

# Ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) extracorpóreo en tumores sólidos

## Actualización

Extracorporeal high intensity focused  
ultrasound (HIFU) in solid tumors.  
Update  
*Executive summary*

INFORMES DE EVALUACION DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACION  
de Tecnologías e Innovaciones de Sanidad, Ciencia y Salud

**A**  
Junta de Andalucía  
Consejería de Salud y Consumo  
Fundación Progreso y Salud

**AETSA**  
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía



# Ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) extracorpóreo en tumores sólidos

Actualización

Extracorporeal high intensity  
focused ultrasound (HIFU) in  
solid tumors. Update  
*Executive summary*

INFORMES DE EVALUACION DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Aguilera Cobos, Lorena

Ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) extracorpóreo en tumores sólidos. Actualización. Lorena Aguilera Cobos, Elena Baños Álvarez, Rebeca Isabel Gómez, Juan Antonio Blasco Amaro. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2022.

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

1. Tumores 2. Terapia de ultrasonidos 3. Tratamiento con ondas de choque extracorpóreas I. Baños Álvarez, Elena II. Isabel Gómez, Rebeca III. Blasco Amaro, Juan Antonio IV. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía V. España. Ministerio de Sanidad.

**Autores:** Lorena Aguilera-Cobos, Elena Baños-Álvarez, Rebeca Isabel-Gómez, Juan Antonio Blasco-Amaro.

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, probado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
Consejería de Salud y Consumo

## **Junta de Andalucía**

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla. España - Spain

[aetsa.csalud@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csalud@juntadeandalucia.es)

[www.aetsa.org](http://www.aetsa.org)

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

NIPO: 133-22-128-X

Depósito Legal: SE 1845-2022

DOI: <http://www.doi.org/10.52766/JGAJ5300>



Cita sugerida: Aguilera-Cobos L, Baños-Álvarez E, Isabel-Gómez R, Blasco-Amaro JA. Ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) extracorpóreo en tumores sólidos. Actualización. Sevilla: Madrid: AETSA Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Ministerio de Sanidad; 2022.

# Ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) extracorpóreo en tumores sólidos

Actualización

Extracorporeal high intensity  
focused ultrasound (HIFU) in  
solid tumors. Update  
*Executive summary*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**





# 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.



# Autoría

- Planificación y diseño de la investigación: Juan Antonio Blasco Amaro, Lorena Aguilera Cobos y Elena Baños Álvarez
- Documentación: Rebeca Isabel Gómez y Lorena Aguilera Cobos
- Obtención de los datos: Lorena Aguilera Cobos y Elena Baños Álvarez
- Análisis y presentación de los resultados: Lorena Aguilera Cobos y Elena Baños Álvarez
- Elaboración del manuscrito: Lorena Aguilera Cobos, Elena Baños Álvarez y Juan Antonio Blasco Amaro
- Revisión final del documento: Lorena Aguilera Cobos, Elena Baños Álvarez, Rebeca Isabel Gómez y Juan Antonio Blasco Amaro

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

# Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por José Luis López Guerra.

AETSA y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.



# Abreviaturas

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AETSA: Área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

BAG: Biopsia Aguja Gruesa

BPI-QoL: *Brief Pain Inventory – Quality of Life*

CADTH: *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health*

CE: *Conformité Européenne*

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

DE: Desviación Estándar

EA: Eventos Adversos

EAU: Embolización de la Arteria Uterina

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

EVA: Escala Visual Analógica

FDA: *Food and Drug Administration*

FIRSTT: *The Fibroid Interventions: Reducing Symptoms Today and Tomorrow*

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HGF: Factor de crecimiento de hepatocitos, del inglés *Hepatocyte Growth Factor*

HIFU: Ultrasonidos focalizados de alta intensidad, del inglés *High Intensity Focused Ultrasound*

IFSF: Índice de Función Sexual Femenina

IMC: Índice de Masa Corporal

INAHTA: Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías, del inglés *International Network of Agencies for Health Technologies Assessment*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina

PROMs: Medidas de resultado informadas por los pacientes, del inglés *Patient Reported Outcomes Measures*

QUADAS-2: *Quality Assessment of Diagnostic Studies-2*

RCT: *Randomised Clinical Trial*

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

REDETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

RFA: *Radiofrequency Ablation*

RM: Resonancia Magnética

RT: Radioterapia

SF-36: *36-item Short Form health survey*

SIR: *Society of Interventional Radiology*

SSS: *Symptom Severe Scale*

STROBE: *Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

TACE: *Transcatheter Arterial ChemoEmbolization*

TBC: Tasa de Beneficio Clínico

UFS-QoL: *Uterine Fibroid Symptom – Quality of Life*

US: Ultrasonidos

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular, del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*

VRR: *Volumen Reduction Rate*

# Índice

Resumen estructurado .....	15
Executive summary .....	17
Justificación .....	19
Introducción .....	21
Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología.....	21
Descripción de la tecnología.....	25
Objetivos .....	29
Metodología .....	31
Tipo de estudio .....	31
Búsqueda .....	31
Criterios de selección de los artículos recuperados .....	31
Extracción de los datos.....	32
Evaluación de la calidad metodológica.....	32
Resultados .....	33
Resultado de la búsqueda .....	33
Descripción general de los estudios .....	33
Descripción de la calidad de los estudios.....	45
Principales resultados de seguridad .....	48
Principales resultados de efectividad .....	50
Discusión.....	57
Calidad de los estudios y validez de los resultados .....	60
Limitaciones y potencial impacto de la técnica .....	62
Limitaciones del informe .....	62
Lagunas del conocimiento .....	63
Conclusiones.....	65
Referencias.....	67
Anexos.....	71
Anexo 1. Estrategias de búsqueda .....	71
Anexo 2. Diagrama de flujo. ....	80
Anexo 3. Referencias excluidas tras lectura a texto completo .....	81



# Resumen estructurado

**Título:** ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) extracorpóreo en tumores sólidos. Actualización.

**Autores:** Lorena Aguilera Cobos, Elena Baños Álvarez, Rebeca Isabel Gómez, Juan Antonio Blasco Amaro.

**Introducción/justificación:** los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) se plantean como una alternativa mínimamente invasiva en el tratamiento de algunos tumores sólidos. Su aplicación dependerá de la finalidad del tratamiento, curativo o paliativo, y de las intervenciones alternativas para cada tipo tumoral.

**Objetivos:** evaluar la eficacia y la seguridad de los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) extracorpóreo para el tratamiento de tumores sólidos.

**Metodología:** revisión sistemática de la literatura, incluyendo informes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemáticas y ECAs. Para su elaboración se consultaron las siguientes bases de datos referenciales hasta abril de 2021 (con lenguaje libre y controlado): Medline, EMBASE, y *Cochrane Library*. También se exploraron la base de datos de INAHTA y del CRD, y las webs de NICE y CADTH. La selección de los estudios y el análisis de su calidad se realizaron por dos investigadores independientes. La síntesis de los resultados se llevó a cabo de forma cualitativa. La calidad de los estudios fue evaluada mediante las herramientas AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas, y la Herramienta Cochrane para los ECAs.

**Resultados:** se incluyeron 10 documentos: 5 fueron revisiones sistemáticas (2 de ellas incluyen metaanálisis) y 5 ensayos clínicos aleatorizados (3 de ellos hacen referencia al mismo ensayo clínico). Se identificaron algunas debilidades en el análisis de calidad de los trabajos seleccionados y la calidad general fue moderada. En total se evaluó el uso de HIFU en 6 indicaciones. En las indicaciones para el tratamiento paliativo (cáncer pancreático y metástasis óseas), los pacientes presentaron una mejoría en los valores de la Escala Visual Analógica (EVA) del dolor al usar HIFU junto al tratamiento farmacológico habitual, siendo esta mejoría en algunos casos

hasta 3 puntos superior en comparación con el uso único del tratamiento habitual. En las indicaciones para el uso de HIFU como tratamiento curativo (fibromas uterinos, cáncer de mama, cáncer en el sistema hepatobiliar y nódulos tiroideos benignos), la gran heterogeneidad de las indicaciones y de los tratamientos alternativos dificultaron el análisis de los resultados, presentándose en algunos casos una efectividad similar de HIFU frente a otras técnicas en términos de calidad de vida, reducción del tamaño de tumor y porcentaje de pacientes con recurrencia. Cabe destacar que en todas las indicaciones analizadas no se detectaron reacciones adversas graves ni permanentes en los pacientes en los que se aplicó la terapia HIFU.

**Conclusiones:** el tratamiento con HIFU puede ser una terapia alternativa o complementaria segura a tratamientos estándares para uso paliativo (cáncer pancreático y metástasis óseas) o curativo (fibromas uterinos, cáncer de mama, cáncer en el sistema hepatobiliar y nódulos tiroideos benignos). Las limitaciones metodológicas y la heterogeneidad de los estudios identificados no permiten concluir el nivel de efectividad, aunque los resultados apuntan a una posible equivalencia o incluso a un posible beneficio al usarse como terapia conjunta, especialmente en las indicaciones como uso paliativo. Se necesitan nuevos estudios prospectivos, controlados y aleatorizados, que establezcan comparaciones directas con otros tratamientos ya establecidos y que aporten resultados de eficacia y seguridad a largo plazo.

# Executive summary

**Title:** Extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) in solid tumours. Update.

**Authors:** Lorena Aguilera Cobos, Elena Baños Álvarez, Rebeca Isabel Gómez, Juan Antonio Blasco Amaro.

**Introduction/justification:** High intensity focused ultrasound (HIFU) is proposed as a minimally invasive alternative in the treatment of some solid tumours. Its application will depend on the purpose of the treatment, curative or palliative, and on the alternative interventions for each type of tumour.

**Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of solid tumours.

**Methodology:** Systematic review of the literature, including technology assessment reports, systematic reviews and RCTs. The following reference databases were consulted until April 2021 (with free and controlled language): Medline, EMBASE, and Cochrane Library. INAHTA, the CRD database, NICE and the CADTH website were also explored. Study selection and quality analysis were performed by two independent investigators. Synthesis of the results was carried out qualitatively. Study quality was assessed using the AMSTAR-2 tools for systematic reviews, and the Cochrane Tool for RCT.

**Results:** 10 papers were included: 5 were systematic reviews (2 of them included meta-analyses) and 5 randomised clinical trials (3 of them refer to the same clinical trial). Some weaknesses were identified in the quality analysis of the selected papers and the overall quality was moderate. In total, the use of HIFU was evaluated in a total of 6 indications. In the indications for the use of HIFU as palliative treatment (pancreatic cancer and bone metastases) patients showed an improvement in the visual analogue scale (VAS) values of pain when using HIFU together with the usual pharmacological treatment, being in some cases up to 3 points better compared to the sole use of the usual treatment. In the indications for the use of HIFU as a curative treatment (uterine fibroids, breast cancer, cancer of the

hepatobiliary system and benign thyroid nodules), the great heterogeneity of the indications and alternative treatments makes it difficult to analyse the results, although in some cases the effectiveness of HIFU is similar to that of other techniques in terms of quality of life, reduction in tumour size and percentage of patients with recurrence. It should be noted that in all the indications analysed, no serious or permanent adverse reactions were detected in patients undergoing HIFU therapy.

**Conclusions:** HIFU treatment can be a safe alternative or complementary therapy to standard treatments for palliative (pancreatic cancer and bone metastases) or curative use (uterine fibroids, breast cancer, cancers in the hepatobiliary system and benign thyroid nodules). The methodological limitations and the heterogeneity of the identified studies do not allow us to conclude the level of effectiveness, although the results point to a possible equivalence or even a possible benefit when used as adjunctive therapy, especially in indications such as palliative use. New prospective, controlled, randomised studies are needed to establish direct comparisons with other established treatments and to provide long-term efficacy and safety results.

# Justificación

Este informe ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, a petición del Ministerio de Sanidad para evaluar la efectividad y la seguridad de los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU, del inglés *High-Intensity Focused Ultrasound*) extracorpóreo para el tratamiento de tumores sólidos.

Según la Sociedad Española de Oncología<sup>1</sup>, en su informe publicado en 2020, el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo, con aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2018 (últimos datos disponibles a nivel mundial estimados dentro del proyecto GLOBOCAN). Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas hasta 29,5 millones al año en 2040.

Los ultrasonidos de alta intensidad se empezaron a utilizar hace años como métodos de ablación local en tumores que, por determinadas circunstancias, no podían ser sometidos a resección quirúrgica. Entre sus potenciales ventajas se presentaba una reducción de la morbilidad y la posibilidad de dar tratamiento a pacientes frágiles con alto riesgo ante una cirugía convencional.

Esta evaluación ha sido solicitada por la Comisión de Prestaciones Aseguramiento y Financiación, ante la necesidad de actualización de la evidencia obtenida previamente por un informe<sup>2</sup> publicado en 2010 por la actual AQUAS en el marco de la REDETs. En él se evaluaba la evidencia científica disponible sobre la eficacia, efectividad, eficiencia y seguridad del HIFU extracorpóreo en el tratamiento de tumores sólidos y se concluía que no existía evidencia científica suficiente que permitiese valorar correctamente el impacto del tratamiento con esta tecnología.

Posteriormente a este informe, también en el seno de la REDETs, se desarrolló la evaluación de esta tecnología en el uso de tumores prostáticos<sup>3</sup> (año 2013) pero dado que para dicha indicación se emplea el dispositivo HIFU transrectal y no el extracorpóreo, no se actualizará la información recogida en ese último.

Se justifica la necesidad de actualización de esta información dado el beneficio potencial que esta tecnología podría presentar en el tratamiento de determinados pacientes oncológicos ya que han transcurrido 10 años desde su evaluación previa, lo que se considera tiempo suficiente para la aparición de nueva evidencia científica sobre el tema.



# Introducción

## Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología

El cáncer es una enfermedad genética, es decir, está causada por cambios en los genes que controlan la forma como funcionan las células, especialmente cómo crecen y se dividen. Estos cambios genéticos que contribuyen al cáncer tienden a afectar a tres tipos principales de genes: proto-oncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores del ADN.

La denominación de cáncer se usa para englobar a un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la división sin control de células y su diseminación a los tejidos del derredor. Durante el proceso oncológico se desregula el proceso de envejecimiento, muerte, división y reemplazo celular, produciendo un aumento de células que pueden generar **tumores sólidos** (masas de tejido) o **tumores no sólidos** (cánceres de la sangre).

Ambos tipos de tumores pueden ser a su vez:

- **Tumores malignos:** tienen capacidad de extenderse a tejidos cercanos o los pueden invadir. Además, algunas de sus células pueden desprenderse y moverse a lugares distantes del cuerpo por medio del sistema circulatorio o linfático, y formar nuevos tumores lejos del tumor original (metástasis).
- **Tumores benignos:** no se extienden a los tejidos cercanos, y generalmente al ser extirpados no vuelven a crecer.

Cualquier cambio en los tejidos del cuerpo no tiene por qué ser canceroso, si bien algunos cambios que en un principio no son cancerosos pueden llegar a serlo si no reciben una correcta vigilancia y tratamiento. Algunos ejemplos de estos cambios son la hiperplasia (acumulación de células en un tejido por una división más rápida de lo normal, sin perder la forma y estructura del tejido original) y la displasia (estado más grave que la hiperplasia en el que la acumulación de células origina cambios en la forma y estructura del tejido). Cuanto más anormales se vean al microscopio las células y el tejido, mayor es la probabilidad de que se forme cáncer.

Hay más de 100 tipos de cáncer, generalmente reciben el nombre de los órganos o tejidos donde se genera. También pueden describirse según el tipo de células que los forma. Algunas categorías de cánceres en función del tipo de células son:

- **Carcinoma:** formado por células epiteliales. Al existir distintos tipos de células epiteliales, hay nombres específicos para cada uno de ellos:
  - o **Adenocarcinoma:** cáncer que se forma en las células epiteliales que producen fluidos o mucosidad (tejidos glandulares). Ejemplos de adenocarcinomas son algunos cánceres de mama, de colon y de próstata.
  - o **Carcinoma de células basales:** cáncer que empieza en la capa basal de la epidermis.
  - o **Carcinoma de células escamosas o carcinomas epidermoides:** cáncer que se forma en las células escamosas, las cuales son células epiteliales que están debajo de la superficie exterior de la piel y revistiendo numerosos órganos (estómago, intestinos, pulmones, vejiga y riñones).
  - o **Carcinoma de células de transición:** cáncer que comienza en el epitelio de transición o urotelio. Se encuentra en el revestimiento de la vejiga, los uréteres y parte de los riñones.
- **Sarcoma:** cánceres que se forman en el hueso y en los tejidos blandos (músculo, tejido adiposo, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, tendones y ligamentos). El osteosarcoma es el cáncer de hueso más común, mientras que los tipos más comunes de sarcoma de tejido blando son el leiomiomasarcoma, el sarcoma de Kaposi, el histiocitoma fibroso maligno, el liposarcoma y el dermatofibrosarcoma protuberante.
- **Leucemia:** cánceres que empiezan en los tejidos que forman la sangre en la médula ósea. Este tipo de cánceres no forman tumores sólidos.
- **Linfoma:** es un cáncer que empieza en los linfocitos, acumulándose estas células en los ganglios linfáticos, los vasos linfáticos y en otros órganos.
- **Mieloma múltiple:** cáncer que comienza en las células plasmáticas. Se acumulan en la médula ósea y forman tumores en los huesos.
- **Melanoma:** cáncer que empieza en las células que se convierten en melanocitos. La mayoría de los melanomas se originan en la piel, aunque también se pueden generar en otros tejidos pigmentados, como en los ojos.
- **Otros tipos de tumores:** tumores de cerebro y de la médula espinal, tumores de células germinativas, tumores neuroendocrinos y tumores carcinoides.

## Carga de la enfermedad

En España, el número de cánceres diagnosticados en el año 2020 se estima que alcanzará los 277.394 casos según los cálculos de REDECAN, un número muy similar al del año 2019<sup>1</sup>. A nivel mundial, en el año 2018 se contabilizaron aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos, según últimos datos disponibles en el proyecto GLOBOCAN.

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de mortalidad del mundo, con aproximadamente 9,6 millones de muertes relacionadas con tumores en el año 2018 de acuerdo con los datos proporcionados por la OMS. De acuerdo con la última información del Instituto Nacional de Estadística proporcionada en diciembre de 2019, correspondiente al año 2018, los tumores constituyeron la segunda causa de muerte en España (26,4 % de los fallecimientos) por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (28,3 % de las muertes), al igual que en años anteriores<sup>4</sup>.

## Tecnología alternativa en uso

La investigación en la mejora de sistemas de prevención, diagnóstico y tratamiento de patologías oncológicas no ha parado de crecer en las últimas décadas. En el campo de los tratamientos, tanto con fines curativos como paliativos, destacan las siguientes técnicas:

- **Cirugía:** procedimiento de extirpación de tumores sólidos del cuerpo del paciente, realizado bajo anestesia local, regional o general. Existen dos tipos de cirugía: cirugía abierta o cirugía mínimamente invasiva por laparoscopia. En las últimas décadas se han desarrollado técnicas de ablación de tumores sólidos sin necesidad de cortes (no invasivas), principalmente se basan en la modificación de la temperatura de las células tumorales (radiofrecuencia, microondas, láser, crioablación e HIFU)<sup>5</sup>. Estas intervenciones de ablación se realizan siempre bajo el control por imagen con ultrasonografía, tomografía computerizada de alta definición y/o resonancia magnética. Las potenciales ventajas de estas técnicas no invasivas incluyen una reducción de la morbilidad y la posibilidad de tratar a pacientes de alto riesgo con salud precaria para soportar la cirugía convencional.
- **Quimioterapia:** tratamiento farmacológico que detiene o ralentiza el crecimiento de las células cancerosas. Se puede administrar por vía oral, intravenosa, inyección, intratecal, intraperitoneal, intraarterial y tópica. Causa efectos secundarios ya que no solamente destruye células cancerosas, sino también células sanas que crecen y se dividen

con rapidez. Esto puede provocar la caída del pelo, llagas en la boca y náuseas.

