

Ultrasonido focalizado de baja intensidad para temblor esencial y patología psiquiátrica

Low-intensity focused ultrasound for essential tremor and psychiatric pathology

Detección Temprana de Tecnologías
Sanitarias Nuevas y Emergentes en la
RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
(AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Ultrasonido focalizado de baja intensidad para temblor esencial y patología psiquiátrica

Low-intensity focused ultrasound for essential tremor and psychiatric pathology

**Detección Temprana de Tecnologías
Sanitarias Nuevas y Emergentes en la
RedETS**

**Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes**

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
(AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)**

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Ultrasonido focalizado de baja intensidad para temblor esencial y patología psiquiátrica. M.M. Polo de Santos; B. Rodríguez Ortiz de Salazar. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Ciencia e Innovación. 2025
1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

Palabras clave:

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Autores:

Mar Polo de Santos
Begoña Rodríguez Ortiz de Salazar

Financiación:

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III 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, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 23 de junio de 2023.

Para citar este informe:

POLO DE SANTOS M.M., RODRÍGUEZ ORTIZ DE SALAZAR B. «Ultrasonido focalizado de baja intensidad para temblor esencial y patología psiquiátrica». Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid. 2025. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

Declaración de conflicto de interés:

Los autores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Información editorial:

Edita: Ministerio de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Fecha de edición: 2025

Contacto: mpolo@isciii.es

NIPO Mº DE SANIDAD: 133250972

NIPO INSTITUTO DE SALUD CARLOS III: 156250200



Índice

| | |
|---|-----------|
| LISTA DE ABREVIATURAS | 7 |
| FECHA DE ELABORACIÓN DE LA FICHA TÉCNICA | 10 |
| DATOS GENERALES | 10 |
| Nombre de la Tecnología | 10 |
| Compañía comercial o elaboradora del producto | 10 |
| Breve descripción de la Tecnología | 10 |
| Población diana..... | 13 |
| Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología | 13 |
| Área de especialización/abordaje | 14 |
| Dirección web de los documentos publicados | 14 |
| DESARROLLO Y USO DE LA TECNOLOGÍA | 15 |
| Grado de desarrollo de la tecnología | 15 |
| Tipo y uso de Tecnología | 15 |
| Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología | 15 |
| Relación con tecnologías previas | 15 |
| Tecnología alternativa en uso actual..... | 15 |
| Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual .. | 17 |
| Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones..... | 17 |
| IMPORTANCIA SANITARIA DE LA CONDICIÓN CLÍNICA O LA POBLACIÓN A LA QUE APLICA | 19 |
| Prevalencia e Incidencia | 19 |
| Carga de la Enfermedad..... | 19 |
| REQUERIMIENTOS PARA USAR LA TECNOLOGÍA | 21 |
| Requerimientos de infraestructura y formación | 21 |
| Coste y precio unitario | 21 |
| RIESGOS Y SEGURIDAD | 22 |
| LIFU en temblor esencial..... | 22 |
| LIFU en trastorno de depresión mayor | 23 |
| LIFU en ansiedad..... | 24 |
| LIFU en enfermedad de Alzheimer | 25 |

| | |
|---|-----------|
| LIFU en consumo de sustancias..... | 26 |
| EFICACIA/EFFECTIVIDAD | 27 |
| LIFU en temblor esencial..... | 27 |
| LIFU en trastorno de depresión mayor | 28 |
| LIFU en ansiedad..... | 29 |
| LIFU en enfermedad de Alzheimer | 30 |
| LIFU en consumo de sustancias..... | 30 |
| EVALUACIÓN ECONÓMICA | 32 |
| IMPACTOS | 33 |
| Impacto en salud..... | 33 |
| Impacto ético, social, legal, político y organizativo de la implantación de la tecnología | 33 |
| Impacto económico de la tecnología..... | 33 |
| DIFUSIÓN E INTRODUCCIÓN ESPERADAS DE LA TECNOLOGÍA..... | 34 |
| RECOMENDACIONES E INVESTIGACIÓN EN CURSO | 35 |
| Guías y directrices | 35 |
| Investigación en curso | 35 |
| PUNTOS CLAVE | 37 |
| BIBLIOGRAFÍA | 39 |
| ANEXO I. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA..... | 43 |
| Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas..... | 43 |
| Bases de datos generales..... | 43 |
| Bases de datos de ensayos clínicos | 45 |

Índice de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1: Técnicas de estimulación cerebral no invasivas | 16 |
|---|----|

Índice de imágenes

| | |
|--|----|
| Figura 1.- Esquema de los parámetros primarios de estimulación por ultrasonido focalizado transcraneal (t-FUS) | 11 |
| Figura 2.- Procedimiento de aplicación de ultrasonidos focalizados | 13 |

Lista de abreviaturas

| | |
|---------------|--|
| ADL | Subescala actividades de la vida diaria (del inglés, <i>Activities of Daily Living</i>) |
| ALIC | Rama anterior de la cápsula interna (del inglés <i>Anterior Limb of the Internal Capsule</i>) |
| BAI | Inventario de ansiedad de Beck (del inglés, <i>Beck Anxiety Inventory</i>) |
| BDCAP | Base de Datos Clínicos de Atención Primaria |
| BSRI | Brief State Rumination Inventory |
| CIE-10 | Clasificación Internacional de Enfermedades - 10 |
| CPT | Prueba de Rendimiento Cognitivo (del inglés, <i>Cognitive Performance Test</i>) |
| DC | Ciclo de trabajo (del inglés, <i>Duty Cycle</i>) |
| EVA | Escala Visual Analógica |
| FF | Frecuencia fundamental (del inglés, <i>Fundamental Frequency</i>) |
| GRC | Escala de calificación global del cambio (del inglés, <i>Global Rating of Change</i>) |
| GRC | Escala global de cambio (del inglés, <i>Global Rating of Change</i>) |
| HAM-A | Escala de ansiedad de Hamilton (del inglés, <i>Hamilton Anxiety Inventory</i>) |
| HDRS | Escala de depresión de Hamilton (del inglés, <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>) |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |

| | |
|-------------------------|--|
| I_{SPPA} | Intensidad media de un solo pulso (del inglés, <i>Spatial Peak Pulse Average</i>) |
| I_{SPTA} | Intensidad media a lo largo de toda la sonicación (del inglés, <i>Spatial Peak Temporal Average</i>) |
| K-POMS | Perfil de los estados de ánimo, edición coreana (del inglés, <i>Profile of Mood States-</i>). |
| LIFU | Ultrasonido focalizado de baja intensidad (del inglés, <i>Low-Intensity Focused Ultrasound</i>) |
| MADRS | Montgomery Asberg Depression Rating Scale |
| MADRS | Escala de calificación de depresión de Montgomery-Asberg (del inglés, <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>) |
| MI | Índice mecánico (del inglés, <i>Mechanical Index</i>) |
| NEDICES | Neurological Disorders in Central Spain |
| PANAS-X | Extended Positive and Negative Affective Schedule |
| PANSS | Escala de Síntomas Positivos (del inglés, <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>) |
| PGI-I | Escala de impresión de mejoría global del paciente (del inglés, <i>Patient Global Impression of Improvement</i>) |
| PRF | Frecuencia de repetición de pulso (del inglés, <i>Pulse Repetition Frequency</i>) |
| PRF | Periodo de repetición de pulso (del inglés, <i>Pulse Repetition Frequency</i>) |
| PW | Ancho de pulso (del inglés <i>Pulse Width</i>) |
| QIDS-SR | Inventario rápido de sintomatología depresiva-autoinformado (del inglés, <i>Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report</i>) |

| | |
|---------------|---|
| RM | Resonancia Magnética |
| RND | Red neuronal por defecto (del inglés, <i>Default Mode Network</i>) |
| SANS | Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (del inglés, <i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>) |
| SD | Duración de la sonicación (del inglés, <i>Sonication Duration</i>) |
| SSI | Escala de Ideación Suicida (del inglés, <i>Scale for Suicide Ideation</i>) |
| TETRAS | Escala de evaluación de temblor esencial (del inglés, <i>Essential Tremor Rating Assessment Scale</i>) |
| t-FUS | Ultrasonido focalizado transcraneal (del inglés, <i>transcranial Focused Ultrasound</i>) |
| Y-BOCS | Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale |

Fecha de elaboración de la ficha técnica

Abril 2025.

Datos Generales

Nombre de la Tecnología

Ultrasonido focalizado de baja intensidad (LIFU, del inglés *low-intensity focused ultrasound*) para el tratamiento de temblor esencial y patología psiquiátrica.

El LIFU es una técnica de tratamiento que se puede aplicar con distintos dispositivos como ExAblate 4000 low-frequency type 2 system hemispherical transducer (1, 2); Brainsonix Pulsar 1002 (3, 4); CTX-500 SonicConcepts NeuroFUS Pro® (5); u otros dispositivos diseñados por los propios investigadores (6).

Compañía comercial o elaboradora del producto

El dispositivo ExAblate 4000 low-frequency type 2 system lo comercializa Insightec Inc, Haifa, Israel (1, 2); el dispositivo Brainsonix Pulsar 1002 lo comercializa BrainSonix Inc., Sherman Oaks, CA (3, 4); y el dispositivo CTX-500 SonicConcepts NeuroFUS Pro® está disponible gracias a una colaboración única entre Sonic Concepts, Inc. y Brainbox Ltd. (5).

No se ha encontrado información sobre si estos dispositivos están aprobados por la FDA para la aplicación de LIFU o tienen marcado CE. Algunos dispositivos con los que se aplica el LIFU tienen autorización de la FDA para el ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU, del inglés *Hight- Intensity Focused Ultrasound*) en alguna patología como el temblor esencial y marcado CE.

