

Ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética para la ablación de miomas uterinos

Magnetic resonance guided
focused ultrasound for uterine
myomas ablation

Informe de síntesis de tecnología
emergente

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2010 / 2-4

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



Ministerio de Economía y Competitividad
IIS
Alf. Arce y Francisco
75 de Investigación Sanitaria
de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Plan de Calidad
del Sistema Nacional
de Salud



Ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética para la ablación de miomas uterinos

Magnetic resonance guided
focused ultrasound for uterine
myomas ablation. *Abstract*

Informe de síntesis de
tecnología emergente

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2010 / 2-4

Martínez Férrez, Isabel María

Ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética para la ablación de miomas uterinos. Isabel M^a Martínez Férrez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2012.

41 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Leiomioma/ cirugía 2. Imagen por resonancia magnética 3. Procedimientos quirúrgicos por ultrasonidos I. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad III. España. Ministerio de Economía y Competitividad.

Autores: Isabel M^a Martínez Férrez

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. Luis Montoto, 89. 4^a planta
4107 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-96990-95-1

NIPO: 725-12-012-7 (MEC); 680-12-008-3 (MSSSI)

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

Ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética para la ablación de miomas uterinos

Magnetic resonance guided
focused ultrasound for uterine
myomas ablation. *Abstract*

Informe de síntesis de
tecnología emergente

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2010 / 2-4

Conflicto de interés

La autora declara que no tiene intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Puntos clave.....	7
Key points	9
Descripción de la tecnología.....	11
Características clínicas	13
Objetivos	15
Material y métodos	17
Resultados	19
Resultado de la búsqueda.....	19
Descripción y calidad de los artículos.....	19
Estudios en marcha	26
Referencias	27
Anexos	31
Anexo 1. Estudios del Grupo MRgFUS	33
Anexo2. Estudios realizados por investigadores no pertenecientes al Grupo MRgFUS	39

Puntos clave

- Los ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética (MRgFUS) consisten en un tratamiento no invasivo mediante ondas de ultrasonidos que, al propagarse y focalizarse en un tejido, produce un incremento de la temperatura que oscila entre los 65-85 °C e induce de forma irreversible la necrosis coagulativa del mismo. La tecnología MRgFUS se está aplicando actualmente en el tratamiento de fibromas o miomas uterinos.
- La búsqueda bibliográfica no ha mostrado estudios comparativos que valoren la eficacia de la técnica MRgFUS frente a otras terapias alternativas. La evidencia disponible está basada en estudios de series de casos que en su mayoría han sido realizados por un grupo investigador financiado por la compañía fabricante del sistema ExAblate® 2000 que utiliza esta tecnología.
- Del número de pacientes susceptibles de recibir el tratamiento sólo lo recibe finalmente entre un 62-76% de los mismos. El resto es desestimado por diferentes razones una vez realizada la revisión con resonancia magnética: debido a la localización del fibroma, tamaño, posición o por cambios degenerativos.
- Los resultados aportados en los estudios muestran que la tecnología es eficaz, si bien dicha eficacia se ve magnificada en las publicaciones al presentar los datos en relación con las pacientes tratadas y disponibles al final del seguimiento y no en relación con el total de pacientes que recibieron el tratamiento desde el inicio. No se puede valorar si la MRgFUS es más, menos o igual de eficaz que las terapias alternativas existentes.
- Los estudios no presentan efectos adversos graves. Sin embargo, en la literatura si se han recogido estos efectos adversos, no descritos en las publicaciones, de los que no se ha podido evaluar su magnitud. Esto indica una falta de información sobre la seguridad de la tecnología.

Key Points

- Magnetic resonance guided focused ultrasound (MRgFUS) is a non-invasive treatment using ultrasound waves which are propagated and focused on a tissue producing a temperature increase of between 65 and 85 °C, which induces an irreversible coagulative necrosis of that tissue. This MRgFUS technology is currently being applied in the treatment of uterine fibroids or myomas.
- The literature search showed no comparative studies that assessed the efficacy of MRgFUS technology compared to other alternative therapies. The available evidence is based on case series studies that have mostly been carried out by a research group funded by the company that manufactures the ExAblate® 2000 system using this technology.
- Of the number of patients eligible, only 62-76% eventually received the treatment. The rest were discounted for various reasons once the review with magnetic resonance was made: due to the location of the fibroid, size, position or degenerative changes.
- Effectiveness: The results provided in the studies show that the technology is effective, although this effectiveness is magnified in the studies by having presented data on the treated patients available at follow-up, and not in relation to the total number of patients receiving treatment from the beginning. It cannot be assessed whether the effectiveness of MRgFUS is greater or lesser than, or equal to, the alternative therapies available.
- Safety: the studies presented no serious adverse effects. However, serious adverse effects have been reported in the literature but are not described in the studies, from which it has not been possible to assess their magnitude. This indicates a lack of information on the safety of the technology.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética (MRgFUS): ablación de miomas uterinos.

Descripción de la tecnología

Los ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética (MRgFUS) es una tecnología cuyo objetivo es la ablación por calor de los miomas o fibromas uterinos de una manera no invasiva. Las ondas de los ultrasonidos al propagarse a través del cuerpo producen vibraciones moleculares que calientan los tejidos; cuando esta energía es focalizada en un punto se produce un incremento de la temperatura que oscila entre los 65-85 °C e induce de forma irreversible la necrosis coagulativa del tejido. El sistema ExAblate® 2000 utiliza esta tecnología y consta básicamente de un *scanner* de resonancia magnética combinado con una mesa, donde se acuesta el paciente, y que contiene un transductor de ultrasonidos focalizado. La combinación entre el *scanner* de resonancia magnética y el transductor permite realizar la localización el tumor y el cálculo del volumen de tejido que debe ser tratado y llevar a cabo la terapia de forma consecutiva en el mismo lugar. Este tratamiento terapéutico consiste en la realización de múltiples *sonicaciones* de la región con el fin de conseguir la ablación del tumor por calor. La focalización de los ultrasonidos hace que las ondas se concentren en el tejido del fibroma sin afectar al tejido sano adyacente. Durante las *sonicaciones* se recogen imágenes de resonancia magnética a tiempo real que muestran mapas de temperatura de la región tratada y facilita el ajuste de los parámetros de tratamiento para optimizar la ablación.

La intervención se realiza con la paciente en ayunas, consciente bajo sedación intravenosa y con sonda vesical para evitar que el llenado de la vejiga cambie el emplazamiento del mioma. Es una intervención que no necesita hospitalización y las pacientes pueden regresar en unas horas a su vida normal.