- **Radioterapia:** tratamiento que usa altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores. La radioterapia destruye las células cancerosas o hace lento su crecimiento al dañar su ADN. Hay dos tipos principales: de haz externo o radioterapia interna (braquiterapia). La radiación no solo destruye o hace lento el crecimiento de las células cancerosas, puede también afectar a las células sanas del derredor, provocando efectos secundarios. Entre estos efectos secundarios destacan: caída de pelo, cansancio, náuseas y vómitos, cambios en la piel, problemas en boca y garganta, cambios urinarios, y problemas sexuales y de fecundidad.
- **Inmunoterapia:** terapia biológica que ayuda al sistema inmunitario del propio paciente a combatir el cáncer. Como parte de su funcionamiento normal, el sistema inmunitario detecta y destruye las células anormales e impide y frena el crecimiento de muchos cánceres. La inmunoterapia fomenta este funcionamiento mediante inhibidores de puntos de control inmunitario, transferencia de células T, anticuerpos monoclonales, vacunas de tratamiento o inmunomoduladores. Se puede administrar por vía intravenosa, oral, tópica o intravesical. Puede causar efectos secundarios como debilidad, mareos, náuseas o vómitos, cansancio, dolor de cabeza, palpitaciones, diarrea o alteraciones de la presión arterial.
- **Terapia hormonal:** tratamiento que ralentiza o detiene el crecimiento de los tumores que usan hormonas para crecer, principalmente cánceres de próstata y mama. Estas terapias se pueden dividir en dos grupos, los que bloquean la capacidad del cuerpo para producir hormonas y los que interfieren en la forma en la que las hormonas se comportan en el cuerpo. Se puede administrar por vía oral o inyección. Puede causar efectos secundarios como sofocos, náuseas, diarrea, fatiga, debilidad en los huesos y problemas sexuales.
- **Trasplantes de células madre:** procedimiento para restaurar las células madre que forman la sangre en pacientes cuyas células madre fueron destruidas por dosis muy elevadas de quimioterapia o de radioterapia que se usan para tratar algunos cánceres. Los trasplantes pueden ser autólogos (células provenientes del propio paciente), singénicos (células provenientes de un gemelo idéntico al paciente) o alogénicos (células provenientes de otra persona).

## Descripción de la tecnología

La tecnología de ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) fue presentada en el año 1920 por Wood y Loomis<sup>6</sup> y utilizada como tratamiento para la enfermedad de Parkinson por Fry en el año 1950<sup>7</sup>. El problema de estos trabajos pioneros era la falta de tecnología que permitiera la localización exacta de la lesión objeto de ablación.

Durante las décadas de 1970 y 1980 se inició la investigación experimental del HIFU para la ablación térmica de tumores. Esta investigación, junto con la evolución de la tecnología (diseño de generadores, sistema de emisión de energía e imagen en tiempo real), favoreció, a partir del año 2000, el desarrollo de HIFU para el tratamiento (curativo/paliativo) de tumores sólidos<sup>5</sup>.

La tecnología de ultrasonidos de alta intensidad es un tratamiento no invasivo que produce la ablación térmica de tumores sólidos. El dispositivo HIFU produce un haz de ultrasonidos que atraviesa la piel y los tejidos subyacentes sin dañarlos, centrándose en una zona localizada. El tejido diana del haz de ultrasonido experimenta un gran aumento de temperatura (al menos 56 °C), lo cual provoca una necrosis coagulativa en las células del área tratada.

Los dos principios básicos que provocan la necrosis coagulativa son<sup>8,9</sup>:

- La conversión de la energía mecánica de las ondas del ultrasonido en energía calórica en las células de la zona diana.
- La cavitación, proceso de vibración mecánica experimentado por las células, que genera microburbujas en el citoplasma celular. En la cavitación se puede distinguir la cavitación estable (oscilación estable de las burbujas del citoplasma, no es dañina) y la cavitación inercial (rápida expansión de macroburbujas citoplasmáticas seguidas de su rápido colapso, liberando gran cantidad de energía a tejidos adyacentes, puede ser dañina).

La toxicidad que genera el HIFU en el tejido diana, y que provoca la muerte celular por necrosis coagulativa, se da si la temperatura en dicho tejido supera los 56 °C durante al menos un segundo<sup>8</sup>. Durante el tratamiento con estos dispositivos pueden alcanzarse temperaturas por encima de los 80 °C, lo cual aseguraría la muerte celular. La focalización del haz de ultrasonidos, y por tanto el volumen de ablación, se extiende en una región ovalada de dimensiones 1-3 mm de diámetro por 8-15 mm de longitud<sup>8</sup>.

Cabe destacar, que durante el tratamiento con HIFU se requiere sedación y/o anestesia general o epidural, según las características del tumor y del paciente.

En la práctica clínica se utilizan dos tipos de sistemas de tratamiento HIFU: sistema HIFU extracorpóreo y sistema HIFU transrectal. Este informe se centra en la evaluación del sistema HIFU extracorpóreo, tanto con fines curativos como para uso paliativo de tumores sólidos, por lo que será a este tipo al que se refiera la evidencia recogida.

El dispositivo HIFU tiene dos componentes principales. El principal componente es un transductor de ultrasonido piezoeléctrico que es usado para conducir el haz de ultrasonidos. El transductor más comúnmente usado tiene forma cóncava y una apertura y distancia focal fijas. Otros tipos de transductores tienen sistema múltiple de transductores o transductores planos<sup>10</sup>. El segundo componente del dispositivo es el sistema de guiado por imagen a tiempo real que garantiza la eficacia y seguridad del tratamiento. Los sistemas de guiado más comunes en estos dispositivos son: ultrasonografía (US) o resonancia magnética nuclear (RM)<sup>10</sup>. Previamente a la intervención se realiza una sesión de planificación con estos dispositivos guía para identificar el volumen del tumor y luego segmentarlo en láminas paralelas. De este modo, el tumor se divide en pequeños volúmenes de tratamiento individuales y se consigue la necrosis completa del tumor.

## Nombre de la tecnología

Entre los diferentes dispositivos de sistema HIFU extracorpóreo destacan:

- Modelo JC, de Haifu Technology Co. Ltd., Chongqing, diseñado y desarrollado en China.
- Modelo CZF, de Haifu Technology Co. Ltd., Chongqing, diseñado y desarrollado en China.
- Modelo ExAblate 2000, de Insigtech, asociado a General Electric Medical System, desarrollado en Israel.
- Modelo Sonalleve, de Profound Medical Corporation, Mississauga, Canadá.
- Modelo Echopulse, de Theraclion, Malakoff, Francia.
- Modelo Alpius 900, de Alpinion Medical Systems Co. Ltd., Seúl, Corea del Sur.
- Modelo PRO2008, de Shenzhen PRO-HITU Medical Tech. Co. Ltd., Shenzhen, China.
- Modelo HIFUNIT 9000, de Shanghai A&S Science Technology Development Co. Ltd., Shangái, China.

## Estado de desarrollo de la tecnología

El estado de desarrollo de los diferentes dispositivos HIFU extracorpóreos se puede valorar en función del marcado CE y de su valoración por otros organismos reguladores. Al ser un dispositivo que puede tener múltiples aplicaciones dentro del campo oncológico, cabe tener en cuenta para cada una de las valoraciones la indicación para la que se aprueba el uso del dispositivo.

- Modelo JC, de Haifu Technology Co. Ltd., Chongqing. Marcado CE aprobado en el año 2006 para el tratamiento de tumores benignos y malignos de mama, páncreas, hueso y tejidos blandos, y fibromas uterinos.
- Modelo CZF, de Haifu Technology Co. Ltd., Chongqing. Marcado CE aprobado para el tratamiento de tumores benignos y malignos de mama, páncreas, hueso y tejidos blandos, y fibromas uterinos.
- Modelo ExAblate 2000, de Insigtech, asociado a General Electric Medical System. Marcado CE aprobado para cánceres óseos, mieloma múltiple, adenomiosis uterina y fibroides uterinos. Aprobación por la FDA para su uso en pacientes con metástasis óseas.
- Modelo Sonalleve, de Profound Medical Corporation, Mississauga, Canadá. Marcado CE aprobado para tumores del tejido conectivo, metástasis óseas, adenomeiosis uterina, fibroides uterinos y osteomas.
- Modelo Echopulse, de Theraclion, Malakoff, Francia. Marcado CE aprobado para tratamiento de tumores de mama benignos y nódulos tiroideos.
- Modelo Alpius 900, de Alpinion Medical Systems Co. Ltd., Seúl, Corea del Sur. Marcado CE aprobado para fibroides uterinos.
- Modelo PRO2008, de Shenzhen PRO-HITU Medical Tech. Co. Ltd., Shenzhen, China. Marcado CE aprobado para fibroides uterinos.
- Modelo HIFUNIT 9000, de Shanghai A&S Science Technology Development Co. Ltd., Shangái, China. Marcado CE aprobado para fibroides uterinos.

## Difusión de la tecnología

A la fecha de realización del presente informe no se ha podido detectar el grado de implantación de la tecnología en los sistemas sanitarios públicos españoles. Por el contrario, se han encontrado ejemplos de servicios sanitarios privados que sí han implementado esta tecnología dentro de su cartera, como pueden ser la Clínica Santa Elena (<https://www.clinica-santa->

elena.org/es) con sede en Madrid, y la clínica Khuab Institut (<https://www.khuab.com/instituto-khuab/>) con sede en Barcelona. La mención de estos centros en este informe no implica que sean los únicos centros que ofrecen este tipo de servicios al paciente.

# Objetivos

El objetivo de este informe es evaluar la eficacia y la seguridad de los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) extracorpóreo para el tratamiento de tumores sólidos.

Este informe trata de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

*¿Qué efectividad y seguridad ofrecen los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos?*



# Metodología

## Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura desde 2016 hasta mayo de 2021, respondiendo a la pregunta de investigación planteada previamente, siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA<sup>11</sup>.

## Búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada utilizando lenguaje natural y controlado en cada una de las bases de datos consultadas: Medline (OVID), Embase y *Cochrane Library*. Se estableció en la búsqueda en todas las bases de datos una limitación temporal de 5 años. Las estrategias de búsqueda se muestran en el Anexo 1.

## Criterios de selección de los artículos recuperados

### Criterios de inclusión

- Población: pacientes adultos con tumores sólidos benignos o malignos.
- Intervención: tratamiento curativo o paliativo con HIFU extracorpóreo.
- Comparación: otras técnicas de ablación local, cirugía, placebo o tratamientos paliativos.
- Resultados (depende de cada uno de los tipos tumorales y diferenciando si la intervención tiene un fin curativo o paliativo):
  - o Efectividad: supervivencia, calidad de vida y resultados oncológicos.
  - o Seguridad: resultados funcionales y complicaciones.
- Diseño: ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas o informes de evaluación de tecnologías.

### Criterios de exclusión

- Estudios no originales o narrativos: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas, protocolos de investigación.

- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes.
- *Abstracts* de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.
- Idioma diferente a español, inglés o francés.

## Extracción de los datos

La extracción de datos se llevó a cabo por pares independientes, incluyendo información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características demográficas de los pacientes, así como de la intervención realizada, sus comparadores y el tipo y duración del seguimiento.

Para las variables específicas se incluyeron indicadores de respuesta clínica como supervivencia, resultados oncológicos (diferentes según el tipo tumoral), calidad de vida de los pacientes. Para evaluar la seguridad se extrajeron los datos de severidad de reacciones adversas o complicaciones que presentaron los pacientes tratados con la técnica en estudio.

## Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica se realizó de forma independiente por dos investigadores resolviendo los posibles desacuerdos por consenso. Para la evaluación del riesgo de sesgo en ensayos clínicos se siguieron las recomendaciones de la Colaboración Cochrane<sup>12</sup> y el RevMan 5.4. Para la valoración de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas se utilizó el cuestionario AMSTAR-2<sup>13</sup>.

# Resultados

## Resultado de la búsqueda

Entre un total de 914 referencias, se identificaron 836 documentos sin duplicados. Se realizó una primera selección en base a título y resumen, descartándose inicialmente 671 por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir algunos de los criterios de exclusión. De los 165 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 10 para su análisis.

El diagrama de flujo se muestra en el Anexo 2 y las referencias de los estudios excluidos a texto completo, así como el motivo de su exclusión están disponibles en el Anexo 3.

## Descripción general de los estudios

De los 10 trabajos incluidos 5 fueron revisiones sistemáticas<sup>14-18</sup> (2 de ellas incluyen metaanálisis<sup>14,18</sup>) y 5 ensayos clínicos aleatorizados<sup>19-23</sup> (3 de ellos hacían referencia a un mismo ensayo<sup>20-22</sup>).

A continuación, se describen los estudios incluidos según la indicación de la tecnología a estudio en cada uno de ellos.

### Estudios con indicación paliativa sobre población con cáncer pancreático

Li *et al.*<sup>19</sup> publicaron un ECA en 2017 con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del HIFU combinado con analgésicos opioides en el tratamiento paliativo del cáncer de páncreas. Dicho estudio se realizó en un único hospital de China (*Qilu Hospital of Shandong University*), en el que se incluyeron 162 pacientes, 81 en cada grupo, todos ellos con cáncer pancreático confirmado por biopsia y pruebas de imagen, y con una esperanza de vida igual o inferior a 3 meses. La media de edad de la población incluida fue de 62,35 años. Se determinó la efectividad de la combinación de opioides e HIFU mediante los valores de la escala visual analógica (EVA), la dosis de morfina suministrada a los pacientes, la concentración en suero de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor* y del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, del inglés *Hepatocyte Growth Factor*) y la supervivencia media. También se estudió la seguridad mediante la monitorización de parámetros clínicos, como la presión sanguínea y la función hepática y pancreática, y los efectos adversos inmediatos.

En las tablas 1 y 2 se ofrece información detallada de las características generales de este estudio, así como de su población e intervención.

## Estudios con indicación curativa sobre población con fibromas uterinos

Para esta indicación se incluyeron en el análisis cuatro documentos, que hacían referencia a 2 ECA: tres de ellos correspondían al ECA FIRSTT<sup>20-22</sup> (del inglés *The Fibroid Interventions: Reducing Symptoms Today and Tomorrow*, NCT00995878), y el restante al estudio ECA PROMISE<sup>23</sup> (NCT01377519). En ambos ECAs multicéntricos, el objetivo perseguido era la evaluación de la eficacia y seguridad del HIFU guiado por resonancia magnética para el tratamiento de los fibromas uterinos.

Estos estudios fueron publicados entre 2016 y 2019 y en ellos se incluyeron mujeres premenopáusicas de al menos 25 años, sin evidencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado en el caso del estudio FIRSTT<sup>20-22</sup> y premenopáusicas (con al menos un periodo menstrual en los 3 meses previos), con 18 años o más y presencia de fibromas uterinos sintomáticos en el estudio PROMISE<sup>23</sup>. El diagnóstico definitivo se establecía mediante prueba de Papanicolaou o pruebas del virus del papiloma humano para determinación de la presencia de lesiones intraepiteliales escamosas en el estudio FIRSTT<sup>20-22</sup> y mediante la visualización del fibroma uterino por ecografía pélvica o en una resonancia magnética (RM) durante el año anterior y con una puntuación mínima de 41 en la puntuación de gravedad de los síntomas (SSS, del inglés *Symptom Severe Scale*) del UFS-QoL (del inglés *Uterine Fibroid Symptom – Quality of Life*), en el estudio PROMISE<sup>23</sup>.

En cuanto a la aleatorización de ambos estudios hubo diferencias destacables. El estudio FIRSTT<sup>20-22</sup> contó con una fase aleatorizada de 49 pacientes y una fase no aleatorizada de 34 pacientes, mientras que en el estudio PROMISE<sup>23</sup> se aleatorizaron las 20 mujeres reclutadas en una proporción 2:1, incluyéndose finalmente 13 en el grupo experimental y 7 en el grupo placebo.

Así mismo se encontraron diferencias en la selección de los comparadores. Mientras el estudio PROMISE<sup>23</sup> comparaba frente a placebo, el estudio FIRSTT<sup>20-22</sup> enfrentaba el tratamiento de los fibromas uterinos con MRgFUS a la Embolización de la Arteria Uterina (EAU).

El tiempo de seguimiento de las pacientes fue de 24 meses en ambos estudios, estableciendo recogida de datos a los 12 y a los 24 meses en el estudio PROMISE<sup>23</sup>.

Finalmente, los dos estudios evaluaron variables resultado comunes en ambos estudios como los cambios experimentados por las pacientes en relación a su calidad de vida relacionada con la enfermedad medida con

la herramienta UFS-QOL<sup>20-23</sup> y el número de pacientes que necesitaron reintervención<sup>20-23</sup> u otro procedimiento para paliar la sintomatología que se pudiese presentar a los 12 y 24 meses post-tratamiento<sup>23</sup>.

En el estudio FIRSTT<sup>20-22</sup> se analizan también la calidad de vida general cuantificada mediante el cuestionario SF-36 (del inglés *36-Item Short Form Health Survey*), el dolor cuantificado mediante la escala EVA y el cuestionario McGill, la función sexual cuantificada mediante el Índice de Función Sexual Femenina (IFSF), la reserva ovárica cuantificada en función de la hormona anti-Mulleriana presente en suero, el comienzo de la menopausia y las reacciones adversas clasificadas según la escala de la Sociedad de radiología intervencionista (SIR, del inglés *Society of Interventional Radiology*). Estas últimas quedaban clasificadas en 6 grupos que se describen a continuación:

- Clase A (reacción adversa sin necesidad de terapia, ni consecuencias): dolor severo, paso de tejido de leiomioma por la vagina, hormigueo en extremidades, neuropatía sacra, infección urinaria y reacción alérgica entre otras.
- Clase B (reacción adversa bajo observación, sin consecuencias): mismas que las anteriores, pero con mayor intensidad y síndrome postembolización.
- Clase C (reacción adversa que requiere terapia mínima y/u hospitalización menor): rehospitalización menor o igual a 48 horas.
- Clase D (reacción adversa que requiere terapia, incremento del nivel de cuidados necesarios y/u hospitalización prolongada): tratamiento quirúrgico en las 6 primeras semanas tras tratamiento, rehospitalización de más de 48 horas y síndrome postembolización grave.
- Clase E (secuelas permanentes).
- Clase F (fallecimiento).

En las tablas 3 y 4 se describen las principales características de los estudios incluidos en fibromas uterinos, así como las especificaciones de su población e intervención.

## Estudios con indicación curativa sobre población con cáncer de mama

El estudio incluido<sup>17</sup> para la indicación de tratamiento de cáncer de mama con tecnología HIFU era una revisión sistemática con metaanálisis, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de las técnicas no invasivas en

el tratamiento del cáncer de mama. Para ello, los autores realizaron una búsqueda sistemática de la literatura en mayo de 2016, consultando las bases de datos Pubmed y Medline. Finalmente incluyeron un total de 63 estudios en los que se trataba a 1608 pacientes con 1627 tumores mamarios mediante diversas técnicas mínimamente invasivas. La media de edad de las pacientes tratadas era de 56,5 años. Como criterios de inclusión, los autores establecieron los siguientes: estudios clínicos en mujeres con cáncer de mama que incluyesen al menos 10 tratadas con técnicas mínimamente invasivas.

Entre las técnicas no invasivas incluidas se encontraron: ablación por radiofrecuencia (27 estudios, 657 pacientes), HIFU (12 estudios, 227 pacientes), crioablación (10 estudios, 269 pacientes), ablación por láser (7 estudios, 231 pacientes), ablación por microondas (6 estudios, 144 pacientes) y un estudio que comparaba la crioablación frente a la ablación por radiofrecuencia (80 pacientes).

Los 12 estudios de la técnica HIFU se publicaron entre 2003 y 2016, siendo solamente 2 de ellos ensayos clínicos aleatorizados<sup>24,25</sup>. La calidad de los ECAs fue evaluada con la herramienta de riesgo de sesgo Cochrane, y la de los estudios de cohortes se realizó de acuerdo a las recomendaciones del *Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)<sup>26</sup>.

Los resultados analizados de los estudios incluidos fueron el tiempo de intervención, el porcentaje de pacientes con ablación completa del tumor, los efectos adversos a corto plazo y el número de pacientes con recurrencia de la patología.

