



Temblor

G. Linazasoro Cristóbal

CONTENIDO

- Introducción
- Temblor esencial
 - Tratamiento del temblor esencial
 - Variantes del temblor esencial
- Temblor de reposo
- Temblor cerebeloso
- Temblor rúbrico o mesencefálico o de Holmes
- Temblor psicógeno

OBJETIVOS

- Definir las características clínicas del temblor y las claves para el diagnóstico etiológico.
- Dedicar especial atención a los aspectos clínicos, fisiopatológicos y terapéuticos del temblor esencial y a su redefinición en el contexto de las enfermedades neurodegenerativas.
- Describir otros tipos de temblor, como el temblor ortostático y el temblor de Holmes.

INTRODUCCIÓN

La definición más simple de temblor es la de «una oscilación rítmica de una parte del cuerpo». Su naturaleza estereotipada y rítmica, no observada en otras discinesias, hace que pocas veces se planteen dificultades diagnósticas (Tabla 5-1). El temblor puede ser la consecuencia de una exageración de mecanismos fisiológicos normales, constituir el único síntoma de la enfermedad o formar parte de los síntomas de un gran número de procesos patológicos de mayor o menor gravedad. Se trata de la discinesia más frecuente.

La clasificación del temblor según la situación motriz en la que aparece es la más útil y aceptada (Tabla 5-2):

- Temblor de reposo: aparece en situación de inactividad (manos sobre el regazo). Es típico de la enfermedad de Parkinson y de otros síndromes parkinsonianos.
- Temblor de actitud o postural: se pone de manifiesto durante el mantenimiento de una postura antigravitatoria (manos extendidas). El temblor esencial es su ejemplo más característico.
- Temblor cinético: se pone de manifiesto durante la realización de un movimiento dirigido a un objetivo (prueba dedo-nariz). Obedece a lesiones cerebelosas o de las conexiones cerebelotalámicas de cualquier etiología.

Actualmente, los temblores postural y cinético se engloban en el término temblor de acción.

Este sencillo esquema permite establecer correlaciones clinicodiagnósticas muy útiles para proceder a un correcto tratamiento (Tabla 5-3).

Tabla 5-1. Características diferenciales del temblor y otras discinesias

Temblor: oscilación rítmica de una parte del cuerpo
Corea: movimientos rápidos, irregulares, desordenados y sin objetivo
Balismo: movimientos rápidos, bruscos, de partes proximales del cuerpo
Distonía: movimientos más o menos rápidos que ocasionan posturas anormales
Tics: movimientos rápidos, repetitivos, estereotipados que reproducen actos motores normales, simples o complejos
Mioclónías: contracción muscular brusca, en ocasiones rítmica

Tabla 5-2. Clasificación semiológica-etiológica del temblor

Reposo: enfermedad de Parkinson y síndromes parkinsonianos
Postural o de actitud
<ul style="list-style-type: none"> • Fisiológico exagerado • Esencial: familiar-esporádico-benigno-grave • Sintomático <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Parkinson - Polineuropatías - Distonía - Fármacos
Cinético: esclerosis múltiple, vascular, tumoral, enfermedades degenerativas

Tabla 5-3. Correlación clinicoetiológica del temblor

	Reposo	Postural	Cinético
Fisiológico exagerado	--	++	+
Esencial moderado	--	+++	+
Esencial grave	+	++++	++
Parkinsoniano	++++	++	+
Mesencefálico	++	+++	+++
Cerebeloso	--	+	+++

Con cierta frecuencia puede resultar difícil encuadrar a un paciente con temblor en uno de estos grupos. En estas situaciones deben tenerse en cuenta una serie de variables que pueden ayudar a la correcta definición del temblor, como son la frecuencia y amplitud, los antecedentes familiares, la localización, la presencia de otros síntomas y signos, la respuesta a fármacos, etcétera.

TEMBLOR ESENCIAL

El temblor esencial es el trastorno del movimiento más frecuente. Su prevalencia se estima en un 1% de la población general, cifra que aumenta al 4% si se consideran sólo las personas mayores de 40 años. El número de afectados es aún mayor porque muchos casos leves no solicitan ayuda médica.

A pesar de su elevada prevalencia, con frecuencia el temblor esencial es mal diagnosticado. No existen pruebas complementarias que sirvan de ayuda y el diagnóstico es eminentemente clínico, basándose en una serie de criterios. Hace unos 10 años se propusieron unos criterios muy estrictos –pero difíciles de seguir–, útiles para estudios epidemiológicos y ensayos clínicos (Tabla 5-4). Los criterios propuestos más recientemente (Tabla 5-5) son muy operativos y prácticamente coinciden con los propuestos por Marsden hace más de 20 años:

- Temblor que aparece al mantener una postura antigravitatoria (manos extendidas).
- No presente en reposo.
- No empeora llamativamente al realizar un movimiento hacia un objetivo (dedo-nariz).
- Ausencia de semiología cerebelosa o parkinsoniana sobreañadida.
- Antecedente familiar de temblor.
- Mejora con el alcohol y/o β -bloqueantes.
- Frecuencia más rápida que el temblor de reposo parkinsoniano.

Los tres últimos criterios son opcionales (no aparecen en todos los pacientes).

