

HIFU —*High intensity focused ultrasound*— en Temblor Esencial

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



Red Española de Agencias de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

HIFU – *High intensity focused ultrasound* – en Temblor Esencial

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



**EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2018

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red *Bibliotekak* del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.eus/WebOpac>

Edición: 2.ª edición, revisada y actualizada, marzo 2018

Internet: www.euskadi.eus/publicaciones

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: EkipoPo

NIPO: 680-18-040-4

Este documento ha sido realizado por OSTEBA en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 17 de junio de 2016).

Para citar este informe:

Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L, Asua-Batarrita J. “HIFU – *High intensity focused ultrasound* - en temblor esencial”. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2018. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:** OSTEBA .

Índice de autores

Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L, Asua Batarrita J. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Departamento de Salud. Eusko Jaurlaritz-Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Revisión del informe

Gaizka Bilbao Barandika. Jefe de Sección. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario de Cruces (Bizkaia).

Juan Carlos Gómez Esteban. Movement Disorders and Autonomic Unit Service of Neurology. BioCruces Health Research Institute.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores y revisores declaran que no tienen intereses en relación con este informe.

Coordinación del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica: Gaizka Benguria Arrate, José Asua Batarrita (Osteba).

Búsqueda de la evidencia científica: Lorea Galnares Cordero (Osteba).

Coordinación y gestión administrativa: Rosana Fuentes Gutiérrez (Osteba).

Edición y difusión: María Asun Gutiérrez Iglesias, Eneko Borja Morala, Lorea Galnares Cordero, Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea y Eva Reviriego Rodrigo (Osteba).

Autor para correspondencia:

Gaizka Benguría Arrate: g-benguria@euskadi.eus

Índice

Resumen estructurado	7
Laburpen egituratua	9
Structured summary	11
I. Introducción y justificación	13
II. Objetivos	19
III. Metodología	20
IV. Resultados	22
V. Discusión	24
VI. Conclusiones y recomendaciones	25
VII. Referencias	27
VIII. Anexo	30

Resumen estructurado

Título: HIFU —*High intensity focused ultrasound*— en temblor esencial.

Autores: Benguria -Arrate G, Galnares-Cordero L, Asua Batarrita J.

Palabras clave: high-intensity focused ultrasound y essential tremor.

Fecha: Marzo 2017.

Páginas: 34.

Referencias: 23.

Lenguaje: Castellano, y resumen en castellano, euskera e inglés.

Introducción

La prevalencia del temblor esencial en la población general se estima en un 0,4 %, proporción que se incrementa de forma exponencial en la población mayor de 65 años, llegando a situarse entre un 4,6-14,3 % en este subgrupo de edad.

El temblor es un movimiento muscular involuntario y rítmico, que implica movimientos de balanceo (oscilaciones) de una o más partes del cuerpo. Es el más común de los movimientos involuntarios y puede afectar las manos, los brazos, la cabeza, la cara, las cuerdas vocales, el tronco y las piernas. En algunas personas, el temblor es síntoma de un trastorno neurológico o aparece como efecto secundario de ciertos medicamentos. Sin embargo, la forma más común de temblor se produce en personas por lo demás sanas.

Las características pueden incluir una sacudida rítmica de las manos, los brazos, la cabeza, las piernas o el tronco; voz temblorosa; dificultad para escribir o dibujar; o problemas para sostener y controlar los utensilios. Algunos temblores pueden desencadenarse o exagerarse durante períodos de estrés o emociones fuertes, cuando el individuo está físicamente exhausto, o durante ciertas posturas o movimientos.

El *temblor esencial* (anteriormente también denominado temblor esencial benigno) es la forma más común de temblor anormal. Aunque el temblor puede ser leve y no progresivo en algunas personas durante un largo período de tiempo, en otras el temblor evoluciona lentamente, comenzando de un lado del cuerpo pero afectando a ambos lados en algunos años.

No hay una cura para la mayoría de los temblores siendo el tratamiento apropiado el dependiente del diagnóstico preciso de la causa. Algunos temblores responden al tratamiento de la enfermedad subyacente.

El HIFU (Ultrasonido Focal de Alta Intensidad) se ha sugerido como una posible opción de tratamiento para el temblor esencial. Implica concentrar energía de alta intensidad en un objetivo específico dentro del cuerpo. En el punto focal de intersección se da una interrupción térmica o mecánica del tejido.

Objetivos

Valorar la efectividad y los posibles beneficios y efectos adversos del Ultrasonido Focal de Alta Intensidad o HIFU en el tratamiento del temblor esencial.

Metodología

Búsqueda sin limitación temporal de la literatura científica en bases de datos que agrupan estudios de investigación primaria, secundaria y aplicada como son la base de datos de Medline, CRD (INAHTA, NHS EED, DARE), Cochrane Collaboration, National Guidelines Clearing-House (NGC), EuroScan y ECRI con el fin de localizar revisiones sistemáticas, Guías de Práctica Clínica o ensayos clínicos que analicen la técnica a estudio.

Análisis económico: Sí **NO** **Opinión de expertos:** Sí **NO**

Resultados

Una limitación importante de estos estudios es que el procedimiento a estudio no se compara con las prácticas actuales. Un estudio mostró una reducción media del 40 % de la puntuación de temblor en 25 pacientes con temblor esencial tres meses después de la cirugía. Un segundo estudio mostró una reducción del 80,4 % del temblor. Sin embargo se requieren mejores trabajos para comparar verdaderamente estas intervenciones.

Conclusiones

Teniendo en cuenta la literatura localizada y los resultados que muestra la misma, es necesaria una investigación adicional para definir los criterios internacionales unitarios para la aplicación de este tratamiento en las enfermedades del sistema nervioso.

Laburpen egituratua

Izenburua: HIFU –*High intensity focused ultrasound*– dardara esentzialean.

Egileak: Benguria -Arrate G, Galnares-Cordero L, Asua Batarrita J.

Gako-hitzak: high-intensity focused ultrasound eta essential tremor.

Data: 2017ko martxoa.

Orrialdeak: 34.

Erreferentziak: 23.

Hizkuntzak: Gaztelania; eta laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez.