Estado de desarrollo de la tecnología

En Noviembre de 2004 la *US Food and Drug Administration* (FDA) aprobó un protocolo del sistema Exablate®2000 (InSightec, Haifa, Israel), para el tratamiento de fibromas uterinos mediante ablación térmica por ultrasonidos guiados por resonancia magnética. El *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) en su guía recoge que esta tecnología en el tratamiento de miomas uterinos, sólo debería ser utilizada mediante acuerdos de consentimiento y para revisión o investigación.

También se está empezando a utilizar esta técnica en el tratamiento del cáncer de mama [Furusawa *et al.*, 2007], en cerebro [Hynynen *et al.* 2006; Cohen *et al.*, 2007; Hynynen & Clement, 2007], en tejido hepático [Kopelman *et al.*, 2006] y en el tratamiento paliativo del dolor en pacientes con metástasis ósea [Catane *et al.* 2007; Gianfelice *et al.* 2008; Liberman *et al.* 2009]. Hasta el momento los resultados obtenidos en estos campos están en fase preclínica o se tratan de resultados clínicos muy preliminares, por lo que estas aplicaciones se encuentran en fase de investigación.

Tecnologías alternativas

Entre los tratamientos alternativos están, por un lado, la terapia farmacológica (administración de hormonas) y por otro lado, la cirugía. Dentro de los tratamientos quirúrgicos utilizados se encuentran la histerectomía y la miomectomía. Además, existen otras alternativas como es la embolización arterial uterina (EAU) que es menos drástica que la histerectomía antes mencionada y reduce el tamaño de los miomas y disminuye los síntomas; si bien pueden ocasionar graves complicaciones [Vashisht *et al.*, 2000; Sterling *et al.*, 2002].

Características clínicas

Tipo de tecnología

Tratamiento.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario.

Indicaciones

Miomas uterinos subserosos, intramurales y submucosos de diámetro inferior a 10 cm.

Número de pacientes

Los fibromas uterinos son los tumores benignos más comunes en mujeres en edad reproductiva. La prevalencia de estos fibromas se ha estimado que podría llegar a afectar al 77% de las mujeres [Cramer & Patel, 1990]. La estimación real de la prevalencia es difícil ya que la mayoría de los miomas son asintomáticos y sólo un 25% de los mismos presenta síntomas clínicos asociados.

Debe tenerse en cuenta que no toda la población potencialmente susceptible de recibir el tratamiento con MRgFUS lo recibe finalmente, ya que antes de su utilización debe haber una selección de acuerdo con las características de la paciente: sobrepeso ($IMC < 30$), presencia de cicatrices abdominales y presencia de zonas intestinales o vesicales en la trayectoria de los ultrasonidos, y según el número, la localización, el tipo según su imagen T2 y el tamaño de los fibromas [Yoon *et al.* 2008].

El porcentaje de pacientes seleccionados que finalmente es considerado adecuado para recibir el tratamiento de ultrasonidos varía desde el 62% [Stewart *et al.* 2006] al 74% [Zaher *et al.* 2009].

En otros estudios han encontrado que de la población susceptible de ser tratadas sólo el 63% de las pacientes era clínicamente candidato al tratamiento. De ese 63% de candidatas al tratamiento, encontraron que, por diferentes motivos anatómicos (fibromas de gran tamaño, presencia zonas intestinales en la trayectoria de los ultrasonidos, adenomiosis etc.), finalmente sólo el 14% de las pacientes observadas en la consulta cumplía los requisitos clínicos y anatómicos para recibir el tratamiento con MRgFUS [Arleo *et al.* 2007].

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

En este caso, los objetivos específicos se centran en valorar la eficacia y seguridad de la ablación de fibromas uterinos mediante ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética (MRgFUS).

Material y métodos

La metodología se basó en una búsqueda en las bases de datos MEDLINE y EMBASE (en Mayo 2009) con el fin de identificar los estudios más recientes publicados sobre la tecnología de ablación de miomas uterinos mediante ultrasonidos guiados por resonancia magnética. En la búsqueda se ha utilizado como palabras clave: EXAblate®, MRgFUS, *thermal ablation* y *magnetic resonance-guided focused ultrasound*.

Además se ha buscado en las bases de referencias Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) y el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) utilizando las palabras clave antes mencionadas.

La búsqueda se centró en la localización de cualquier tipo de estudio que evaluara el tratamiento de los fibromas uterinos con la técnica MRgFUS.

Se ha realizado una lectura crítica de los artículos seleccionados, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna de los estudios, utilizando la lista de comprobación CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*).

Los estudios actualmente en curso fueron buscados en los repositorios *ClinicalTrials.gov* y *Current Controlled Trials*^a,

^a <http://www.controlled-trials.com>

Resultados

Resultado de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica no ha mostrado estudios comparativos que valoraran la eficacia de la técnica MRgFUS frente a otras terapias alternativas.

Descripción y calidad de los artículos

La evidencia disponible está basada en estudios de series de casos que en su mayoría han sido realizados por un grupo investigador **MRgFUS Group** financiado por Insightec Ltd (Haifa, Israel) compañía fabricante del sistema ExAblate® 2000 que utiliza esta tecnología.

Además, se han identificado estudios de series de casos realizados por investigadores no financiados por la mencionada compañía.

Validez interna de los estudios y extrapolación de resultados

- Los estudios disponibles son series de casos en los que se evalúan los beneficios del tratamiento con MRgFUS.
- Todos estos estudios realizados por el MRgFUS Group han sido financiados por Insightec Ltd por lo que presentan posibles conflictos de interés.
- La mayoría de los estudios presentan resultados a corto plazo, con seguimientos menores a 1 año. Principalmente, muestran resultados tras 6 meses de seguimiento.
- La población tratada es bastante restringida. Las mujeres incluidas en los estudios presentaban fibromas menores de 10 cm, tenían un IMC < 30 kg/cm², eran premenopáusicas y sin cicatrices abdominales.
- Los estudios presentan problemas de pérdidas de pacientes a lo largo del seguimiento (sesgo de desgaste).
- La reducción en el volumen del fibroma es moderada y la mayoría de los resultados vienen dados como reducción de 10 puntos en la

escala SSS del cuestionario *Uterine fibroid symptom quality of life*, cuestionario que se ha validado con una población escasa ya que sólo incluyó 29 mujeres sanas frente a 110 con fibromas; siendo además las mujeres sanas, voluntarias.

Efectividad clínica

Eficacia y seguridad de la tecnología: estudios del MRgFUS Group

Los estudios de factibilidad, eficacia y seguridad de la tecnología recogidos en el dossier, son estudios multicéntricos, realizados por el grupo investigador de carácter internacional MRgFUS Group y financiado por Insightec Ltd (Haifa, Israel).

