

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Ultrasonido focalizado de alta intensidad: alternativa para la cirugía funcional en los trastornos del movimiento

Dra. Miriam Batule Domínguez¹, Dra. Yaquelín Domínguez Gómez²

¹Hospital Clínico Quirúrgico Universitario “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²ECOT Cayo Santa María. Servicios médicos

RESUMEN

Introducción: los trastornos del movimiento son enfermedades neurodegenerativas que incrementan su incidencia con la edad. El uso del ultrasonido focalizado de alta intensidad guiado mediante imagen por resonancia magnética es estudiado como opción novedosa para los casos refractarios a tratamiento médico. **Objetivo:** describir el uso del ultrasonido focalizado de alta intensidad guiado por imagen de resonancia magnética en los trastornos del movimiento. **Métodos:** se realizaron una revisión y una discusión de la literatura científica en las bases de datos Medical Key, Pubmed, Medline y Cochrane hasta el año 2017. **Desarrollo:** se describen la historia, los principios de funcionamiento y los usos clínicos de este método y se hace especial referencia a los trastornos del movimiento, así como a las ventajas y desventajas respecto a otros métodos de intervención quirúrgica funcional, ya sea ablativa por estereotaxia o por estimulación cerebral profunda, ambas más invasivas y que requieren craneotomía. **Conclusión:** el uso del ultrasonido focalizado de alta intensidad guiado por imagen de resonancia magnética es una alternativa mínimamente invasiva y limpia en el tratamiento ablativo del temblor esencial y la enfermedad de Parkinson; sin embargo, es necesaria la realización de estudios para confirmar sus efectos a largo plazo.

Palabras clave: tratamiento con ondas de choque extracorpóreas; trastornos del movimiento; terapias complementarias

ABSTRACT

Introduction: movement disorders are neurodegenerative diseases that increase their incidence with age. The use of the high intensity focused ultrasound guided by means of magnetic resonance imaging has been studied as a new option for medically treatment refractory cases.

Objective: to describe the use of the high intensity focused ultrasound guided by magnetic resonance imaging in movement disorders. **Methods:** a review and discussion of the scientific literature were made in the Medical Key, Pubmed, Medline and Cochrane data bases until 2017.

Development: the history, principles of functioning and clinical uses of this method are describe, with special reference in movement disorders, as well as advantages and disadvantages in comparison to other methods of functional surgery, as stereotactic ablative or deep brain stimulation, both more invasive and require a craniotomy. **Conclusion:** the high focused ultrasound guided with magnetic resonance imaging is a minimally invasive and clean alternative to ablative treatment in essential tremor and Parkinson disease; nevertheless, further studies are needed to confirm long term side effects.

Key words: extracorporeal shockwave therapy; movement disorders; complementary therapies

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del movimiento son enfermedades neurodegenerativas que incrementan su incidencia con la edad. El temblor esencial es el más frecuente y aunque no reduce la esperanza de vida, al producir temblor predominantemente postural de extremidades y la cabeza, sí compromete la calidad de vida del paciente. En el caso de la ausencia de respuesta al tratamiento médico o la aparición de efectos adversos es recomendable la neurocirugía para lesionar el núcleo ventral intermedio del tálamo, componente del circuito del temblor que conecta al cerebelo con las vías motoras de la corteza.¹

Problemas similares se plantean en otros trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson y otros tipos de temblor, la distonía, la corea y el hemibalismo. La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente, con una prevalencia aproximada de 50 por cada 100 000 habitantes por encima de los 65 años. En los casos refractarios a tratamiento estos pacientes son candidatos a neurocirugía; se toman como diana núcleos grises ligados a la fisiopatología de los síntomas motores.²

La cirugía estereotáxica y la estimulación cerebral profunda son efectivas y, aunque no son tan invasivas como otras intervenciones quirúrgicas, aún requieren la apertura de un orificio en la superficie del cráneo; lo que produce reservas en los pacientes a la hora de adoptar esta opción. En los últimos 50 años se han desarrollado nuevas técnicas para producir ablaciones por métodos mínimamente invasivos: el más novedoso en su aplicación es el ultrasonido focalizado de alta intensidad guiado mediante imagen por resonancia magnética.