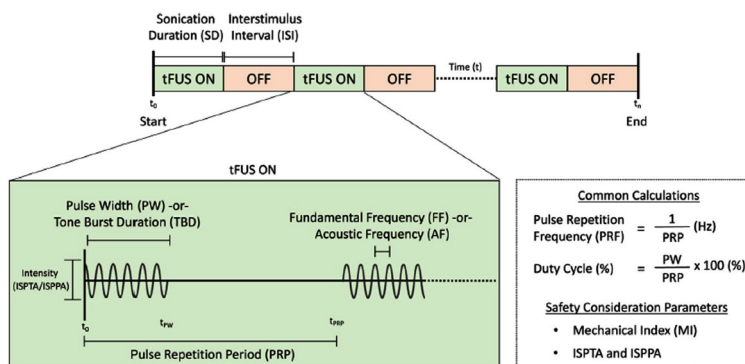
Breve descripción de la Tecnología

El ultrasonido focalizado es uno de los desarrollos técnicos recientes más prometedores en medicina, y aparece como una tecnología no invasiva con potencial para el tratamiento de distintas patologías (1, 7). El ultrasonido focalizado consiste en aplicar ondas de sonido originadas a partir de vibraciones generadas en un transductor. Esta energía es focalizada en un punto fijo y se va depositando por los tejidos que atraviesa. El uso de ultrasonidos focalizados para tratamiento puede dividirse en dos categorías de acuerdo a la intensidad aplicada: LIFU (baja intensidad)

e HIFU (alta intensidad). En general, la técnica del ultrasonido focalizado varía según la aplicación clínica. No obstante, para evitar efectos secundarios indeseados, es importante la retroalimentación de imágenes en tiempo real para monitorizar variables relevantes. Por ello, se utiliza la resonancia magnética (RM) junto con el ultrasonido focalizado, especialmente cuando la patología es neurológica (2).

LIFU utiliza ondas sonoras ultrasónicas (por encima del límite de percepción humana, >20 kHz) a menudo pulsadas en forma de onda sinusoidal para propagarse a través del hueso y el tejido. Los cinco parámetros principales de estimulación del ultrasonido son: frecuencia fundamental (FF, del inglés *Fundamental Frequency*), intensidad de pico, duración de la sonicación o aplicación de la energía del ultrasonido (SD, del inglés *Sonication Duration*), frecuencia de repetición de pulso (PRF, del inglés *Pulse Repetition Frequency*) y ciclo de trabajo (DC, del inglés *duty cycle*). Otros parámetros adicionales son el ancho de pulso (PW, del inglés *Pulse Width*), el período de repetición de pulso (PRP, del inglés *Pulse Repetition Period*), el intervalo entre estímulos, y el índice mecánico (MI, del inglés, *Mechanical Index*) (Figura 1) (8). La frecuencia es un parámetro importante ya que puede alterar de forma drástica el resultado de la estimulación. La estimulación de alta frecuencia tiene longitudes de onda más cortas y permite mayor resolución espacial, pero también se asocia con mayor atenuación acústica a través del cráneo. La intensidad del ultrasonido se suele caracterizar por la intensidad media a lo largo de toda la sonicación (I_{SPTA} , del inglés, *Spatial Peak Temporal Average*) y la intensidad media de un solo pulso (I_{SPPA} , del inglés *Spatial Peak Pulse Average*). A mayor intensidad de estímulo ultrasónico se producen mayores efectos en el tejido, aunque, la evidencia sugiere que los efectos producidos a diferentes intensidades pueden regirse por mecanismos diferentes. Por ejemplo, se plantea la hipótesis de que los cambios neuronales observados con LIFU se deben más a cambios mecánicos a nivel de la membrana celular, mientras que los observados con HIFU se inducen por un mecanismo térmico (8).

Figura 1.- Esquema de los parámetros primarios de estimulación por ultrasonido focalizado transcraneal (t-FUS)



Fuente: Cox et al, 2025 (8)

Hay investigadores que valoran también la relevancia de establecer un protocolo de pulsos de ultrasonido porque hay estudios que utilizando pulsos cortos con DC bajo mostraron mayor probabilidad de causar efectos inhibitorios, mientras que pulsos más largos con DC más alto pueden causar mayor excitación (8).

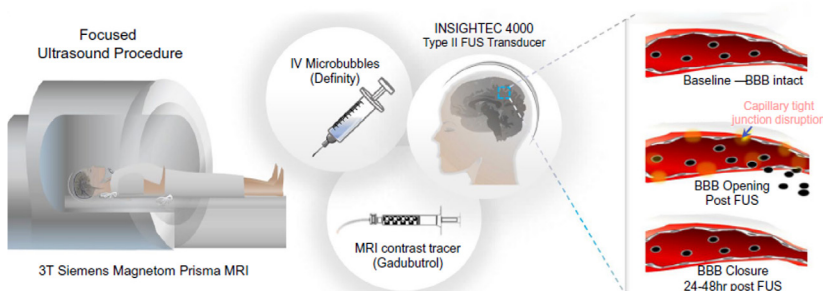
La mayoría de la evidencia sobre el LIFU procede de ensayos in vivo. No obstante, y a pesar de la literatura creciente, no se conoce el mecanismo de acción exacto y existen numerosas hipótesis al respecto. Investigaciones recientes plantean que el mecanismo principal que causa cambios en la excitabilidad neuronal se debe a la fuerza de radiación acústica sobre los canales iónicos mecanosensibles del cerebro. Esta fuerza de radiación acústica ejerce una presión constante sobre la membrana durante la sonicación que puede alterar la membrana celular y permitir el cambio de conformación de los canales iónicos (8). No obstante, los canales mecanosensibles al ultrasonido necesarios para la neuromodulación no están claros y continúan siendo objeto de debate. Otra hipótesis es que la presión ejercida durante la sonicación puede facilitar la dispersión de balsas lipídicas que, al permitir la interacción sustrato-enzima, aumentan la producción de ligandos mecanosensibles en la membrana celular (8).

Aún con la existencia de incertidumbre en cuanto al mecanismo de acción del LIFU y si su utilización puede modificar de forma dinámica la actividad neuronal, que requiere un análisis continuo, los ensayos clínicos publicados parecen demostrar que la administración de LIFU guiado por RM permite la neuromodulación y abrir de forma reversible la barrera hematoencefálica con un sólido perfil de seguridad. La apertura de esta barrera permite la administración dirigida de diversas terapias, como fármacos o inmunoterapia, potencialmente beneficiosas en la región cerebral exacta donde se necesitan. Al superar esta barrera funcional del cerebro, el LIFU podría tener efecto terapéutico en una amplia gama de trastornos del sistema nervioso central. Actualmente, se sigue investigando su impacto en la mejora de los síntomas en numerosos trastornos neuropsiquiátricos como los relacionados con la función motora, el dolor, trastornos del ánimo, ansiedad, demencia neurodegenerativa, epilepsia, o trastornos por consumo de sustancias, entre otros (8, 9).

Como se ha comentado anteriormente, la aplicación de LIFU se realiza con distintos dispositivos cuyo procedimiento es similar. Uno de los dispositivos utilizados es el transductor ExAblate 4000 low-frequency type 2 (Insightec, Haifa, Israel). Para administrar el ultrasonido con esta tecnología, el paciente se coloca en posición decúbito supino con el transductor, que está compuesto por 1024 elementos de fase de ultrasonidos con una frecuencia de 220 kHz,

colocado en la cabeza. El transductor se integra en una unidad de RM, se inyecta infusión intravenosa de material de contraste de microburbujas, y se realiza la sonicación de las zonas diana. Normalmente, cada paciente se somete a tres sesiones de sonicación administradas con un intervalo de dos semanas. El tiempo de tratamiento para cada diana suele ser de 90 s (Figura 2) (2).

Figura 2.- Procedimiento de aplicación de ultrasonidos focalizados



Fuente: Mehta et al, 2023 (2)

Población diana

El LIFU está dirigido a pacientes con diversas patologías. En esta Ficha de Evaluación se recoge la evidencia científica de la utilización de LIFU para el tratamiento de temblor esencial y patología neuropsiquiátrica.

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

El temblor esencial es un trastorno neurológico del movimiento común que se caracteriza por temblores rítmicos involuntarios, principalmente en las manos, aunque también puede afectar los brazos, la cabeza, la voz y otras partes del cuerpo, que persisten durante al menos tres años. A diferencia de los temblores asociados con otros trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson, el temblor esencial se produce principalmente durante los movimientos voluntarios o al mantener una postura, en lugar de en reposo. Si bien no pone en peligro la vida, el temblor esencial afecta significativamente la calidad de vida del paciente ya que afecta a actividades cotidianas como escribir, comer o el cuidado personal (10).

Los trastornos psiquiátricos (a veces denominados trastornos mentales) son una alteración clínicamente significativa de la cognición, la regulación de las emociones o el comportamiento de un individuo. Por lo general, suele ir asociado a angustia o a discapacidad funcional en otras áreas importantes de la vida, creando alguna clase de malestar emocional en la persona que lo padece. El trastorno psiquiátrico tiene impacto sobre el pensamiento, los sentimientos, el estado de ánimo, el comportamiento y las interacciones sociales de las personas, afectando de forma directa a la capacidad de relación y el funcionamiento normal del día a día. Este tipo de trastornos afecta, por tanto, a capacidad de las personas para mantener una adecuada calidad de vida. Aunque existen diferentes trastornos psiquiátricos, algunos de los más comunes incluyen los trastornos de ansiedad (incluyendo el trastorno de pánico, el obsesivo-compulsivo y fobias), los trastornos depresivos, trastorno bipolar, trastornos de la personalidad, trastornos de la alimentación, o la esquizofrenia (11).