Los centros donde se han realizado los estudios se encuentran en Europa (Londres, Berlin), Estados Unidos (Boston, Rochester, Baltimore) e Israel. En estos ensayos se han presentado los resultados obtenidos en mujeres con fibromas uterinos tratados con la tecnología MRgFUS. En los estudios no se compara la técnica frente a otras técnicas alternativas, comparan los síntomas que presentan las pacientes antes y después de aplicar la tecnología.

En la Tabla 1 del Anexo 1 se recogen los estudios aportados por el grupo para determinar la viabilidad de la técnica, su eficacia y seguridad [Stewart *et al.* 2003; Hindley *et al.* 2004, Stewart *et al.* 2006; Hesley *et al.* 2006; Smart *et al.*, 2006; Ravidovici *et al.* 2007; Fennessy *et al.* 2007; Stewart *et al.* 2007] así como los resultados obtenidos y los comentarios relacionados con la validez de dichos resultados.

En resumen, los estudios muestran las siguientes características y resultados:

Del número de pacientes susceptibles de recibir el tratamiento

Sólo lo recibe finalmente entre un 62-76% de los mismos. El resto es desestimado por diferentes razones una vez realizada la revisión con resonancia magnética: debido a la localización del fibroma, tamaño, posición o por cambios degenerativos.

Las características de la población aprobada por la FDA susceptible de recibir el tratamiento son las siguientes

- Mujeres >18 años, premenopáusicas.
- Sin planes de maternidad en el futuro.

- Con fibroides o miomas de diámetro inferior a 10 cm.
- Con fibromas subserosos, intramurales y submucosos.
- Con úteros de tamaño inferior al equivalente a 20 semanas de embarazo.
- Sin cicatrices abdominales.
- Con un IMC < 30 kg/m³, es decir mujeres con un IMC normal o con sobrepeso pero sin llegar a la obesidad leve.
- En al guía médica aportada en el dossier indica que no se tratan más de 6 fibromas, ni fibromas que estén a más de 12 cm de profundidad de la línea de piel.

Duración del tratamiento

- El tiempo medio en el escáner de resonancia magnética es de 202 min (90-370 min).
- El tiempo es variable y depende del tiempo requerido para la colocación adecuada del paciente en la cama para la sonicación.
- Se realizan de 50 a 100 *sonicaciones* durante el tratamiento. (Hesley *et al.* 2006).

Volumen tratado del fibroma

- Máximo 33-50% del volumen del fibroma.
- En el protocolo aprobado por la FDA en 2004 sólo se establece un volumen máximo tratado del 33%.

Seguimiento pacientes (tiempo de seguimiento en los estudios)

- El seguimiento de los pacientes es corto, 6 y 12 meses. Sólo hay un estudio con datos a los 24 meses y con problemas de adhesión al seguimiento de los pacientes.

Resultados de eficacia

- La eficacia en la reducción del tamaño del fibroma es moderada y sólo se hace un seguimiento de 12 meses.
- La eficacia estimada en función de la reducción en 10 puntos de la escala de severidad de síntomas (SSS) del UFS-QOL (Spies *et al.* 2002) indica que la técnica mejora los síntomas de las pacientes, e incluso más de los 10 puntos esperados.

- A los 6 meses de seguimiento, el 70,6% de los pacientes redujo en más de 10 puntos la escala de severidad de los síntomas. La reducción media fue de 23,8 puntos en la escala.
- De los 82 pacientes que continuaron en el estudio a los 12 meses de seguimiento, sólo 42 (51%) seguían con una mejora de 10 puntos. Por lo tanto de los 109 pacientes iniciales sólo hay datos a los 12 meses de 82, y de los 109 sólo 42 (38,5%) siguen con mejora a los 12 meses.
- Los estudios presentan baja validez interna. Falta de adherencia de los pacientes al seguimiento (sesgo de desgaste).

En principio, el protocolo aprobado por la FDA recogía que el volumen de fibroma tratado sería como máximo del 33%, los investigadores plantearon la hipótesis de que el aumento del volumen tratado podría mejorar los resultados del tratamiento. Para ello realizaron un estudio comparativo de dos protocolos de tratamiento. Un protocolo más restrictivo (aceptado por la FDA) y que implicaba un volumen tratado máximo del 33% y otro menos restrictivo que implicaba el tratamiento de hasta el 50% del fibroma excepto en los fibromas submucosos (33%). Aunque encuentran que el incremento de volumen tratado mejora los resultados, el estudio presenta un serio sesgo de desgaste con un elevado número de pérdidas de pacientes [Fennessy *et al.* 2007].

En el estudio a largo plazo realizado por los investigadores del MRgFUS Group [Stewart *et al.*, 2007] en el que recogen la información de todos los pacientes incluidos en los ensayos financiados por el grupo, se muestra que la eficacia del tratamiento, en cuanto a reducción de 10 puntos en el cuestionario SSS y la necesidad de tratamientos alternativos posteriores, se encuentran relacionadas con el volumen del tumor sin perfusión con gadolinium (tejido necrosado) [Stewart *et al.*, 2007]. Al igual que ocurre con el estudio antes mencionado, los datos disponibles por grupos de pacientes a lo largo del seguimiento corresponden a tan sólo 216 de los 359 pacientes iniciales, lo que implica serios problemas de validez interna [Stewart *et al.*, 2007].

Fertilidad: MRgFUS Group

Se han identificado un total de 5 artículos sobre fertilidad en los que se recogen embarazos y nacimientos de bebés en mujeres que han sido sometidas a tratamiento de fibromas mediante la técnica MRgFUS. Cuatro están incluidos en el *dossier* [Rabinovici *et al.* 2006, Gavrilova-Jordan *et al.* 2007; Hanstede *et al.* 2007; Morita *et al.* 2007] y un artículo ha sido

publicado recientemente [Rabinovici *et al.* 2008]. Los cuatro primeros artículos describen 4 casos de nacimientos de bebés sanos cuyas madres habían sido tratadas con MRgFUS.

El estudio de Rabinovici *et al.* 2008, recoge información de 51 mujeres en edad reproductiva y con fibromas uterinos. Describen 54 embarazos de los cuales 22 (41%) finalizaron con el nacimiento de bebés sanos, 11 (20%) embarazos se encontraban en el momento de la publicación en curso y habían superado las 20 semanas y 21 (39%) embarazos terminaron en aborto.

Eficacia de la tecnología: estudios de investigadores no relacionados con el MRgFUS Group

Se han localizados estudios realizados por científicos japoneses no financiados aparentemente por la compañía fabricante del equipamiento y que por lo tanto posiblemente sin conflictos de interés. Los estudios encontrados vienen resumidos en una tabla de evidencia recogida en el Anexo 2.

