

Informe desembre 2022

/ Opcions disponibles en la cirurgia de la malaltia de Parkinson i la 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 CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), i de la Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS) 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.

Vivanco-Hidalgo RM, Álvarez R, Dávalos A, Jaumà S, Kulisevsky J, Muñoz JL, Pascual-Sedano B, Plans G, Rodríguez R, Rosselló A, Rumià J, Vallderiola F. **Opcions disponibles en la cirurgia de la malaltia de Parkinson i la tremolor essencial.** Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.

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>

© 2022, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Primera edició: Barcelona, desembre de 2020

Correcció: Ampersand



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.cat>

Informe desembre 2022

/ Opcions disponibles en la cirurgia de la malaltia de Parkinson i la tremolor essencial /



Opcions disponibles en la cirurgia de la malaltia de Parkinson i la tremolor essencial

Autoria

Vivanco-Hidalgo, Rosa Maria

Àrea d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries i Qualitat, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Coautors

Álvarez, Ramiro

Servei de Neurologia, Hospital Germans Trias i Pujol

Dávalos, Antoni

Servei de Neurologia, Hospital Germans Trias i Pujol

Jaumà, Serge

Servei de Radiocirurgia, Hospital Universitari de Bellvitge

Kulisevsky, Jaume

Servei de Neurologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Muñoz, Jorge Luis

Servei de Neurocirurgia, Hospital Germans Trias i Pujol

Pascual-Sedano, Berta

Servei de Neurologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Plans, Gerard

Servei de Neurocirurgia, Hospital Universitari de Bellvitge

Rodríguez, Rodrigo

Servei de Neurocirurgia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Rosselló, Aleix

Servei de Neurocirurgia, Hospital Universitari de Bellvitge

Rumià, Jordi

Servei de Neurocirurgia, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Vallderiola, Francesc

Servei de Neurologia, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Col·laboradors

Pozuelo, Alfonso

Àrea Assistencial, Gerència de Planificació Operativa i Avaluació, CatSalut

Casanovas-Guitart, Cristina

Àrea Assistencial, Gerència de Planificació Operativa i Avaluació, CatSalut

Guarga, Àlex

Àrea Assistencial, Gerència de Planificació Operativa i Avaluació, CatSalut

Agraïments

Pastells Peiró, Roland

Àrea d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries i Qualitat, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Declaració de conflicte d'interès

Els autors i les autores declaren no tenir cap conflicte d'interès en relació amb aquest document.

/ Índex

Resum	9
Resumen	10
English abstract	11
1. Introducció	12
1.1. La malaltia de Parkinson	12
1.2. Tremolor Essencial	13
1.3. La cirurgia com a tractament	13
2. Objectius	16
3. Metodologia	17
4. Resultats	18
4.1. Resultats dels informes publicats	18
4.2. Consens de criteris d'indicació de cirurgia	19
4.3. Efectes adversos de les diferents tècniques	21
5. Recomanacions de recerca clínica	26
6. Recomanacions per a la pràctica clínica	28
7. Conclusions	30
8. Bibliografia	31
Annexos	33

/ Resum

La malaltia de Parkinson i la tremolor essencial són dos trastorns del moviment d'origen neurològic que tenen com a símptoma principal la tremolor i poden arribar a ser molt discapacitants. El tractament d'elecció acostuma a ser farmacològic, però, en alguns casos, aquest tractament no és suficient per controlar els símptomes i són necessaris altres abordatges, com el quirúrgic. El tractament quirúrgic d'elecció és l'estimulació cerebral profunda (ECP), però en els darrers anys, altres tractaments menys invasius com l'ablació d'estructures cerebrals diana mitjançant ultrasons d'alta intensitat guiats per ressonància magnètica nuclear (HIFU-RMN) o la radiocirurgia (RC) estan aportant beneficis en alguns pacients.

Per encàrrec de Gerència de Planificació Operativa i Avaluació (CatSalut), s'ha treballat amb els Nodes terciaris en cirurgia de trastorns del moviment (Hospital Clínic-Bellvitge i Hospital de Sant Pau-Germans Trias i Pujol) amb l'objectiu principal de consensuar els criteris pels quals els i les pacients candidats/es a cirurgia poden optar per una cirurgia ablativa tipus HIFU-RMN vs. radiocirurgia en el cas de no acceptar/tenir contraindicada l'estimulació cerebral profunda (ECP) en pacients amb tremolor essencial i malaltia de Parkinson tremòrica refractàries al tractament mèdic. Per donar-hi resposta, s'ha elaborat una revisió de revisions i d'informes de síntesi, en què s'han seleccionat els informes d'avaluació de tecnologies sanitàries i les guies de pràctica clínica, s'han descrit de forma narrativa els resultats i, mitjançant la tècnica qualitativa de grup nominal, s'ha elaborat una taula comparativa amb recomanacions sobre les indicacions per a cada tipus de tècnica quirúrgica.

Factors com l'edat, el grau de discapacitat associada i les comorbiditats presentades, juntament amb les preferències dels pacients, s'han de tenir en compte a l'hora de seleccionar el tipus d'intervenció.

Finalment, s'han elaborat recomanacions per generar evidència en relació amb els buits de coneixement detectats.

/ Resumen

La enfermedad de Parkinson y el temblor esencial son dos trastornos del movimiento de origen neurológico. Su síntoma principal es el temblor, por lo que ambos trastornos pueden llegar a ser muy discapacitantes. El tratamiento de elección acostumbra a ser farmacológico, pero en algunos casos, este tratamiento no es suficiente para controlar los síntomas, por lo que son necesarios otros abordajes, como el quirúrgico. El tratamiento quirúrgico de elección es la estimulación cerebral profunda. En los últimos años, otros tratamientos menos invasivos como la ablación de estructuras cerebrales diana mediante ultrasonidos de alta intensidad guiados por resonancia magnética nuclear (HIFU-RMN) o la radiocirugía (RC) están aportando beneficios en algunos pacientes.

Por encargo de Gerencia de Planificación Operativa y Evaluación del Servei Català de la Salut (CatSalut), se ha trabajado con los nodos terciarios en cirugía de trastornos del movimiento (Hospital Clínic de Barcelona-Hospital de Bellvitge y Hospital de Sant Pau-Hospital Germans Trias i Pujol) con el objetivo principal de consensuar los criterios por los cuales los y las pacientes candidatos a cirugía pueden optar por una cirugía ablativa tipo HIFU-RMN versus radiocirugía; en el caso de no aceptar o tener contraindicada la estimulación cerebral profunda en pacientes con temblor esencial y enfermedad de Parkinson tremórica refractarias al tratamiento médico. Para dar respuesta a esta situación, se ha llevado a cabo una revisión de revisiones y de informes de síntesis, en que se han seleccionado los informes de evaluación de tecnologías sanitarias y las guías de práctica clínica. Se han descrito de forma narrativa los resultados y, mediante la técnica cualitativa de grupo nominal, se ha elaborado una mesa comparativa con recomendaciones sobre las indicaciones para cada tipo de técnica quirúrgica.

Factores como la edad, el grado de discapacidad asociado y las comorbilidades presentadas, junto con las preferencias de los pacientes, se tienen que tener en cuenta al seleccionar el tipo de intervención.

Finalmente, se han elaborado recomendaciones para generar evidencia en relación con los vacíos de conocimiento detectados.

/ English abstract

Parkinson's disease and essential tremor are two neurological movement disorders. Both have the main tremor symptoms and can become highly disabling. The treatment of choice is usually pharmacological, but in some cases this treatment is not enough to control symptoms, and other treatments -such as surgical interventions- are required. Surgical treatment of choice is deep brain stimulation. In recent years, other less invasive treatments such as ablation of target brain structures through magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) or radiosurgery (RS) are bringing benefits to some patients.

Commissioned by the Catalan Health Service (Servei Català de la Salut-CatSalut is the body that ensures quality public health care for its citizens), work has been done with the hospital tertiary nodes in movement disorder surgery of Catalonia: Hospital Clínic-Hospital de Bellvitge and Hospital de Sant Pau-Hospital Germans Trias i Pujol. Its main objective was of agreeing the criteria by which those patients who are candidates for surgery may opt for ablative surgery such as MR-HIFU versus RS, in case of not accepting or having contraindicated deep brain stimulation in patients with essential tremor and tremoral Parkinson's disease refractory to medical treatment. To respond, a review of reviews and synthesis reports has been prepared, in which health technology assessment reports and clinical practice guidelines were selected. The results have been described narratively, and, through a qualitative nominal group technique, a comparative table has been drawn up with recommendations on indications for each type surgical intervention

Factors such as age, associated degree of disability and comorbidities, along with patients' preferences, must be taken into account when selecting the type of intervention.

Finally, recommendations have been made to generate evidence regarding detected knowledge gaps.

/ 1. Introducció

1.1. La malaltia de Parkinson

La malaltia de Parkinson és una malaltia neurodegenerativa progressiva que afecta entre 100 i 200 persones de més de 40 anys per cada 100.000 habitants, és infreqüent en menors de 40 i la seva incidència augmenta progressivament a partir dels 60, amb una mitjana d'edat al diagnòstic de 70,5 anys (1).

La malaltia s'ha considerat tradicionalment com un trastorn del moviment i actualment es considera un trastorn complex amb diverses característiques clíniques que inclouen, a més, símptomes psiquiàtrics i altres manifestacions no motores (alteracions de la son, fatiga, alteració de l'olfacte o anòsmia, entre altres).

Els símptomes cardinals motors són la tremolor de repòs, l'alentiment de moviment (bradicinèsia) i la rigidesa. La tremolor acostuma a ser el símptoma inicial: es manifesta en un costat, evoluciona cap a altres parts del cos i al cap d'un temps pot afectar la part contralateral. La bradicinèsia també acostuma a manifestar-se des de l'inici en forma de dificultat per fer tasques, com cordar-se les sabates o els botons. La rigidesa pot afectar qualsevol part del cos i pot arribar a causar dolor.

