es precisa la presencia de un radiólogo, cosa que implicará un coste por hora de intervención entre 30 y 40 € superior.

En el ensayo clínico de Edwards *et al*²⁷, estiman un coste para la embolización de 1.727 libras y 2.673 para el grupo de cirugía (incluye 43 histerectomías y 8 miomectomías) para un período de seguimiento de 1 año.

Además habría que tener en cuenta la necesidad de realizar procedimientos posteriores (histerectomías o procedimientos repetidos) que en MRgFUS a los tres años se sitúa entre el 27% y el 46%, para UAE en el 7,2% entre 6 meses y 2 años y para miomectomía entre el 10 y el 25 %.

Una de las ventajas referidas al ExAblate® 2000 es la más rápida recuperación y vuelta a la vida habitual, considerando los costes indirectos, productividad perdida durante el período de baja; sería donde potencialmente mayores ventajas obtendría la técnica. Si consideramos buenos los datos del estudio Insightec de 1,2 días hasta el alta, y tenemos en cuenta los de Edwards *et al*, de 20 días para EAU y 62 para procedimientos quirúrgicos, la diferencia entre las técnicas, considerando el dato de renta per cápita en España de 23.000€, difundido recientemente por el Gobierno, obtendríamos un ahorro con cada procedimiento realizado mediante la técnica MRgFUS de 1.184 € frente a la EAU y de 3.831 € frente a las técnicas quirúrgicas.

En cualquier caso es necesaria la realización de más estudios y de mayor calidad antes de poder extraer conclusiones definitivas.

Conclusiones

La utilización de equipos de ultrasonidos focalizados de alta intensidad guiados por resonancia magnética es una tecnología emergente cuyo alcance, aplicaciones, eficacia y coste efectividad aún están por determinar.

Este tipo de tecnología es utilizada básicamente en el tratamiento de fibromas uterinos. Los estudios encontrados para tratar esta patología son series de casos. Ninguno de ellos compara con técnicas alternativas tales como la embolización de arteria uterina o miomectomía y el seguimiento de los estudios es corto. Sólo hay un estudio que compara con histerectomía para estimar el volumen no necrosado obtenido con la técnica, que es mayor en el grupo de pacientes tratadas con histerectomía que en las que no, aunque se trata de un estudio aislado. Se trata de estudios en los que se limita la indicación de la intervención a un tamaño del fibroma de 10 cm o menos y a un número máximo de cuatro fibromas sin tener en cuenta tamaños mayores de fibroide. Una proporción significativa de pacientes cambia de tratamiento o son pérdidas de seguimiento.

Los principales efectos adversos observados no son importantes, principalmente dolor moderado y quemaduras en la piel, pero sí se producen en gran número. Cabe destacar que la mayoría de los estudios publicados en relación al tratamiento de fibromas uterinos son estudios financiados por la propia empresa fabricante del dispositivo comercializado, existiendo por tanto un conflicto de interés.

En cuanto a su aplicación en el cáncer de mama, la evidencia disponible es de baja calidad. Se trata de estudios con pocas pacientes y sin comparar con otras técnicas. Son estudios con tratamiento de tumores de tamaño ≤ 3 cm. En estos estudios los resultados son variables en cuanto al volumen residual obtenido después de la intervención, por lo que la efectividad de la técnica es discutible.

En general, el tratamiento es bien tolerado por las pacientes con molestias de grado medio. Es necesario aumentar el área total diana de tratamiento para evitar la presencia de tumor residual en los contornos de la zona de tratamiento estipuladas, por lo que se requieren más estudios para evaluar la seguridad de la técnica en tumores mamarios.

No existe un nivel de evidencia suficiente sobre la eficacia de la técnica en el fibroma uterino ni en tumores mamarios. Se requieren estudios adicionales que permitan evaluar adecuadamente la eficacia y efectividad real de la tecnología.

Respecto a los costes de la tecnología, no se pueden extraer conclusiones definitivas debido a la poca información disponible. Podemos señalar el elevado coste de adquisición del equipo.

Una posible ventaja a obtener en el tratamiento de fibromas uterinos sería reducir costes por el menor tiempo de hospitalización y más rápida recuperación del ritmo habitual de vida de los pacientes. Como desventaja aumentarían los costes debido a la mayor duración de las intervenciones y a la necesidad de más personal (radiólogo) durante las mismas.

En relación a los tumores mamarios, no se ha encontrado ningún informe de evaluación o artículos que evalúen los costes relacionados con la técnica.

En cualquier caso es necesaria la realización de más estudios de evaluación económica y de mayor calidad antes de poder extraer conclusiones definitivas.

Existen una serie de estudios en curso que evalúan la técnica en otras patologías tales como metástasis óseas, tumores cerebrales y fibromas uterinos. Los resultados aportarán nuevas evidencias sobre la eficacia y seguridad de la técnica.

Mientras tanto, es probable que el proceso de difusión de esta tecnología sea lento dadas sus inherentes limitaciones, complejidad técnica y tecnológica y el elevado coste de la tecnología.