Área de especialización/abordaje

Neurología y psiquiatría.

Dirección web de los documentos publicados

No se han encontrado documentos de evaluación de esta tecnología por parte de otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

El LIFU, para el tratamiento del temblor esencial y patología psiquiátrica es una técnica cercana a la implantación a falta de más evidencia que confirme su eficacia/efectividad y seguridad.

Tipo y uso de Tecnología

Se trata de una tecnología de uso terapéutico.

Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

Hospital terciario.

Relación con tecnologías previas

El LIFU es una técnica sustitutiva y aditiva. Puede sustituir a otras formas de estimulación cerebral y también utilizarse en combinación con otros tratamientos como el farmacológico.

Tecnología alternativa en uso actual

El tratamiento de los trastornos psiquiátricos depende del tipo y la gravedad de la afección. Generalmente, el tratamiento implica algún tipo de terapia psicológica (individual, grupal, o familiar y conyugal), técnicas de terapia conductual (como técnicas de relajación o terapia de exposición), y técnicas de apoyo social junto a un tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico puede incluir fármacos antidepresivos, ansiolíticos, estabilizadores de ánimo y antipsicóticos. La mayoría de estudios sugieren que el tratamiento que contempla la utilización conjunta de fármacos y psicoterapia resulta más eficaz que cualquiera de los métodos de tratamiento empleados por separado (12).

Cuando los pacientes no responden a los tratamientos anteriores, existe la opción de aplicar técnicas de estimulación cerebral tanto invasivas como no invasivas. Las técnicas invasivas implican la implantación de electrodos dentro

del cerebro, y por tanto una craneotomía, para regular las señales cerebrales anormales con impulsos eléctricos o magnéticos en áreas específicas. Un ejemplo de estas técnicas invasivas es la estimulación cerebral profunda. Estas técnicas son complejas y conllevan los riesgos asociados a la cirugía, aunque en ocasiones, los beneficios pueden ser significativos para los pacientes que no responden a otros tratamientos (12).

En los últimos años, han surgido técnicas de estimulación cerebral no invasiva en la que los electrodos se colocan sobre el cuero cabelludo. Entre estas técnicas se encuentra la estimulación magnética transcraneal con el desarrollo posterior de la estimulación magnética transcraneal repetitiva, la estimulación transcraneal de corriente continua y la estimulación transcraneal de corriente alterna. Estas técnicas no invasivas aportan las ventajas debidas a su naturaleza indolora, segura y con mínimos efectos secundarios. La tabla 1 muestra las características de cada una de estas estimulaciones y del ultrasonido focalizado transcraneal (13).

Tabla 1: Técnicas de estimulación cerebral no invasivas

| Técnica | Principios básicos | Área objetivo | Parámetros típicos |
|--|--|---|--|
| Estimulación magnética transcraneal | Uso de campos magnéticos para inducir corrientes eléctricas | Corteza prefrontal dorsolateral Corteza motora | Frecuencia: 1-20 Hz Intensidad: 50-100 % del umbral motor Ancho de pulso: 100-300 microsegundos. |
| Estimulación transcraneal con corriente continu | Aplicación de una corriente continua débil a través del cuero cabelludo Electrodos para modular la excitabilidad cortical | Corteza prefrontal dorsolateral Corteza motora | Intensidad de la corriente: 1-2 mA Duración; 10-30 min |
| Estimulación transcraneal por corriente alterna | Administración de corriente sinusoidal con una frecuencia específica Para regiones cerebrales específica | Variable según la frecuencia y el efecto deseado | Frecuencia: variable (10-100 Hz) Amplitud: típicamente 1-2 mA Duración: variable (10-30 min) |
| Ultrasonido focalizado transcraneal | Uso de ondas ultrasónicas para dirigirse y modular regiones cerebrales. | Variable según la región objetivo (corteza motora, hipocampo) | Intensidad: variable. Frecuencia: variable. Duración: variabl |

Fuente: Aderinto et al, 2024 (13)

Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

La aparición de tratamientos de estimulación cerebral ha marcado un cambio significativo en el tratamiento de determinadas patologías. La utilización de LIFU tiene la ventaja, sobre otras técnicas quirúrgicas, de ser un tratamiento no invasivo y, por tanto, no implica la perforación del cráneo del paciente (14). Las técnicas de estimulación cerebral no invasiva ofrecen alternativas seguras y bien toleradas a los procedimientos invasivos (13). Frente a otros tratamientos no invasivos, como la estimulación magnética transcraneal, el LIFU presenta las ventajas de dirigirse de forma espacialmente específica a estructuras cerebrales superficiales, tiene mayor resolución espacial en profundidad y mayor capacidad para estimular áreas cerebrales profundas mediante la combinación de sonicación con diversas modalidades de imagen (1, 14). LIFU se emplea en neuromodulación y apertura de la barrera hematoencefálica, que facilitaría la administración de fármacos para el tratamiento de tumores cerebrales y otras afecciones neurológicas (1).

Respecto a la otra forma de ultrasonido focalizado, en el HIFU los haces de ultrasonido emitidos tienen una intensidad mucho mayor y provoca la ablación focal del tejido neuronal. La absorción de la energía acústica genera un aumento de la temperatura (entre 80-90 °C) que conduce a la necrosis por coagulación en un corto periodo de tiempo. En el LIFU, los haces de ultrasonido tienen baja intensidad e inducen efectos mecánicos reversibles a nivel celular, el aumento de temperatura es bajo (<0,1 °C) y no provoca la muerte del tejido. Aunque no se conoce el mecanismo de acción exacto, parece que el calentamiento no es la causa del efecto que produce. LIFU tiene capacidades bimodales, pudiendo excitar o inhibir la actividad neuronal en una región cerebral específica (15).

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Aunque la FDA tiene establecidas pautas de seguridad para exámenes de diagnóstico por ultrasonido (16), no se ha encontrado información sobre si la tecnología LIFU posee autorización de uso. No obstante, la FDA sí que tiene establecidas directrices que establecen unos límites de exposición (parámetros de sonicación) (3-6, 17). En los estudios recuperados, el LIFU se aplica mediante dispositivos aprobados por la FDA para la estimulación con HIFU que sí están aprobados por la FDA y tienen marcado CE para algunas indicaciones. Parece que la FDA ha otorgado una exención para dispositivos en investigación al dispositivo ExAblate Neuro type 2 (Insightec) (17). Por otro lado, la estimulación con LIFU se suele simultanear con el uso de microburbujas como agentes de contraste en diagnóstico por imagen que tiene aprobación por la FDA (9).

Por otra parte, el uso de HIFU tiene aprobación por la FDA para el tratamiento de temblor esencial refractario a tratamiento farmacológico (18) y enfermedad de Parkinson (1).

Igualmente, se desconoce si la utilización de LIFU tiene marcado CE.

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica

Prevalencia e Incidencia

En relación con el temblor esencial, los estudios realizados sobre prevalencia son escasos y heterogéneos. La estimación de su prevalencia varía según las zonas geográficas. En general, la prevalencia de temblor esencial, para todas las edades, es de 1,13%, y la prevalencia cruda en población ≥ 60 años oscila entre 0,8-20,5%. La prevalencia aumenta con la edad, oscilando entre 1,5-21,7% en población ≥ 80 . En los mayores de 95 años se estima una prevalencia de 21,7%. En general, los estudios no indican diferencias según sexo (19). No obstante, un tercio de los estudios poblacionales encontró mayor prevalencia en los varones (20). En España, la prevalencia estimada de temblor esencial es del 4,8% de la población >65 años (21). Respecto a la incidencia, el estudio poblacional NEDICES (*Neurological Disorders in Central Spain*) realizado con población ≥ 65 años, encontró una incidencia anual ajustada de 616 casos por 100.000 personas/año, sin diferencia por sexo (22).

En relación con las patologías psiquiátricas, un estudio publicado en 2017, estimó una prevalencia mundial del 17,6%, y un 29,2% lo padecen a lo largo de su vida, siendo una importante causa de incapacidad (23). En España, un informe de la base de datos clínicos de atención primaria - BDCAP, informa de una prevalencia global de problemas de salud mental del 27,4%. Si se analizan algunos trastornos por separado, la BDCAP informa, entre otros datos, de una prevalencia del trastorno de ansiedad del 6,7% (8,8% en mujeres, 4,5% en hombres), del trastorno depresivo del 4,1% (5,9% en mujeres y 2,3% en hombres), y del trastorno obsesivo-compulsivo del 1,1% (similar en ambos sexos) (24).

Carga de la Enfermedad

Los pacientes con formas leves de temblor esencial no suelen acudir a consulta médica y, además, al estar ligado a la edad, en muchas ocasiones no se diagnostica. En general, la proporción de casos no diagnosticados supera el 80% y, de acuerdo a los datos del estudio de base poblacional NEDICES, en España

la proporción es del 79,9% (19, 25). Según Benito-León, 2020, únicamente hay dos estudios que analizan la mortalidad asociada a temblor esencial. El primero es un estudio retrospectivo, realizado en EEUU, que comparó una cohorte de 266 pacientes con un grupo control histórico. La media de edad fue de 58 años y el seguimiento medio de 9,7 años. El estudio no encontró aumento de la mortalidad. El segundo estudio, el estudio NEDICES, encontró un leve aumento de mortalidad en los pacientes con temblor esencial tras tres años de seguimiento (19).