El tractament es pot dividir en farmacològic, mesures no farmacològiques i cirurgia. El tractament requereix la consideració de diversos factors, com ara els símptomes i signes predominants, l'edat, l'estadi de la malaltia, el grau de discapacitat funcional i el nivell d'activitat física i productivitat del pacient. Dins del tractament farmacològic trobem la levodopa, els agonistes dopaminèrgics, els inhibidors de la monoaminoxidasa tipus B (IMAO-B), els inhibidors de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT), l'amantadina i alguns anticolinèrgics. La decisió de l'inici del tractament i el tipus ha de ser una decisió compartida i consensuada entre el/la pacient i el/la facultatiu/va.

Algunes investigacions han postulat que la progressió de la malaltia pot variar per a certs subgrups o subtipus clínicament definits, com són aquells on predominen el tremolor, la síndrome rígida-acinètica, o aquells on predominen la inestabilitat postural i la dificultat en la marxa. Actualment, però, s'accepta que la progressió de la malaltia és molt variable entre els individus i un/a mateix/a pacient pot evolucionar a diferents subtipus.

La progressió de la malaltia fa que la majoria de pacients passin de tenir lleus dificultats a les activitats de la vida diària a tenir discapacitat al cap de 3-7 anys de l'inici de la malaltia, i que aproximadament un 75 % tingui un mal pronòstic (demència, inestabilitat postural, etc.) al cap de 10 anys.

1.2. Tremolor essencial

La tremolor essencial és la causa més freqüent de tremolor d'acció en els adults. Clàssicament, afecta les mans i sorgeix amb el moviment dels braços i postures sostingudes contra gravetat. Poden veure's afectades les activitats de la vida diària, com ara escriure, beure d'un got i manipular els estris per menjar. Sol ser bilateral, encara que amb freqüència és asimètrica, i afecta més una mà que l'altra. Progressa de forma lenta i pot afectar el cap, la veu i a vegades les cames, a més de les extremitats superiors (2).

Té una prevalença global estimada de l'1 % en general i aproximadament del 5 % en adults majors de 60 anys. La incidència augmenta amb l'edat, tot i que es produeixen presentacions en la infància i la primera edat adulta, especialment quan és familiar. La prevalença és similar en homes i dones, tot i que alguns estudis indiquen un lleuger predomini masculí.

S'acostuma a iniciar el tractament farmacològic quan la tremolor afecta de forma moderada-greu les activitats de la vida diària. Les opcions terapèutiques van des de l'ús de betabloquejants com ara el propranolol, o bé altres agents com la primidona o fins i tot benzodiazepines. La decisió de l'inici del tractament i el tipus ha de ser una decisió compartida i consensuada entre el/la pacient i el/la facultatiu/va.

El curs habitual d'aquesta malaltia és el de la progressió lenta i gradual al llarg dels anys de la tremolor. L'aparició en edats més primerenques sovint es correlaciona amb una taxa de progressió més lenta, de manera que les persones amb tremolor des de la seva adolescència poden no requerir tractament fins a dècades després. La malaltia pot arribar a ser discapacitant en un percentatge elevat de malalts/es (s'ha descrit que fins al 70 % de les persones que són ateses a la consulta de neurologia poden presentar incapacitat per fer almenys una activitat bàsica de la vida diària).

1.3. La cirurgia com a tractament

Tant en la malaltia de Parkinson com en la tremolor essencial, un cop els símptomes es consideren refractaris al tractament (és a dir, que no s'obté la resposta esperada), es planteja la cirurgia. Val a dir, però, que cap de les tècniques quirúrgiques alenteix o evita el procés neurodegeneratiu que comporta la malaltia.

A continuació es descriuen breument les **tècniques quirúrgiques disponibles**:

Estimulació cerebral profunda

L'estimulació cerebral profunda (ECP) o Deep Brain Stimulation (DBS en les seves sigles en anglès) implica un tipus de cirurgia anomenada estereotàctica, on es procedeix a la col·locació d'un elèctrode de manera unilateral o bilateral al cervell. A continuació, els elèctrodes implantats es tunelitzen sota la pell i es connecten mitjançant un cable a un generador d'impulsos implantat en una butxaca subcutània situada a la zona infraclavicular o a la zona baixa abdominal. El generador o neuroestimulador és similar a un

marcapassos permanent. Quan s'encén, el generador d'impulsos alimentat per bateria proporciona una estimulació elèctrica d'alta freqüència a la diana intracerebral triada per l'equip quirúrgic, amb l'objectiu que aquesta estimulació controli els símptomes.

L'ECP produeix un efecte fisiològic segur i reversible sense destruir el teixit cerebral.

Actualment, l'ECP es considera la tècnica d'elecció, en disposar d'evidència robusta tant a curt com a llarg termini sobre la seva seguretat i efectivitat.

Tècniques ablatives:

Les tècniques ablatives, com el seu nom indica, produeixen una lesió irreversible del teixit cerebral diana per controlar els símptomes.

En el cas de les tècniques ablatives, disposem de la radiocirurgia (RC o SRS), de la termocoagulació per radiofreqüència, de la teràpia tèrmica instersitcal amb làser o, més recentment, del tractament amb ultrasons d'alta intensitat guiats per RMN (HIFU-RMN).

Radiocirurgia:

La radiocirurgia (RC) és una forma de radioteràpia en què s'administren dosis relativament altes de radiació ionitzant amb l'objectiu d'alterar el funcionament del sistema nerviós (trastorns del moviment, trastorns psiquiàtrics, neuràlgies, epilèpsia, dolor no neuràlgic), aturar el creixement de tumors o disminuir el risc de sagnat de malformacions arteriovenoses, fístules arteriovenoses o cavernomes. També coneguda com a SRS per les sigles en anglès (Stereotactic RadioSurgery), consisteix en l'administració de radiació ionitzant en una diana del crani de manera precisa i exacta, amb una alta conformitat i una ràpida caiguda de dosi. Per això, es basa en l'estereotaxia, la neuroimatge i els múltiples punts d'irradiació, de manera que provoca una resposta radiobiològica particular de la dosi única i alta. L'administració de la radiació es basa en múltiples feixos convergents de fotons (raigs X o raigs gamma) o protons. Mitjançant l'ús de múltiples feixos de radiació que es creuen en la diana, es pot administrar una dosi suficient per aconseguir la resposta terapèutica, mentre que el teixit normal circumdant rep una dosi baixa. La RC requereix una tecnologia *ad hoc* i la participació de diverses especialitats: neurocirurgia, neuroradiologia, neurologia, oncologia radioteràpica i radiofísica hospitalària, així com de tècnics radioteràpics (3).

L'ús de la radiocirurgia en trastorns del moviment, neuràlgies, epilèpsia, trastorns psiquiàtrics i dolor no neuràlgic, és conegut com a radiocirurgia funcional.

La radiocirurgia és un procediment ambulatori, que requereix l'ús d'un marc estereotàctic o d'una màscara termoplàstica i que no requereix anestèsia, però, si és necessari, es pot fer amb sedació o anestèsia general.

Actualment, els sistemes disponibles per poder fer radiocirurgia són els basats en radiació gamma (Gamma Knife, Infini, etc), els basats en radiació X provinent d'un accelerador lineal (LINAC; TrueBeam Novalis, Edge, Versa HD, Cyber Knife, ZAP, etc) o els basats en protons (Probeat, Probeam, Proteus, Sumitomo, etc) (4).

Alguns estudis proposen un possible efecte no només lesional, sinó també modulador. Es tracta d'un mecanisme que cal tenir en compte a l'hora d'entendre el tractament radioquirúrgic (5).

Ultrasons d'alta intensitat guiats per RMN (HIFU-RMN):

En els darrers anys s'ha començat a estendre l'ús dels ultrasons focalitzats d'alta intensitat (HIFU) per dur a terme l'ablació del teixit diana 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. 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. Aquesta ablació es pot realitzar bé guiada per ecografia o per ressonància magnètica (MRgFUS, per les seves sigles en anglès).

Totes dues tècniques ablatives, però, encara no han demostrat evidència suficient de l'efectivitat i seguretat per ser utilitzades com a primera elecció en la malaltia de Parkinson o en el tremolor essencial refractari, sobretot a llarg termini, en comparació amb l'ECP.

Tanmateix, es considera que determinats/des pacients (per exemple, en aquells que presentin tremolor refractari) que no poden o desestimen optar per l'ECP es podrien beneficiar d'aquestes tècniques alternatives pel seu eventual benefici en estudis no comparatius i perquè presenten menys efectes adversos.

Davant d'aquesta situació, es proposa consensuar els criteris que cal considerar per oferir als/les pacients candidats/es a cirurgia, el subtipus de tècnica més adequat^a i generar evidència de qualitat per ajudar a la presa de decisions.

* Aquest informe no contempla el consens per a altres tractaments com la infusió intestinal continua de levodopa-carbidopa ni la infusió amb bomba subcutània d'apomorfina.

2. Objectius

Per encàrrec de Gerència de Planificació Operativa i Avaluació (CatSalut) es proposa treballar amb els Nodes terciaris en cirurgia de trastorns del moviment (Hospital Clínic-Bellvitge i Hospital de Sant Pau-Germans Trias i Pujol) amb l'objectiu principal de consensuar els criteris pels quals els/les pacients candidats/es a cirurgia poden optar per una cirurgia ablativa tipus HIFU-RMN vs. radiocirurgia en el cas de no acceptar/tenir contraindicada l'estimulació cerebral profunda (ECP) en pacients amb tremolor essencial i malaltia de Parkinson tremòrica refractàries al tractament mèdic.

Com a objectiu secundari es proposen recomanacions per poder generar evidència en els buits de coneixement detectats en els procediments ablatius.