El uso del ultrasonido focalizado se ha incrementado en los últimos años y es estudiado o utilizado para el tratamiento de más de 50 enfermedades, con un crecimiento en el número de investigaciones y publicaciones realizadas. El Korean Ministry of Food and Drug Safety aprobó su uso para el tratamiento de los trastornos del movimiento, el dolor, la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo.³ La Food and Drug Administration (FDA), en julio de 2016, emitió un permiso para el uso del sistema ExAblateNeuro en el tratamiento del temblor esencial como primera enfermedad neurológica aprobada para usarlo en los Estados Unidos⁴ y también en Europa y en el Medio Oriente.

En Cuba se utiliza con fines de investigación (en carcinomas sólidos de hueso, partes blandas, mama y próstata) y terapéuticos (fibromas uterinos) en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) de la Ciudad de La Habana; sin embargo, aún no está disponible para su uso en enfermedades neurológicas.³

El mayor número de publicaciones sobre el tema está en idioma inglés, por lo que existe una necesidad de información sobre el tema para hispano hablantes, incluso en Cuba, razón que motivó la realización de esta revisión.

Objetivo: describir el uso del ultrasonido focalizado de alta intensidad guiado por RMI en los trastornos del movimiento.

MÉTODOS

Se realizó una revisión y una discusión de la literatura en las bases de datos Medical Key, Pubmed, Medline y Cochrane hasta el año 2017.

DESARROLLO

Historia

El uso de la energía de ultrasonido para crear ablaciones cerebrales ha despertado el interés científico desde mediados del siglo XX. Su primer uso en estudios preclínicos fue realizado en 1942 por Lynn y colaboradores, que no lograron producir cambios permanentes en el cerebro sin grandes daños colaterales y especularon sobre alternativas para disminuir los efectos adversos como múltiples rayos focalizados o la realización de craneotomía.⁵ Después los hermanos Fry y sus colaboradores lo usaron para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y generaron ninguna o mínimas lesiones cerebrales que aunque parecían disminuir discretamente los síntomas no se continuaron por la producción de grandes daños en la superficie del cráneo.⁶

Las investigaciones experimentales de Lele y colaboradores establecieron las curvas de tiempo de exposición-temperatura para la lesión del tejido cerebral, así como el nivel (a una frecuencia) para la cavitación inercial en el tejido cerebral; observaron que la cavitación inercial estaba relacionada con un aumento súbito en la temperatura tisular. Estudios similares fueron realizados en la Unión Soviética por Natalia Vykhodtseva que incluía parámetros para el nivel de cavitación, la forma y la duración de los pulsos de ultrasonido.⁵

Inicialmente se requería de una craneotomía para establecer la ventana acústica para el tratamiento de trastornos del movimiento y enfermedades psiquiátricas. La subsecuente introducción de transductores más potentes e imágenes de alta resolución permitieron eliminar la craneotomía y realizar ablaciones en tiempo real guiadas por imágenes.¹ Actualmente se encuentran en curso estudios con resultados preclínicos para producir lesiones cerebrales mediante ultrasonido focalizado de baja intensidad en combinación con inyección endovenosa de microburbujas como alternativa para su uso fuera de la profundidad del tejido cerebral.⁷

Principios

La técnica del ultrasonido focalizado de alta intensidad sigue los mismos principios del ultrasonido convencional. Las intensidades promedio de un ultrasonido diagnóstico (modo-B, Doppler continuo o por pulsos) pueden ser de hasta $720\text{mW}/\text{cm}^2$, en cambio, el ultrasonido focalizado de alta intensidad oscila de 100 a $10\,000\text{W}/\text{cm}^2$, con presiones de compresión pico de 70MPa y presiones de rarefacción pico de hasta 20MPa.⁸

