

Introducción

El temblor es un movimiento oscilatorio rítmico. Se puede presentar ante el miedo y las emociones, y es el movimiento anormal más frecuente en los humanos. La prevalencia del temblor esencial es de 3 a 4 por 1000 y la del temblor parkinsoniano de 1 por 1000 habitantes por año, siendo éstas las dos variedades de temblor patológico más comunes en todo el mundo.

Los temblores se clasifican de acuerdo con su frecuencia (velocidad), trayectoria, amplitud, relación con la postura y el movimiento, distribución topográfica, y etiología. La aproximación clínica inicial permite establecer si el temblor predomina durante el reposo (p.ej. cuando las manos descansan sobre los muslos o una superficie firme), durante la postura antigravitatoria (brazos extendidos o al mantener la bipedestación si se trata de las piernas), o al efectuar movimientos (temblor cinético). Sin embargo, la frecuencia y trayectoria pueden ser importantes para establecer su etiología, especialmente cuando se quiere diferenciar entre temblor esencial y parkinsoniano.

Fisiopatología

Una de las alteraciones subyacentes al temblor es la contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas del movimiento. Los mecanismos que rigen los temblores involucran las aferencias sensitivas, el tálamo, los ganglios basales, el núcleo rojo, la oliva inferior, el cerebelo, la corteza cerebral y la maquinaria motoneuronal espinal. Los imbalances en frecuencias de disparo neuronal y alteraciones de las conexiones sinápticas entre estas estructuras no se conocen con exactitud.

Clínicamente, es evidente la tendencia a la conducta motora oscilatoria en pacientes con enfermedad cerebelosa. Sin embargo, el componente atáxico del temblor no permite concluir una disfunción cerebelosa, pues las lesiones de los núcleos talámicos que reciben proyecciones del cerebelo pueden producir temblores de características similares. La tomografía de emisión de positrones (PET) ha demostrado hiperactividad metabólica en el cerebelo, núcleo rojo y la oliva inferior en pacientes con temblor esencial. Adicionalmente, se ha detectado hiperfunción de las proyecciones excitadoras con glutamato que van del cerebelo al tálamo.

Las lesiones estereotáxicas del núcleo ventral intermedio del tálamo, que es el núcleo al cual se proyectan masivamente las eferencias cerebelosas, mejoran tanto el temblor esencial como el temblor parkinsoniano, enfatizando la importancia de

las conexiones cerebelo-talámicas en la génesis de los temblores. En efecto, a pesar de que el temblor parkinsoniano obedece a una deficiencia dopaminérgica en el eje nigro-estriado, al practicar talamotomía y realizar PET a estos pacientes, se observa una reducción de la hiperactividad cerebelosa que se correlaciona con la mejoría post-quirúrgica del temblor y nos demuestra cómo un defecto neuroquímico selectivo en la sustancia nigra produce cambios trans-sinápticos en estructuras distantes como el cerebelo, que juegan papel en la génesis del temblor.

El circuito entre el núcleo rojo (mesencéfalo), oliva inferior (médula oblonga) y núcleo dentado (cerebelo) constituyen el triángulo de Guillain-Mollaret. Las lesiones de estas estructuras producen conductas oscilatorias como el temblor mesencefálico, el temblor del paladar y el temblor atáxico.

Temblor esencial

Se caracteriza por oscilación rítmica de predominio postural con compromiso bilateral de los miembros superiores. Su trayectoria es en flexo-extensión con frecuencias entre los cuatro y 12 cps y amplitud variable. Puede afectar la cabeza con trayectoria horizontal o vertical, ya sea simultáneamente con el compromiso de las manos o aisladamente, pero es infrecuente en los pies. Los pacientes se quejan de dificultad para escribir y para tomar los alimentos ya que el temblor tiende a aumentar con la acción y al final de una trayectoria de movimiento, p.ej. en la prueba dedo-nariz. Sin embargo no se acompaña de ataxia.

Puede presentarse desde la infancia hasta la senectud, y es más frecuente en los mayores de 50 años. Su curso es relativamente estable, con progresión lenta década tras década. Existen personas que nunca consultan al médico por no sentir limitación funcional, o que tardan muchos años para notar incapacidad y motivarse a iniciar tratamiento, mientras que otros pacientes pueden estar severamente discapacitados desde el inicio. Generalmente existen antecedentes familiares de temblor pero también se presentan casos de aparición esporádica. El rol de la herencia en el temblor esencial no ha sido precisado en el ámbito de genética molecular.