En la Tabla 5 se describen las características generales de esta revisión.

## Estudios con indicación curativa sobre población con cáncer del sistema hepatobiliar

El estudio incluido<sup>15</sup> para esta indicación de tratamiento se trataba de una revisión sistemática que perseguía el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y los parámetros técnicos óptimos del HIFU en el tratamiento de lesiones malignas en el sistema hepatobiliar. Para ello, los autores desarrollaron una búsqueda en marzo de 2020 en las bases de datos Pubmed, Embase y Cochrane Library, incluyendo un total de 24 estudios (940 pacientes con 57 años de media). De ellos, 19 eran estudios prospectivos o retrospectivos de cohortes, 3 estudios caso-control y 2 ECAs. Su calidad fue evaluada con la herramienta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>27</sup>.

En cuanto a la intervención realizada, de todos los estudios incluidos, solamente 3 utilizaban HIFU como único tratamiento, mientras el resto lo empleaban como tratamiento adyuvante, terapia puente o terapia conjunta

a otras técnicas como la ablación por radiofrecuencia (RFA, del inglés *radiofrequency ablation*) o quimioembolización transarterial (TACE, del inglés *transcatheter arterial chemoembolization*). De los 940 pacientes totales tratados con HIFU en los ensayos incluidos: 924 padecían un carcinoma hepatocelular, 12 padecían un hepatoblastoma y 4 padecían un colangiocarcinoma.

Las variables resultado aportadas por este estudio fueron el porcentaje de pacientes en los que se consiguió la ablación completa del tumor y la supervivencia media de los pacientes entre 1 y 5 años después del tratamiento. Con la finalidad de evaluar su seguridad se cuantificaron las reacciones adversas registradas en cada estudio.

Las características principales de esta revisión se resumen en la Tabla 6.

## Estudios con indicación paliativa sobre población con metástasis óseas

El estudio incluido<sup>16</sup> para esta indicación se trató de una revisión sistemática con objetivo de evaluar la eficacia de la tecnología HIFU guiada por resonancia magnética en el tratamiento del dolor producido por metástasis óseas. La estrategia de búsqueda se lanzó en octubre de 2014 en las bases de datos Medline, SCOPUS, EBSCO y *Cochrane Library*, incluyendo en ella un total de 6 estudios (231 pacientes).

De los 6 estudios incluidos, 5 eran estudios prospectivos de cohortes, y uno un ECA simple ciego con el comparador de placebo. Su calidad fue evaluada con la herramienta GRADE<sup>27</sup>.

De los 231 pacientes que incluían, 196 pacientes fueron tratados con la terapia HIFU, perteneciendo los 35 restantes al grupo comparador del ECA tratado con placebo. De los 196 tratados con HIFU, en 185 de ellos se usó el dispositivo Modelo ExAblate 2000 de Insigtech y en 11 pacientes el modelo Sonalleve, de *Profound Medical Corporation*.

Entre las variables resultado utilizadas para evaluar la efectividad se encontraron el número de fallecidos o de pacientes con complicaciones de la enfermedad, la diferencia entre los valores EVA antes y después del tratamiento, la presencia o ausencia de respuesta al tratamiento según los criterios de la *International Bone Metastases Consensus Working Party*, los cambios en los valores del cuestionario breve de dolor-calidad de vida BPI-QoL (del inglés *Brief Pain Inventory – Quality of Life*) antes y después del tratamiento, y los cambios en el tratamiento analgésico (aumento, reducción o supresión). La seguridad se evaluó mediante la contabilización de las complicaciones tras la intervención que mostraron los pacientes sometidos a HIFU.

Todas estas características quedan resumidas en la Tabla 7.

## Estudios con indicación curativa sobre población con nódulos tiroideos benignos

Para esta indicación se incluyeron en el análisis dos revisiones sistemáticas con metanálisis<sup>17,18</sup>, cuyo objetivo era evaluar la eficacia y seguridad de la aplicación clínica del HIFU como tratamiento en pacientes con nódulos tiroideos benignos.

Las estrategias de búsquedas fueron lanzadas en julio<sup>18</sup> de 2018 y febrero<sup>17</sup> de 2020 en las bases de datos PubMed<sup>17</sup>, Medline<sup>18</sup> (a través de Ovid), Embase<sup>18</sup> y *Cochrane Library*<sup>17,18</sup>. Con ellas, los autores de ambas revisiones identificaron para su análisis un total de 11 estudios con la inclusión de 475 pacientes<sup>17</sup> y de 7 estudios que incorporaban un total de 180 pacientes<sup>18</sup>.

El tipo de diseño de los estudios incluidos en cada una de ellas, sólo se determinó en el estudio de Chung *et al.*<sup>18</sup>, en el que se indicaba que todos ellos habían sido estudios de cohortes, 4 prospectivos y 3 retrospectivos y que su calidad había sido evaluada con la herramienta *Quality Assessment of Diagnostic Studies-2 (QUADAS-2)*<sup>28</sup>.

En relación a la población de los estudios incluidos, el estudio de Spartalis *et al.*<sup>17</sup> especificaba que todos eran pacientes adultos con nódulos tiroideos benignos clasificados como clase II según el sistema Bethesda. En Chung *et al.*<sup>18</sup>, los autores informaban de la oscilación del rango de edad entre los 44,5-62 años.

En ambas revisiones<sup>17,18</sup> las intervenciones fueron realizadas en su totalidad mediante el dispositivo HIFU modelo Echopulse de Theraclion.

Finalmente, las variables de resultado aportadas fueron el porcentaje de pacientes con ablación completa o parcial de los nódulos<sup>17,18</sup>, la ratio de reducción del volumen de los nódulos<sup>17,18</sup>, el número de pacientes que sufrieron complicaciones tras la intervención<sup>17,18</sup> y los que por ello fueron sometidos a una reintervención<sup>18</sup>.

En la Tabla 8 se detallan las características de ambas revisiones.

**Tabla 1. Descripción de los estudios incluidos para la indicación cáncer pancreático**

Estudio Año	Diseño	n (pacientes)	Criterios de inclusión y exclusión	Dispositivo intervención	Comparadores	Variables resultado
Li <i>et al.</i> <sup>19</sup> 2017	ECA	162	<p><b>Inclusión:</b> Cáncer pancreático confirmado por biopsia e imagen. Irresecable por cirugía. Tiempo de supervivencia estimado de unos 3 meses</p> <p><b>Exclusión:</b> Complicaciones severas cardiacas, hepáticas o renales. Historial clínico de desórdenes psicológicos o neurológicos. Administración previa de radioterapia o quimioterapia. Complicaciones en la coagulación. Casos en los que no es posible el seguimiento</p>	Modelo JC-200, de Haifu Technology Co. Ltd., Chongqing	Tratamiento analgésico con opioides	<p><b>Efectividad:</b> valores de TBC y EVA, y concentración en suero de VEGF y de HGF</p> <p><b>Seguridad:</b> monitorización de parámetros clínicos, como la presión sanguínea y la función hepática y pancreática, y control de efectos adversos inmediatos</p>

ECA: ensayo clínico aleatorizado; HIFU: *high-intensity focused ultrasound*; TBC: tasa de beneficio clínico; EVA: escala visual analógica; VEGF: *vascular endothelial growth factor*; HGF: *hepatocyte growth factor*

**Tabla 2. Características de la población y la intervención del estudio para la indicación cáncer pancreático<sup>19</sup>**

Población		Intervención	
		HIFU + opioides	Opioides
n (pacientes)		81	81
Edad (años), mediana (rango)		62,9 (41 –75)	61,8 (42 –75)
Sexo (n, porcentaje)	Hombre	46 (56,79 %)	48 (59,25 %)
	Mujer	35 (43,21 %)	33 (40,75 %)
Estadio tumoral	III	43 (53,09 %)	40 (49,38 %)
	IV	38 (46,91 %)	41 (50,62 %)
Localización tumoral	Cabeza del páncreas	14 (17,28 %)	13 (16,05 %)
	Cuerpo del páncreas	24 (29,63 %)	25 (30,86 %)
	Cola del páncreas	39 (48,15 %)	40 (53,09 %)
Complicaciones previas	Metástasis hígado	11 (13,58 %)	12 (14,81 %)
	Ictericia	6 (7,4 %)	6 (7,4 %)

HIFU: *high-intensity focused ultrasound*; n: tamaño muestral.

**Tabla 3. Descripción de los estudios incluidos para la indicación fibroma uterino**

Estudios, año	ECA FIRSTT: AbdElmagied <i>et al.</i> <sup>22</sup> , 2016; Barnard <i>et al.</i> <sup>21</sup> , 2017; Laughlin-Tommaso <i>et al.</i> <sup>20</sup> ; 2019	ECA PROMiSe: Jacoby <i>et al.</i> <sup>23</sup> , 2016
País	EEUU	EEUU
Diseño	Ensayo clínico: una rama aleatorizada y otra sin aleatorizar	ECA
n (pacientes)	83 (49 aleatorizadas, 34 sin aleatorizar)	20
Criterios	Inclusión	Premenopáusicas, $\geq 25$ años, sin lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado
	Exclusión	Intento activo de embarazo o embarazo. Tamaño uterino $> 20$ semanas de gestación. Miomectomía previa, embolización de la arteria uterina o cirugía de ultrasonido guiada por resonancia magnética (sin exclusión de miomas pedunculados tratados previamente por histeroscopia o laparoscopia). Más de 6 tumores fibroides $> 3$ cm de diámetro. Alergia al gadolinio o al contraste yodado. Dispositivo metálico implantado o cualquier otra causa que imposibilite la realización de resonancia magnética. Infección pélvica activa. Dispositivo anticonceptivo intrauterino colocado en el momento del tratamiento. Uso actual de agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. Condiciones médicas inestables que requieran un control adicional o tratamiento médico durante el procedimiento. RM que muestra sólo adenomiosis. RM que muestra un mioma submucoso o subseroso pedunculado con un tallo $< 25$ % del diámetro máximo del fibroma
Dispositivo intervención	ExAblate 2000, de Insigtech Ltd	
Comparador	EAU	Placebo
Variables resultado	Efectividad	Reintervención, calidad de vida, dolor y concentración de hormona anti-Mulleriana en suero
	Seguridad	EA
RM: resonancia magnética nuclear; IMC: índice de masa corporal; EAU: embolización de la arteria uterina; UFS-QOL: <i>uterine fibroid symptom – quality of life</i> ; EA: eventos adversos		

**Tabla 4. Características de la población y la intervención de estudios para la indicación fibroma uterino**

Estudio		FIRSTT <sup>20-22</sup>		PROMISE <sup>23</sup>	
Intervención		HIFU	EAU	HIFU	Placebo
n (pacientes)		43 (27 aleatorizadas, 16 sin aleatorizar)	40 (22 aleatorizadas, 18 sin aleatorizar)	13	7
Edad (años), desviación estándar		44,0 ± 5,0	44,9 ± 5,0	44 ± 5	44 ± 6
Edad del diagnóstico (años), desviación estándar		39,9 ± 7,1	40,9 ± 7,1	ND	ND
Volumen uterino (cc), media (rango)		586 (395 - 707)	540 (382 - 837)	555	692
Fibromas ≥ 3 cm por paciente N pacientes (%)	0	2 (5 %)	1 (3 %)	Media: 3,9	Media: 3
	1	18 (42 %)	21 (53 %)		
	2	4 (9 %)	11 (28 %)		
	3	11 (26 %)	3 (8 %)		
	4 o más	8 (19 %)	4 (10 %)		
Tamaño	Fibroma masa (kg/mo2) media	26,7	27,8	ND	ND
	Fibroides volumen (cc)	ND	ND	217	313

HIFU: *high-intensity focused ultrasound*; EAU: embolización arteria uterina; n: nº de pacientes; cc: centímetros cúbicos; ND: no descrito

**Tabla 5. Descripción de los estudios incluidos para la indicación cáncer de mama**

Estudio Año	Bases de datos y fecha de búsqueda	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Evaluación del riesgo de sesgo	Variables resultado
Peek <i>et al.</i> <sup>14</sup> 2016	PubMed y Medline Mayo 2016	<b>Pacientes:</b> pacientes de cáncer de mama <b>Diseño estudios:</b> estudios clínicos que incluyeran al menos 10 pacientes. En idioma inglés <b>Intervención:</b> técnicas mínimamente invasivas	63 RFA: 27 HIFU: 12 Crioablación: 10 Ablación por láser: 7 Ablación por microondas: 6 Varias técnicas comparadas: 1	ECA: herramienta de riesgo de sesgo Cochrane Estudios de cohortes: STROBE	Porcentaje de pacientes con ablación completa del tumor, efectos adversos a corto plazo y número de pacientes con recurrencia de la patología

RFA: radiofrequency ablation; HIFU: high-intensity focused ultrasound; ECA: ensayo clínico aleatorizado; STROBE: *strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*

**Tabla 6. Descripción de los estudios incluidos para la indicación cáncer del sistema hepatobiliar**

Estudio Año	Bases de datos y fecha de búsqueda	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Evaluación del riesgo de sesgo	Variables resultado
Sehmbi <i>et al.</i> <sup>15</sup> 2021	PubMed, Cochrane Library y Embase Marzo 2020	<b>Pacientes:</b> pacientes con cáncer en el sistema hepatobiliar <b>Diseño estudios:</b> estudios clínicos que incluyan parámetros técnicos de HIFU, datos demográficos de pacientes y resultados del uso de la técnica En idioma inglés publicados desde 2009 <b>Intervención:</b> HIFU	24 Estudios de cohortes: 19 Estudios caso-control: 3 Ensayos clínicos aleatorizados: 2	Herramienta GRADE	Efectividad: porcentaje pacientes con ablación completa del tumor y la supervivencia media entre 1 - 5 años postratamiento Seguridad: EA

HIFU: high-intensity focused ultrasound; EA: eventos adversos

**Tabla 7. Descripción de los estudios incluidos para la indicación metástasis óseas**

Estudio Año	Bases de datos y fecha de búsqueda	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Evaluación del riesgo de sesgo	Medidas de resultado
Vargas-Bermúdez <i>et al.</i> <sup>16</sup> 2017	Medline, SCOPUS, EBSCO y Cochrane Database Octubre 2014	<b>Pacientes:</b> presencia de lesiones óseas metastásicas dolorosas sin respuesta analgésica previa (incluyendo radioterapia y fármacos), con contraindicación de repetición de radioterapia o rechazo a esta  <b>Diseño estudios:</b> estudios clínicos en inglés, castellano, catalán y francés  <b>Intervención:</b> HIFU	6  Ensayos clínicos de cohortes: 5  Ensayos clínicos aleatorizados: 1	Herramienta GRADE	<b>Efectividad:</b> muertes o aparición de complicaciones en la enfermedad, diferencia entre los valores EVA y BPI-QoL pre y post tratamiento, y presencia/ausencia de respuesta al tratamiento según criterios de la <i>International Bone Meatastases Consensus Working Party</i>  <b>Seguridad:</b> cuantificación de EA

HIFU: *high-intensity focused ultrasound*; EVA: escala visual analógica; BPI-QoL: *brief pain inventory – quality of life*; EA: eventos adversos

**Tabla 8. Descripción de los estudios incluidos para la indicación nódulos tiroideos benignos**

Estudio Año	Bases de datos y fecha de búsqueda	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Evaluación del riesgo de sesgo	Medidas de resultado
Spartalis <i>et al.</i> <sup>17</sup> 2020	PubMed y Cochrane library Febrero 2020	<b>Pacientes:</b> adultos con nódulos benignos, clase II según Bethesda con al menos un análisis citológico. Baja sospecha de malignidad por sonografía, niveles normales de calcitonina y absorción negativa de Tc-MIBI en escintigrafía  <b>Diseño estudios:</b> ensayos clínicos prospectivos y retrospectivos. Estudios publicados en inglés  <b>Intervención:</b> HIFU	11	ND	porcentaje pacientes con ablación completa o parcial y pacientes con complicaciones tras la intervención
Chung <i>et al.</i> <sup>18</sup> 2020	Ovid (Medline), Embase y Cochrane library Julio 2018	<b>Pacientes:</b> nódulos tiroideos benignos tratados con HIFU guiados por imágenes. Confirmación diagnóstica mediante PAAF guiada por US o BAG antes del HIFU. Los resultados se informaron con suficiente detalle para evaluar la VRR  <b>Diseño estudios:</b> estudios observacionales, retrospectivo o prospectivo  Se excluyeron estudios con tamaño muestral <8, los que presentasen un potencial sesgo de selección, los artículos de revisión y narrativos, así como los estudios con pacientes y datos superpuestos  <b>Intervención:</b> HIFU	7  Estudios prospectivos de cohortes: 4  Estudios retrospectivos de cohortes: 3	QUADAS-2	<b>Efectividad:</b> porcentaje pacientes con ablación completa o parcial de los nódulos y número de reintervenciones  <b>Seguridad:</b> número de pacientes con EA tras la intervención

HIFU: *high-intensity focused ultrasound*; US: ultrasonidos; PAAF: punción aspiración con aguja fina; BAG: biopsia con aguja gruesa; VRR: tasa de reducción del volumen, del inglés *volumen reduction rate*; <: menor que; QUADAS-2: *Quality Assessment of Diagnostic Studies-2*, EA: eventos adversos

# Descripción de la calidad de los estudios

## Calidad de los ensayos clínicos aleatorizados

En los ensayos clínicos incluidos se utilizaron los criterios de Cochrane<sup>12</sup> para evaluar los riesgos de sesgos, siendo en los 3 casos el riesgo de sesgo de aleatorización y selección bajo.

El cegamiento de los pacientes y el personal, en el estudio de Li *et al.*<sup>19</sup> fue imposible ya que el grupo control no fue sometido a ningún tipo de tratamiento placebo. Este cegamiento tampoco fue posible en el estudio FIRSTT<sup>20-22</sup>, ya que el grupo comparador fue sometido a una intervención invasiva. En cambio, en el estudio PROMISE<sup>23</sup> se consiguió el cegamiento de los pacientes gracias a un tratamiento placebo con la misma duración y equipo, pero sin emisión de energía. A pesar de ello, el cegamiento del radiólogo fue imposible, pero se mantuvo el cegamiento del investigador principal y del equipo de estudio. Por lo tanto, en 2 de los 3 estudios incluidos no fue posible evitar un riesgo de sesgo alto en este dominio.

Los riesgos de sesgo de detección en los ensayos clínicos incluidos se determinaron como bajos ya que incluían tanto resultados basados en PROMs (medidas de resultados informados por los pacientes), como medidas de parámetros clínicos objetivos de la mejoría o empeoramiento de los pacientes durante y tras la intervención.

No se detectaron en los 3 estudios otros riesgos de sesgo, considerándose entonces estudios de calidad moderada-alta. En la Figura 1 se detallan los riesgos de sesgos de estos estudios.

## Calidad de las revisiones sistemáticas

La calidad de las revisiones sistemáticas incluidas<sup>15-18</sup> se evaluó con la ayuda del cuestionario AMSTAR-2<sup>13</sup>. Tres de las revisiones incluidas obtuvieron una valoración de calidad moderada<sup>14,16,18</sup> y dos de ellas de calidad baja<sup>15,17</sup>. Las principales debilidades que se observaron en todas las revisiones y por los que bajó su calidad fueron la no inclusión tanto del listado de estudios excluidos y sus justificaciones, como de las fuentes de financiación de los estudios incluidos.

Además, en algunos de los estudios no se pudo determinar si la selección de estudios y la extracción de datos se realizó por pares, si se utilizaron las herramientas adecuadas para la evaluación de riesgo de sesgo dentro de cada uno de los estudios incluidos, o si se evaluó el riesgo de heterogeneidad en los resultados de la revisión.

En la Tabla 9 se describe en detalle la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas analizadas.