La causa del temblor esencial es desconocida. Hay antecedentes familiares positivos en el 50% de los casos con un patrón autosómico dominante y penetrancia variable. Un estudio de temblor esencial hereditario mostró, mediante análisis de segregación, que la penetrancia es casi completa a la edad de 65 años, con igual proporción de mujeres y hombres afectados. El 50% de los casos respon-

Tabla 5-4. Criterios diagnósticos estrictos del temblor esencial

Temblor esencial definitivo
<ul style="list-style-type: none"> • Criterios de inclusión <ul style="list-style-type: none"> - Temblor postural bilateral con o sin temblor, que afecta a manos o antebrazos, visible y persistente y de más de 5 años de duración. Puede existir un temblor en otras partes del cuerpo asociado al temblor de extremidades superiores. El temblor postural bilateral puede ser asimétrico. El temblor es persistente, aunque su amplitud puede fluctuar. El temblor puede producir incapacidad o no • Criterios de exclusión <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de otros síntomas o signos neurológicos, excepto el signo de Froment - Presencia de causas conocidas de temblor fisiológico exagerado - Exposición concurrente o reciente a fármacos tremorogénicos o existencia de un síndrome de abstinencia evidente - Existencia de antecedente de traumatismo directo o indirecto en el SNC o el SNP (si la distribución del temblor coincide con la del traumatismo), durante los 3 meses previos - Evidencia clínica o anamnésica de temblor psicógeno - Evidencia de inicio brusco o de deterioro escalonado
Temblor esencial probable
<ul style="list-style-type: none"> • Criterios de inclusión <ul style="list-style-type: none"> - Los mismos que para el temblor esencial definitivo, pero el temblor puede estar limitado a ciertas partes del cuerpo (cabeza, piernas) distintas de las extremidades superiores y la duración ha de ser superior a 3 años • Criterios de exclusión <ul style="list-style-type: none"> - Los mismos que para el temblor esencial definitivo - Temblor ortostático primario - Temblor aislado de barbilla o voz - Temblor específico de una postura o de una actividad determinada (temblor primario de la escritura)
Temblor esencial posible
<ul style="list-style-type: none"> • Criterios de inclusión <ul style="list-style-type: none"> - Tipo I: pacientes que satisfacen los criterios de temblor esencial definitivo o probable, pero con presencia de otros trastornos neurológicos, como parkinsonismo, distonía, mioclonías, neuropatía periférica o síndrome de piernas inquietas, o con presencia de signos neurológicos de significado incierto, insuficientes para establecer un diagnóstico de una enfermedad neurológica concreta, como signos extrapiramidales leves - Tipo II: temblor monosintomático o aislado con relación incierta con el temblor esencial. Incluye el temblor primario de la escritura, el temblor ortostático primario, el temblor ocupacional, el temblor aislado de la voz, el temblor postural aislado de la pierna y el temblor postural unilateral de la mano • Criterios de exclusión <ul style="list-style-type: none"> - Causas que acentúan el temblor fisiológico - Toma de fármacos que induzcan temblor - Trauma directo o indirecto en el SNC o el SNP durante los 3 meses previos - Antecedente o evidencia de temblor psicógeno - Evidencia de inicio brusco o de deterioro escalonado
SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico.

dían al alcohol. El temblor esencial se ha asociado con otras enfermedades neurológicas, sobre todo la enfermedad de Parkinson y la distonía, porque, como se verá más adelante, en estas enfermedades aparece un temblor postural con cierta frecuencia. En estudios epidemiológicos y genéticos recientes se ha demostrado que dicha asociación no existe (p. ej., el gen que causa algunas formas de distonía generalizada no es el responsable del temblor esencial). Sin embargo, se ha encontrado que el 26% de los casos con temblor esencial hereditario se asocian con migraña. Recientemente se

Tabla 5-5. Criterios diagnósticos recientes del temblor esencial**Criterios principales**

- Temblor de acción bilateral de manos y antebrazos (sin temblor de reposo)
- Ausencia de otros signos neurológicos, salvo fenómeno de la rueda dentada
- Puede haber temblor cefálico aislado sin postura anormal

Criterios secundarios

- Larga duración (superior a 3 años)
- Antecedente familiar de temblor
- Respuesta beneficiosa al alcohol

Síntomas y signos de alerta (banderas rojas [*red flags*] que deben hacer pensar en otras entidades):

temblor unilateral, temblor focal, temblor de pierna, trastorno de la marcha, rigidez, bradicinesia, temblor de reposo, inicio súbito, toma de sustancias tremorígenas, temblor cefálico con postura anómala

han identificado dos locus genéticos diferentes, en el brazo corto del cromosoma 2 y en el 3q13, en varias familias originarias de los países del este de Europa y de Islandia, respectivamente. No existe relación genética con la enfermedad de Parkinson ni con la distonía, aunque a veces coincidan en un mismo paciente. Estos datos resaltan la posibilidad de que pueda existir una notable heterogeneidad diagnóstica.

El temblor esencial tiene preferencia por afectar a las manos, aunque pueden estar afectadas otras partes del cuerpo (cabeza, barbilla, piernas, cuerdas vocales, etc.). En ocasiones sólo afecta a la cabeza, la barbilla o la voz, sin que exista temblor en las manos. La presencia de temblor cefálico es de particular importancia para el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Parkinson, en la cual dicho temblor no suele aparecer.

