

INFORME BREVE DE VALORACIÓN HIFU EN TEMBLOR ESENCIAL

Datos identificativos:	
Solicitado por:	Servicio de Neurología del HUCA
Fecha de solicitud:	02/08/2021
Pregunta realizada:	Valoración de la pertinencia de incorporación de la TS High intensity focused ultrasound (HIFU) en temblor esencial a la cartera complementaria de servicios de nuestra comunidad autónoma.

Consideraciones Previas:
<p>En 2018, OSTEBA (agencia vasca de evaluación de tecnologías sanitarias) publicó el informe de evaluación HIFU –High intensity focused ultrasound- en temblor esencial¹, solicitado por el Ministerio de Sanidad en el marco del Plan anual de trabajo de la RedETS. Este informe, preceptivo para la incorporación de esta tecnología en la cartera común del SNS, considera que, aunque aparentemente el tratamiento muestra unos discretos resultados positivos, es necesario corroborarlos llevando a cabo estudios metodológicamente adecuados cuyos resultados permitan establecer unas recomendaciones suficientemente fuertes sobre el uso del mismo.</p> <p>Sugirieron llevar a cabo, por parte de la cartera de servicios del SNS, una encuesta a todos los 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.</p> <p>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.</p> <p>Con estas recomendaciones, la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia no incorporó esta TS a la cartera común de prestaciones del SNS.</p>

Términos PICO:			
Población/Problema	Intervención	Comparación	Outcomes/Resultados
Pacientes que presentan temblor, generalmente movimientos pequeños y rápidos con una frecuencia entre 4 y 12 veces por segundo. Entre los síntomas específicos: cabeceo, sonido trémulo o agitaciones en la voz si el temblor afecta la laringe, problemas para escribir, beber de una taza, usar herramientas cuando el temblor afecta a las manos.	El HIFU es una técnica no invasiva, que consiste en la aplicación y concentración de múltiples haces ultrasónicos provenientes de diferentes direcciones en un único punto intracerebral, núcleo ventral intermedio (VIM) talámico, en el caso de temblor esencial.	<ul style="list-style-type: none"> - La talamotomía. - La estimulación cerebral profunda (DBS): usa electrodos implantables que envían señales eléctricas de alta frecuencia al VIM. 	Disminución del temblor medido a través de la Clinical Rating Scale for Tremor (CRST). Mejora en la calidad de vida medida a través del cuestionario de calidad de vida en temblor esencial (QUEST)

Búsqueda Bibliográfica:			
A.- ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA			
Palabras clave	Tipo de estudios		Fechas
HIFU, essential tremor	<input checked="" type="checkbox"/> Metaanálisis <input checked="" type="checkbox"/> Ensayos clínicos controlados <input type="checkbox"/> Coste - beneficio <input checked="" type="checkbox"/> Cohortes Casos - Controles <input checked="" type="checkbox"/> Series de caso <input checked="" type="checkbox"/> Descriptivos Observacionales <input checked="" type="checkbox"/> Protocolos de estudios	<input checked="" type="checkbox"/> Revisiones sistemáticas <input type="checkbox"/> Guías de práctica clínica <input type="checkbox"/> Costo - efectividad <input type="checkbox"/> Resúmenes de política <input type="checkbox"/> Opinión de expertos y revisiones <input type="checkbox"/> Cualitativos <input type="checkbox"/> Tesis doctorales y de maestría	2015 - 2021
B.- FUENTES CONSULTADAS			
NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD) que incluye: <ul style="list-style-type: none"> a. DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) <input checked="" type="checkbox"/> b. NHS EDD c. HTA (Health Technology Assessment) d. INAHTA 			
<input checked="" type="checkbox"/> Biblioteca Cochrane Plus			
<input checked="" type="checkbox"/> Embase/PubMed			
<input type="checkbox"/> Repositorios de Guías de Práctica Clínica			

Resultados de la búsqueda:	
A.- DOCUMENTOS	
Localizados	Recuperados
13	5 artículos y 2 informes de evaluación de tecnologías sanitarias
B.- RESUMEN	
<p><u>Descripción del problema de salud:</u></p> <p>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.</p> <p>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 a: 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.</p> <p>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.</p> <p>El temblor esencial (anteriormente también denominado temblor esencial benigno) es la forma más común</p>	

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.

