



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Temblores esenciales: aspectos clínicos,
diagnósticos y terapéuticos.

*Essential tremor: diagnostic, clinical and
therapeutic aspects*

Autor/es

José María Errea Albiol

Director

José Gazulla Abío
Profesor Asociado del Departamento de Medicina,
Psiquiatría y Dermatología

FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.
CURSO 2017 - 2018

ÍNDICE

| | |
|---|-------|
| RESUMEN DEL TRABAJO..... | 4-5 |
| INTRODUCCION..... | 6 |
| OBJETIVOS..... | 6 |
| - Historia..... | 7 |
| - Epidemiología..... | 7-8 |
| - Aspectos genéticos..... | 9 |
| - Patogenia..... | 9-11 |
| - Cambios histológicos..... | 11-12 |
| - Aspectos clínicos..... | 12-13 |
| - Diagnóstico..... | 13-15 |
| - Tratamiento médico..... | 15-19 |
| - Tratamiento quirúrgico..... | 19-25 |
| | |
| MATERIAL Y METODOS..... | 25-26 |
| DISCUSION..... | 26-29 |
| - Revisión de antecedentes sobre el Temblor Esencial..... | 26-28 |
| - Aportaciones recientes al tema..... | 28-29 |
| - Análisis y valoración del conocimiento acumulado sobre el tema... | 29 |
| CONCLUSIONES..... | 30 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 32-34 |
| ANEXOS..... | 35-39 |

RESUMEN

El temblor esencial (TE) es el trastorno del movimiento más frecuente en el adulto. Se ha considerado una enfermedad benigna, pero puede ocasionar una importante discapacidad física y psicosocial. El tratamiento farmacológico sigue siendo poco satisfactorio. Su etiología, fisiopatología y anatomía continúan sin conocerse del todo.

A pesar del tratamiento médico, más del 50 % de los pacientes con TE padecen un temblor incapacitante. La estimulación cerebral profunda sobre el núcleo ventral intermedio del tálamo se considera un tratamiento altamente eficaz para el TE refractario a tratamiento médico. En los últimos años se están investigando nuevas técnicas de lesión estereotáctica menos invasivas, como los ultrasonidos focalizados de alta intensidad, cuya aplicación terapéutica está por determinar.

El objetivo del presente trabajo ha sido realizar una revisión del TE, fundamentalmente en sus aspectos clínicos, etiológicos, diagnósticos, terapéuticos y pronósticos. Se hace hincapié en su heterogeneidad clínica y se pretende comparar las últimas actualizaciones respecto a su tratamiento quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: Temblor esencial, diagnóstico, fisiopatología, tratamiento médico, estimulación cerebral profunda, ultrasonidos focalizados de alta intensidad.

ABSTRACT

Essential tremor is the most common movement disorder in human adults. It has been considered as a benign disease, but it may cause significant physical and social disability. Pharmacotherapy remains unsatisfactory. Its etiology, pathophysiology and anatomical basis remain to be established.

Despite medical treatment, more than 50% of the ET patients present incapacitating tremor. Deep brain stimulation targeting the thalamic nucleus ventralis intermedius is considered highly effective for medical intractable ET. Less invasive stereotactic brain lesioning techniques such as high intensity focused ultrasound have been studied in recent years, although the application of this treatment is still to be determined.

The objective of the present work has been to carry out a review of ET, mainly in its clinical aspects, etiology, diagnosis, treatment and prognosis. Emphasis is placed in its clinical heterogeneity and it is intended to compare the latest updates of the surgical treatment.

KEY WORDS: Essential tremor, diagnosis, pathophysiology, medical treatment, deep brain stimulation, high intensity focused ultrasounds.

INTRODUCCIÓN

El temblor esencial, dada su elevada prevalencia, constituye una patología atendida con frecuencia tanto en las consultas de atención primaria como en las del neurólogo general. Su importante demanda asistencial unida a la escasa eficacia terapéutica en un elevado porcentaje de pacientes nos ha llevado a realizar una revisión sobre este trastorno, haciendo especial énfasis en los tratamientos actuales, fundamentalmente las alternativas quirúrgicas.

OBJETIVOS.

1. Revisión y actualización de la epidemiología y los aspectos genéticos del temblor esencial.
2. Revisión y actualización de la Patogenia del TE.
3. Revisión y actualización de los aspectos clínicos del TE.
4. Revisión y actualización del diagnóstico del TE.
5. Revisión y actualización del tratamiento farmacológico actual.
6. Revisión, actualización y comparación de la eficacia de los últimos tratamientos quirúrgicos del temblor esencial a medio y largo plazo.

HISTORIA

Aunque sea difícil de contrastar, es posible que una de las más tempranas descripciones del temblor esencial (TE) se encuentre a cargo del médico griego Galeno en su ensayo: “De tremore”, escrito en algún momento entre 169 y 180 d.c. Galeno intentó diferenciar el temblor de otros movimientos como las palpitaciones o las convulsiones. Lo identificó como un movimiento involuntario que afectaba a alguna de las articulaciones del cuerpo, asumiendo que tanto el movimiento de la postura como la acción podían provocar el temblor, y no encontró causa identificable.

A lo largo de los siglos, se añadieron escasas descripciones relevantes acerca de los síndromes exclusivamente tremóricos, y no fue hasta 1887, cuando encontramos el primer relato mencionando el temblor esencial. El médico americano Charles L. Dana describió los rasgos típicos en tres familias diferentes: “La afección en cuestión consiste en un temblor fino, constantemente presente durante las primeras horas del día, que puede ser controlado por un periodo corto de tiempo, que afecta a músculos voluntarios, crónico, aunque no produce acortamiento de la vida, no relacionado con la *paralysis agitans* (enfermedad de Parkinson), simplemente un temblor neurasténico. Lo más sorprendente es su marcado carácter hereditario o familiar”¹.

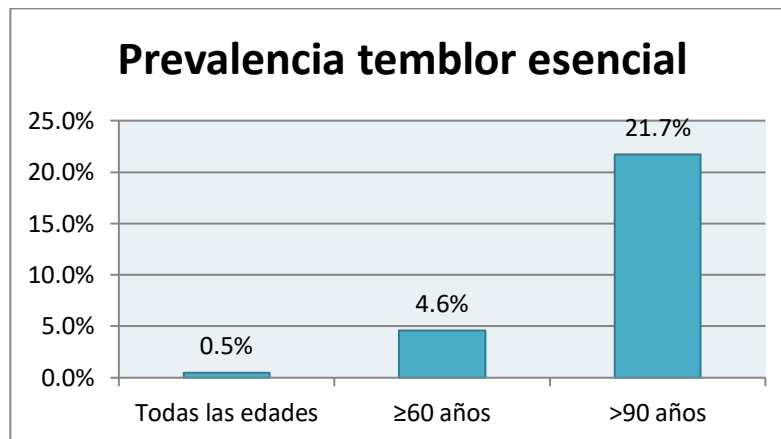
En 1920 se publicó la primera descripción detallada de todos los casos esporádicos y familiares de TE a cargo del neurólogo ruso L. Minor. Muchos médicos comenzaron a denominarla enfermedad de Minor (*Minor's disease, minor tremor, minor cerebellar tremor*) lo cual llevó a confusión, pues se asoció el término a benignidad, descripción que se consideró inapropiada por los potenciales efectos incapacitantes que puede producir. También se llamó “temblor heredo-familiar” aunque posteriormente se comprobó que no todos los casos tenían antecedentes familiares con temblor. Es por ello que la terminología actual para designar este síndrome es temblor esencial ².

EPIDEMIOLOGÍA

El temblor esencial se considera el trastorno del movimiento más frecuente en el adulto. Si bien es cierto que el gran inconveniente que presenta su estudio epidemiológico se debe a que la disfuncionalidad que provoca es, al menos en sus primeras fases, tan poco expresiva que no se interpreta como una enfermedad sino como

un síntoma intrascendente o bien propio del envejecimiento. Al existir historia familiar en el 60-70% de los casos, la mayoría de los pacientes han observado y convivido con el temblor en uno o más de sus familiares, por lo que esta patología no suele motivar la consulta médica en la mayoría de las series de casos estudiados (Rautakorpi *et al*)³.

Si bien se considera habitualmente como un temblor leve, su frecuencia es elevada. Un meta-análisis reciente (2010), que incluye 28 estudios poblacionales en 19 países, muestra una prevalencia entre el 0,4-0,9%, llegando al 4,6% en la población mayor de 60 años⁴. La prevalencia del temblor esencial aumenta de manera directamente proporcional a la edad, encontrándose en un 21,7 % en los mayores de 90 años.



El estudio Neurological Diseases in Central Spain (NEDICES) demostró que el temblor esencial es el trastorno de movimiento con mayor prevalencia (aproximadamente un 5% de los ancianos españoles lo padece) e incidencia (616 por 100.000 personas-año)^{5, 6}. Es de esperar que, en los próximos años, el número de personas con temblor esencial aumente de manera significativa conforme más longeva sea la población.

Si bien es una entidad que afecta a todos los grupos étnicos, más de un tercio de los estudios muestran una diferencia significativa en cuanto a sexo, demostrándose una mayor frecuencia en varones. Esta posible preferencia de sexo es interesante dada la clínica, epidemiología y asociación patogénica entre el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson⁴.

ASPECTOS GENÉTICOS

Como se menciona en el apartado de epidemiología existe historia familiar en un alto porcentaje de casos, con un patrón consistente con transmisión dominante y penetrancia variable.