Abreviaturas

FDA: Food and Drug Administration.

RMI: Imagen por Resonancia Magnética.

FUS: Ultrasonidos Focalizados.

HIFU: Ultrasonidos Focalizados de Alta Intensidad.

MRgFUS: Ultrasonidos Focalizados guiados por Resonancia Magnética.

ExAblate®: Ultrasonidos Focalizados guiados por Resonancia Magnética
(nombre comercial).

NPV: Volumen No Perfundido.

HQOL: Calidad de vida relacionada con salud.

SSS: Escala de severidad de síntomas.

UFS-QOL: Síntomas por fibromas uterinos- Calidad de vida.

UAE: Embolización de arteria uterina.

Anexos

Anexo I. Niveles de evidencia científica según la clasificación de SIGN

1++	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados y aleatorizados (ECA) o ECA con riesgo de sesgos muy bajo.
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos bajo.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos alto.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos-contrroles. Estudios de cohortes o casos-contrroles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes y casos-contrroles bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes y casos-contrroles con riesgo de sesgos alto y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (Ej. Serie de casos).
4	Opinión de expertos.

Anexo II. *Checklist* para evaluar la calidad de estudios sobre intervenciones

¿Son válidos los resultados del estudio?

Criterios primarios

- ¿La asignación de pacientes a los distintos tratamientos fue aleatorizada?
- ¿Se tuvieron en cuenta todos los pacientes que entraron al inicio del estudio?
 - Seguimiento completo.
 - Se realizó un análisis con la intención de tratar (los resultados de los pacientes se analizan dentro del grupo al que fueron aleatorizados inicialmente).

Criterios secundarios

- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?
- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?
- ¿Al margen de la intervención experimental, los grupos fueron tratados de igual modo?

¿Cuáles son los resultados?

- ¿Cuál es la magnitud del efecto de la intervención?
- ¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto?

¿Pueden ayudarnos estos resultados?

- ¿Los resultados pueden ser aplicados a mis pacientes?
- ¿Se consideraron todos los resultados clínicamente importantes?
- ¿Los beneficios a obtener justifican los medios y los costes?

Anexo III. Checklist para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas

	Sí	No sé	No
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?			
2. ¿Fueron apropiados los criterios para la inclusión de los artículos a seleccionar?			
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?			
4. ¿Se evaluó la validez de los estudios incluidos?			
5. ¿Es reproducible la evaluación realizada para la inclusión y exclusión de estudios en la revisión?			
6. ¿Existe suficiente homogeneidad entre los estudios como para sintetizarlos en una revisión?			
7. ¿Cuál es el resultado final de la revisión?			
8. ¿Cuán precisos son los resultados?			
9. ¿Son aplicables los resultados a nuestros pacientes?			
10. ¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes para tomar la decisión?			
11. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?			

Anexo IV. Tablas de evidencia

Estudios incluidos

Estudio	Furusawa, 2006
Diseño del estudio	Serie de casos. Período de estudio: abril 2004-febrero 2005. Seguimiento 2 semanas después del tratamiento. Histopatología para determinar el nivel de eficacia de ExAblate.
Tamaño muestral	30 mujeres. 2 pacientes excluidas de los análisis por no tolerar el tratamiento.
Características de la población	Edad media: 56,9 años. Criterios de inclusión: Cáncer de mama invasivo, < 3,5 cm Ø (T1-2, N0-2, M0), edad: ≥ 18 años, esperanza de vida de al menos 5 años, tumores visibles (localizado a una distancia > 1cm de la piel, costillas). Criterios de exclusión: más de una lesión por cuadrante, tumor intraductal extensivo, radiación previa, enfermedad concomitante, implantes metálicos, incapacidad de permanecer tumbada 150 minutos , mujeres embarazadas, con tratamiento de anticoagulantes. Pacientes diagnosticadas con biopsia y programadas para resección segmentada o mastectomía después del FUS.
Objetivo del estudio	Estimar la eficacia, seguridad y reproducibilidad de los FUS en la ablación de tumores de mama.
Procedimiento quirúrgico	ExAblate 2000 system integrado con el escáner 1,5 T (GE Health Care). Posición boca abajo. Médico contornea el volumen a tratar, incluyendo al menos un margen de seguridad de 5 mm. Duración de 2 minutos/ sonicación. Nº medio sonicaciones: 48; tiempo medio de tratamiento: 2 horas 20 minutos. Administración de analgesia. RMI pre y post-tratamiento por inyección de contraste; áreas no perfundidas indicaron la ablación de la zona.
Tecnología de comparación	No compara.
Resultados	
Comentarios sobre la calidad del estudio	Nivel de evidencia: 3. Tamaño muestral pequeño.

Estudio	Kyat, 2005
Diseño del estudio	Series de casos. Período de estudio: marzo 2000-junio 2004.
Tamaño muestral	25 mujeres.
Características de la población	Edad media: 61,3 años. Carcinoma invasivo de mama de < 3,5 cm Ø. Volúmenes tumor: 0,11 cm³- 11,2 cm³. Criterios de inclusión: expectativa de vida de al menos 5 años. Criterios de exclusión: embarazo o lactancia, radiación o terapia con láser previas, terapia inmunosupresora, quimioterapia 3 meses antes, otras patologías graves, implantes mamarios.