Sarrera

Zenbatespenen arabera, oro har biztanleen artean dardara esentzialaren prebalentzia % 0,4koa da. Baina ehuneko horrek nabarmen egiten du gora 65 urtetik gorako biztanleen artean; izan ere, adin-azpitalde horretako prebalentzia % 4,6-14,3 artekoa da.

Dardara hori muskuluetan gertatzen da, erritmikoa da eta nahi gabe egiten da. Gorputzaren atal batek edo batzuek kulunka-mugimenduak (oszilazioak) egiten dituzte. Nahi gabe egindako mugimendu ohikoena da, eta honako hauei eragiten die: eskuak, besoak, burua, aurpegia, ahotskordak, enborra eta zangoak. Pertsona batzuegan dardara nahasmendu neurologiko baten sintoma da, edo botika batzuen albo-ondorio moduan agertzen da. Hala ere, kasu gehienetan beste ezer ez duten pertsonengan agertzen da dardara.

Honako hauek dira haren ezaugarriak: eskuen, besoen, buruaren, zangoen edo enborraren astindu erritmikoa; ahots dardaratia; idazteko edo marrazteko zailtasuna; eta tresnei eusteko edo horiek kontrolatzeko arazoak. Dardara batzuk estres-sasoian edo emozio gogorren ostean ager daitezke edo areagotu daitezke, pertsona fisikoki nekatuta dagoenean, edo jarrera zein mugimendu jakin batzuk egitean.

Dardara esentziala (lehen dardara esentzial onbera izenez ezagutzen zena) dardara anormal arruntena da. Pertsona batzuegan dardara arina izan daiteke, progresiboa ez dena, denbora luzean zehar, eta beste batzuegan dardarak pixkanaka egiten du okerrera, lehenbizi gorputzaren alde batean soilik baina urte batzuk igaro ostean gorputz osoan.

Dardara gehienak ezin dira sendatu. Dardara sortzen duen arrazoiaren diagnostiko zehatzaren arabera izango da tratamendu egokiena.

Dardara batzuek azpian dagoen gaixotasunaren tratamenduari erantzuten diote.

HIFUa (intentsitate altuko ultrasoinu fokala) iradoki da dardara esentziala sendatzeko tratamendu-aukera moduan. Horren bidez, intentsitate altuko energia gorputzeko toki jakin batean biltzen da. Elkargunea den toki fokal horretan ehunaren etete termikoa edo mekanikoa gertatzen da.

Helburuak

HIFUa edo intentsitate altuko ultrasoinu fokala dardara esentzialaren tratamendurako eraginkorra den baloratzea, baita onurarik eta ondorio kaltegarriarik duen ere.

Metodologia

Literatura zientifikoa bilatzea, denbora mugarik gabe, lehen mailako ikerlanak biltzen dituzten datu-baseetan, adibidez honako hauetan: Medline, CRD (INAHTA, NHS EED, DARE), Cochrane Collaboration, National Guidelines ClearingHouse (NGC), EuroScan eta ECRI. Horrela, aztertu behar den teknika hori aztertzen duten berrikuspen sistematikoak, jardun klinikoek gidaliburuak edo saiakuntza klinikoak aurkitu ahal izango dira.

Azterketa ekonomikoa: BAI

EZ

Adituen iritzia: AI

EZ

Emaitzak

Irakurketa kritikoko zazpi fitxa garatu dira 3.0 bertsioan, FLC 2.0 bertsioaren eguneratzea, balidatzea eta kanpo-berrikuspenera egin eta gero irizpideen idazketan erantzunen kategoriak, glosarioko terminoak eta laguntza-menuak aldatuz, eta baita zazpi FLC-etako bakoitzean agertu behar diren irizpideak ere. Ebidentziaren irakurketa kritikorako eta sintesirako FLC 2.0 tresnak hamar urteko ibilbidean erabiltzaileen artean izan duen onarpen maila handia kontuan hartuz, 3.0 bertsioaren garapenak tresna oraindik praktikoagoa, baliagarriagoa eta fidagarriagoa eskaintzen die Berrazterketa Sistematikoa egiten dabiltzan profesionali.

Ondorioak

Aurkitu den literatura eta horien emaitzak kontuan hartuta, beste ikerketa bat egin behar da tratamendu hori nerbio-sistemako gaixotasunetan aplikatzeko nazioarteko irizpide bateratuak zehaztu ahal izateko.

Structured summary

Title: HIFU —*High intensity focused ultrasound*— in essential tremor.

Authors: Benguria -Arrate G, Galnares-Cordero L, Asua Batarrita J.

Key words: high-intensity focused ultrasound and essential tremor.

Date: March 2017.

Pages: 34.

References: 23.

Language: Spanish and summary in Spanish, Basque and English.

Introduction

The prevalence of essential tremor in the general population is estimated at a proportion of 0.4 %, which exponentially increases in the population over 65 years of age, where it reaches between 4.6-14.3 % in this age sub-group.

The tremor is a rhythmic, involuntary movement, which involves rocking motions (oscillations) of one or more parts of the body. It is the most common of the involuntary movements and can affect hands, arms, head, face, vocal chords, trunk and legs. In some people the tremor is a symptom of a neurological disorder or appears as a side effect of certain drugs. However, the most common type of tremor takes place amongst otherwise healthy people.

The characteristics can include a rhythm shaking of the hands, arms, head, legs or trunk; tremulous voice; difficulties with writing or drawing; or problems with holding and controlling utensils. Some tremors can be triggered or exaggerated during periods of stress or strong emotions, when the person is physically exhausted, or during certain postures or movements.

The *essential tremor* (previously also called benign essential tremor) is the most common form of abnormal tremor. Although the tremor may be slight and not progressive in some people for a long time period, in others it gradually progresses, starting on one side of the body and then affecting both sides after some years.

There is no cure for most tremors, and any appropriate treatment that exists depends on the precise diagnosis of the cause. Some tremors respond to treatment of the underlying disease.

HIFU (High Intensity Focal Ultrasound) has been suggested as a possible treatment option for essential tremor. It involves concentrating high intensity energy on a specific target inside the body. A thermal or mechanical interruption of the tissue is given at the focal intersection point. .

Objectives

To evaluate the effectiveness and possible benefits and adverse effects of High Intensity Focal Ultrasound or HIFU in the treatment of essential tremor.