/ 3. Metodologia

Per dur a terme aquest document s'ha creat un grup de treball^a format per:

- Tècnics i tècniques d'avaluació de tecnologies sanitàries i qualitat (AQuAS)
- Experts i expertes clínics en malaltia de Parkinson i tremolor essencial (Nodes terciaris de Trastorns del Moviment)
- Tècnics i tècniques de Gerència de Planificació Operativa i Avaluació (CatSalut)

S'ha fet una revisió ràpida de la literatura sobre les indicacions de cirurgia i subtipus de cirurgia recomanada en pacients amb malaltia de Parkinson i amb tremolor essencial amb una cerca bibliogràfica enfocada a fonts documentals secundàries, per trobar guies de pràctica clínica (GPC) i guies de procediments (*Interventional procedures guidance*), i/o informes d'avaluació de tecnologies sanitàries d'agències d'avaluació de tecnologies sanitàries d'altres països o regionals, i s'han seleccionat els informes/guies que contenien informació sobre criteris d'indicació de cirurgia (tenint en compte els diferents tipus de tecnologia, ECP (DBS), radiocirurgia i HIFU-RMN) en pacients amb malaltia de Parkinson i tremolor essencial.

El període de recerca ha abastat des del gener de 2010 fins al febrer de 2022, i s'han seleccionat les versions més recents dels documents.

Els experts clínics han contribuït en aquesta fase amb l'aportació de bibliografia que s'ha fet servir per a la definició dels criteris de cirurgia i la taula comparativa dels tres procediments (vegeu l'Annex 1).

S'ha dut a terme una síntesi narrativa dels resultats dels informes/guies.

Per a la valoració i la decisió dels criteris d'indicació de cirurgia, s'ha fet servir la tècnica qualitativa de grup nominal. S'han fet cinc reunions, en què s'han intercanviat diferents versions del document on es detallaven els punts a discutir i consensuar i on cadascun dels professionals dels nodes han contribuït amb la seva expertesa.

Davant els resultats i després d'haver trobat buits d'evidència sobre l'efectivitat i la seguretat a llarg termini de les tècniques ablatives, AQuAS proposa recomanacions per generar evidència, seguint el model d'estudi proposat per IQWiG en el seu informe d'ATS del 2021 i el formulari de recollida de dades amb variables d'interès per recollir informació relativa a les intervencions sobre la base del document *Audit tool* del National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

a Els membres del grup de treball han signat una declaració de conflicte d'interessos relacionada amb l'execució d'aquest document.

/ 4. Resultats

4.1. Resultats dels informes publicats

S'han obtingut 10 documents de la cerca bibliogràfica especificada per fonts secundàries.

Cap de les darreres guies de pràctica clínica trobades (GuiaSalud 2017, NICE guideline 2017, Canadian Guideline for Parkinson Disease 2019, Device-assisted and lesioning procedures for Parkinson disease USA 2021) recomana els procediments ablatius com a primera opció, i totes recomanen l'ECP com a primera opció (6-9).

Els informes d'avaluació de tecnologies sanitàries i els *Interventional procedure guidance* sobre el HIFU-RMN en pacients amb tremolor i/o malaltia de Parkinson consideren que no hi ha evidència suficient pel que fa als beneficis de la tècnica vs. l'ECP, si bé aquesta tècnica comportaria més beneficis que efectes adversos en comparació amb el tractament mèdic en pacients amb símptomes refractaris. En el cas de l'informe d'avaluació emès pel NICE el 2018 en relació amb la malaltia de Parkinson, conclou que l'evidència del moment sobre la seguretat i l'eficàcia de la talamotomia unilateral per HIFU-RMN per a tremolors moderats a greus en la malaltia de Parkinson és inadequada en quantitat i qualitat, i per això aquest procediment només s'ha d'utilitzar en el context de la recerca (10).

Pel que fa al tremolor essencial, la mateixa agència, en un informe del 2018, conclou que l'evidència sobre la seguretat de la talamotomia per HIFU-RMN unilateral per a tremolors essencials resistents al tractament no planteja grans problemes de seguretat, però l'evidència actual sobre la seva eficàcia és limitada en quantitat (11).

L'informe de RedETS publicat per l'agència Osteba el 2018 (Ministeri de Sanitat d'Espanya) (12) va avaluar el HIFU-RMN en la tremolor essencial i va concloure que no hi havia prou evidència, sobretot perquè una limitació important dels estudis era que el procediment a estudi no es comparava amb les pràctiques actuals i que calia generar més evidència. L'informe d'AQuAS del 2020 orientava cap a les mateixes conclusions sobre el HIFU-RMN en la tremolor essencial, sense prou evidència científica que assenyali el HIFU com a tècnica d'elecció per davant de l'ECP en els casos de tremolor essencial no aptes o refractaris al tractament farmacològic (13).

D'altra banda, l'agència d'Ontario, al Canadà, va elaborar un informe el 2018 (14) en què conclouia que l'evidència mostrava que el procediment era generalment segur i eficaç per reduir la gravetat del tremolor, millorar la qualitat de vida i ajudar les persones a tornar a les seves activitats diàries. A més, destacaven que es tractava d'una opció per a persones amb tremolor essencial sense altra opció terapèutica i/o quan es considera

que no poden fer-se una cirurgia invasiva de manera segura, o que troben els riscos de la cirurgia invasiva inacceptables. Per aquestes raons, en els casos de persones amb tremolor essencial que no poden sotmetre's a una neurocirurgia invasiva, el HIFU-RMN representa una bona relació cost-benefici en comparació amb la cirurgia, i sembla que és una de les diverses opcions raonables. El finançament públic de la neurocirurgia amb HIFU-RMN per al tractament del tremolor essencial refractari a la medicació de moderat a greu a Ontario suposaria una despesa addicional d'un milió de dòlars anuals durant 5 anys. Les persones amb tremolor essencial que s'havien sotmès a una HIFU-RMN van informar d'experiències positives amb el procediment i van considerar que havia millorat la seva qualitat de vida i s'havia reduït substancialment el seu tremolor.

En la mateixa línia apunta l'informe d'IQWIG del 2021 (15). En aquest informe descriuen que s'ha de distingir entre les persones que encara no són elegibles per a l'ECP (població A) i aquelles elegibles per a l'ECP (població B). Mentre que a la població B la comparació entre HIFU-RMN vs. ECP és rellevant, a la població A l'objectiu és avaluar si el tractament amb HIFU-RMN com a intervenció addicional ofereix avantatges sobre la teràpia conservadora sola. En la població A, a partir dels estudis analitzats, es pot identificar un benefici del tractament amb HIFU-RMN en comparació amb el tractament conservador sol. Per la població B no hi havia estudis comparatius aleatoris disponibles per a l'avaluació del HIFU-RMN en comparació amb el tractament amb ECP. Basat en un estudi amb comparacions indirectes no ajustades i dos estudis de cohorts comparatius retrospectius, no es van detectar diferències pel que fa als efectes reportats: tremolor, activitats de la vida diària, avaluació global del quadre clínic i esdeveniments adversos. De la mateixa manera, l'equivalència de la teràpia HIFU-RMN respecte de l'ECP no es va poder derivar amb prou seguretat d'aquests estudis i dels seus resultats. A més, els resultats que es van assignar principalment a la població A també es podien aplicar a la població B de manera limitada. Això demostra que la teràpia HIFU-RMN tampoc és perjudicial ni ineficaç per a la població B. En general, a la població B, no es pot identificar ni el benefici en comparació amb l'ECP ni la nocivitat o la ineficàcia del mètode.

Per part de la RC, l'únic informe d'avaluació de tecnologies sanitàries detectat ha estat el que ha elaborat AQuAS, on es conclou que no s'ha trobat evidència de qualitat per recomanar la RC en comparació amb l'ECP, però que tant en el cas de la tremolor essencial com la tremolor associada a malaltia de Parkinson, és possible que el potencial benefici de reduir la incertesa superi els riscos i costos d'utilitzar o no utilitzar la radiocirurgia estereotàctica en pacients amb tremolor farmacoresistent sobre la base de l'evidència actual disponible (16).

Tots els informes recomanen generar evidència.

4.2. Consens de criteris d'indicació de cirurgia

En pacients amb tremolor que no es pugui controlar amb els fàrmacs, es pot considerar l'ECP com a primera opció o bé optar per les tècniques ablatives (i aleshores el HIFU-RM seria la primera opció) en funció de les característiques clíniques que presentin.

criteris per tenir en compte l'ECP com a primera opció:

Criteris d'inclusió per a malaltia de Parkinson:

- a) símptomes actuals amb fluctuacions motores i no motores de difícil control, amb discinèsies limitants o sense
 - o
- b) tremolor limitant (fins i tot sense fluctuacions)

Criteris d'inclusió per a tremolor essencial

- a) Tremolor essencial que és resistent a fàrmacs en la dosi més alta tolerada

Criteris d'exclusió:

- a) Edat > 75
- b) Presència de deteriorament cognitiu moderat o greu
- c) Presència de malalties/símptomes psiquiàtrics greus
- d) Presència de malaltia sistèmica greu (diàtesi hemorràgica, hipertensió no controlada, malaltia greu renal, pulmonar o hepàtica)
- e) Presència d'anomalies estructurals cerebrals
- f) Incompatibilitat amb treballar en àmbits laborals amb implants metàl·lics o amb susceptibilitat magnètica
- g) Dificultat per assistir a controls periòdics de programació

Criteris per tenir en compte la cirurgia ablativa (amb HIFU-RM com a primera opció):

Criteris d'inclusió per a la malaltia de Parkinson i tremolor essencial:

- a) Tremolor limitant que no respon al tractament farmacològic

Criteris d'exclusió per al HIFU-RM*:

- a) Impossibilitat de realitzar RM
- b) Presència de deteriorament cognitiu moderat o greu
- c) Presència de malalties/símptomes psiquiàtrics greus
- d) Presència de diàtesi hemorràgica, hipertensió no controlada
- e) No poder mantenir el decúbit durant el procediment
- f) Ictus isquèmic de menys de 6 mesos o una hemorràgia cerebral i altres malalties cerebrovasculars que puguin augmentar el risc hemorràgic
- g) Hipertensió intracranial de qualsevol etiologia o tumor cerebral amb efecte massa

* una craniotomia prèvia no seria una contraindicació absoluta, perquè en un pacient amb trepanacions prèvies es podria bloquejar l'entrada en aquell punt i es podria aplicar la tècnica. Cal valorar-ho en cada cas.