Objetivo del estudio	Evaluar la efectividad de los MRgFUS en cáncer de mama a través de las imágenes por RMI dinámica por contraste (DCE-MRI).
Procedimiento quirúrgico	ExAblate system. Posición boca abajo. RMI tras la intervención y como seguimiento a los 3-14 días y antes de la cirugía. DCE-MRI adquiridas antes y después de la inyección del contraste (gadopentetato dimeglumina).
Tecnología de comparación	No compara.
Resultados	
Comentarios sobre la calidad del estudio	Nivel de evidencia: 3. Tamaño muestral pequeño.

Estudio	Zippel, 2005
Diseño del estudio	Serie de casos. Período de estudio: no descrito.
Tamaño muestral	10 mujeres.
Características de la población	Edad media: 56 años. Carcinomas infiltrantes de mama por biopsia, < 3cm Ø. Criterios de inclusión: tumores fácilmente visibles, ≥10 mm de separación de la piel y pared de pecho. Criterios de exclusión: embarazo, lactancia, implantes mamarios, lesiones > de 3 cm, o con microcalcificaciones, terapia con anticoagulantes, ansiedad o claustrofobia.
Objetivo del estudio	Evaluar los MRgFUS en el tratamiento del cáncer de mama.
Procedimiento quirúrgico	ExAblate 2000. Temperatura alcanzada para inducir la coagulación térmica: 60°-90°C. Posición boca abajo. Escáner RMI con contraste para localizar la lesión, y posteriormente dibujada por el médico. Volumen incluyendo bordes de al menos 0,5 cm de tejido sano. MRI al final del tratamiento y a las 72 horas. 20- 50 sonicaciones por paciente, procedimiento total: 240 minutos.
Tecnología de comparación	No compara.
Resultados	
Comentarios sobre la calidad del estudio	Muestra pequeña de pacientes. Nivel de evidencia: 3.

Estudio	Gianfelice, 2003
Diseño del estudio	Serie de casos. Período de estudio no descrito. Seguimiento de la paciente a los 10 días, 1, 3 y 6 meses después del tratamiento con RMI con y sin contraste para evaluar los cambios térmicos.
Tamaño muestral	24 mujeres.

Características de la población	Edad media: 74,2 años. Biopsia confirmó neoplasia de mama no metastásica. Tamaño lesiones (media): 15,1 mm. Criterios de inclusión: pacientes con riesgo a la cirugía convencional o que rehusan de la misma sin metástasis. Criterios de exclusión: embarazo, lactancia, implantes mamarios, microcalcificaciones, anticoagulación, lesiones con diámetro mayor de 25 mm, incapacidad para tolerar la posición boca abajo, claustrofobia y contraindicaciones a la toma de imágenes por RM.
Objetivo del estudio	Estudiar la viabilidad del tratamiento con MRgFUS en pacientes con cáncer de mama y como complemento al tratamiento con tamoxifeno.
Procedimiento quirúrgico	MRgFUS. Se utilizaron dos versiones del aparato: el modelo Mark 0 fabricado por GE Corporate Research and Development, cuya mejora dio lugar al segundo modelo, fabricado por TxSonics.
Tecnología de comparación	No compara.
Resultados	
Comentarios sobre la calidad del estudio	Nivel de evidencia: 3. Tamaño muestral pequeño.

Estudio	Gianfelice, 2003
Diseño del estudio	Serie de casos. Período de estudio: no descrito. Histopatología para determinar el nivel de eficacia del ExAblate.
Tamaño muestral	17 pacientes.
Características de la población	Edad media: 61,2 años. Carcinoma invasivo de mama de pequeño tamaño ($\varnothing < 3,5$ cm). Volumenes tumor: 0,11 a 8,80 cm³. Carcinoma ductal invasivo (n= 14), adenocarcinoma (n= 2), carcinoma lobular invasivo (n= 1). Criterios de inclusión: expectativa de vida de al menos 5 años, posibilidad de reemplazar tratamiento hormonal. Criterios de exclusión: embarazo o lactancia, terapia previa con láser o rayos X, terapia inmunosupresora o quimioterapia al menos 3 meses antes, historia de ataques, enfermedad cerebrovascular severa, anemia hemolítica o tratamiento de diálisis, tratamiento anticoagulante o con implantes mamarios.
Objetivo del estudio	Evaluar el valor de la RMI dinámica contrastada (DCE-MRI) a la hora de detectar tumor residual tras la aplicación de MRgFUS en tumores de mama.
Procedimiento quirúrgico	ExAblate 2000 system integrado al General Electric Signa 1,5 T MRI scanner. Contraste gadopentetato dimeglumina para la DCE-MRI. Imágenes T1, T2 ponderadas y DCI-MRI.
Tecnología de comparación	No compara.
Resultados	
Comentarios sobre la calidad del estudio	Nivel de evidencia: 3. Tamaño muestral pequeño.