Methodology

Search without time limit of the scientific literature in data bases that group together primary, secondary and applied research studies, such as the data bases of Medline, CRD (INAHTA, NHS EED, DARE), Cochrane Collaboration, National Guidelines ClearingHouse (NGC), EuroScan and ECRI in order to localise systematic reviews, Clinical Practice Guides or clinical trials that analyse the technique being studied.

Economic analysis: YES

NO

Expert opinion: YES

NO

Results

A major limitation of these studies is that the procedure being studied is not compared with current practices. A study showed an average reduction of 40% of the tremor score in 25 patients with essential tremor three months after surgery. A second study showed an 80.4% reduction of the tremor. However, better studies are required to be able to really compare the interventions.

Conclusions

Considering the localised literature and the results it shows, further research is necessary to define the international unit criteria for applying this treatment in diseases of the nervous system.

I. Introducción y justificación

La prevalencia del temblor esencial en la población general se estima en un 0,4 %, proporción que se incrementa de forma exponencial en la población mayor de 65 años, llegando a situarse entre un 4,6-14,3 % en este subgrupo de edad. El estudio Neurological Diseases in Central Spain (NEDICES), en consonancia con otros estudios poblacionales, ha demostrado que el temblor esencial es el trastorno de movimiento más prevalente (aproximadamente un 5 % de los ancianos españoles lo padece) e incidente (616 por 100.000 personas-año). Es de esperar que, en los próximos años, el número de personas con temblor esencial aumente de forma significativa conforme más longeva sea la población.

El temblor es un movimiento muscular involuntario y rítmico, que implica movimientos de balanceo (oscilaciones) de una o más partes del cuerpo. Es el más común de los movimientos involuntarios y puede afectar las manos, los brazos, la cabeza, la cara, las cuerdas vocales, el tronco y las piernas. En algunas personas, el temblor es síntoma de un trastorno neurológico o aparece como efecto secundario de ciertos medicamentos. Sin embargo, la forma más común de temblor se produce en personas por lo demás sanas.

Generalmente el temblor se genera en partes del cerebro que controlan músculos en todo el cuerpo o en áreas particulares, como las manos. Los trastornos neurológicos o afecciones que pueden producir temblor son la esclerosis múltiple, el accidente cerebrovascular, la lesión cerebral traumática y enfermedades neurodegenerativas que dañan o destruyen partes del tallo cerebral o el cerebelo. Otras causas son el uso de algunos medicamentos (como anfetaminas, corticosteroides, y medicamentos usados para ciertos trastornos psiquiátricos), abuso o abstinencia del alcohol, envenenamiento por mercurio, tiroides hiperactiva o insuficiencia hepática. Algunas formas de temblor son hereditarias, mientras que otras no tienen causa conocida.

Las características pueden incluir una sacudida rítmica de las manos, los brazos, la cabeza, las piernas o el tronco; voz temblorosa; dificultad para escribir o dibujar; o problemas para sostener y controlar los utensilios. Algunos temblores pueden desencadenarse o exagerarse durante períodos de estrés o emociones fuertes, cuando el individuo está físicamente exhausto, o durante ciertas posturas o movimientos.

El temblor puede producirse a cualquier edad, pero es más común en las personas de mediana edad y ancianas. Puede ser ocasional, temporario o producirse intermitentemente. El temblor afecta a hombres y mujeres por igual.

El **temblor de reposo** se produce cuando el músculo está relajado. Puede verse como la sacudida de una mano o una extremidad, aún cuando la persona esté en reposo. A menudo el temblor afecta solamente a la mano o los dedos. Este tipo de temblor a menudo se ve en pacientes con enfermedad de Parkinson. Un **temblor de acción** se produce durante cualquier tipo de movimiento en una parte afectada del cuerpo. Existen varias subclasificaciones del temblor de acción:

- El **temblor postural** se produce cuando la persona mantiene una posición en contra de la gravedad, como mantener los brazos estirados.
- El **temblor cinético** aparece durante el movimiento de una parte del cuerpo, como mover las muñecas hacia arriba y hacia abajo.
- El **temblor intencional** está presente durante el movimiento voluntario hacia un objetivo, típicamente haciéndose más y más amplio hacia el objetivo.
- El **temblor específico de una tarea** aparece cuando se realizan tareas altamente especializadas y orientadas a un objetivo como escribir o hablar.
- El **temblor isométrico** se produce durante una contracción muscular voluntaria que no está acompañada de ningún movimiento.
- El **temblor distónico** es el que aparece sobre una extremidad o porción del cuerpo en actitud distónica, dicho temblor aumenta al realizar el movimiento antagónico al provocado por la distonía

El temblor comúnmente se clasifica por su aspecto y la causa u origen. Algunas de las formas más conocidas de temblor, con sus síntomas, incluyen las siguientes:

El **temblor esencial** (anteriormente también denominado temblor esencial benigno) es la forma más común de temblor anormal. Aunque el temblor puede ser leve y no progresivo en algunas personas durante un largo período de tiempo, en otras el temblor evoluciona lentamente, comenzando de un lado del cuerpo pero afectando a ambos lados en algunos años. Con frecuencia las manos son las más afectadas pero también pueden estar implicados la cabeza, la voz, la lengua, las piernas y el tronco, sin embargo típicamente en menor grado que las manos. El temblor de

las manos es básicamente un temblor de acción. El temblor de la cabeza puede verse como un movimiento de “sí-sí” o “no-no”. El temblor esencial puede estar acompañado de leve perturbación de la marcha. La frecuencia del temblor puede disminuir a medida que la persona envejece, pero la gravedad puede aumentar, afectando la habilidad de la persona para realizar ciertas tareas o actividades de la vida diaria. El aumento de la emoción, el estrés, la fiebre, el agotamiento físico, o el bajo azúcar sanguíneo pueden desencadenar temblores y/o aumentar su gravedad. Aunque durante muchos años no se pensó que el temblor esencial estuviera asociado con ninguna patología conocida, los estudios recientes sugieren que pudiera haber degeneración leve de ciertas partes del cerebelo en los pacientes con temblor esencial. En otros pacientes en cambio se han visto cambios histológicos propios de la enfermedad de Parkinson en mayor frecuencia que en la población general.