En estos estudios los investigadores valoran la eficacia de la tecnología en función a la reducción del tamaño del fibroma tras el tratamiento de ablación. En general, los investigadores clasifican los fibromas, según su imagen T2 obtenida en las resonancias, en tres grupos:

- Tipo 1: imagen de baja intensidad, comparable a músculo esquelético.
- Tipo2: imagen de intensidad superior al músculo esquelético e inferior al endometrio.
- Tipo 3: imagen de intensidad mayor o igual al endometrio.

En general, en los estudios encuentran que el tratamiento reduce el tamaño en los fibromas tipo 1 y 2 pero no reducen el tamaño en los de tipo 3; por lo que no recomienda su uso terapéutico en este tipo de fibroma. También encuentran una relación directa entre los resultados en mejoría en los síntomas y el volumen medio de ablación del fibroma.

Riesgos y seguridad

Seguridad de la tecnología: estudios del MRgFUS Group

Efectos adversos

- No se han descrito efectos adversos graves en estos estudios incluidos en el informe. Entre los efectos adversos descritos se encuentran: fiebre (6%), riesgo de transfusión (3%), rehospitalización (7%), quemaduras en la piel (5%), ulceración en la piel (0,9%, 1 individuo de los 109) [Stewart *et al.*, 2006].
- El efecto adverso más grave descrito en Stewart *et al.*, 2006 ha sido la parálisis del nervio ciático debida a la absorción de energía por el hueso. No se debió a una sonicación directa del nervio sino a un calentamiento del mismo desde el hueso pélvico causando un daño indirecto.
- En Hesley *et al.* 2006 también describen entre los efectos adversos: trombosis venosa profunda en la femoral derecha (1/42 pacientes, 2,4%), episodios de mucosidad rectal (1/42 pacientes, 2,4%) y heces teñidas de moco y sangre (1/42 pacientes, 2,4%)

Necesidad de tratamientos alternativos tras la técnica:

- La necesidad de una intervención alternativa tras el tratamiento con MRgFUS, lo que indica el fallo del tratamiento, varía desde un 17% (6 de 35 pacientes) en el estudio fase II [Rabinovici *et al.* 2007] y un 40% (17 de 40 pacientes) en el estudio realizado en la Clínica Mayo [Hesley *et al.* 2006] tras 6 meses de seguimiento (Tabla 1).
- En el único estudio a largo plazo (24 meses) encontrado [Stewart *et al.* 2007] donde recogen a los 359 pacientes incluidos en los ensayos financiados la necesidad de un tratamiento alternativo se sitúa en el 37% (81 de los 219 pacientes disponibles). Si consideramos los 359 pacientes iniciales la tasa de realización de un tratamiento alternativo es como mínimo del 22,5%.

Seguridad de la tecnología: estudios de investigadores no relacionados con el MRgFUS group

- Los estudios no describen efectos adversos graves. Los efectos más comunes fueron dolor, en la zona abdominal inferior, dolor de piernas, dolor de nalgas, y un caso de hematuria.
- Entre el 4% y el 10% de los pacientes necesitaron un tratamiento alternativo antes de los 12 meses.

Estudios en marcha

Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound for Uterine Fibroids (PROMISE). Universidad de California, San Francisco. EE.UU. NCT01377519

Estudio piloto, aleatorizado frente a placebo (intervención simulada), en mujeres premenopáusicas con fibromas uterinos. Las variables de resultado son el volumen del fibroma, la sintomatología y el hematocrito.

The FIRSTT: Comparing MRgFUS(MR-guided Focused Ultrasound) Versus UAE (Uterine Artery Embolization) for Uterine Fibroids. Clínica Mayo, Rochester, EE.UU. NCT00995878

Ensayo clínico aleatorizado que compara dos tipos de tratamiento para los fibromas uterinos. Las variables de resultado son la sintomatología, los efectos adversos y los predictores de resultados.

A Clinical Study to Evaluate Safety of the ExAblate 2100 UF V2 System in the Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids. InSightec, Israel. NCT01092988

Estudio no aleatorizado promovido por el fabricante del aparato. Se ensaya una modificación del dispositivo en un estudio de seguridad.

Philips Pivotal Clinical Trial for MRI-HIFU of Uterine Fibroids. Philips Healthcare, Eindhoven, Holanda (Canadá, EE.UU., Corea) NCT01504308

Estudio aleatorizado promovido por el fabricante del aparato. Se ensaya una modificación del dispositivo en un estudio de seguridad y eficacia frente a intervención simulada, en mujeres de 18 a 50 años. Las variables de resultado son la sintomatología, la pérdida de sangre menstrual y el tiempo para recuperar la vida normal.

Referencias

Arleo EK, Khilnani NM, Ng A, Min RJ. Features influencing patient selection for fibroid treatment with magnetic resonance-guided focused ultrasound. *J Vas Intervent Radiol.* 2007 ;18 :681-5.

Catane R, Beck A, Inbar Y, Rabin T, Shabshin N, Hengst S *et al.* MR-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for the palliation of pain in patients with bone metastases. Preliminary clinical experience. *Ann Oncol.* 2007;18:163-7.

Cohen ZR, Zaubermann J, Harnof S, Mardor Y, Nass D, Zadicario E *et al.* Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound for thermal ablation in the brain: a feasibility study in a swine model. *Neurosurgery.* 2007;60:593-600.

Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol.* 1990; 94:435-8.

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;243:885-93.

Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Sawada K, Kaji Y, Maruo T. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images. *Am J Obstet Gynecol.* 2007a;196:184e1-184e6.

Funaki K, Sawada K, Maeda F, Nagai S. Subjective effect of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007b; 33:834-9.

Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Kawakami C. Mid-term outcome of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: from six to twelve months after volume reduction. *J Min Invasive Gynecol.* 2007c; 14:616-21.

Furusawa H, Namba K, Nakahara H, Tanaka C, Yasuda Y, Hirabara E *et al.* The evolving non-surgical ablation of breast cancer: MR guided focused ultrasound (MRgFUS). *Breast Cancer.*2007; 14:55-8.

Gavrilova-Jordan LP, Rose CH, Traynor KD, Brost BC, Gostout BS. Successful term pregnancy following MR-guided focused ultrasound treatment of uterine leiomyoma. *J Perinatol.* 2007;18:163-7.

Gianfelice D, Gupta C, Kucharczyk W, Bret P, Havill D, Clemons M. Palliative treatment of painful bone metastases with MR imaging-guided focused ultrasound. *Radiology* 2008; 249: 355-63.