Criteris d'exclusió per a radiocirurgia:

- a) Radiació cranial prèvia (contraindicació relativa, en funció de la dosimetria)
- b) Pes superior a 159 kg
- c) Presència de deteriorament cognitiu moderat o greu
- d) Presència de malalties/síntomes psiquiàtrics greus
- e) Presència d'anomalies estructurals cerebrals
- f) Ictus isquèmic de menys de 6 mesos o una hemorràgia cerebral i altres malalties cerebrovasculars que puguin augmentar el risc hemorràgic
- g) Hipertensió intracranial de qualsevol etiologia o tumor cerebral amb efecte massa

NOTA: En el cas d'un pacient amb ECP activa, no se li podria aplicar HIFU-RM contralateral, però sí que es podria plantejar aplicar-li RC.

Dianes terapèutiques:

Les dianes terapèutiques variaran en funció de la tècnica emprada i les característiques dels pacients.

Per a les tres tècniques i en els pacients amb malaltia de Parkinson o tremolor essencial amb tremolor refractari i limitant, la diana terapèutica és el nucli ventral intermedi del tàlem (Vim).

D'altra banda, en els pacients amb malaltia de Parkinson, les dianes terapèutiques que més es fan servir en el cas de l'ECP són el nucli subtalàmic (NST) i el globus pàl·lid intern (GPi). Aquest darrer cal considerar-lo en pacients amb discinèsies invalidants i/o amb greu trastorn postural. L'ECP de l'NST i del GPi poden ser igualment eficaços per millorar els símptomes motors i la qualitat de vida. En el cas de la tremolor essencial, també es pot estimular l'àrea posterior subtalàmica (PSA).

En el cas de l'ECP, es pot fer bilateral, però actualment no és el cas en les tècniques ablatives.

4.3. Efectes adversos de les diferents tècniques

Efectes adversos de l'ECP

En la majoria dels casos els efectes adversos (o complicacions) són lleus i transitoris, però hi ha un percentatge de morbimortalitat associada que cal tenir en compte. Aquests efectes poden dividir-se en tres categories: els relacionats amb la intervenció, els relacionats amb el sistema d'estimulació i els relacionats amb la mateixa estimulació; i poden aparèixer tot just després del procediment o bé al cap d'un temps de la intervenció.

Efectes adversos relacionats amb la intervenció/procediment: l'implant del sistema de neuroestimulació comporta els mateixos riscos associats a qualsevol altra cirurgia

cerebral. Els efectes adversos greus intraoperatoris ocorren en un 2-4 % dels casos, i un d'aquests efectes és l'hemorràgia intracerebral a causa del pas de l'elèctrode a través del cervell. Altres possibles riscos són: hematoma subdural, infeccions intracerebrals, erosions de la pell, síndrome confusional, pèrdua de líquid cefalorraquidi, coma i fins i tot la mort. També es podria produir una lesió vascular cervical (per la tunelització) o un pneumotòrax. En el període postoperatori pot produir-se trombosi venosa profunda o embolisme pulmonar en pacients amb immobilització prolongada (poc freqüent).

Efectes adversos relacionats amb el sistema d'estimulació: al·lèrgia als materials implantats, cefalea, dolor en el lloc de la implantació, risc de ferides mal curades (seromes o infeccions en el lloc d'implant dels components del sistema, infecció o cicatrització causada per l'erosió de la pell per algun dels components del sistema), lesió tissular com a resultat de la programació dels paràmetres, risc de trencament d'elèctrode o dels cables d'extensió o elèctrics i funcionament defectuós d'un dels components del sistema, que implicaria cirurgia de reposició.

Efectes adversos relacionats amb la mateixa estimulació: poden ser immediats, per l'estimulació aguda, i habitualment transitoris: fotòpsies, contraccions tòniques d'extremitats o cara, sensació de formigueig (parestèsia) o de descàrrega, trastorns de la parla, alteracions oculomotores (visió doble o borrosa), mareig, vertigen, inestabilitat, contraccions d'una part del cos, o inducció de corea. A llarg termini pot produir-se una disàrtria o hipofonia persistent, apràxia de l'obertura ocular, augment de pes, alteracions de l'humor i del caràcter (apatia) i alteracions cognitives transitòries. Respecte als trastorns cognitius a més llarg termini, l'ECP en general és segura si no existeix deteriorament previ; les persones amb un risc més elevat de desenvolupar trastorns cognitius o demència després de la cirurgia són les de més edat, amb una dosi més elevada equivalent de levodopa basal, amb més símptomes axials, amb al·lucinacions precirurgia i amb alteracions disexecutives prèvies.

Efectes adversos del HIFU-RMN

Efectes adversos relacionats amb la intervenció/procediment: els efectes més freqüents descrits a la literatura són mareig, nàusees i/o vòmits, mal de cap, i sensació de calor/pressió al cap durant el procediment. Tot just després del procediment, els més freqüents són la inestabilitat/alteració de la marxa, els relacionats amb la sensació de formigueig (parestèsia) a la cara, llavis i dits, i en la majoria dels casos aquests efectes desapareixen al cap d'un mes del procediment. De forma més infreqüent, es pot produir debilitat a cara i les mans (això pot ser degut al fet que s'han vist afectades àrees cerebrals més enllà de la diana terapèutica) o alteració del gust. Pot haver-hi reaparició precoç de la tremolor per lesió incompleta.

Efectes adversos de la RC

Efectes adversos relacionats amb la intervenció/procediment: la resposta a la radiació és variable entre individus. Els que desenvolupen una hiperresposta són els que tenen risc de patir un empitjorament neurològic secundari a la resposta inflamatòria i a

la radionecrosi. Els dèficits neurològics que pot produir són greus, perquè les estructures implicades (sobretot tàlem i càpsula interna) són molt eloqüents. Els possibles dèficits neurològics inclouen hemiparèsia contralateral, disfàsia, disàrtria, trastorn sensitiv contralateral, atàxia, disfàgia, corea, etc. L'aparició habitualment és de forma diferida, al cap de mesos o anys del tractament. Els dèficits transitoris són més freqüents que els permanents, que també són possibles però més rars, ja que la resposta inflamatòria acostuma a durar mesos, i respon a tractament antiinflamatori (corticoides, bevacizumab, cambra hiperbàrica).

Hi ha tres casos publicats de morts relacionades amb una talamotomia radioquirúrgica: un pacient amb pneumònia aspirativa secundària a disfàgia (200 Gy), un pacient amb hemorràgia talàmica al cap de 7 anys post-RC i en context d'anticoagulació (160 Gy) i un pacient amb coma secundari a radionecrosi talàmica bilateral (160 i 180 Gy). Actualment, la dosi proposada per una talamotomia és més baixa (130 Gy).

En relació amb la possible oncogenicitat de la radioteràpia, hi ha casos descrits de tumors cerebrals que es poden considerar radioinduits, tot i que aquest efecte advers es relaciona més amb la radioteràpia convencional i sobretot en individus molt joves.

A la següent taula (taula 1) es mostra la comparació entre les tècniques quirúrgiques.

Taula 1. Comparativa de les tres tècniques quirúrgiques en pacients amb malaltia de Parkinson i tremolor essencial

	ECP	HIFU-RM	Radiocirurgia
Tipus de tècnica	Invasiva	No invasiva: s'utilitza un marc fixat al crani amb cargols	No invasiva. S'utilitza una màscara termoplàstica
Diana terapèutica	Unilateral o bilateral Nucli Ventral Intermedi del tàlem (Vim) (malaltia de Parkinson de predomini tremòric i tremolor essencial) Nucli subtalàmic (NST) (malaltia de Parkinson) Globus pàlid intern (GPi) (malaltia de Parkinson) PSA (àrea posterior subtalàmica) (tremolor essencial)	Unilateral Nucli Ventral Intermedi del tàlem (Vim) (malaltia de Parkinson de predomini tremòric i tremolor essencial)	Tractament inicialment unilateral. De forma esglaonada, en casos seleccionats, es pot fer el tractament contralateral Nucli Ventral Intermedi del tàlem (Vim) (malaltia de Parkinson de predomini tremòric i tremolor essencial)
Requereix anestèsia	Sí, general	Sí, local	No
Requereix rasurat	Cal valorar-ho (no és imprescindible)	Sí	No

Taula 1 (Continuació). Comparativa de les tres tècniques quirúrgiques en pacients amb malaltia de Parkinson i tremolor essencial

	ECP	HIFU-RM	Radiocirurgia
Requereix ingrés hospitalari (> 24 hores)	Sí	No	No
Es pot fer monitoratge de la resposta clínica durant el procediment?	Opcional	Sí	No
Millora dels símptomes clínics	Precoç (requerirà ajustaments de paràmetres d'estimulació en les visites posteriors)	Immediata	Diferida (la millora pot arribar a trigar mesos a aparèixer)
És irreversible (es produeix lesió del teixit cerebral)	No	Sí	Sí
Indicacions	<p>1. Malaltia de Parkinson:</p> <ul style="list-style-type: none"> - símptomes actuals amb fluctuacions motores i no motores de difícil control, amb discinèsies limitants o sense o - tremolor limitant (fins i tot sense fluctuacions) <p>2. Tremolor essencial que és resistent a fàrmacs en la dosi més alta tolerada</p>	<p>1. Malaltia de Parkinson amb tremolor limitant que no respon al tractament farmacològic</p> <p>2. Tremolor essencial resistent a fàrmacs en la dosi més alta tolerada</p>	<p>1. Malaltia de Parkinson amb tremolor limitant que no respon al tractament farmacològic</p> <p>2. Tremolor essencial resistent a fàrmacs en la dosi més alta tolerada</p>
Contraindicacions	<p>L'edat > 75</p> <p>Presència de deteriorament cognitiu moderat o greu</p> <p>Presència de malalties/símptomes psiquiàtrics greus</p> <p>Presència de malaltia sistèmica greu (diàtesi hemorràgica, hipertensió no controlada, malaltia greu renal, pulmonar o hepàtica)</p> <p>Presència d'anomalies estructurals cerebrals</p> <p>Incompatibilitat amb treballar en àmbits laborals amb implants metàl·lics o amb susceptibilitat magnètica</p> <p>Dificultat per assistir a controls periòdics de programació</p>	<p>Impossibilitat per realitzar RMN</p> <p>Presència de deteriorament cognitiu moderat o greu</p> <p>Presència de malalties/símptomes psiquiàtrics greus</p> <p>Presència de diàtesi hemorràgica, hipertensió no controlada</p> <p>No poder mantenir el decúbit</p>	<p>Radiació cranial prèvia (contraindicació relativa, en funció de la dosimetria)</p> <p>Pes superior a 159 kg (taula Novalis)</p> <p>Presència de deteriorament cognitiu moderat o greu</p> <p>Presència de malalties/símptomes psiquiàtrics greus</p> <p>Presència d'anomalies estructurals cerebrals</p>