Recientemente se ha constatado la existencia de síntomas y signos más o menos intensos de afectación cerebelosa en la mayoría de los casos con temblor postural (sea éste esencial o no). Entre ellos destacan la inestabilidad postural con ataxia de la marcha y la dismetría. También se ha observado una mayor incidencia de demencia en pacientes que comienzan con temblor esencial por encima de los 70 años. Su curso clínico es variable, y puede mantenerse estable o ser lentamente progresivo. Puede aumentar en diversas situaciones y exacerbarse con determinados fármacos (litio, anfetaminas, ácido valproico, broncodilatadores, etc.) (Tabla 5-6), hecho este que debe ser conocido a la hora de plantearse el tratamiento más adecuado.

Tabla 5-6. Factores que pueden agravar el temblor

Emociones: ansiedad, miedo, estrés, etc.

Fatiga

Hipoglucemia

Tirotoxicosis

Feocromocitoma

Fármacos: β -estimulantes, anfetaminas, anticonvulsivantes (valproato), litio, neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, metilxantinas (té, café, etc.), metales pesados

Aunque tradicionalmente se ha considerado una entidad benigna, el temblor puede empeorar de forma dramática la calidad de vida, ya que dificulta la realización de actos motores de gran trascendencia social (comer, beber, escribir, etc.). De hecho, un porcentaje de pacientes próximo al 15% debe dejar su actividad laboral a causa del temblor. La afectación cerebelosa y cognitiva puede empeorar el pronóstico. En relación a esto, la tendencia actual es considerar al temblor esencial como un proceso neurodegenerativo con especial predilección por el cerebelo, lentamente progresivo y cuyas manifestaciones clínicas asocian temblor de acción, síntomas cerebelosos y riesgo elevado de deterioro cognitivo cuando comienza después de los 70 años.

Su fisiopatología sigue sin ser del todo conocida. La falta de estudios neuroquímicos en el cerebro, así como la falta de un modelo animal experimental adecuado, dificultan su conocimiento. Datos recientes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) indican que los hemisferios cerebelosos, los núcleos olivares inferiores y la vía dentotalámica son las principales estructuras involucradas en el origen del temblor. Las neuronas de la mayoría de estas estructuras tienen la capacidad de generar actividad oscilatoria y rítmica. Esta idea viene avalada por datos como que la lesión o estimulación crónica del núcleo ventral intermedio del tálamo es eficaz en el alivio del temblor y que el efecto antitremórico del alcohol y de la estimulación talámica está mediado por una normalización de la actividad neuronal en los hemisferios cerebelosos.

La presencia de signos y síntomas de afectación cerebelosa apoya esta idea. Además, los estudios necrópsicos más recientes apuntan a que en el temblor esencial hay un proceso neurodegenerativo que afecta al cerebelo y las estructuras relacionadas, pérdida neuronal, gliosis, neuronas en torpedo e inclusiones similares a los cuerpos de Lewy. Un aspecto fisiopatológico interesante es que, mediante estudios de coherencia (determinar la existencia de sincronía entre la actividad en el electro-miograma y en determinadas áreas cerebrales), se ha observado que existen varios osciladores en un mismo paciente según la topografía del temblor; es decir, el temblor de manos puede deberse a la actividad neuronal oscilatoria en una determinada porción de un núcleo, y el temblor de barbilla o de piernas puede relacionarse con la actividad a otro nivel dentro del mismo núcleo. Todos estos hallazgos hacen pensar que el oscilador central puede ser clave en el origen del temblor y que las estructuras periféricas pueden simplemente modificar alguna de sus características clínicas.

■ TRATAMIENTO DEL TEMBLOR ESENCIAL

La decisión de instaurar, o no, un tratamiento que será de por vida y no está exento de efectos secundarios depende de la incapacidad funcional que el temblor produzca al paciente (Tabla 5-7). Por ello, muchas veces está justificado el nihilismo terapéutico y es suficiente con una explicación al paciente de que su temblor no obedece a ninguna enfermedad grave. Asimismo, deben considerarse todas las causas, situaciones y fármacos que pueden provocar o agravar su temblor y tratar de evitarlos en lo posible.

Cuando el temblor aparece o se exagera en determinadas circunstancias, como eventos sociales estresantes, puede recomendarse al paciente que horas antes tome una benzodiazepina, como el alprazolam (0,25-1 mg). Esta táctica es útil, ya que de este modo se evita la toma de medicación continuada en un paciente que –salvo en esas situaciones– no precisa tratamiento, a la vez que se evita la tendencia de muchos pacientes a «tomar una copa», conocedores del efecto beneficioso que el alcohol puede ejercer sobre su temblor y que puede acarrear consecuencias nefastas a largo plazo.

Tabla 5-7. Manejo terapéutico del temblor esencial

Evitar sustancias tremorígenas y tratar enfermedades causantes (hipertiroidismo, hipoglucemia, feocromocitoma, etc.)

Si es leve y no incapacitante: no tratar

Si aparece sólo en circunstancias muy concretas: alprazolam unas horas antes

Si es incapacitante, seguir los siguientes pasos en orden:

- Propranolol o primidona, según antecedentes del paciente
- Propranolol + primidona
- Añadir topiramato, gabapentina, alprazolam
- Ensayar flunarizina, olanzapina, clonazepam, clonidina, levetiracetam, etc.
- Toxina botulínica
- Estimulación talámica

El número de fármacos que se ha ensayado en el tratamiento del temblor esencial es enorme. En la mayoría de ellos, la eficacia es más que dudosa, ya que se basan en observaciones aisladas o en estudios de metodología inadecuada. Un reciente metaanálisis publicado por la Academia Americana de Neurología ha servido para aclarar este aspecto (Tabla 5-8). De todos los fármacos empleados, sólo los β -bloqueantes y la primidona alcanzan un nivel de evidencia científica tipo A.