A pesar de que todos los intentos para identificar al gen o genes responsables han resultado infructuosos hasta la fecha, recientes estudios de asociación en el genoma completo sí han demostrado la relación entre polimorfismos del gen LINGO-1 (variante rs9652490) y un incremento del riesgo de padecer temblor esencial. La proteína LINGO-1 codificada por dicho gen interviene en la regeneración axonal y en la maduración de los oligodendrocitos del sistema nervioso central, y parece tener un papel en la inhibición de la diferenciación celular durante el desarrollo del mismo. No obstante, la relevancia de este hallazgo está aún por definir⁷.

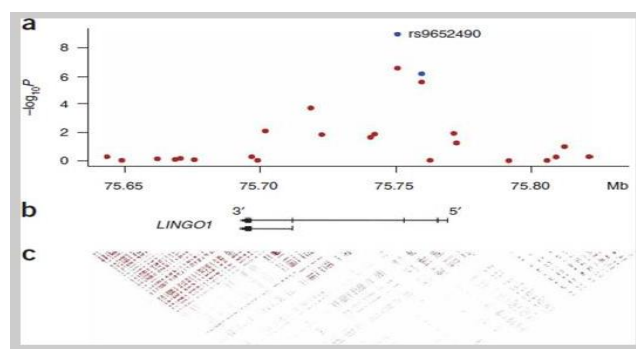


Imagen 1. Visión de conjunto de la región rs9652490 del gen Lingo-1. (a) Resultados de la asociación de la exploración genómica de sujetos islandeses con temblor esencial (círculo rojo) con un análisis con inclusión de 4 bases de datos (círculo azul). Los valores de p están corregidos para la relación y la estratificación potencial de la población. (b) Estructura del exón del gen Lingo-1. El marcador de asociación está localizado en el intrón 3 del gen. (c) Coeficiente de correlación por pares (r^2) entre una de las poblaciones del proyecto HapMap⁷.

PATOGENIA

Una reciente revisión en la que se analizan varios trabajos basados en hallazgos neuroquímicos en humanos y modelos animales⁸, sugiere que el temblor esencial no se debe a un único desbalance neuroquímico, como ocurre de manera predominante con la dopamina en la enfermedad de Parkinson, sino a una serie de cambios probablemente relacionados.

Cuatro lesiones neuroquímicas podrían explicar su fenomenología: disfunción del sistema GABA, disminución de los mecanismos de inhibición neuronal, aumento

del rebote post-inhibitorio mediante corrientes de calcio tipo T y, por último, aumento de la actividad de los neurotransmisores excitatorios.

En la hipótesis GABA y en las alteraciones de la inhibición neuronal encontraríamos el sustrato anatómico en el cerebelo. Recordemos que en los núcleos profundos del cerebelo se encuentran las neuronas gabaérgicas (inhibidoras) que envían sus axones hacia el núcleo olivar inferior, en el bulbo raquídeo. Es precisamente en estos núcleos donde tendría lugar el mecanismo de aumento de rebote post-inhibitorio. La oliva inferior es un núcleo de sinapsis central del tronco del encéfalo de la motricidad extrapiramidal, cuyo objetivo es que el cerebelo pueda regular la actividad motora de la médula espinal para el mantenimiento del equilibrio y para la motricidad fina y dirigida. El aumento de actividad de los neurotransmisores excitatorios podría localizarse tanto en las neuronas cerebelosas profundas como en el circuito tálamo-cortical.

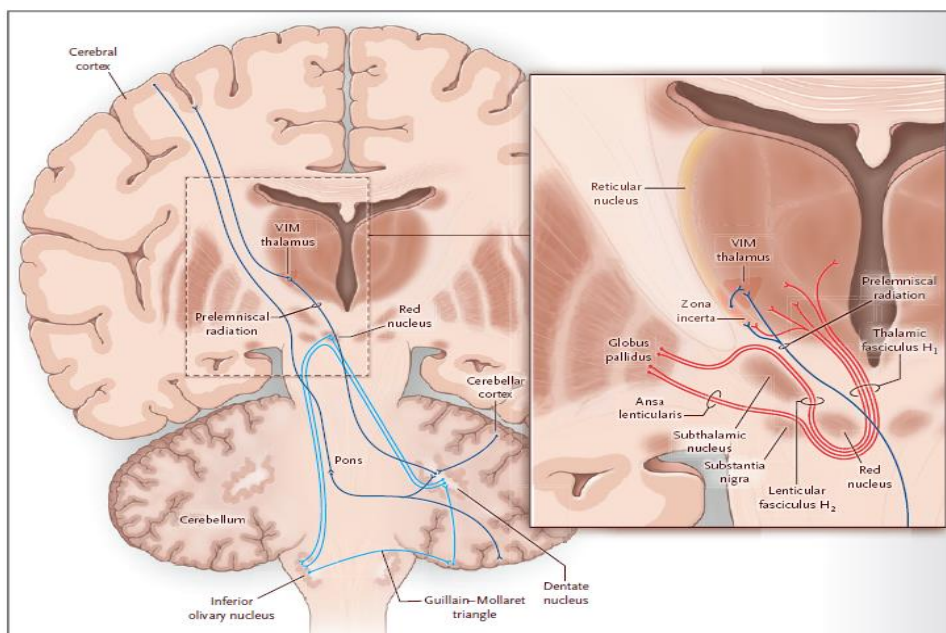


Imagen 2. Podemos observar las regiones anatómicas relacionadas con el temblor esencial así como las estructuras diana del tratamiento quirúrgico: VIM, zona incierta y radiación prelemniscal.

Existen dos circuitos implicados en la generación del temblor: el cortico-ponto-cerebelo-tálamo-cortical (en azul oscuro) y en azul claro tenemos el circuito que va del núcleo dentado, núcleo rojo, núcleo olivar inferior, núcleo dentado².

En todo caso, estas disfunciones neuroquímicas tendrían su resultado en la activación de las neuronas profundas cerebelosas con actividad oscilatoria; esta

oscilación se trasladaría al núcleo ventral intermedio del tálamo (VIM), y de éste a la corteza motora, dando como resultado la clínica del temblor⁸.

Por tanto, con los conocimientos actuales, para intentar mejorar el temblor en el TE, aparte de bloquear el circuito tálamo-cortical mediante cirugía funcional, se tendrían que desarrollar terapias farmacológicas que consiguieran incrementar la actividad del sistema GABA y de las interneuronas inhibitorias en la zona cerebelosa, bloquear las corrientes de los canales de calcio de tipo T en el núcleo olivar inferior (efecto que tiene el etanol) y disminuir la actividad de los neurotransmisores excitatorios en la zona cerebelosa y talámica. El hecho de actuar solamente en uno de los tres pilares podría explicar los resultados clínicos parciales que obtenemos con los fármacos en la actualidad. Probablemente, el fármaco ideal debería actuar en las tres disfunciones neuroquímicas de manera simultánea, o bien utilizar politerapia.

CAMBIOS HISTOLÓGICOS

Recientes estudios morfométricos informan que todos los casos de temblor esencial muestran cambios histológicos en el cerebro. Existen dos subtipos de cambios observados: 1. En el 24% de los casos aparecen cuerpos de Lewy en zonas bajas del tronco del encéfalo (en el locus coeruleus) y 2. En el 76% se observaba una notable disminución de las células de Purkinje en el cerebelo⁹, siendo el hallazgo más importante la presencia de torpedos axonales: dilataciones de la porción proximal de los axones de las células de Purkinje.

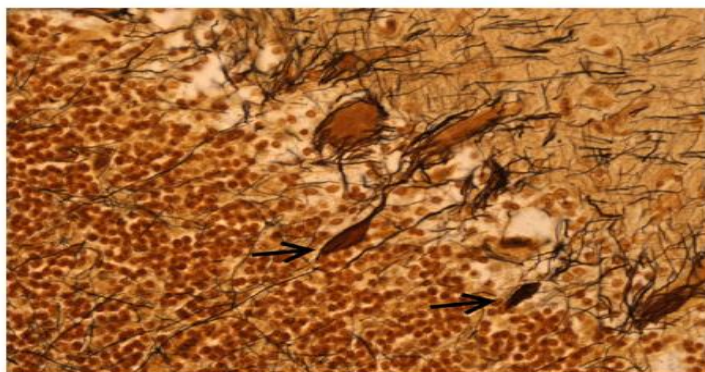


Imagen 3. Podemos observar los torpedos axonales, que son dilataciones de la porción proximal de los axones de las células de Purkinje. Técnica de Bielschowsky en una sección cortical cerebelar en un paciente con temblor esencial (400 aumentos). Muestra dos torpedos (flechas)¹⁰.

En base a estos hallazgos se acuñaron los términos de “temblor esencial por cuerpos de Lewy” y “temblor esencial cerebeloso” aunque esta distinción no ha demostrado correspondencia con la clínica.

Cada cerebro estudiado tiene uno u otro subtipo y no coexisten ambos hallazgos, siendo el segundo subtipo el más frecuente.

ASPECTOS CLÍNICOS

El espectro clínico de la enfermedad es muy amplio en cuanto a edad de inicio, gravedad y discapacidad funcional.

Como se ha mencionado anteriormente, es considerada una enfermedad benigna pero puede ocasionar una importante discapacidad en el ámbito psicológico y social.

El temblor es un síntoma que puede desglosarse y clasificarse en varios tipos. Respecto a su forma de presentación podemos hablar de temblor de reposo, en ausencia de actividad muscular voluntaria (de cuyo paradigma es la enfermedad de Parkinson) y de temblor de acción, que aparece al mover una parte del cuerpo de forma intencionada. Éste a su vez podemos dividirlo en temblor intencional o cinético, que se desencadena por el movimiento hacia un objetivo (coger un vaso, por ejemplo) o temblor postural, definido por aquél que se desencadena manteniendo una extremidad estirada en una posición concreta (puede suceder al sostener una taza, escribir o extender los brazos al frente).