El principio fundamental es análogo al de usar una lente para focalizar rayos de luz solar en un punto para quemar un hueco en una hoja. Con el ultrasonido focalizado un lente acústico es empleado para interceptar múltiples rayos de ultrasonido y concentrarlos en un punto diana en la profundidad del tejido.³

El dispositivo en forma de casco está alineado con múltiples transductores independientes, es guiado por RMI en tiempo real, lo que permite a la computadora observaciones controladas y cálculos para lograr adecuadamente la diana terapéutica, y es acoplado con termometría para permitir una retroalimentación en tiempo real de los efectos.² Varias secuencias han sido evaluadas con tales efectos y se ha detectado que la imagen espiral múltiple-eco mejora significativamente la eficacia de la termometría mediante RMI.⁹

La ablación es generada por los mecanismos térmico y mecánico. El efecto térmico es producido por la generación del calor debido a la absorción de la energía acústica con una rápida elevación de la temperatura en el tejido local. La temperatura elevada a más de 60°C por un segundo produce muerte celular instantánea e irreversible mediante necrosis por coagulación en la mayoría de los tejidos. Los rayos de ultrasonidos de alta intensidad focalizados a zonas específicas con pequeño volumen minimizan el potencial de daño térmico al tejido fuera de la lesión focal, aunque en los bordes el tejido muere en los dos o tres días subsiguientes. El daño tisular térmico es linealmente dependiente al tiempo de exposición y exponencialmente a la elevación de la temperatura; las dosis requeridas varían según el tipo de tejido.

El mecanismo mecánico está asociado a los pulsos acústicos a altas intensidades e incluye cavitación, micro-corrientes y fuerza por radiación. La cavitación es definida como la creación de una cavidad gaseosa en un campo acústico debido a la compresión y la expansión alternantes del tejido a medida que se propaga la onda acústica a través de él. Existen dos formas de cavitación:

- La cavitación estable es la oscilación estable del tamaño de la burbuja cuando es expuesta a un campo acústico de presión baja.
- La cavitación inercial consiste en oscilaciones violentas de la burbuja y su rápido crecimiento durante la fase de rarefacción cuando alcanzan su resonancia, eventualmente llevan al colapso violento y a la destrucción de la burbuja y producen ondas de choque a altas presiones (20-30 000bars) y altas temperaturas (2 000-5 000K) en el microambiente.

La oscilación por movimiento de la cavitación estable causa rápido movimiento de los fluidos cerca de la burbuja, lo que es considerado como efecto "micro-corriente", que puede producir altas fuerzas que pueden causar daño transitorio a las membranas celulares y pudiera jugar un papel en la administración de fármacos y genes facilitados por ultrasonido. La fuerza por radiación es producida cuando una onda acústica es absorbida o reflejada por un tejido. Si el medio es líquido y puede moverse libremente se generan corrientes microscópicas que también pueden inducir apoptosis celular más tardíamente.⁸

Usos

- Temblor esencial

Patrocinado por la farmacéutica Insightech fue llevado a cabo un estudio prospectivo en 76 pacientes a doble ciegas, aleatorizado, placebo control mediante el que los pacientes con temblor esencial fueron colocados en un marco estereotáxico acoplado a un transductor para ultrasonido focalizado de alta intensidad. El sitio diana fue marcado estereotáxicamente utilizando la RMI y se calculó la energía acústica a temperaturas suficientes para la ablación (55 a 60°). Cada sonificación fue monitorizada por termometría mediante RMI y el paciente fue monitorizado clínicamente para la reducción del temblor y la aparición o no de efectos adversos. Los resultados de esta investigación fueron publicados por William Jeffrey Elias y colaboradores después de su estudio piloto inicial; encontraron una reducción en el temblor mantenido a los 12 meses de evaluación, con mejorías secundarias en la calidad de vida y discapacidad de estos pacientes.^{1,10,11}

Este procedimiento desencadena cambios en la actividad y la conectividad de la región diana, pero también en la red cerebral global y en el circuito motor. Se

producen cambios inmediatos seguidos de síntomas no relacionados con la recuperación a corto plazo y otros relacionados con alteraciones que generan síntomas que se prolongan en el tiempo.¹² Los principales efectos adversos son trastornos sensitivos y de la marcha en menos del 14% de los pacientes luego de un año de seguimiento^{1,10} y debido a que existe un promedio de cuatro años de experiencia no existen datos sobre sus efectos a largo plazo.