Hanstede MMF, Tempany CMC, Stewart EA. Focused ultrasound surgery of intramural leiomyomas may facilitate fertility: a case report. *Fertil Steril.* 2007;88:497e5-e7.

Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, Stewart EA, Tempany CM, Hynnen K *et al.* MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *Am J Roentgenol.* 2004;183:1713-9.

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 Clin Proc.*2006;81:936-42.

Hynnen K, McDannol N, Clement G, Jolesz FA, Zadicario E, Killiany R *et al.* Pre-clinical testing of a phased array ultrasound system for MRI-guided noninvasive surgery of the brain--a primate study. *Eur J Radiol.* 2006 ;59 :149-56.

Hynnen K, Clement G. Clinical applications of focused ultrasound-The brain. *Int J Hyperthermia* 2007;23:173-82.

Kopelman D, Inbar Y, Hanannel A, Dank G, Freundlich D, Perel A *et al.* Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS). Four ablation treatments of a single canine hepatocellular adenoma. *HPB* 2006;8:292-8.

Liberman B, Gianfelice D, Inbar Y, Beck A, Rabin T, Shabshin N *et al.* Pain palliation in patients with bone metastases using MR-guided focused ultrasound surgery: a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:140-6.

Mikami K, Murakami T, Okada A, Osuga K, Tomoda K, Nakamura H. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound ablation of uterine fibroids: early clinical experience. *Radiat Med.* 2008;26:198-205.

Morita Y, Ito N, Ohashi H. Pregnancy following MR-guided focused ultrasound surgery for a uterine fibroid. *Int J Gynecol Obstet.* 2007;99:56-7.

Morita Y, Ito N, Hikida H, Takeuchi S, Nakamura K, Ohashi H. Non-invasive magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids-early experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139 :199-203.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Magnetic resonance imaging-guided transcuteaneous focused ultrasound ablation for uterine fibroids. London:NICE.Sep 2007. Interventional procedure guidance 231. Available from www.nice.org.uk/IPG231.

Rabinovici J, Inbar Y, Eylon SC, Schiff E, Hananel A, Freundlich D. Pregnancy and live birth after focused ultrasound surgery for symptomatic focal adenomyosis: a case report. *Hum Reprod.* 2006;21:1255-9.

Rabinovici J, Inbar Y, Revel A, Zalel Y, Gomori JM, Itzchak Y *et al.* Clinical improvement and shrinkage of uterine fibroids after thermal ablation by magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:771-7.

Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS, Stewart EA . Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2008; in press.

Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WG. Gonadotrophin-releasing hormone and magnetic-resonance-guided ultrasound surgery for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2006; 108:49-54.

Spies JB, Coiné K, 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. *Obstet Gynecol.* 2002;99:290-300.

Sterling KM, Vogelzang RL, Chrisman HB, Worthington-Kirsch RL, Machan LS, Andrews RT *et al.* V: Uterine fibroid embolization:management of complications. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2002;5:56-66.

Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357: 293-8.

Stewart EA, Gedroyc WM, Tempany CM, Quade BJ, Inbar Y, Ehrenstein T *et al.* Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:48-54.

Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CMC, Inbar Y, Regan L, Gastout B *et al.* Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fert Steril.* 2006;85:22-9.

Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempany C. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstet Gynecol.* 2007;110:279-87.

Taran FA, Hesley GK, Gorny KR, Stewart EA. What factors currently limit magnetic resonance-guided focused ultrasound of leiomyomas? A survey conducted at the first international symposium devoted to clinical magnetic resonance-guided focused ultrasound. *Fertil Steril.* 2009; In press.

Vashisht A, Studd JWW, Carey SH, McCall J, Burn PR, Healy JC *et al.* Fibroid embolisation: a technique not without significant complications. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000;107:1166-70.

Yoon S-W, Lee C, Cha SH, Yu J-S, Na Y-J, Kim KA *et al.* Patient selection guidelines in MR-guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids: a pictorial guide to relevant findings in screening pelvic MRI. *Eur Radiol.* 2008; 18:2997-3006.

Zaher S, Gedroyc WM, Regan L. Patient suitability for magnetic resonance guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 143:98-102.

Anexos

Anexo 1. Estudios del Grupo MRgFUS

Tabla 1. Tabla resumen de estudios del MRgFUS group incluidos en el informe

Estudio	N	Pacientes	Eficacia y seguridad	Comentarios
Stewart et al, 2003 Estudio de viabilidad	55	Leiomas (fibromas) uterinos Pre o perimenopausíacas Tamaño uterino < al equivalente de 20 semanas de gestación Miomas <10cm diámetro Edad media 46,3±0,7 IMC media: 26±0,6 (rango 19-41)	EFICACIA: comparan el volumen de la zona tratada con el volumen donde no se detecta por RM perfusión de gadolinium (necrosis). En 28 pacientes con histerectomía al cabo de 1 mes después del tratamiento con MRgFUS verificaron la zona necrosada. El volumen necrosado es mayor que el volumen tratado SEGURIDAD: Efectos adversos 2 casos quemaduras de 1er grado	De 55 pacientes seleccionados sólo el 76% recibió tratamiento (42 pacientes) Problemas para el tratamiento aberraciones tisulares en la pared abdominal como presencia de cicatrices, presencia de grasa y músculo no homogéneos. En las pacientes con histerectomía los datos se recogieron a las 72 horas de tratamiento mientras que en las pacientes sin histerectomía los datos se recogieron inmediatamente después del tratamiento.
Hindley et al, 2004 Estudio Pivotal 6 meses	109	Edad media 44,8 ±4,9 (30-58) Peso <113 kg y IMC media 25,8 ± 5,2 (rango 18,6-3,9) Sin cicatrices abdominales Tamaño uterino < 20 semanas de gestación Miomas <10cm diámetro Miomas por pacientes media 2,3±2 (1-12) Vol mioma 284,7 ±225,4 cm³ Vol. Sonicado <10% UFS-QOL: SSS ≥21	Tras 6 meses de seguimiento. (n=109) EFICACIA: Reducción tamaño fibroide 13,5%±32,0% SEGURIDAD: Efectos adversos 9 casos descritos: Fuentes menstruaciones con necesidad de transfusiones (n=5) Dolor y sangrado (n=1) Infección urinaria (n=1) Dolor en piernas y nálgas (n=1) Hospitalizado por náuseas (n=1)	Utilizan un cuestionario (UFS-QOL) para medir los resultados de tratamiento. Incluyen en el estudio mujeres que tenían un valor inicial de las 8 primeras cuestiones que se refieren a los síntomas (Severity Symptom Score SSS) ≥21; esta puntuación engloba un amplio rango de pacientes que van desde síntomas leves a severos. De hecho en la validación del cuestionario la puntuación media de las mujeres sanas era de 22.5. Los autores dan datos agregados, no indican que pacientes ni que síntomas se ven más beneficiadas en la reducción de los 10 puntos que obtienen de diferencia.