Estudio	Gianfelice, 2003
Diseño del estudio	Serie de casos. Período de estudio: marzo 2000-septiembre 2001. Histopatología para determinar el nivel de eficacia del ExAblate.
Tamaño muestral	12 mujeres.
Características de la población	Edad media: 60 años. Diagnosticadas de cáncer invasivo de mama < 3,5 cm de ø; volúmenes de tumor: 0,11 a 8,80 cm³. Criterios de inclusión: expectativa de vida de al menos 5 años, posibilidad de reemplazar tratamiento hormonal. Criterios de exclusión: embarazo o lactancia, terapia previa con láser o rayos X, terapia inmunosupresora o quimioterapia al menos 3 meses antes, historia de ataques, enfermedad cerebrovascular severa, anemia hemolítica o tratamiento de diálisis, tratamiento anticoagulante o con implantes mamarios.
Objetivo del estudio	Evaluar la efectividad de RMgFUS en el tratamiento de cáncer de mama.
Procedimiento quirúrgico	ExAblate 2000 insertado dentro de la unidad de RMI, sistema 1,5 T MR (Signa; GE Medical Systems); distancia mínima entre la piel y tumor y tumor y costillas permitida para el tratamiento con US de 1 cm. Uso de los dos sistemas Mark 1 system (3 pacientes) y TxSonics (9 pacientes).
Tecnología de comparación	No compara.
Resultados	
Comentarios sobre la calidad del estudio	Tiempo de intervención probablemente largo, lo cual repercute sobre las molestias sufridas por las pacientes. Tamaño muestral pequeño. Nivel de evidencia: 3+.

Estudio	Hynynen, 2001
Diseño del estudio	Serie de casos. Período de estudio: no descrito. Volumen de tumor se midió en base a las imágenes ponderadas en T2 comparándolas con los volúmenes iniciales. Seguimiento de los pacientes para evaluar posibles efectos adversos como edema o daños cutáneos inmediatamente tras el tratamiento, a los 2-10 días, 6 meses; seguimiento medio de 6 meses, en una paciente de 3 años, en otra de 4 años.
Tamaño muestral	9 pacientes (11 fibroadenomas).
Características de la población	Edad media: 29 años. Mujeres con fibroadenomas de mama. Criterios de inclusión: mujeres mayores de 18 años, distancia de más de 1,5 cm desde el plano de sonicación a la piel y caja torácica, confirmación histológica tras biopsia. Criterios de exclusión: embarazo, lactancia, calcificaciones por mamografía o contraindicaciones a la RM. Volumen de las lesiones: 0,7-6,5 cm³.
Objetivo del estudio	Evaluar la MRgFUS en el tratamiento no invasivo de fibroadenomas benignos de mama.
Procedimiento quirúrgico	Sistema GE Medical Systems. Anestesia local. Un radiólogo contornea el tumor mediante el sistema software en base a las imágenes ponderadas T2; se escogió una distancia de 5 mm entre los planos de sonicación para ajustar la longitud de la zona a tratar; distancias en los laterales de 2,8 mm; duración de cada pulso de 10 segundos y entre pulsos de 50 segundos. Se realizaron un total de 47 sonicaciones con un incremento máximo de temperatura de 27,6°C (media). Imágenes pretratamiento con sistema 1,5 T Standard whole-body (Signa; GE Medical Systems).
Tecnología de comparación	No compara.

Resultados	
Comentarios sobre la calidad del estudio	En el estudio se compara la disminución de tamaño del tumor como resultado del tratamiento aplicado, respecto a un tumor separado sin tratamiento, el cual se desconoce si está ubicado en la misma paciente o en otra diferente. Tamaño muestral pequeño.

Estudio	Stewart, 2003
Diseño del estudio	Serie de casos comparativas. Estudio multicéntrico. Período de estudio: no descrito. Histerectomía tras el tratamiento para establecer correlación con el tratamiento mediante MRgFUS. Gradación del dolor en una escala de 0 a 3 inmediatamente antes del tratamiento, durante y antes del alta. • Pacientes del grupo 1 bajo histerectomía 1 mes después del tratamiento; examen físico a las 72 h del tratamiento; imágenes del tratamiento se correlacionaron con las obtenidas por histología; secciones seriadas examinadas a intervalos de 0,5 cm; volúmenes a tratar se calcularon por la suma de las áreas de necrosis basados en una fórmula volumétrica. • Pacientes del grupo 2 bajo tratamiento expectante, sometidas a post FUS RMI inmediatamente después del FUS; sin examen físico post-tratamiento 72 horas después del tratamiento.
Tamaño muestral	82 mujeres.
Características de la población	Mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas con fibromas uterinos reclutadas en 5 hospitales (hospitales de Boston, Berlín, Jerusalén, Londres, Tel-Hashomer). Edad media: 46,3 años. Raza negra: 13%. Índice Masa Corporal: 26. Se crearon dos grupos: Grupo 1: 55 pacientes reclutadas en 3 hospitales a las que se les practicó la histerectomía. Grupo 2: 27 pacientes reclutadas en los dos hospitales restantes con tratamiento expectante. Criterios de inclusión: mujeres mayores de 18 años. Criterios de exclusión: embarazo, mioma > 10 cm de diámetro, niveles de hematocrito < 25%, enfermedades graves, contraindicación a RMI.
Objetivo del estudio	Evaluar los MRgFUS en el tratamiento de fibromas uterinos.
Procedimiento quirúrgico	ExAblate 2000 integrado con 1,5 T MRI system (GE Medical Systems). El volumen de tratamiento definido directamente en las imágenes por RMI adquiridas durante el tratamiento. Temperatura diana de 60°C a 70°C de necrosis por coagulación. Valores medios de potencia entre 100W y 200W. Administración de narcóticos, antiinflamatorios no esteroideos y/o benzodiazepinas para el alivio del dolor. Tratamiento planificado para ≤ 2 horas. Posición boca abajo de las pacientes. Pacientes dadas de alta después de una hora de observación.
Tecnología de comparación	No compara.
Resultados	
Comentarios sobre la calidad del estudio	Nivel de evidencia: 3. Sin aleatorización.