Taula 1 (Continuació). Comparativa de les tres tècniques quirúrgiques en pacients amb malaltia de Parkinson i tremolor essencial

	ECP	HIFU-RM	Radiocirurgia
Efectes adversos/ Complicacions	<p>Relacionades amb la intervenció/procediment: hemorràgies cerebrals, infeccions, síndrome confusional, pèrdua de líquid cefalorraquidi, lesió vascular cervical o pneumotòrax.</p> <p>Relacionades amb el sistema d'estimulació: al·lèrgies al material implantat, mal de cap, lesió tissular, infecció, rencament de cables o mal funcionament (pot portar a una reintervenció).</p> <p>Relacionades amb la mateixa estimulació: fotòpsies (visió de llumetes), contraccions tòniques d'extremitats o cara, sensació de formigueig (parestèsia) o de descàrrega, trastorns de la parla, alteracions oculomotores (visió doble o borrosa), mareig, vertigen, inestabilitat, contraccions d'una part del cos, o inducció de corea. La majoria d'aquestes complicacions són a curt termini i poden desaparèixer en reajustar l'estimulació. A llarg termini poden aparèixer trastorns de la parla (disàrtria o hipofonia persistent), apràxia de l'obertura ocular, augment de pes, discinèsies, alteracions de l'humor i del caràcter (apatia) i alteracions cognitives. La majoria són transitòries.</p> <p>En alguns casos s'han descrit coma o fins i tot la mort secundària a complicacions com l'hemorràgia cerebral.</p>	<p>Relacionades amb el procediment: mareig, nàusees i /o vòmits, mal de cap, i sensació de calor/pressió al cap durant el procediment.</p> <p>Postprocediment: inestabilitat/alteració de la marxa, sensació de formigueig (parestèsia) a la cara, llavis i dits, que en la majoria dels casos desapareix al cap d'un mes del procediment. Més infreqüentment, debilitat a cara i mans, alteració del gust. Pot haver-hi reaparició precoç de la tremolor per lesió incompleta.</p>	<p>Relacionades amb el procediment: reacció inflamatòria a la radiació que requereixi tractament farmacològic. Hemiparèsia contralateral, disfàsia, disàrtria, trastorn sensitiu contralateral, atàxia, disfàgia, etc.</p> <p>S'han descrit casos d'aparició de tumors cerebrals radioinduits.</p> <p>En un cas s'ha descrit mort secundària a les complicacions de la radiocirurgia.</p>
Impacte en la qualitat de vida	Millora significativa després de la intervenció	Millora significativa després de la intervenció	Millora significativa després de la intervenció

/ 5. Recomanacions de recerca clínica

Tots els informes d'avaluació conclouen que no hi ha evidència suficient ni de qualitat pel que fa al benefici de les tècniques ablatives respecte a l'ECP ni tampoc sobre els efectes a llarg termini tant en el tremolor essencial com en la malaltia de Parkinson.

Davant dels buits de coneixement, és recomanable dur a terme estudis clínics amb l'objectiu de generar evidència suficient que ajudi a la presa de decisions.

En aquest cas, l'agència alemanya IQWiG recomana en el seu informe que es facin estudis comparatius entre el HIFU-RMN i l'ECP i proposen un disseny d'estudi pilot no més per generar evidència respecte a conèixer si el HIFU-RMN té un benefici superior, comparable o inferior a l'ECP. El disseny d'estudi que proposen és un assaig clínic aleatoritzat controlat amb una avaluació cega. A causa de la naturalesa de la intervenció, no és possible cegar els/les pacients o les persones que tracten, però sembla possible el cegament de la recollida de dades. La població diana és la que té tremolor refractari al tractament farmacològic i que es pugui beneficiar de la intervenció unilateral, amb un límit inferior d'edat de 22 anys. Els criteris exactes d'inclusió i exclusió s'han de definir com a part de la planificació específica de l'estudi. La intervenció seria el HIFU-RMN vs. ECP, aquest últim unilateral. Com a variables de resultat es proposen una variable combinada d'èxit terapèutic com a criteri principal, que es registrarà 12 mesos després de la intervenció. Aquesta variable combinada es basa en dues variables; la reducció dels símptomes del tremolor i l'absència d'esdeveniments adversos (EA) neurològics. Es poden utilitzar escales de qualificació establertes (cal definir-les en el protocol). Una millora perceptible de manera prou fiable en el tremolor s'ha de definir com una reducció del tremolor rellevant en el dia a dia. Els EA neurològics inclouen esdeveniments com ara parestèsies, disàrtria, disfàgia, alteracions cognitives o anomalies de la marxa. Cal definir un cert grau de gravetat per a aquests esdeveniments, de manera que es puguin resumir juntament amb els símptomes del tremolor com un **score** final combinat d'una manera significativa. A més de la presentació combinada dels resultats, els resultats dels components també s'han de presentar individualment. A més, els/les pacients han de ser observats durant almenys 24 mesos.

Els efectes secundaris que cal considerar en particular són els següents:

1. Activitats de la vida diària (que s'han de registrar mitjançant un instrument validat específic per a la malaltia).
2. Qualitat de vida relacionada amb la salut (mesurada mitjançant un instrument validat específic per a la malaltia, com el qüestionari PDQ39).
3. Durada de l'estada hospitalària.
4. Altres EA i esdeveniments adversos greus (SAE).

Per a la planificació de l'estudi pilot, els autors de l'informe d'IQWIG estimen que podran reclutar entre 10 i 20 persones en cada branca de l'estudi per any en un centre de tractament. Això significa que potser uns/unes 60 pacients podrien ser reclutats/des durant un període de 3 anys. Si altres centres individuals també estableixen el tractament HIFU-RMN i participen en l'estudi, aquesta xifra segurament podria augmentar fins a uns 100. Una comparació aleatòria de 60 a 100 pacients tractats amb HIFU-RMN o ECP només podria mostrar grans diferències en les taxes d'èxit o, per contra, només mostrar la comparabilitat dels mètodes si s'accepta un llindar de no inferioritat relativament ampli. Però, per raons de viabilitat, un estudi limitat a 3 anys ofereix un cert risc, i en aquest assaig pilot el benefici del HIFU-RMN respecte de l'ECP tampoc es podria comprovar ni verificar amb prou certesa. No obstant això, aquesta sembla que és la millor opció possible actualment. L'estudi ha de ser multicèntric. Incloent-hi la preparació de l'estudi, la contractació (3 anys), el seguiment (1 any) i l'avaluació, és possible una durada de l'estudi de 5 anys. L'estudi requereix l'aprovació de l'AEMPS i s'ha de dur a terme d'acord amb les normes de Bones Pràctiques Clíniques (GCP). Per als estudis amb aquest nombre de casos (aquí uns 100 participants) i costos elevats, es pot estimar un cost específic de l'estudi d'uns 7.000 € per participant. A partir d'aquestes hipòtesis, es pot calcular que els costos estimats de l'estudi serien d'uns 700.000 €. Les xifres de l'estimació de costos són orientatives i no s'han d'utilitzar com a base adequada per a acords de costos contractuals.

Per contra, es podria optar per l'opció proposada pel NICE de fer monitoratge dels casos amb HIFU-RMN, fent servir les variables proposades del seu informe *Data collection tool for unilateral RMN-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor/Parkinson Disease* (vegeu la taula 2) i fent informes anuals sobre l'efectivitat de la tècnica. Es podria considerar fer el mateix per a la RC.

/ 6. Recomanacions per a la pràctica clínica

En el seu informe sobre el HIFU-RMN en la tremolor essencial, NICE proposa un ús de la tècnica tenint en compte les següents consideracions, tant pel que fa a informar l'NHS com a les preferències dels/de les pacients:

- Informar els responsables de l'NHS.
- Assegurar-se que els/les pacients, família i cuidadors/es entenguin que aquest procediment només es fa per tractar el tremolor a un costat del cos, i que l'efecte del procediment sobre la capacitat funcional i la qualitat de vida de les persones amb malaltia bilateral és incert. Cal informar els/les pacients sobre tractaments alternatius, incloent-hi els que es poden fer de manera bilateral. Cal proporcionar als/a les pacients informació escrita clara per donar suport a la presa de decisions compartides.
- Auditar i revisar els resultats clínics de tots els casos amb talamotomia unilateral per a tremolor essencial resistent al tractament. NICE ha identificat els criteris d'auditoria rellevants i ha desenvolupat l'eina d'auditoria de resultats del procediment d'intervenció de NICE (variables de la taula 1).

La selecció dels/de les pacients l'ha de fer un equip multidisciplinari amb experiència en la gestió de la tremolor essencial, que inclogui professionals amb formació específica en el procediment.

La investigació addicional (que podria incloure assaigs clínics controlats aleatoris), hauria de tractar la selecció de pacients, informar sobre la millora funcional i la qualitat de vida i proporcionar dades de seguiment a llarg termini.

El mateix es pot considerar per la RC.

Taula 2. Variables d'interès proposades a l'informe d'avaluació de tecnologies sanitàries Unilateral RMN-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor (IPG617) i Parkinson Disease (IPG606) del NICE (en aquest darrer, cal considerar l'escala UPDRS).

Patient	Consent			Baseline data				
	A discussion has taken place about the safety and efficacy of the procedure	The patient has received written information explaining the safety and efficacy of the procedure	Written consent to treatment has been obtained	Date of procedure	Clinical Tremor Rating Scale (CTRS) score	Quality of Life score [insert name of tool used] (for example, QoL in Essential Tremor (QUEST))	Other outcome measure of benefit	Additional comments
1								
2								
3								
4								
5								

Outcome measures of benefit																			
CTRS score at 3 months			CTRS score at 12 months			CTRS score at 24 months			QoL score at 3 months			QoL score at 12 months			QoL score at 24 months			Other outcome measure of benefit	Additional comments
Date	Score	Improvement?	Date	Score	Improvement?	Date	Score	Improvement?	Date	Score	Improvement?	Date	Score	Improvement?	Date	Score	Improvement?		