Durante un examen físico se puede determinar si el temblor se produce primordialmente durante la acción o el reposo. También se controla la simetría del temblor, cualquier pérdida sensorial, debilidad o atrofia muscular o disminución de los reflejos. Los antecedentes familiares detallados pueden indicar si el temblor es heredado. Los análisis de sangre u orina pueden detectar una disfunción tiroidea, otras causas metabólicas y niveles anormales de ciertas sustancias químicas que pueden causar el temblor. Estos análisis también pueden ayudar a identificar las causas contribuyentes, como una interacción medicamentosa, alcoholismo crónico u otra enfermedad. Las imágenes de diagnóstico que usan tomografía computarizada o imágenes por resonancia magnética pueden ayudar a determinar si el temblor es el resultado de un defecto estructural o de la degeneración cerebral. Las pruebas de medicina nuclear (SPECT DAT SCAN o PET con fluorodopa) pueden ayudar a diferenciar entre un temblor parkinsoniano (patológicas) o un temblor esencial o inducido por fármacos (normales).

El examen neurológico se utiliza para evaluar la función nerviosa y las destrezas sensoriales y motoras. Las pruebas están diseñadas para determinar limitaciones funcionales, como dificultad con la letra o la capacidad de sostener un utensilio (se podría pedir a la persona que se toque la punta de la nariz, que haga una espiral, o que realice otras tareas o ejercicios).

El electromiograma es utilizado también con el fin de diagnosticar problemas nerviosos o musculares. Esta prueba mide la actividad muscular involuntaria y la respuesta muscular a la estimulación nerviosa.

No hay una cura para la mayoría de los temblores siendo el tratamiento apropiado el dependiente del diagnóstico preciso de la causa. Algunos temblores responden al tratamiento de la enfermedad subyacente.

La talamotomía, clásicamente realizada mediante termocoagulación, es una lesión de núcleo VIM (ventral intermedio) talámico. En los últimos años se ha sumado a ésta, una nueva forma de realizar dicha lesión mediante radiocirugía. Junto con la estimulación cerebral profunda, sobre el mismo núcleo, son hoy en día dos métodos quirúrgicos reconocidos para el tratamiento del temblor esencial en aquellos casos en los que éste no es controlado por la medicación y además hace al paciente incapaz de realizar las tareas más básicas de su vida diaria. Actualmente, son más los casos tratados mediante estimulación. La diferencia fundamental entre ambas es que, mientras la talamotomía es una lesión intracerebral irreversible, en la estimulación, la colocación de electrodos sobre la diana quirúrgica hace posible que el tratamiento sea reversible y modulable. Sin embargo, aunque pueden llegar a estados de beneficio similares, la primera requiere un gasto menor.

El último procedimiento quirúrgico que se añade al armamentario para tratar el temblor esencial es la talamotomía realizada a través de ultrasonidos (HIFU), estimándose actualmente la cifra de pacientes tratados con esta técnica de algo más de 100 en todo el mundo. La técnica consiste en la aplicación y concentración de múltiples haces ultrasónicos provenientes de diferentes direcciones en un único punto intracerebral (VIM talámico en el caso del temblor esencial. La concentración de energía en la diana elegida provoca un aumento de temperatura de la misma y la subsecuente lesión de ella.

Mediante el dispositivo ExAblate 4000, ExAblate Neuro tipo 1 (InSightec, Tirat Carmel, Israel) pueden realizarse intervenciones no invasivas de talamotomía sin necesidad de incisión ni craneotomía. Este dispositivo tiene el marcado CE europeo y está aprobado en Europa, Corea, Rusia y Canadá. En octubre de 2015, InSightec presentó una solicitud de premercado para la FDA.

Algunos estudios clínicos de Exablate Neuro han sido completados o están en curso, como es el caso de un **ECA doble ciego con 72 pacientes que se completará en diciembre de 2017**. Los pacientes serán seguidos durante 12 meses.

El presente informe se lleva a cabo con el fin de informar al SNS de las indicaciones, utilidad y uso de la presente tecnología, así como a los profesionales de comisiones de tecnologías hospitalarias y de servicios de salud de la utilidad de la misma.

Grupo de pacientes diana

Puede aparecer en la infancia pero aumenta con la edad hasta alcanzar una prevalencia global de más de un 6 % en las personas mayores de 60 años.

En éste tipo de pacientes, el temblor generalmente involucra movimientos pequeños y rápidos que ocurren con una frecuencia oscilatoria de más de 4 a 12 veces por segundo. Los síntomas específicos que sufren los pacientes pueden ser, cabeceo, sonido trémulo o de agitación en la voz si el temblor afecta la laringe ó problemas para escribir, dibujar, beber de una taza o usar herramientas si el temblor afecta las manos.

Práctica actual / alternativas

Se dispone de terapia medicamentosa sintomática para varias formas de temblor. En el caso del temblor esencial puede tratarse con propanolol u otros bloqueadores beta (como nadolol) y medicamentos anticonvulsivos como la primidona.

A menudo se recomienda eliminar los desencadenantes del temblor como la cafeína y otros estimulantes de la dieta.

La fisioterapia puede también ayudar a reducir el temblor y mejorar la coordinación y el control muscular en algunos pacientes. Un fisioterapeuta evaluará la posición del temblor, el control y fuerza muscular y las destrezas funcionales de la persona. Enseñar a la persona a retener el miembro afectado durante el temblor o sostener el brazo afectado cerca del cuerpo a veces es útil para obtener control del movimiento. Los ejercicios de coordinación y balanceo pueden ayudar a algunas personas. Algunos terapeutas recomiendan el uso de pesas, tablillas, equipos adaptados y platos y utensilios especiales para comer.

Una intervención quirúrgica como la talamotomía y la estimulación cerebral profunda pueden aliviar ciertos tipos de temblores. Estas ciru-gías generalmente se realizan solamente cuando el temblor es intenso, no puede ser controlado satisfactoriamente con medicamentos, y pueda tener un impacto significativo en la vida diaria de una persona con temblor.