Estudio	McDannold, 2006
Diseño del estudio	Serie de casos. Período de estudio: no descrito.
Tamaño muestral	50 mujeres.
Características de la población	Edad media: 46,6 años. IMC medio: 25,9. Criterios de inclusión: > 18 años, fibromas uterinos sintomáticos, sin planes de embarazo, SSS mayor de 21, Ø fibroma mayor de 2-3 cm pero no mayor de 10 cm. Criterios de exclusión: contraindicaciones para RMI, fibromas de Ø > 10 cm, tamaño útero > que el correspondiente a 24 semanas de embarazo, otras enfermedades sistémicas, cicatriz en abdomen, cambios en terapia anticonceptiva 3 meses antes, fibromas inaccesibles.
Objetivo del estudio	Evaluar la termometría basada en la RMI durante el tratamiento con FUS en pacientes con fibromas uterinos.
Procedimiento quirúrgico	ExAblate 2000. Sedación consciente. Posición boca abajo. Imágenes RMI tras tratamiento con y sin contraste y a los 6 meses.
Tecnología de comparación	No compara.
Resultados	Aporta los volúmenes de fibroma tratados y no tratados antes y después del tratamiento. Descripción de los efectos secundarios principales como consecuencia del tratamiento.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Nivel de calidad: 3

Estudio	So, 2006
Diseño del estudio	Serie de casos. Período de estudio: no descrito.
Tamaño muestral	58 mujeres.
Características de la población	Edad media: no indicada. Criterios de inclusión: mujeres premenopáusicas mayores de 18 años con leiomiomas uterinos sintomáticos, un tamaño uterino de menos de 20 semanas, leiomioma mayor de 10 cm de Ø. Criterios de exclusión: pacientes con ciclos irregulares, toma de anticonceptivos orales. Todas las pacientes completaron un cuestionario de 8 preguntas (SSS) detallando la severidad de los síntomas a nivel basal y a los 6 meses del tratamiento. Resultado como mínimo de 21 en la escala para seleccionar las pacientes. Dos grupos de pacientes: 28 pacientes en fase proliferativa (tratamiento antes de 14 días desde último ciclo), 30 pacientes en fase secretora (después de los 14 días).
Objetivo del estudio	Comprobar si la fase del ciclo menstrual en el momento de realizar el tratamiento con MRgFUS en pacientes con fibromas uterinos afecta a los resultados.

Procedimiento quirúrgico	ExAblate 2000. Imágenes pretratamiento con RMI 1,5 T (GE Signa; General Electric Healthcare) después de la administración del contraste (gadopentetato dimeglumina) para confirmar la presencia de leiomiomas, excluir cualquier otra patología y definir el tamaño, volumen y localización del tumor; las imágenes se usaron para planificar la trayectoria de los FUS. Obtención. Sedación intravenosa consciente. Regiones de tratamiento fueron dibujadas por el radiólogo: blanco de cada sonicación a 0,5 cm³ de la región formada. Duración del tratamiento estimado en 3 horas. El volumen del tratamiento se limitó a un máximo de 100 cm³ por leiomioma y 150 cm³ por tratamiento. Monitorización por el radiólogo de cada sonicación mediante la RM a tiempo real para obtener el mapa de temperaturas. RMI post-tratamiento con contraste para evaluar las áreas no profundizadas o necrosadas.
Tecnología de comparación	No compara.
Resultados	Pacientes en fase proliferativa SSS media basal: $26,5 \pm 3,5$ (21,32) SSS a los 6 meses: $18,8 \pm 5,8$ (8,32). Pacientes en fase secretora SSS media basal: $28,2 \pm 4,2$ (20,36) SSS a los 6 meses: $20,2 \pm 6,1$ (11,32) ($p=1$). No hubo diferencias en los valores obtenidos al aplicar la SSS basal y a los 6 meses entre las pacientes tratadas durante la fase proliferativa vs fase secretora del ciclo menstrual. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la severidad de los síntomas antes del tratamiento y a los 6 meses del tratamiento ($p=0,9$): • Fase proliferativa: $-7,8 \pm 6,4$ (-23,5). • Fase secretora: $-8,1 \pm 6,4$ (-20,8).
Comentarios sobre la calidad del estudio	Nivel de evidencia: 3. Tamaño muestral pequeño.