Figura 1. Riesgos de sesgo en los ensayos clínicos aleatorizados incluidos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
FIRSTT 2016	+	-	-	?	+	+	+
LI 2017	+	?	-	?	+	+	+
PROMISe 2016	+	+	?	+	+	+	+

**Tabla 9. Valoración de la calidad de las revisiones sistemáticas con la herramienta AMSTAR II**

Referencia	Peek <i>et al.</i> <sup>14</sup> 2017	Sehmbi <i>et al.</i> <sup>15</sup> 2021	Vargas-Bermúdez <i>et al.</i> <sup>16</sup> 2017	Spartalis <i>et al.</i> 2020	Chung <i>et al.</i> 2020
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí parcial	Sí parcial	Sí parcial	Sí parcial
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí parcial	Sí parcial	Sí parcial	Sí parcial	Sí parcial
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No	Sí	Sí	No	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	Sí	Sí	No	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí parcial	Sí parcial	Sí parcial	Sí parcial	Sí parcial
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	No	Sí	No	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	-	-	-	-	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	-	-	-	-	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	No	Sí	No	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	No	Sí	No	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	-	-	-	-	No
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD</b>	<b>Moderada</b>	<b>Baja</b>	<b>Moderada</b>	<b>Baja</b>	<b>Moderada</b>

## Principales resultados de seguridad

### Indicación paliativa sobre población con cáncer pancreático

En el estudio incluido<sup>19</sup> para esta indicación no se observaron cambios significativos en los signos vitales de los pacientes de cáncer pancreático sometidos a terapia HIFU. No se contabilizó ninguna reacción adversa en los 81 pacientes sometidos a esta terapia.

### Indicación curativa sobre población con fibromas uterinos

En los estudios referentes al ensayo FIRSTT<sup>20-22</sup> se contabilizó el número de reacciones adversas. En total, 36 pacientes (43,4 % del total) sufrieron reacciones adversas, de las cuales 20 habían recibido tratamiento con HIFU (40,8 % de las sometidas a HIFU) y 16 con UAE (47,05 % de las sometidas a UAE). No se encontraron diferencias significativas entre ambos brazos del ensayo clínico a nivel de número y gravedad de las reacciones adversas.

En el estudio PROMISE<sup>23</sup> no se identificó ninguna reacción adversa tras las intervenciones en ninguno de los dos grupos del ensayo pero sí durante la realización de ésta. Así se identificaron 6 pacientes que expresaron dolor en la espalda con HIFU frente a 2 con placebo (46,15 % de las sometidas a HIFU frente al 28,6 % del grupo placebo), 10 expresaron dolor en abdomen o pelvis con HIFU frente a 2 con placebo (76,9 % de las sometidas a HIFU frente al 28,6 % del grupo placebo) y 5 expresaron dolor en piernas con HIFU frente a 1 con placebo (38,5 % de las tratadas con HIFU frente al 14,3 % del grupo placebo).

### Indicación curativa sobre población con cáncer de mama

De los 12 estudios de tratamiento incluidos en Peek *et al.*<sup>14</sup>, 8 informaron de la presencia de efectos adversos en un total de 12 pacientes (6,5 % del total de pacientes incluidos). De estos, 8 sufrieron quemaduras, 3 presentaron fiebre y 1 paciente presentó nódulos blancos.

### Indicación curativa sobre población con cáncer en el sistema hepatobiliar

De los 24 estudios incluidos en la revisión de Sehmbi *et al.*<sup>15</sup>, 16 informaron de la presencia de eventos adversos, siendo los más comunes quemaduras (15 % de los pacientes), dolor local (5 % de los pacientes) y fiebre (2 % de los pacientes).

## Indicación paliativa sobre población con metástasis óseas

Los 6 estudios incluidos en la revisión<sup>16</sup> sobre el uso paliativo del HIFU en población con metástasis óseas especificaban el número de efectos adversos encontrados, siendo en el 60,3 % de los casos efectos transitorios que se resolvieron el mismo día del tratamiento o durante la primera semana. Entre ellos el más frecuente fue el dolor, con un 15,2 % de aparición de dolor grave, seguido de dolor moderado en el 10,7 % de los tratados y de un 6,2 % en el caso de dolor leve. Tanto fatiga, neuropatía, fracturas y quemaduras se dieron en un 1,8 % de los pacientes.

## Indicación curativa sobre población con nódulos tiroideos benignos

En las dos revisiones<sup>17,18</sup> sobre tratamiento con HIFU de nódulos tiroideos benignos se determina la aparición de eventos adversos, aunque sólo una de ellas<sup>17</sup> aporta datos numéricos al respecto. Entre ellos se identificaron quemaduras<sup>17</sup> (2,3 %), dolor<sup>17,18</sup> (3,03 %), enrojecimiento de la piel<sup>17,18</sup> (3,7 %), tos<sup>17</sup> (0,7 %), edema subcutáneo<sup>17,18</sup> (0,3 %), dolor radiado a hombro y brazo<sup>17</sup> (2,02 %), voz ronca<sup>17</sup> (0,7 %), paresia de cuerdas vocales (1,01 %), Síndrome de Horner<sup>17</sup> (0,3 %) y hematoma en el lugar de la anestesia<sup>17</sup> (0,3 %).

En la Tabla 10 se resumen las principales reacciones adversas identificadas por los estudios para cada una de las indicaciones estudiadas.

<b>Tabla 10. Principales reacciones adversas descritas</b>	
Indicación de HIFU	Eventos adversos identificados
Cáncer pancreático <sup>19</sup> (intención paliativa)	No descritos
Fibromas uterinos <sup>20-23</sup> (intención curativa)	Reacciones adversas durante la intervención: dolor de espalda, en abdomen o pelvis y en piernas
Cáncer de mama <sup>14</sup> (intención curativa)	Quemaduras, fiebre y aparición de nódulos blancos
Cáncer en sistema hepatobiliar <sup>15</sup> (intención curativa)	Quemaduras, dolor local y fiebre
Metástasis óseas <sup>16</sup> (intención paliativa)	Dolor, fatiga, neuropatía, fracturas y quemaduras
Nódulos tiroideos benignos <sup>17,18</sup> (intención curativa)	Quemaduras, dolor, enrojecimiento de la piel, tos, edema subcutáneo, dolor radiado a hombro y brazo, voz ronca, paresia de cuerdas vocales, Síndrome de Horner y hematoma en el lugar de la anestesia

## Principales resultados de efectividad

### Indicación paliativa sobre población con cáncer pancreático

Los resultados de las variables analizadas para evaluar la actividad paliativa del HIFU como coadyuvante del tratamiento farmacológico con opiodes<sup>19</sup> en cáncer pancreático fueron superiores a los obtenidos en el grupo control en todas las variables analizadas a los 21 días tras su aplicación.

- Dolor (EVA): media de 3,26 (desviación estándar, DE: 1,30) en grupo control frente a 1,45 (DE: 0,38) en grupo experimental.
- Dosis de morfina necesaria: media de 25,05 mg (DE: 3,37) en grupo control frente a 10,68 mg (DE: 1,19) en grupo experimental.
- Nivel del factor de crecimiento endotelial (VEGF, del inglés *vascular endothelial growth factor*): media 385,4 pg/mL (DE:4,50) en grupo control frente a 267,36 pg/mL (DE:71,52) en grupo experimental.
- Nivel del factor de crecimiento hepatocitario (HGF, del inglés *hepatocyte growth factor*): media 385,24 pg/mL (DE:87,4) en grupo control frente a 291 pg/mL (DE:60,25) en grupo control.
- Supervivencia: media de 3,6 meses (DE: 0,8) en grupo control frente a 6,4 meses (DE: 1,3) en grupo experimental.

Para mayor detalle de los resultados obtenidos en esta indicación, consultar Tabla 11.

Parámetros evaluados	Antes de tratamiento		Tras 21 días de tratamiento	
	Grupo control	Grupo experimental	Grupo control	Grupo experimental
Puntuación en escala EVA (media, desviación estándar)	7,39 (1,85)	7,47 (1,96)	3,26 (1,30)	1,45 (0,38)
Dosis de morfina (mg, media, desviación estándar)	26,32 (3,19)	26,40 (2,97)	25,05 (3,37)	10,68 (1,19)
Nivel VEGF (pg/ml, media, desviación estándar)	376,58 (90,39)	380,83 (90,51)	385,40 (94,50)	267,36 (71,52)
Nivel HGF (pg/ml, media, desviación estándar)	397,24 (87,19)	399,43 (86,62)	385,24 (87,40)	291,33 (60,25)
Supervivencia tras inicio de tratamiento en meses (media y desviación estándar)	No procede		3,6 (0,8)	6,4 (1,3)

EVA: escala visual analógica; VEGF: *vascular endothelial growth factor*; HGF: *hepatocyte growth factor*.

## Indicación curativa sobre población con fibromas uterinos

En los estudios para evaluar la efectividad del HIFU como tratamiento curativo en pacientes con fibromas uterinos, los estudios analizados mostraron superioridad de los resultados obtenidos en el grupo control frente al HIFU al emplear la embolización de la arteria uterina<sup>20-22</sup>, sin embargo, el HIFU obtuvo mejores resultados al ser comparado con placebo<sup>23</sup>.

En relación al número de reintervenciones realizadas tras la administración del tratamiento, ambos estudios identificaron mayor número de reintervenciones en el grupo tratado con HIFU que en el grupo control.

En las tablas 12 y 13 se muestra con más detalle los resultados obtenidos por estos estudios.

<b>Tabla 12. Reintervenciones tras HIFU como tratamiento en fibromas uterinos</b>				
Reintervenciones realizadas	FIRSTT <sup>20-22</sup>		PROMISE <sup>23</sup>	
	HIFU (n=19)	Placebo (n=22)	HIFU (n=12)	Placebo (n=2)
Histerectomía	8	5	1	1
HIFU	0	0	1	0
Miomectomía	3	0		
Embolización arteria uterina	2	0	2	0
Reintervenciones realizadas (porcentaje de pacientes reintervenidos)	13 (30%)	5 (12,5%)	4 (33,33%)	1 (50%)

n: número de pacientes; HIFU: *high-intensity focused ultrasound*.

## Indicación curativa sobre población con cáncer de mama

En el estudio identificado<sup>14</sup> que evalúa el empleo de HIFU como tratamiento curativo del cáncer de mama, sólo se recogen datos sobre número de recurrencias (3 casos en 102 pacientes durante un periodo de seguimiento de 21,4 meses), no permitiendo determinar su superioridad, equivalencia o inferioridad frente a otras técnicas dada la gran heterogeneidad de los datos incorporados en esa revisión, solamente se tienen datos de recurrencia en 102 de las pacientes en las cuales se reportan 3 casos de recurrencias con un tiempo de seguimiento medio de 21,4 meses.

En la Tabla 14 se muestran los datos aportados por este estudio de forma más detallada.

**Tabla 13. Efectividad del HIFU como tratamiento en fibromas uterinos**

Estudio	FIRSTT <sup>20-22</sup>				PROMISE <sup>23</sup>					
	Inicio tratamiento		24 meses tras el tratamiento		Antes del tratamiento		3 meses tras el tratamiento		24 meses tras el tratamiento	
	HIFU (n= 43)	UAE (n= 40)	HIFU (n= 19)	UAE (n= 22)	HIFU (n= 13)	Placebo (n= 6)	HIFU (n= 13)	Placebo (n= 6)	HIFU (n=12)	Placebo (n=2)
UFS-QOL: severidad síntomas (puntuación media)	53,9	53,1	32,1	14,2	58	59	27	46	ND	
UFS-QOL: calidad de vida (puntuación media)	52,5	51	71,8	92,4	48	52	75	69	ND	
SF-36: componente físico (puntuación media)	43,7	46,3	47,6	54,1	43	43	75	69	ND	
SF-36: componente mental (puntuación media)	41,6	44,5	49,5	53,5	45	45	55	43,03	ND	
Cuestionario McGill (puntuación media)	10	7	3	1	ND				ND	
EVA (puntuación media)	38	24,5	5	3,5	ND				ND	
IFSF (puntuación media)	19,6	19,3	24,1	19,9	ND				ND	
Reintervenciones (porcentaje de pacientes reintervenidos)	No procede		13 (30 %)	5 (12,5 %)	No procede		ND		4 (33,33 %)	1 (50 %)

n: número de pacientes; UFS-QOL: *uterine fibroid symptom – quality of life*; SF-36: *36-item short form health survey*; EVA: escala visual analógica; IFSF: índice de función sexual femenina; ND: no descrito.

**Tabla 14. Efectividad del HIFU como tratamiento en cáncer de mama<sup>24</sup>**

Intervención mínimamente invasiva	Ablación por láser (n=103)	Radiofrecuencia (n=291)	Ablación por microondas (n=144)	Crioablación (n=74)	HIFU (n=102)
Número y porcentaje de pacientes que presentaron recurrencia	11 (10,68 %)	9 (3,09 %)	0	1 (1,35 %)	3 (2,94 %)
Tiempo medio de seguimiento (meses)	20,5	30,8	16,9	16,9	21,4

n: número de pacientes; HIFU: high-intensity focused ultrasound.

## Indicación curativa sobre población con cáncer en el sistema hepatobiliar

En el estudio<sup>15</sup> analizado se evalúa el uso de HIFU para el tratamiento curativo de las lesiones malignas en el sistema hepatobiliar. Los resultados incluidos respecto a la efectividad de este tratamiento fueron el número de ablaciones completas e incompletas y el porcentaje anual de pacientes supervivientes con un seguimiento máximo de 5 años. Cabe destacar que, de los 24 estudios incluidos en esta revisión, solamente 3 trataron a los pacientes únicamente con HIFU, en los demás esta tecnología se usó como tratamiento conjunto, adyuvante o puente de otras técnicas, como la quimioembolización transarterial, la ablación por radiofrecuencia o la inyección percutánea de etanol.

Del total de los pacientes incluidos en la revisión, en 514 casos se consiguió la ablación completa del tumor (55 %), porcentaje que sube hasta el 71,4 % en el caso de los estudios en los que se trata a los pacientes únicamente con HIFU. En cuanto al número de ablaciones incompletas, se contabilizaron 415 casos (44 %) en el total de pacientes incluidos en la revisión, siendo únicamente un 28,5 % en los pacientes tratados únicamente con HIFU. Los valores de supervivencia deben de tomarse con cautela dada la gran pérdida de pacientes en el seguimiento a 5 años.

No se permite determinar la superioridad, equivalencia o inferioridad respecto a otras técnicas, dada la gran heterogeneidad de los estudios incluidos.

En la Tabla 15 se muestran los datos aportados por este estudio de forma más detallada.

**Tabla 15. Efectividad del HIFU como tratamiento al cáncer en el sistema hepatobiliar<sup>15</sup>**

Parámetros evaluados	Pacientes tratados con HIFU junto a otras técnicas	Pacientes tratados únicamente con HIFU
Número y porcentaje de pacientes con ablación tumoral completa	469 (54 %)	45 (71,4 %)
Número y porcentaje de pacientes con ablación tumoral incompleta	397 (45,8 %)	18 (28,6 %)
Supervivencia media pacientes (número de pacientes, porcentaje de pacientes respecto al total en seguimiento)	1 año	48 (96 — 85 %)
	2 años	21 (76 %)
	3 años	30 (64 — 49 %)
	4 años	ND
	5 años	8 (32 %)

HIFU: *high-intensity focused ultrasound*; ND: no descrito.

## Indicación paliativa sobre población con metástasis óseas

En el estudio<sup>16</sup> incluido, todas las variables resultado sobre la efectividad de HIFU en el tratamiento paliativo de las metástasis óseas presentaban una mejoría a los 3 meses de seguimiento. Además, en el estudio aleatorizado incluido en esta revisión se observaba que esta mejoría en las variables era mucho mayor en los pacientes sometidos a HIFU frente a los sometido a tratamiento placebo. En cuanto a los cambios en el tratamiento analgésico del total de los pacientes tratados con HIFU, entre el 17 - 100 % (dependiendo del estudio) consiguieron una reducción en el tratamiento, entre el 27 - 63 % obtuvieron una suspensión del tratamiento y entre el 9 - 22 % necesitaron un aumento del mismo.

En la Tabla 16 se muestran los datos aportados por este estudio de forma más detallada.

## Indicación curativa sobre población con nódulos tiroideos benignos

Las variables resultado de las revisiones sistemáticas<sup>17,18</sup> incluidas para la evaluación de la tecnología HIFU en el tratamiento de nódulos tiroideos benignos fueron los porcentajes de ablaciones totales y parciales logradas<sup>17</sup>, y la ratio de reducción del volumen de los nódulos tratados<sup>17,18</sup>. Estos datos no permitieron determinar la superioridad, equivalencia o inferioridad frente a otras técnicas.

En la Tabla 17 se muestran los datos aportados por estos estudios de forma más detallada.

**Tabla 16. Efectividad del HIFU en el tratamiento de las metástasis óseas<sup>16</sup>**

Estudios prospectivos de cohortes			
Parámetros evaluados		Antes tratamiento con HIFU	3 meses tras tratamiento con HIFU
EVA (puntuaciones medias de estudios prospectivos de cohortes incluidos)		4,7 – 8	0,5 – 4
International Bone Metastases Consensus (porcentajes medios de estudios prospectivos de cohortes incluidos)	Respuesta total	No procede	36 – 72,2 %
	Respuesta parcial	No procede	16,7 – 92,3 %
	No respuesta	No procede	4 – 11,1 %
Estudio aleatorizado			
Parámetros evaluados		Grupo tratamiento HIFU 3 meses tras el tratamiento	Grupo placebo 3 meses tras el tratamiento
Reducción de EVA (media, desviación estándar)		3,6 (3,1)	0,7 (2,4)
International Bone Metastases Consensus	Respuesta total	23,2 %	14,3 %
	Respuesta parcial	41,1 %	5,7 %
	No respuesta	35,7 %	80 %
BPI-QoL		2,4 puntos superior en el grupo HIFU comparado con grupo placebo	
HIFU: <i>high-intensity focused ultrasound</i> ; EVA: Escala visual analógica; BPI-QoL: <i>brief pain inventory – quality of life</i>			

**Tabla 17. Efectividad del HIFU en el tratamiento de nódulos tiroideos benignos<sup>17,18</sup>**

Parámetros evaluados	Spartalis <i>et al.</i> <sup>17</sup>	Chung <i>et al.</i> <sup>18</sup>
Ablación tumoral completa (número de pacientes, porcentaje de pacientes respecto al total tratados)	253 (66 %)	ND
Ablación tumoral incompleta (número de pacientes, porcentaje de pacientes respecto al total tratados)	130 (33,9 %)	ND
VRR en última revisión (porcentaje medio de los estudios incluidos)	58,20 %	58,3 %

VRR: *volumen reducción rate*; ND: no descrito

# Discusión

El desarrollo de la tecnología HIFU extracorpórea y de los dispositivos de localización de las lesiones, como resonancia magnética o ultrasonidos, han permitido evaluar su uso para el tratamiento paliativo o curativo de tumores sólidos. En el año 2009 en Navarro *et al.*<sup>2</sup> se realizó una evaluación de esta tecnología, en la que se incluía las indicaciones para el tratamiento de fibromas uterinos, cáncer de mama, cáncer hepático, cáncer de riñón, cáncer pancreático, tumores retroperitoneales y sarcomas de tejido blando y óseo. En dicha evaluación se concluyó que no se disponía de información suficiente para evaluar la eficacia, efectividad, seguridad y coste-efectividad de esta tecnología. Esta conclusión se debió al diseño y los pocos estudios publicados respecto a la tecnología HIFU, y se recomendaba la realización de estudios robustos que permitieran la evaluación. Este informe se plantea como una actualización de aquel trabajo.

El abordaje inicial de esta evaluación supuso un reto por las numerosas indicaciones que tiene la tecnología HIFU extracorpórea en distintos tipos de tumores sólidos. Además, en algunas de las indicaciones esta tecnología se aplica como tratamiento paliativo, mientras que en otras es curativo. Estas diferentes indicaciones y aplicaciones han supuesto que el abordaje de los estudios incluidos y los resultados se haga por separado para cada una de las indicaciones, y que los comparadores hayan sido distintos. En el caso de las aplicaciones paliativas los principales comparadores son tratamientos analgésicos farmacológicos, mientras que en las aplicaciones curativas los comparadores son otras técnicas de ablación invasivas o no invasivas (radiofrecuencia, crioablación, ablación por láser y ablación por microondas).