La estimulación cerebral profunda, la forma más común de tratamiento quirúrgico del temblor, usa electrodos implantables para enviar señales eléctricas de alta frecuencia al tálamo, en concreto al núcleo ventral intermedio (VIM) talámico. Inicialmente los pacientes usaban un imán manual para encender y apagar el generador de pulsos que se implanta quirúrgicamente bajo la piel (por ejemplo al acostarse para ahorrar batería), en la actualidad los

nuevos generadores disponen de pequeños sistemas que son capaces de encender o apagar el dispositivo. La estimulación eléctrica invalida temporalmente al temblor y puede revertirse, si fuera necesario, apagando el electrodo implantado. Actualmente se usa la estimulación cerebral profunda para tratar el temblor parkinsoniano, el temblor esencial y la distonía. Esta técnica, a diferencia de la talamotomía, permite hacer una intervención bilateral, sobre ambos tálamos.

La talamotomía se presenta como eficaz para tratar a los pacientes con temblor esencial, cerebeloso, o parkinsoniano. Este procedimiento hospitalario se realiza bajo anestesia local, con el paciente despierto. Se taladra un pequeño agujero en el cráneo y se introduce un electrodo con temperatura controlada en el tálamo. Se pasa una corriente de baja frecuencia por el electrodo para activar el temblor y confirmar la colocación adecuada. Una vez que se confirma el sitio, el electrodo se calienta para crear una lesión temporal. Se hacen pruebas para examinar el habla, el lenguaje, la coordinación, y la activación del temblor, si la hubiera. Si no hubiera problemas, se vuelve a calentar el electrodo para crear una lesión permanente de 3 mm. Se retira el electrodo al enfriarlo hasta la temperatura corporal y se cubre el agujero del cráneo. La lesión hace que el temblor desaparezca permanentemente sin interrumpir el control sensorial o motor.

Los efectos secundarios más comunes de la cirugía del temblor son la disartria (problemas con el control motor del habla), parestesias (trastornos de la sensibilidad por afectación de núcleos talámicos posteriores), deterioro cognitivo temporario o permanente (como dificultad visual y de aprendizaje), y problemas de equilibrio.

II. Objetivos

Valorar la efectividad y los posibles beneficios y efectos adversos del Ultrasonido Focal de Alta Intensidad o HIFU en el tratamiento del temblor esencial.

III. Metodología

Fuentes de información y estrategia de búsqueda bibliográfica

El proceso se inició mediante una petición de búsqueda en la agencia de evaluación internacional ECRI Institute, a partir de la cual se estableció la búsqueda definitiva de información para el estudio.

Para completar la identificación de estudios proporcionados en la respuesta de ECRI Institute se ha llevado a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos de literatura médica:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: Cochrane Library (Wiley) y Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases que incluye HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness).
- Bases de datos generales: Medline (PubMed) y Embase (OVID).

La estrategia incluyó, entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y controlado: *high-intensity focused ultrasound* y *essential tremor*. Se establecieron alertas de las búsquedas para la identificación de nuevos estudios hasta la fecha de edición definitiva del informe.

La estrategia de búsqueda se adaptó a cada una de las bases de datos siguiendo la siguiente estructura: (ver Anexo VII.1).

- #1 "High-Intensity Focused Ultrasound Ablation"[Mesh]
- #2 "high-intensity focused ultrasound ablation"[Title/Abstract] OR HIFU[Title/Abstract]
- #3 #1 OR #2
- #4 "Essential Tremor"[Mesh]
- #5 (essential[Title/Abstract] OR familial[Title/Abstract] OR hereditary[Title/Abstract]) AND tremor[Title/Abstract]
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6

De igual forma, se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios que no se recuperaron en las búsquedas automatizadas.

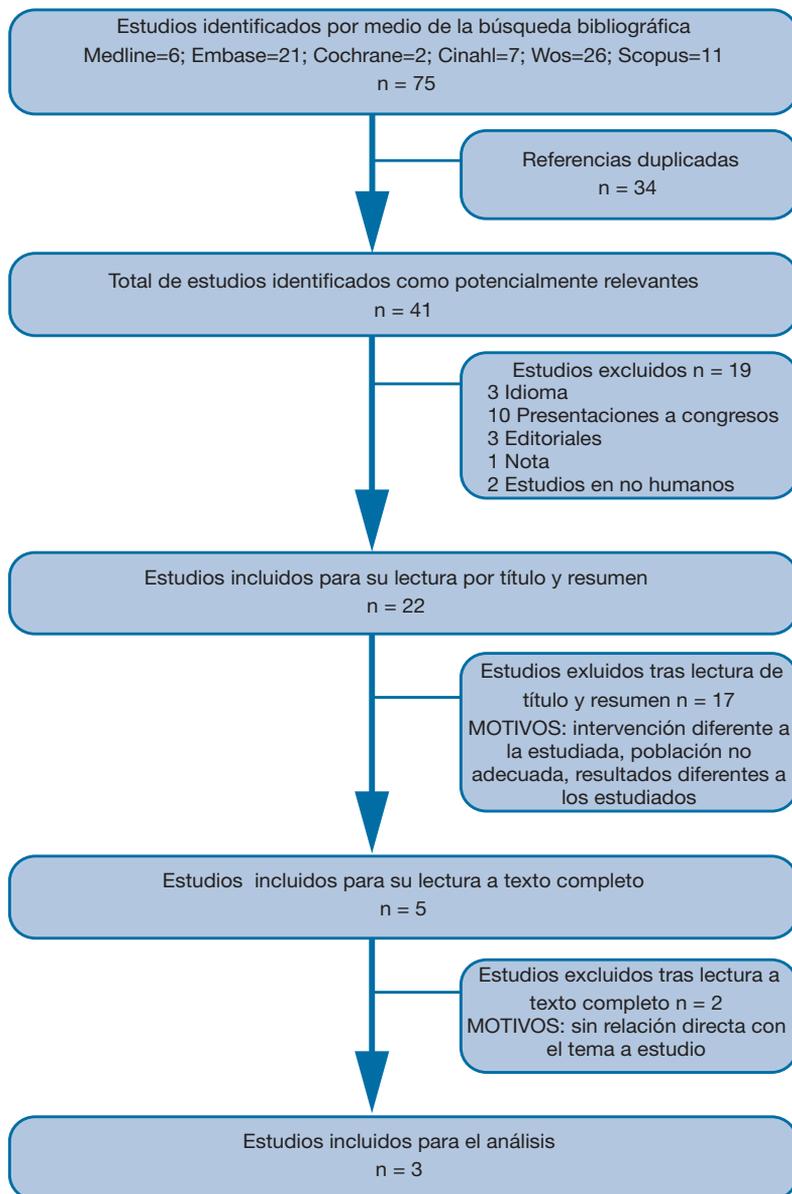


Figura 1. Diagrama de Flujo

IV. Resultados

Los resultados más relevantes localizados se resumen en la siguiente tabla:

Referencia	Nº pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones
ONDO ET AL, 2016	76 pacientes con temblor esencial grave refractario a la medicación.	Aleatorizado 3: 1 a la talamotomía unilateral de ultrasonidos enfocados por resonancia magnética o un procedimiento simulado.	Trastorno de mano contralateral en el grupo de ultrasonido, el criterio de valoración primario mejoró en un 49 % a los 3 meses (18.09 +4.81 a 9.55 + 5.06, p <0.001) en comparación con ningún cambio en los procedimientos simulados (16.00 + 4.42 a 15.75 + 4.90). El efecto se mantuvo en un año (10,89 + 4,86). Las medidas funcionales de la discapacidad (p <0,001) y la calidad de vida (p <0,001) comunicadas por los pacientes se mejoraron estadísticamente en comparación con la cohorte simulada. Sólo se registraron dos eventos adversos graves en el grupo de tratamiento: pérdida sensorial persistente por el procedimiento de talamotomía y un TIA (ataque isquémico transitorio) no relacionado.	El ultrasonido focal de alta intensidad puede ser llevado a cabo a través del cráneo intacto para realizar ablaciones precisas en el interior del cerebro. La talamotomía mejora el temblor de la mano en el temblor esencial y en este estudio fue bien tolerado. Tanto la eficacia como el perfil de eventos adversos se comparan.

(.../...)

(.../...)

Referencia	Nº pacientes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones
HUSS ET AL, 2015	Comparación retrospectiva de 85 pacientes con temblor esencial refractario.	Tratados con estimulación cerebral profunda bilateral del núcleo ventral intermedio del tálamo (n = 57), unilateral (n = 13), o unilateral con talamotomía enfocada por ultrasonografía (n = 15).	Los pacientes sometidos a tratamiento de estimulación cerebral profunda bilateral tuvieron más temblor basal y puntuaciones peores de calidad de vida. Los pacientes tuvieron mejoras significativas en los síntomas de temblor y calidad de vida con los tres tratamientos. Ambos procedimientos de estimulación cerebral profunda mejoraron el temblor axial. No se observó ninguna diferencia en el grado de mejoría en la puntuación de los temblores de las extremidades superiores, la discapacidad o la calidad de vida global entre los procedimientos bilateral y unilateral.	La estimulación cerebral profunda talámica bilateral mejora el temblor global más que en la rama unilateral; sin embargo, los tratamientos unilaterales son igualmente eficaces en el tratamiento del temblor contralateral de las manos. A pesar de la mayor reducción global del temblor con estimulación bilateral, no hay diferencia en la discapacidad o calidad de vida comparando los tratamientos bilaterales versus los unilaterales.
ELIAS ET AL, 2013	Estudio piloto de una serie de casos de 15 pacientes con temblor esencial severo refractario a la medicación.	El procedimiento se realizó con un sistema de ultrasonido focal guiado por resonancia magnética, que consta de un MRI de 3 tesla y el EXABLATE NEURO (insightec), que incluye un transductor hemisférico de 650 elementos y 1.024 elementos.	La ablación térmica del núcleo talámico se produjo en todos los pacientes. Los efectos adversos del procedimiento incluyeron anomalías transitorias sensoriales, cerebelosas, motora y del habla, con parestesias persistentes en cuatro pacientes. Las puntuaciones para el temblor de la mano mejoraron de 20,4 en la línea de base a 5,2 a los 12 meses (p = 0,001). Las puntuaciones de temblor total mejoraron de 54,9 a 24,3 (p = 0,001). Las puntuaciones de discapacidad mejoraron de 18,2 a 2,8 (p = 0,001). Las puntuaciones de calidad de vida mejoraron de 37 % a 11 % (p = 0,001).	En este estudio piloto, el temblor esencial mejoró en 15 pacientes tratados. Se requieren ensayos con mayor número de pacientes controlados y aleatorizados para evaluar la eficacia y seguridad del procedimiento.

V. Discusión

El temblor esencial, con unas tasas de prevalencia que pueden llegar hasta valores del 14,3 % sobre todo en personas mayores de 65 años, puede presentar un aumento significativo de los casos conforme más longeva sea la población

En la práctica actual no existe un tratamiento farmacológico específico sino que la enfermedad es tratada con medicamentos cuyos efectos no directos pueden mejorar la sintomatología. Por otra parte, en los casos más extremos se lleva a cabo una cirugía cuyos efectos secundarios son importantes. Y en algunos casos menos graves, la fisioterapia ayuda a los pacientes que presentan la enfermedad.

No hemos encontrado literatura de calidad que ayude a verificar la adecuación del tratamiento estudiado en los pacientes que presentan temblor esencial por lo que es necesario esperar a la producción de la misma para poder emitir conclusiones más relevantes

No se dispone de datos económicos para poder establecer el impacto de los mismos. Por otra parte, las consecuencias, tanto desde el punto de vista ético como legal de la utilización de de la tecnología para el temblor esencial, se prevén similares de las establecidas para el uso de la misma tecnología en otras indicaciones.

A la fecha de la finalización del presente informe, no se han podido localizar datos sobre el grado de implantación de la tecnología en los sistemas sanitarios públicos. Por el contrario hemos encontrado algunos ejemplos de servicios sanitarios privados que sí han implementado esta tecnología dentro de su cartera, como pueden ser el grupo HM HOSPITALES (www.hmhospitales.com) con sedes en Madrid, Galicia y León, el grupo ERESA (<https://eres.com/empresa/presentación>) en Valencia y Madrid, así como el grupo RESOFUS ALOMER (<http://www.refosulamer.es/>) en Barcelona. La mención de los mismos en este texto, no implica que sean los únicos centros que ofrecen este tipo de servicios al paciente.