Los trastornos psiquiátricos/mentales tienen una carga importante para el sistema sanitario. Los enfermos psiquiátricos realizan numerosas visitas a atención primaria y muchas veces el resultado es insatisfacción. Según una publicación del Consejo General de la Psicología de España, el 18% de la población informa necesidades de atención sanitaria insatisfechas, y de éstas, el 20% es de atención a la salud mental. Los costes directos e indirectos de los trastornos psiquiátricos son relevantes. En España, se estima que suponen el 4,2% del Producto Interior Bruto (26). Estos trastornos pueden exacerbar la ideación suicida, afectan a las relaciones interpersonales y afectan de forma importante la calidad de vida de las personas que los padecen. Además, estos pacientes suelen tener más riesgo de desarrollar enfermedades somáticas que la población general (27). La aparición de comorbilidad somática a lo largo del ciclo vital es diferente de acuerdo al tipo de trastorno mental, y puede derivar en el aumento del consumo de sustancias, desarrollo de ansiedad/depresión, o esquizofrenia, entre otras patologías. Un estudio realizado en el hospital de Móstoles (Madrid) entre 2012 y 2018 con pacientes ingresados con diagnóstico de trastorno mental, de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades-10 (CIE-10), encontró que las somatizaciones más frecuentes fueron enfermedad pulmonar crónica (14%), diabetes con complicaciones crónicas (11,3%), hemiplejía/paraplejía (11,3%), cualquier malignidad (7,5%) y enfermedad hepática leve (5,7%) (27). Respecto a la mortalidad, la tasa de mortalidad estandarizada en la Unión Europea en el año 2020 por trastornos psiquiátricos fue de 39,1% muertes/100.000 habitantes (28).

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimientos de infraestructura y formación

Se requieren profesionales especialistas en neurología y psiquiatría con formación y experiencia en la aplicación de técnicas mínimamente invasivas de estimulación cerebral. Se requiere la adquisición del dispositivo para la aplicación de LIFU por parte de los centros.

El personal deberá ser responsable del correcto manejo y del uso adecuado de la técnica y del dispositivo utilizado para la estimulación cerebral.

No se requiere del uso de otras infraestructuras extraordinarias para su implantación.

Coste y precio unitario

No se han encontrado estudios sobre costes del tratamiento con LIFU, ni sobre costes de formación del personal, ni del mantenimiento de los dispositivos utilizados para su aplicación. Tampoco se ha encontrado información respecto al precio de los dispositivos utilizados para administrar el LIFU.

Riesgos y seguridad

Se ha realizado una evaluación temprana de estudios que recogieran información sobre seguridad y eficacia/efectividad del uso de LIFU para el tratamiento de temblor esencial y de patología psiquiátrica, con búsqueda en Medline (OVID) y Embase para la literatura primaria; además de las bases de datos de ClinicalTrials.gov, la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP, del inglés *International Clinical Trials Registry Platform*) y la Biblioteca Cochrane Plus. La búsqueda se realizó hasta el 17 de febrero de 2025. En el Anexo I se recogen las estrategias de la búsqueda efectuada.

Se han recuperado 8 publicaciones: 2 estudios realizados en pacientes con temblor esencial (3, 6), 3 estudios en pacientes con trastorno de depresión mayor (5, 29, 30), 1 estudio en pacientes con ansiedad (4), 1 estudio en pacientes con enfermedad de Alzheimer (31), y 1 estudio con pacientes con trastorno por abuso de sustancias (17).

LIFU en temblor esencial

El estudio de Deveney y cols., 2024 (3) (NCT05475340), es un estudio piloto, abierto que exploró la seguridad, la viabilidad y la posible eficacia de LIFU en el tratamiento de temblor esencial. El estudio se realizó entre junio 2022 y septiembre 2023, e incluyó 10 pacientes (4 mujeres) con edad media 73,6 años. Los participantes se sometieron a 8 sesiones de 10 min (30s “activa” y 30s “descanso” durante los 10 min) de estimulación con LIFU dirigido a núcleo intermedio ventral contralateral del tálamo, de la mano más afectada por el temblor. Las sesiones se prescribieron para completarse en el transcurso de una semana. Los parámetros de sonicación fueron: FF=650 kHz, PW=5 ms, DC=5%, PRF=10 Hz, $I_{SPPA.3}=14,39$ W/cm², $I_{SPTA.3}=719,73$ mW/cm², MI=0,75, y presión negativa máxima =0,61 MPa. En relación con la seguridad, los 10 pacientes completaron el protocolo de estudio y no se encontraron eventos adversos durante el tratamiento ni en el seguimiento realizado tras la octava y última sesión con LIFU.

El estudio de Riis y col., 2024 (6) es una serie de casos realizada con el objetivo de conocer si el LIFU tiene potencial para modular de forma no invasiva regiones confinadas en zonas profundas del cerebro y controlar el temblor esencial. Se planteó la hipótesis de que la modulación ultrasónica del núcleo ventral intermedio del tálamo reduciría la amplitud del temblor. Se incluyeron 3 pacientes varones de 46, 69 y 79 años de edad con temblor esencial

moderado-severo que no habían consumido medicamentos para el temblor, cafeína ni alcohol al menos 24 h antes de la estimulación. La estimulación con LIFU se realizó, con un dispositivo desarrollado por los investigadores, sobre el núcleo ventral intermedio en pulsos de 10 ms (FF= 650 KHz, presión máxima de 0,72 MPa) cada 100 ms durante los 15 s que duraba la sonicación. Los sujetos descansaban entre 1-2 min y se repetía de nuevo la sonicación hasta un tiempo máximo de 90 min, con un descanso de 15 min a mitad de la sesión. De forma aleatoria, se intercalaron sonicaciones simuladas. Los autores informaron que la neuroestimulación fue bien tolerada, que no se observaron efectos adversos, y no hubo efectos secundarios en las 24 h posteriores a la estimulación.

LIFU en trastorno de depresión mayor

El estudio de Fan y cols., 2024 (29) es un estudio a propósito de un caso que incluyó un varón de 46 años con trastorno de depresión mayor de 10 años de evolución, resistente a otros tratamientos. El estudio se realizó con el objetivo de evaluar el potencial terapéutico de las regiones cerebrales candidatas a la estimulación e investigar objetivamente los efectos de una diana candidata principal mediante neuroimagen. Se evaluaron tres regiones cerebrales para la estimulación: cápsula ventral, núcleo del lecho de la estría terminal y núcleo anterior del tálamo. La región candidata principal se comparó con un control no focalizado, y se hizo una RM funcional en estado de reposo tras la estimulación. La estimulación con LIFU se realizó con el dispositivo portátil ATTN201 (Attune Neurosciences, Inc., San Francisco, CA). Los parámetros de estimulación fueron: FF=500 kHz, PRF=25 Hz, DC=13%, duración del tren de pulsos=300 s. La estimulación fue bilateral, alternando entre las regiones izquierda y derecha cada 15 min. La estimulación de control, no focalizada, generó la misma energía acústica, pero sin un patrón focal profundo del cerebro. Se realizaron 8 trenes de pulsos (4 izquierdos y 4 derechos) para completar una sesión, cada uno de ellos seguido de un período de reposo de 24 h. La I_{SSPA} osciló entre 42,2 y 50,2 W/cm² en la zona diana activa y fue <2 W/cm² para el control no enfocado. El protocolo de estimulación fue bien tolerado por el paciente, sin efectos adversos. Se realizó una RM posterior a la estimulación que no reveló cambios estructurales en el cerebro, como edema o hemorragia.

El estudio de Oh y cols., 2024 (30) (NCT04405791) es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, y controlado con simulación, realizado con el objetivo de investigar la seguridad y la eficacia de la estimulación transcraneal con LIFU para el tratamiento del trastorno de depresión mayor. Se incluyeron 23 pacientes: 11 en el grupo intervención (edad media: 32,4±11,2 años), 5 hombres y 6 mujeres; y 12 en el grupo control con estimulación simulada (edad media:39,6±12,3 años),

5 hombres y 7 mujeres. Se realizó a cada paciente una tomografía computarizada inicial para obtener información de la anatomía del cerebro. Además, se realizaron evaluaciones neuropsicológicas antes y después de las sesiones (1 día y 2 semanas después), y una RM funcional en estado de reposo para evaluar los cambios en la conectividad funcional (antes de la estimulación y 2 semanas después). Los pacientes se sometieron a 6 sesiones de estimulación LIFU dirigidas a la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. Las sesiones con LIFU fueron de 20 min/sesión, 3 veces/semana, durante 2 semanas. La estimulación se realizó con el dispositivo NS-US100 (Neurosona Co. Ltd, Seúl, Corea) guiado por imagen, operando a una FF= 250 kHz, $I_{\text{sppa}}=300 \text{ mW/cm}^2$, $MI=0,27$. En el grupo control se repitió el mismo procedimiento de estimulación sin proporcionar sonicación real. En relación con la seguridad, todas las sesiones de estimulación fueron bien toleradas sin efectos secundarios indeseables (no cefaleas, sensación de calor o sensibilidad en el cuero cabelludo, edema cerebral, ni microhemorragias).

El estudio de Tsuchiyagaito y col., 2024 (5) (NCT05697172), aleatorizado, doble ciego y cruzado, se realizó con el objetivo de establecer relaciones fiables entre los circuitos cerebrales y los síntomas de depresión mayor para intentar predecir una respuesta a la estimulación en pacientes con trastorno de depresión mayor. Se planteó la hipótesis de que la aplicación de LIFU a los tractos de sustancia blanca produciría una desconexión funcional de las áreas de sustancia gris asociadas a estos tractos. Se incluyeron 21 pacientes consecutivos con trastorno depresivo mayor estratificados según intensidad depresiva (10 pacientes recibieron estimulación con LIFU y 11 recibieron estimulación simulada). Cada participante realizó dos visitas de intervención y una visita final de seguridad, con una semana de diferencia entre cada una. La intervención consistió en aplicar un único estímulo LIFU pulsado de 80 s con un patrón de ráfaga, con el dispositivo CTX-500 SonicConcepts NeuroFUS Pro® en el grupo experimental, y un estímulo simulado idéntico, pero interponiendo una membrana fonoabsorbente entre el transductor y el cuero cabelludo del participante en el grupo control. Todas las mediciones emocionales y clínicas fueron autoinformadas. La estimulación se dirigió al centro de una esfera de 5 mm de radio que abarcaba el mayor número de líneas de corriente que conectaban el tálamo con las cortezas orbitofrontal o cingulada anterior en el hemisferio derecho. Los pacientes no informaron efectos adversos, y no se observaron síntomas médicos ni neurológicos focales, tras las tres semanas de seguimiento.

