

# INFORME RÀPID

Març - 2020

## **HIFU (high-intensity focused ultrasound) per al tractament del tremolor essencial**

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat de dret públic adscrita al Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya que actua al servei de les polítiques públiques. L'AQuAS té la missió de generar coneixement rellevant mitjançant l'avaluació i l'anàlisi de dades per a la presa de decisions amb la finalitat de contribuir a la millora de la salut de la ciutadania i la sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del grup Reference site "quatre estrelles" de l'European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing de la Comissió Europea, del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) i és Unitat Associada a INGENIO (CSIC-UPV). L'any 2019 AQuAS ha estat reconeguda amb la medalla Josep Trueta al mèrit sanitari per part del Govern de la Generalitat de Catalunya.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent:

Reig-Viader R, Colàs-Campàs L. HIFU (high-intensity focused ultrasound) per al tractament del tremolor essencial. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.  
Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona  
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2020, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya  
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya  
Primera edició: Barcelona, març 2020



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional. La llicència es pot consultar a:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>



# HIFU (high intensity focused ultrasound) per al tractament del tremolor essencial

## **Autoria**

Rita Reig Viader

Doctora en Biologia, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Laura Colàs Campàs

Doctora en Biologia, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

## **Revisors externs**

Mireia Espallargues

Metgessa especialista en Medicina Preventiva i Salut Pública, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Les autores declaren no tenir cap conflicte d'interès en relació amb aquest document.



# Índex

Resum.....	6
Introducció.....	7
Objectius .....	9
Metodologia.....	10
Estratègia de cerca .....	10
Extracció de dades.....	11
Avaluació de la qualitat de les publicacions.....	11
Resultats .....	13
Resultats dels estudis clínics controlats i aleatoritzats.....	14
Resultats de les metanàlisis .....	14
Resultats dels estudis econòmics.....	15
Resultats dels informes d'avaluació.....	16
Discussió i Conclusions.....	20
Recomanacions.....	21
Annexos .....	22
Abreviacions.....	27
Bibliografia .....	28



## Índex de taules

Taula 1. Resum de l'anàlisi de qualitat de la literatura inclosa a l'informe.....	12
Taula 2. Resum dels resultats de la revisió de la literatura. ....	13
Taula 3. Característiques de l'assaig clínic controlat i aleatoritzat identificat en la cerca. ....	22
Taula 4. Extracció de dades de les publicacions derivades de l'estudi clínic controlat i aleatoritzat identificat en la cerca.....	23
Taula 5. Extracció de dades de les metanàlisis identificades en la cerca. ....	25
Taula 6. Extracció de dades dels estudis econòmics identificats en la cerca.....	26

# Resum

## Introducció

L'ablació a nivell del tàlem mitjançant ultrasons focalitzats d'alta intensitat (HIFU, per les seves sigles en anglès) és una tecnologia actualment en expansió per al tractament del tremolor essencial en pacients refractaris o no candidats al tractament farmacològic. El seu principal avantatge en comparació amb les tecnologies no farmacològiques més esteses fins al moment, com l'estimulació cerebral profunda o la radiocirurgia, és que es tracta d'una tècnica no invasiva ja que no requereix craniotomia. L'objectiu d'aquest informe és revisar l'evidència científica pel que fa a eficàcia/efectivitat clínica, la seguretat i l'eficiència de l'ús del HIFU per al tractament del tremolor essencial en pacients refractaris al tractament farmacològic.

## Metodologia

Es va dur a terme una revisió sistemàtica de la literatura actualitzada a partir de l'informe publicat per l'agència basca OSTEBA el 2018 sobre l'ús del HIFU per al tractament del tremolor essencial. La cerca es va realitzar a la base de dades PubMed amb l'objectiu d'identificar revisions sistemàtiques, metanàlisis, assajos clínics controlats i aleatoritzats, estudis comparatius i avaluacions econòmiques. A més, es van cercar informes d'avaluació espanyols i internacionals a la base de dades de RedETS i a Google.

## Resultats

L'únic assaig clínic aleatoritzat identificat va reportar resultats positius d'eficàcia i efectivitat clíniques donat que va observar una millora en el tremolor de la mà i de la qualitat de vida del pacient com a conseqüència de la intervenció mitjançant HIFU. Els resultats de les metanàlisis i informes d'avaluació de tecnologies sanitàries inclosos en aquest informe anaven en la mateixa direcció. No obstant, tots els resultats corresponien a comparacions pre- vs. postintervenció, i només l'assaig clínic esmentat va realitzar una comparació entre dos grups d'un nombre reduït de persones, l'un intervingut per HIFU i l'altre amb una intervenció simulada. D'altra banda, l'únic estudi que va analitzar el cost-utilitat del tractament del tremolor essencial per HIFU va obtenir una relació incremental cost-efectivitat (ICER, per les seves sigles en anglès) per any de vida ajustat per qualitat (AVAC) guanyat fora dels llindars acceptats dins el context espanyol, tant quan el HIFU es comparava amb la no cirurgia, com quan es comparava amb la radiocirurgia o l'estimulació cerebral profunda.

## Conclusions

No existeix suficient evidència científica que assenyali el HIFU com a tècnica d'elecció, per davant de l'estimulació cerebral profunda, en els casos de tremolor essencial no aptes o refractaris al tractament farmacològic.

# Introducció

El tremolor essencial és un dels desordres de moviment més comuns, ja que s'estima que afecta a aproximadament un 1% de la població mundial (1,2). La incidència d'aquest trastorn incrementa amb l'edat, i la majoria dels estudis poblacionals no mostren diferències significatives entre homes i dones (1). És el cas de l'estudi Neurological Disorders of Central Spain (NEDICES) (3), basat en els resultats d'una enquesta realitzada porta a porta a més de 5000 persones majors de 65 anys de Madrid i Àvila entre els anys 1994 i 1998. Aquest estudi detectà aleshores una prevalença total de tremolor essencial del 4,8% en la cohort analitzada (4,6% en homes i 5,0% en dones) i una incidència anual de 616 casos per cada 100.000 habitants. De fet, segons el Conjunt mínim bàsic de dades (CMBD) del Sistema Nacional de Salut espanyol el 2016 es van diagnosticar a Espanya 10.921 casos dels quals 7.956 (72,9%) corresponien a majors de 74 anys, i el 2017 se'n van diagnosticar 13.702 dels quals 9.937 (72,5%) corresponien a aquesta franja d'edat més avançada (Fig. 1).

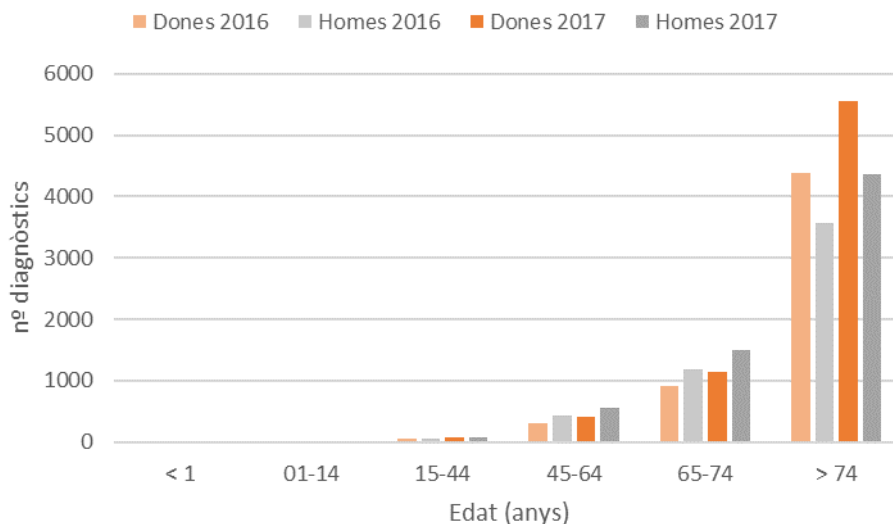


Figura 1. Nombre de diagnòstics de tremolor essencial realitzats entre els anys 2016 i 2017, distribuïts per franges d'edat i diferenciats per sexe. Dades extretes del CMBD del Sistema Nacional de Salut espanyol, codi CIE10 G25.0.