Adverse Outcomes													
Intra-operative complications		Immediate complications post-procedure		Intracranial bleed or stroke within 1 week post-procedure	Dysarthria within 1 week post-procedure	Paraesthesia or numbness at 3 months	Paraesthesia or numbness at 12 months	Paraesthesia or numbness at 24 months	Gait/balance disturbances at 3 months	Gait/balance disturbances at 12 months	Gait/balance disturbances at 24 months	Other adverse outcome	Additional comments (including assessment date of any adverse outcomes recorded)
Yes/No	If yes, specify	Yes/No	If yes, specify										

/ 7. Conclusions

L'evidència disponible sobre les tècniques ablatives HIFU-RMN i RC en pacients amb tremolor essencial o malaltia de Parkinson tremòrica amb tremolor moderada greu i refractària al tractament és escassa i de baixa qualitat i no indiquen que les tècniques ablatives ofereixen majors beneficis que l'ECP, segons els resultats dels informes d'avaluació de tecnologies sanitàries.

D'altra banda, alguns d'aquests informes apunten que la tècnica unilateral de HIFU-RMN podria ser considerada en els casos amb tremolor essencial refractària o malaltia de Parkinson tremòrica i que no siguin candidats a ECP. En el cas de la RC, també podria considerar-se com a opció després d'haver valorat el HIFU-RM.

Davant d'aquesta situació, s'han consensuat uns criteris de selecció per a pacients tant amb malaltia de Parkinson tremòrica com amb tremolor essencial per determinar en quins casos estarien indicades les tècniques ablatives i facilitar la seva derivació a través dels nodes establerts.

No obstant això, es recomana generar evidència al respecte (sigui elaborant estudis primaris o comparatius) i monitorar els resultats d'aquests procediments i fer un exercici de decisions compartides amb els/les pacients un cop hi hagi més informació.

/ 8. Bibliografia

1. Chou KL. Clinical manifestations of Parkinson disease. A: Hurtig HI, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2022.
2. Deik A, Tarsy D. Essential tremor: Treatment and prognosis. A: Hurtig HI, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2022.
3. Harris L, J MD. Stereotactic radiosurgery. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2022.
4. Mitrasinovic S, Zhang M, Appelboom G, Sussman E, Moore JM, Hancock SL, et al. Milestones in stereotactic radiosurgery for the central nervous system. J Clin Neurosci. 2019 Jan;59:12-9.
5. Dagne BA, Sunay MK, Cayla NS, Ouyang YB, Knox SJ, Giffard RG, et al. High dose gamma radiation selectively reduces GABAA-slow Inhibition. Cureus. 2017 Mar 4;9(3):e1076.
6. Chou KL, Tarsy D. Device-assisted and lesioning procedures for Parkinson disease. A: Hurtig HI, Tung GA, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2022.
7. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. Canadian Medical Association Journal. 2019;191(36):E989-E1004.
8. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM), Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. [Barcelona]: Editorial Glosa; 2022. 322 p.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Parkinson's disease in adults (NG71) London: NICE; 2019 [actualitzat el 19 de juliol de 2019; consulta 28/11]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor (IPG617) London: NICE; 2018 [actualitzat 20 June 2018. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg617>.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Ultrasound-guided high-intensity transcutaneous focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids (IPG657) London: NICE; 2019 [actualitzat 24 July 2019. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg657>.
12. Benguria-Arrate G, L G-C, Asua-Batarrita J. HIFU – High intensity focused ultrasound - en temblor esencial. Madrid, Bilbao: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA); 2018. 33 p.

13. 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. 30 p.
14. Magnetic resonance-guided focused ultrasound neurosurgery for essential tremor: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2018;18(4):1-141.
15. Bundesausschusses UMG. Richtlinie zur Erprobung der Transkraniellen Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors. Berlin: Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen. Gemeinsamer Bundesausschuss; 2022 [consulta 28/11]. Disponible a: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5398/>.
16. Mestre-Lleixà B, Palma-Vázquez C, Rosselló-Gómez A, Gabarrós-Canals A, Modolell-Farré L, Estrada-Sabadell MD, et al. Radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la epilepsia, el temblor esencial, la enfermedad de Parkinson, la neuralgia del glosofaríngeo y del trigémino. Síntesis de su eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia. Madrid, Barcelona: Ministerio de Sanidad, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2022. 310 p.



Annex

Bibliografia aportada per l'equip de l'hospital de Sant Pau per definir els criteris de cirurgia

- Artusi CA, Lopiano L, Morgante F. Deep brain stimulation selection criteria for Parkinson's Disease: Time to go beyond CAPSIT-PD. *J Clin Med*. 2020 Dec 4;9(12).
- Barbe MT, Reker P, Hamacher S, Franklin J, Kraus D, Dembek TA, et al. DBS of the PSA and the VIM in essential tremor: A randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology*. 2018 Aug 7;91(6):e543-e50.
- Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*. 1991 Feb 16;337(8738):403-6.
- Defer GL, Widner H, Marie RM, Remy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord*. 1999 Jul;14(4):572-84.
- Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord*. 2010 Aug 15;25(11):1550-9.
- Giordano M, Caccavella VM, Zaed I, Foglia Manzillo L, Montano N, Olivi A, et al. Comparison between deep brain stimulation and magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor: a systematic review and pooled analysis of functional outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Dec;91(12):1270-8.
- Iorio-Morin C, Fomenko A, Kalia SK. Deep-Brain stimulation for essential tremor and other tremor syndromes: A narrative review of current targets and clinical outcomes. *Brain Sci*. 2020 Dec 1;10(12).
- Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord*. 2006 Jun;21 Suppl 14:S171-96.
- Lang AE, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 3:S94-101.
- Munhoz RP, Picillo M, Fox SH, Bruno V, Panisset M, Honey CR, et al. Eligibility criteria for deep brain stimulation in Parkinson's disease, tremor, and dystonia. *Can J Neurol Sci*. 2016 Jul;43(4):462-71.
- Ohye C, Higuchi Y, Shibasaki T, Hashimoto T, Koyama T, Hirai T, et al. Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study. *Neurosurgery*. 2012 Mar;70(3):526-35; discussion 35-6.

- Ohye C, Shibazaki T. Treatment of functional disorders with gamma knife thalamotomy. 22. Basel: KARGER.
- Ohye C, Shibazaki T, Ishihara J, Zhang J. Evaluation of gamma thalamotomy for parkinsonian and other tremors: survival of neurons adjacent to the thalamic lesion after gamma thalamotomy. J Neurosurg. 2000 Dec;93 Suppl 3(SUPPL. 3):120-7.
- Ohye C, Shibazaki T, Zhang J, Andou Y. Thalamic lesions produced by gamma thalamotomy for movement disorders. J Neurosurg. 2002 Dec;97(5 Suppl):600-6.
- Putzke JD, Wharen RE, Jr., Obwegeser AA, Wszolek ZK, Lucas JA, Turk MF, et al. Thalamic deep brain stimulation for essential tremor: recommendations for long-term outcome analysis. Can J Neurol Sci. 2004 Aug;31(3):333-42.
- Sandoe C, Krishna V, Basha D, Sammartino F, Tatsch J, Picillo M, et al. Predictors of deep brain stimulation outcome in tremor patients. Brain Stimul. 2018 May-Jun;11(3):592-9.
- Sydow O, Thobois S, Alesch F, Speelman JD. Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Oct;74(10):1387-91.

Bibliografia aportada per l'hospital Clínic i provincial de Barcelona per comparar les tres tècniques

- Dallapiazza RF, Lee DJ, De Vloo P, Fomenko A, Hamani C, Hodaie M, et al. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Apr;90(4):474-82.
- Giordano M, Caccavella VM, Zaed I, Foglia Manzillo L, Montano N, Olivi A, et al. Comparison between deep brain stimulation and magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor: a systematic review and pooled analysis of functional outcomes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Dec;91(12):1270-8.
- Parihar R, Alterman R, Papavassiliou E, Tarsy D, Shih LC. Comparison of VIM and STN DBS for parkinsonian resting and postural/action tremor. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2015;5:321.

Bibliografia aportada per l'equip de l'hospital Germans Trias i Pujol per definir els criteris de cirurgia amb HIFU-RMN:

- Abe K, Horisawa S, Yamaguchi T, Hori H, Yamada K, Kondo K, et al. Focused ultrasound thalamotomy for refractory essential tremor: A Japanese multicenter single-arm study. Neurosurgery. 2021 Mar 15;88(4):751-7.
- Ashkan K, Alamri A, Ughratdar I. Anti-coagulation and deep brain stimulation: Never the twain shall meet. Stereotact Funct Neurosurg. 2015;93(6):373-7.

- Bond AE, Shah BB, Huss DS, Dallapiazza RF, Warren A, Harrison MB, et al. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant parkinson disease: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017 Dec 1;74(12):1412-8.
- 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 Jan;83(1):107-14.
- Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med.* 2013 Aug 15;369(7):640-8.
- 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 Aug 25;375(8):730-9.
- Hedera P, Cibulčík F, Davis TL. Pharmacotherapy of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2013 Dec 22;5:43-55.
- Hettige S, Samuel M, Clough C, Hulse N, Ashkan K. Deep brain stimulation for Parkinson's disease when HIV coexists. *Mov Disord.* 2009 Oct 30;24(14):2169-71.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Mar;55(3):181-4.
- Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, Lee L, Sankar T, Chapman M, et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol.* 2013 May;12(5):462-8.
- Meng Y, Huang Y, Solomon B, Hynynen K, Scantlebury N, Schwartz ML, et al. MRI-guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients with Medically-refractory Essential Tremor. *J Vis Exp.* 2017 Dec 13;(130).
- Penner F, Messina G, Rizzi M, Franzini A. DBS for Parkinson's disease in a HIV-positive patient: long-term follow-up. *Acta Neurochir (Wien).* 2014 Aug;156(8):1513-4.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Oct;30(12):1591-601.
- Sperling SA, Shah BB, Barrett MJ, Bond AE, Huss DS, Gonzalez Mejia JA, et al. Focused ultrasound thalamotomy in Parkinson disease: Nonmotor outcomes and quality of life. *Neurology.* 2018 Oct 2;91(14):e1275-e84.
- Topp G, Ghulam-Jelani Z, Chockalingam A, Kumar V, Byraju K, Sukul V, et al. Safety of deep brain stimulation lead placement on patients requiring anticlotting therapies. *World Neurosurg.* 2021 Jan;145:e320-e5.
- Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D, Eran A, Nassar M, Schlesinger I. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. *J Neurosurg.* 2018 Jan;128(1):202-10.