LIFU en ansiedad

El estudio abierto de Mahdavi y cols., 2023 (4) (NCT04250441) se realizó con el objetivo de evaluar el posible efecto terapéutico del LIFU transcraneal

para modular la actividad amigdalal en pacientes con trastorno de ansiedad generalizado grave refractario a otros tratamientos. La publicación informa sobre 25 pacientes (edad media = $38,96 \pm 12,61$ años), 14 hombres y 11 mujeres que completaron el protocolo de tratamiento. Los datos se recogieron entre mayo de 2020 y enero de 2023. Todos los pacientes habían estado en tratamiento con psicofármacos durante al menos un año y, al tratarse de un estudio exploratorio, se permitió que tuvieran comorbilidades como depresión mayor, depresión bipolar y trastorno obsesivo-compulsivo. Se utilizaron técnicas de RM funcional y estructural para explorar las zonas diana de cada paciente. La estimulación se realizó con el dispositivo Brainsonix Pulsar 1002 y consistió en 8 sesiones de LIFU durante 8 semanas consecutivas. Se aplicaron pulsos, focalizados en el núcleo centromedial de la amígdala derecha, de 30s de actividad seguidos de 30s de descanso durante los 10 min de duración de cada sesión. Los parámetros de sonicación fueron: FF= 650 kHz, PW=5 ms, DC= 5 %, PRF= 10 Hz, $I_{SPPA} = 14,39$ W/cm², $I_{SPTA} = 719,73$ mW/cm², MI= 0,75 %. Los pacientes fueron dados de alta después de la última sesión. Las medidas de resultado se recogieron al inicio y al finalizar el protocolo de tratamiento. En relación con la seguridad, todos los pacientes toleraron el tratamiento sin eventos adversos.

LIFU en enfermedad de Alzheimer

El estudio de Rezai y cols., 2020 (31) (NCT03671889), con diseño abierto, prospectivo, fase II, financiado por la empresa INSIGTEC, se realizó con el objetivo de evaluar la viabilidad, seguridad y reversibilidad de la apertura de la barrera hematoencefálica con el tratamiento con LIFU dirigido al hipocampo y la corteza entorrinal, en pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana. Se incluyeron 6 pacientes (5 mujeres y 1 hombre) de edad entre 55 y 73 años, que recibieron estimulación con LIFU guiada por RM con el dispositivo ExAblate Neuro Type 2, con FF=KHz. El hemisferio objetivo se seleccionó de acuerdo a la anatomía individual, con entre 2 y 5 dianas. El tratamiento consistió en 3 sesiones de LIFU, separadas por 2 semanas, hasta un total de 17 dirigidas al hipocampo y corteza entorrinal derecho (2 pacientes), e izquierdo (4 pacientes). Después de cada sesión, se realizaron evaluaciones de seguridad (exploración neurológica y RM para detectar posible hemorragia) y una RM con contraste de gadobutrol intravenoso (0,1 mmol/kg) para evaluar la apertura de la barrera hematoencefálica. Además, se realizaron evaluaciones cognitivas a los 30 días de la estimulación. En relación con la seguridad, se completaron 17 sesiones de tratamiento, todos los pacientes toleraron bien el procedimiento, recibiendo el alta en 24 h. No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento ni cambios neurológicos relacionados después de 15 meses de la estimulación con LIFU.

LIFU en consumo de sustancias

El estudio piloto de Mahoney y cols., 2023 (17) (NCT04197921), con diseño abierto y ciego para el paciente, se realizó con el objetivo de investigar la seguridad, viabilidad y tolerabilidad del LIFU dirigido al núcleo accumbens en personas con trastorno por consumo de sustancias. Se incluyeron 4 pacientes (3 hombres) con entre 30-39 años y con historial prolongado de trastorno por consumo de opioides, con tratamiento farmacológico actual, y antecedentes de consumo de otras sustancias no opioides. El seguimiento total fue de 90 días. Se realizaron evaluaciones conductuales/cognitivas y exámenes médicos físicos y neurológicos durante el procedimiento y al final del seguimiento. También, se realizaron RMs cerebrales al inicio del estudio, durante la sonicación (como parte del tratamiento con LIFU), después de cada sonicación, a las 24 h y a los 7 días de seguimiento (para evaluar la aparición de edema, hemorragia u otras complicaciones). La estimulación con LIFU se realizó con el dispositivo ExAblate Neuro Type 2. Se administraron, a todos los pacientes, 5 min de sonicación simulada (sin liberación de energía) primero en el núcleo accumbens izquierdo, seguido de 5 min de en el derecho. A continuación, se administraron dos sesiones de 5 min de sonicación con LIFU en el núcleo accumbens izquierdo, seguidas de dos sesiones de 5 min en el derecho. Los dos primeros pacientes recibieron dosis más baja de LIFU (potencia máxima de salida 60 W, FF= 220 KHz) y los otros dos recibieron dosis más elevada (90 W, FF= 220 KHz). Otros parámetros de sonicación para todos los casos fueron: tiempo de repetición (activo/descanso) = 5/10 s., duración del pulso= 100/900 ms., DC= 3,3%). Todos los pacientes completaron el tratamiento y recibieron el alta a las 24 h. En relación con la seguridad, ambas dosis de LIFU fueron bien toleradas, no se encontraron efectos adversos inesperados, y las RMs no revelaron cambios estructurales en ningún momento. A los 90 días de seguimiento, se informaron un total de 10 eventos adversos (9 leves y 1 moderado), 3 eventos en los pacientes estimulados con dosis menor de LIFU y 7 eventos en los estimulados con dosis más elevada. Seis de los eventos adversos estaban relacionados con el procedimiento, siendo la cefalea/dolor de cabeza el más común (67%). Todos ellos se resolvieron a las 24 h de la estimulación con LIFU.

En resumen, el LIFU ha surgido como una prometedora modalidad de estimulación cerebral no invasiva con alta selectividad espacial y capacidad de alcanzar áreas cerebrales profundas. La evidencia encontrada sobre el uso de LIFU en temblor esencial y patología psiquiátrica es limitada. No obstante, los resultados de seguridad de la aplicación del LIFU son favorables, no habiendo encontrado los estudios eventos adversos relevantes, a corto plazo, en los pacientes estimulados.

Eficacia/Efectividad

LIFU en temblor esencial

En el estudio de Deveney y cols., 2024 (3) (n=10) los resultados de eficacia se midieron utilizando la escala de evaluación del temblor esencial (TETRAS, del inglés *Essential Tremor Rating Assessment Scale*), y la escala global de cambio (GRC, del inglés *Global Rating of Change*). La primera consiste en dos subescalas: la subescala de actividades de la vida diaria (ADL, del inglés *Activities of Daily Living*) en la que los pacientes califican de forma subjetiva el impacto del temblor en las actividades de la vida diaria, y la subescala de Rendimiento que representa una medida objetiva del temblor durante tareas específicas. En todos los casos, mayor puntuación supone mayor gravedad del temblor. La GRC es una herramienta para evaluar la importancia clínica de los resultados comunicados por los pacientes. Una mejora ≥ 2 puntos se considera una mejora significativa. Las puntuaciones de TETRAS disminuyeron, de forma significativa, en los 10 pacientes incluidos en el estudio ($p < 0,001$), las de la subescala de ADL disminuyeron en 8/10 pacientes ($p = 0,035$), y las puntuaciones de la subescala de Rendimiento también disminuyeron en los 10 pacientes (cambio superior al 8,9 %; $p < 0,001$). En el seguimiento realizado inmediatamente después de la octava y última sesión de LIFU, 8 de 10 pacientes informaron una mejoría de GRC ≥ 2 , y 2 pacientes informaron una mejoría sostenida 3 meses después del tratamiento.

El estudio de Riis y col., 2024 (6), realizado con 3 pacientes con temblor esencial, utilizó un acelerómetro portátil compatible con RM (TSD109C2, Biopac Systems) para cuantificar la amplitud del temblor. Se observó una disminución progresiva de la amplitud del temblor con el número de estimulaciones recibidas (reducción de la amplitud del 98 % y el 97 %) en 2 de 3 sujetos. La disminución del temblor con el tiempo fue significativa. La potencia del temblor se redujo a los pocos segundos del inicio del LIFU en 2 sujetos, mientras que aumentó de forma moderada en el tercero. Respecto a las estimulaciones simuladas intercaladas con las reales, se observó diferencia significativa en los efectos sobre el temblor entre los pacientes que presentaron el efecto a favor de la estimulación real. La amplitud del temblor volvió al estado previo a la estimulación aproximadamente 20 min después de la última estimulación, medida mediante examen neurológico.