Weintermark y colaboradores estudiaron los efectos de este procedimiento por RMI y encontraron que el momento de mayor tamaño de la lesión con edema perilesional coincide con un pico de mayor intensidad de los efectos adversos en la primera semana de realizado.¹³

Las ventajas derivan de su uso no invasivo y no ionizante, de la no necesidad de realizar craneotomía y de sus bajos riesgos de producir daños fuera del tejido diana, infección o hemorragia. La RMI en tiempo real permite una seguridad mayor, mejor exactitud en el disparo y monitorización de la temperatura.⁴

A pesar de las mencionadas ventajas Mohammad Rohani y Alfonso Fasano, en su revisión, plantean una serie de obstáculos o problemas. El pronóstico asociado a su uso es variable, por ejemplo, las mejorías en la reducción del temblor varían desde -20% a +88%; este estudio también encontró una degradación de la mejoría del temblor en un 23% en el primer año y apunta hacia la posibilidad de que la curación del cerebro y la progresión del temblor pudieran no garantizar suficiente alivio sintomático a mediano y largo plazos.

Aunque es un procedimiento seguro no está exento de eventos adversos; de manera similar a la talamotomía por radiofrecuencia se plantea que el mayor riesgo es la lesión misma. Pacientes con marcapasos u otras contraindicaciones para la realización de la RMI no pueden usar este procedimiento. Los pacientes con cráneo grueso pueden sufrir daños en la piel o dolor al recibir la cantidad necesaria de energía para producir la ablación en la profundidad del tejido cerebral. Los pacientes que hayan sufrido una intervención quirúrgica cerebral previa, en cambio, también tienen sus reservas para el procedimiento pues estas áreas cerebrales pueden recibir más energía que la precedida por el software que asume que el cráneo está intacto.

Se desconocen los efectos a largo plazo del procedimiento, si es posible volver a aplicarlo en la misma área en caso de recurrencia del temblor, la eficacia de lesiones en otras áreas y la seguridad de los procedimientos bilaterales, así como el riesgo de sangramiento en poblaciones especiales como los pacientes que consumen anticoagulantes.⁴

Las lesiones bilaterales realizadas mediante cirugía estereotáxica han presentado un alto nivel de complicaciones con el lenguaje y la marcha, que ha sido mayor en pacientes que ya tenían previamente un deterioro de estas funciones; estas complicaciones son menores en los casos que recibieron radiocirugía por rayos gamma. En este trabajo se coincide con los investigadores Jumana Alshaikh y Paul S. Fishman en que el ultrasonido focalizado de alta intensidad tiene un potencial de mejoría para los pacientes con temblor esencial y compromiso axial o de extremidades bilateral, excluidos los pacientes que tienen previamente disartria, ataxia o empeoramiento de los síntomas luego de la realización del procedimiento unilateral;¹⁴ no obstante, se prefiere la realización de estimulación cerebral profunda cuando existe necesidad de tratamiento bilateral o, incluso, el Especialista en Cirugía pudiera considerar lesión de un lado con estimulación cerebral profunda del otro.¹⁵

En cuanto a la selección de la diana a lesionar, aunque la mayoría coincide en el núcleo ventral intermedio del tálamo, Marc N. Gallagay y colaboradores plantean que la lesión del tracto cerebelo-talámico, en el área subtalámica posterior, es eficiente y brinda la posibilidad de que los pacientes puedan ser tratados bilateralmente pues, al dejar la red tálamo cortical intacta, incluida su parte motora, minimiza la posibilidad de efectos adversos. Ellos realizaron un estudio de 21 pacientes con temblor esencial refractario a tratamiento médico, con una media de 29,9 años de la enfermedad, en el que los enfermos con menos severidad del temblor obtuvieron una mejoría de un 92% a los tres meses y se mantuvieron estables durante el año siguiente (90%); sin embargo, en los casos de temblor más severo la mejoría fue menor, 41% a los tres meses y de un 40% al año, de ellos tres recibieron tratamiento del lado contralateral al año de evolución y lograron una mejoría mayor.¹⁶