El tremolor essencial rep aquesta denominació perquè se'n desconeix la causa exacta, però s'ha vist que té un component genètic important (1,4). Entre el 30% i el 70% del pacients presenten història familiar de la malaltia i la proporció assoleix el 80% en els casos en què l'inici es produeix al voltant dels 40 anys (5). No obstant, la seva heterogeneïtat genètica i fenotípica suggereix que, més que una malaltia sola, es tracta d'una síndrome causada per diferents trastorns neurològics (5). De fet, el grup de treball sobre tremolor de la International Parkinson and Movement Disorder Society, en el seu document de consens del 2018 (6), defineix el tremolor essencial com una síndrome de tremolor aïllat que es caracteritza per tractar-se d'un tremolor d'acció<sup>a</sup> bilateral en les extremitats superiors, d'almenys tres anys de durada, amb o sense tremolor en altres localitzacions (ex. cap, veu o extremitats inferiors), i amb absència d'altres signes neurològics, com ara distonia, atàxia o Parkinson. Acostuma a aparèixer a tots dos costats del cos però, precisament perquè es tracta d'un tremolor d'acció

<sup>a</sup> Tremolor que es produeix amb el moviment voluntari d'un múscul.

i, per tant, s'activa per un moviment voluntari, normalment predomina en una de les mans (4). En algunes persones, el tremolor és lleu i es manté estable durant molts anys (4). Tanmateix, tot i que la freqüència del tremolor pot disminuir amb l'edat, en molts casos la intensitat incrementa, exercint un impacte important sobre la qualitat de vida de la persona, obstaculitzant-li la realització d'activitats quotidianes –com ara escriure i dibuixar, beure d'un got, utilitzar utensilis per menjar o un ordinador– especialment quan el tremolor afecta a totes dues mans (4,5). A més, les emocions fortes l'estrès, la febre, l'esgotament físic, nivells baixos de glucèmia o determinades medicacions, entre d'altres factors, poden desencadenar el tremolor o incrementar-ne la intensitat (4,5).

Donat que el tremolor essencial és una patologia inhabilitant, habitualment es tracta farmacològicament (1,7,8). No obstant, aproximadament la meitat dels pacients no són aptes per a aquest tipus de tractament bé perquè són refractaris a la medicació, experimenten un control inadequat del tremolor quan es mediquen, tenen alguna contraindicació per al tractament farmacològic, o bé no en toleren els efectes adversos (9). Tot i que la patofisiologia del tremolor essencial encara no es comprèn del tot, se sap que hi està implicat el circuit neuronal cerebel-talàmic-cortical (9). Per aquest motiu, en els pacients refractaris al tractament farmacològic i en els que els està contraindicat, és comú que s'opti per la lesió unilateral del tàlem (talatomia) mitjançant radiocirurgia per Gamma knife o, més freqüentment, per l'estimulació cerebral profunda (DBS, per les seves sigles en anglès) del nucli intermedi ventral del tàlem (1,8,10).

En els darrers anys, s'ha començat a estendre l'ús dels ultrasons focalitzats d'alta intensitat (HIFU, per les seves sigles en anglès) per dur a terme la talatomia del nucli ventral intermedi de forma no invasiva, ja que es tracta d'una tècnica que no requereix craniotomia i, per tant, està exempta dels riscos de seguretat associats a aquesta pràctica (9). El HIFU es basa en l'ablació d'un teixit mitjançant l'emissió *in situ* d'un nivell suficient d'energia acústica que provoca un increment de temperatura (11). Aquesta ablació, es pot realitzar bé guiada per ressonància magnètica (MRgFUS, per les seves sigles en anglès) bé per ultrasons (USgFUS, per les seves sigles en anglès)<sup>b</sup> (11). Tot i que una de les primeres aplicacions clíniques on s'esperava introduir l'ús del HIFU (als anys cinquanta) era precisament en el tractament de malalties cerebrals, la Food and Drug Administration (FDA) no va aprovar el seu ús per al tractament del tremolor essencial fins l'any 2016 (12). I, de fet, el dispositiu ExAblate Neuro tipus 1 (InSightec, Tirat Carmel, Israel), el més utilitzat per al tractament del tremolor mitjançant HIFU, va rebre la marca CE recentment (octubre del 2018) (13,14).

---

<sup>b</sup> Donat que tant el MRgFUS com el USgFUS corresponen a tècniques de HIFU on l'única diferència és la forma de rastreig de la zona on es practicarà l'ablació, per facilitar la lectura de l'informe, s'emprarà sempre el terme HIFU excepte a les taules d'extracció de dades de l'Annex, on s'ha respectat la denominació original de les publicacions.





# Objectius

L'objectiu de l'informe és revisar l'evidència científica pel que fa a eficàcia/efectivitat clínica, la seguretat i l'eficiència de l'ús del HIFU per al tractament del tremolor essencial en pacients refractaris al tractament farmacològic.

# Metodologia

Es va dur a terme una revisió ràpida de l'evidència científica.

## Estratègia de cerca

La revisió de l'evidència sobre l'ús del HIFU per al tractament del tremolor essencial s'ha realitzat, d'una banda, a partir dels resultats de l'informe publicat per l'agència basca OSTEBA el 2018 (13) i, de l'altra, duent a terme una actualització de la literatura publicada posteriorment a l'informe esmentat.

Es va realitzar una cerca sistemàtica que inclogués revisions sistemàtiques, metanàlisis, assajos clínics controlats i aleatoritzats, estudis comparatius i avaluacions econòmiques a la base de dades PubMed aplicant els criteris detallats a continuació:

Dates de cerca: de l'01/10/2016 al 19/02/2020

#1 *"High-Intensity Focused Ultrasound Ablation"[Mesh] OR "high-intensity focused ultrasound ablation"[Tiab] OR "focused ultrasound"[Tiab] OR HIFU[Tiab]*

#2 *"Essential Tremor"[Mesh] OR "essential tremor"[Tiab]) OR ((essential[Tiab] OR familial[Tiab] OR hereditary[Tiab]) AND tremor[Tiab])*

#3 *systematic review[title] OR (systematic[title] AND review[title]) OR systematic[sb] OR Cochrane Database Syst Rev[ta] OR "systematic review"[pt] OR Metaanal\*[title] OR meta-analysis[title] OR Meta-Analysis[pt]*

#4 *randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random\*[title] OR trial\*[title]*

#5 *comparative study[pt] OR (comparative[Tiab] AND stud\*[Tiab])*

#6 *"costs and cost analysis"[MeSH] OR "cost-benefit analysis"[MeSH] OR "cost allocation"[MeSH] OR "cost control"[MeSH] OR "cost of illness"[MeSH] OR "cost savings"[MeSH] OR "cost sharing"[MeSH] OR cost[title] OR costs[title]*

A partir d'aquesta cerca, es van identificar 119 articles:

- Revisions sistemàtiques i metanàlisis: #1 AND #2 AND #3 = 35 documents
- Assajos clínics controlats i aleatoritzats: #1 AND #2 AND #4 = 44 documents
- Estudis comparatius: #1 AND #2 AND #5 = 30 documents
- Avaluacions econòmiques: #1 AND #2 AND #6 = 10 documents

Un cop descartats 8 duplicats, es va dur a terme una revisió per parells del títol i el resum dels 111 documents restants. D'aquesta revisió, només 16 publicacions es van donar per vàlides, ja que es van escollir específicament aquelles que entressin dins alguna de les categories descrites més amunt (revisions sistemàtiques, metanàlisis, assajos clínics controlats i aleatoritzats, estudis comparatius i avaluacions econòmiques) i que aportessin evidència sobre l'ús del HIFU per al tractament del tremolor essencial. Finalment, durant l'anàlisi en profunditat dels documents seleccionats, es va excloure 1 estudi comparatiu que estava inclòs en dos dels metanàlisis seleccionats, 2 assajos clínics controlats i aleatoritzats i 2 de cost-efectivitat els resultats dels quals no aplicaven als objectius de l'informe, 1 anàlisi comparativa de dos assajos clínics controlats i aleatoritzats, 1 protocol per una revisió sistemàtica i 1 revisió narrativa.