Los β -bloqueantes son los fármacos de primera elección. De entre ellos, ninguno es más eficaz que el propranolol, cuyo mecanismo de acción se desconoce, habiéndose propuesto que su acción beneficiosa se debe al bloqueo de los receptores β_2 periféricos, aunque no puede descartarse una acción central o sobre los receptores β_1 . Otros β -bloqueantes también útiles son los siguientes: timolol, nadolol, sotalol y metoprolol. La respuesta clínica al propranolol es variable. El temblor de manos suele mejorar, siendo más rebeldes los temblores cefálico y de voz. La dosis debe ser individualizada, ya que la eficacia no depende de la dosis. Habitualmente, el margen terapéutico varía entre 120-320 mg/día en dosis repartidas o en una sola dosis con el preparado de acción retardada, preferido por los pacientes. Los β -bloqueantes están contraindicados en pacientes con bronconeumopatías crónicas, diabetes, insuficiencia cardíaca y arteriopatías periféricas. Otros efectos secundarios, que deben tenerse muy en cuenta sobre todo en pacientes ancianos, son la depresión y la fatiga, además de cuadros de hipotensión y trastornos del ritmo cardíaco. La eficacia del propranolol parece mantenerse con el paso del tiempo, aunque no existen estudios.

Tabla 5-8. Tratamiento del temblor esencial: medicina basada en la evidencia

Fármacos eficaces (nivel A)

- Primidona, propranolol estándar, propranolol *retard*

Fármacos probablemente eficaces (nivel B)

- Alprazolam, atenolol, gabapentina en monoterapia, sotalol, topiramato

Fármacos posiblemente eficaces (nivel C)

- Toxina botulínica, clonazepam, clozapina, nalodol, nimodipino

Fármacos no eficaces

- Trazodona (nivel A)
- Acetazolamida, isoniácida, pindolol (nivel B)
- Nifedipino, verapamilo, mirtazapina (nivel C)

Fármacos con evidencia insuficiente

- Amantadina, olanzapina, gabapentina en terapia añadida, fenobarbital, quetiapina, nicardipino, clonidina, teofilina, L-triptófano, piridoxina, metoprolol

La primidona ha demostrado tener una eficacia similar a la del propranolol. Al igual que para los β -bloqueantes, la dosis debe ser individualizada, utilizándose habitualmente entre 50 y 250 mg/día, fraccionados o en monodosis nocturna. Su mecanismo de acción es desconocido, pero se asume que actúa a nivel central. Alrededor del 20% de los pacientes puede sufrir una reacción idiosincrática con la primera pastilla, aun cuando se trata de una dosis mínima. Esta reacción consiste en mareos, cefalea, ataxia y vómitos, y su duración oscila entre 24 y 72 horas. No debe ser razón para suspender el fármaco, a menos que la reacción sea muy intensa. Con la dosis de mantenimiento, los efectos colaterales no son tan frecuentes, aunque puede existir una cierta somnolencia.

Los casos graves que no respondan a uno u otro fármaco de forma aislada podrían beneficiarse del uso combinado de ambos fármacos, ya que su efecto parece ser aditivo.

Otros fármacos utilizados en el temblor esencial

Benzodiazepinas

Estos fármacos pueden ser útiles meramente por su acción sedante aunque también actúan sobre el sistema ácido γ -aminobutírico (GABA). El clonazepam se ha utilizado con frecuencia en el temblor esencial por su eficacia en algunos casos de *task-specific tremors*. Sin embargo, no demostró ser útil en un estudio a doble ciego. Además, la sedación y la inestabilidad ocurren con mucha frecuencia y limitan su empleo. Por el contrario, el alprazolam se ha mostrado eficaz en un estudio a doble ciego realizado con 24 pacientes. El 50% de los casos mejoró de modo sustancial.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

La metazolamida (200 mg/día) se utilizó en 18 pacientes con temblor esencial en un estudio abierto con una eficacia muy variable. Curiosamente, mejoraron sobre todo los temblores cefálico y vocal. Hubo muchos efectos adversos (epigastralgia, parestesias, sedación, náuseas, etc.) de intensidad moderada. Estos resultados no pudieron ser reproducidos en un estudio a doble ciego y controlado con placebo.

Antagonistas del calcio

Se han utilizado en el tratamiento del temblor esencial con resultados dispares. El nicardipino (1 mg/kg/día) mostró igual eficacia que el propranolol en un estudio cruzado en 14 pacientes. La flunarizina fue ineficaz en un estudio que incluía una evaluación ciega por vídeo con 10 pacientes con temblor esencial moderado o grave. Sin embargo, otros autores observaron una mejoría en las evaluaciones subjetivas y objetivas en 13 de los 17 pacientes incluidos en un estudio a doble ciego comparado con placebo. La dosis de flunarizina fue de 100 mg/día. En definitiva, los datos sobre este grupo de fármacos son un tanto contradictorios y la realidad es que apenas se utilizan porque la experiencia no es muy positiva en términos generales.