De acuerdo con un análisis comparativo realizado por Vinod K. Ravikumar y colaboradores entre la talamotomía mediante ultrasonido focalizado de alta intensidad guiado por RMI contra la estimulación cerebral profunda y la talamotomía por estereotáxia, el primero es más efectivo que ambas.¹⁷

- Enfermedad de Parkinson

Aunque las investigaciones iniciales se realizaron en la década de 1960, no fue hasta cinco décadas más tarde que los ensayos clínicos fueron retomados y se estableció como tratamiento para la enfermedad de Parkinson. Inicialmente aprobado en Corea, tanto para el tratamiento del temblor parkinsoniano como para las discinecias, actualmente es también utilizado en Europa y Rusia.³

Aaron E. Bond, Robert Dallapiazza, Diane Huss y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado placebo control en pacientes con enfermedad de Parkinson en los que predominaba el temblor y eran refractarios a tratamiento para investigar la efectividad de la talamotomía mediante el uso de esta técnica. Existió una reducción de un 50% en el temblor de las manos en comparación con una reducción del 22% en el grupo placebo a los tres meses de realizado el procedimiento que, al año de realizado, era de un 40,6% con una reducción de 3,7 puntos en la subescala motora de la Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS).¹⁸ La limitante de este estudio radica en que fue encontrado un significativo efecto placebo.

Hallazgos similares fueron encontrados con la talamotomía del núcleo ventral intermedio por M. Zaaroor y colaboradores: los pacientes presentaron una reducción de la subescala motora de la UPDRS en un 46,2%.¹⁹

Anouk Magara y colaboradores también apreciaron una mejoría significativa de los síntomas motores después de la lesión del tracto pálido-talámico mediante ultrasonido focalizado de alta intensidad guiado por RMI con una reducción en la subescala motora de la UPDRS de un 61%.²⁰

Existe el informe de un caso de lesión del globo pálido interno para aliviar las complicaciones motoras del uso de la levodopa en una paciente; se logró una mejoría de la subescala motora de la UPDRS en un 50%.²¹

Otros grupos de investigación exploran nuevas dianas como el núcleo subtalámico que, debido a su hiperactividad glutamatérgica en estadios iniciales de la enfermedad de Parkinson, incluso quizás desde el estadio presintomático, puede ser neurotóxico para las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigrapars compacta. Jorge Guridi y colaboradores plantean la hipótesis de si la lesión de este núcleo disminuiría la hiperactividad y pudiera considerarse como un mecanismo de

neuroprotección para las neuronas dopaminérgicas.²² La opinión de las autoras coincide con la de estos investigadores pues a diferencia de las otras aplicaciones, que solamente van encaminadas a un tratamiento sintomático de los trastornos del movimiento, de confirmarse su hipótesis, pudiera alterarse además el progreso de la enfermedad.

A criterio de las autoras la descripción de estos estudios sugiere que en el caso de la enfermedad de Parkinson no existe una diana ideal pues pudiera variar desde el núcleo ventral intermedio del tálamo y el globo pálido interno hasta una subtalamotomía o lesión del tracto pálido talámico. Esta decisión debe ser personalizada y depende de los síntomas del paciente.