Adicionalment, es van cercar informes d'avaluació previs a la base de dades de RedETS, per identificar avaluacions de la tecnologia elaborades dins el context espanyol, i es va realitzar una cerca a Google per identificar possibles informes d'avaluació realitzats per agències no espanyoles. Els paràmetres utilitzats per aquesta cerca van ser:

*tremor hifu OR "Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound" "technology assessment" filetype:pdf*

## Extracció de dades

Els resultats de l'informe s'han elaborat a partir de 3 publicacions derivades d'un mateix assaig clínic controlat i aleatoritzat (15–17), 2 metanàlisis (18,19), 3 estudis de cost-efectivitat (20–22) i 2 informes d'avaluació de tecnologies sanitàries publicats el 2018, l'un del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Regne Unit (23) i l'altre de l'agència canadenseca Health Quality Ontario (HQO) (9).

L'extracció de dades es va realitzar separatament. L.C.C. va recollir els resultats de les metanàlisis i dels estudis de cost-efectivitat i R.R.V. els de l'assaig clínic controlat i aleatoritzat i dels informes d'avaluació de tecnologies sanitàries. L'extracció de dades detallada es presenta a les taules 3-6 de l'annex.

## Avaluació de la qualitat de les publicacions

L'avaluació de la qualitat es va realitzar en funció del tipus d'estudi (taula 1). Per a l'assaig clínic controlat i aleatoritzat (15–17) es va utilitzar l'avaluació del risc de biaix per mitjà de l'eina elaborada per la Cochrane (24) publicat a l'informe de l'agència canadenseca HQO (9); per a les metanàlisis (18,19) es va utilitzar l'eina AMSTAR d'anàlisi del risc de biaix (25); i els estudis econòmics es van avaluar a partir d'una adaptació de l'eina CASP (26) elaborada per la Public Health Resource Unit de l'Institute of Health Science d'Oxford (Regne Unit).

La qualitat de l'assaig clínic controlat i aleatoritzat (15–17) va resultar elevada. Pel que fa a les metanàlisis, en general, es va observar una confiança moderada, ja que la puntuació obtinguda a l'AMSTAR per la metanàlisi publicada per Mohammed *et al.* (18) va ser baixa i la de la publicada per Schreglmann *et al.* va ser alta. Per últim, els estudis econòmics van

acomplir la meitat o més dels ítems avaluats per mitjà de l'eina de l'Institute of Health Science d'Oxford. Cal destacar, a més, que cap de les anàlisis econòmiques es va realitzar tenint en compte un context europeu i, per tant, la seva aplicabilitat al context nacional és limitada.

Taula 1. Resum de l'anàlisi de qualitat de la literatura inclosa a l'informe.

Tipus estudi	Referència	Mètode	Resultat
<b>Assaig clínic controlat i aleatoritzat</b>	Elias 2016 (15)	Risc de biaix	Baix
	Chang 2018 (16)		
	Halpern 2019 (17)		
<b>Metanàlisis</b>	Schreglmann 2017 (19)	AMSTAR	9/11
	Mohammed 2018 (18)		5/11
<b>Estudis econòmics</b>	Ravikumar 2017 (20)	Adaptació del CASP	6/12
	Li 2018 (21)		8/12
	Igarashi 2019 (9)		6/12

# Resultats

Es va dur a terme una extracció de dades (veure taules 3-6 a l'annex) de totes les publicacions identificades i valorades com a aptes per ser incloses a l'informe tenint en compte els resultats d'eficàcia/efectivitat clínica (millora en el tremolor de la mà, en el tremolor general, en les mesures funcionals de discapacitat i en la qualitat de vida), de seguretat (efectes adversos derivats de la intervenció) i d'eficiència (tenint en compte el cost de realitzar la cirurgia i els anys de vida ajustats per qualitat comparant la intervenció per HIFU amb no realitzar cirurgia o realitzar una cirurgia de tipus invasiu, bé sigui estimulació cerebral profunda o radiocirurgia estereotàctica). Cal esmentar però, que tots els estudis inclosos a l'informe que presenten dades d'efectes adversos de la tècnica, no comparen els resultats de seguretat amb cap altra intervenció. El resum d'aquesta extracció de dades es mostra a la taula 2.

Taula 2. Resum dels resultats de la revisió de la literatura.

En verd s'assenyalen els resultats favorables al HIFU (estadísticament significatius), en vermell els desfavorables (estadísticament significatius) i en gris els resultats estadísticament no significatius. Cap dels estudis va comparar els resultats de seguretat contra cap altra intervenció.

Tipus estudi	Referència	EFICÀCIA/EFFECTIVITAT			SEGURETAT	EFICIÈNCIA	
		Pre- vs. Post-	HIFU vs. Simulat	vs. DBS o RC		vs. DBS	vs. RC
ACCA's	Elias 2016 (2)	Verd	Verd				
	Chang 2018 (3)	Verd	Verd				
	Halpern 2019 (4)	Verd	Verd				
MA's	Schreglmann 2017 (6)			Gris			
	Mohammed 2018 (5)	Verd					
C-E	Ravikumar 2017 (7)	Verd					Verd
	Li 2018 (8)	Verd				Verd	Verd
	Igarashi 2019 (9)	Verd				**	
HTA's	Osteba 2018 (1)	Verd		Gris			
	NICE 2018 (10)	Verd		Gris			
	HQO 2018 (11)	Verd		Gris			Verd

ACCA's. Assajos clínics controlats i aleatoritzats

MA's. Metanàlisis

C-E. Estudis de cost-efectivitat

HTA's. Avaluacions de tecnologies sanitàries

Pre- vs. Post. Comparació de diferents paràmetres abans i després d'intervenir el pacient amb HIFU

DBS. Estimulació cerebral profunda, per les seves sigles en anglès

RC. Radiocirurgia estereotàctica

\*\*L'estudi només analitza la diferència entre costos.

## Resultats dels estudis clínics controlats i aleatoritzats

Es van identificar tres publicacions derivades d'un mateix estudi clínic (15–17) –corresponents a tres períodes de seguiment–, el qual es va realitzar simultàniament en pacients de vuit centres hospitalaris dels Estats Units, Canadà, Corea del Sud i Japó. L'assaig va incloure 76 pacients amb tremolor essencial a la mà refractari a medicació. D'aquests, 56 van ser assignats aleatòriament dins el grup d'intervenció mitjançant talamotomia unilateral per HIFU transcranial i 20 dins el grup d'intervenció simulada. Posteriorment a la intervenció, es va dur a terme un seguiment de l'estat dels pacients de fins a tres anys. Cal esmentar però que, als tres mesos, es va donar l'oportunitat a tots els individus del grup de simulació de ser intervinguts mitjançant HIFU, dels quals 19 hi van accedir. Per tant, a partir dels tres mesos, l'anàlisi dels resultats només compara l'eficàcia i la seguretat de la intervenció amb l'estat basal del pacient. Es va valorar el canvi en el tremolor i en la discapacitat funcional mitjançant l'escala *Clinical Rating Scale for Tremor* (CRST) i com afectava a la qualitat de vida a partir del qüestionari *Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire* (QUEST).