La búsqueda no se acotó a ningún tipo de tumor sólido determinado, pero bien por los resultados obtenidos en la búsqueda o por los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos en las fases de filtrado, las únicas indicaciones para las que se obtuvo evidencia científica fueron: cáncer pancreático<sup>19</sup>, fibromas uterinos<sup>20-23</sup>, cáncer de mama<sup>14</sup>, tumores en el sistema hepatobiliar<sup>15</sup>, metástasis óseas<sup>16</sup> y nódulos tiroideos benignos<sup>17,18</sup>.

Dado el amplio espectro de indicaciones que se cubría en nuestra pregunta de investigación inicial, en un primer momento se optó por la inclusión únicamente de ensayos clínicos aleatorizados, pero tras realizar la búsqueda y filtrado correspondientes, solamente 2 indicaciones contaban con este tipo de estudios: cáncer pancreático<sup>19</sup> y fibromas uterinos<sup>20-23</sup>. Por ello, se realizó un segundo abordaje centrado en revisiones sistemáticas en las que se incluyera cualquier indicación, salvo las dos indicaciones

anteriormente mencionadas para las cuales ya se habían encontrado ensayos clínicos aleatorizados. En este segundo abordaje, se incluyeron 5 revisiones sistemáticas para 4 nuevas indicaciones: cáncer de mama<sup>14</sup>, tumores en el sistema hepatobiliar<sup>15</sup>, metástasis óseas<sup>16</sup> y nódulos tiroideos benignos<sup>17,18</sup>.

En las indicaciones para el uso paliativo de la tecnología HIFU, se cuenta con 1 ECA para el cáncer pancreático<sup>19</sup> y 1 revisión sistemática para las metástasis óseas<sup>16</sup> (que a su vez incluye 5 ensayos clínicos de cohortes y 1 ECA). En ambos estudios se observa una mejoría en los pacientes en la escala visual analógica (EVA), una reducción en las cantidades de analgésicos que los pacientes necesitaban y un bajo o nulo número de reacciones adversas (leves y transitorias en todos los casos). En el caso del ECA de tratamiento paliativo de cáncer pancreático<sup>19</sup> al utilizar la herramienta EVA, se vio que los pacientes tratados con HIFU y analgésicos presentaban una mejoría a los 21 días de 6,02 puntos de media, mientras que en los del grupo tratado solamente con analgésicos dicha mejoría era de 4,21 puntos de media. Cabe destacar que, en el mismo periodo de tiempo, los pacientes del grupo en tratamiento con HIFU mostraron una disminución media de 15,72 mg de morfina, mientras que el grupo control solamente presentó una disminución de 1,27 mg. Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban una esperanza de vida igual o inferior a 3 meses, y la supervivencia media en el grupo experimental fue 2,8 meses superior a la del grupo control. En el caso de la revisión sistemática de tratamiento paliativo de metástasis óseas<sup>16</sup>, en los estudios prospectivos de cohortes incluidos los pacientes presentaron una mejoría en la escala del dolor EVA de más de 4 puntos de media; en el estudio aleatorizado incluido la diferencia a los 3 meses del tratamiento entre el grupo tratamiento y el grupo control en el valor medio de la escala EVA fue de 3 puntos. Además, en el estudio aleatorizado, el porcentaje de respuesta total o parcial fue un 44,3 % mayor en el grupo tratamiento frente al grupo placebo, y el valor medio de la calidad de vida fue de 2,4 puntos mayor en el grupo tratamiento. Estos resultados<sup>16,19</sup> muestran un posible beneficio para los pacientes en el tratamiento paliativo del dolor del cáncer pancreático y las metástasis óseas con tecnología HIFU extracorpórea al combinarlo con el tratamiento farmacológico estándar, aunque la dificultad en la aleatorización y el bajo número de pacientes incluidos en los estudios, hacen necesario que se siga generando evidencia para concluir esta efectividad y seguridad con estudios de mayor calidad y robustez en estas indicaciones.

En el resto de las indicaciones incluidas en este informe, el uso de la tecnología HIFU extracorpórea en el tratamiento de tumores sólidos es curativo, pero una discusión conjunta de todos los estudios se hace muy difícil ya que las características de las poblaciones, los comparadores y los resultados evaluados son diferentes dependiendo del tipo tumoral tratado.

En el caso del tratamiento de los fibromas uterinos se incluyeron dos ECA<sup>20-23</sup>, uno de ellos cuyo comparador era la embolización de la arteria uterina (EAU) y otro un tratamiento placebo. En ambos estudios<sup>20-23</sup> las pacientes tratadas con HIFU no presentaron reacciones adversas de gravedad ni permanentes y mostraron una mejoría en su sintomatología y en su calidad de vida (evaluados mediante cuestionarios que pueden presentar subjetividad). Si bien, en la comparación con EAU<sup>20-22</sup>, la EAU presentó mejores puntuaciones a los 24 meses tras el tratamiento en la calidad de vida y mejora de la sintomatología, y un menor porcentaje de reintervenciones. De hecho, en el estudio FIRSTT<sup>20-22</sup> dados los resultados de la primera fase aleatorizada del ensayo, no se aleatorizó al resto de participantes y posteriormente se incluyeron aún más pacientes en el grupo de EAU. Por ello, no se puede concluir la mejor o peor efectividad de esta tecnología para esta indicación frente a los comparadores de los estudios.

En la revisión sistemática incluida para el tratamiento de cáncer de mama con HIFU extracorpóreo<sup>14</sup> se comparaba la tecnología HIFU con otras técnicas mínimamente invasivas como radiofrecuencia, crioblación y ablación por microondas. De las 102 pacientes incluidas tratadas con HIFU, a los 21,4 meses solamente 3 necesitaron reintervención. Si bien, la conclusión de la revisión sistemática y el metanálisis fue que, aunque las técnicas mínimamente invasivas más prometedoras y seguras para el tratamiento del cáncer de mama parecían ser la radiofrecuencia y el HIFU, eran necesarios ensayos clínicos que comparasen estas técnicas con técnicas invasivas para determinar su diferencia de efectividad y seguridad a largo plazo. En la búsqueda bibliográfica apareció otra revisión sistemática Van de Voort *et al.*<sup>30</sup> que con una fecha de búsqueda en la literatura posterior a la revisión incluida (mayo 2020), encontraba un menor número de ensayos, y los ensayos incluidos se encontraban en la revisión Sehmbi *et al.*<sup>15</sup> ya incluida, por lo que por consenso entre los evaluadores, finalmente se decidió su exclusión.

En la revisión sistemática incluida para el tratamiento de tumores del sistema hepatobiliar con HIFU<sup>15</sup>, se incluían pacientes tratados solamente con HIFU y pacientes tratados con HIFU junto con otras terapias invasivas o no invasivas. Los resultados en cuanto a la supervivencia anual de pacientes, entre 1 y 5 años, no parecían diferir mucho independientemente de que los pacientes fuesen tratados solamente con HIFU o en conjunto con otra técnica. Los porcentajes de ablación tumoral completa resultaron superiores en los pacientes tratados solamente con HIFU. Estos resultados no son totalmente comparables dada la naturaleza del comparador que incluía a la propia técnica en evaluación junto con otras, y a que el número de pacientes entre ambos grupos era muy desigual. En sus conclusiones, la revisión destacaba que los resultados más prometedores se encontraban en la aplicación de la tecnología HIFU junto con otras técnicas, sin embargo,

consideraban necesaria la realización de más estudios debido a la reciente inclusión de esta tecnología en esta indicación.

En las revisiones sistemáticas incluidas para la ablación de nódulos tiroideos benignos con tecnología HIFU<sup>17,18</sup>, el volumen de reducción de los nódulos tiroideos tras la aplicación de la terapia HIFU fue superior al 50 %. Sin embargo, ambas revisiones recalcan la necesidad de un mayor número de estudios, de mayor calidad y con un mayor tiempo de seguimiento, así como la gran heterogeneidad de los estudios encontrados. Es por ello, por lo que solamente pudieron concluir que la tecnología HIFU parecía ser una técnica mínimamente invasiva prometedora para esta indicación.

## Calidad de los estudios y validez de los resultados

La metodología utilizada para la evaluación de la calidad de los estudios incluidos dependió del tipo de estudio. Las revisiones sistemáticas se evaluaron con el cuestionario AMSTAR-2<sup>13</sup>, y los ensayos clínicos aleatorizados se evaluaron según los criterios Cochrane<sup>12</sup>.

La calidad de las revisiones sistemáticas se evaluó como baja, según el cuestionario AMSTAR-2, en los casos de Sehmbi *et al.*<sup>15</sup> y Spartalis *et al.*<sup>17</sup>. En ambos casos uno de los principales *hándicaps* fue la no evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos y la no inclusión de los estudios excluidos y sus motivos de exclusión. Además, en el caso de Spartalis *et al.*<sup>17</sup> no se pudo determinar si la selección de estudios y la extracción de datos se realizó por pares.

La calidad de las revisiones sistemáticas se evaluó como moderada, según el cuestionario AMSTAR-2, en los casos de Peek *et al.*<sup>14</sup>, Vargas-Bermúdez *et al.*<sup>16</sup> y Chung *et al.*<sup>18</sup>. En los tres casos se evaluaron como negativas la falta de inclusión de las fuentes de financiación de los estudios incluidos y la no inclusión de los estudios excluidos y sus motivos de exclusión. Además, en el caso de Peek *et al.*<sup>14</sup> no se pudo determinar que la selección de estudios y la extracción de datos se realizara por duplicado. En los 3 casos, su calidad fue superior al resto de revisiones por considerar el riesgo de sesgo de las revisiones incluidas. Los principales riesgos de sesgo detectados en los estudios incluidos estaban relacionados con el hecho de que se trata de intervenciones quirúrgicas, por lo que el enmascaramiento de pacientes y personal, sobre todo en algunos comparadores, es bastante complejo o directamente inviable.

En la evaluación de la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos: Li *et al.*<sup>19</sup>, estudio FIRSTT<sup>20-22</sup> y estudio PROMISE<sup>23</sup>, todos ellos compartían un riesgo alto o de incertidumbre en el cegamiento de participantes y personal. En el caso de Li *et al.*<sup>19</sup> al grupo control no se le sometió a ningún tratamiento placebo por lo que por parte del personal

y de los pacientes es difícil poder asegurar su cegamiento. En el estudio FIRSTT<sup>20-22</sup> el comparador era una intervención invasiva, por lo que el cegamiento de personal y pacientes era inviable. En el estudio PROMISE<sup>23</sup>, el comparador era una intervención placebo y se aseguraba el cegamiento del paciente, si bien en el estudio no quedaba justificado el cegamiento del personal encargado de dar a los pacientes las sesiones placebo o las sesiones reales de HIFU, sí se especificaba el cegamiento en el análisis de los datos.

Otros riesgos de sesgo detectados en los ensayos clínicos fueron la ocultación de la asignación, que no se realizó en el estudio FIRSTT<sup>20-22</sup>, y de la cual no se proporcionaron datos en Li *et al.*<sup>19</sup>. Además, en ninguno de estos dos estudios se especificaba el cegamiento de los analistas de los datos incluidos o la forma en la que se pudo realizar dicho cegamiento, por lo que ese punto se evaluó como un posible riesgo de cegamiento para ambos estudios.

Se puede concluir que los principales *hándicaps* en la calidad de los estudios tanto de las revisiones sistemáticas como de los ensayos clínicos aleatorizados se debieron a la propia naturaleza de la intervención y a tratarse de una tecnología de uso reciente para esta indicación.

Para abordar la validez de los resultados, tendremos en cuenta de forma separada los resultados de indicaciones paliativas y de indicaciones curativas.

En el caso de las indicaciones paliativas (cáncer pancreático<sup>19</sup> y metástasis óseas<sup>16</sup>) los resultados podrían estar asociados a cierto grado de subjetividad por la valoración del dolor, a pesar de estar basada en ambos estudios en una escala ampliamente utilizada como es la escala visual analógica (EVA). Además, se incluyeron otros parámetros de menor subjetividad para evaluar la efectividad, como análisis clínicos para evaluar la progresión del tumor, y las reacciones adversas observadas para evaluar la seguridad. Cabe destacar que en el caso del estudio de cáncer pancreático, Li *et al.*<sup>19</sup>, se excluyeron de esta revisión los valores tomados por los investigadores del estudio a los 15 días del inicio del tratamiento por dar dos valores distintos para ese mismo día, quedándonos únicamente con los valores para los 21 días de tratamiento.

En el caso de las indicaciones curativas (fibromas uterinos<sup>20-23</sup>, de cáncer de mama<sup>14</sup>, tumores del sistema hepatobiliar<sup>15</sup>, y nódulos tiroideos benignos<sup>17,18</sup>) se incluyeron valores subjetivos como la calidad de vida, evaluados en cada caso con las herramientas adecuadas, y también parámetros objetivos como la ablación total o parcial de las masas tumorales y la necesidad de reintervención. Cabe destacar la adecuación de las variables resultado según el tipo tumoral, que si bien complican la elaboración y análisis de resultados para este informe, aportan calidad a los estudios incluidos.

## Limitaciones y potencial impacto de la técnica

La tecnología HIFU extracorpórea para el tratamiento de determinados tumores sólidos puede suponer un tratamiento complementario o alternativo con una finalidad paliativa y en casos seleccionados con finalidad curativa. Su principal ventaja reside en su carácter mínimamente invasivo, frente a otras técnicas utilizadas para el mismo tratamiento, lo cual puede reducir la posibilidad de complicaciones durante y tras la intervención y aumentar la calidad de vida y satisfacción de los pacientes tras la misma.

En términos de seguridad, las reacciones adversas detectadas han sido de carácter leve en la mayoría de los casos, y de carácter moderado en pocos casos, siendo en todos ellos efectos transitorios. Dada la baja cohorte de pacientes tratados en algunos de los casos, sería necesaria la realización de estudios más robustos para confirmar la seguridad de la técnica.

Existe una gran limitación para evaluar la efectividad de la técnica al tratarse alguno de los comparadores de intervenciones quirúrgicas o la imposibilidad de tener un comparador tratado únicamente con placebo. Esto unido al bajo número de estudios encontrados, hace difícil obtener en este informe conclusiones definitivas sobre su efectividad. Si bien, dada la calidad y las cohortes de pacientes incluidas en las indicaciones paliativas, este tipo de indicaciones parecen estar más cerca de probar su efectividad.

## Limitaciones del informe

Es necesario señalar la existencia de limitaciones en este trabajo. Los resultados de una revisión sistemática se basan en los estudios recuperados tras la realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión sólo de estudios publicados pudo favorecer el sesgo de localización de los trabajos, ya que las publicaciones no indexadas en alguna de las principales bases de datos no estuvieron disponibles. No obstante, para minimizar este sesgo la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos.

Además, entre los estudios publicados, aquellos con resultados significativos tienen mayor probabilidad de ser publicados en inglés, mayor probabilidad de ser citados y de ser publicados repetidamente, lo que origina sesgos a favor del idioma inglés, sesgos de citación y de publicación múltiple. De este modo, de existir un sesgo de publicación, se estarían sobreestimando los parámetros de la prueba. Después de haber localizado los estudios, todavía se pueden introducir sesgos al establecer los criterios de inclusión para el informe, favoreciendo la entrada de estudios con hallazgos positivos. En esta revisión se incluyeron todos los estudios con criterios básicos de inclusión establecidos con anterioridad a la lectura de los trabajos, haciendo poco probable la posibilidad de la inclusión selectiva de estudios con

hallazgos positivos secundaria a la manipulación de los criterios de inclusión y exclusión por parte del investigador.

La gran cantidad de indicaciones del HIFU extracorpóreo ha dificultado el trabajo de análisis y la capacidad de extraer valoraciones de manera conjunta para todas las posibles indicaciones.

## Lagunas del conocimiento

Existen aún importantes carencias en el conocimiento de la técnica y necesidades de investigación derivadas de estas limitaciones:

- No existen estudios comparativos prospectivos con una población significativa y un seguimiento a largo plazo.
- En la mayoría de las indicaciones no existen ensayos clínicos aleatorizados que permitan la correcta evaluación de la tecnología.
- En algunas de las indicaciones el tratamiento con HIFU extracorpóreo se aplicó como tratamiento complementario, lo que dificulta o impide la correcta evaluación de la tecnología.
- La dificultad de aleatorización y la presencia de resultados subjetivos, disminuye la calidad de algunos de los estudios incluidos y aumenta el riesgo de sesgo en las conclusiones de estos.



# Conclusiones

- Se han identificado estudios sobre la evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología HIFU extracorpórea para 6 tipos de tumores sólidos diferentes.
- En las indicaciones paliativas el tratamiento con HIFU demuestra ser seguro como tratamiento complementario a los tratamientos estándares. En cuanto a su efectividad, las limitaciones metodológicas no permiten concluir el nivel de efectividad, aunque los resultados apuntan a una posible equivalencia o incluso a un posible beneficio clínico al usarse como terapia conjunta, especialmente en estas indicaciones.
- En las indicaciones curativas el tratamiento con HIFU demuestra ser seguro como tratamiento alternativo a los tratamientos estándares. Las limitaciones metodológicas y la heterogeneidad de los estudios identificados no permiten concluir el nivel de efectividad.
- Es necesaria más investigación que amplíe la evidencia disponible y su calidad metodológica. Concretamente, se necesitan estudios comparativos prospectivos más robustos y con un seguimiento más prolongado.