Comparación con otras modalidades de intervención quirúrgica funcional

La ablación talámica mediante radiofrecuencia es altamente efectiva y reduce el temblor en un 70 a un 90%, pero incluye una intervención quirúrgica abierta a través de una craneotomía y penetración cortical para alcanzar el blanco talámico. Una de las principales ventajas de esa técnica es la confirmación del sitio diana a través de microelectrodos en las células dentro del núcleo ventral intermedio y la estimulación mediante macroelectrodos (o ambos) para verificar la interrupción del temblor antes de producir la lesión definitiva. Sus efectos son inmediatos y perduran en el tiempo. La radiocirugía por rayos gamma es otro procedimiento transcraneal para producir una lesión funcional, es altamente efectivo y aunque no necesita de craneotomía, dos de sus principales desventajas son la imposibilidad de verificar el tejido diana antes de producir la lesión permanente y que los efectos de la radiación ionizante maduran a lo largo de semanas o meses. El ultrasonido focalizado de alta intensidad combina los beneficios de verificación del blanco y los efectos inmediatos sin necesidad de realizar una incisión en la superficie del cráneo; sin embargo, todas ellas comparten la desventaja de los métodos ablativos que es la irreversibilidad del procedimiento, lo que se puede lograr solamente mediante la estimulación cerebral profunda,²³ y trae consigo la necesidad de múltiples visitas para ajustes de la estimulación, el mantenimiento y el reemplazo de la batería.¹⁵ En opinión de las autoras estas razones justifican la elección del ultrasonido focalizado de alta intensidad como alternativa en el tratamiento. Aunque la estimulación cerebral profunda mantiene la posibilidad de ser reversible sobre los otros métodos que producen intervención quirúrgica funcional mediante la producción de lesiones, sus altos costos limitan el uso para países en vías de desarrollo.

Otros usos en las neurociencias

La barrera hemato-encefálica es el mayor obstáculo para la entrega de fármacos al sistema nervioso central. El ultrasonido focalizado de moderada o baja intensidad, en conjunción con microburbujas, tiene el potencial de abrir transitoriamente y de manera reversible la barrera hemato-encefálica en un área localizada para producir solo un daño mínimo a las estructuras normales, por lo que se encuentra en estudio para incrementar localmente la llegada de drogas como los agentes quimioterapéuticos para el glioblastoma multiforme, los genes o el factor neurotrófico cerebral al sistema nervioso central.^{4,24} Estudios preclínicos plantean su eficacia para la trombolisis en el infarto cerebral y además es evaluado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, el dolor

neuropático, la epilepsia, la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo, etc.^{3,25-28}

En el caso particular de la enfermedad de Huntington, Alison Burgess y colaboradores demostraron, según estudio en animales, que el ultrasonido focalizado guiado por RMI puede entregar, de manera no invasiva y efectiva, ARN de interferencia al estriado y lograr disminuir la expresión genética de la huntingtina mutada (proteína implicada en la patogénesis de la enfermedad).²⁹

Tumores

Actualmente es usado para el tratamiento de una variedad de tumores malignos sólidos con volúmenes bien definidos, incluidos los del páncreas, el hígado, la próstata, la mama, los fibromas uterinos y los sarcomas de tejidos blandos, en los que produce la destrucción completa del tejido diana, que es sustituido posteriormente por tejido fibroso, sin necesidad de exposición quirúrgica ni lesión de tejidos circundantes. Además, puede ser utilizado para el tratamiento paliativo del dolor relacionado con el cáncer.³⁰

En Cuba se utiliza con fines de investigación y terapéuticos (o ambos) para carcinomas sólidos de hueso, partes blandas, mama y próstata y con fines terapéuticos para los fibromas uterinos en el CIMEQ; sin embargo, aún no existen posibilidades para su uso en enfermedades neurológicas.³

A pesar de estas prometedoras investigaciones se necesitan más investigaciones en este campo para hacer realidad estos usos en humanos, con altos niveles de efectividad y eficacia.

CONCLUSIONES

El uso del ultrasonido focalizado de alta intensidad guiado por RMI es una alternativa mínimamente invasiva y limpia en el tratamiento ablativo del temblor esencial y la enfermedad de Parkinson; sin embargo, es necesaria la realización de estudios para confirmar sus efectos a largo plazo.