Així, es va observar una reducció significativa del tremolor de la mà, del tremolor general i de la discapacitat funcional tant en comparar el grup de pacients intervinguts contra el grup control com en comparar l'estat basal dels pacients contra el seu estat un cop intervinguts als 3, 6, 12, 24 i 36 mesos postintervenció. De fet, es va observar que el canvi esmentat era detectable ja el primer mes (15), i es mantenia constant al llarg del temps (16,17). Els resultats van ser del tot equivalents pel que fa als canvis en la qualitat de vida que havien percebut els pacients després de la intervenció.

Pel que fa als efectes adversos associats a la intervenció per HIFU, la majoria van ser de caràcter lleu excepte dos episodis puntuals (un atac isquèmic transitori i una hipoestèsia densa i permanent dels dits polze i índex), i en cap cas es va produir infeccions o hemorràgies. Entre els efectes s'hi va comptar parestèsia i insensibilitat, alteració de la marxa, alteració del gust, disàrtria, atàxia, desequilibri, mal de cap, fatiga, dissimetria i debilitat muscular. No obstant, passat un any, alguns efectes ja no s'observaven en cap pacient i molts havien reduït la seva incidència. És important remarcar que l'estudi simplement reporta una monitorització dels efectes adversos identificats en els pacients des que són intervinguts fins als 3 anys posteriors i, en cap cas, compara els resultats amb una altra tècnica.

## Resultats de les metanàlisis

Es van identificar dues metanàlisis que complien amb els criteris d'inclusió establerts. El primer d'ells, publicat al 2018 per Schreglmann (19), va dur a terme una avaluació de l'efecte de la intervenció a través de la comparació de la gravetat del tremolor pre- i postintervenció incloent-hi un total de 13 cohorts d'estudi (ablació del nucli ventral intermedi utilitzant radiocirurgia estereotàctica (n = 254), HIFU (n = 79) i radiofreqüència (n = 25); ablació del tracte cerebrotalàmic utilitzant HIFU (n = 27)). L'anàlisi va comparar la neurocirurgia per HIFU respecte un tipus concret de radiocirurgia estereotàctica i la radiofreqüència. Tant en termes d'eficàcia com de seguretat no es van observar diferències significatives entre el HIFU i els dos tractaments comparadors. A la segona metanàlisi, publicada al 2018 per Mohammed *et al.* (18), també s'hi va analitzar la gravetat del tremolor abans i després de la intervenció (escala CRST) i, a més es va avaluar la millora la qualitat de vida després del tractament (escala QUEST), en un total

de 9 estudis els quals incloïen 160 pacients. Tots els estudis van mostrar una millora en la puntuació en l'escala CRST la qual reflecteix la reducció de la gravetat de la patologia i de la discapacitat associada al tremolor. Pel que fa a la qualitat de vida mesurada a través de l'escala QUEST també es va observar una millora després del tractament amb MRIFUS (millora del 46,5%).

## Resultats dels estudis econòmics

Es van identificar 3 estudis que incloïen anàlisis econòmics sobre el tractament amb HIFU per al tremolor essencial. L'estudi de Ravikumar *et al.* (Estats Units, 2017) (20), va analitzar els costos i la utilitat de la tecnologia HIFU des de la perspectiva de la societat utilitzant el reemborsament que fa Medicare dels EEUU com a aproximació dels costos. Aquesta anàlisi va incloure 4 estudis amb un total de 83 pacients els quals comparaven el HIFU amb l'estimulació cerebral profunda i radiocirurgia estereotàctica. L'estudi va concloure que el HIFU era significativament menys costosa que l'estimulació cerebral profunda (20.593 \$ vs. 27.906 \$). En canvi, tot i que el HIFU va resultar significativament més efectiva que la radiocirurgia estereotàctica (respectivament, efectivitat mitjana  $\pm$  desviació estàndard:  $0,194 \pm 0,005$  vs.  $0,116 \pm 0,003$ ), no existien diferències significatives entre les dues tècniques pel que fa al cost (20.593 \$ vs. 20.013 \$). D'altra banda, l'estudi de cost-efectivitat amb un horitzó de 5 anys de Li *et al.* (21) publicat el 2018 al Canadà, va comparar el HIFU amb la no cirurgia, l'estimulació cerebral profunda i la radiocirurgia estereotàctica des de la perspectiva del pagador públic. En comparar el HIFU amb la no cirurgia, aquesta primera va presentar un augment del cost (23.497 \$ vs. 2.060 \$) i un any de vida ajustat per qualitat (AVAC) incremental de 0,47, donant lloc a un ICER de 45.817 \$/AVAC. En l'estudi de cost-efectivitat amb els altres dos comparadors, per una banda, el HIFU va resultar més efectiva que la radiocirurgia però més costosa (ICER = 119.607 \$/AVAC) i, per l'altra banda, en comparació amb l'estimulació cerebral profunda, tot i que el HIFU era menys efectiva també era menys costosa (ICER = 130.850 \$/AVAC). L'últim estudi identificat, publicat al 2019 per Igarashi *et al.* (22), únicament va comparar el HIFU amb l'estimulació cerebral profunda per a determinar les diferències de costos entre els dos tractaments des de la perspectiva dels pagadors sanitaris del Japó. Independentment del tipus d'anàlisi utilitzada, el HIFU resultava menys costosa en comparació amb l'estimulació cerebral profunda; no obstant, no es va dur a terme cap estudi d'efectivitat.

En definitiva, comparada amb la radiocirurgia estereotàctica i l'estimulació cerebral profunda, el HIFU seria més efectiva. A més, tant l'estudi de Ravikumar i col·laboradors (20) com el d'Igarashi i col·laboradors (22) conclouen que el HIFU és més econòmica que l'estimulació cerebral profunda. No obstant, l'únic estudi que calcula el cost-utilitat de el HIFU, el de Li i col·laboradors (21), reporta un ICER per AVAC guanyat superior a l'interval acceptat en el context espanyol de 20.000-25.000 €/AVAC (27), tant quan el HIFU es compara amb la no cirurgia, com quan es compara amb les dues altres tècniques alternatives (radiocirurgia i estimulació cerebral profunda).

## Resultats dels informes d'avaluació

OSTEBA, 2018 (13)

### Metodologia

Revisió sistemàtica de la literatura clínica i econòmica.

### Resultats

- Eficàcia: Els estudis analitzats indiquen que talamotomia realitzada mitjançant HIFU comporta una millora en els pacients tan pel que fa al tremolor essencial a la mà com per al tremolor total i per les mesures funcionals de discapacitat i de qualitat de vida. No obstant, el HIFU no presenta resultats significativament millors en comparació amb la tècnica d'estimulació cerebral profunda del nucli ventral intermedi del tàlem, sigui unilateral o bilateral.
- Seguretat: Els esdeveniments adversos reportats per a el HIFU són, generalment, de caràcter lleu i, en alguns casos, transitoris. Els efectes de caràcter greu es produeixen molt puntualment.
- Cost-efectivitat: No disposen de dades econòmiques.