El temblor esencial se caracteriza por la aparición lenta y progresiva de temblor postural distal en miembros superiores, y aunque puede ser asimétrico y unilateral en sus fases iniciales, es generalmente bilateral, asociando temblor cinético en mayor o menor grado conforme avanza la enfermedad. Típicamente aparecen oscilaciones flexo-extensoras a nivel de la muñeca o aproximación-separación de los dedos cuando los brazos están levantados al frente.

Además de los miembros superiores también puede afectar a la cabeza o a las cuerdas vocales, y menos frecuentemente, a la cara, lengua, tronco o miembros inferiores^{11,12}.

Se exacerba con el estrés, cafeína, ansiedad, fatiga, y muchos pacientes recuerdan haber tenido temblor en situaciones estresantes años atrás.

Característicamente mejora con el etanol (imagen 4), sin embargo la breve duración de la mejoría, el posterior efecto rebote y el riesgo de desarrollar una adicción etílica, hacen que sea inapropiado su incorporación al tratamiento de esta enfermedad. La mejoría del temblor con etanol es predictora y directamente proporcional a su respuesta al propanolol. Además se ha demostrado que mejora el temblor de acción, aunque no es de utilidad para el diagnóstico diferencial con enfermedades con trastornos del movimiento, como la ataxia-telangectasia o la enfermedad de Parkinson.

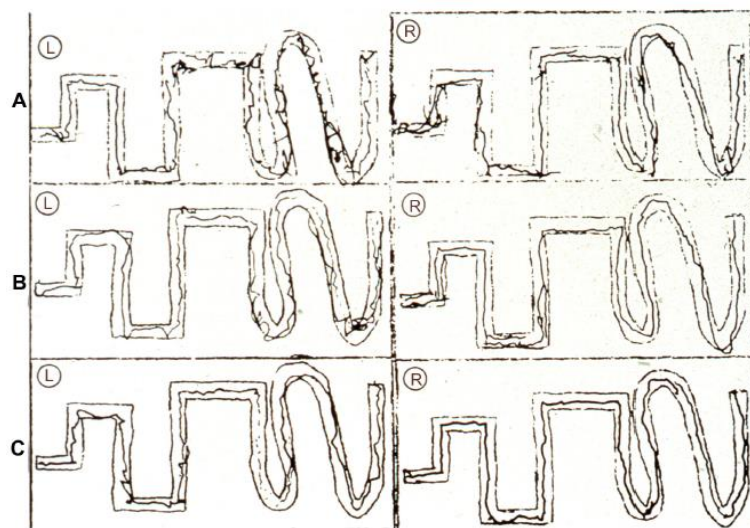


Imagen 4. Laberinto trazado por una mujer de 64 años con temblor esencial avanzado. (A) Trazo antes de tomar ninguna medicación con mano izquierda y mano derecha. (B) Trazo tras 30 minutos de ingestión de 30 mL de alcohol con ambas manos. (C) Trazo tras cuatro meses tomando 80 mg/día de propanolol con ambas manos. Se observa la mejoría significativa del temblor tras la toma de alcohol y de propanolol. **Nota:** Adaptado de Rajput et al 1975⁹.

A lo largo de la evolución suele aumentar en amplitud y disminuir en frecuencia (que varía entre 4-12 Hz). Se cree que el TE se comporta como un trastorno neurodegenerativo y muchos pacientes desarrollan disfunción cerebelosa y deterioro cognitivo asociados al síntoma característico de temblor postural e intencional⁸. Al temblor esencial asociado a la aparición de marcha atáxica, posturas distónicas y deterioro de la memoria se le considera como temblor esencial plus².

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del temblor esencial es eminentemente clínico, pues hasta ahora no se dispone de ningún marcador biológico. Aunque pueda parecer un diagnóstico sencillo es necesario diferenciarlo de otros trastornos del movimiento que, en ocasiones, lo simulan. Deben excluirse otras causas de temblor tanto tóxicas como metabólicas, y realizar diagnóstico diferencial con otras patologías tremóricas como la enfermedad de Parkinson, el temblor fisiológico exacerbado, temblor cerebeloso o el temblor distónico.

En el momento del diagnóstico deben considerarse patologías que podrían actuar como agravantes, como el hipertiroidismo, el fallo hepático y/o renal, por lo que se recomienda hacer analítica sanguínea para evaluar la función tiroidea, hepática y/o renal.

La historia familiar, aunque presente en un gran porcentaje de los casos, no está incluida como criterio diagnóstico.

En la siguiente tabla se incluyen los criterios de inclusión y exclusión según la Movement Disorder Society propuestos en 1998, aún vigentes.

| Criterios de inclusión | |
|---|---|
| Temblor | Postural visible y persistente, afectando a miembros superiores con distribución distal que puede, o no, acompañarse de temblor cinético. Puede ser asimétrico y afectar a otras partes del cuerpo. |
| Duración | Mayor de 5 años*. |
| Criterios de exclusión | |
| <ul style="list-style-type: none">• Otros signos neurológicos, en especial la distonía. Se permite la “rigidez en rueda dentada” (signo de Froment).• Causas conocidas de temblor fisiológico exagerado (ej: hipertiroidismo).• Exposición reciente a fármacos tremogénicos** o estados de privación.• Traumatismo sobre el sistema nervioso central o periférico 3 meses antes del inicio de los síntomas.• Sospecha de temblor psicógeno.• Inicio súbito o empeoramiento escalonado. | |

* Criterio incluido originariamente, aunque discutido (es útil cuando interesa aumentar la especificidad).

** Ácido valproico, litio, antidepresivos tricíclicos, ISRS o broncodilatadores entre otras sustancias.

En 2017, la Movement Disorder Society añadió a estos criterios, los elegidos para definir el Temblor Esencial Plus.

Tembler Esencial Plus

- Temblor con características de TE unido a signos neurológicos de significado clínico incierto como alteración de la marcha en tándem, postura distónica cuestionable, deterioro de la memoria u otros signos neurológicos leves que no son suficientes para clasificarlos dentro de otro síndrome.
- Temblor esencial con temblor de reposo asociado debe considerarse un temblor esencial plus

En cuanto a la medición de la intensidad del temblor, disponemos de la escala de Fahn-Tolosa-Marín que fue publicada por primera vez en 1988 y posteriormente revisada en 1993¹³.

La escala contiene varias secciones que evalúan la amplitud del temblor, tanto de reposo como postural como intencional, en diversas localizaciones corporales; evaluación del temblor durante el dibujo, la escritura y el vertido de agua en los vasos; repercusión del temblor en diversas actividades de la vida diaria y una valoración global por parte del paciente y el examinador¹³. La escala ha demostrado tener validez y una buena correlación con medidas del temblor mediante acelerómetros. Tiene buena sensibilidad para detectar cambios en estudios longitudinales de TE, y para ensayos de tratamientos¹⁴. La escala cumple criterios para ser recomendada en cuantificar la intensidad del temblor, se ha utilizado en numerosos estudios sobre TE y ha demostrado poseer excelentes propiedades clinicométricas. Sin embargo, requiere entrenamiento del examinador para obtener una adecuada fiabilidad, y existe un potencial efecto techo en la evaluación del temblor en extremidades superiores.

TRATAMIENTO MÉDICO

En la actualidad, a pesar de los avances comentados previamente, existen aspectos etiológicos, fisiopatológicos, anatómicos y genéticos del temblor esencial, que siguen sin conocerse en profundidad. En consecuencia, los fármacos disponibles para esta entidad se han descubierto mediante serendipia, esto es, en estudios de ensayo-error con pocos pacientes, y en general con escasa eficacia¹⁵. El objetivo del tratamiento es el control sintomático del TE, aunque, en muchas ocasiones, los problemas derivados de los efectos farmacológicos adversos, son superiores a los beneficios clínicos que proporciona.

El tratamiento médico se establece en función de la severidad del temblor, la discapacidad que ocasiona y la repercusión, en definitiva, sobre su calidad de vida. Podríamos dividir la gravedad del temblor en cuatro categorías. 1) Temblor leve, que no genera discapacidad funcional ni repercusión emocional y sin necesidad de tratamiento; 2) Temblor leve-moderado que produce discapacidad ante situaciones de stress como reuniones sociales o hablar en público. Estos pacientes pueden ser tratados de manera puntual ante estas circunstancias; 3) Pacientes con TE de suficiente intensidad que provoca repercusión funcional, por lo que necesitan tratamiento médico continuado para mejorar sus actividades habituales; 4) Pacientes con TE y marcada discapacidad funcional sin obtener mejoría con tratamiento farmacológico. En estos casos deben considerarse otras alternativas al tratamiento médico⁹.

Una revisión de la literatura usando MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index y CINAHL¹⁶ muestra los distintos niveles de evidencia para el tratamiento farmacológico del TE. A continuación se detallan los tratamientos médicos actuales:

1. Los fármacos de primera línea son los beta-bloqueantes, de los cuales el más eficaz es el propranolol (grado de recomendación 1 con nivel de evidencia A), a dosis de hasta 160 mgs/día (en algunos artículos defienden hasta 260 mg/día)¹⁷. Su principal restricción es que está contraindicado en pacientes con bloqueo A-V, asma, depresión y DM insulino dependiente (ya que enmascaran las manifestaciones adrenérgicas de la hipoglucemia que permiten alertar al paciente). Aunque el mecanismo de acción es poco conocido se piensa que la acción betabloqueante actúa a nivel periférico reduciendo la sensibilidad de los reflejos miotáticos. La amplitud del temblor disminuye en un 32–75%¹⁷.