Tabla 1. Tabla resumen de estudios del MRgFUS group incluidos en el informe (Continuación)

Estudio	N	Pacientes	Eficacia y seguridad	Comentarios
Stewart et al, 2006 Estudio Pivotal 12 meses	109	<p>Edad media 44,8 ±4,9 (rango 30-58)</p> <p>Peso <113 kg</p> <p>IMC media 25,8 ± 5,2 (rango 18,6-3,9)</p> <p>Sin cicatrices abdominales</p> <p>Tamaño uterino <al equivalente de 20 semanas de gestación</p> <p>Miomas <10cm diámetro</p> <p>Miomas por pacientes media 2,3±2 (1-12)</p> <p>Vol mioma medio 284,7±225,4 cm³</p> <p>Vol miomas Somicado <10% media 25,6±18,4 cm³</p> <p>UFS-QOL: SSS ≥41</p> <p>22% fibroides submucosos</p> <p>57% intramurales</p> <p>21% subserosos</p>	<p>Tras 6 meses de seguimiento.(n= 109)</p> <p>EFICACIA:</p> <p>Reducción media del tamaño del fibroide 13,5%±32,0%</p> <p>70% de los pacientes reduce en más de 10 puntos la escala SSS de UFS-QOL (pretratamiento 67,7±16,3 /post tratamiento 37,3±21,0)</p> <p>Tras12 meses de seguimiento.(n=82)</p> <p>EFICACIA:</p> <p>51,2% de los 82 pacientes con 12 meses de seguimiento (38,5% de los 109 iniciales) reduce la escala SSS de UFS-QOL en más de 10 puntos</p> <p>23 pacientes (21 %) sufrieron otros tratamientos alternativos: histerectomía, miomectomía, o UAE</p> <p>SEGURIDAD: Efectos adversos</p> <p>Fiebre 6%</p> <p>Riesgo transfusión 3%</p> <p>Rehospitalización 7%</p> <p>Quemaduras en la piel 5%</p> <p>Ulceración de la piel 0,9%</p> <p>Parálisis nervio ciático 0,9%</p>	<p>Una alta proporción de pacientes (aprox. 40%) no fueron tratadas tras la exploración. En el 60% de las veces, tras la revisión con resonancia se rechazó el tratamiento debido a la localización del fibroma, tamaño, posición o por cambios degenerativos.</p> <p>De los 176 pacientes seleccionados en el estudio sólo recibieron tratamiento 109 (62%).</p> <p>Los resultados de reducción del tamaño del fibroma son moderados.</p> <p>Estiman la eficacia como la reducción en 10 puntos en el SSS del cuestionario UFS-QOL. A los 6 meses y a los 12 meses.</p> <p>A los 12 meses 23 pacientes de los 82 evaluables (28%) recibieron otros tratamientos alternativos (UAE o histerectomía, miomectomía).</p> <p>El 38,5% de los 109 iniciales tienen reducción de más de 10 puntos en la SSS.</p> <p>Los resultados del estudio no coinciden con los datos aportados en el dossier, en el dossier indican que es un estudio comparativo entre MRgFUS e histerectomía, pero en el artículo no muestran datos sobre histerectomía. Da porcentajes más altos que los aportados en el estudio e incluso dan resultados de seguimiento a 36 meses cuando dicho estudio solo tiene 12 meses.</p>

Tabla 1. Tabla resumen de estudios del MRgFUS group incluidos en el informe (Continuación)

Estudio	N	Pacientes	Eficacia y seguridad	Comentarios
Hesley et al. 2006	42	<p>Edad media 46 (rango 38-54 años) Premenopáusicas Miomas por pacientes 1-18 Miomas tratados por paciente 1-4 Mayoría miomas intramurales Fibroides > 3 cm SSS ≥20 Tamaño utero <al equivalente de 24 semanas de gestación Seguimiento mínimo 6 meses</p>	<p>EFICACIA: Antes del tratamiento: sangrados menstruales de 1,5 a 14 días, con una media de 6,1 días y una mediana de 5,5 días. Tras MRgFUS: sangrados menstruales de 1 a 14 días, con una media de 4,9 días y una mediana de 4,5 días. 7 mujeres presentaban sangrados entre periodos y 6 continuaban teniéndolos tras el tratamiento. Severidad del sangrado: antes del tratamiento el tiempo medio entre cambios de protectores era de 1,7 horas y tras el tratamiento de 2,25 horas. Sólo disponen de datos de 29 de las 42 pacientes. SEGURIDAD: Efectos adversos Diarrea (n=3) Dolor nervio ciático (n=1) Trombosis venosa profunda en la femoral derecha (n=1) Episodio de mucosidad rectal (n=1) Heces teñidas de moco y sangre (n=1) Dan otros efectos de pacientes no incluidos en el estudio: irritaciones en la piel, quemaduras, inflamación de la musculatura abdominal o de la capa grasa subcutánea, diarreas, daño temporal de nervios, trombosis venosa profunda (con embolismo pulmonar) y sangrado vaginal.</p>	<p>A los 6 meses de seguimiento 17 mujeres (40%) tuvieron tratamiento alternativo: 6 histerectomías, 2 miomectomías, 1 UAE y 6 tratamiento MRgFUS adicional. 2 mujeres abandonaron el estudio y en el último contacto una continuaba teniendo síntomas severos y otra estaba satisfecha.</p>