VI. Conclusiones y recomendaciones

El ultrasonido focal de alta intensidad es un método terapéutico no invasivo relativamente nuevo en neurología. Su uso está aprobado en Europa, Corea, Rusia y Canadá para el tratamiento del dolor neuropático, **temblor esencial** y el temblor de Parkinson. La misma tecnología, experimentalmente, se está utilizando también en trombosis arterial aguda, enfermedades neurodegenerativas, epilepsia, enfermedades del sistema nervioso periférico, dolores crónicos así como en trastornos depresivos y obsesivo-compulsivos.

La talamotomía unilateral para el temblor esencial incapacitante mediante ultrasonidos, es un procedimiento quirúrgico muy reciente y se presenta como un tratamiento poco agresivo que parece demostrar eficacia frente al temblor colateral de la mano. El hecho de que no requiera ningún tipo de incisión cutánea ni la introducción de ninguna cánula intracerebral la hace atractiva para el paciente ayudando también a eliminar el riesgo de infecciones y disminuyendo las posibles hemorragias cerebrales.

Otras posibles ventajas son la utilización de la imagen para la localización de la lesión, la monitorización térmica del tejido lesionado o la posibilidad de variar la posición de la diana in situ dependiendo de la sintomatología que se observa en el paciente según se va llevando a cabo la lesión.

Entre sus limitaciones destaca la posibilidad de fallo del tratamiento dependiendo de la características del cráneo del paciente que los haces deben atravesar en su camino hacia la diana.

En base a estudios lesionales del tálamo (talamotomías) hasta la fecha solo se podría aplicar de manera unilateral, limitando su aplicabilidad sobre una enfermedad que a menudo afecta a ambos hemisferios. Se desconoce la posibilidad de aplicación bilateral, así como la evolución de la lesión y de la sintomatología más allá de los 12-13 meses que es el periodo máximo de control en los estudios publicados sobre las aplicaciones unilaterales.

Aparentemente el tratamiento muestra unos discretos resultados positivos que son necesarios corroborar llevando a cabo estudios metodoló-

gicamente adecuados cuyos resultados permitan establecer unas recomendaciones suficientemente fuertes sobre el uso del mismo.

Se sugiere llevar a cabo, por parte de la cartera de servicios del SNS, una encuesta a todos servicios sanitarios públicos (hospitales) en relación al uso de la tecnología. En el caso de estar ésta implementada en alguno de ellos, solicitar paralelamente los datos referentes a la utilización de la misma con el fin de poder completar con una información metodológicamente más adecuada, los resultados y conclusiones relativos a la aplicación del HIFU en el temblor esencial.

Teniendo en cuenta la literatura localizada y los resultados que muestra la misma, es necesaria una investigación adicional (experimental, preclínica y multicéntrica) para definir los criterios para la aplicación de este tratamiento en las enfermedades del sistema nervioso.

VII. Referencias

- (1) Ondo, W, Elias, J. A multi-center, randomized, controlled trial of unilateral focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology*. 2016;86(16 Suppl. 1).
- (2) Jang C, Park HJ, Chang WS, Pae C, Chang JW. Immediate and Longitudinal Alterations of Functional Networks after Thalamotomy in Essential Tremor. *Front Neurol*. 2016;7:184.
- (3) Hughes A, Huang Y, Pulkkinen A, Schwartz ML, Lozano AM, Hynynen K. A numerical study on the oblique focus in MR-guided transcranial focused ultrasound. *Phys Med Biol*. 2016 Nov 21;61(22):8025-43.
- (4) 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.
- (5) Bond AE, Dallapiazza R, Huss D, Warren AL, Sperling S, Gwinn R, et al. 132 A Randomized, Sham-Controlled Trial of Transcranial Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy Trial for the Treatment of Tremor-Dominant, Idiopathic Parkinson Disease. *Neurosurgery*. 2016 Aug; 63 Suppl 1:154.
- (6) She WH, Cheung TT, Jenkins CR, Irwin MG. Clinical applications of high-intensity focused ultrasound. *Hong Kong Med J*. 2016 Aug;22(4):382-92.
- (7) Piper RJ, Hughes MA, Moran CM, Kandasamy J. Focused ultrasound as a non-invasive intervention for neurological disease: a review. *Br J Neurosurg*. 2016 Jun;30(3):286-93.
- (8) Picillo M, Fasano A. Recent advances in Essential Tremor: Surgical treatment. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2016 Jan;22(pp S171-S175):-S175.
- (9) Weintraub D, Elias WJ. The emerging role of transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound in functional neurosurgery. *Movement Disorders*. 2016;(no pagination).
- (10) Aubry J-F, Tanter M. MR-guided transcranial focused ultrasound. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016;880(pp 97-111):-111.

- (11) Neren D, Johnson MD, Legon W, Bachour SP, Ling G, Divani AA. Vagus Nerve Stimulation and Other Neuromodulation Methods for Treatment of Traumatic Brain Injury. *Neurocritical Care*. 2016 Apr 1;24(2):308-19.
- (12) Chang WS, Jung HH, Zadicario E, Rachmilevitch I, Tlusty T, Vitek S, et al. Factors associated with successful magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment: efficiency of acoustic energy delivery through the skull. *Journal of Neurosurgery*. 2016 Feb 1;124(2):411-6.
- (13) Gallay M, Moser D, Rossi F, Pourtehrani P, Magara A, Kowalski M, et al. Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. *Journal of Therapeutic Ultrasound*. 2016 Dec 1;4(1):1-10.
- (14) Price KD, Sin VW, Mougenot C, Pichardo S, Looi T, Waspe AC, et al. Design and validation of an MR-conditional robot for transcranial focused ultrasound surgery in infants. *Medical Physics*. 2016;43(9):4983-95.
- (15) O'Reilly MA, Jones RM, Birman G, Hynynen K. Registration of human skull computed tomography data to an ultrasound treatment space using a sparse high frequency ultrasound hemispherical array. *Medical Physics*. 2016;43(9):5063-71.
- (16) Vyas U, Ghanouni P, Halpern CH, Elias J, Pauly KB. Predicting variation in subject thermal response during transcranial magnetic resonance guided focused ultrasound surgery: Comparison in seventeen subject datasets. *Medical Physics*. 2016;43(9):5170-80.
- (17) Fasano A, Sammartino F, Llinas M, Lozano AM. Mri-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome. *Neurology*. 2016;87(7):736-8.
- (18) Witjas T, Carron R, Boutin E, Eusebio A, Azulay JP, Regis J. Essential tremor: Update of therapeutic strategies (medical treatment and gamma knife thalamotomy). *Revue neurologique*. 2016;172(8-9):408-15.
- (19) Sammartino F, Krishna V, King NKK, Lozano AM, Schwartz ML, Huang Y, et al. Tractography-Based Ventral Intermediate Nucleus Targeting: Novel Methodology and Intraoperative Validation. *Movement Disorders*. 2016;31(8):1217-25.
- (20) Leinenga G, Langton C, Nisbet R, Goetz J. Ultrasound treatment of neurological diseases - current and emerging applications. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(3):161-74.