LIFU en trastorno de depresión mayor

En el estudio de Fan y cols., 2024 (29), que incluyó 1 único paciente con trastorno de depresión mayor, los resultados se evaluaron mediante una escala visual analógica (EVA) de depresión y la escala de depresión de Hamilton (HDRS-6, del inglés *Hamilton Depression Rating Scale*). A mayor puntuación mayor grado de depresión. Se observó reducción en la depresión en la escala EVA y la HDRS-6 en todas las condiciones de estimulación. Al comparar con la estimulación control, no focalizada, la estimulación del núcleo anterior del tálamo redujo más las puntuaciones de la escala EVA a lo largo del tiempo ($p=0,013$), que la estimulación de la cápsula ventral o el núcleo del lecho de la estría terminal ($p=0,152$). Se observaron tendencias similares en las puntuaciones de la escala HDRS-6, pero sin significación estadística. Además, se evaluaron los efectos de la estimulación en la conectividad funcional en la red neuronal por defecto (RND) que está implicada en la autorreflexión y rumiación. La RM tras la estimulación de núcleo anterior del tálamo encontró una reducción en la conectividad de la RND en comparación con los niveles iniciales. Al comparar con la estimulación control, no focalizada, en ésta se observaron reducciones menores en la conectividad de la RND en comparación con el valor basal.

El ensayo aleatorizado de Oh y cols., 2024 (30) incluyó 23 pacientes con depresión mayor. Once pacientes recibieron estimulación con LIFU dirigida a la corteza prefrontal dorsolateral izquierda del cerebro y 12 pacientes recibieron estimulación simulada. La medida de resultado principal fue el cambio en los síntomas depresivos, evaluados mediante la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery Asberg (MADRS, del inglés *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) MADRS y el Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva-Autoinformado (QIDS-SR, del inglés *Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report*). En ambos, a mayor puntuación, mayor gravedad de los síntomas depresivos. El grado de ideación suicida se evaluó mediante la Escala de Ideación Suicida (SSI, del inglés *Scale for Suicide Ideation*), y el estado de ánimo mediante el Perfil de los Estados de Ánimo (K-POMS, del inglés *Profile of Mood States* - edición coreana). En el grupo intervención las puntuaciones medias MADRS fueron $28,5 \pm 8,4$ al inicio, $16,8 \pm 6,8$ al final del tratamiento y $14,8 \pm 7,2$ a las 2 semanas. En el grupo simulado las puntuaciones MADRS fueron $29,2 \pm 8,3$ al inicio, $25,7 \pm 9,0$ al final del tratamiento y $24,8 \pm 9,3$ a las 2 semanas de seguimiento. Aunque las puntuaciones MADRS mostraron tendencia decreciente en los dos grupos, el grupo real tuvo mayor reducción en el tiempo (ANOVA, $p=0,003$). Las puntuaciones totales de QIDS-SR, SSI y K-POMS_total disminuyeron con el tiempo en ambos grupos, aunque las puntuaciones totales de SSI y K-POMS_total mostraron una mayor reducción en el grupo intervención que en el grupo control. Respecto a la conectividad funcional intergrupal de las RMs funcionales posteriores a la estimulación,

se observó mayor conectividad entre la corteza cingulada anterior subgenual superior derecha y la corteza prefrontal medial izquierda, la circunvolución frontal media izquierda, el caudado derecho y la corteza orbitofrontal izquierda, tras la estimulación con LIFU.

El estudio de Tsuchiyagaito y col., 2024 (5), incluyó 21 pacientes con depresión mayor (10 pacientes con estimulación con LIFU y 11 simulada) para establecer relaciones fiables entre los circuitos cerebrales y los síntomas de depresión mayor. Se observó una desconexión funcional constante de los centros de materia gris conectados por los tractos de materia blanca sonicados en la rama anterior de la cápsula interna cerebral (ALIC) en el grupo que recibió estimulación con LIFU, en comparación con la estimulación simulada. Para medir los cambios emocionales se administraron a los pacientes las escalas *Brief State Rumination Inventory* (BSRI) and *Extended Positive and Negative Affective Schedule* (PANAS-X), y para los cambios en depresión la MADRS. Las dos primeras se cumplimentaron aproximadamente 10 min antes de la estimulación y entre 5-10 min después. La MADRS se administró también al final de cada sesión y 2 h después del tratamiento con LIFU activo o simulado. No se observaron cambios en el pensamiento rumiativo a los 5-7 min de la estimulación, ni cambios en la gravedad de la depresión a las 2 h después de estimulación. La mayoría de los subcomponentes de afecto negativo disminuyeron, y los de afecto positivo aumentaron de forma no significativa después del LIFU activo en comparación con la LIFU simulado.

LIFU en ansiedad

En el estudio de Mahdavi y cols., 2023 (4) (n=25), los síntomas de ansiedad se evaluaron mediante la escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A, del inglés *Hamilton Anxiety Rating Scale*) y el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI, del inglés *Beck Anxiety Inventory*), al inicio y tras la última sesión de LIFU. Al finalizar, se solicitó a los participantes que informaran sobre el cambio percibido en su estado clínico mediante la escala de impresión de mejoría global del paciente (PGI-I, del inglés *Patient Global Impression – Improvement*) que consta de una única escala Likert que va de "-5" (muchísimo peor) a "0" (neutral/sin cambios) y "5" (muchísimo mejor). Una puntuación de dos o más se considera un cambio clínicamente significativo. Se observó disminución significativa de la ansiedad, medida con la escala HAM-A y el BAI. Al finalizar el estudio, la puntuación HAM-A se redujo significativamente (>30%) en 15 pacientes (60%), y 8 pacientes (32%) lograron remisión de los síntomas del trastorno de ansiedad generalizado (HAM-A <14). La puntuación PGI-I fue >2 en 16 pacientes (64%) lo que, según los autores, indica un beneficio percibido significativo.

LIFU en enfermedad de Alzheimer

En el ensayo de Rezai y cols., 2020 (31) (n=6) realizado para evaluar la viabilidad, seguridad y reversibilidad de la apertura de la barrera hematoencefálica, la RM con contraste con gadobutrol intravenoso posterior al LIFU mostró un realce inmediato y considerable del parénquima del hipocampo que, según los autores, indica la apertura de la barrera hematoencefálica, seguido de su cierre en 24 h. La apertura promedio fue del 95 % del volumen objetivo de la estimulación, lo que corresponde al 29 % del volumen total del hipocampo. Además, se realizaron evaluaciones cognitivas 30 días después de la última sesión con LIFU que no mostraron cambios clínicamente significativos en 5 pacientes.

LIFU en consumo de sustancias

El estudio de Mahoney y cols., 2023 (17) (n=4) evaluó el impacto de la estimulación con LIFU respecto al ansia por sustancias inducida por estímulos (imágenes/vídeos de sustancias ilícitas y temas relacionados con drogas) antes, durante, después de la estimulación, y a los 90 días de seguimiento. Además, recogieron las puntuaciones diarias de ansia sin estímulos una semana antes y 7 días después de LIFU. En ambos casos se utilizaron escalas EVAs. Respecto al ansia inducida por señales, los 2 pacientes que recibieron estimulación con LIFU a dosis baja (60 W) tuvieron cambios agudos mínimos, mientras que en los 2 pacientes con LIFU a dosis más elevada (90 W) se atenuaron las puntuaciones para las sustancias de preferencia. Las reducciones en el ansia inducida por estímulos para varias sustancias persistieron en el seguimiento de 90 días en todos los pacientes. Respecto a la evaluación del ansia sin estímulos, en los 2 pacientes estimulados con dosis más alta, las puntuaciones mostraron que, al comparar con la sonicación simulada, el LIFU atenuó el ansia por las sustancias de preferencia. Además, comparando las puntuaciones para el antojo de sustancias según la EVA (0= sin antojo; 10= el mayor antojo experimentado), antes y a los 7 días de la estimulación, se observó reducción en las calificaciones diarias. Las puntuaciones (antes vs. a los 7 días de la estimulación) para uno de estos pacientes fueron: para antojo de opioides ($3,6 \pm 0,6$ vs. $1,9 \pm 0,4$), de heroína ($4,2 \pm 0,8$ vs. $1,9 \pm 0,4$), de metanfetamina ($3,2 \pm 0,4$ vs. $0,0 \pm 0,0$), de cocaína ($2,4 \pm 0,6$ vs. $0,0 \pm 0,0$), de benzodiazepinas ($2,8 \pm 0,5$ vs. $0,0 \pm 0,0$), de alcohol ($6,0 \pm 0,7$ vs. $2,7 \pm 0,8$) y de nicotina ($5,6 \pm 1,5$ vs. $3,1 \pm 0,7$). Las puntuaciones EVA antes vs. a los 7 días de la estimulación para el otro paciente fueron: para antojo de alcohol ($3,5 \pm 1,3$ vs. $0,0 \pm 0,0$) y nicotina ($5,0 \pm 1,8$ vs. $1,2 \pm 0,8$) ($p < 0,05$ para todos los pacientes).

En resumen, la evidencia encontrada sobre el uso LIFU para el tratamiento de temblor esencial y patología psiquiátrica es limitada. No obstante, los resultados de eficacia/efectividad encontrados parecen prometedores. Actualmente, no se ha encontrado información sobre la aprobación del uso de la técnica. Los estudios encontrados incluyen pocos pacientes (entre 1 y 25), escaso tiempo de seguimiento (la mayor parte de los estudios hasta el final del tratamiento), y utilizan distintos parámetros de estimulación (intensidad, frecuencia fundamental, frecuencia de repetición, entre otros), distintos tiempos de estimulación, distinto número de sonicaciones, etc. Se considera necesario la realización de nuevos estudios controlados, con mayor número de casos, con seguimiento a largo plazo que evalúen la eficacia/efectividad y la seguridad de la estimulación cerebral con LIFU, así como los parámetros de estimulación más adecuados y la zona diana del cerebro a estimular en cada patología tratada. Igualmente, sería necesario la realización de estudios que comparen la estimulación cerebral con LIFU con otras técnicas de estimulación cerebral tanto invasivas como no invasivas.