### Conclusions

El tractament mostra uns resultats positius discrets que cal corroborar a partir de la realització d'estudis metodològicament adequats que permetin establir unes recomanacions suficientment fortes sobre el seu ús. Donat que no es va identificar literatura de qualitat que ajudi a verificar l'adequació del tractament estudiat en els pacients que presenten tremolor essencial, és necessari esperar que se'n produeixi per poder emetre conclusions més rellevants.

L'informe suggereix que la cartera de serveis del Sistema Nacional de Salut realitzi una enquesta a tots els serveis sanitaris públics (hospitals) en relació a l'ús de la tecnologia. En el cas d'estar implementada en algun d'ells, sol·licitar paral·lelament les dades referents a la utilització de la mateixa amb la finalitat de poder completar amb una informació metodològicament més adequada, els resultats i conclusions relatius a l'aplicació de el HIFU per al tractament del tremolor essencial.



## NICE, 2018 (23)

### Metodologia

Revisió sistemàtica de la literatura clínica.

### Resultats

- Eficàcia: El grup de treball i comitè d'experts implicats en l'elaboració de l'informe van considerar que els resultats d'eficàcia claus associats a el HIFU són que permet reduir de forma sostinguda el tremolor i que els pacients perceben una millora a nivell funcional i en la seva qualitat de vida.
- Seguretat: Es va considerar que els resultats de seguretat més importants estan associats a conseqüències neurològiques produïdes accidentalment i a hemorràgia intracerebral. No obstant, el comitè d'experts va manifestar que el HIFU representa una alternativa a d'altres mètodes més invasius que s'utilitzen per lesionar el tàlem.
- Cost-efectivitat: No es menciona.

### Recomanacions

- L'evidència disponible pel que fa a la seguretat de el HIFU unilateral per al tractament del tremolor essencial refractari a tractament farmacològic no mostra problemes importants que en contraindiquin l'ús. No obstant, existeix poca evidència pel que fa a la seva eficàcia. Per aquest motiu, el NICE no recomana l'ús d'aquest procediment excepte en casos especials.
- Els professionals que vulguin realitzar HIFU per tractar tremolor essencial refractari a medicació han d'informar a les autoritats sanitàries, informar detalladament al pacient sobre les característiques de la tècnica i sobre els procediments alternatius disponibles, auditar i reportar els resultats clínics de tots els pacients sotmesos a la intervenció (el NICE disposa d'una eina per dur a terme aquest seguiment).
- La selecció dels pacients l'ha de realitzar un equip multidisciplinari amb experiència en el maneig del tremolor essencial, i que inclogui clínics amb entrenament específic en la tècnica.
- La recerca que es dugui a terme cal que inclogui estudis clínics aleatoritzats i ha d'abordar la selecció de pacients i reportar la millora funcional dels pacients i de la seva qualitat de vida, i proporcionar dades de seguiment a llarg termini.

## Metodologia

Revisió sistemàtica de la literatura clínica i econòmica, anàlisi del cost-efectivitat de la neurocirurgia per HIFU en comparació amb altres tractaments mitjançant la creació d'un model de Markov, estimació de l'impacte pressupostari públic, estudi qualitatiu mitjançant entrevistes amb pacients que pateixen tremolor essencial i les seves famílies.

## Resultats

- **Eficàcia:** En els estudis no comparatius, el HIFU va presentar una millora significativa en la gravetat del tremolor i en la qualitat de vida dels pacients, va mostrar una reducció significativa de la discapacitat funcional (GRADE molt baix), i va resultar significativament més efectiva que el procediment simulat (GRADE alt). No es van identificar diferències significatives pel que fa a la millora en la gravetat del tremolor, la discapacitat funcional o la qualitat de vida en comparar el HIFU amb l'estimulació cerebral profunda (GRADE molt baix). Així mateix, no van observar diferències significatives en la millora de la gravetat del tremolor en comparar el HIFU amb la talamotomia per radiofreqüència (GRADE baix). Per últim, els pacients amb tremolor essencial als qui se'ls va practicar neurocirurgia mitjançant HIFU van reportar experiències positives amb el procediment. La reducció de tremolor que van experimentar els va millorar la seva capacitat per dur a terme activitats de la seva vida diària i va millorar la seva qualitat de vida.
- **Seguretat:** El HIFU presenta un perfil de seguretat favorable.
- **Cost-efectivitat:** Van estimar que la cirurgia per HIFU tindria un cost mitjà de 23.507 \$ i una supervivència mitjana ajustada per qualitat de vida de 3,69 AVACs. Així mateix, van estimar que per a la talamotomia per radiofreqüència el cost mitjà correspondria a 14.978 \$ i la supervivència mitjana ajustada per qualitat de vida a 3,61 AVACs, mentre que per a l'estimulació cerebral profunda els valors incrementarien fins a 57.535 \$ i 3,94 AVACs, respectivament. Per a les persones no elegibles per neurocirurgia invasiva, van estimar una relació incremental cost-efectivitat (ICER, per les seves sigles en anglès) de la intervenció mitjançant HIFU vs. la no intervenció de 43.075 \$ per AVAC guanyat. En les persones elegibles per a neurocirurgia invasiva, la ICER de el HIFU comparada amb la talamotomia per radiofreqüència era de 109.795 \$ per AVAC guanyat, mentre que quan es comparava amb l'estimulació cerebral profunda, la ICER corresponia a 134.259 \$ per AVAC guanyat. Per últim, van estimar que l'impacte pressupostari de finançar públicament la neurocirurgia per HIFU a Ontàrio (on tenen una mitjana de 48 casos per any) seria aproximadament d'1 milió de dòlars a l'any per als següents 5 anys.

## Conclusions

La neurocirurgia mitjançant HIFU és una opció efectiva i generalment segura de tractament per al tremolor essencial refractaria a mediació moderat o sever. Proporciona una opció de tractament per aquelles persones no elegibles per a neurocirurgia invasiva i ofereix una opció no invasiva per a totes les persones que considerin la neurocirurgia.



Per a les persones no elegibles per neurocirurgia invasiva, la neurocirurgia mitjançant HIFU és cost-efectiva comparada amb la no cirurgia. En les persones elegibles per neurocirurgia invasiva, el HIFU pot ser una de les opcions raonables.

Les persones amb tremolor essencial que van ser intervinguts amb HIFU van manifestar experiències positives. Els va agradar que es tractés d'un procediment no invasiu i van assenyalar una reducció substancial del tremolor i una millora en la seva qualitat de vida.

# Discussió i Conclusions

La revisió de la literatura posa de manifest que avui dia existeix molt poca evidència científica que avaluï el HIFU com a tècnica d'elecció en els casos de tremolor essencial refractaris a medicació. Tan és així que, pel que respecta a l'eficàcia i la seguretat del procediment, l'informe d'OSTEBA sobre el que s'ha realitzat l'actualització parteix de tres estudis clínics, només dos dels quals són aleatoritzats i amb un nombre de casos molt reduït. I la cerca sistemàtica actualitzada que s'ha dut a terme per al present informe només ha identificat un estudi clínic aleatoritzat en el que han participat 76 pacients. De la mateixa manera, l'avaluació realitzada per OSTEBA no va detectar cap estudi de cost-efectivitat, i la cerca actualitzada n'ha detectat tres amb resultats inconsistents.

Així doncs, tot i que el HIFU sembla ser una tècnica capaç de millorar el tremolor i la funcionalitat de la mà, així com la qualitat de vida de les persones que pateixen tremolor essencial refractari a tractament medicalitzat, no ha mostrat millors resultats que l'estimulació cerebral profunda, tècnica que actualment és la d'elecció. De fet, tot i que certament s'ha demostrat que es tracta d'una tècnica segura per al pacient, no hi ha estudis que demostrin que els pacients intervinguts mitjançant HIFU desenvolupin menys efectes adversos o menys severos que les tècniques comparables (estimulació cerebral profunda, radiocirurgia estereotàctica o radiofreqüència). Només l'informe de l'agència canadenca HQO suggereix que el HIFU seria la tècnica d'elecció per a aquells pacients en què la cirurgia invasiva no és una opció.