- (21) Jones RM, Hynynen K. Comparison of analytical and numerical approaches for CT-based aberration correction in transcranial passive acoustic imaging. *Physics in Medicine and Biology*. 2016;61(1):23-36.
- (22) Karazaptyanov P, Titianova E. High Intensity Focused Ultrasound in Neurology. *Neurosonology and Cerebral Hemodynamics*. 2016;12(2):61-71.
- (23) Horisawa S, Goto S, Takeda N, Takano Y, Kawamata T, Taira T. Pallidotomy for Writer's Cramp after Failed Thalamotomy. *Stereotactic and Functional. Neurosurgery*. 2016;94(3):129-33.

VIII. Anexos

Anexo VII.1. Estrategia de búsqueda

Cochrane Library

Fecha de búsqueda, octubre 2016

- #1 MeSH descriptor: [High-Intensity Focused Ultrasound Ablation] explode all trees
- #2 "high-intensity focused ultrasound":ti,ab,kw or "focused ultrasound" or HIFU:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Essential Tremor] explode all trees
- #5 "essential tremor":ti,ab,kw or (essential or familial or hereditary) and tremor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #6 #4 or #5
- #7 #3 and #6 Publication Year from 2016 to 2016 **2**

Medline, vía Pubmed

Fecha de búsqueda, octubre 2016

- #1 Search "High-Intensity Focused Ultrasound Ablation"[Mesh]
- #2 Search ("high-intensity focused ultrasound ablation"[Title/Abstract] OR "focused ultrasound"[Title/Abstract] OR HIFU[Title/Abstract])
- #3 Search #1 OR #2
- #4 Search "Essential Tremor"[Mesh]
- #5 Search ("essential tremor"[Title/Abstract]) OR ((essential[Title/Abstract] OR familial[Title/Abstract] OR hereditary[Title/Abstract]) AND tremor[Title/Abstract])
- #6 Search #4 OR #5
- #7 Search #3 AND #6
- #8 Search #7 Filters: Publication date from 2016/05/01 **6**

Embase, vía OvidWeb

Fecha de búsqueda, octubre 2016

- 1 high intensity focused ultrasound/
- 2 "high-intensity focused ultrasound".ab,kw,ti.
- 3 "focused ultrasound".ab,kw,ti.
- 4 hifu.ab,kw,ti.
- 5 1 or 2 or 3 or 4
- 6 essential tremor/
- 7 "essential tremor".ab,kw,ti.
- 8 ((essential or familial or hereditary) and tremor).ab,kw,ti.
- 9 6 or 7 or 8
- 10 5 and 9
- 11 limit 10 to yr="2016 - 2017" **23**

Cinahl, vía EbscoHost

Fecha de búsqueda, octubre 2016

- S1 high intensity focused ultrasound
- S2 focused ultrasound OR HIFU
- S3 S1 OR S2
- S4 (MH "Essential Tremor")
- S5 essential tremor
- S6 (essential OR familial OR hereditary) AND tremor
- S7 S4 OR S5 OR S6
- S8 S3 AND S7
- S9 S8 Limitadores - Fecha de publicación: 20160501-20161231 **7**

Web of Knowledge

Fecha de búsqueda, octubre 2016

- #1 TOPIC: ("high-intensity focused ultrasound") Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Timespan=All years
- #2 TOPIC: ("focused ultrasound" OR HIFU) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Timespan=All years
- #3 #2 OR #1 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Timespan=All years
- #4 TOPIC: ("essential tremor") Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Timespan=All years
- #5 TOPIC: ((essential OR familial OR hereditary) AND tremor) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Timespan=All years
- #6 #5 OR #4 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Timespan=All years
- #7 #6 AND #3 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Timespan=2016 **26**

SCOPUS

Fecha de búsqueda, octubre 2016

- 1 TITLE-ABS-KEY("high intensity focused ultrasound ")
- 2 TITLE-ABS-KEY("focused ultrasound")
- 3 TITLE-ABS-KEY(HIFU)
- 4 (TITLE-ABS-KEY("high intensity focused ultrasound ")) OR (TITLE-ABS-KEY("focused ultrasound")) OR (TITLE-ABS-KEY(HIFU))
- 5 TITLE-ABS-KEY ("essential tremor")
- 6 TITLE-ABS-KEY ((essential OR familial OR hereditary) AND tremor)

- 7 (TITLE-ABS-KEY ("essential tremor")) OR (TITLE-ABS-KEY ((essential OR familial OR hereditary) AND tremor))
- 8 ((TITLE-ABS-KEY ("high intensity focused ultrasound ")) OR (TITLE-ABS-KEY ("focused ultrasound")) OR (TITLE-ABS-KEY (hifu))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("essential tremor")) OR (TITLE-ABS-KEY ((essential OR familial OR hereditary) AND tremor)))
- 9 ((TITLE-ABS-KEY ("high intensity focused ultrasound ")) OR (TITLE-ABS-KEY ("focused ultrasound")) OR (TITLE-ABS-KEY (hifu))) AND ((TITLE-ABS-KEY ((essential OR familial OR hereditary) AND tremor))) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016))

11