Curiosamente, en ninguno de estos estudios –ni tampoco en el realizado con olanzapina (v. más adelante)– se han descrito casos de parkinsonismo, algo que resulta sorprendente si se tiene en cuenta la posible relación existente entre el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson, que preconiza que dicho temblor predispone al desarrollo de esta enfermedad. Es probable que estos estudios no tengan la suficiente duración como para que aparezcan signos parkinsonianos o que la tantas veces sugerida relación entre temblor esencial y enfermedad de Parkinson no sea real, algo que cada vez parece más evidente, a la luz de los últimos datos en genética.

Fármacos GABA-érgicos

El GABA ha sido implicado en la fisiopatología del temblor. La experiencia con gabapentina es bastante contradictoria. Varios estudios abiertos han mostrado la potencial utilidad de este fármaco anticonvulsivo, cuyo mecanismo de acción no es del todo conocido (incrementa los niveles de GABA, pero también actúa sobre el ácido glutámico). En dosis de 1200 mg/día mostró una eficacia similar a la del propranolol (120 mg/día), en términos clínicos y acelerométricos, cuando ambos fármacos fueron comparados de manera ciega.

Sin embargo, estos resultados han podido confirmarse sólo parcialmente en un estudio a doble ciego, cruzado y controlado con placebo, en el que se incluyeron 25 pacientes. En este estudio se objetivó una mejoría en las evaluaciones clínicas (incluidas las actividades de la vida diaria), pero no en la acelerometría. Los resultados fueron independientes de las dosis (1800 o 3600 mg/día). Otro estudio mostró ineficacia del fármaco. La gabapentina se utiliza con frecuencia en la práctica clínica diaria, sobre todo por su excelente tolerancia. La dosis es variable y puede llegarse a 2400 mg/día en 3 dosis.

Neurolépticos atípicos

La clozapina fue utilizada en un estudio abierto en 12 pacientes con temblor esencial, de los cuales 9 mejoraron. Este beneficio se observó también en otros estudios, pero no hay una confirmación en un estudio a doble ciego. Más recientemente se ha publicado que la olanzapina puede mejorar el temblor esencial. Se trata de un estudio abierto y prospectivo en el que participaron 37 pacientes. Se realizaron escalas clínicas y autoevaluaciones por parte de los pacientes. La mejoría fue muy significativa (más del 70%). Las dosis utilizadas oscilaron entre 5 y 20 mg/día en varias dosis (19 pacientes recibieron 20 mg; 16 pacientes, 10 mg, y sólo 2 pacientes fueron tratados con 5 mg). La sedación fue frecuente pero transitoria y bien tolerada.

Es evidente que se requiere confirmación con un estudio de diseño más riguroso, porque estos resultados son tan buenos que, de confirmarse, la olanzapina debería ser el fármaco de primera elección en el temblor esencial. En opinión del autor, el efecto sedante de la olanzapina (al igual que sucede con la clozapina) es un factor determinante a la hora de explicar su eficacia. Las recientes publicaciones sobre casos de muerte súbita en individuos ancianos tratados con olanzapina (y otros neurolépticos atípicos) son una llamada a la prudencia en el uso de este tipo de medicamentos en estas poblaciones.

Fármacos serotoninérgicos

La neurotransmisión serotoninérgica también ha sido implicada en la fisiopatología del temblor a raíz de la descripción de un marcado efecto antitremórico de la trazodona en dosis de 150 mg/día en 2 pacientes con temblor esencial. Dos estudios a doble ciego controlados con placebo realizados con posterioridad no replicaron esta observación puntual. La mirtazapina es un antidepresivo que incrementa los niveles de noradrenalina y serotonina en el sistema nervioso central (SNC). En un estudio abierto, 2 pacientes con temblor esencial mejoraron. Sin embargo, estos resultados no han podido ser confirmados en un estudio cruzado, a doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyeron 17 pacientes con temblor esencial. Sólo uno de los pacientes decidió continuar con mirtazapina al final del estudio. Además, el 20% de los pacientes no pudo tolerar la medicación. Se recomienda, pues, precaución al indicar este fármaco, sobre todo si se tiene en cuenta el hecho paradójico de que muchos antidepresivos con mecanismo de acción similar a la mirtazapina pueden provocar temblor.

Otros fármacos

La teofilina y la glutetimida han mostrado ser eficaces en pequeños estudios piloto, pero no han superado la prueba del ensayo a doble ciego. La clonidina se ha utilizado en el tratamiento del temblor esencial desde hace años y, en un reciente estudio con una fase a doble ciego, mostró ser tan eficaz como el propranolol. La tolerancia fue algo peor.

Otros antiepilépticos

El topiramato, un antiepiléptico con un mecanismo de acción múltiple, ha demostrado ser eficaz en un par de estudios abiertos, mejorando tanto el temblor de manos como el de cabeza. Este fármaco también ha demostrado su utilidad en estudios a doble ciego controlados con placebo en pacientes con diversos tipos de temblor resistente a otras terapias. El levetiracetam se ha empleado en el temblor provocado por esclerosis múltiple, en el temblor de Holmes y en el temblor esencial, aunque en algún estudio se ha mostrado ineficaz. La tiagabina ha mostrado resultados contradictorios. En un estudio a doble ciego, la pregabalina se asoció a una mejoría en los tests neurofisiológicos tras haber mostrado eficacia en un estudio piloto. La zonisamida se ha evaluado en un estudio abierto en el temblor cefálico, el temblor esencial resistente y el temblor parkinsoniano. En un estudio a doble ciego controlado con placebo, la zonisamida se mostró ineficaz, aunque mejoró algo la acelerometría. Se observaron algunos efectos adversos molestos (fatiga, cefalea y parestesias).