Tabla 1. Tabla resumen de estudios del MRgFUS group incluidos en el informe (Continuación)				
Estudio	N	Pacientes	Eficacia y seguridad	Comentarios
Smart <i>et al.</i> , 2006 Estudio con fibromas <10cm	50	Mujeres > 18 años Premenopáusicas SSS>21 Miomas >10cm diámetro Edad media 41 ± 4,6 (rango 33-52) IMC media: 24,87 ± 4,13 (rango 19-38)	Antes del tratamiento con MRgFUS los pacientes reciben tratamiento hormonal con gonadotropina para reducir tamaño del fibroma. EFICACIA: SSS en la entrada del estudio 63. Tras el tratamiento con gonadotropinas el SSS pasa a 22,44 antes de tratar con MRgFUS. Comentan que es por el tratamiento hormonal A los 6 meses SSS era un 45% inferior que el de entrada en el estudio y a los 12 meses el SSS era 48% inferior. SEGURIDAD: Efectos adversos Dolor espalda n=2 Quemaduras superficiales (<2cm) n=2 Quemaduras profundas >5 cm n=1 Mareos n=1 Reacción urticaria a la IV meperidina n=1 Pérdida de sensibilidad en la piel n=1	De las 50 pacientes susceptibles recibieron tratamiento 38 (76%) pacientes. 11 recibieron una segunda sesión de MRgFUS. De las 50 iniciales sólo se disponía de datos de 36 pacientes a los 12 meses. Pérdidas del 28% de los pacientes. 6 pacientes recibieron tratamiento alternativo antes de los 12 meses: 1 histerectomía, 1 ablación térmica por láser, 3 miomectomías y 1 UAE). Dan los resultados en porcentajes, no aportan valores de número de individuos.
Rabinovici <i>et al.</i> , 2007 Estudio Fase II	35	Edad media 46,4 ± 4,7 Peso medio 67,4 ± 14,5 IMC media 25,9 ± 5,5 (mediana 24,2; Rango 19,5-36,4) Volumen máximo medio mioma (ml) 250 ± 236 Tamaño uterino < al equivalente de 20 semanas de gestación Miomas <10cm diámetro sin áreas necrosadas	EFICACIA Miden la eficacia en mejora de los síntomas de forma subjetiva: mejora significativa (n=13; 37,1%) si la paciente describe una completa o significativa reducción de los síntomas. mejora parcial (n=11; 35,5%) si reduce el número de síntomas o hay una reducción de todos los síntomas pero no de forma satisfactoria. Hay 7 pacientes de los que no indican resultados. Dan resultados de 24 pacientes de los 31 que recibieron el tratamiento Reducción media tamaño mioma: entre un 12-15%	Completaron el tratamiento el 88,6% de los pacientes (31 de 35). El 17,1% de los pacientes necesitó posteriormente histerectomía y aumentó el tamaño del mioma en 2 pacientes En reducción del tamaño, dan datos al mes de 24 mujeres y a los 6 meses de 29 mujeres, y comparan el tamaño con el tamaño inicial de las 35 mujeres enroladas. En reducción de síntomas dan datos de 24 mujeres. Obtuvieron mejora significativa de los síntomas en el 37,1% de las pacientes. Datos poco claros no podemos obtener conclusiones definitivas del tratamiento

Tabla 1. Tabla resumen de estudios de MRgFUS group incluidos en el informe (Continuación)

Estudio	N	Pacientes	Eficacia y seguridad	Comentarios
Fennessy et al. 2007 Estudio Fase III	160	Pacientes de las mismas características que los dos estudios anteriores.	<p>EFICACIA: Aportan datos a los 12 meses de 76 pacientes. De ellos 59 presentaban una reducción en 10 puntos de la escala SSS. 36.9% (59/160) de los pacientes presentan al final de los 12 meses de seguimiento una mejora en 10 puntos de la escala SSS. Comparan dos protocolos uno más extendido con posibilidad de 2ª sesión de tratamiento con MRgFUS; No parece que la 2ª sesión mejore los resultados (41.7% pacientes con reducción 10 puntos SSS del protocolo estándar vs 29.7% del protocolo extendido). SEGURIDAD: Efectos adversos No describen efectos adversos graves. 1 caso de parestesia en el lugar de la cánula intravenosa y otro caso de dolor de piernas relacionado con la sonicación. Describen un total de 290 efectos adversos en los 160 pacientes (1,8 por paciente). El efecto adverso más común fue el malestar o dolor postural dentro del escáner y el malestar uterino causado por la sonicación.</p>	<p>Pérdidas a los 12 meses del 52,5% de los pacientes. Dan los resultados considerando sólo los pacientes disponibles en cada periodo de seguimiento y no en relación a los que iniciaron el estudio. Al considerar el total de pacientes los resultados no son tan grandes como presentan. El 23,75% de los pacientes recibieron un tratamiento alternativo en los 12 meses de seguimiento. 24% de los pacientes del protocolo menos restrictivo recibieron un 2º tratamiento con MRgFUS. No mostrando mayor beneficio.</p>

Tabla 1. Tabla resumen de estudios del MRgFUS group incluidos en el informe (Continuación)				
Estudio	N	Pacientes	Eficacia y seguridad	Comentarios
Stewart et al. 2007 Estudio de eficacia a largo plazo Datos adicionales aportados en: Obstet. Gynecol. 2007 Dec:110(6): 1428-9.	359	<p>Recoge los pacientes incluidos en los ensayos financiados por Insightec Ltd. Las características de los pacientes son las mismas que se describen los estudios previos descritos en esta tabla.</p>	<p>EFICACIA: De los 359 pacientes al cabo de 24 meses sólo presentan datos de 216 pacientes (60%). Con volúmenes sin perfusión de gadolinium <10% no se observa reducción del tamaño del fibroma al contrario detectan tendencia de crecimiento. 81 pacientes de los 216 de los que se tienen datos necesitaron tratamiento alternativo (37,5%). Si se consideran los 359 al menos un 22,5% necesitaron tratamiento alternativo. A mayor volumen de tumor donde no se detecta perfusión de gadolinium (necrosis) se observan mejores resultados en la escala de SSS y menor número de pacientes que necesitan tratamiento alternativo. SEGURIDAD: Efectos adversos La incidencia de efectos adversos serios disminuye con la experiencia del médico que da el tratamiento. No mencionan efectos adversos.</p>	<p>24 meses de seguimiento Recibieron tratamiento el 86,3% de las mujeres incluidas en el estudio. No indica los pacientes que completaron el seguimiento en cada intervalo de tiempo, ni los tratamientos alternativos que pudieron recibir los pacientes en esos intervalos de seguimiento. En los datos adicionales aportados por la autora del estudio, muestran que a los 24 meses de seguimiento disponían de los datos de 216 pacientes (60% de las pacientes tratadas). Pérdidas de 40% de los pacientes. La pérdida de información como consecuencia de la pérdida de pacientes a lo largo del seguimiento limita las conclusiones del estudio por lo que no es posible generalizar los resultados.</p>