Descripción TS:

Mediante el dispositivo ExAblate 4000, ExAblate Neuro tipo 1 (In-Sightec, 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.

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.

Hasta marzo de 2021, esta tecnología no se realizaba en ningún hospital del SNS. El primer centro es el Hospital clínico universitario de Santiago de Compostela. El SERGAS ha incluido esta TS en su cartera complementarias de servicios, por lo que no admite derivaciones de pacientes.

El resto de centros hospitalarios que ofrecen la TS son privados. Se listan a continuación.

ResoFus Alomar, Barcelona

<https://www.resofusalomar.es/neurologia/>

Clínica Universitaria de Navarra

https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/tratamientos/hifu-ultrasonidos-focalizados-alta-intensidad?gclid=Cj0KCQjwLOmLBhCHARIsAGIjg7kwzs3LRmOchgZaBEMCcTN30HUPMwTAKbD8LBZIUH9loWLnq5cLGPsaAifREALw_wcB

CINAC-HM Hospitales, Madrid y Cataluña, pero también tiene clínicas en Galicia y León.

<https://www.hmcinac.com/especialidades/programas-y-servicios-especiales/tratamientos/tratamiento-con-ultrasonido-focal-de-alta-intensidad-hifu>

Clínicas Ascires en C. Valenciana y Cataluña.

<https://www.clinicasascires.com/especialidades/neurohifu>

CDINC Centro de Diagnóstico e Intervención Neurocognitiva-Neurología. Instituto Universitario Barcelona

<https://cdincbarcelona.com/es/especialidades-cdinc/tratamiento-del-temblor-hifu/>

Indicaciones:

Temblor esencial incapacitante refractario a tratamiento con medicamentos.

Hasta 2018, la cifra de pacientes tratados con esta técnica era de algo más de 100 en todo el mundo.

Desde 2018 a la fecha se han publicado algunos resultados de los ECAs en curso, una experiencia del CINAC-HM español con 21 pacientes y un estudio prospectivo de 10 pacientes. Esta falta de información hace difícil establecer indicaciones más rigurosas.

En los dos ECAs, los criterios de elegibilidad fueron similares: pacientes diagnosticados por un neurólogo especializado en trastornos del movimiento; con temblor postural o de intención de la mano de moderado a grave (definido por una puntuación de ≥ 2 en la Clinical Rating de la Escala de Calificación Clínica del Temblor (CRST) y discapacitante (definido por una puntuación por una puntuación de ≥ 2 en cualquiera de los ocho ítems de la de la subsección de discapacidad del CRST

Otros criterios: temblor refractario a al menos dos tratamiento médico, incluyendo al menos un de primera línea.

Resultados y Conclusiones de los informes de evaluación de tecnologías sanitarias :

En 2018, se publicaron dos informes de evaluación, uno realizado por de la agencia canadiense Health Quality Ontario y el otro por OSTEBA, en el marco del plan de trabajo encomendado por el Ministerio de Sanidad.

Health Quality Ontario. magnetic resonance-guided focused ultrasound neurosurgery for essential tremor: a health technology assessment. Ont Health Technol Assess Ser [Internet]. 2018 May;18(4):1–141. Available from: <http://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/journal-ontario-health-technology-assessment-series>²

Recogió nueve estudios para la revisión de la evidencia clínica. Estos estudios no presentaban resultados comparables, pero describen que la neurocirugía con magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) mejoraba la gravedad del temblor y la calidad de vida y reducía la discapacidad funcional (GRADE: muy bajo). También se encontró que era significativamente más eficaz que un procedimiento simulado (GRADE: alto). No se encontraron diferencias significativas en las mejoras de la gravedad del temblor, la discapacidad funcional o la calidad de vida entre MRgFUS y la estimulación cerebral profunda (DBS) (GRADE: muy bajo). No se encontraron diferencias significativas en la mejoría de la gravedad del temblor en comparación con la talamotomía por radiofrecuencia (GRADE: bajo). La neurocirugía MRgFUS tiene un perfil de seguridad favorable.

En base a un estudio coste-efectividad y la aplicación de un modelo de Markov para el caso de Canadá, estimaron que el MRgFUS tiene un coste medio de 23.507 dólares y una supervivencia media ajustada por calidad de 3,69 años (AVACs). También estimaron que los costes medios y los AVAC de la talamotomía por radiofrecuencia y la DBS son de 14.978 dólares y 3,61 AVAC, y de 57.535 dólares y 3,94 AVAC, respectivamente.