Estudio	Smart, 2006
Diseño del estudio	Series de casos comparativas. Período de estudio: no descrito. Ambos grupos similares en cuanto a la edad, raza, BMI y localización de los fibromas. Volumen medio útero grupo de estudio: 1.232 cm³; volumen medio fibroma diana: 579 cm³.
Tamaño muestral	50 mujeres.
Características de la población	Edad media: 42 años. Criterios de inclusión, exclusión: no indicados. Grupo de estudio: 27 mujeres con fibromas uterinos se les administró agonistas (3,6 mg de goserelina) en día 1 o 2 del ciclo menstrual; dosis repetida a intervalos de 28 días con un total de 3 dosis; MRgFUS a los 14-21 días después de la última inyección. Grupo control: 23 mujeres sin agonista. Mujeres raza negra: 33%. Índice Masa Corporal (media): 24,5. 52% ($n=26$) con fibromas solitarios; 48% ($n=24$) con fibromas múltiples.
Objetivo del estudio	Determinar el efecto de los MRgFUS en la ablación de fibromas uterinos de tamaño < 10 cm seguido de la administración de agonistas de la GnRH.
Procedimiento quirúrgico	Posición boca abajo. FUS integrado con escáner 1,5 T MR. Imágenes basales T2 (planos coronal, axial y sagital) transportadas a la terminal FUS. Mapas térmicos durante el tratamiento para controlar la extensión de la lesión térmica. Sonicaciones con un margen de 4 cm respecto a la pelvis ósea para reducir riesgo de daños. Imágenes por incremento de contraste ponderadas en T1 tras el tratamiento (administración de gadolinio) para calcular el volumen final de tejido ablacionado. Analgesia intravenosa y sedación.
Tecnología de comparación	No compara.

Resultados	
Comentarios sobre la calidad del estudio	Nivel de evidencia: 3

Estudio	Hesley, 2006
Diseño del estudio	Serie de casos. Período de estudio: no descrito.
Tamaño muestral	42 mujeres.
Características de la población	Edad media: 46 años. 1-18 fibromas uterinos/paciente; 1-4 fibromas tratados/paciente. Criterios de inclusión: Mujeres con fibromas uterinos con SSS mayor de 20 y sin otras patologías pélvicas. Tamaño de fibroma > 3 cm.
Objetivo del estudio	Determinar la duración de las menstruaciones en mujeres con fibromas uterinos antes y después de la intervención con MRgFUS.
Procedimiento quirúrgico	MRgFUS.
Tecnología de comparación	No compara.
Resultados	
Comentarios sobre la calidad del estudio	Nivel de evidencia: 3.

Estudio	Smart, 2006
Diseño del estudio	Serie de casos. Período: abril 2003-octubre 2004. Análisis volumétricos después del tratamiento para calcular los cambios en el tamaño del útero, del fibroma y del volumen no prefundido.
Tamaño muestral	49 mujeres.
Características de la población	Mujeres con leiomiomas de tamaño máximo de 10 cm. Edad media: <41 años. IMC medio: 24,87. 24 mujeres raza blanca, 16 raza negra. 3 asiáticas, 7 otras razas. Criterios de inclusión: edad mínima 18 años sin deseo de tener hijos; mujeres con un mínimo de 21 puntos en la escala de síntomas. Criterios de exclusión: hematocrito < 25%, test embarazo positivo, enfermedades graves, contraindicación para RMI.
Objetivo del estudio	Evaluar los resultados clínicos a través del cuestionario sobre calidad de vida y síntomas en fibromas uterinos obtenidos al aplicar el tratamiento MRgFUS, así como el volumen resultante.
Procedimiento quirúrgico	Tres inyecciones subcutáneas a intervalos de 28 días de goserelina. ExAblate llevado a cabo 14-21 días después de la tercera inyección. Imágenes en planos axial, coronal y sagital en T2 transferidas a la estación de US para planificar el tratamiento. Volumen de ablación para cada sonicación de 6 mm x 25 mm. Mapas térmicos a tiempo real durante el tratamiento. Imágenes no contrastadas ponderadas en T1 tras el tratamiento para visualizar el área de termocoagulación que permiten calcular el volumen final ablacinado.

Tecnología de comparación	No compara.
Resultados	
Comentarios sobre la calidad del estudio	En el estudio se incluyen datos comparativos en relación al dolor con otras técnicas sin contrastar. Nivel de evidencia: 3.