Bibliografia aportada per l'equip de l'hospital de Bellvitge per definir els criteris de cirurgia amb DBS, HIFU-RMN i RC:

- Magnetic resonance-guided focused ultrasound neurosurgery for essential tremor: A health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2018;18(4):1-141.
- Artusi CA, Lopiano L, Morgante F. Deep brain stimulation selection criteria for Parkinson's Disease: Time to go beyond CAPSIT-PD. *J Clin Med.* 2020 Dec 4;9(12).
- Bender B, Mänz C, Korn A, Nägele T, Klose U. Optimized 3D magnetization-prepared rapid acquisition of gradient echo: Identification of thalamus substructures at 3T. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(11):2110-5.
- Benito-León J, Louis ED. Essential tremor: Emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2(12):666-78.
- 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. *Movement Disorders.* 2018;33(1):75-87.
- Cameron B, Wang L, Cmelak AJ, Luo G, Yu H, Hedera P, et al. A prospective, observational trial of LINAC-based stereotactic radiosurgery for essential tremor and parkinsonian tremor. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics.* 2017 2017/10/01;99(2, Supplement):S102.
- Campbell AM, Glover J, Chiang VLS, Gerrard J, Yu JB. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: A systematic review of the literature. *Radiother Oncol.* 2015;114(3):296-301.
- Chernov MF, Hayashi M, Chen CC, McCutcheon IE, editores. *Gamma Knife neurosurgery in the management of intracranial disorders II Char: Springer; 2021.*
- Chunling W, Zheng X. Review on clinical update of essential tremor. *Neurol Sci.* 2016;37(4):495-502.
- Dallapiazza RF, Lee DJ, De Vloo P, Fomenko A, Hamani C, Hodaie M, et al. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(4):474-82.
- Deuschl G, Bain P, Brin M, Agid Y, Benabid L, Benecke R, et al. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. *Movement Disorders.* 1998;13(SUPPL. 3):2-23.
- Duma C. 11.2. Movement disorder radiosurgery - Planning, physics and complication avoidance. En: Szeifert T, Levivier M, Kondziolka D, Lunsford L, editors. *Progress in Neurological Surgery*2007. p. 249-66
- Duma CM, Jacques DB, Kopyov OV, Mark RJ, Copcutt B, Farokhi HK. Gamma knife radiosurgery for thalamotomy in parkinsonian tremor: A five- year experience. *J Neurosurg.* 1998;88(6):1044-9.

- Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *New Engl J Med.* 2016;375(8):730-9.
- Franzini A, Marchetti M, Brait L, Milanese I, Messina G, Forapani E, et al. Deep brain stimulation and frameless stereotactic radiosurgery in the treatment of bilateral parkinsonian tremor: Target selection and case report of two patients. *Acta Neurochir.* 2011;153(5):1069-75.
- Frentress C, Mark R, Smith H, Jacques D, Young R, Copcutt B, et al. Gamma Knife Radiosurgery (GKRS) in the Management of Parkinson's Disease and Essential Tremor: Long-term Follow-up Report of 192 Cases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2010;78(3):S7.
- Friedman DP, Goldman HW, Flanders AE, Gollomp SM, Curran Jr WJ. Stereotactic radiosurgical pallidotomy and thalamotomy with the gamma knife: MR imaging findings with clinical correlation - Preliminary experience. *Radiology.* 1999;212(1):143-50.
- Friehs GM, Ojakangas CL, Pachatz P, Schrottner O, Ott E, Pendl G. Thalamotomy and caudatotomy with the Gamma Knife as a treatment for parkinsonism with a comment on lesion sizes. *STEREOTACTIC FUNCT NEUROSURG.* 1995;64(SUPPL. 1):209-21.
- Frighetto L, De Salles A, Wallace R, Ford J, Selch M, Cabatan-Awang C, et al. Linear accelerator thalamotomy. *Surg Neurol.* 2004 Aug;62(2):106-13; discussion 13-4.
- Higuchi Y, Matsuda S, Serizawa T. Gamma knife radiosurgery in movement disorders: Indications and limitations. *Mov Disord.* 2017 Jan;32(1):28-35.
- Hirato M, Miyagishima T, Takahashi A, Yoshimoto Y. Superselective Thalamotomy in the Most Lateral Part of the Ventralis Intermedius Nucleus for Controlling Essential and Parkinsonian Tremor. *World Neurosurg.* 2018 Jan;109:e630-e41.
- Isaacs D, Cmelak A, Kirschner AN, Phibbs F. Radiotherapy-induced hemichorea. *Neurology.* 2016 Apr 5;86(14):1355-7.
- Khattab MH, Cmelak AJ, Sherry AD, Luo G, Wang L, Yu H, et al. Noninvasive Thalamotomy for Refractory Tremor by Frameless Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022 Jan 1;112(1):121-30.
- Kim W, Sharim J, Tenn S, Kaprealian T, Bordelon Y, Agazaryan N, et al. Diffusion tractography imaging-guided frameless linear accelerator stereotactic radiosurgical thalamotomy for tremor: case report. *J Neurosurg.* 2018 Jan;128(1):215-21.
- Kincses ZT, Szabo N, Valalik I, Kopniczky Z, Dezsi L, Klivenyi P, et al. Target identification for stereotactic thalamotomy using diffusion tractography. *PLoS One.* 2012;7(1):e29969.
- Kondziolka D, Ong JG, Lee JY, Moore RY, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma Knife thalamotomy for essential tremor. *J Neurosurg.* 2008 Jan;108(1):111-7.

- Kooshkabadi A, Lunsford LD, Tonetti D, Flickinger JC, Kondziolka D. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era. *J Neurosurg.* 2013 Apr;118(4):713-8.
- Lefranc M, Carron R, Regis J. Prelemniscal radiations: A new reliable landmark of the thalamic nucleus ventralis intermedius location. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2015;93(6):400-6.
- Lim SY, Hodaie M, Fallis M, Poon YY, Mazzella F, Moro E. Gamma knife thalamotomy for disabling tremor: a blinded evaluation. *Arch Neurol.* 2010 May;67(5):584-8.
- Lindquist C, Kihlstrom L, Hellstrand E. Functional neurosurgery--a future for the gamma knife? *Stereotact Funct Neurosurg.* 1991;57(1-2):72-81.
- Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord.* 2010 Apr 15;25(5):534-41.
- Luo G, Neimat JS, Cmelak A, Kirschner AN, Attia A, Morales-Paliza M, et al. Margin of error for a frameless image guided radiosurgery system: Direct confirmation based on posttreatment MRI scans. *Pract Radiat Oncol.* 2017 May-Jun;7(3):e223-e31.
- Martinez-Moreno NE, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, et al. Stereotactic radiosurgery for tremor: systematic review. *J Neurosurg.* 2018 Feb 1;2018:1-12.
- McClelland S, Jaboin JJ. Treatment of the ventral intermediate nucleus for medically refractory tremor: A cost-analysis of stereotactic radiosurgery versus deep brain stimulation. *Radiother Oncol.* 2017 2017/10/01;125(1):136-9.
- Mojica R, Mark R, Smith H, Akins R, Nair M. Gamma knife radiosurgery (GKRS) in the management of parkinson's disease and essential tremor: Long-term follow-up report of 196 cases. *Radiother Oncol.* 2011;99(Supplement 1):S361.
- Monaco EA, III, Shin SS, Niranjana A, Lunsford LD. Radiosurgical Thalamotomy. *Prog Neurol Surg.* 2018;33:135-48.
- Moreno-Jiménez S, Celis MA. Radiocirugía con gamma knife para enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocién (Mex).* 2006;11(1):47-51.
- NHS England. Clinical commissioning policy: Stereotactic radiosurgery (SRS) for adults with parkinson's tremor and familial essential tremor (16007/P). London: NHS England; 2016. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg617>.
- Niranjana A, Raju SS, Kooshkabadi A, Monaco E, 3rd, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for essential tremor: Retrospective analysis of a 19-year experience. *Mov Disord.* 2017 May;32(5):769-77.
- Niranjana A, Raju SS, Monaco EA, Flickinger JC, Lunsford LD. Is staged bilateral thalamic radiosurgery an option for otherwise surgically ineligible patients with medically refractory bilateral tremor? *J Neurosurg.* 2018 Feb;128(2):617-26.