Evaluación económica

No se han encontrado estudios de evaluación económica que analicen el coste-efectividad de la utilización de LIFU para el tratamiento del temblor esencial ni de patología psiquiátrica alguna.

Impactos

Impacto en salud

La utilización de la técnica no invasiva LIFU para tratar el temblor esencial y determinadas patologías psiquiátricas podría ser una alternativa a otras técnicas no invasivas, sobre todo en aquellos pacientes que son resistentes a otros tratamientos iniciales; debido a su elevada selectividad espacial y capacidad de llegar zonas profundas del cerebro. La posibilidad de apertura reversible de la barrera hematoencefálica abre la posibilidad de facilitar tratamientos farmacológicos e inmunológicos que, hasta ahora, no podían llegar a la zona del cerebro diana debido a la dificultad de atravesar dicha barrera.

Impacto ético, social, legal, político y organizativo de la implantación de la tecnología

El uso de LIFU está en continuo avance y, al igual que con otras técnicas de estimulación cerebral no invasivas, surgen cuestiones éticas y legales. Los pacientes deben ser informados y aconsejados. Se debe asegurar que el paciente comprende el procedimiento y sus posibles efectos y debe firmar un consentimiento informado. Al ser una tecnología que afecta la función cerebral existe preocupación sobre hasta qué punto es ético influir en aspectos relacionados con el humor, la personalidad o las capacidades cognitivas. Para garantizar la seguridad del paciente deberían existir protocolos y regulaciones específicas revisadas de forma continua, por ejemplo: de evaluación de riesgos y beneficios de la aplicación de LIFU, directrices clínicas a seguir para garantizar la seguridad y eficacia del tratamiento, o cumplir con la normativa de organismos reguladores como la FDA o equivalentes internacionales (32).

El previsible impacto organizativo no parece relevante en relación al uso de LIFU.

Impacto económico de la tecnología

No se han encontrado estudios de evaluación económica respecto al uso del LIFU. Sería preciso disponer de estudios de evaluación económica que permitan evaluar el impacto económico de esta técnica respecto a otras de estimulación cerebral tanto invasivas como no invasivas.

Difusión e introducción esperadas de la tecnología

Actualmente, no se ha encontrado información respecto a la autorización sobre el uso de LIFU por parte de la FDA. No obstante, la evidencia muestra, que la técnica se está utilizando para el tratamiento de temblor esencial y de patologías psiquiátricas utilizando dispositivos autorizados para la aplicación de HIFU en otras patologías. Algunos de estos dispositivos disponen de marcado CE.

Los resultados iniciales en cuanto a eficacia/efectividad y seguridad del uso de LIFU son favorables y parece que la tecnología puede ser una alternativa a otras técnicas de estimulación cerebral tanto invasivas como no invasivas. Aun así, la evidencia disponible se considera limitada por lo que se consideran necesarios nuevos estudios bien diseñados que además de eficacia/efectividad y seguridad, evalúen todos los factores de la estimulación cerebral con LIFU, entre ellos, los parámetros de estimulación más efectivos, el tiempo de sonicación y el número de sonicaciones a aplicar.

La difusión de la tecnología es previsible a medio-largo plazo. No obstante, serían precisos más estudios con mayor número de pacientes implicados, mayor tiempo de seguimiento clínico, y que comparen LIFU con otras alternativas terapéuticas para evaluar su eficacia/efectividad y seguridad en el tratamiento de temblor esencial y patología psiquiátrica. Sería de interés la elaboración de un protocolo de actuación para el uso de LIFU en las distintas patologías. Además, serían necesarios estudios de evaluación económica que permitan la evaluación de su impacto desde el punto de vista económico.

Recomendaciones e investigación en curso

Guías y directrices

Debido al grado de desarrollo de la tecnología, actualmente no se contempla el uso de esta alternativa terapéutica en las Guías de Práctica Clínica y documentos de consenso de expertos disponibles en el marco del manejo del temblor esencial y patologías psiquiátricas. Sería recomendable su uso bajo condiciones controladas, conforme a criterios definidos y en cumplimiento de rigurosos protocolos de seguridad.

Investigación en curso

Se han identificado numerosos ensayos clínicos en marcha, en distintas fases de desarrollo, que evalúan el uso de LIFU en distintas patologías neuropsiquiátricas. La mayoría de estos ensayos están financiados por centros de investigación y universidades. A continuación, se recogen algunos de los que estudian temblor esencial y determinadas patologías psiquiátricas:

1. Ultrasound neuromodulation in essential tremor. NCT06610877. Sponsor: University of California, San Francisco. Activo, reclutando.
2. Low intensity focused ultrasound for Parkinson's disease. NCT06763692. Sponsor: Ali Rezai. Activo, sin reclutar
3. Using low-intensity focused ultrasound to modulate deep brain areas for tremor control in Parkinson's disease patients. NCT06259708. Sponsor: University of British Columbia. Activo, sin reclutar.
4. Targeted circuit-based transcranial focused ultrasound intervention for obsessive-compulsive disorder TUS-OCD. NCT06722339. Sponsor: University of Plymouth. Activo, sin reclutar.
5. Low intensity ultrasound: a paradigm for depression and anxiety (LIFU). NCT05147142. Sponsor: Ocean State Research Institute, Inc. Reclutando.

6. LIFU for anxiety management. NCT05839847. Sponsor: Virginia Polytechnic Institute and State University. Activo, sin reclutar.
7. ExAblate for LIFU neuromodulation in patients with opioid use disorder (OUD). NCT06612788. Sponsor: West Virginia University. Activo, sin reclutar.
8. ExAblate for LIFU neuromodulation in patients with opioid use disorder (OUD) and/or other substance use disorders (SUDs). NCT04197921. Sponsor: InSightec. Reclutando.
9. Ultrasound neuromodulation of the brain for alcohol use disorder. NCT06518785. Sponsor: University of California, San Francisco. Reclutando.
10. Low intensity focused ultrasound for tobacco use disorder: high resolution targeting of the human insula. NCT06405074. Sponsor: Washington D.C. Veterans Affairs Medical Center. Reclutando.
11. LIFU for treatment for refractory opioid use disorder. NCT06218706. Sponsor: Ali Rezai. Reclutando.

Puntos clave

1. La estimulación cerebral con LIFU es una técnica mínimamente invasiva que utiliza ondas de ultrasonido focalizadas para estimular de forma dirigida y reversible estructuras profundas del cerebro.
2. No se ha encontrado información sobre si la aplicación de LIFU, así como si los dispositivos utilizados para la estimulación están aprobados por la FDA o tienen marcado CE. Algunos dispositivos con los que se aplica el LIFU tienen autorización de la FDA para otro tipo de ultrasonidos focalizados (HIFU) y marcado CE en alguna patología.
3. La evidencia disponible sobre la estimulación cerebral con LIFU para el tratamiento de temblor esencial y patología psiquiátrica es limitada. Se han recuperado 8 estudios (2 ensayos clínicos aleatorizados, 5 series de casos, y 1 a propósito de un caso). Los estudios incluyen pocos pacientes, con corto periodo de seguimiento y, en general, utilizan diferentes zonas diana cerebral para la estimulación, diferentes parámetros de estimulación, diferentes tiempos de estimulación y número de sonicaciones.
4. En relación con la seguridad, los estudios encontrados indican que la estimulación cerebral con LIFU es una técnica segura. No se encontraron efectos adversos a corto plazo.
5. La evidencia disponible sobre eficacia/efectividad de la estimulación cerebral con LIFU para el tratamiento de temblor esencial y de patología psiquiátrica parece que es eficaz a corto plazo. No obstante, es una técnica de aplicación relativamente reciente que necesita seguir investigándose.
6. No se han encontrado estudios de evaluación económica sobre el uso de estimulación cerebral con LIFU que permitan estimar su impacto económico. Tampoco se han encontrado datos económicos que comparen distintas técnicas de estimulación, tanto invasivas como no invasivas, con indicación similar.
7. Para confirmar los resultados de eficacia/efectividad y seguridad de la estimulación cerebral con LIFU en el tratamiento de temblor esencial y de patología psiquiátrica serían necesarios nuevos estudios controlados, con mayor número de casos, con seguimiento a largo plazo que evalúen la aplicación de LIFU (parámetros de estimulación, tiempo

de estimulación, número de sonicaciones, entre otros), así como la zona diana del cerebro a estimular en cada patología tratada. Igualmente, sería necesario la realización de estudios que comparen la estimulación cerebral con LIFU con otras técnicas de estimulación cerebral tanto invasivas como no invasivas.

8. Aún con la limitada evidencia actual, con los resultados obtenidos en los estudios encontrados, la difusión del uso de estimulación cerebral con LIFU podría ser previsible a medio-largo plazo.