2. Diferente fármaco pero con el mismo nivel de evidencia que el propranolol es la primidona, un agente antiepiléptico. Debe usarse cuando el betabloqueante es ineficaz o está contraindicado. Numerosos estudios han mostrado que la primidona reduce la amplitud del temblor en un 42-76 %. La dosis debe iniciarse de manera muy gradual, con el fin de minimizar o evitar efectos indeseables (25 a 50 mg por la noche durante una semana, incrementando cada semana dicha dosis); las dosis de mantenimiento pueden alcanzar los 750 mgs/día. Los principales efectos secundarios son la fatiga y la somnolencia, que originan la mayor parte de los abandonos. Los pacientes en tratamiento con primidona deben prestar especial atención al conducir, o con el manejo de maquinaria pesada¹⁷.

3. Otro medicamento que ha demostrado eficacia es el topiramato. En un ensayo clínico realizado en 2006 frente a placebo¹⁴, el temblor mejoró un 29 % tras 24 semanas de tratamiento, frente a un 16 % de mejoría con placebo. Las dosis iniciales son de 50 mg/día. Las dosis de mantenimiento se establecen de 50 mg hasta 325 mg/día (en dos tomas)¹⁰. Hay que tener en cuenta que el porcentaje de abandonos alcanza el 32 % debido a los efectos secundarios tales como alteraciones cognitivas, embotamiento y somnolencia. A pesar de lo anterior, la revisión más reciente (2017)¹⁹ acerca del uso de topiramato en el TE afirma que no hay estudios suficientes que avalen su uso sistemático (nivel de evidencia B).

El mecanismo de acción de los antiepilépticos en el TE se atribuye a la modulación de los canales iónicos y a la potenciación de la neurotransmisión gabaérgica (inhibiendo la glutamatérgica).

4. Fármacos como gabapentina y clonazepam son igualmente efectivos. Debido al riesgo de dependencia que conlleva el uso continuado de clonazepam, se aconseja el uso de la gabapentina en monoterapia (nivel de evidencia B)¹⁶. Las dosis oscilan entre 50 mg y 1800 mg/día. La dosis inicial de clonazepam es de 0.25 mg, recomendándose su utilización ocasional; la dosis de mantenimiento se sitúa entre 0.5 y 6 mg/día, en una o tres tomas⁹.

5. Los antagonistas de los canales de calcio también pueden ser un tratamiento útil en el TE, pues bloquean los canales de calcio dependientes de voltaje implicados en la génesis del temblor. De entre todos ellos, nimodipino (nivel de evidencia C) parece ser el más eficaz según algunos estudios frente a placebo como el de Biary *et al*²⁰. La dosificación recomendadas de 30 mgs 4 veces al día, aunque dosis inferiores pueden ser igualmente eficaces. Se ha descrito una mejoría de hasta el 50 % del temblor y constituye una opción de tratamiento recomendada por la American Academy of Neurology (AAN)¹⁶.

6. Otros procedimientos más invasivos como la toxina botulínica (nivel de evidencia C) se han utilizado para el temblor de las extremidades superiores con el fin de mejorar el temblor postural, aunque el beneficio funcional es limitado, siendo la debilidad muscular de la mano el principal efecto secundario²¹. Su uso es más eficaz para el temblor cefálico y el temblor de la voz.

7. La última revisión Cochrane para algunos fármacos de segunda línea como pregabalina y zonisamida no encuentra estudios de calidad suficiente que demuestren

una eficacia suficiente (nivel de evidencia U), por lo que son necesarios más ensayos para demostrar su efectividad^{22,23}.

En la tabla 1 podemos observar los fármacos que han demostrado eficacia en el tratamiento del temblor esencial en función de su grado de recomendación, según la American Academy of Neurology.

Actualmente, este es el algoritmo terapéutico recomendado para el temblor esencial en cuanto a tratamiento farmacológico.

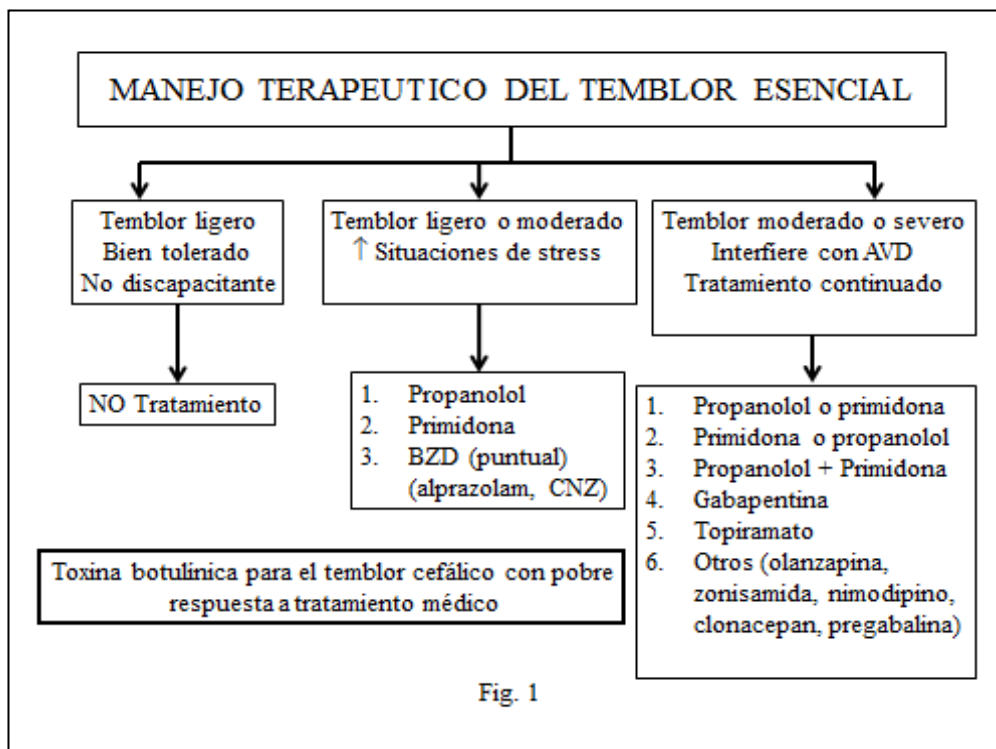


Fig. 1

La tasa de respuesta varía entre diversos estudios, pero más del 50% de los pacientes no experimentan beneficios clínicamente significativos con los medicamentos actuales¹⁵. La adherencia a la terapia queda reducida por los frecuentes efectos adversos. Esta estrecha ventana terapéutica condiciona que muchos pacientes tomen dosis sub-terapéuticas u opten por suspender el medicamento completamente.

Si tras agotar todas las opciones del actual arsenal farmacológico no se obtiene beneficio satisfactorio y el temblor continúa siendo incapacitante para el enfermo, el siguiente paso consiste en plantear tratamiento quirúrgico.

| Grado de recomendación | Tratamiento | Dosis diaria habitual |
|------------------------|--|-----------------------|
| A | Propranolol | 60-160 mg |
| A | Primidona | 125-750 mg |
| B | Atenolol | 50-100 mg |
| B | Sotalol | 80-160 mg |
| B | Gabapentina (monoterapia) | 1.200-2.400 mg |
| B | Topiramato | 100-300 mg |
| B | Alprazolam | 0,75-1,5 mg |
| C | Nadolol, clonacepam, nimodipino, clozapina, toxina botulínica, talamotomía, estimulación cerebral profunda talámica | |
| U | Metoprolol, gabapentina (terapia añadida), fenobarbital, pregabalina, tiagabina, zonisamida, nicardipino, olanzapina, quetiapina, clonidina, oxibato sódico, octanol | |

Tratamientos para el temblor esencial, clasificados según el grado de recomendación de la AAN ¹⁶.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En este apartado analizaremos los tratamientos no farmacológicos existentes para el temblor, comenzando por la radiocirugía y centrándonos principalmente en la estimulación cerebral profunda (DBS por sus siglas en inglés: *deep brain stimulation*) del núcleo ventral intermedio del tálamo (Vim) y en el ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU: *High Intensity Focused Ultrasound*).

Bisturí Gamma

Ya desde el año 1968 se practican técnicas de lesión estereotáctica que posteriormente han tenido aplicación en el tratamiento del TE. El bisturí gamma (*Gamma Knife* en inglés) es un tipo de radiocirugía que ha sido empleada principalmente en el tratamiento de tumores cerebrales, y que consiste en la

administración de radiación gamma de alta intensidad, concentrando la energía en una pequeña superficie.

Los rayos gamma son emitidos desde una fuente de cobalto y son filtrados a través de unos orificios de diferentes diámetros (4, 8, 14, 18 mm) que se encuentran en el casco del artefacto, dentro del cual se coloca al paciente con un marco estereotáctico. Se logra dirigir y enfocar toda la radiación directamente en el área de interés, con la ventaja de que el cerebro normal y las estructuras delicadas que rodean la lesión, reciben poca o ninguna radiación. Es importante mencionar que los rayos gamma en sí no producen ningún efecto dañino a su paso por el cerebro, sino que es la suma de todos ellos al converger en un mismo punto la que produce su efecto radiobiológico y terapéutico, ya que es en la zona diana, donde se suma la contribución de cada uno de ellos.

En cuanto al temblor, los mejores resultados se han obtenido mediante la aplicación de rayos gamma en el núcleo ventral intermedio del tálamo. Es utilizada principalmente en aquellos pacientes refractarios al tratamiento médico que además no son candidatos a cirugía.