Anexo2. Estudios realizados por investigadores no pertenecientes al Grupo MRgFUS

Estudio	N	Pacientes	Eficacia y seguridad	Comentarios
Funaki et al. 2007a	63	<p>Edad media: 40,5±4,3 años (30-47)</p> <p>Fibroides: 3-14 cm</p> <p>Nº fibroides tratados/sesión: 4</p> <p>Margen mínimo de 0,5 cm desde el borde del área tratada al borde del útero.</p> <p>Fibroides no tratados anteriormente con MRgFUS.</p> <p>Clasifican los fibromas en 3 tipos:</p> <p>Tipo 1: imagen de baja intensidad, comparable a músculo esquelético.</p> <p>Tipo2: imagen de intensidad superior al músculo esquelético e inferior al endometrio.</p> <p>Tipo 3: imagen de intensidad mayor o igual al endometrio.</p>	<p>Estudio sobre la relación entre la intensidad de la imagen T2 de RM del fibroide y el efecto terapéutico del MRgFUS (porcentaje de reducción tamaño del fibroide). Seguimiento 6 meses.</p> <p>EFICACIA:</p> <p>El área tratada fue mayor en los fibromas tipo 1 y 2 que en los de tipo 3.</p> <p>La reducción media del fibroma fue del 26,8±31,5%, siendo esta reducción mayor en los fibromas tipo 1 y 2.</p> <p>El volumen tratado se correlaciona de forma directa con el volumen reducido de fibroma ($r = 0,64$; $p < 0,01$).</p> <p>Los fibromas tipo 3 aumentaron de tamaño tras el tratamiento.</p> <p>SEGURIDAD: efectos adversos No describen efectos adversos graves. El efecto más común fueron dolor en la zona abdominal inferior, dolor de piernas o dolor de nalgas.</p> <p>1 caso de sangrado en la orina</p>	<p>Los autores encuentran que el tratamiento con MRgFUS es eficaz, en cuanto a reducción del tamaño del fibroide, en aquellos fibroides catalogados como tipo 1 y 2; por el contrario encuentran que los fibroides tipo 3 son los que menor respuesta tienen al tratamiento con MRgFUS.</p> <p>Los autores comentan que estos fibroides tipo 3 representan zonas vascularizadas, tejidos ricos en fluidos o degeneración, lo que dificulta obtener una temperatura adecuada para la ablación.</p> <p>Los autores no recomiendan el tratamiento con MRgFUS para fibroides tipo3, al menos con la tecnología existente.</p>

Tabla 2. Tabla resumen de estudios realizados por otros grupos de investigación no relacionados con el MRgFUS Group (Continuación)

Estudio	N	Pacientes	Eficacia y seguridad	Comentarios
Funaki et al. 2007b	69	<p>Edad media: 40,5±4,3 años (30-47)</p> <p>Fibroides: 3-14 cm</p> <p>Nº fibroides tratados/sesión: 4</p> <p>Margen mínimo de 0.5 cm desde el borde del área tratada al borde del útero.</p> <p>Fibroides no tratados anteriormente con MRgFUS. 22 pacientes tratadas previamente con GnRHα.</p> <p>Clasifican los fibroides en los 3 tipos descritos en el estudio anterior.</p> <p>Tipo 1: N=18</p> <p>Tipo2: N=32</p> <p>Tipo 3: N=19</p>	<p>EFICACIA: Seguimiento 6 meses. Reducen los síntomas de los pacientes NPV% tras el tratamiento:</p> <p>Fibromas tipo 1: 52,8±24,7%</p> <p>Fibromas tipo 2: 52,9±19,6%</p> <p>Fibroma tipo 3: 34,4±22,3%</p> <p>Las pacientes tratadas con GnRHα mostraron aumento de tamaño tras el tratamiento con MRgFUS. Y además 6 de las 22 pacientes necesitaron un 2º tratamiento alternativo (27%).</p>	<p>El tratamiento reduce los síntomas de los pacientes, y NPV% es mayor en los fibromas tipo 1 y 2.</p> <p>El estudio presenta sesgo de desgaste a los 12 meses indican que disponen sólo de información de 35 pacientes (50%)</p> <p>En el estudio indican que el 10% de los pacientes tratados (7 de 69) necesitaron tratamiento alternativo en los 12 meses de seguimiento; y que el 26% de los pacientes (18 de 69) necesitaron un segundo tratamiento con MRgFUS. Este 2º tratamiento fue más frecuente en los fibroides tipo 3.</p> <p>Si consideramos que al cabo de los 12 meses sólo disponen de datos de 35 pacientes los porcentajes de pacientes que necesitaron un tratamiento alternativo o un 2º tratamiento con MRgFUS son mucho más elevados.</p> <p>Observan que el sintoma más difícil de mejorar es el sangrado fuerte.</p>
Funaki et al. 2007c	35	<p>Clasifican los fibroides en los 3 tipos anteriores.</p>	<p>Estudio sobre la relación entre la intensidad de la imagen T2 de RM del fibroide y el efecto terapéutico del MRgFUS (porcentaje de reducción tamaño del fibroide).</p> <p>EFICACIA: El área tratada fue mayor en los fibromas tipo 1 y 2 que en los de tipo 3</p>	<p>Presenta datos similares a los estudios anteriores.</p>

Tabla 2. Tabla resumen de estudios realizados por otros grupos de investigación no relacionados con el MRgFUS Group (Continuación)				
Estudio	N	Pacientes	Eficacia y seguridad	Comentarios
Mikami <i>et al.</i> 2008	48		<p>EFICACIA : 32 pacientes mejoraron sus síntomas (67%) 16 no mejoraron (fallo del tratamiento) (33%) Los pacientes con mejoría presentaron un volumen medio de ablación del 54% frente al 37% de los pacientes sin mejoría.</p>	<p>Se trata de datos preliminares. Seguimiento de 6 meses de los 32 pacientes que mejoraron a 6 meses En 5 de los 32 pacientes que mejoraron a los 6 meses empeoraron a los 12 meses (16%). Fallo del tratamiento en pacientes obesas y con fibromas de baja intensidad en imágenes T2.</p>
Morita <i>et al.</i> 2008	51	<p>Edad $42,6 \pm 5,8$ años (rango 24-51) premenopáusicas IMC $21,6 \pm 3,0$ kg/m² (rango 17-35) Síntomas de las pacientes: Sangrado menstrual fuerte 63% Molestias abdominales 44% Anemia 19% Aumento de la frecuencia miccional 33% Dolor menstrual 10%</p>	<p>EFICACIA: a los 6 meses NPV% medio tratado $60 \pm 18\%$ (rango 22-100% n=48), reducción a $33\% \pm 19\%$ (n=39) Encuentran correlación entre el NPV y la reducción de tamaño. SEGURIDAD: a los 12 meses No se describen efectos adversos serios</p>	<p>De los 51 pacientes recibieron tratamiento 48 (94%). Presentan datos de reducción de volumen del fibroma en 39 de las 48 mujeres tratadas (81%) falta los datos del 19% de las pacientes. 4% pacientes requirieron terapias alternativas y 4% tratamiento farmacológico adicional.</p>
NPV% porcentaje de volumen sin perfusión de gadolinio				