Para las personas no elegibles para neurocirugía invasiva, se estimó la razón coste-efectividad incremental (RCEI) del MRgFUS en comparación con ninguna cirugía en 43.075 dólares por QALY ganado. En las personas elegibles para la neurocirugía invasiva, la RCEI del MRgFUS comparada con la talamotomía por radiofrecuencia es de 109.795 dólares por AVAC ganado; cuando se compara la DBS con MRgFUS, la RCEI es de 134.259 dólares por AVAC ganado. Sin embargo, cabe destacar que la talamotomía por radiofrecuencia se realiza con muy poca frecuencia en Ontario. También estimaron que el impacto presupuestario de la financiación pública del MRgFUS en Ontario con la carga de casos actual (es decir, 48 casos/año) sería de aproximadamente 1 millón de dólares al año durante los próximos 5 años.

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: OSTEBA¹.

Recoge que 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. 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 metodológicamente adecuados cuyos resultados permitan establecer unas recomendaciones suficientemente fuertes sobre el uso del mismo.

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.

No fue recomendada su incorporación a la cartera de servicios comunes del SNS.

Resultados y conclusiones de los artículos recogidos con posterioridad a la publicación de los informes de evaluación anteriormente descritos:

La referencia bibliográfica y las características más importantes de los mismos se encuentran en la Tabla 1: descripción de la evidencia.

Artículo 1

Los resultados se refieren a un número muy pequeño de pacientes con Parkinson (10), por tanto los valores de las medias en que se presentan los resultados pueden resultar poco fiables. El seguimiento se realizó durante 6 meses. Los resultados en calidad de vida se corresponden con valores iniciales bajos, por lo que pequeñas variaciones suponen un alto porcentaje de variación en el índice.

Los datos preliminares sobre la seguridad y eficacia presentados aquí pueden sentar las bases para un futuro ensayo controlado aleatorio con una cohorte más amplia.

Artículo 2

Seguimiento a dos años de 10 pacientes, tratados durante 2 años con medicación. Decidieron tratar lado izquierdo por ser todos diestros. A los dos años se observó una reducción del temblor del 54% en la mano derecha y no hubo mejoría en la mano izquierda, ni en la calidad de vida.

Los valores de las medias en que se presentan los resultados pueden resultar poco fiables debido al reducido número de pacientes.

Todos los efectos adversos se resolvieron dentro de los 6 meses de tratamiento y no se produjeron efectos adversos retardados en este estudio.

Artículo 3

Seguimiento a tres años de 52 pacientes (aunque iniciaron 72). Se muestran resultados a 6, 12, 24 y 36 meses. La mayoría, de los pacientes mantuvieron a los 36 meses una mejora del 50% en el temblor de la mano tratada.

En particular, las puntuaciones del temblor de la mano y la discapacidad mostraron un ligero aumento a los 3 años en comparación con la mejora medida a los 6 meses, lo que indica un ligero retorno de los síntomas del temblor, mientras que las puntuaciones del temblor postural no cambiaron en este intervalo. La mejora en las puntuaciones de la calidad de vida se mantuvieron estables, un logro digno de mención para un tratamiento unilateral.

En comparación con las alternativas disponibles, estos beneficios se lograron mediante una solución menos invasiva. Por lo tanto, para el temblor esencial incapacitante y refractario a la medicación, el tcMRgFUS debería considerarse una opción terapéutica segura y eficaz, en pacientes adecuados, por ejemplo, pacientes que rechazan la DBS, pacientes con temblor

predominantemente unilateral, pacientes de edad avanzada, pacientes con temblor de progresión lenta, pacientes con comorbilidades que aumentan el riesgo quirúrgico o pacientes que viven lejos de centros de programación de DBP experimentados.

Artículo 4

Los resultados a cuatro años corresponden a 12 pacientes, un número muy pequeño, como en otros artículos los valores de medias en que se presentan los resultados pueden resultar poco fiables.