A la hora de analizar estas casuísticas, debe tenerse presente que a veces son casos puntuales y que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos sufren síntomas graves y resistentes a otras terapias y están tomando más de un fármaco. En la revisión sistemática realizada por la Academia Americana de Neurología, los antiepilépticos son considerados del siguiente modo: nivel de evidencia A para la primidona; nivel B para la gabapentina y el topiramato, y nivel C para el clonazepam. No incluye los siguientes fármacos: zonisamida, pregabalina, tiagabina y levetiracetam.

Toxina botulínica y cirugía funcional

Alrededor del 30-40% de los pacientes con temblor esencial no mejoran con fármacos. En estos casos puede recurrirse a otras estrategias de tratamiento, entre las que cabe destacar las inyecciones locales de toxina botulínica y la cirugía estereotáctica. Las inyecciones locales de toxina botulínica pueden ser de utilidad en algunos pacientes resistentes al tratamiento médico; por su carácter reversible, esta posibilidad debería considerarse antes de plantear tratamientos quirúrgicos más agresivos. Las inyecciones de toxina botulínica en la musculatura flexoextensora del carpo en el antebrazo o en los músculos apropiados del cuello en casos de temblor cefálico pueden disminuir la amplitud del temblor. Los resultados son peores en casos de temblor postural de las extremidades superiores de gran amplitud, en los que hay una afectación de los músculos proximales.

El temblor de voz responde de modo espectacular a dosis bajas de toxina botulínica inyectada en ambas cuerdas vocales. Muchas veces, los resultados funcionales no suelen ser apreciables, porque la supresión del temblor se acompaña de cierto grado de parálisis. No obstante, la inducción de parálisis no es un requisito imprescindible para obtener mejoría. En un estudio a doble ciego y controlado con placebo, 135 pacientes con temblor esencial fueron tratados con 50 o 100 U de Botox® en la musculatura flexoextensora del carpo. Ambas dosis fueron igual de eficaces y significativamente superiores al tratamiento con placebo. Muchos casos sufrieron debilidad muscular.

La cirugía estereotáxica (lesión o estimulación crónica del núcleo ventral intermedio talámico) es muy eficaz y logra que el temblor desaparezca en más del 80% de los casos. Hasta la llegada de las técnicas de estimulación cerebral profunda (ECP), la talamotomía era el único procedimiento disponible. La experiencia con esta intervención es muy importante, porque se venía realizando desde los años cincuenta. Más del 80% de los pacientes mejoraban de un modo muy llamativo. En el 20% de los casos había recurrencias. La mayoría de estos casos eran pacientes con temblor esencial de gran amplitud con afectación de la musculatura proximal y muchos de ellos requerían una segunda intervención para ampliar el área lesionada en el núcleo ventral intermedio. El problema principal de la talamotomía es que, si se realiza en ambos hemisferios cerebrales, provoca efectos adversos serios en el lenguaje y la marcha. Además, los efectos adversos que puede ocasionar son permanentes.

Por estas razones, la talamotomía se ha sustituido por técnicas de ECP. Dichas técnicas son reversibles, lo que permite la realización de procedimientos bilaterales sin que aparezcan efectos adversos permanentes. Además, los parámetros de estimulación pueden adaptarse a las necesidades del paciente. En el lado negativo de la balanza deben colocarse el coste de los elementos necesarios para la ECP, la posibilidad de complicaciones infecciosas y la necesidad de recambiar la batería. En el único estudio comparativo realizado hasta la fecha, se encontró que los resultados son similares y la incidencia de efectos adversos es significativamente menor con la ECP. Además, la mayoría de estos efectos adversos son transitorios y dependientes de los parámetros de estimulación (parestias, disartria, ataxia, etc.).

Por este motivo, a día de hoy, la ECP es la técnica de elección para el tratamiento del temblor esencial resistente a los fármacos. La eficacia se mantiene durante períodos prolongados, habiendo casos que llevan más de 15 años operados. A pesar de ello, hay un porcentaje de casos, cercano al 20%, cuya respuesta no es tan buena y necesita intervenciones repetidas. El 10-15% de los casos desarrolla tolerancia y la eficacia inicial va disminuyendo gradualmente a pesar de incrementar la intensidad del voltaje. A veces se constata un efecto rebote intensísimo al apagar el generador de impulsos.

■ VARIANTES DEL TEMBLOR ESENCIAL

Temblor primario de la escritura

Se caracteriza por movimientos de pronosupinación de antebrazo a una frecuencia de 5-6 Hz. Característicamente aparece sólo al intentar escribir. Puede encuadrarse dentro del grupo de los temblores específicos de una determinada acción o tarea (*task-specific tremors*) que afectan a músicos, deportistas y otros profesionales. El 40% de los pacientes tiene un temblor postural asociado. Ocasionalmente se asocia con un espasmo del escribano (distonía focal). Puede mejorar con propranolol, clonazepam, anticolinérgicos, amantadina y agonistas dopaminérgicos. Las inyecciones locales de toxina botulínica pueden ser especialmente eficaces en este tipo de temblor. Lo más habitual es el fracaso de todos los tratamientos y que se deba recurrir a aprender a escribir con la otra mano.

Temblor ortostático

Es un temblor de frecuencia muy rápida (16 Hz) que afecta al tronco y las extremidades inferiores únicamente en ortostatismo. Las principales quejas del paciente suelen ser la imposibilidad de permanecer quieto de pie y sentirse inestable. En el 90% de los casos hay un temblor postural en las manos.