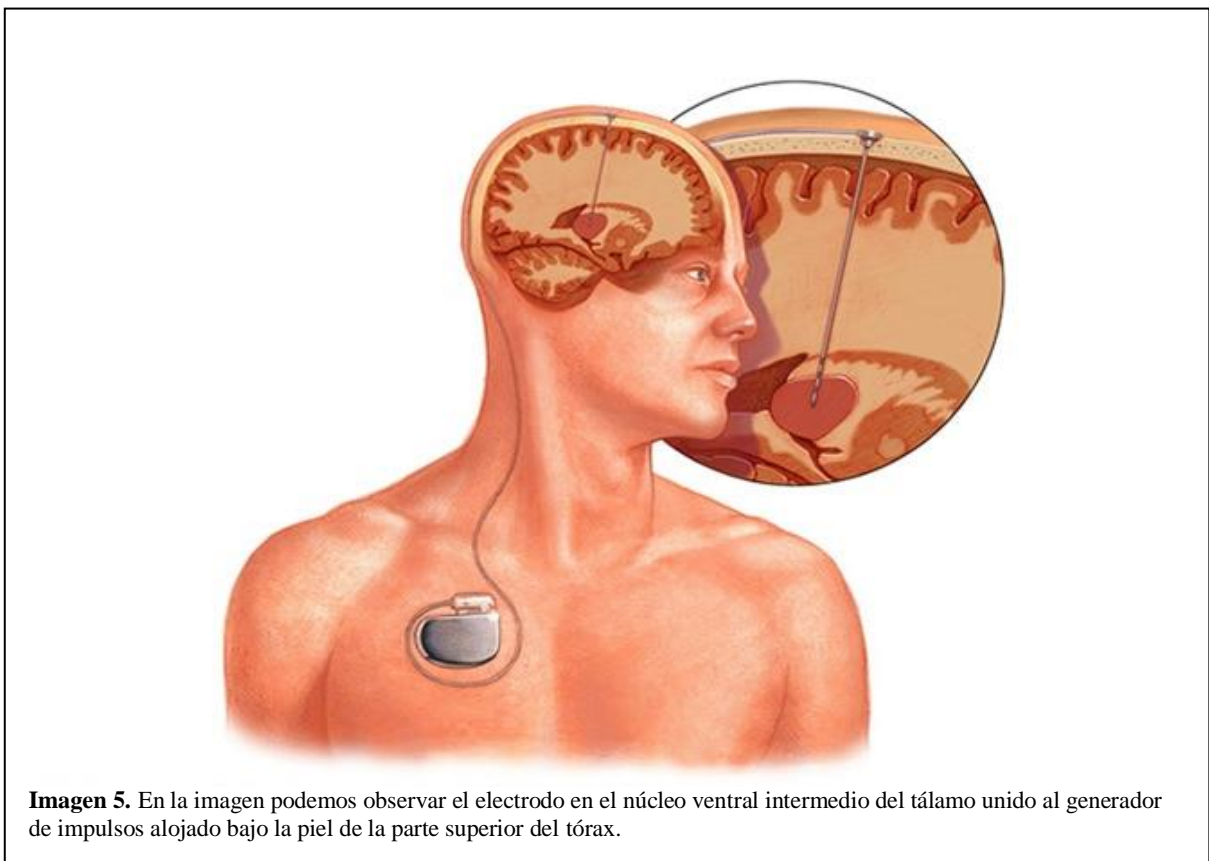
Las complicaciones aparecen desde meses o años después del el tratamiento, y mayoritariamente consisten en ligero entumecimiento y hemiparesia transitoria en las extremidades contralaterales a la lesión. Raramente se han comunicado complicaciones más graves como disfagia o muerte. Según Campbell *et al*²⁴, la talamotomía unilateral con bisturí gamma a dosis de 130-150 Gray, es tan segura como bien tolerada. Hasta un 80% de los pacientes tratados pueden esperar un beneficio clínico del temblor.

Estimulación cerebral profunda

Es el tratamiento quirúrgico más habitual en la actualidad para el TE. Este método se prefiere porque es eficaz, tiene bajo riesgo y trata una variedad más amplia de manifestaciones que la talamotomía quirúrgica, a la que ha desplazado totalmente en los países desarrollados. La estimulación cerebral profunda se utilizó en el temblor como su primera indicación, y ya son tres décadas de experiencia acumuladas en este campo²⁵.

El procedimiento consiste en la implantación quirúrgica de electrodos, para que envíen señales eléctricas de alta frecuencia al tálamo. Mediante trepanación se realiza

una trayectoria con un sensor que busca la zona alterada mediante registros neurofisiológicos intraoperatorios. Una vez alcanzado el objetivo, se sustituye el sensor por un electrodo que se mantiene unido a un pequeño generador de impulsos (similar a un marcapasos), situado debajo de la piel de la parte superior del tórax. Éste envía estímulos eléctricos al núcleo ventral intermedio del tálamo, con lo que disminuye significativamente el temblor.



La estimulación cerebral profunda sigue una estrategia similar al procedimiento de lesión estereotáctica por radiofrecuencia, pero con una ventaja principal. La ECP no crea ninguna herida en el tálamo, ya que la supresión del temblor se consigue gracias a una continua estimulación de alta frecuencia del electrodo (130-180 Hz)²⁶.

En cuanto al objetivo anatómico de la cirugía, en los casos de temblor esencial ha sido siempre de elección una región del tálamo motor, conocida como núcleo ventral intermedio (Vim). Otras alternativas como la radiación prelemniscal han sido valoradas también, y conviene señalar que un reciente estudio que compara este sustrato anatómico con la zona incierta subtalámica ha obtenido, de manera estadísticamente

significativa, mejores resultados en el segundo caso, apoyando la hipótesis de que la zona incierta puede ser el principal objetivo del tratamiento con ECP²⁷. Aunque son necesarios más ensayos controlados, ambos procedimientos son considerados efectivos y seguros.

La estimulación puede hacerse unilateral o bilateralmente, escogiendo la segunda en aquellos pacientes con un temblor más incapacitante que afecte a la cabeza, la voz o el tronco, y ocasione peor calidad de vida. Según Huss *et al*²⁸, la estimulación bilateral proporciona mayor alivio del temblor que la unilateral, aunque ésta tiene la misma efectividad y repercusión sobre la calidad de vida en pacientes cuya principal molestia se limita a la extremidad superior contralateral. En ocasiones, la mejoría clínica tras el procedimiento unilateral para paliar el temblor de la extremidad dominante es tal, que los pacientes no necesitan una segunda operación. Es por esta razón por la que muchos centros deciden hacer los procedimientos bilaterales en dos tiempos, porque aquellos pacientes que mejoran significativamente, deciden no someterse a una segunda intervención²⁵.

Los criterios de inclusión en el procedimiento pueden deberse, tanto a las características del temblor: incapacitante y refractario al tratamiento médico, como a las del propio paciente: su trabajo, el mantenimiento de relaciones interpersonales y las expectativas de ganancia funcional. Por otro lado, la presencia de comorbilidades sistémicas graves debe considerarse como contraindicación para la ECP. Estas incluyen todas las enfermedades que reducen notablemente la esperanza de vida, dado que comprometerían de manera significativa los beneficios de la estimulación e incrementarían los riesgos de la cirugía. La presencia de demencia, depresión mayor, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad severos y el alcoholismo son consideradas igualmente contraindicaciones para DBS. Los trastornos depresivos y ansiosos deben tratarse previamente a la cirugía²⁹.

Uno de los obstáculos más frecuentes con los que se encuentran los cirujanos, es que la zona estimulada guarda estrecha relación con la región de las vías de control motor del habla, que desafortunadamente pueden verse afectadas en este tipo de procedimientos. La ECP presenta la ventaja de permitir un control externo de la estimulación eléctrica, modificando los parámetros de estimulación si aparecen efectos secundarios como disartria, u otros^{30, 31}.

La ECP no es, no obstante, un procedimiento exento de inconvenientes. Entre sus principales complicaciones se encuentran: la hemorragia intracerebral (0,5%-2.0%), ya que en ocasiones son necesarias varias trayectorias quirúrgicas hasta que se da con la zona de colocación del electrodo; la infección postoperatoria (1%-3%); y aspectos propios del dispositivo, como su migración o rotura (1%-3%)^{32,33}. Esta intervención, además, supone no sólo un mayor coste, sino también un aumento del número de intervenciones quirúrgicas y visitas, pues el generador debe ser reemplazado con los años, y la batería regulada con periodicidad.

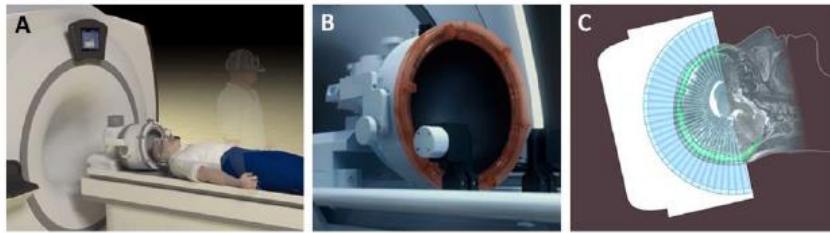
Por último, no podemos dejar de mencionar que este procedimiento también se utiliza actualmente para tratar el temblor parkinsoniano y la distonía, con distintos objetivos anatómicos, tales como el núcleo subtalámico y/o el globo pálido interno^{34,35}.

Ultrasonidos focalizados de alta intensidad

Las complicaciones asociadas al tratamiento con ECP obligaron a buscar nuevos métodos de lesión estereotáctica que fueran menos invasivos.

Tras la reciente aprobación por la Food and Drug Administration en julio de 2016³², del uso de ultrasonidos focalizados en el temblor esencial como primera indicación neurológica, se abrió un gran campo de investigación en busca de nuevas indicaciones para este procedimiento novedoso. Esa aprobación se basó en los resultados de un estudio aleatorizado y controlado, que incluía 76 pacientes con temblor esencial. En este estudio se demostró que se producía una reducción significativa del temblor y tenían mejor calidad de vida durante un período de 12 meses aquellos pacientes tratados con ultrasonidos que los que recibieron una intervención simulada³⁶.