Estudio	Stewart, 2006
Diseño del estudio	Serie de casos: estudio multicéntrico. Período de estudio: no descrito. Tratamiento en 7 hospitales (Boston, Londres, Baltimore, Rochester, Berlin, Tel-Hashomer, Jerusalén).
Tamaño muestral	109 pacientes.
Características de la población	Edad media: 44,8 años. IMC (media): 25,8. Raza: negras 11, caucásicas: 81, asiáticas: 3, hispanas: 5. Criterios de inclusión: > 18 años, no desear embarazo, fibromas uterinos sintomáticos. Criterios de exclusión: no descritos.
Objetivo del estudio	Evaluar resultado obtenidos a los 6 y 12 meses tras el tratamiento con MRgFUS de mujeres con fibromas uterinos.
Procedimiento quirúrgico	ExAblate 2000. Escáner RMI antes del tratamiento con secuencias T1, T2 con contraste. Posición boca abajo. Sedación iv consciente. Imágenes RMI ponderadas en T2 para planificar el tratamiento. Márgenes de 1,5 cm establecidos por la FDA en los bordes seroso y mucoso del útero. Máximo volumen de tratamiento de 100 cm³ y duración del tratamiento limitada a 3 horas.
Tecnología de comparación	No compara.
Resultados	
Comentarios sobre la calidad del estudio	El estudio dice que se trata de un ensayo clínico multicéntrico, pero en realidad es una serie de casos. Nivel de evidencia: 3.

Estudio	Catane, 2007
Diseño del estudio	Serie de casos. Tratamiento en dos hospitales (Israel, Alemania). Período de estudio: no descrito. Seguimiento a los 3 días, 2 semanas, 2, 3 y 6 meses; media de 59 días.
Tamaño muestral	13 pacientes.
Características de la población	Edad media: no indicada. 7 pacientes con lesiones osteolíticas, 5 pacientes con lesiones osteoblásticas, 1 paciente con ambas lesiones.
Objetivo del estudio	Evaluar la seguridad y eficacia inicial de la ablación mediante MRgFUS para la paliación del dolor causado por metástasis óseas.
Procedimiento quirúrgico	ExAblate 2000. Sedación consciente. 1 paciente anestesia epidural.

Tecnología de comparación	No compara.
Resultados	
Comentarios sobre la calidad del estudio	Nivel de evidencia: 3. Tamaño muestral pequeño.

Estudios excluidos

Estudio	Motivo de exclusión
Ram, 2006	No aporta datos de eficacia. Se trata de 3 casos aislados que no permiten extraer conclusiones definitivas acerca del uso de esta tecnología en tumores cerebrales. Se tratan de casos en los que hay que practicar una craniectomía previamente a la instauración del tratamiento lo que supondría añadir más complicaciones. Estudio de baja calidad.
Jacobs, 2005	Estudio basado en medición de mapas de RMI, no se basa en evaluar la efectividad de la técnica.
Curiel, 2005	No es MRgFUS.
Hindley, 2004	Se trata de la misma población de estudio que el de Stewart, 2003.
Tempany, 2003	Se trata de la misma población de estudio que el de Stewart, 2003.
Spies, 2002	No evalúa la técnica MRgFUS en sí. Validación de un cuestionario para evaluar la severidad de los síntomas en pacientes con fibromas uterinos.
Vimeux, 1999	Estudio basado en medición de mapas termométricos de RMI, no se basa en evaluar la efectividad de la técnica.

Bibliografía

1. InSightec.com. Israel: InSightec.com; [acceso: 27 de junio de 2007]. Disponible en: <http://www.insightec.com>.
2. Magnetic resonance-guided focused ultrasound therapy for symptomatic uterine fibroids. Chicago: Blue Cross and Blue Shield Association; 2005. Assessment Program Volume 20. N° 10.
3. Chen S. MRI-guided focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005. [Issues in emerging health technologies issue 70].
4. ExAblate® 2000 for the treatment of uterine fibroids. Summary of semi-annual report to FDA. InSightec Ltd.; diciembre 2006. Disponible en: www.insightec.com/SIP_STORAGE/files/9/349.pdf. Acceso 7 de mayo de 2007
5. Interventional procedure overview of Magnetic resonance image-guided focused ultrasound for uterine fibroids. National Institute for health and Clinical Excellence(NICE); noviembre 2006. IP 343.
6. Furusawa H, Namba K, Thomsen S, Akiyama F, Bendet A, Tanaka C, Yasuda Y, Nakahara H. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: reliability and effectiveness. Journal of the American College of Surgeons 2006; 203(1):54-63.
7. Kyat A, Gianfelice D, Amara M, Boulanger Y. Influence of post-treatment delay on the evaluation of the response to focused ultrasound surgery of breast cancer by dynamic contrast enhanced MRI. British Journal of Radiology 2006; 79(940):308-414.
8. Gianfelice D, Khiat A, Amara M, Belblidia A, Boulanger Y. MR imaging-guided focused US ablation of breast cancer: correlation of dynamic contrast-enhanced MRI with histopathologic findings. Breast Cancer Research and Treatment 2003; 82(2):93-101.
9. Zippel DB, Papa MZ. The use of MR imaging guided focused ultrasound in breast cancer patients; a preliminary phase one study and review. Breast Cancer 2005; 12(1):32-38.
10. Gianfelice D, Khiat A, Boulanger Y, Amara M, Belblidia A. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma. Journal of Vascular & Interventional Radiology 2003; 14(10):1275-1282.