# Referencias

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cancer en España 2020 [Internet]. Madrid: SEOM; 2020 [citado dic 2021]. URL: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
2. Almazán C, Navarro L. Ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) extracorpóreo en tumores sólidos [Internet]. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya, 2010 [citado dic 2021]. URL: <https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=descargarFichero&idProducto=275>
3. Baños-Alvarez, E; Martín-Lopez J, Romero-Tabares A, Beltrán-Calvo C. Nuevos tratamientos para el cáncer de próstata localizado versus prostatectomía. Revisión sistemática [Internet]. Sevilla: AETSA, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013 [citado dic 2021]. URL: <https://www.aetsa.org/publicacion/nuevos-tratamientos-para-el-cancer-de-prostata-localizado-versus-prostatectomia-revision-sistemica-ablacion-por-crioterapia-hifu-y-laser/>
4. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España 2021 [Internet]. Redecan; 2021 [citado dic 2021]. URL <https://redecan.org/storage/documents/b05bfad2-4b48-4519-9f56-6aad911e80b0.pdf>
5. Kennedy JE, ter Haar GR, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? Br J Radiol [Internet]. 2003 Sep 1 [citado dic 2021];76:590–9. doi: <https://doi.org/10.1259/bjr/17150274>
6. Wood RW, Loomis AL. XXXVIII. The physical and biological effects of high-frequency sound-waves of great intensity. London, Edinburgh, Dublin Philos Mag J Sci [Internet]. 1927 Sep 1 [citado dic 2021];4:417–36. doi: <https://doi.org/10.1080/14786440908564348>
7. Fry WJ, Barnard JW, Fry FJ, Krumins RF, Brennan JF. Ultrasonic Lesions in Mammalian Central Nervous System. Science [Internet]. 1955 Sep 16 [citado dic 2021];122(3168):517-8. doi: <https://doi.org/10.1126/science.122.3168.517>

8. Zhou Y-F. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. *World J Clin Oncol* [Internet]. 2011 [citado dic 2021];2:8–27. doi: <https://doi.org/10.5306/wjco.v2.i1.8>
9. Dewey WC. Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic. *Int J Hyperth* [Internet]. 2009 [citado dic 2021];25:3–20. doi: <https://doi.org/10.1080/02656730902747919>
10. Izadifar Z, Izadifar Z, Chapman D, Babyn P. An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications. *J Clin Med* [Internet]. 2020 [citado dic 2021];9:460. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9020460>
11. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2010 [citado dic 2021];135:507–11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
12. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)* [Internet]. Cochrane Collaboration; 2021 [citado dic 2021]. URL: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [citado dic 2021];358:1–9. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
14. Peek MCL, Ahmed M, Napoli A, Usiskin S, Baker R, Douek M. Minimally invasive ablative techniques in the treatment of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperth* [Internet]. 2017 [citado dic 2021];33:191–202. doi: <https://doi.org/10.1080/02656736.2016.1230232>
15. Sehmbi AS, Froghi S, Oliveira de Andrade M, Saffari N, Fuller B, Quaglia A, et al. Systematic review of the role of high intensity focused ultrasound (HIFU) in treating malignant lesions of the hepatobiliary system. *Hpb* [Internet]. 2021 [citado dic 2021];23:187–96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.06.013>
16. Vargas-Bermúdez A, González-Barboteo J. Tratamiento paliativo de las metástasis óseas dolorosas mediante ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética. Revisión sistemática. *Med Paliativa* [Internet]. 2017 [citado dic 2021];24:117–25. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medipa.2015.03.004>

17. Spartalis E, Karagiannis SP, Plakopitis N, Theodori MA, Chrysikos D, Paschou SA, et al. Single-session high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation for benign thyroid nodules: a systematic review. *Expert Rev Med Devices* [Internet]. 2020 [citado dic 2021];17:759–71. doi: <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1806053>
18. Chung SR, Baek JH, Suh CH, Choi YJ, Lee JH. Efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for treating benign thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Acta radiol* [Internet]. 2020 [citado dic 2021];61:1636–43. doi: <https://doi.org/10.1177/0284185120909339>
19. Li L, Li HL, Wang XH, Xie Y. Randomized controlled trial of follow-up in pancreatic cancer patients treated by intermediate frequency ultrasound combined with opioid analgesic. *Biomed Res*. 2017;28:3545–50.
20. Laughlin-Tommaso S, Barnard EP, AbdElmagied AM, Vaughan LE, Weaver AL, Hesley GK, et al. FIRSTT study: randomized controlled trial of uterine artery embolization vs focused ultrasound surgery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 [citado dic 2021];220:e1-174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.032>
21. Barnard EP, AbdElmagied AM, Vaughan LE, Weaver AL, Laughlin-Tommaso SK, Hesley GK, et al. Periprocedural outcomes comparing fibroid embolization and focused ultrasound: a randomized controlled trial and comprehensive cohort analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 [citado dic 2021];216:e1-500. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.177>
22. AbdElmagied AM, Vaughan LE, Weaver AL, Laughlin-Tommaso SK, Hesley GK, Woodrum DA, et al. Fibroid interventions: reducing symptoms today and tomorrow: extending generalizability by using a comprehensive cohort design with a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 [citado dic 2021];215:e1-338. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.001>
23. Jacoby VL, Kohi MP, Poder L, Jacoby A, Lager J, Schembri M, et al. PROMISE trial: A pilot, randomized, placebo-controlled trial of magnetic resonance guided focused ultrasound for uterine fibroids. *Fertil Steril* [Internet]. 2016 [citado dic 2021];105:773–80. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.014>
24. Wu F, Wang Z-B, Cao Y-D, Chen WZ, Bai J, Zou JZ, et al. A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer. *Br J*

- Cancer [Internet]. 2003 [citado dic 2021];89:2227–33. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601411>
25. Guan L, Xu G. Damage effect of high-intensity focused ultrasound on breast cancer tissues and their vascularities. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2016 [citado dic 2021];14:1–17. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0908-3>
  26. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2007 Oct [citado dic 2021];370(9596):1453–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.07.013>
  27. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* [Internet]. 2008 [citado dic 2021];336:924–6. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.ad>
  28. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 [citado dic 2021];155:529–36. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
  29. Hamdy FC, Elliott D, le Conte S, Davies LC, Burns RM, Thomson C, et al. Partial ablation versus radical prostatectomy in intermediate-risk prostate cancer: the PART feasibility RCT. *Health Technol Assess* [Internet]. 2018 [citado dic 2021];22:1-96. doi: <https://doi.org/10.3310/hta22520>
  30. van de Voort EMF, Struik GM, Birnie E, Moelker A, Verhoef C, Klem TMAL. Thermal ablation as alternative for surgical resection of small ( $\leq 2$ cm) breast cancer: A meta-analysis. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2021 [citado dic 2021];21:e715-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.03.004>
  31. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MDF, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [Internet]. 2015 [citado dic 2021];19:1–490. doi: <https://doi.org/10.3310/hta19490>

# Anexos

## Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Estrategias de búsqueda de revisiones sistemáticas

### **Medline (OVID)**

Fecha de búsqueda: 12 de abril 2021

- 1 ultrasonic therapy/ or exp high-intensity focused ultrasound ablation/ (11965)
- 2 HIFU\*.ti,ab,kw. (2583)
- 3 (high-intensity adj4 therap\*).ti,ab,kw. (993)
- 4 (high-intensity adj3 (ultrasound\* or ultrasonog\*)).ti,ab,kw. (3773)
- 5 ((hemi\* or focal or unifocal) adj3 ablat\*).ti,ab. (942)
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (15187)
- 7 (Sonablate or SonaCare).af. (67)
- 8 Ablatherm HIFU.af. (7)
- 9 (HIFU adj5 SUMO).af. (0)
- 10 (HIFU adj3 “2001”).af. (0)
- 11 (Exablate or ablatherm or haifu or MR-HIFU or Sonoblate or SB500 or sonallevé or echopulse).mp. (305)
- 12 (Insightec or EDAP or Chongqing or aishen or minayang or USHIFU or Liposonix or Resofus or Theraclion).mp. (3040)
- 13 or/7-12 (3319)
- 14 6 or 13 (18146)
- 15 exp Neoplasms/ (3440983)
- 16 (carcinoma or cancer or malign\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or metastas\* or onco\* or sarcoma\* or osteosarcoma\* or Lymphom\* or melanom\* or fibroid\* or nodules or nodes).ti,ab. (3740710)
- 17 15 or 16 (4657596)
- 18 14 and 17 (5018)
- 19 Meta-Analysis/ (129337)
- 20 meta-analysis.pt. (129337)

- 21 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or “meta analysis (topic)”/ or “systematic review (topic)”/ or exp technology assessment, biomedical/ (243842)
- 22 ((systematic\* adj3 (review\* or overview\*)) or (methodologic\* adj3 (review\* or overview\*))).ti,ab,kf,kw. (222237)
- 23 ((quantitative adj3 (review\* or overview\* or synthes\*)) or (research adj3 (integrati\* or overview\*))).ti,ab,kf,kw. (12074)
- 24 ((integrative adj3 (review\* or overview\*)) or (collaborative adj3 (review\* or overview\*)) or (pool\* adj3 analy\*)),ti,ab,kf,kw. (30010)
- 25 (data synthes\* or data extraction\* or data abstraction\*).ti,ab,kf,kw. (30326)
- 26 (handsearch\* or hand search\*).ti,ab,kf,kw. (9756)
- 27 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect\* or latin square\*).ti,ab,kf,kw. (28692)
- 28 (met analy\* or metanaly\* or technology assessment\* or HTA or HTAs or technology overview\* or technology appraisal\*).ti,ab,kf,kw. (10035)
- 29 (meta regression\* or metaregression\*).ti,ab,kf,kw. (10311)
- 30 (meta-analy\* or metaanaly\* or systematic review\* or biomedical technology assessment\* or bio-medical technology assessment\*).mp,hw. (346734)
- 31 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. (251006)
- 32 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (20060)
- 33 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw. (14540)
- 34 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw. (9889)
- 35 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison\*).ti,ab,kf,kw. (2331)
- 36 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 (522051)
- 37 18 and 36 (265)
- 38 limit 37 to yr="2009 -Current" (234)

## Embase

Fecha de búsqueda: 14 de abril 2021

- #1. 'ultrasound therapy'/de OR 'high intensity focused ultrasound'/exp 15,177
- #2. hifu\*:ti,ab,kw 4,280
- #3. ('high intensity' NEAR/4 therap\*):ti,ab,kw 1,671
- #4. ('high intensity' NEAR/3 (ultrasound\* OR ultrasonog\*)):ti,ab,kw 5,506
- #5. ((hemo\* OR focal OR unifocal) NEAR/3 ablat\*):ti,ab 1,978
- #6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 19,621
- #7. sonoblate:ti,ab,kw,tn,dn,df OR sonacare:ti,ab,kw,tn,dn,df 41
- #8. 'ablatherm hifu':ti,ab,kw,tn,dn,df 25
- #9. (hifu NEAR/5 sumo):ti,ab,kw,tn,dn,df 0
- #10. (hifu NEAR/3 2001):ti,ab,kw,tn,dn,df 5
- #11. exablate:ti,ab,kw,tn,dn,df OR ablatherm:ti,ab,kw,tn,dn,df OR haifu:ti,ab,kw,tn,dn,df OR 'mr hifu':ti,ab,kw,tn,dn,df OR sb500:ti,ab,kw,tn,dn,df OR sonalleva:ti,ab,kw,tn,dn,df OR echopulse:ti,ab,kw,tn,dn,df 1,050
- #12. insightec:ti,ab,kw,tn,dn,df OR edap:ti,ab,kw,tn,dn,df OR chongqing:ti,ab,kw,tn,dn,df OR minayang:ti,ab,kw,tn,dn,df OR ushifu:ti,ab,kw,tn,dn,df OR liposonix:ti,ab,kw,tn,dn,df OR resofus:ti,ab,kw,tn,dn,df OR theraclion:ti,ab,kw,tn,dn,df OR aishen:ti,ab,kw,tn,dn,df 4,774
- #13. #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 5,254
- #14. #6 OR #13 23,885
- #15. 'neoplasm'/exp 5,207,293
- #16. carcinoma:ti,ab OR cancer:ti,ab OR malign\*:ti,ab OR tumor\*:ti,ab OR tumour\*:ti,ab OR neoplas\*:ti,ab OR metastas\*:ti,ab OR onco\*:ti,ab OR sarcoma\*:ti,ab OR osteosarcoma\*:ti,ab OR lymphom\*:ti,ab OR melanom\*:ti,ab OR fibroid\*:ti,ab OR nodules:ti,ab OR nodes:ti,ab 5,115,558
- #17. #15 OR #16 6,336,331
- #18. #14 AND #17 7,938
- #19. 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis topic'/de OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'biomedical technology assessment'/exp 458,797
- #20. ((systematic\* NEAR/3 (review\* OR overview\*)):ti,ab,kw) OR ((methodologic\* NEAR/3 (review\* OR overview\*)):ti,ab,kw) 276,321

- #21. ((quantitative NEAR/3 (review\* OR overview\* OR synthes\*)):ti,ab,kw) OR ((research NEAR/3 (integrati\* OR overview\*)):ti,ab,kw) 14,347
- #22. ((integrative NEAR/3 (review\* OR overview\*)):ti,ab,kw) OR ((collaborative NEAR/3 (review\* OR overview\*)):ti,ab,kw) OR ((pool\*NEAR/3 analy\*):ti,ab,kw) 42,841
- #23. (data NEAR/1 (synthes\* OR extraction\* OR abstraction\*)):ti,ab,kw 39,297
- #24. handsearch\*:ti,ab,kw OR ((hand NEAR/1 search\*):ti,ab,kw) 11,811
- #25. ‘matel haenzel’:ti,ab,kw OR peto:ti,ab,kw OR ‘der simonian’:ti,ab,kw OR ‘dersimonian’:ti,ab,kw OR ((fixed NEAR/1 effect\*):ti,ab,kw) OR ((latin NEAR/1 square\*):ti,ab,kw) 32,066
- #26. ‘meta analy\*’:ti,ab,kw OR metanaly\*:ti,ab,kw OR ‘technology assessment\*’:ti,ab,kw OR hta:ti,ab,kw OR htas:ti,ab,kw OR ((technology NEAR/1 (overview\* OR appraisal\*)):ti,ab,kw) 271,595
- #27. ‘meta regression\*’:ti,ab,kw OR metaregression\*:ti,ab,kw 12,855
- #28. medline:ti,ab,kw OR cochrane:ti,ab,kw OR pubmed:ti,ab,kw OR medlars:ti,ab,kw OR embase:ti,ab,kw OR cinahl:ti,ab,kw 314,512
- #29. cochrane:jt OR ((health NEAR/2 ‘technology asseessment’):jt) OR ‘evidence report’:jt 22,506
- #30. (comparative NEAR/3 (efficacy OR effectiveness)):ti,ab,kw 21,498
- #31. ‘outcomes reseach’:ti,ab,kw OR ‘relative effectiveness’:ti,ab,kw 4,342
- #32. ((indirect OR ‘indirect treatment’ OR ‘mixed-treatment’) NEAR/1 comparison\*):ti,ab,kw 4,907
- #33. #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 737,683
- #34. #18 AND #33 458
- #35. #34 AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) 133
- #36. #34 AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT (‘conference abstract’/it OR ‘conference paper’/it OR ‘conference review’/it) 75

## Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 14 de abril 2021

#1	MeSH descriptor: [Ultrasonic Therapy] this term only	800
#2	MeSH descriptor: [High-Intensity Focused Ultrasound Ablation] explode all trees	72
#3	HIFU*:ti,ab,kw	181
#4	(high?intensity NEAR/4 therap*):ti,ab,kw	200
#5	(high?intensity NEAR/3 ultrasound*):ti,ab,kw	164
#6	((hemi* or focal or unifocal) NEAR/3 ablat*):ti,ab,kw	101
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1317
#8	(Sonablate or SonaCare):ti,ab,kw	0
#9	Ablatherm HIFU:ti,ab,kw	3
#10	(HIFU NEAR/5 SUMO):ti,ab,kw	0
#11	(HIFU NEAR/3 “2001”):ti,ab,kw	0
#12	(Exablate or ablatherm or haifu or MR-HIFU or Sonoblate or SB500 or sonallevé or echopulse):ti,ab,kw	43
#13	(Insightec or EDAP or Chongqing or aishen or minayang or USHIFU or Liposonix or Resofus or Theraclion):ti,ab,kw	227
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	254
#15	#7 OR #14	1551
#16	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	81190
#17	(carcinoma or cancer or malign* or tumor* or tumour* or neoplas* or metastas* or onco* or sarcoma* or osteosarcoma* or Lymphom* or melanom* or fibroid* or nodules or nodes):ti,ab	213808
#18	#16 OR #17	228557
#19	#15 AND #18 with Cochrane Library publication date Between Jan 2009 and Apr 2021, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	6

Estrategias de búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados

## Medline (OVID)

Fecha de búsqueda: 19 de mayo 2021

- 1 ultrasonic therapy/ or exp high-intensity focused ultrasound ablation/ (12032)
- 2 HIFU\*.ti,ab,kw. (2605)

3 (high-intensity adj4 therap\*).ti,ab,kw. (1008)  
4 (high-intensity adj3 (ultrasound\* or ultrasonog\*)).ti,ab,kw. (3804)  
5 ((hemi\* or focal or unifocal) adj3 ablat\*).ti,ab. (953)  
6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (15290)  
7 (Sonablate or SonaCare).af. (67)  
8 Ablatherm HIFU.af. (7)  
9 (HIFU adj5 SUMO).af. (0)  
10 (HIFU adj3 “2001”).af. (0)  
11 (Exablate or ablatherm or haifu or MR-HIFU or Sonoblate or SB500  
or sonallevé or echopulse).mp. (309)  
12 (Insightec or EDAP or Chongqing or aishen or minayang or USHIFU  
or LipoSonix or Resofus or Theraclion).mp. (3081)  
13 or/7-12 (3364)  
14 6 or 13 (18291)  
15 exp Neoplasms/ (3467430)  
16 (carcinoma or cancer or malign\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or  
metastas\* or onco\* or sarcoma\* or osteosarcoma\* or Lymphom\* or  
melanom\* or fibroid\* or nodules or nodes).ti,ab. (3763894)  
17 15 or 16 (4684769)  
18 14 and 17 (5073)  
19 randomized controlled trial.pt. (530996)  
20 controlled clinical trial.pt. (94165)  
21 randomized.ab. (520338)  
22 placebo.ab. (218159)  
23 drug therapy.fs. (2318456)  
24 randomly.ab. (357571)  
25 trial.ab. (552242)  
26 groups.ab. (2194832)  
27 or/19-26 (5002906)  
28 exp animals/ not humans.sh. (4830396)  
29 27 not 28 (4349891)  
30 18 and 29 (947)  
31 limit 30 to yr=”2016 -Current” (416)  
32 limit 31 to (case reports or editorial or historical article or letter or  
news or newspaper article) (4)  
33 31 not 32 (412)

## Embase

Fecha de búsqueda: 19 de mayo 2021

- #1. 'ultrasound therapy'/de OR 'high intensity focused ultrasound'/exp 15,207
- #2. hifu\*:ti,ab,kw 4,294
- #3. ('high intensity' NEAR/4 therap\*):ti,ab,kw 1,686
- #4. ('high intensity' NEAR/3 (ultrasound\* OR ultrasonog\*)):ti,ab,kw 5,532
- #5. ((hemo\* OR focal OR unifocal) NEAR/3 ablat\*):ti,ab 1,984
- #6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 19,675
- #7. sonoblate:ti,ab,kw,tn,dn,df OR sonacare:ti,ab,kw,tn,dn,df 42
- #8. 'ablatherm hifu':ti,ab,kw,tn,dn,df 25
- #9. (hifu NEAR/5 sumo):ti,ab,kw,tn,dn,df 0
- #10. (hifu NEAR/3 2001):ti,ab,kw,tn,dn,df 5
- #11. exablate:ti,ab,kw,tn,dn,df OR ablatherm:ti,ab,kw,tn,dn,df OR haifu:ti,ab,kw,tn,dn,df OR 'mr hifu':ti,ab,kw,tn,dn,df OR sb500:ti,ab,kw,tn,dn,df OR sonalleva:ti,ab,kw,tn,dn,df OR echopulse:ti,ab,kw,tn,dn,df 1,061
- #12. insightec:ti,ab,kw,tn,dn,df OR edap:ti,ab,kw,tn,dn,df OR chongqing:ti,ab,kw,tn,dn,df OR minayang:ti,ab,kw,tn,dn,df OR ushifu:ti,ab,kw,tn,dn,df OR liposonix:ti,ab,kw,tn,dn,df OR resofus:ti,ab,kw,tn,dn,df OR theraclion:ti,ab,kw,tn,dn,df OR aishen:ti,ab,kw,tn,dn,df 4,811
- #13. #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 5,296
- #14. #6 OR #13 23,974
- #15. 'neoplasm'/exp 5,221,247
- #16. carcinoma:ti,ab OR cancer:ti,ab OR malign\*:ti,ab OR tumor\*:ti,ab OR tumour\*:ti,ab OR neoplas\*:ti,ab OR metastas\*:ti,ab OR onco\*:ti,ab OR sarcoma\*:ti,ab OR osteosarcoma\*:ti,ab OR lymphom\*:ti,ab OR melanom\*:ti,ab OR fibroid\*:ti,ab OR nodules:ti,ab OR nodes:ti,ab 5,130,849
- #17. #15 OR #16 6,354,081
- #18. #14 AND #17 7,968
- #19. 'randomized controlled trial'/exp 658,118
- #20. 'randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'randomized controlled trial topic'/exp 202,227

#21. 'randomized controlled trial topic'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp	1,029,982
#22. random*:ti,ab	1,657,380
#23. placebo:ti,ab	323,728
#24. trial:ab	804,372
#25. groups:ab	3,055,254
#26. #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	4,817,808
#27. #18 AND #26	1,687
#28. #27 AND (2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	415
#29. #27 AND (2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('Chapter'/it OR 'Conference Abstract'/it OR 'Conference Review'/it OR 'Editorial'/it OR 'Letter'/it)	281
#30. #27 AND (2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT ('chapter'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it)	134