Este nuevo tratamiento para el temblor utiliza imágenes de resonancia magnética para guiar la focalización de un haz de ultrasonido que produce una lesión en pequeñas regiones del tálamo. La energía puede concentrarse en áreas muy pequeñas, con los transductores más avanzados de 2 x 2 x 7 mm (la potencia de los haces varía entre 650-kHz y 1000-kHz)³¹. Como resultado, la tasa de energía suministrada es capaz de elevar la temperatura del tejido en pocos segundos a temperaturas mayores de 60 grados, lo cual induce la desnaturalización de las proteínas, y en última instancia, una necrosis coagulativa (en definitiva, se produce una ablación térmica)^{32,34}.



Terapia de ultrasonidos focalizados de alta intensidad guiada por resonancia magnética. (A) Representación esquemática de un paciente previo al tratamiento. Lleva un marco estereotáctico y la cabeza afeitada cubierta por el (B) transductor, que posee 1024 elementos de ultrasonido que convergen en el rayo de ultrasonido. (C) Esquema en dos dimensiones de los múltiples rayos de ultrasonido focalizados a través de los huesos del cráneo (verde claro)³².

La elección de la resonancia magnética como prueba de imagen en el procedimiento se debe a varios factores: principalmente, a la resolución en alta definición que podemos obtener del tejido nervioso con el fin de localizar con más precisión las áreas a tratar; al perfil de seguridad, al no emitir radiación; y por último, a facilitar el control de la temperatura: conforme la temperatura de los tejidos cambia, las moléculas de agua vibran a intensidades diferentes, lo cual es captado por el aparato, permitiendo una monitorización de la temperatura a tiempo quasi-real³².

La gran ventaja frente a la estimulación cerebral profunda u otras técnicas, es que no precisa de colocación de dispositivos intracraneales. Los avances en ingeniería permiten que los ultrasonidos alcancen el objetivo de manera no invasiva a través del cráneo, lo que disminuye en gran medida la aparición de complicaciones. El efecto, de la misma forma que ocurría en la radiocirugía, únicamente se consigue por la suma de los distintos haces de ultrasonidos en un área determinada. Las regiones colindantes al objetivo reciben muy poca energía, por lo que los efectos nocivos de la exposición al daño térmico no se producen, o se minimizan³⁵.

El estudio antes mencionado describió los efectos adversos de la terapia con ultrasonidos focalizados de alta intensidad, que incluyen, además de lo incómodo del procedimiento, dolor de cabeza, ligero mareo, náuseas, sensación de movimiento o vértigo, parestesias y alteraciones de la marcha, que se reducen a los 12 meses de la

intervención^{12,28}. Hasta la fecha no existen estudios concluyentes sobre la superioridad de la terapia de ultrasonidos focalizados frente a la estimulación cerebral profunda, en cuanto a la aparición de disartria. De hecho, la eficacia y seguridad de este tratamiento para los distintos trastornos del movimiento, queda todavía por determinar.

No obstante, a raíz de las investigaciones de la necrosis producida por los ultrasonidos focalizados de alta intensidad cuando se aplican de manera continua, se ha descubierto que si se emplean en forma de pulsos se observan efectos mecánicos. No sólo no se destruye el tejido, sino que se obtiene un aumento de la permeabilidad de los vasos en la zona, que permite a los fármacos alcanzar sus dianas terapéuticas en rangos de concentración terapéuticos, aumentando así su eficacia³⁷.

Escalas de valoración

Con el objetivo de cuantificar los beneficios en el control sintomático del TE tras cualquiera de los procedimientos quirúrgicos, se utilizan varias escalas validadas como la escala de temblor de Fahn -Tolosa - Marin, TETRAS (The Essential Tremor Rating Assasement Scale) o la Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST).

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó una revisión bibliográfica de documentos de sociedades científicas dedicadas a los trastornos del movimiento, así como de revisiones sistemáticas y estudios bibliográficos.

Estrategia de búsqueda. En primer lugar se llevó a cabo una búsqueda en *Google Scholar* de documentos y guías de práctica clínica publicadas por diferentes sociedades y asociaciones tanto en España como en el contexto internacional sobre trastornos del movimiento en general y temblor esencial en particular. La búsqueda se hizo tanto en español como en inglés.

Especialmente para el apartado de tratamiento médico se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura científica en la biblioteca Cochrane plus mediante la ecuación de búsqueda “temblor esencial” y “essential tremor”, sin límite de fecha, e incluyendo artículos tanto en español como en inglés. También se consultó la

base de datos Medline en busca de artículos originales con la ecuación de búsqueda: “essential tremor” AND “treatment”.

Por último se analizaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios que pudieran ser incluidos en la revisión.

El principal criterio de exclusión de los artículos ha sido la publicación de los mismos antes del año 2000 (excepto 2 que hemos creído oportuno citar), considerando que se encontraban fuera de actualización.

En esta revisión bibliográfica se incluyen 3 revisiones sistemáticas, 1 meta-análisis, 2 libros citados y 33 artículos que se revisaron en busca de aspectos relacionados con nuestro objetivo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Revisión de antecedentes sobre el tema

El temblor es, sin lugar a dudas, uno de los trastornos del movimiento más frecuentes. El diagnóstico diferencial con otras patologías tremóricas como la enfermedad de Parkinson, el hipertiroidismo o el temblor distónico entre otros es fundamental en la práctica médica. El temblor como síntoma puede formar parte de diferentes síndromes con variadas etiologías, abarcando un marco de gravedad y repercusión funcional muy amplio. Por ello, el término “esencial” implica que el temblor tiene causa desconocida, es el único síntoma y constituye el aspecto crítico del trastorno¹².

En la última década se ha progresado mucho en el conocimiento de la epidemiología, genética y fisiopatología de los síndromes tremóricos, especialmente del TE, objeto de este trabajo de revisión. Sin embargo, en cuanto a investigación terapéutica, hemos encontrado que son escasos los ensayos clínicos controlados, por lo que se hace necesario el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos que permitan paliar y controlar en mayor medida este trastorno del movimiento.

Tras una exhaustiva revisión de la bibliografía actual, encontramos que el temblor esencial, como identidad diferenciada de otros síndromes tremóricos, presenta serias dificultades para su manejo mediante tratamiento farmacológico, pues existe un alto porcentaje de pacientes que resultan refractarios al mismo.

Si bien es cierto que fármacos como el propranolol o la primidona poseen un nivel de evidencia A en cuanto a la mejoría clínica del temblor, existen tanto contraindicaciones como frecuentes reacciones adversas medicamentosas que dificultan la adherencia al tratamiento de los pacientes con TE.

En la literatura observamos que tanto estos medicamentos, como otros con menor nivel de evidencia (topiramato, clonazepam...etc), son útiles en aquellos sujetos cuya aparición de los síntomas es ocasional, es decir, aquellos cuyo temblor no es incapacitante salvo en situaciones puntuales. No obstante, en las personas con un temblor continuo, que afecta tanto a las extremidades superiores como al tronco, cabeza o voz, el control farmacológico del trastorno no se consigue salvo en un porcentaje muy pequeño de pacientes.

Según la Sociedad Internacional de Trastornos del Movimiento y la Asociación Americana de Neurología, el tratamiento de primera línea del TE es propranolol o primidona indistintamente, con un ajuste gradual de dosis hasta alcanzar el control tremórico (de 120 a 240 mg al día de propranolol; de 250 a 750 mg al día de primidona). Como segunda opción se debe cambiar de agente de primera línea, siempre y cuando no haya contraindicación, y si aun así no se consiguiera beneficio, se valoraría la asociación de ambos fármacos.

Por esa razón, el primer obstáculo al que se enfrentan los neurólogos en la práctica clínica es el alcance de dosis terapéuticas, ya que el carácter fluctuante del temblor y su empeoramiento con el paso del tiempo, obligan tanto a reajustar la medicación, como a la incorporación de tratamientos de rescate. Por parte de los pacientes, su adhesión al tratamiento no solo se ve afectada por las reacciones adversas anteriormente mencionadas, sino porque no encuentran en la limitada eficacia de estos tratamientos, la solución a los problemas anímicos que acarrea la pérdida de funcionalidad y sociabilidad que este trastorno ocasiona.

Debido a la eficacia limitada de los tratamientos farmacológicos para el TE, se han establecido nuevas alternativas al tratamiento médico, pues los avances en busca de procedimientos cada vez menos invasivos han proporcionado las técnicas quirúrgicas de las que disponemos actualmente. Uno de los objetivos de la revisión ha sido analizar en profundidad tratamientos para el temblor esencial como la estimulación cerebral profunda, la radiocirugía estereotáctica o los recientemente aprobados ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU).

El gran inconveniente del tratamiento farmacológico de muchas enfermedades del sistema nervioso central como la enfermedad de Parkinson, el Alzheimer o el propio temblor esencial, reside en los escasos niveles de concentración del medicamento que somos capaces de conseguir en el tejido nervioso. Esto se debe a que las continuas uniones estrechas que forman la barrera hemato-encefálica, impiden el paso a numerosas sustancias terapéuticas. Recordemos que las últimas aplicaciones descubiertas con ultrasonidos focalizados de alta intensidad tienen relación con la apertura de la barrera hemato-encefálica que provoca este tratamiento, siempre que se realicen en forma de pulsos y no de manera continua³⁹. Es un procedimiento del que, a pesar de haber demostrado su eficacia, desconocemos todavía los efectos a largo plazo, pues como toda nueva intervención, se debe hacer un seguimiento para determinar sus resultados.