Per últim, donat que en el nostre context una tecnologia amb una ICER inferior o igual a 20.000-25.000 € per AVAC guanyat es considera cost-efectiva, en base a la limitada bibliografia identificada en aquest sentit no es pot considerar que el HIFU sigui una tecnologia cost-efectiva. No obstant, és necessari un estudi econòmic dut a terme tenint en compte el context nacional o, almenys, l'europeu.

Per tant, tot i que el HIFU sembla una bona alternativa a les actuals tècniques quirúrgiques utilitzades per al tractament del tremolor essencial sobretot degut a què es tracta d'una tècnica no invasiva i a que, segons la limitada evidència identificada, no presenta efectes adversos greus, es necessiten més estudis científics que avalin la seva efectivitat clínica i la seva eficiència econòmica. En aquest sentit, cal esmentar que a la base de dades ClinicalTrials.gov s'ha identificat quatre assajos clínics aleatoritzats en fase de reclutament (identificadors: NCT03465761, NCT04074031, NCT04112381, NCT03253991) i un que ha finalitzat el reclutament i es troba en fase activa (identificadors: NCT02289560).

# Recomanacions

1. No recomana l'ús d'aquest procediment per al tractament del tremolor essencial refractari a tractament farmacològic excepte en casos especials, com els casos en què la cirurgia invasiva estigui contraindicada.
2. Es recomana que la selecció dels pacients amb tremolor essencial refractari a medicació susceptibles de ser intervinguts per HIFU sigui realitzada per un equip multidisciplinari amb experiència en el maneig del tremolor essencial i que inclogui clínics amb entrenament específic de la tècnica.
3. Es recomana la realització d'estudis clínics controlats i aleatoritzats que abordin la selecció de pacients així com la seva millora funcional i de qualitat de vida, i que reportin dades de seguiment a llarg termini.
4. En el cas que la tecnologia HIFU estigui implementada en algun servei sanitari públic, es recomana:
  - Que es proporcioni informació detallada sobre la tècnica al pacient prèviament a la intervenció;
  - Que es sol·liciti al pacient l'acceptació i signatura d'un consentiment informat;
  - Que la intervenció del pacient mitjançant HIFU hagi de ser acceptada prèviament per un Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica;
  - Que el centre faciliti a les autoritats competents les dades referents a la seva utilització amb la finalitat de poder fer un seguiment amb informació metodològicament adequada dels resultats relatius a l'aplicació de el HIFU per al tractament del tremolor essencial.

# Annexos

**Taula 3.** Característiques de l'assaig clínic controlat i aleatoritzat identificat en la cerca.  
(els resultats es detallen a la taula 4)

Autor, any	País	N	Dades demogràfiques pacients	Criteris inclusió	Criteris exclusió	Tècnica
Elias, 2016 Chang, 2017 Halpern, 2019	Estats Units d'Amèrica, Japó, Canadà i Corea del Sud	MRgFUS: 56 Simulat: 20	Edat mitjana: 71,0 ± 8,3 (47-89) Durada malaltia: 16,8 ± 12,3 Homes: 68% Dretans/es: 83% Caucàsics: 75% Amb antecedents familiars: 72% Score FTM mitjà: 49,5 (sobre 152)	<ul style="list-style-type: none"> <li>_tremolor de la mà postural o d'intenció de moderat a sever (<i>score</i> ≥ 2 de l'escala CRST) i inhabilitant (<i>score</i> ≥ 2 de la CRST en qualsevol dels ítems de la secció d'inhabilitació)</li> <li>_tremolor refractari a almenys dues proves de teràpia medicalitzada, incloent almenys i agent de primera lineal</li> <li>_índex de densitat cranial per TC ≥ 0,45 ± 0,05</li> <li>_per als pacients que encara rebien medicació per TE, les dosis havien de ser estables almenys fins 30 dies abans de l'inici de l'estudi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>_patir o haver patit una malaltia psiquiàtrica, deficiència cognitiva o neurodegenerativa</li> <li>_presència de patologia cardíaca inestable, coagulopatia, factors de risc de trombosi venosa profunda</li> <li>_haver estat sotmès a estimulació magnètica transcranial, estimulació cerebral profunda, cirurgia estereotàctica o teràpia electroconvulsiva</li> <li>_ús de substàncies d'abús</li> <li>_MRI contraindicada</li> <li>_intolerància o al·lèrgia al medi de contrast per MRI</li> </ul>	talatomia unilateral per MRgFUS transcranial

**Taula 4.** Extracció de dades de les publicacions derivades de l'estudi clínic controlat i aleatoritzat identificat en la cerca.

DESCRIPCIÓ DE L'ESTUDI			RESULTATS					
Autor, any	Comparador	Seguiment	Eficàcia sobre el TE	Millores funcional	Canvi en el tremolor postural	Canvi en l'score de tremolor d'acció	Qualitat de vida	Efectes adversos
Chang, 2017	cap	2 anys	Score CRST mitjà per TE: _basal = 19,8 ± 4,9 _als 6 m. = 8,6 ± 4,5 _als 12 m. = 8,9 ± 4,8 _als 2 a. = 8,8 ± 5,0 (↓11 punts; p < 0,001)	Score CRST mitjà per inhabilitació: _basal = 16,4 ± 4,5 _als 6 m. = 5,4 ± 4,7 (p<0.001) _als 12 m. = 5,4 ± 5,3 _als 2 a. = 6,5 ± 5,0 (p < 0,001)	Score CRST mitjà per postura: _basal = 2,9 ± 1,0 _als 6 m. = 0,8 ± 1,0 _als 12 m. = 0,8 ± 1,0 _als 2 a. = 0,9 ± 1,0 (p < 0,001)	Score CRST mitjà per acció: _basal = 2,9 ± 0,7 _als 6 m. = 1,2 ± 0,9 _als 12 m. = 1,4 ± 0,9 _als 2 a. = 1,4 ± 0,9 (p < 0,001)		A 1 any: _parestèsia (n = 10) _alteració de la marxa (n = 10) _alteració del gust (n = 1) _disèrgia (n = 1) _dismetria (n = 1) _debilitat muscular (n = 1) _marejos (n = 1) A 2 anys: _cap dels efectes empitjora _no n'apareixen de nous _disèrgia i parestèsia desapareixen
Halpern, 2019	cap	3 anys	Mediana score CRST per TE (IQR): _basal = 20 (6) _als 6 m. = 8 (7); p < 0,0001 _als 12 m. = 7,5 (6,5); p < 0,0001 _als 2 a. = 8 (6); p < 0,0001 _als 3 a. = 8 (8,75); p < 0,0001	Mediana score CRST per inhabilitació: _basal = 16 (6) _als 6 m. = 4 (6); p<0.001 _als 12 m. = 4 (8) _als 2 a. = 6 (7,25); p < 0,001 _als 3 a. = 6 (7); p < 0,0001	Mediana score CRST per postura: _basal = 3 (2) _als 6 m. = 1 (1); p<0.001 _als 12 m. = 1 (1); p<0.001 _als 2 a. = 1 (1); p < 0,001 _als 3 a. = 0 (1); p < 0,0001	Mediana score QUEST: _basal = 42 (24) _als 6 m. = 19 (28); p<0.001 _als 12 m. = 16 (27); p<0.001 _als 2 a. = 18 (27); p < 0,001 _als 3 a. = 18 (31); p < 0,0001		Als 2 anys: _parestèsia (n = 11) _atàxia (n = 1) _desequilibri (n = 6) _inestabilitat (n = 2) _moviments lents (n = 1) _disàrtria (n = 1) _alteració del gust (n = 1) _fatiga (n = 1) _dismetria (n = 1) _debilitat muscular (n = 2) A 3 anys: _parestèsia (n = 11) _atàxia (n = 1) _desequilibri (n = 5) _inestabilitat (n = 2) _moviments lents (n = 1) _alteració del gust (n = 1) _fatiga (n = 1) _dismetria (n = 1) _debilitat muscular (n = 2) _no apareixen de nous efectes _disàrtria desapareix