Bibliografía

1. Rollins M, Harbaugh T, Fawzi M, Hamed M, Alkasab S, Almekawy M, et al. Neurological applications of focused ultrasound: an introduction and update on clinical and research trends. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2024;55(1).
2. Mehta RI, Carpenter JS, Mehta RI, Haut MW, Wang P, Ranjan M, et al. Ultrasound-mediated blood-brain barrier opening uncovers an intracerebral perivenous fluid network in persons with Alzheimer's disease. *Fluids Barriers CNS*. 2023;20(1):46.
3. Deveney CM, Surya JR, Haroon JM, Mahdavi KD, Hoffman KR, Enemuo KC, et al. Transcranial focused ultrasound for the treatment of tremor: A preliminary case series. *Brain Stimulation*. 2024;17(1):35-8.
4. Mahdavi KD, Jordan SE, Jordan KG, Rindner ES, Haroon JM, Habelhah B, et al. A pilot study of low-intensity focused ultrasound for treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Journal of psychiatric research*. 2023;168:125-32.
5. Tsuchiyagaito A, Kuplicki R, Misaki M, Edwards LS, Camprodon JA, Fitzgerald KD, et al. Reversible and Noninvasive Modulation of a Historical Surgical Target for Depression with Low Intensity Focused Ultrasound. 2024.
6. Riis TS, Lossner AJ, Kassavetis P, Moretti P, Kubanek J. Noninvasive modulation of essential tremor with focused ultrasonic waves. *Journal of neural engineering*. 2024;21(1).
7. Alfihed S, Majrashi M, Ansary M, Alshamrani N, Albrahim SH, Alsolami A, et al. Non-Invasive Brain Sensing Technologies for Modulation of Neurological Disorders. *Biosensors (Basel)*. 2024;14(7).
8. Cox SS, Connolly DJ, Peng X, Badran BW. A Comprehensive Review of Low-Intensity Focused Ultrasound Parameters and Applications in Neurologic and Psychiatric Disorders. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*. 2025;28(1):1-15.

9. Baek H, Lockwood D, Mason EJ, Obusez E, Poturalski M, Rammo R, et al. Clinical Intervention Using Focused Ultrasound (FUS) Stimulation of the Brain in Diverse Neurological Disorders. *Frontiers in Neurology*. 2022;13.
10. Alharbi O, Albaibi SA, Almutairi AA, Alsaqabi E, Alharbi M, Alharbi BS, et al. The Pharmacological Management of Essential Tremor and Its Long-Term Effects on Patient Quality of Life: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(12):e76016.
11. Organización Mundial de la Salud. Trastornos mentales: 2022 [Consultado el 14/04/2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
12. First MB. Tratamiento de las enfermedades mentales: 2024 [Consultado el 14/04/2025]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-de-la-salud-mental/introducci%C3%B3n-al-cuidado-de-la-salud-mental/tratamiento-de-las-enfermedades-mentales>.
13. Aderinto N, Olatunji G, Muili A, Kokori E, Edun M, Akinmoju O, et al. A narrative review of non-invasive brain stimulation techniques in neuropsychiatric disorders: current applications and future directions. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2024;60(1).
14. Cornelissen C, Finlinson E, Rolston JD, Wilcox KS. Ultrasonic therapies for seizures and drug-resistant epilepsy. *Frontiers in Neurology*. 2023;14.
15. Lescauwaet E, Vonck K, Sprengers M, Raedt R, Klooster D, Carrette E, et al. Recent Advances in the Use of Focused Ultrasound as a Treatment for Epilepsy. *Front Neurosci*. 2022;16:886584.
16. OSTEBA. Ultrasonido focalizado de BAJA intensidad para temblor esencial y patología psiquiátrica. Ficha Breve de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes OSTEBA.: Ministerio de Sanidad; 2021.
17. Mahoney JJ, Haut MW, Carpenter J, Ranjan M, Thompson-Lake DGY, Marton JL, et al. Low-intensity focused ultrasound targeting the nucleus accumbens as a potential treatment for substance use disorder: safety and feasibility clinical trial. *Frontiers in Psychiatry*. 2023;14.

18. Shah BR, Tanabe J, Jordan JE, Kern D, Harward SC, Feltrin FS, et al. State of Practice on Transcranial MR-Guided Focused Ultrasound: A Report from the ASNR Standards and Guidelines Committee and ACR Commission on Neuroradiology Workgroup. *American Journal of Neuroradiology*. 2025;46(1):2-10.
19. Benito-León J, León-Ruiz M. [Epidemiology of essential tremor]. *Rev Neurol*. 2020;70(4):139-48.
20. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25(5):534-41.
21. Sociedad Española de neurología. Impacto sociosanitario de las enfermedades neurológicas en España. 2025.
22. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology*. 2005;64(10):1721-5.
23. Basterra V. [Prevalence trends of high risk of mental disorders in the Spanish adult population: 2006-2012]. *Gac Sanit*. 2017;31(4):324-6.
24. Subdirección General de Información Sanitaria. Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos relacionados a partir de registros clínicos de atención primaria. BDCAP. Ministerio de Sanidad; 2021.
25. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord*. 2003;18(4):389-94.
26. Consejo General de la Psicología de España. INFOCOP. La carga de los problemas de salud mental es elevada en España, según un informe: 2024 [Consultado el 14/04/2025]. Disponible en: <https://www.infocop.es/la-carga-de-los-problemas-de-salud-mental-es-elevada-en-espana-segun-un-informe-europeo/>.
27. Salvador-Robert M, Baca-García E. Carga de comorbilidad en pacientes adultos con trastorno psiquiátrico ingresados en un hospital general 2012-2018. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2024.

28. Dragioti E, Radua J, Solmi M, Gosling CJ, Oliver D, Lascialfari F, et al. Impact of mental disorders on clinical outcomes of physical diseases: an umbrella review assessing population attributable fraction and generalized impact fraction. *World Psychiatry*. 2023;22(1):86-104.
29. Fan JM, Woodworth K, Murphy KR, Hinkley L, Cohen JL, Yoshimura J, et al. Thalamic transcranial ultrasound stimulation in treatment resistant depression. *Brain Stimulation*. 2024;17(5):1001-4.
30. Oh J, Ryu JS, Kim J, Kim S, Jeong HS, Kim KR, et al. Effect of Low-Intensity Transcranial Focused Ultrasound Stimulation in Patients With Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Clinical Trial. *Psychiatry Investigation*. 2024;21(8):885-96.
31. Rezai AR, Ranjan M, D'Haese P-F, Haut MW, Carpenter J, Najib U, et al. Noninvasive hippocampal blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease with focused ultrasound. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(17):9180-2.
32. Técnicas de Estimulación Cerebral No Invasiva,: [Consultado el 15/04/2025]. Disponible en: <https://estudiapsicologiaonline.es/tecnicas-de-estimulacion-cerebral-no-invasiva/>.

Anexo I. Búsqueda bibliográfica

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

BIBLIOTECA COCHRANE

| No. | Query | Results |
|-----|---|---------|
| #1 | (low NEAR/1 intensity NEAR/1 focused NEAR/1 ultrasound):ti,ab,kw | 46 |
| #2 | MeSH descriptor: [Essential Tremor] explode all trees | 204 |
| #3 | (essential NEAR/1 tremor):ti,ab,kw | 529 |
| #4 | MeSH descriptor: [Depression] explode all trees | 19070 |
| #5 | depression:ti,ab,kw | 111074 |
| #6 | (depressive NEAR/2 disorder):ti,ab,kw | 21847 |
| #7 | MeSH descriptor: [Anxiety] explode all trees | 13320 |
| #8 | MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] explode all trees | 10619 |
| #9 | anxiety:ti,ab,kw | 83989 |
| #10 | (anxiety NEAR/2 disorder):ti,ab,kw | 11423 |
| #11 | (psychiatric NEAR/1 disorder):ti,ab,kw | 1163 |
| #12 | (mental NEAR/1 disorder):ti,ab,kw | 2017 |
| #13 | #2 or #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 | 157264 |
| #14 | #1 AND # 14 | 4 |

Bases de datos generales

MEDLINE (OVID)

| No. | Query | Results |
|-----|--|---------|
| #1 | (low-intensity adj1 focused adj1 ultrasound).ti,ab,kw. | 306 |
| #2 | Essential Tremor/ | 3055 |
| #3 | (essential adj1 tremor).ti,ab,kw. | 5065 |

| No. | Query | Results |
|-----|--|---------|
| #4 | Depression/ | 166449 |
| #5 | depression.ti,ab,kw. | 471482 |
| #6 | (depressive adj2 disorder).ti,ab,kw. | 42224 |
| #7 | Anxiety/ or Anxiety Disorders/ | 151522 |
| #8 | anxiety.ti,ab,kw. | 300517 |
| #9 | (anxiety adj2 disorder).ti,ab,kw. | 0 |
| #10 | (psychiatric adj1 disorder).ti,ab,kw. | 12225 |
| #11 | (mental adj1 disorder).ti,ab,kw. | 12258 |
| #12 | 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 | 718744 |
| #13 | 1 and 12 | 21 |

EMBASE

| No. | Query | Results |
|-----|--|---------|
| #1 | 'low intensity focused ultrasound'/exp | 397 |
| #2 | (low NEAR/1 intensity NEAR/1 focused NEAR/1 ultrasound):ti,ab,kw | 482 |
| #3 | 'essential tremor'/exp | 8659 |
| #4 | (essential NEAR/1 tremor):ti,ab,kw | 8344 |
| #5 | 'depression'/exp | 723625 |
| #6 | depression:ti,ab,kw | 670778 |
| #7 | (depressive NEAR/2 disorder):ti,ab,kw | 62364 |
| #8 | 'anxiety'/exp OR 'anxiety disorder'/exp | 649752 |
| #9 | anxiety:ti,ab,kw | 431265 |
| #10 | (anxiety NEAR/2 disorder):ti,ab,kw | 38230 |
| #11 | (psychiatric NEAR/1 disorder):ti,ab,kw | 19657 |
| #12 | (mental NEAR/1 disorder):ti,ab,kw | 18583 |
| #13 | #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 | 1402565 |
| #14 | #1 OR #2 | 572 |
| #15 | #13 AND #14 | 69 |

Bases de datos de ensayos clínicos

1. CLINICAL TRIALS.ORG

Low-intensity focused ultrasound

LIFU

2. INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM (ICTRP) en <https://trialsearch.who.int/>

Low-intensity focused ultrasound

LIFU