A favor de la ECP se encuentra la experiencia acumulada a lo largo de 3 décadas en la realización de esta técnica y, hasta ahora, los resultados han sido excelentes, alcanzándose cifras significativas tales como 80% de reducción del temblor en un 80% de los pacientes intervenidos observados en estudios a largo plazo²⁵. En el Hospital Miguel Servet en Zaragoza, la ECP se ha erigido a lo largo de los años como una técnica segura y efectiva, que implica la coordinación de neurofisiólogos, neurólogos y neurocirujanos obteniendo muy buenos resultados.

Un análisis retrospectivo reciente comparó la ECP unilateral con la bilateral, y con los ultrasonidos focalizados de alta intensidad en 97 pacientes con temblor esencial en Virginia, EE.UU²⁸. Se llegó a la conclusión de que el procedimiento bilateral, pese a aumentar el riesgo de complicaciones, obtenía mejores puntuaciones globales en las escalas de control del temblor en ambos brazos, cabeza, voz o temblor axial que aquellos que habían recibido un procedimiento unilateral (tanto ECP, como ultrasonidos). Sin embargo, en cuanto a funcionalidad, no hubo diferencias significativas entre los tres tratamientos, demostrando así que la disminución del temblor en la extremidad de la mano dominante tiene una importancia crucial para el control de este trastorno. Las actividades funcionales son desproporcionadamente dependientes de la mano dominante, y en este sentido los tres tratamientos las mejoran sin encontrarse diferencias significativas entre ellos.

Aportaciones recientes al tema

Basados en la interacción constante de las distintas regiones cerebrales, así como su activación e inactivación simultánea, Cagnan *et al.*³⁸ propusieron una estrategia de estimulación cerebral profunda a demanda, es decir, la estimulación sería mayor en las situaciones de aumento tremórico, consiguiendo un control del síntoma mayor del 85%, administrando menos de la mitad de energía que la estimulación convencional. Esta estrategia, que recibe el nombre de estimulación cerebral profunda con electrodos adaptativos, consigue aumentar la eficiencia del estimulador y reducir los efectos secundarios tanto a corto como a largo plazo.

Recientemente se han descrito otras alternativas para reducir el temblor, como las basadas en la aplicación de fuerzas mecánicas sobre la extremidad con temblor. Estas cargas biomecánicas han surgido como una alternativa potencial para el manejo del temblor sin necesidad de tratamiento farmacológico o de procedimientos quirúrgicos. Se han desarrollado una serie de dispositivos y prótesis ambulatorias, más adecuadas y operativas para pacientes con TE localizado, en contraste con dispositivos anteriores que debían ir ajustados a sillas de ruedas o fijados a un marco externo⁴⁰. Reciben el nombre de WOTAS (*wearable orthosis for tremor assessment and suppression*) y consisten en un dispositivo equipado con sensores que se ajusta a la extremidad (principalmente superior). El sistema aplica una fuerza igual y opuesta al movimiento, logrando una disminución del movimiento del 40%, en los casos moderados, y hasta del 80% en las situaciones de temblor grave.

Análisis y valoración del conocimiento acumulado sobre el tema

La revisión de esta entidad (TE), me ha permitido actualizarme en diversos aspectos de esta patología. Desde elementos de semiología y exploración que siempre debemos tener en cuenta en nuestra práctica clínica diaria, hasta la actualización en las últimas novedades terapéuticas como los ultrasonidos de alta frecuencia.

Todo ello contribuirá, sin duda, a tener una mejor perspectiva y conocimiento a la hora de valorar un paciente con TE en el futuro.

CONCLUSIONES

1. El Temblor Esencial constituye el trastorno del movimiento más frecuente en la edad adulta.
2. En la práctica clínica diaria es fundamental el diagnóstico diferencial de este trastorno con otros procesos que asocien, fundamentalmente, temblor de actitud o intencional.
3. No han surgido fármacos eficaces en los últimos años; se mantienen como tratamiento de primera línea aquellos utilizados desde hace décadas (propranolol, primidona).
4. La estimulación cerebral profunda sobre el núcleo ventral intermedio del tálamo y áreas adyacentes es más efectiva y acarrea menos complicaciones que las técnicas de ablación quirúrgicas.
5. Los procedimientos bilaterales consiguen una mayor disminución del temblor en ambas extremidades superiores, cabeza, voz y temblor axial que los unilaterales. Sin embargo, ambos procedimientos consiguen el mismo impacto respecto a la situación funcional del paciente.
6. La aplicación de ultrasonidos de alta frecuencia constituye una técnica no invasiva de lesión estereotáctica que muestra resultados prometedores para el tratamiento del TE. Se precisan estudios con datos de seguimiento a más largo plazo para establecer claramente el papel de este método en el tratamiento del TE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nahab FB, Peckham E, Hallett M. Essential tremor, deceptively simple... Practical Neurology. 2007; 7:222-233.
2. Haubenberger D, Hallett M. Essential tremor. N Engl J Med. 2018; 378:1802-10.
3. Rautakorpi et al. Essential Tremor. En: Pulst SM. Genetics of movement disorders. 1ª Ed. California. Elsevier. 2003. 353-364.
4. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. Mov Disord. 2010; 25:534-41.
5. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. Mov Disord. 2003; 18:389-94.
6. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. Neurology. 2005; 64:1721-5.
7. Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, Gustafsson O, Gudjonsdottir IH, Jonsdottir GA, et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. Nat Genet. 2009; 41:277-9.
8. Gironell A, Marín-Lahoz J. La esencia del temblor esencial: bases neuroquímicas. Rev. Neurol. 2016; 62:507-15.
9. Rajput AH, Rajput A. Medical Treatment of Essential Tremor. Journal of Central Nervous System Disease. 2014; 6:29-39.
10. Grimaldi G, Manto M. Mechanisms and Emerging Therapies in Tremor Disorders [Internet]. Belgium (Umont): 2013[revisado 2018, citado 2018].
11. Julius A, Longfellow K. Movement disorders: a Brief Guide in Medication Management. Med Clin N Am. 2016; 100:733-761.
12. Minguéz-Castellanos A. Capítulo 4: Temblor. En: Viguera, editor. Máster en trastornos del movimiento. Viguera; SLU; 2017. P. 15-16.
13. Fahn S, Tolosa E, Marín C. Clinical Rating Scale for tremor. En: Jancovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore: Williams & Wilkins. 1993:271-280.
14. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, Pahwa R, Elble R, Stacy MA, et al. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 2006; 66:672-7.

15. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol.* 2005; 4:100-10.
16. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011; 77:1752-5.
17. Bötzel K, Tronnier V, Gasser T. The differential diagnosis and treatment of tremor. *DtschArzteblInt.* 2014; 111(13):225–36.
18. Findley LJ, Cleeves L, Calzetti S. Primidone in essential tremor of the hands and head: a double blind controlled clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985; 48:911–5.
19. Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G, Allegra R, Filippini G, Colosimo C, Zappia M. Topiramato para el temblor esencial. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 Issue 4. Art. No.: CD009683.
20. Biary N, Bahou Y, Sofi MA, Thomas W, Al-Deeb SM. The effect of nimodipine on essential tremor. *Neurology.* 1995; 45:1523–5.
21. Brin MF, Lyons KE, Doucette J, Adler CH, Caviness JN, Comella CL, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology.* 2001; 56:1523–8.
22. Bruno E, Nicoletti A, Filippini G, Quattrocchi G, Colosimo C, Zappia M. Zonisamide for essential tremor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD009684.
23. Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G, Colosimo C, Zappia M. Pregabalin for essential tremor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10. Art.No.: CD009682.
24. Campbell AM, Glover J, Chiang VL, Gerrard J, Yu JB. Gamma knife stereotactic radio-surgical thalamotomy for intractable tremor: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol.* 2015; 114:296–301.
25. Munhoz RP, Picillo M, Fox SH, Bruno V, Panisset M, Honey CR, Fasano A. Eligibility Criteria for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease, Tremor, and Dystonia. *The Canadian Journal of Neurological Sciences Inc.* 2016; 43:462-471.
26. Wichmann T, DeLong MR. Deep brain stimulation for movement disorders of basal ganglia origin: restoring function or functionality?. *Neurotherapeutics.* 2016; 13:264–283.

27. Holslag JAH, Neef N, Beudel M, Drost G, Oterdoom DLM, Kremer NI, van Laar T, van Dijk JMC. Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: A Comparison of Targets. *World Neurosurg.* 2018 Feb; 110:580-584.
28. Huss DS, Dallapiazza RF, Shah BB, Harrison MB, Diamond J, Elias WJ. Functional Assessment and Quality of Life in Essential Tremor With Bilateral or Unilateral DBS and Focused Ultrasound Thalamotomy. *MovDisord.* 2015; 30(14):1937-43.
29. Minguez A. Tratamiento quirurgico del temblor. *Neurologia.* 2000; 15 (Supl5): S3-16.
30. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Frost E, Pinto S, Foltynie T, et al. Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2011; 76(1):80-86.
31. Tasker RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol.* 1998; 49:145–153.
32. Fishman PS, Frenkel V. Treatment of Movement Disorders With Focused Ultrasound. *Journal of Central Nervous System Disease.* 2017; 9:1-7.
33. Patel DM, Walker HC, Brooks R, Omar N, Ditty B, Guthrie BL. Adverse events associated with deep brain stimulation for movement disorders: analysis of 510 consecutive cases. *Neurosurgery.* 2015; 11:190–199.
34. Lyons KE, Pahwa R. Deep Brain Stimulation and essential tremor. *J Clin Neurophysiol.* 2004; 21(1): 2-5.
35. Patel AS. Deep Brain Stimulation Target Selection in an Advanced Parkinson's Disease Patient with Significant Tremor and Comorbid Depression. Louis ED, monitoring ed. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements.* 2017; 7:447.
36. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med.* 2016; 375:730-9.
37. Huisman M, van den Bosch MA. MR-guided high-intensity focused ultrasound for noninvasive cancer treatment. *Cancer Imaging.* 2011; 11:161-166.
38. Cagnan H, Pedrosa D, Little S, Pogosyan A, Cheeran B, Aziz T, et al. Stimulating at the right time: phase-specific deep brain stimulation. *Brain.* 2017; 140:132-45.
39. Hancock HA, Smith LH, Cuesta J, Durrani AK, Angstadt M, Palmeri ML, et al. Investigations into pulsed high-intensity focused ultrasound-enhanced delivery: preliminary evidence for a novel mechanism. *Ultrasound Med Biol.* 2009; 35:1722–1736.
40. Hedera P. Emerging strategies in the management of essential tremor. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017; Vol. 10(2):137 –148.