AGRADECIMIENTOS

A la International Parkinson Disease and other Movement Disorders Society (MDS) por el acceso a la información procedente de sus revistas médicas y por la participación en la Conferencia sobre el tema en su primer Congreso Panamericano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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* [Internet]. 2016 Ago [citado 15 Jun 2017]; 378(8): 730-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557301>
2. Meng Y, Suppiah S, Mithani K, Solomon B, Schwartz ML, Lipsman N. Current and emerging brain applications of MR-guided focused ultrasound. *J Ther Ultrasound* [Internet]. 2017 Oct [citado 15 Dic 2017]; 5(26). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29034095>

3. Focused Ultrasound Foundation [Internet]. Focused Ultrasound: Charlottesville; 2016 [actualizado 17 Ago 2017; citado 30 Ago 2017]:[52 p.]. Disponible en: <http://www.fusfoundation.org>
4. Rohani M, Fasano A. Focused ultrasound for essential tremor: review of the evidence and discussion of current hurdles. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) [Internet]. 2017 May [citado 15 Jun 2017];7:462. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28503363>
5. Hynynen K, Clement G. Clinical applications of focused ultrasound-The brain. Int J Hyperthermia [Internet]. 2007 Mar [citado 15 Jun 2017];23(2):193-202. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17578343>
6. Fry WJ, Barnard JW, Fry EJ, Krumins RF, Brennan JF. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. Science [Internet]. 1995 [citado 15 Jun 2017];122:517–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13255886>
7. Huang Y, Vykhodtseva NI, Hynynen K. Creating brain lesions by low intensity focused ultrasound with microbubbles: a rat study at half a megahertz. Ultrasound Med Biol [Internet]. 2013 Agu [citado 5 Sep 2017];39(8):1420–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743099>
8. Zhou YF. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. World J Clin Oncol [Internet]. 2011 Jan [citado 5 Sep 2017];2(1):8–27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21603311>
9. Marx M, Ghanouni P, Butts Pauly K. Specialized volumetric thermometry for improved guidance of MRgFUS in brain. Magnetic Resonance in Medicine [Internet]. 2017 Ago [citado 15 Dic 2017];78(2):508-517. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mrm.26385>
10. 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. The Lancet Neurology [Internet]. 2013 May [citado 15 Jun 2017];12(5):462-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523144>
11. Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khalel M, Zadicario E, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. N Engl J Med [Internet]. 2013 Aug [citado 15 Jun 2017];369(7):640-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23944301>
12. Jang C, Park H-J, Chang WS, Pae C, Chang JW. Immediate and longitudinal alterations of functional networks after thalamotomy in essential tremor. Front Neurol [Internet]. 2016 Oct [citado 15 Dic 2017];7:184. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27822200>
13. Wintermark M, Druzgal J, Huss SD, Khalel MA, Monteith S, Raghavan P, et al. Imaging findings in MR imaging-guided focused ultrasound treatment for patients with essential tremor. AJNR Am J Neuroradiol [Internet]. 2014 May [citado 15 Jun 2017];35(5):891-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24371027>
14. Alshaikh J, Fishman PS. Revisiting bilateral thalamotomy for tremor. Clinical Neurology and Neurosurgery [Internet]. 2017 [citado 1 Feb 2018]; 158:103-7. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/28505539>
15. Alterman RL, Lozano AM, Krauss JK, Taira T. Overview and Controversies. In: Youmans and Winn Neurological Surgery [Internet]. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2017 [citado 15 Dic 2017]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B9780323287821004718.pdf?locale=es_ES
16. Gallay MN, Moser D, Rossi F, Pourtehrani P, Magara AE, Kowalski M, et al. Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. J Ther Ultrasound [Internet]. 2016 Feb [citado 15 Jun 2017];4:5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26877873>
17. Ravikumar VK, Parker JJ, Hornbeck TS, Santini VE, Pauly KB, Wintermark M, et al. Cost-effectiveness of focused ultrasound, radiosurgery, and DBS for essential tremor.