En la discusión, los autores hacen una comparación con tratamientos alternativos, teniendo en cuenta los resultados publicados. Así señalan que la DBS tiene la ventaja de poder ajustar los objetivos mediante la selección de la ubicación óptima de los electrodos o el cambio de los parámetros de estimulación para rescatar el temblor residual. La implantación bilateral podría ofrecer una oportunidad adicional para corregir la discapacidad inducida por el temblor. Sin embargo, durante aproximadamente 4 años después de la DBP, los pacientes informaron de problemas no triviales, como la pérdida de eficacia y complicaciones relacionadas con el dispositivo.

El presente estudio es limitado, ya que describe un pequeño número de casos con una evaluación no ciega del estado del paciente durante el período de seguimiento a largo plazo tras los procedimientos de MRgFUS. Se necesita una gran cohorte de pacientes sometidos a talamotomía con MRgFUS con un período de seguimiento más largo para confirmar las conclusiones.

Artículo 5

Es un estudio retrospectivo de 48 pacientes. Obtiene resultados similares a los estudios anteriores.

Artículo 6

Entraron en el estudio 44 pacientes y llegaron a los cinco años dos pacientes. Los resultados más significativos se produjeron al mes. El temblor en todos los pacientes mejoró y cesó en 24. A medida que pasa el tiempo los valores empeoran, pero no vuelven a los iniciales. En cualquier caso, es importante tener en cuenta que se van perdiendo pacientes, 45% a los 12 meses.

Los acontecimientos adversos después del procedimiento fueron reversibles en todos los pacientes menos en 5 (11%).

Recomendaciones para nuestra comunidad:

Tanto el informe de evaluación de Ontario como el resto de artículos destacan la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorios y controlados multicéntricos, de forma que sea posible contar con un número mayor de pacientes, para poder determinar la eficacia de la tecnología. En estos momentos no se puede decir que sea un tratamiento para incorporar a la práctica clínica habitual.

Es muy importante que se realicen comparaciones entre MRgFUS y DBS a largo plazo, con poblaciones homogéneas y no solo comparaciones de MRgFUS con no-tratamiento o tratamiento placebo. Se encontró un solo estudio que hizo esta comparación entre dos ECAs, publicado en 2019³. En este estudio se concluye:

En el contexto de la literatura anterior, tanto la DBS como el MRgFUS mejoran significativamente el control del temblor y la calidad de vida. Los dos enfoques se diferencian principalmente por su

perfil de efectos adversos. Se necesitan más comparaciones directas en poblaciones clínicas emparejadas para comparar con mayor precisión la eficacia clínica y los resultados a largo plazo.

Sin embargo, el examen de estos dos ensayos en el contexto de la literatura existente sobre el tema sugiere que la DBS y la talamotomía pueden ser comparables en términos de eficacia a corto y largo plazo. La talamotomía, en general, incluyendo el MRgFUS, se asocia con tasas más altas de efectos adversos neurológicos persistentes en comparación con la DBS. Por el contrario, la DBS puede estar asociada a tasas más elevadas de hemorragia intracraneal en comparación con el MRgFUS, aunque esto queda por verificar a medida que se generen más informes sobre el MRgFUS.

Otra diferencia importante entre los tratamientos es que la DBS se asocia con tasas no despreciables de re-intervención para el mantenimiento del dispositivo o para solucionar efectos secundarios relacionados con el mismo. Sigue siendo necesario disponer de datos de seguimiento a más largo plazo de los pacientes tratados con MRgFUS, así como una investigación comparativa prospectiva de la talamotomía con MRgFUS frente a la DBS en cohortes de temblor esencial equivalentes.

El informe de evaluación elaborado por Osteba se realizó en el marco del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Este informe se encuentra en vigor y no recomienda la incorporación del MRgFUS en la cartera de servicios comunes del SNS. Pero si sugiere llevar a cabo, por parte de la cartera de servicios del SNS, una encuesta a todos los 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. No se cuenta con información de que esto se haya realizado.

Con la información disponible, no parece oportuno recomendar la utilización del MRgFUS como alternativa de tratamiento habitual. Esta TS se encuentra en investigación preclínica. Lamentablemente no es posible contar con la información de resultados de los centros privados españoles que realizan la TS, quizá en un futuro próximo se publiquen los resultados de los pacientes que se atienden en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Autoría:	Revisión Interna:	Fecha de elaboración:
Elvira Muslera Canclini	Sara González Alonso	11 de noviembre de 2021