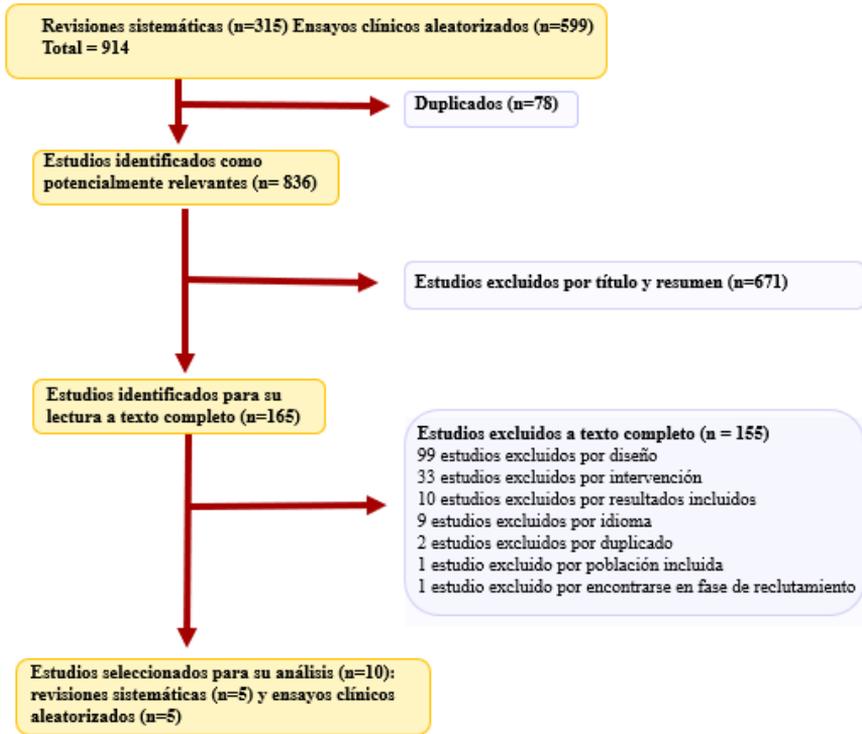
## Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 19 de mayo 2021

#1 MeSH descriptor: [Ultrasonic Therapy] explode all trees	971
#2 MeSH descriptor: [High-Intensity Focused Ultrasound Ablation] explode all trees	72
#3 HIFU*:ti,ab,kw	181
#4 (high?intensity NEAR/4 therap*):ti,ab,kw	201
#5 (high?intensity NEAR/3 ultrasound*):ti,ab,kw	165
#6 ((hemi* or focal or unifocal) NEAR/3 ablat*):ti,ab,kw	101
#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1417
#8 (Sonablate or SonaCare):ti,ab,kw	0
#9 Ablatherm HIFU:ti,ab,kw	3
#10 (HIFU NEAR/5 SUMO):ti,ab,kw	0
#11 (HIFU NEAR/3 "2001"):ti,ab,kw	0

#12	(Exablate or ablatherm or haifu or MR-HIFU or Sonoblate or SB500 or sonalleve or echopulse):ti,ab,kw	43
#13	(Insightec or EDAP or Chongqing or aishen or minayang or USHIFU or Liposonix or Resofus or Theraclion):ti,ab,kw	227
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	254
#15	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	81536
#16	(carcinoma or cancer or malign* or tumor* or tumour* or neoplas* or metastas* or onco* or sarcoma* or osteosarcoma* or Lymphom* or melanom* or fibroid* or nodules or nodes):ti,ab,kw	234866
#17	#15 OR #16	241432
#18	#14 AND #17 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and May 2021	55

## Anexo 2. Diagrama de flujo.



## Anexo 3. Referencias excluidas tras lectura a texto completo

**Tabla 17. Estudios excluidos a texto completo**

**Estudios excluidos a texto completo por diseño**

1. AbdElmagied AM, Vaughan LE, Weaver AL, Laughlin-Tommaso SK, Hesley GK, Woodrum DA, et al. Fibroid interventions: reducing symptoms today and tomorrow: extending generalizability by using a comprehensive cohort design with a randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(3):338.e1-.e18.
2. Anzidei M, Napoli A, Brachetti G, Del Monte M, De Olivera D, Andrani F, et al. Palliative treatment of bone metastases: analysis of biological effects of MR guided Focused Ultrasound (MRgFUS) versus External Beam Radiation Therapy (EBRT). A randomized comparative trial using Functional Diffusion Maps as molecular activity indicator. *Journal of therapeutic ultrasound*. 2013;2.
3. Babashov V, Palimaka S, Blackhouse G, O'Reilly D. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MRgHIFU) for Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids: An Economic Analysis. *Ontario health technology assessment series*. 2015;15(5):1-61.
4. Bartocci M, Bazzocchi A, Napoli A, Ghanouni P, Spinnato P, Facchini G, et al. Use of high-intensity focused ultrasound in the management of extra-abdominal desmoid tumors. *Current Medical Imaging Reviews*. 2018;14(1):47-52.
5. Caballero JM, Borrat P, Paraira M, Marti L, Ristol J. [Extracorporeal high-intensity focused ultrasound: therapeutic alternative for renal tumors]. *Ultrasonidos extracorpóreos de alta intensidad: alternativa terapéutica del tumor renal*. 2010;34(5):403-11.
6. Chen J, Li Y, Wang Z, McCulloch P, Hu L, Chen W, et al. Evaluation of high-intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids: an IDEAL prospective exploration study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2018;125(3):354-64.
7. Chen R, Keserci B, Bi H, Han X, Wang X, Bai W, et al. The safety and effectiveness of volumetric magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound treatment of symptomatic uterine fibroids: Early clinical experience in China. *Journal of Therapeutic Ultrasound*. 2016;4(1).
8. Cheung VYT. Current status of high-intensity focused ultrasound for the management of uterine adenomyosis. *Ultrasonography (Seoul, Korea)*. 2017;36(2):95-102.
9. Chiou JF, Lee HL, Kuo CC, Jeng SC. Preliminary results of a phase 4 study in patients with painful bone metastasis treated with magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *European journal of cancer Conference: 8th annual asian oncology summit, AOS 2016 and 12th annual conference of the organisation for oncology and translational research, OOTR 2016 Japan Conference start: 20160303 Conference end: 20160306*. 2016;60:e8.
10. Clark NA, Mumford SL, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*2014. p. 151-61.
11. Cui Y, Dong Y, Guo B, Xing C, Gao X, Su D. Effect of hifu on endometrial receptivity and sex hormone level in uterine fibroid patients and analysis of influencing factors for its treatment rate. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;17(3).

**Tabla 17. Estudios excluidos a texto completo****Estudios excluidos a texto completo por diseño**

12. Dababou S, Marrocchio C, Rosenberg J, Bitton R, Pauly KB, Napoli A, et al. A meta-analysis of palliative treatment of pancreatic cancer with high intensity focused ultrasound. *Journal of therapeutic ultrasound*. 2017;5:9-.
13. Dababou S, Marrocchio C, Rosenberg J, Bitton R, Pauly KB, Napoli A, et al. A meta-analysis of palliative treatment of pancreatic cancer with high intensity focused ultrasound. *Journal of Therapeutic Ultrasound*. 2017;5(1).
14. Diana M, Schiraldi L, Liu Y-Y, Memeo R, Mutter D, Pessaux P, et al. High intensity focused ultrasound (HIFU) applied to hepato-bilio-pancreatic and the digestive system-current state of the art and future perspectives. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2016;5(4):329-44.
15. Dimitrov D, Karamanliev M, Stanislavova N, Feradova H, Ivanova-Yoncheva Y, Yotsov T, et al. Clinical safety of focused ultrasound surgery in the treatment of advanced pancreatic cancer patients - Single center prospective study. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*. 2019;25(1):2384-9.
16. Duffey BG, Kyle Anderson J. Current and future technology for minimally invasive ablation of renal cell carcinoma. *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India*. 2010;26(3):410-7.
17. Dupre A, Perol D, Blanc E, Peyrat P, Basso V, Chen Y, et al. Efficacy of high-intensity focused ultrasound-assisted hepatic resection (HIFU-AR) on blood loss reduction in patients with liver metastases requiring hepatectomy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):57.
18. Fan H, Cun J, Lu Y, Yao R, Huang J, Zhao W. Factors affecting the efficacy of high-intensity focused ultrasound ablation for multiple uterine fibroids. *Journal of Interventional Radiology (China)*. 2018;27(10):941-4.
19. Gillies MJ, Lyon PC, Wu F, Leslie T, Chung DY, Gleeson F, et al. High-intensity focused ultrasonic ablation of sacral chordoma is feasible: a series of four cases and details of a national clinical trial. *British journal of neurosurgery*. 2017;31(4):446-51.
20. Giovanella L, Piccardo A, Pezzoli C, Bini F, Ricci R, Ruberto T, et al. Comparison of high intensity focused ultrasound and radioiodine for treating toxic thyroid nodules. *Clinical Endocrinology*. 2018;89(2):219-25.
21. Imankulov S, Tuganbekov T, Razbadauskas A, Seidagaliyeva Z. HIFU treatment for fibroadenoma - a clinical study at National Scientific Research Centre, Astana, Kazakhstan. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2018;68(9):1378-80.
22. Isrctn. High intensity focused ultrasound for the treatment of fibroadenoma. <http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN76622747>. 2014.
23. Izadifar Z, Izadifar Z, Chapman D, Babyn P. An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(2).
24. Jeng C-J, Ou K-Y, Long C-Y, Chuang L, Ker C-R. 500 Cases of High-intensity Focused Ultrasound (HIFU) Ablated Uterine Fibroids and Adenomyosis. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2020;59(6):865-71.
25. Ji Y, Hu K, Zhang Y, Gu L, Zhu J, Zhu L, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for uterine fibroids: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017;296(6):1181-8.

**Tabla 17. Estudios excluidos a texto completo****Estudios excluidos a texto completo por diseño**

26. Jiang Z, Li Q, Li W, Zhu X, Jiang J, Chen L, et al. A comparative analysis of pregnancy outcomes of patients with uterine fibroids after high intensity focused ultrasound ablation and laparoscopic myomectomy: a retrospective study. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group.* 2021;38(1):79-84.
27. Jimenez Jimenez J, Rioja Zuazu J, Rodriguez-Rubio Cortadellas F, Sanchez-Hurtado MA, Perez-Duarte FJ, Diaz-Guemes I, et al. [New technologies in partial nephrectomy]. *Nuevas tecnologías en la nefrectomía parcial.* 2013;66(1):152-60.
28. Keltz J, Levie M, Chudnoff S. Pregnancy Outcomes After Direct Uterine Myoma Thermal Ablation: Review of the Literature. *Journal of minimally invasive gynecology.* 2017;24(4):538-45.
29. Khokhlova TD, Hwang JH. HIFU for Palliative Treatment of Pancreatic Cancer. *Advances in experimental medicine and biology.* 2016;880:83-95.
30. Klatte T, Kroeger N, Zimmermann U, Burchardt M, Beldegrun AS, Pantuck AJ. The contemporary role of ablative treatment approaches in the management of renal cell carcinoma (RCC): focus on radiofrequency ablation (RFA), high-intensity focused ultrasound (HIFU), and cryoablation. *World journal of urology.* 2014;32(3):597-605.
31. Klingler C, Margreiter M, Marberger M. New ablative treatments for small renal masses: HIFU ablation. *Archivos españoles de urología.* 2013;66(1):79-89.
32. Knuttel FM, Huijsse SEM, Feenstra TL, Moonen CTW, van den Bosch MAAJ, Buskens E, et al. Early health technology assessment of magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound ablation for the treatment of early-stage breast cancer. *Journal of therapeutic ultrasound.* 2017;5:23-.
33. Korkusuz Y, Groner D, Raczynski N, Relin O, Kingeter Y, Grunwald F, et al. Thermal ablation of thyroid nodules: are radiofrequency ablation, microwave ablation and high intensity focused ultrasound equally safe and effective methods? *European radiology.* 2018;28(3):929-35.
34. Kovatcheva R, Vlahov J, Zaletel K, Stoinov J. Long-term efficacy and tolerability of one or two us-guided HIFU treatment of breast fibroadenoma. *Journal of therapeutic ultrasound Conference: 5th international symposium on focused ultrasound United states.* 2016;4(1 Supplement 1) (no pagination).
35. Lang BH, Woo Y-C, Chiu KW-H. High intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodule is safe and efficacious in patients who continue taking an anti-coagulation or anti-platelet agent in the treatment period. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group.* 2019;36(1):186-90.
36. Lang BH, Wu ALH. The efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound ablation of benign thyroid nodules. *Ultrasonography.* 2018;37(2):89-97.
37. Lang BHH, Wong CKH, Ma EPM, Woo Y-C, Chiu KW-H. A propensity-matched analysis of clinical outcomes between open thyroid lobectomy and high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules. *Surgery.* 2019;165(1):85-91.
38. Lang BHH, Woo Y-C, Chiu KW-H. Combining high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation with percutaneous ethanol injection (PEI) in the treatment of benign thyroid nodules. *European radiology.* 2021;31(4):2384-91
39. Lang BHH, Woo Y-C, Chiu KW-H. Sequential high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation in the treatment of benign multinodular goitre: an observational retrospective study. *European radiology.* 2018;28(8):3237-44.

**Tabla 17. Estudios excluidos a texto completo****Estudios excluidos a texto completo por diseño**

40. Lang BH-H, Woo Y-C, Chiu KW-H. Single-Session High-Intensity Focused Ultrasound Treatment in Large-Sized Benign Thyroid Nodules. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27(5):714-21.
41. Lang BHH, Woo Y-C, Chiu KW-H. Two sequential applications of high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation for large benign thyroid nodules. *European radiology*. 2019;29(7):3626-34.
42. Lang BHH, Woo Y-C, Chiu KW-H. Vocal cord paresis following single-session high intensity focused ablation (HIFU) treatment of benign thyroid nodules: incidence and risk factors. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2017;33(8):888-94.
43. Laughlin-Tommaso S, Barnard EP, AbdElmagied AM, Vaughan LE, Weaver AL, Hesley GK, et al. FIRSTT study: randomized controlled trial of uterine artery embolization vs focused ultrasound surgery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019;220(2):174.e1-e13.
44. Lee HL, Hsu FC, Kuo CC, Jeng SC, Chen TH, Yang NY, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound in treating painful bone metastasis: preliminary results of a phase IV study. *Journal of therapeutic ultrasound Conference: 5th international symposium on focused ultrasound United states*. 2016;4(1 Supplement 1) (no pagination).
45. Lee H-L, Kuo C-C, Tsai J-T, Chen C-Y, Wu M-H, Chiou J-F. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Versus Conventional Radiation Therapy for Painful Bone Metastasis: A Matched-Pair Study. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2017;99(18):1572-8.
46. Lee JY, Chung HH, Kang SY, Park E-J, Park DH, Son K, et al. Portable ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound with functions for safe and rapid ablation: prospective clinical trial for uterine fibroids-short-term and long-term results. *European radiology*. 2020;30(3):1554-63.
47. Lewis EI, Gargiulo AR. Uterine Fibroids in the Setting of Infertility: When to Treat, How to Treat? *Current Obstetrics and Gynecology Reports*. 2017;6(1).
48. Li CC, Wang YQ, Li YP, Li XL. High-intensity focused ultrasound for treatment of pancreatic cancer: a systematic review. *Journal of evidence-based medicine*. 2014;7(4):270-81.
49. Li X, Wang K, Zheng L, Meng Z. Retrospective analysis of high intensity focused ultrasound combined with S-1 in the treatment of metastatic pancreatic cancer after failure of gemcitabine. *American Journal of Cancer Research*. 2016;6(1):84-90.
50. Liu L, Wang T, Lei B. Uterine Artery Embolization Compared with High-intensity Focused Ultrasound Ablation for the Treatment of Symptomatic Uterine Myomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2021;28(2):218-27.
51. Liu X, Tang J, Luo Y, Wang Y, Song L, Wang W. Comparison of high-intensity focused ultrasound ablation and secondary myomectomy for recurrent symptomatic uterine fibroids following myomectomy: a retrospective study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2020;127(11):1422-8.
52. Liu Y, Ran W, Shen Y, Feng W, Yi J. High-intensity focused ultrasound and laparoscopic myomectomy in the treatment of uterine fibroids: a comparative study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017;124 Suppl 3:36-9.
53. Luo W, Zhang Y, He G, Yu M, Zheng M, Liu L, et al. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgical oncology*. 2017;15(1):126-.

**Tabla 17. Estudios excluidos a texto completo****Estudios excluidos a texto completo por diseño**

54. Luo W, Zhang Y, He G, Yu M, Zheng M, Liu L, et al. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgical oncology*. 2017;15(1):126.
55. Lv W, Yan T, Wang G, Zhao W, Zhang T, Zhou D. High-intensity focused ultrasound therapy in combination with gemcitabine for unresectable pancreatic carcinoma. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016;12:687-91.
56. Magda Abbas A, Constatin-Coussios C, Robin Cleveland O. Patient Specific Simulation of HIFU Kidney Tumour Ablation. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual International Conference. 2018;2018:5709-12.
57. Malietzis G, Monzon L, Hand J, Wasan H, Leen E, Abel M, et al. High-intensity focused ultrasound: advances in technology and experimental trials support enhanced utility of focused ultrasound surgery in oncology. *The British journal of radiology*. 2013;86(1024):20130044-.
58. Manzoor I, Bacha R, Gilani SA. Applications of High-Intensity Focused Ultrasound in the Treatment of Different Pathologies. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2021;37(2):171-8.
59. Marinova M, Wilhelm-Buchstab T, Strunk H. Advanced Pancreatic Cancer: High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) and Other Local Ablative Therapies. *Deutsche Zeitschrift fur Onkologie*. 2019;51(3):113-24.
60. Mesko NW, Lawrenz JM, Joyce MJ, Ilaslan H, Winalski CS. Minimally invasive techniques for pain palliation in extraspinal bone metastases: A review of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound (MRgFUS) and series conclusion. *Current Orthopaedic Practice*. 2017;28(2):213-9.
61. Mohr-Sasson A, Machtinger R, Mashiach R, Nir O, Inbar Y, Maliyanker N, et al. Long-term outcome of MR-guided focused ultrasound treatment and laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine fibroid tumors. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;219(4):375.e1-.e7.
62. Moroni RM, Martins WP, Messina ML, Ferriani RA, Peregrino P, Rosa-e-Silva JC, et al. High-intensity focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(11).
63. Nabi G, Goodman C, Melzer A. High intensity focused ultrasound treatment of small renal masses: Clinical effectiveness and technological advances. *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India*. 2010;26(3):331-7.
64. Namba H, Kawasaki M, Izumi M, Ushida T, Takemasa R, Ikeuchi M. Effects of MRgFUS Treatment on Musculoskeletal Pain: Comparison between Bone Metastasis and Chronic Knee/Lumbar Osteoarthritis. *Pain research & management*. 2019;2019:4867904.
65. Namba K, Kawami H, Nakajima M, Moriyama K. Feasible study of MRgFUS of early breast cancer - Report of completion of BC006 in Japan. *Journal of therapeutic ultrasound*. 2014;3.
66. Nct. ExAblate Treatment of Uterine Fibroids for Fertility Enhancement. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00730886>. 2008.
67. Nct. MRgFUS Versus EBRT in Patients With Metastatic Non-spinal Bone Disease. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03404362>. 2018.
68. Ning Z, Xie J, Chen Q, Zhang C, Xu L, Song L, et al. HIFU is safe, effective, and feasible in pancreatic cancer patients: A monocentric retrospective study among 523 patients. *OncoTargets and Therapy*. 2019;12:1021-9.