Autor, any	Comparador	Seguiment	Eficàcia sobre el TE	Millores funcional	Canvi en el tremolor postural	Canvi en l'score de tremolor d'acció	Qualitat de vida	Efectes adversos
Elias, 2016	tractament simulat	12 m.	<p>Score CRST mitjà per TE a la mà (blinded cohort):</p> <p><u>MRgFUS</u></p> <p>_basal = 18,1 ± 4,8</p> <p>_als 3 m. = 9,6 ± 5,1; p &lt; 0,001</p> <p>_als 6 m. = 10,1 ± 5,3; p &lt; 0,001</p> <p>als 12 m. = 10,9 ± 4,9; p &lt; 0,001</p> <p><u>Simulat</u></p> <p>_basal = 16,0 ± 4,4</p> <p>_als 3 m. = 15,8 ± 4,9</p> <p>canvi mitjà simulat-MRgFUS</p> <p>_3 m. = 8,3 (5,9-10,7); p &lt; 0,001</p> <p>Score CRST mitjà per TE total (blinded cohort):</p> <p><u>MRgFUS</u></p> <p>_basal = 50,07 ± 13,97</p> <p>_als 3 m. = 29,61 ± 13,78; p &lt; 0,001</p> <p>_als 6 m. = 31,70 ± 14,39; p &lt; 0,001</p> <p>als 12 m. = 32,38 ± 14,49; p &lt; 0,001</p> <p><u>Simulat</u></p> <p>_basal = 44,10 ± 12,69</p> <p>_als 3 m. = 43,05 ± 13,14</p> <p>canvi mitjà simulat-MRgFUS</p> <p>_3 m. = 8,3 (5,9-10,7); p &lt; 0,001</p>	<p>Score CRST mitjà per inhabilitació (total):</p> <p><u>MRgFUS</u></p> <p>_basal = 16,5 ± 4,6</p> <p>_als 3 m. = 6,16 ± 5,59</p> <p>_als 12 m. = 6,34 ± 6,15</p> <p><u>Simulat</u></p> <p>_basal = 16,05 ± 4,32</p> <p>_als 3 m. = 15,60 ± 4,6</p> <p>canvi mitjà simulat-MRgFUS a 3 m. p &lt; 0,001</p>			<p>Score QUEST mitjà:</p> <p><u>MRgFUS</u></p> <p>_basal = 42,55 ± 18,33</p> <p>_als 3 m. = 23,11 ± 16,91</p> <p>_als 12 m. = 21,68 ± 17,17</p> <p><u>Simulat</u></p> <p>_basal = 42,76 ± 19,49</p> <p>_als 3 m. = 41,37 ± 19,44</p> <p>canvi mitjà simulat-MRgFUS a 3 m. p &lt; 0,001</p>	<p>EAs basals:</p> <p>_parestèsia / insensibilitat (n = 11)</p> <p>_alteració de la marxa (n = 5)</p> <p>_alteració del gust (n = 2)</p> <p>_disàrtria (n = 3)</p> <p>_atàxia (n = 3)</p> <p>_desequilibri (n = 3)</p> <p>_mal de cap (n = 7)</p> <p>_fatiga (n = 4)</p> <p>_dismetria (n = 3)</p> <p>_debilitat muscular (n = 3)</p> <p>A 1 any:</p> <p>_parestèsia / insensibilitat (n = 6)</p> <p>_alteració de la marxa (n = 1)</p> <p>_alteració del gust (n = 2)</p> <p>_disàrtria (n = 2)</p> <p>_desequilibri (n = 1)</p> <p>_fatiga (n = 2)</p> <p>_dismetria (n = 2)</p> <p>_debilitat muscular (n = 1)</p>

CRST. Clinical Rating Scales Tremor; MRI. Imatge per ressonància magnètica; TC. Tomografia computeritzada; TE. Tremolor essencial; m. Mesos; a. Anys; UPDRS. Unified Parkinson's Disease Rating Scale; K-MMSE. Korean version of the Mini-Mental State Examination; MRgFUS. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (tipus de HIFU); IQR. Interquartile range; QUEST. Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire; EAs. Efectes adversos



**Taula 5.** Extracció de dades de les metanàlisis identificades en la cerca.

DESCRIPCIÓ DE L'ESTUDI						RESULTATS			
Autor, any	Objectiu	Tipus estudis inclosos	Lloc de la lesió	N	Comparadors	millora CRST (pre- vs. postintervenció)	% millora QUEST	Complicacions	Conclusions
Mohammed, 2018	Analitza els resultats de la teràpia amb MRgFUS en el tractament del tremolor essencial	1 assaig clínic controlat i aleatoritzat, 8 estudis observacionals	8 estudis en el nucli ventral intermedi i 1 estudi en tracte cerebro-talàmic	9 estudis amb 160 pacients	Pre- vs. postintervenció	64,31% (DE=16,11)	46,50%	Mareig, nàusees i vòmits, mal de cap, sensació de calor o rubor, i parestèsia	La teràpia basada amb MRgFUS per al tremolor essencial millora significativament els valors de CRST i millora la qualitat de vida d'aquests pacients amb un rang acceptable de complicacions
Schreglmann, 2017	Avaluació de l'efecte de la intervenció a través de comparació de la gravetat del tremolor pre- i post-intervenció	Estudis clínics controlats i aleatoritzats, metanàlisis, casos-control, series de casos (prospectives i retrospectives)	Nucli ventral intermedi i/o tracte cerebro-talàmic	Resultats TE: Nucli ventral intermedi utilitzant RCE (n=254), MRigFUS (n=79) i RF (n=25); tracte cerebro-talàmic utilitzant MRigFUS (n=27)  Resultats seguretat: 13 cohorts (n=273)	RCE, RF	Efecte mitjà en tracte cerebro-talàmic: MRigFUS = -2,35 (-2,51/-2,19) Efecte mitjà en nucli ventral intermedi: MRigFUS = -2,08 (-2,77/-1,39) RF = -2,42 (-5,26/0,43) RCE = -2,13 (-3,78/-0,48).		Ràtio d'EAs persistents en lesions unilaterals _en nucli ventral intermedi: 9,3%±8,6% per RF (n=32), 1,8%±3,0% per RCE (n=153), 18,7%±16,2% per MRigFUS (n=82) _en tracte cerebro-talàmic: 0,0%±0,0% per MRigFUS No significatiu entre grups	Les ràtios d'EAs persistents són específiques de la zona intervinguda i no de la tècnica. L'evidència en relació a l'ablació per MRigFUS és molt limitada.