- Mov Disord [Internet]. 2017 Aug [citado 5 Sep 2017]; 32(8):1165-1173. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28370272>
18. Bond AE, Dallapiazza R, Huss D, Warren AL, Sperling S, Gwinn R, et al. A Randomized, Sham-Controlled Trial of Transcranial Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy Trial for the Treatment of Tremor-Dominant, Idiopathic Parkinson Disease. *Neurosurgery* [Internet]. 2016 Aug [citado 5 Sep 2017]; 63 (Suppl 1):154. Disponible en: https://academic.oup.com/neurosurgery/article-abstract/63/CN_suppl_1/154/2975396
 19. 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* [Internet]. 2018 Jan [citado 1 Feb 2018]; 128(1):202-210. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28298022>
 20. Magara A, Bühler R, Moser D, Kowalski M, Pourtehrani P, Jeanmonod D. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease. *J Ther Ultrasound* [Internet]. 2014 May [citado 15 Jun 2017]; 2:1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512869>
 21. Na YC, Chang WS, Jung HH, Kweon EJ, Chang JW. Unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson disease. *Neurology* [Internet]. 2015 Aug [citado 5 Sep 2017]; 85(6):549–51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26180137>
 22. Guridi J, Marigil M, Becerra V, Parras O. Subtalamotomía como neuroprotección en la enfermedad de Parkinson. El papel de los ultrasonidos guiados por resonancia como cirugía temprana. *Neurocirugía* [Internet]. 2016 [citado 15 Dic 2017]; 27(6):285-90. Disponible en: <https://medes.com/publication/115533>
 23. Dallapiazza RF, Wang TR, Zadicario E, Elias WJ. Transcranial Magnetic Resonance Imaging–Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Tremor. In: Richard Winn H. *Youmans and Winn Neurological Surgery* [Internet]. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017 [citado 15 Dic 2017]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B9780323287821000952.pdf?locale=es_ES
 24. Samiotaki G, Acosta C, Wang S, Konofagou EE. Enhanced delivery and bioactivity of the neurturin neurotrophic factor through focused ultrasound-mediated blood--brain barrier opening in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2015 Mar [citado 15 Jun 2017]; 35(4):611. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4420879/>
 25. Mead BP, Kim N, Miller GW, Hodges D, Mastorakos P, Klibanov AL, et al. Novel Focused Ultrasound Gene Therapy Approach Noninvasively Restores Dopaminergic Neuron Function in a Rat Parkinson's Disease Model. *Nano Lett* [Internet]. 2017 Jun [citado 20 Ago 2017]; 17(6):3533–42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511006>
 26. Leinenga G, Langton C, Nisbet R, Götz J. Ultrasound treatment of neurological diseases: current and emerging applications. *Nat Rev* [Internet]. 2016 Mar [citado 15 Jun 2017]; 12:161–74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26891768>
 27. Coughlin D, Irwin DJ. Emerging Diagnostic and Therapeutic Strategies for Tauopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2017 Sep [citado 15 Dic 2017]; 17(9):72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28785992>
 28. Lu CT, Zhao YZ, Wong HL, Cai J, Peng L, Tian XQ. Current approaches to enhance CNS delivery of drugs across the brain barriers. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2014 May [citado 20 Ago 2017]; 9:2241-57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872687>

29. Burgess A, Huang Y, Querbes W, Sah DW, Hynynen K. Focused ultrasound for targeted delivery of siRNA and efficient knockdown of Htt expression. J Control Release. 2012 Oct [citado 20 Ago 2017]; 163(2): 125-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010143/>
30. Di Mari A, Rametta Giuliano S, Lanteri E, Pumo V, Romano F, Trombatore G, et al. Clinical use of High Intensity Focused Ultrasound in the management of different solid tumors. WCRJ [Internet]. 2014 [citado 20 Ago 2017]; 1(3): 295-306. Disponible en: <https://www.wcrj.net/wp-content/uploads/sites/5/2014/10/Tralongo-WCRJ-2014-1-3-e295.pdf>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Recibido: 3-2-2018

Aprobado: 9-4-2018

Miriam Batule Domínguez. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián Castro". Avenida Arnaldo Milián Castro No. 5 e/ Avenida 26 de julio (Doble Vía) y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42270000 miriambd@infomed.sld.cu