**Tabla 17. Estudios excluidos a texto completo****Estudios excluidos a texto completo por diseño**

69. Park J, Lee JS, Cho J-H, Kim S. Effects of High-Intensity-Focused Ultrasound Treatment on Benign Uterine Tumor. *Journal of Korean medical science*. 2016;31(8):1279-83.
70. Peek MCL, Ahmed M, Douek M. High-intensity focused ultrasound for the treatment of fibroadenomata (HIFU-F) study. *Journal of therapeutic ultrasound*. 2015;3(1) (no paginación).
71. Peek MCL, Ahmed M, Napoli A, ten Haken B, McWilliams S, Usiskin SI, et al. Systematic review of high-intensity focused ultrasound ablation in the treatment of breast cancer. *The British journal of surgery*. 2015;102(8):873-82.
72. Peek MCL, Ahmed M, Scudder J, Baker R, Charalampoudis P, Pinder SE, et al. High-intensity focused ultrasound in the treatment of breast fibroadenomata (HIFU-F trial). *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2018;34(7):1002-9.
73. Peek MCL, Ahmed M, Scudder J, Baker R, Pinder SE, Douek M, et al. High intensity focused ultrasound in the treatment of breast fibroadenomata: results of the HIFU-F trial. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2016;32(8):881-8.
74. Peregrino PFM, de Lorenzo Messina M, Dos Santos Simoes R, Soares-Junior JM, Baracat EC. Review of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of uterine fibroids. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2017;72(10):637-41.
75. Pron G. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MRgHIFU) Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids: An Evidence-Based Analysis. *Ontario health technology assessment series*. 2015;15(4):1-86.
76. Qu K, Mao S, Li J, Wang J, Ouyang G, Wang Z, et al. The impact of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound for uterine fibroids on ovarian reserve. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2020;37(1):399-403.
77. Rombouts SJE, Vogel JA, van Santvoort HC, van Lienden KP, van Hillegersberg R, Busch ORC, et al. Systematic review of innovative ablative therapies for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *The British journal of surgery*. 2015;102(3):182-93.
78. Saccomandi P, Lapergola A, Longo F, Schena E, Quero G. Thermal ablation of pancreatic cancer: A systematic literature review of clinical practice and pre-clinical studies. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2018;35(1):398-418.
79. Salagierski M, Wojciechowska A, Zajac K, Klatte T, Thompson RH, Cadeddu JA, et al. The Role of Ablation and Minimally Invasive Techniques in the Management of Small Renal Masses. *European urology oncology*. 2018;1(5):395-402.
80. Sharma KV, Yarmolenko PS, Celik H, Eranki A, Partanen A, Smitthimedhin A, et al. Comparison of Noninvasive High-Intensity Focused Ultrasound with Radiofrequency Ablation of Osteoid Osteoma. *The Journal of pediatrics*. 2017;190:222-8.e1.
81. She WH, Cheung TT, Jenkins CR, Irwin MG. Clinical applications of high-intensity focused ultrasound. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*. 2016;22(4):382-92.
82. Sridhar D, Kohi MP. Updates on MR-Guided Focused Ultrasound for Symptomatic Uterine Fibroids. *Seminars in interventional radiology*. 2018;35(1):17-22.
83. Stovall DW. Alternatives to hysterectomy: focus on global endometrial ablation, uterine fibroid embolization, and magnetic resonance-guided focused ultrasound. *Menopause (New York, NY)*. 2011;18(4):437-44.

**Tabla 17. Estudios excluidos a texto completo****Estudios excluidos a texto completo por diseño**

84. Tan N, Lu D, Raman S, Bahrami S. MR guided focused US for treatment of uterine fibroids: symptom reduction in a multicenter trial using a novel treatment algorithm. *Journal of therapeutic ultrasound Conference: 4th international symposium of current and future applications of focused ultrasound 2014 United states Conference start: 20141012 Conference end: 20141016. 2014;3(no pagination).*
85. Turkevich V, Kanaev S. Evaluation safety and efficacy of MRgFUS for palliative treatment of bone metastasis. *Journal of therapeutic ultrasound Conference: 2nd european symposium on focused ultrasound therapy Italy Conference start: 20131010 Conference end: 20131011. 2013;2(no pagination).*
86. van de Voort EMF, Struik GM, Birnie E, Moelker A, Verhoef C, Klem TMAL. Thermal Ablation as an Alternative for Surgical Resection of Small (<= 2 cm) Breast Cancers: A Meta-Analysis. *Clinical breast cancer. 2021.*
87. Vargas-Bermúdez A, González-Barboteo J. Palliative treatment of painful bone metastases by magnetic resonance guided focused ultrasound. *Systematic review. Medicina Paliativa. 2017;24(3):117-25.*
88. Verpalen IM, Anneveldt KJ, Nijholt IM, Schutte JM, Dijkstra JR, Franx A, et al. Magnetic resonance-high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) therapy of symptomatic uterine fibroids with unrestrictive treatment protocols: A systematic review and meta-analysis. *European journal of radiology. 2019;120:108700.*
89. Wang Y, Geng J, Bao H, Dong J, Shi J, Xi Q. Comparative Effectiveness and Safety of High-Intensity Focused Ultrasound for Uterine Fibroids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology. 2021;11.*
90. Wang Y, Liu X, Wang W, Tang J, Song L. Long-term Clinical Outcomes of US-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation for Symptomatic Submucosal Fibroids: A Retrospective Comparison with Uterus-Sparing Surgery. *Academic radiology. 2020.*
91. Wang Y-J, Zhang P-H, Zhang R, An P-L. Predictive Value of Quantitative Uterine Fibroid Perfusion Parameters From Contrast-Enhanced Ultrasound for the Therapeutic Effect of High-Intensity Focused Ultrasound Ablation. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2019;38(6):1511-7.*
92. Wei F, Chen W, Lin X. HIFU ablation as a therapy for breast tumor: A meta-analysis of 23 prospective feasibility studies. *The breast journal. 2020;26(7):1478-80.*
93. Wei Q, Chen J, Liu Y, Mo S, Zhang R, Chen W. Impact on treatment safety and efficacy of seromuscular-layer injury after HIFU ablation for uterine fibroids. *Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy. 2019;16(8):455-9.*
94. Woskowiak P, Lewicka K, Bureta A, Salagierski M. Active surveillance and focal ablation for small renal masses: a better solution for comorbid patients. *Archives of Medical Science. 2019;16(5):1111-8.*
95. Yu T, Luo J. Adverse events of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound therapy. *PloS one. 2011;6(12):e26110-e.*
96. Zaccagna F, Giulia B, Bazzocchi A, Spinnato P, Albisinni U, Napoli A, et al. Palliative treatment of painful bone metastases with MR imaging-guided focused ultrasound surgery: a two-centre study. *Journal of therapeutic ultrasound Conference: 4th international symposium of current and future applications of focused ultrasound 2014 United states Conference start: 20141012 Conference end: 20141016. 2014;3(no pagination).*

**Tabla 17. Estudios excluidos a texto completo****Estudios excluidos a texto completo por diseño**

97. Zhao J, Shen H, Hu X, Wang Y, Yuan Y. The efficacy of a new high-intensity focused ultrasound therapy for metastatic pancreatic cancer. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group.* 2021;38(1):288-95.
98. Zhao J, Zhao F, Shi Y, Deng Y, Hu X, Shen H. The efficacy of a new high intensity focused ultrasound therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2017;143(10):2105-11.
99. Zhou YZ, Yang L, Zhang SH, Qiu J. High intensity focused ultrasound for myoma of uterus fibroid: a meta-analysis. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*2013. p. 1219-23.

**Estudios excluidos a texto completo por intervención**

1. Bertrand A-S, Iannesi A, Natale R, Beaumont H, Patriti S, Xiong-Ying J, et al. Focused ultrasound for the treatment of bone metastases: effectiveness and feasibility. *Journal of therapeutic ultrasound.* 2018;6:8.
2. Browne JE, Gorny KR, Hangiandreou NJ, Edmonson HA, Long Z, Brandt KR, et al. Comparison of Clinical Performance Between Two Generations of Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Systems in Treatments of Uterine Leiomyomas. *Academic radiology.* 2020.
3. Cao H, Xu Z, Long H, Zhang L-L, Zhang J, Peng Z-P, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with high-intensity focused ultrasound for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of the chinese literature. *Ultrasound in medicine & biology.* 2011;37(7):1009-16.
4. Cheng C, Xiao Z, Huang G, Zhang L, Bai J. Enhancing ablation effects of a microbubble contrast agent on high-intensity focused ultrasound: an experimental and clinical study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2017;124 Suppl 3:78-86.
5. de Maar JS, Suelmann BBM, Braat MNGJA, van Diest PJ, Vaessen HHB, Witkamp AJ, et al. Phase I feasibility study of Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound-induced hyperthermia, Lyso-Thermosensitive Liposomal Doxorubicin and cyclophosphamide in de novo stage IV breast cancer patients: study protocol of the i-GO study. *BMJ open.* 2020;10(11):e040162.
6. Du C-C, Wang Y-Q, Qu D-C, Jiang L-P, Yu X, Zhou H-G. Magnetic resonance imaging T2WI hyperintense foci number and the prognosis of adenomyosis after high-intensity focused ultrasound treatment. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2021.
7. Fu X, Huang F, Chen Y, Deng Y, Wang Z. Application of dexmedetomidine-remifentanyl in high-intensity ultrasound ablation of uterine fibroids: a randomised study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2017;124 Suppl 3:23-9.
8. Guan L, Xu G. Damage effect of high-intensity focused ultrasound on breast cancer tissues and their vascularities. *World journal of surgical oncology.* 2016;14(1):153.
9. Guo Y, Duan H, Cheng J, Zhang Y. Gonadotrophin-releasing hormone agonist combined with high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: a clinical study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2017;124 Suppl 3:7-11.
10. Harding D, Giles SL, Brown MRD, Ter Haar GR, van den Bosch M, Bartels LW, et al. Evaluation of Quality of Life Outcomes Following Palliative Treatment of Bone Metastases with Magnetic Resonance-guided High Intensity Focused Ultrasound: An International Multicentre Study. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)).* 2018;30(4):233-42.

**Tabla 17. Estudios excluidos a texto completo**

**Estudios excluidos a texto completo por intervención**

11. Huang YQ, Zhou SG, Wang J, Deng LX, Li ZW, Xu YH. [Feasibility and safety of MRgFUS ablation for uterine fibroids and adenomyosis: a preliminary study]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2019;99(15):1152-5. Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(6):CD004098-CD.
12. Kovatcheva R, Zaletel K, Vlahov J, Stoinov J. Long-term efficacy of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma. *Journal of Therapeutic Ultrasound*. 2017;5(1).
13. Li F, Ran J, Huang H, Wang Z, Xu J, Li F. Acoustic properties of HIFU ablation for uterine fibroids with different T2WI signal. *Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy*. 2016;13(7):434-7.
14. Liao M, Huang J, Zhang T, Wu H. Transarterial chemoembolization in combination with local therapies for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(7):e68453-e.
15. Liao P, Jiang J, Zeng Y-H, Chen Y, Yong M, Qu D-C, et al. Comparison of outcomes of hysteroscopic myomectomy of type 2 submucous fibroids greater than 4 cm in diameter via pretreatment with HIFU or GnRH-a. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2021;38(1):183-8.
16. Lin XL, Hai N, Zhang J, Han ZY, Yu J, Liu FY, et al. Comparison between microwave ablation and radiofrequency ablation for treating symptomatic uterine adenomyosis. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2020;37(1):151-6.
17. Liu C, Mao XY, Yao F, Jin F. Effects of high-intensity focused ultrasound combined with neoadjuvant chemotherapy treatment on the biological behaviors of breast cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;9(2):1361-7.
18. Liu X, Dong X, Mu Y, Huang G, He J, Hu L. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of uterine fibroids: does HIFU significantly increase the risk of pelvic adhesions? *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2020;37(1):1027-32.
19. Lozinski T, Ciebiera M, Luczynska E, Filipowska J, Czekierdowski A. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids-Efficiency Assessment with the Use of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging and the Potential Role of the Administration of Uterotonic Drugs. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2021;11(4).
20. Masciocchi C, Zúgaro L, Arrigoni F, Gravina GL, Mariani S, La Marra A, et al. Radiofrequency ablation versus magnetic resonance guided focused ultrasound surgery for minimally invasive treatment of osteoid osteoma: a propensity score matching study. *European radiology*. 2016;26(8):2472-81.
21. Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, van den Haak L, Dekkers OM, Jansen FW. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2018;109(4):698-707.e1.
22. Sun M, Shang P, Bai J, Li S, Li M. High-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization improves long-term efficacy and prognosis of primary liver cancer. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2021;35(2):e23633.

**Tabla 17. Estudios excluidos a texto completo****Estudios excluidos a texto completo por intervención**

23. Verpalen IM, van 't Veer-Ten Kate M, de Boer E, van den Hoed RD, Schutte JM, Dijkstra JR, et al. Development and clinical evaluation of a 3-step modified manipulation protocol for MRI-guided high-intensity focused ultrasound of uterine fibroids. *European radiology*. 2020;30(7):3869-78.
24. Wang C. Therapeutic effects of adriamycin combined with high-intensity focused ultrasound on osteosarcoma. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2019;24(2):826-31.
25. Wang Y, Wang Z-B, Xu Y-H. Efficacy, Efficiency, and Safety of Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound for Ablation of Uterine Fibroids: Comparison with Ultrasound-Guided Method. *Korean journal of radiology*. 2018;19(4):724-32.
26. Yarmolenko PS, Eranki A, Partanen A, Celik H, Kim A, Oetgen M, et al. Technical aspects of osteoid osteoma ablation in children using MR-guided high intensity focussed ultrasound. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2018;34(1):49-58.
27. Yi G, Zhao W, Fan H, Xie X, Cun J, Wang T. The influence of uterus position on HIFU ablation effect of uterine fibroids. *Journal of Interventional Radiology (China)*. 2019;28(3):280-3.
28. Yu SC-H, Cheung EC-W, Leung VY-F, Fung LW-Y. Oxytocin-Augmented and Non-Sedating High-Intensity-Focused Ultrasound (HIFU) for Uterine Fibroids Showed Promising Outcome As Compared To HIFU Alone or Uterine Artery Embolization. *Ultrasound in medicine & biology*. 2019;45(12):3207-13.
29. Zhang D-L, Liu X-X, Tang J-Q, Wu S-S, Lin N, Ding G-S, et al. The value of acoustic radiation force impulse imaging in preoperative prediction for efficacy of high-Intensity focused ultrasound uterine fibroids ablation. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2020;37(1):423-9.
30. Zhang H, He X, Yu J, Song W, Liu X, Liu Y, et al. Preoperative MRI features and clinical laboratory indicators for predicting the early therapeutic response of hepatocellular carcinoma to transcatheter arterial chemoembolization combined with High-intensity focused ultrasound treatment. *The British journal of radiology*. 2019;92(1099):20190073.
31. Zhang W, He M, Huang G, He J. A comparison of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids in patients with an anteverted uterus and a retroverted uterus. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2016;32(6):623-9.
32. Zhao J, Zhang H, Wei L, Xie S, Suo Z. Comparing the long-term efficacy of standard and combined minimally invasive procedures for unresectable HCC: A mixed treatment comparison. *Oncotarget*. 2017;8(9):15101-13.
33. Zhao J, Zhang H, Wei L, Xie S, Suo Z. Comparing the long-term efficacy of standard and combined minimally invasive procedures for unresectable HCC: a mixed treatment comparison. *Oncotarget*. 2017;8(9):15101-13.

**Tabla 17. Estudios excluidos a texto completo****Estudios excluidos a texto completo por resultados incluidos**

1. Guo X, Zhu H, Zhou K, Jin C, Yang Y, Zhang J, et al. Effects of high-intensity focused ultrasound treatment on peripancreatic arterial and venous blood vessels in pancreatic cancer. *Oncology Letters*. 2020;19(6):3839-50.
2. Jprn U. A clinical study of Safety and Practicality of Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery (MRgFUS) treatment for painful bone metastases. <http://www.whoint/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-UMIN000030296>. 2017.
3. Lang BHH, Woo Y-C, Chiu KW-H. Identifying predictive factors for efficacy in high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules - a retrospective analysis. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2020;37(1):324-31.
4. Lang BH-H, Wu ALH. High intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules - a systematic review. *Journal of therapeutic ultrasound*. 2017;5:11-.
5. Liu L, Wang T, Lei B. Uterine Artery Embolization Compared with High-intensity Focused Ultrasound Ablation for the Treatment of Symptomatic Uterine Myomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2021;28(2):218-27.
6. Nct. Sonallevé Fibroid Ablation Pivotal Clinical Trial for MR-HIFU of Uterine Fibroids. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01504308>. 2012.
7. Nct. Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of MRgFUS Compared With Myomectomy for the Treatment of Uterine Fibroids. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01328067>. 2011.
8. Stewart EA, Lytle BL, Thomas L, Wegienka GR, Jacoby V, Diamond MP, et al. The Comparing Options for Management: PATient-centered REsults for Uterine Fibroids (COMPARE-UF) registry: rationale and design. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;219(1):95.e1-.e10.
9. Verpalen IM, Anneveldt KJ, Nijholt IM, Schutte JM, Dijkstra JR, Franx A, et al. Magnetic resonance-high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) therapy of symptomatic uterine fibroids with unrestrictive treatment protocols: A systematic review and meta-analysis. *European journal of radiology*. 2019;120:108700-.
10. Wang Y, Geng J, Bao H, Dong J, Shi J, Xi Q. Comparative Effectiveness and Safety of High-Intensity Focused Ultrasound for Uterine Fibroids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*. 2021;11:600800-.

**Estudios excluidos por idioma**

1. Guillez K, Callec R, Morel O, Routiot T, Mezan de Malartic C. [Treatment of fibroadenomas by high-intensity focused ultrasound: What results? Review]. *Prise en charge des fibroadenomes par echotherapie : quels resultats ? Revue de la litterature*. 2018;46(6):524-9.
2. Kinoshita T. [NONSURGICAL ABLATION THERAPY FOR SMALL BREAST CARCINOMAS]. *Nihon Geka Gakkai zasshi*. 2016;117(6):497-502.
3. Li W, Guo Y, Lin Y, Wang X, Liu Q, Wang F. Interventional embolization, surgery and high intensity focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids: A network meta-analysis. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. 2020;20(4):458-65.
4. Moulla Y, Petersen T-O, Maiwald B, Bailis N, Kreuser N, Lordick F, et al. [Ablative treatment options for locally advanced unresectable and borderline resectable pancreatic carcinoma]. *Ablative Therapieoptionen beim lokal fortgeschrittenen, irresektabeln und grenzwertig resektabeln Pankreaskarzinom*. 2020;91(4):319-28.

**Tabla 17. Estudios excluidos a texto completo****Estudios excluidos por idioma**

5. Stippel DL, Wahba R, Bruns CJ, Bunck A, Baues C, Persigehl T. [Image-guided, minimally invasive surgery and other local therapeutic procedures for primary liver tumors]. Bildgestützte minimal-invasive Chirurgie und andere lokalthérapeutische Verfahren bei primären Lebertumoren. 2018;89(11):872-9.
6. von Horn K, Depenbusch M, Schultze-Mosgau A, Griesinger G. Uterine fibroids in women desiring children: When and how to treat? Gynäkologische Endokrinologie. 2015;13(4):214-8.
7. Wang YQ, Li XL, Li YP, Luo QQ. Effectiveness and safety of high-intensity focused ultrasound for bone tumors: A systematic review. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine. 2015;15(3):327-34.
8. Wu G, Dong G, Yang H, Wang W, Huang Y. MR guided focused ultrasound for treating uterine fibroids: a Meta analysis. Chinese Journal of Radiology (China). 2015;49(5):391-4.
9. Wu P, Chen W, Hu W, Chen L, Huang X, Huang X. Clinical complications of high-intensity focused ultrasound for uterine fibroids: A metaanalysis of single rate. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine. 2017;17(3):312-9.

**Estudios excluidos por estar duplicados**

1. Chen R, Keserci B, Bi H, Han X, Wang X, Bai W, et al. The safety and effectiveness of volumetric magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound treatment of symptomatic uterine fibroids: early clinical experience in China. Journal of therapeutic ultrasound. 2016;4:27.
2. Lang BH-H, Woo Y-C, Wong CKH. High-Intensity Focused Ultrasound for Treatment of Symptomatic Benign Thyroid Nodules: A Prospective Study. Radiology. 2017;284(3):897-906.

**Estudios excluidos por población incluida**

1. Zhu X, Chen L, Deng X, Xiao S, Ye M, Xue M. A comparison between high-intensity focused ultrasound and surgical treatment for the management of abdominal wall endometriosis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2017;124 Suppl 3:53-8.

**Estudios excluidos por encontrarse en fase de reclutamiento**

1. Nct. Focused Ultrasound and RadioTHERapy for Noninvasive Palliative Pain Treatment in Patients With Bone Metastases. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04307914>. 2020.