- Oh BH, Park YS. Ventralis oralis anterior (Voa) deep brain stimulation plus Gamma Knife thalamotomy in an elderly patient with essential tremor: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 16;100(15):e25461.
- Ohye C, Higuchi Y, Shibazaki T, Hashimoto T, Koyama T, Hirai T, et al. Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study. *Neurosurgery*. 2012 Mar;70(3):526-35; discussion 35-6.
- Ohye C, Shibazaki T. Treatment of functional disorders with gamma knife thalamotomy. *Prog Neurol Surg*. 2009;22:170-81.
- Ohye C, Shibazaki T, Ishihara J, Zhang J. Evaluation of gamma thalamotomy for parkinsonian and other tremors: survival of neurons adjacent to the thalamic lesion after gamma thalamotomy. *J Neurosurg*. 2000 Dec;93 Suppl 3(SUPPL. 3):120-7.
- Ohye C, Shibazaki T, Zhang J, Andou Y. Thalamic lesions produced by gamma thalamotomy for movement disorders. *J Neurosurg*. 2002 Dec;97(5 Suppl):600-6.
- Okun MS, Stover NP, Subramanian T, Gearing M, Wainer BH, Holder CA, et al. Complications of gamma knife surgery for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2001 Dec;58(12):1995-2002.
- Ondo W, Hashem V, LeWitt PA, Pahwa R, Shih L, Tarsy D, et al. Comparison of the Fahn-Tolosa-Marin Clinical Rating Scale and the Essential Tremor Rating Assessment Scale. *Mov Disord Clin Pract*. 2018 Jan-Feb;5(1):60-5.
- Pan L, Dai JZ, Wang BJ, Xu WM, Zhou LF, Chen XR. Stereotactic Gamma thalamotomy for the treatment of parkinsonism. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1996;66 Suppl 1(1):329-32.
- Perez-Sanchez JR, Martinez-Alvarez R, Martinez Moreno NE, Torres Diaz C, Rey G, Parees I, et al. Gamma Knife(R) stereotactic radiosurgery as a treatment for essential and parkinsonian tremor: long-term experience. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020 Sep 8.
- Popple RA, Wu X, Brezovich IA, Markert JM, Guthrie BL, Thomas EM, et al. The virtual cone: A novel technique to generate spherical dose distributions using a multileaf collimator and standardized control-point sequence for small target radiation surgery. *Adv Radiat Oncol*. 2018 Jul-Sep;3(3):421-30.
- Raju SS, Niranjana A, Monaco EA, III, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for intractable tremor-dominant parkinson disease: A retrospective analysis. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017;95(5):291-7.
- Raju SS, Niranjana A, Monaco EA, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for medically refractory multiple sclerosis-related tremor. *J Neurosurg*. 2018 Apr;128(4):1214-21.
- Regis J, Carron R, Witjas T. Radiosurgical subthalamic nucleotomy. *Prog Neurol Surg*. 2018;33:158-67.
- Sammartino F, Krishna V, King NK, Lozano AM, Schwartz ML, Huang Y, et al. Tractography-based ventral intermediate nucleus targeting: Novel methodology and intraoperative validation. *Mov Disord*. 2016 Aug;31(8):1217-25.

- Solberg TD, DeSalles AAF, Medin PM, DeMarco JJ, Selch MT. Technical Aspects of LINAC Radiosurgery for the Treatment of Small Functional Targets. *J Radiosurgery*. 1998;1(2):115-27.
- Thomas E, Bredel M, Guthrie BL, Middlebrooks EH, Walker H, Popple R. Preliminary Results of a Phase I/II Clinical Trial for Coneless, Frameless MLC-based Radiosurgical Thalamotomies for Essential and Parkinsonian Tremor. *Cureus Journal of Medical Science*. 2020;12(4).
- Thomas E, Middlebrooks E, Popple R, Sung V, Walker H, Nicholas A, et al. Pilot trial of frameless virtual cone stereotactic radiosurgical thalamotomy and advanced functional connectivity parcellation of the thalamus for intractable tremor. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2018;102(3):e478-e9.
- Tripathi M, Mehta S, Singla R, Ahuja CK, Tandalya N, Tuleasca C, et al. Vim stereotactic radiosurgical thalamotomy for drug-resistant idiopathic Holmes tremor: a case report. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021 Jul;163(7):1867-71.
- Troster AI, Pahwa R, Fields JA, Tanner CM, Lyons KE. Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Sep;11(6):367-73.
- Tuleasca C, Najdenovska E, Regis J, Witjas T, Girard N, Champoudry J, et al. Pretherapeutic motor thalamus resting-state functional connectivity with visual areas predicts tremor arrest after thalamotomy for essential tremor: Tracing the cerebello-thalamo-visuo-motor network. *World Neurosurg*. 2018 Sep;117:e438-e49.
- Tuleasca C, Najdenovska E, Regis J, Witjas T, Girard N, Champoudry J, et al. Clinical response to Vim's thalamic stereotactic radiosurgery for essential tremor is associated with distinctive functional connectivity patterns. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018 Mar;160(3):611-24.
- Tuleasca C, Pralong E, Najdenovska E, Cuadra MB, Marques JRF, Vingerhoets F, et al. Deep brain stimulation after previous gamma knife thalamotomy of the Vim for essential tremor is feasible! Clinical, electrophysiological and radiological findings. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Jul;159(7):1371-3.
- Tuleasca C, Witjas T, Levivier M, Girard N, Cretol A, Levy N, et al. The Brain Connectome after Gamma Knife Radiosurgery of the Ventro-Intermediate Nucleus for Tremor: Marseille-Lausanne Radiobiology Study Protocol. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2021;99(5):387-92.
- University of Alabama at Birmingham. RAD 1601: EDGE radiosurgery for intractable essential tremor and tremor-dominant parkinson's disease. 2023.NCT03305588.
- Witjas T, Carron R, Krack P, Eusebio A, Vaugoyeau M, Hariz M, et al. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology*. 2015 Nov 3;85(18):1562-8.
- Young RF. Functional neurosurgery with the Leksell Gamma knife. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1996;66(1-3):19-23.

- Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB, Jr., et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005 Jun 28;64(12):2008-20.
- Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB, Jr., et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011 Nov 8;77(19):1752-5.

Altres

- Altinel Y, Alkhalfan F, Qiao N, Velimirovic M. Outcomes in Lesion Surgery versus Deep Brain Stimulation in Patients with Tremor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2019 Mar;123:443-52 e8.
- Bain PG. The management of tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Mar;72 Suppl 1(Suppl 1):I3-I9.
- Barbarisi M, Pantelis E, Antypas C, Romanelli P. Radiosurgery for movement disorders. *Comput Aided Surg*. 2011;16(3):101-11.
- Benguria-Arrate G, L G-C, Asua-Batarrita J. HIFU – High intensity focused ultrasound - en temblor esencial. Madrid, Bilbao: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA); 2018. 33 p.
- 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. *Movement Disorders*. 2018;33(1):75-87.
- Elble R, Bain P, Forjaz MJ, Haubenberger D, Testa C, Goetz CG, et al. Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2013 Nov;28(13):1793-800.
- Elble R, Comella C, Fahn S, Hallett M, Jankovic J, Juncos JL, et al. Reliability of a new scale for essential tremor. *Mov Disord*. 2012 Oct;27(12):1567-9.
- Elble RJ. The Essential Tremor Rating Assessment Scale. *J Neurol Neuromedicine*. 2016;1(4):34-8.
- Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. A: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 1988. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993. p. 225-34.
- Franzini A, Marchetti M, Brait L, Milanese I, Messina G, Forapani E, et al. Deep brain stimulation and frameless stereotactic radiosurgery in the treatment of bilateral parkinsonian tremor: target selection and case report of two patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 May;153(5):1069-75.

- Friehs GM, Park MC, Goldman MA, Zerris VA, Noren G, Sampath P. Stereotactic radiosurgery for functional disorders. *Neurosurg Focus*. 2007;23(6):E3.
- Gomes JG, Gorgulho AA, de Oliveira Lopez A, Saraiva CW, Damiani LP, Passaro AM, et al. The role of diffusion tensor imaging tractography for Gamma Knife thalamotomy planning. *J Neurosurg*. 2016 Dec;125(Suppl 1):129-38.
- Hariz MI, Krack P, Alesch F, Augustinsson LE, Bosch A, Ekberg R, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jun;79(6):694-9.
- Hedera P. Emerging strategies in the management of essential tremor. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Feb;10(2):137-48.
- Holslag JAH, Neef N, Beudel M, Drost G, Oterdoom DLM, Kremer NI, et al. Deep brain stimulation for essential tremor: A comparison of targets. *World Neurosurg*. 2018 Feb;110:e580-e4.
- Kim YG, Kweon EJ, Chang WS, Jung HH, Chang JW. Magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound for treating movement disorders. *Prog Neurol Surg*. 2018;33:120-34.
- Kraus PH, Lemke MR, Reichmann H. Kinetic tremor in Parkinson's disease--an underrated symptom. *J Neural Transm (Vienna)*. 2006 Jul;113(7):845-53.
- Lorenz D, Schwieger D, Moises H, Deuschl G. Quality of life and personality in essential tremor patients. *Mov Disord*. 2006 Aug;21(8):1114-8.
- Louis ED. Essential tremor and the cerebellum. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:245-58.
- Lu G, Luo L, Liu M, Zheng Z, Zhang B, Chen X, et al. Outcomes and adverse effects of deep brain stimulation on the ventral intermediate nucleus in patients with essential tremor. *Neural Plast*. 2020;2020:2486065.
- 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 Feb;44(2):E4.
- Nowinski WL. Anatomical targeting in functional neurosurgery by the simultaneous use of multiple Schaltenbrand-Wahren brain atlas microseries. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1998;71(3):103-16.
- Parihar R, Alterman R, Papavassiliou E, Tarsy D, Shih LC. Comparison of VIM and STN DBS for parkinsonian resting and postural/action tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015;5:321.
- Pouratian N, Baltuch G, Elias WJ, Gross R. American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery Position Statement on magnetic resonance-guided focused ultrasound for the management of essential tremor. *Neurosurgery*. 2020 Aug 1;87(2):E126-E9.

- Quadri SA, Waqas M, Khan I, Khan MA, Suriya SS, Farooqui M, et al. High-intensity focused ultrasound: past, present, and future in neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2018 Feb;44(2):E16.
- Savica R, Matsumoto JY, Josephs KA, Ahlskog JE, Stead M, Lee KH, et al. Deep brain stimulation in benign tremulous parkinsonism. *Arch Neurol*. 2011 Aug;68(8):1033-6.
- Siderowf A, Gollump SM, Stern MB, Baltuch GH, Riina HA. Emergence of complex, involuntary movements after gamma knife radiosurgery for essential tremor. *Mov Disord*. 2001 Sep;16(5):965-7.
- Wong JK, Viswanathan VT, Nozile-Firth KS, Eisinger RS, Leone EL, Desai AM, et al. STN Versus GPi deep brain stimulation for action and rest tremor in parkinson's disease. *Front Hum Neurosci*. 2020;14:578615.