ANEXOS

Escala de Fahn – Tolosa – Marín

■ ESCALA FAHN-TOLOSA-MARÍN PARA EL TEMBLOR

Fahn S, Tolosa E, Marín C. Clinical rating scale for tremor. En: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993 (2nd ed): 271-280.

| |
|--|
| Diestro (sí/no): |
| Consumo de cafeína en las últimas 8 horas (sí/no): |
| Consumo de alcohol en las últimas 8 horas (sí/no): |
| Fármacos: |

PARTE A. LOCALIZACIÓN / SEVERIDAD DEL TEMBLOR

| | REPOSO | POSTURA | ACCIÓN/ INTENCIÓN | TOTAL |
|--------------------------------|------------|------------|-------------------|-------|
| 1. T. FACIAL | | | XXXXXXXXXX | |
| 2. T. LINGUAL | | | XXXXXXXXXX | |
| 3. T. DE LA VOZ | XXXXXXXXXX | XXXXXXXXXX | | |
| 4. T. CEFÁLICO | | | XXXXXXXXXX | |
| 5. T. DEL MSD | | | | |
| 6. T. DEL MSI | | | | |
| 7. T. TRUNCAL | | | XXXXXXXXXX | |
| 8. T. DEL MID | | | | |
| 9. T. DEL MII | | | | |
| 10. T. ORTOSTÁTICO | XXXXXXXXXX | | XXXXXXXXXX | |
| SUBTOTAL A (máximo 88): | | | | |

1-10. Temblor. Puntúe el temblor:

En reposo (el temblor de cabeza y de tronco se evalúan con el paciente tumbado).
Con el mantenimiento postural (miembros superiores: brazos extendidos, muñecas con leve extensión, dedos separados; miembros inferiores: piernas flexionadas por las caderas y rodillas, pies en dorsiflexión; lengua: en protusión; cabeza y tronco: con el paciente sentado o en bipedestación).

Con la acción e intención (miembros superiores: dedo-nariz y otras acciones; miembros inferiores: primer dedo del pie-dedo del examinador con postura semiflexionada).

0. Sin temblor.

1. Leve; apenas perceptible. Puede ser intermitente.
2. Moderado; amplitud < 2 cm. Puede ser intermitente.
3. Marcado; amplitud 2-4 cm.
4. Grave; amplitud > 4 cm.

PARTE B. TAREAS MOTORAS ESPECÍFICAS

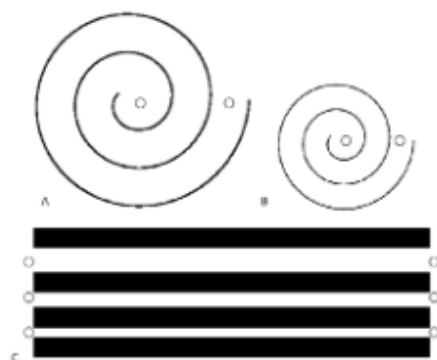
| | DERECHA | IZQUIERDA | TOTAL |
|--------------------------------|---------|-----------|-------|
| 11. ESCRITURA (solo dominante) | | | |
| 12. DIBUJO A | | | |
| 13. DIBUJO B | | | |
| 14. DIBUJO C | | | |
| 15. VASOS | | | |
| SUBTOTAL B (máximo 36): | | | |

11. Escribir. Haga que el paciente escriba la siguiente frase: "Esto es una muestra de mi mejor escritura", firme con su nombre y anote la fecha.

- 0. Normal.
- 1. Levemente anormal. Escritura algo desordenada, temblorosa.
- 2. Moderadamente anormal. Legible, pero con temblor considerable.
- 3. Marcadamente anormal. Ilegible.
- 4. Gravemente anormal. Incapaz de mantener el lápiz o bolígrafo sobre el papel sin sujetarse con la otra mano.

12-14. Dibujar (partes A, B y C). Pida al paciente que una los dos puntos en cada uno de los dibujos sin cruzar la línea. Evalúe cada mano comenzando por la menos afectada, sin apoyar la mano ni el brazo sobre la mesa.

- 0. Normal.
- 1. Levemente tembloroso. Puede cruzar las líneas ocasionalmente.
- 2. Moderadamente tembloroso o cruza las líneas frecuentemente.
- 3. Realiza la tarea con gran dificultad. Muchos errores.
- 4. Incapaz de completarla.



15. Verter líquidos. Utilice vasos de plástico firmes (8 cm. de alto), llenos de agua hasta 1 cm. del borde. Pida al paciente que vierta el agua de uno a otro. Evalúe cada mano de forma independiente.

- 0. Normal.
- 1. Con más cuidado que una persona sin temblor, pero sin derramar agua.
- 2. Derrama una pequeña cantidad de agua (hasta un 10% del total).
- 3. Derrama bastante agua (10-50%).
- 4. Incapaz de hacerlo sin derramar casi toda el agua.

PARTE C. DISCAPACIDAD FUNCIONAL COMO CONSECUENCIA DEL TEMBLOR

| | |
|--------------------------------|--|
| 16. HABLAR | |
| 17. COMER | |
| 18. BEBER | |
| 19. ASEARSE | |
| 20. VESTIRSE | |
| 21. ESCRIBIR | |
| 22. TRABAJAR | |
| 23. ACTIVIDADES SOCIALES | |
| SUBTOTAL C (máximo 32): | |

16. Hablar. Incluye disfonía espástica si estuviera presente.

- 0. Normal.
- 1. Temblor de voz leve, solo al estar nervioso.
- 2. Temblor de voz leve, constante.
- 3. Temblor de voz moderado.
- 4. Temblor de voz grave. Algunas palabras son difíciles de entender.

17. Alimentarse. No incluye líquidos.

- 0. Normal.
- 1. Levemente anormal. Puede llevar todos los alimentos sólidos a la boca, derramándolos raramente.
- 2. Moderadamente anormal. Con frecuencia derrama los guisantes y alimentos similares. Puede adelantar la cabeza hasta la mitad del trayecto para acercarse a la comida.
- 3. Marcadamente anormal. Incapaz de cortar o precisa usar las dos manos para alimentarse.
- 4. Gravemente anormal. Necesita ayuda para alimentarse.

18. Llevarse líquidos a la boca

- 0. Normal.
- 1. Levemente anormal. Todavía puede usar la cuchara, pero no si está completamente llena.
- 2. Moderadamente anormal. Incapaz de usar la cuchara. Usa tazas o vasos.
- 3. Marcadamente anormal. Puede beber de una taza o vaso, pero necesita las dos manos.
- 4. Gravemente anormal. Debe usar una pajita.

19. Asearse

- 0. Normal.
- 1. Levemente anormal. Capaz de hacerlo todo, pero con más cuidado que otras personas.
- 2. Moderadamente anormal. Capaz de hacerlo todo pero con errores; se afeita con maquinilla eléctrica debido al temblor.
- 3. Marcadamente anormal. Incapaz de realizar la mayoría de tareas precisas, como pintarse los labios o afeitarse (incluso con maquinilla eléctrica), a menos que utilice ambas manos.
- 4. Gravemente anormal. Incapaz de realizar cualquier tarea precisa.

20. Vestirse

- 0. Normal.
- 1. Levemente anormal. Capaz de hacerlo todo, pero con más cuidado que otras personas.
- 2. Moderadamente anormal. Capaz de hacerlo todo, pero con errores.
- 3. Marcadamente anormal. Necesita cierta ayuda para abotonarse y otras actividades, como atarse los zapatos.
- 4. Gravemente anormal. Requiere ayuda incluso para actividades groseras.

21. Escribir

- 0. Normal.
- 1. Levemente anormal. Legible; capaz de escribir cartas.
- 2. Moderadamente anormal. Legible; pero ya no escribe cartas.
- 3. Marcadamente anormal. Ilegible.
- 4. Gravemente anormal. Incapaz de firmar.

22. Trabajar

- 0. El temblor no interfiere con el trabajo.
- 1. Capaz de trabajar, pero necesita ser más cuidadoso que otras personas.
- 2. Capaz de hacerlo todo, pero con errores. Menor rendimiento debido al temblor.
- 3. Incapaz de desempeñar su trabajo habitual. Puede haber cambiado de trabajo debido al temblor. El temblor limita las tareas del hogar, como planchar.

4. Incapaz de realizar cualquier trabajo; importante limitación para las tareas del hogar.

23. Actividades sociales

0. Sin cambios.
1. Cambio mínimo en las actividades sociales.
2. Cambio moderado en las actividades sociales, evita encuentros con desconocidos.
3. Cambio marcado en las actividades sociales, evita encuentros con amigos.
4. Cambio grave en las actividades sociales, evita cualquier encuentro público.

PUNTUACIÓN TOTAL (A+B+C) (máximo 156):

VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA (0-100%, en función del grado de discapacidad funcional y/o social):