RCE. Radiocirurgia estereotàctica; RF. Radiofreqüència; CRST. Clinical Rating Scales Tremor; TE. Tremolor essencial; EAs. Efectes adversos; MRgFUS o MRigFUS. Magnetic resonance (image)-guided focused ultrasound (tipus de HIFU)

**Taula 6.** Extracció de dades dels estudis econòmics identificats en la cerca.

DESCRIPCIÓ DE L'ESTUDI					RESULTATS			
Autor, any	País	Comparador	Perspectiva	Anàlisis realitzades	Favorable a la MRgFUS	Desfavorable a la MRgFUS	Dades econòmiques	Comentaris
Igarashi, 2019	Japó	MRgFUS vs. DBS unilateral	pagadors sanitaris del Japó	Base case, analysis, scenario analysis, one-way sensitivity analyses, probabilistic results	X		Base case analysis = 2.145.037JPY vs. 2.545.417JPY; Scenario analysis = 2.104.146JPY vs. 2.518.837JPY; probabilistic result = 2.143.337JPY vs. 2.546.196JPY	
Li, 2018	Canadà	MRgFUS vs. No cirurgia o RF o DBS	pagador públic	_ cost-utilitat	X (vs. RF en efectivitat i vs. DBS en cost)	X (vs. no cirurgia; vs. DBS en efectivitat i vs. RF en cost)	_ICER MRgFUS vs. No cirurgia = 45.817\$ _ICER MRgFUS vs. RF = 119.607\$ _ICER DBS vs. MRgFUS = 130.850\$	MRgFUS vs. RF = més efectiva però més costosa; MRgFUS vs. DBS = menys efectiva i més costosa
Ravikumar, 2017	EEUU	MRgFUS vs. DBS o RCE	societat	_utilitat (qualitat de vida) _cost-efectivitat (qualitat de vida + durada de l'efecte) _ICER _anàlisi de sensibilitat	X		Efectivitat mitjana*: MRgFUS=0,194±0,005; DBS=0,134±0,003; RCE=0,116±0,003 MRgFUS estadísticament més efectiva que DBS i RCE (p<0,001)  Cost mitjà: MRgFUS=20.593\$; DBS=27.906\$; RCE=20.013\$	Només reporten la ICER entre la DBS i la RCE: 483.500 \$ per AVAC

RF. Radiofreqüència; MRgFUS. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (tipus de HIFU); RCE. Radiocirurgia estereotàctica; DBS. Deep brain stimulation (estimulació cerebral profunda); ICER. Relació incremental cost-efectivitat ; \*Efectivitat mitjana mesurada a partir de la "quantitat" d'utilitat (qualitat de vida) afegida pel procediment.

# Abreviacions

AMSTAR. Assessment of multiple systematic reviews

AVACs. Anys de Vida Ajustats per Qualitat

CASP. Critical Appraisal Skills Programme

CMBD. Conjunt Mínim Bàsic de Dades

CRST. Clinical Rating Scale for Tremor (també anomenada escala Fahn-Tolosa-Marin per al tremolor essencial)

DBS. Deep Brain Stimulation (estimulació cerebral profunda)

FDA. U. S. Food and Drug Administration

HIFU. High intensity focused ultrasound (ultrasons focalitzats d'alta intensitat)

HQO. Health Quality Ontario

ICER. Incremental Cost-Effectiveness Ratio (relació incremental cost-efectivitat)

MRgFUS o MRigFUS. Magnetic Resonance (image)-guided focused ultrasound surgery (cirurgia per ultrasons focalitzats guiada per ressonància magnètica)

NEDICES. Neurological Disorders of Central Spain

NICE. The National Institute for Health and Care Excellence

QUEST. Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire

USgFUS. Ultrasound-guided Focused Ultrasound Surgery (cirurgia per ultrasons focalitzats guiada per ultrasons)

# Bibliografia

1. Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. Solomon CG, editor. N Engl J Med. 2018;378(19):1802-10.
2. Benito León J, León Ruiz M. Epidemiología del temblor esencial. Rev Neurol. 2020;70:139.
3. Romero JP, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. The NEDICES Study: Recent Advances in the Understanding of the Epidemiology of Essential Tremor. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2012;2.
4. Temblor : National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS); 2017 [consultat 10/05/2020]. Disponible a: <https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/temblor.htm>
5. Liang T-W, Tarsy D. Essential tremor: Clinical features and diagnosis. UpToDate [Internet]; 2019. [consultat 14/05/2020. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/essential-tremor-clinical-features-and-diagnosis>
6. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Mov Disord. 2018;33:75–87.
7. Deik A, Tarsy D. Essential tremor: Treatment and prognosis. UpToDate [Internet]; 2019 [consultat 14/05/2020]. Disponible a: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
8. Shanker V. Essential tremor: Diagnosis and management. BMJ. 2019; 366:l4485.
9. Health Quality Ontario. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Neurosurgery for Essential Tremor: A Health Technology Assessment [Internet]; 2018. Disponible a: <http://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/journal-ontario-health-technology-assessment-series>
10. Chou KL, Tarsy D. Surgical treatment of essential tremor . UpToDate [Internet]. 2020 [consultat 14/05/2020]; Disponible a: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
11. Mihcin S, Melzer A. Principles of focused ultrasound. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2018;27(1):41–50.
12. Siedek F, Yeo SY, Heijman E, Grinstein O, Bratke G, Heneweer C, et al. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU): Technical Background and Overview of Current Clinical Applications (Part 1). RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren. 2019;191(06):522–30.
13. Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L, Asua-Batarrita J. HIFU - High intensity focused ultrasound - en temblor essencial [Internet]. 2018 [consultat 2/3/2020]. Disponible a: <http://www.bibliotekak.euskadi.eus/WebOpac>

14. Siemens Healthineers, INSIGHTEC. INSIGHTEC Receives CE Mark for Exablate Neuro for Siemens Healthineers MRI Scanners. SIEMENS Healthineers Press Room. 2018 Dec;
15. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*. 2016;375(8):730–9.
16. Chang JW, Park CK, Lipsman N, Schwartz ML, Ghanouni P, Henderson JM, et al. A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up. *Ann Neurol*. 2018;83(1):107–14.
17. Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, Schwartz ML, Shah BB, et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology*. 2019;93(24):e2284–93.
18. Mohammed N, Patra D, Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. *Neurosurg Focus*. 2018;44(2).
19. Schreglmann SR, Krauss JK, Chang JW, Bhatia KP, Kägi G. Functional lesional neurosurgery for tremor: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(7):717–26.
20. Ravikumar VK, Parker JJ, Hornbeck TS, Santini VE, Pauly KB, Wintermark M, et al. Cost-effectiveness of focused ultrasound, radiosurgery, and DBS for essential tremor. *Mov Disord*. 2017;32(8):1165–73.
21. Li C, Gajic-Veljanoski O, Schaink AK, Higgins C, Fasano A, Sikich N, et al. Cost-Effectiveness of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for Essential Tremor. *Mov Disord*. 2019;34(5):735–43.
22. Igarashi A, Tanaka M, Abe K, Richard L, Peirce V, Yamada K. Cost-minimisation model of magnetic resonance-guided focussed ultrasound therapy compared to unilateral deep brain stimulation for essential tremor treatment in Japan. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219929.
23. National Institute for Health and Care Excellence. Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor [Internet]; 2018. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg617>
24. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343(7829).
25. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.



26. Michael F. Drummond, Mark J. Sculpher, Karl Claxton, Greg L. Stoddart, George W. Torrance. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* [Internet]. 4th ed. Oxford (United Kingdom): Oxford University Press; 2015 [consultat 9/3/2020]. Disponible a: <https://global.oup.com/academic/product/methods-for-the-economic-evaluation-of-health-care-programmes-9780199665884?cc=es&lang=en&>
  
27. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel Nazco C, García-Pérez L, Linertová R, et al. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud [Internet]; 2015 [consultat 8/11/2019]. Disponible a: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=e690e0c1-cbed-11e5-a9c5-a398589805dc&idCarpeta=ce590e62-7af0-11e4-a62a-758e414b4260>



Generem coneixement per a la presa de decisions