11. Gianfelice D, Khiat A, Amara M, Belblidia A, Boulanger Y. MR imaging-guided focused US ablation of breast cancer: histopathologic assessment of effectiveness-- initial experience. *Radiology* 2003; 227(3):849-855.
12. Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN, Huber PE, McDannold NJ, Kettenbach J, et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. *Radiology* 2001; 219(1):176-185.
13. McDannold N, Tempany CM, Fennessy FM, So MJ, Rybicki FJ, Stewart EA, Jolesz FA, Hynynen K. Uterine leiomyomas: MR imaging-based thermometry and thermal dosimetry during focused ultrasound thermal ablation. *Radiology* 2006; 240(1):263-272.
14. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, Inbar Y, Regan L, Gastout B, Hesley G, Kim HS, Hengst S, Gedroyc WM. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids.[see comment]. *Fertility & Sterility* 2006; 85(1):22-29.
15. Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, Stewart E, Tempany C, Hynnen K, et al. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: Early results. *American Journal of Roentgenology* 2004; 183(6): 1713-1719.
16. Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WG. Gonadotrophin-releasing hormone and magnetic-resonance-guided ultrasound surgery for uterine leiomyomata. *Obstetrics and Gynecology* 2006; 108(1): 49-54.
17. Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B, et al. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery--results of different treatment protocols. *Radiology* 2007; 243(3):885-893.
18. Hesley GK, Felmlee JP, Gebhart JB, Dunagan KT, Gorny KR, Kesler JB, et al. Noninvasive treatment of uterine fibroids: early Mayo Clinic experience with magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound. *Mayo Clinic Proceedings* 2006; 81(7):936-942.
19. Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WMW. Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids-The tissue effects of GnRH agonist pre-treatment. *European Journal of Radiology* 2006; 59(2): 163-167.
20. Stewart EA, Gedroyc WMW, Tempany CMC, Quade BJ, Inbar Y, Ehrenstein T, et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: Safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2003; 189(1): 48-54.
21. So MJ, Fennessy FM, Zou KH, McDannold N, Hynynen K, Jolesz FA, et al. Does the phase of menstrual cycle affect MR-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas?. *European Journal of Radiology* 2006; 59(2): 203-207.
22. Catane R, Beck A, Rabin T, Shabshin N, Hengst S, Pfeffer M, et al. MR-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for the palliation of pain

- in patients with bone metastases—preliminary clinical experience. *European Society for Medical Oncology* 2007; 18(1): 163-167.
23. Safety trial of MR guided FUS in women with uterine fibroids wishing to pursue pregnancy in the future. *ClinicalTrials.gov* identifier NCT00180739.
 24. MR Guided Focused Ultrasound surgery of metastatic bone tumors. *ClinicalTrials.gov* identifier NCT00350233.
 25. MR Guided Focused Ultrasound treatment of uterine fibroids with enhanced sonication. *ClinicalTrials.gov* identifier NCT00365989.
 26. MR Guided Focused Ultrasound feasibility study for brain tumors. *ClinicalTrials.gov* identifier NCT00147056.
 27. Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA, Wu O, Murray LS, Twaddle S, et al. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *The New England journal of medicine* 2007; 356(4):360-370.
 28. Methodology Review Group. Report on the review of the method of grading guideline recommendations. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 1999 [updated May 2004; access abril 2007]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
 29. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1993; 270(21):2598-2601
 30. Oshman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 272(17):1367-1.
 31. Ram Z, Cohen ZR, Harnof S, Tal S, Faibel M, Nass D, et al. Magnetic resonance imaging-guided, high-intensity focused ultrasound for brain tumor therapy. *Neurosurgery* 2006; 59(5): 949-955.
 32. Jacobs MA, Herskovits HE, Kim SH. Uterine Fibroids: Diffusion-weighted MR Imaging for monitoring therapy with Focused Ultrasound Surgery-Preliminary study. *Radiology* 2005; 236(1): 196-203.
 33. Curiel L, Souchon R, Rouviere O, Gelet A, Chapelon JY. Elastography for the follow-up of high-intensity focused ultrasound prostate cancer treatment: initial comparison with MRI. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2005; 31(11):1461-1468.
 34. Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, Stewart E, Tempany C, Hynnen K. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: Early results. *American Journal of Roentgenology* 2004; 183(6): 1713-1719.
 35. Tempany CMC, Stewart EA, McDannold N, Quade BJ, Jolesz FA, Hynnen K. MR imaging- guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: A feasibility study. *Radiology* 2003; 226(3): 897-905.

36. Spies JB, Coyne K, Guaou G, Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstetrics & Gynecology* 2002; 99(2):290-300.
37. Vimeux FC, de Zwart JA, Palussiere J, Fawaz R, Delalande, Canioni P. Real-time control of focused ultrasound heating based on rapid MR thermometry. *Investigative Radiology* 1999; 34(3):190-193.



P.V.P.: 6 euros