Existe controversia sobre su relación con el temblor esencial: ningún paciente con temblor esencial hereditario tenía temblor ortostático; sin embargo, en estudios mediante PET se ha demostrado que, en este tipo de temblor, ocurre la misma hiperactividad de los hemisferios cerebelosos que en los casos con temblor postural de las manos. No suele mejorar con propranolol. El clonazepam y el fenobarbital son los fármacos más eficaces, habiéndose descrito algún caso que mejoró con ácido valproico. La experiencia con gabapentina, aunque inicial y muy limitada en cuanto al número de pacientes, es muy positiva, siendo éste un fármaco que debe considerarse como primera elección por su buena tolerancia.

Temblor mandibular hereditario o geniospasmo hereditario

Es una enfermedad muy rara que se hereda con un patrón autosómico dominante. Se ha demostrado la existencia de alguna anomalía genética, todavía no determinada, en el cromosoma 9q en dos familias británicas. Se trata de un temblor episódico a veces desencadenado por situaciones de estrés que comienza en la infancia. Su frecuencia es de 8-10 Hz. En algunos casos se asocia a otosclerosis. Puede tratarse con inyecciones de dosis bajas de toxina botulínica en el músculo mentoniano.

Síndrome temblor-ataxia por X frágil

Recientemente se ha descrito el denominado «síndrome temblor-ataxia por X frágil», caracterizado por la existencia de temblor postural y ataxia (y, con menos frecuencia, polineuropatía, deterioro intelectual, parkinsonismo, etc.) en varones con premutaciones del síndrome del X frágil o con antecedentes de este síndrome en sus descendientes (normalmente, los nietos de los afectados). El diagnóstico se basa en la existencia de antecedentes (nieto con retraso mental), los datos clínicos, la neuroimagen (lesión en pedúnculo cerebeloso superior acompañada, o no, de atrofia cortical y cerebelosa) y la genética que pone de manifiesto el estado de premutación.

TEMBLOR DE REPOSO

El temblor de reposo es característico, pero no exclusivo, de la enfermedad de Parkinson. También puede verse en algunos de los síndromes parkinsonianos. Así, el 21% de los pacientes con parálisis supranuclear progresiva y hasta el 40% de los pacientes con atrofia multisistema pueden tener temblor de reposo. Sin embargo, el clásico temblor de reposo en «contar monedas» sólo se ve en el 8% de los pacientes con atrofia multisistema, por lo que es muy importante definir con exactitud las características del temblor. En el caso de la enfermedad de Parkinson, es el síntoma inicial de la enfermedad en el 70% de los casos y en estas situaciones puede ser asimétrico, afectando sólo a un brazo o a una pierna. Se ha sugerido que es un índice de benignidad de la enfermedad, porque los pacientes en los que predomina el temblor evolucionan más lentamente que aquellos en los que predominan el trastorno postural y la bradicinesia.

Casi nunca es el único síntoma de la enfermedad y tarde o temprano aparecen la rigidez, la bradicinesia y el trastorno de la marcha y la postura típicos del parkinsonismo. La descripción clásica es la de un temblor que aparece en reposo, de 3-5 Hz de frecuencia y que, cuando afecta a los dedos, hace que el paciente adopte una actitud como de contar monedas. Más frecuentemente son movimientos de pronosupinación del antebrazo (por el contrario, el temblor esencial suele ser de flexoextensión). Afecta a los brazos, pero también puede hacerlo a las piernas y la barbilla. La cabeza no suele estar afectada, lo que también sirve para diferenciarlo del temblor esencial. Suele desapare-

cer al mantener una postura antigravitatoria o al hacer actividades, aunque suele reaparecer al poco tiempo. Como todos los temblores, se exagera con el estrés y la actividad mental. El temblor parkinsoniano también se exagera con la marcha. Pocas veces es la principal causa de la incapacidad que pueden padecer los pacientes parkinsonianos.

Su tratamiento es el de la propia enfermedad. Los anticolinérgicos (trihexifenidilo) y la amantadina son los fármacos con mayor eficacia antitremórica. Las dosis deben de ser individualizadas. Se recomienda comenzar por dosis muy bajas e ir incrementándolas muy lentamente. De este modo se facilita la tolerancia, que no suele ser buena, sobre todo en los ancianos. Los principales efectos adversos son el estreñimiento, la sequedad de boca y los cuadros confusionales. Están contraindicados en casos de glaucoma y prostatismo. Los fármacos dopapiméticos (levodopa y agonistas dopaminérgicos) también tienen una acción antitremórica contrastada. Sin embargo, a veces es un síntoma rebelde a los fármacos. Si existe un componente postural asociado, puede utilizarse el propranolol. La clozapina ha demostrado ser eficaz en casos concretos, pero tiene el inconveniente de la sedación que produce y del riesgo de inducción de agranulocitosis.

Las inyecciones de toxina botulínica en músculos del antebrazo pueden ser eficaces, pero siempre a expensas de inducir un cierto grado de debilidad, por lo que la capacidad funcional de los pacientes no mejora. Si fracasan los fármacos, puede recurrirse a la cirugía estereotáctica, pudiendo ser eficaz la inactivación (por lesión o por implantación de un estimulador) del núcleo ventral intermedio talámico, del núcleo subtalámico y del globo pálido medial. Esto se debe a que se han hallado neuronas con actividad oscilatoria sincrónica con el temblor en estos tres núcleos, lo que destaca la importancia etiopatogénica de la existencia de uno o varios osciladores centrales.

TEMBLOR CEREBELOSO

Las enfermedades cerebelosas pueden originar temblor postural o cinético. Las causas son múltiples (Tabla 5-2), entre las cuales destacan las enfermedades desmielinizantes, vasculares, tumorales y traumáticas. Su tratamiento es muy difícil y pueden utilizarse los siguientes fármacos: isoniazida (hasta 1200 mg/día con monitorización de la función hepática), clonazepam, trihexifenidilo, propranolol o primidona. Se ha publicado que la carbamazepina puede ser eficaz en el alivio del temblor asociado a la esclerosis múltiple. En caso de que fracasen estas medidas terapéuticas, estaría justificada la realización de una talamotomía estereotáctica o estimulación talámica. Los resultados de estas técnicas quirúrgicas dependen, en gran medida, de la coexistencia de otros síntomas y signos de afectación cerebelosa (ataxia, dismetría, etc.), que obviamente no mejoran con la cirugía.

TEMBLOR RÚBRICO O MESENCÉFÁLICO O DE HOLMES

También denominado miórritmia, consiste en un temblor de muy baja frecuencia (2-3 Hz) y gran amplitud que aparece en reposo, aumenta al mantener una postura o, incluso, aumenta más con la acción. En otras palabras, reúne las características de todos los tipos de temblor. Más que con una lesión del núcleo rojo, se asocia con lesiones de las conexiones cerebelotalámicas (vasculares, tumorales, desmielinizantes, etc.). Su tratamiento es dificultoso, habiéndose descrito mejoría con levodopa en casos aislados. El propranolol, la primidona y el clonazepam pueden ser de utilidad en algunos casos. Como sucede con el temblor cerebeloso, el éxito de la cirugía talámica depende de la existencia de otros síntomas y signos asociados.

TEMBLOR PSICÓGENO

El temblor psicógeno es infrecuente. Su diagnóstico es difícil pero de gran trascendencia, puesto que requiere tratamiento específico. De hecho, en algunos casos se han practicado pruebas muy costosas (PET) que no han aportado nada y algunos pacientes han llegado a ser intervenidos quirúrgicamente, obviamente sin éxito. No existe un elemento diagnóstico definitivo y debe seguirse el protocolo establecido en el capítulo dedicado a los trastornos del movimiento psicógeno (v. cap. 8). Existen ciertos datos anamnésticos y semiológicos que pueden ser de ayuda: inicio brusco en una extremidad y rápida difusión; remisiones o fluctuaciones en su intensidad; síntomas psiquiátricos acompañantes; rentismo; variabilidad en amplitud, frecuencia y dirección; inconsistencia del temblor con diferentes combinaciones de temblor de reposo, postural y cinético; amplitud que disminuye con la distracción y aumenta con la atención y la colocación de un sobre peso en la extremidad afectada; ausencia de temblor en dedos, y presencia de otros signos neurológicos incongruentes (falsa parálisis, etc.).

El signo de coactivación es de particular importancia (el temblor sólo ocurre en asociación con el aumento del tono muscular detectado durante la exploración de la rigidez y desaparece cuando esa parte del cuerpo está totalmente en reposo). Además, cuando se pide al paciente que mueva la extremidad afecta con una nueva frecuencia o patrón, el temblor tiende a seguir esa frecuencia o patrón, porque es difícil mantener dos frecuencias o patrones diferentes en partes del cuerpo distintas al mismo tiempo de manera voluntaria. A veces, debe recurrirse a realizar una prueba con placebo para llegar al diagnóstico definitivo. Su tratamiento es difícil y pocas veces se consigue la curación total.

PUNTOS CLAVE

- El temblor se define por su carácter rítmico y oscilatorio.
- La mejor clasificación se basa en el momento de aparición (reposo, postural, acción, cinético).
- El temblor de reposo es típico del parkinson.
- El temblor esencial es el paradigma del temblor postural y de acción.
- Hay una base genética en la mitad de los casos.
- Es incapacitante en más del 40% de los casos.
- Se asocia con ataxia y deterioro cognitivo (si aparece a edad avanzada). Es, pues, una enfermedad degenerativa con afectación preferente del cerebelo (avalado por datos mediante PET y necrópsicos).
- Puede mejorar con propranolol, primidona y cirugía talámica. El topiramato y la gabapentina constituyen buenas segundas opciones.
- El temblor ortostático es una variante del temblor esencial que se manifiesta como inestabilidad al estar de pie.
- El temblor de Holmes es un temblor lento, debido a lesiones mesencefálicas, y su pronóstico es malo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bain P, Brin M, Deuschl G et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* 2000; 54 (supl. 4): S7.
2. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology* 2006;66:1500-5.
3. Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:97-103.
4. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain* 2007;130:1456-64.
5. Elble RJ. Origins of tremor. *Lancet* 2000;355:1113-4.
6. Koller WC, Hristova A, Brin M. Pharmacologic treatment of essential tremor. *Neurology* 2000;54 (supl. 4): S30-8.
7. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JPG et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007;130:3297-307.
8. Louis ED, Ottman R, Hauser WA. How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Movement Disord* 1998;13:5-10.
9. Sethy K. Tremor. *Curr Opin Neurol* 2003;16:481-5.
10. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED et al. Practice parameter: therapies for essential tremor. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;64:2008-20.