El temblor esencial mejora con la ingesta de etanol pero éste es un efecto transitorio que, al desaparecer, es percibido por los pacientes como empeoramiento. El tratamiento farmacológico sólo es necesario si el paciente percibe limitación funcional. Los medicamentos sólo logran un efecto sintomático y se requiere manejo a largo plazo. Las drogas más útiles son los bloqueadores beta, los barbitúricos y las benzodiacepinas.

El propranolol es el medicamento de primera elección cerciorándose que no haya contraindicaciones para su uso como broncoespasmo, EPOC, bloqueos cardíacos, falla cardíaca y uso concomitante de hipoglicemiantes. La edad avanzada es una contraindicación relativa. Como efectos colaterales, el bloqueador beta adrenérgico puede producir hipotensión e hiperlipidemias. Su mecanismo de acción aún no se ha esclarecido e incluso se ha planteado que su efecto anti-temblor obedece no sólo a su penetración al encéfalo sino a mecanismos periféricos. Es prudente iniciar con dosis bajas (40 a 60 mg/día) e incrementar gradualmente a 80 o 120 mg/día. Los

estudios internacionales han evaluado dosis hasta de 320 mg/día, pero los pacientes latinoamericanos generalmente no toleran estas dosis tan altas.

Como segunda elección se puede plantear la primidona, una droga que también tiene efecto anticonvulsivante y que se metaboliza a fenobarbital. Este último también puede tener acción anti-temblor aunque de menor calidad cuando se ha sometido a estudios clínicos controlados. La primidona debe iniciarse a dosis bajas (62,5 a 125 mg/día) y se puede incrementar en 125 mg semanales hasta llegar a 750 o 1000 mg/día de acuerdo a la respuesta del paciente. A pesar de estos incrementos graduales de dosis más de 25 % de los pacientes (especialmente los mayores de 60 años) se quejan de mareo y sensación de “embotamiento” aun con las primeras dosis. Algunos clínicos han recomendado iniciar con fenobarbital, progresivamente desde 50 hasta 200 mg/día, y luego de que el paciente esté tolerando bien el barbitúrico cambiar a primidona, tratando de minimizar los efectos colaterales.

Sesenta a setenta por ciento de los pacientes con temblor esencial responden a bloqueadores beta o barbitúricos. La tercera alternativa son las benzodiacepinas de las cuales se tiene mayor experiencia clínica con el clonazepán y el alprazolán. El clonazepán se puede iniciar con 0,5 mg/día se incrementan en 0,5 mg semanalmente hasta 6 mg/día, de acuerdo a la respuesta motora del paciente. El alprazolán se inicia con 0,25 mg/día y se incrementa en 0,25 mg por semana hasta 4 mg/día.

A pesar de que el temblor esencial es el movimiento anormal más frecuente en la población general no han surgido avances farmacológicos significativos en las últimas décadas, y muchos pacientes permanecen incapacitados en su actividad manual a pesar de las drogas mencionadas. Para aquellos pacientes con severa limitación funcional a pesar de haber intentado los medicamentos mencionados a dosis plenas y por varios meses, queda la opción quirúrgica. La neurocirugía estereotáxica para el temblor esencial va dirigida al tálamo, ya sea al núcleo ventrolateral o al VIM. Se puede producir una lesión selectiva con o sin monitoreo guiado por microelectrodos, o alternativamente practicar una estimulación selectiva de los núcleos mencionados, dejando implantado un microelectrodo estimulador conectado a una batería que requiere recambio cada tres años en promedio y que resulta más costosa. La estimulación eléctrica del tálamo se cree que produce inhibición de su actividad celular. La cirugía talámica bilateral se complica frecuentemente con disartria que puede llegar a ser severa y en tal caso se prefiere la cirugía de estimulación.

Temblor parkinsoniano

El temblor es el síntoma inicial más frecuente en los pacientes con parkinsonismo idiopático, y se acompaña de bradicinesia y rigidez (estos dos síntomas no acompañan al temblor esencial). A diferencia del temblor esencial que es bilateral y simétrico, el temblor parkinsoniano tiene un inicio unilateral, afecta los pies, y es menos frecuente en la región cefálica. Predomina durante el reposo, puede disminuir con la acción y su trayectoria es en prono-supinación con frecuencia lenta entre cuatro y seis cps. Afecta la calidad de la escritura asociándose a

micrografía. Es más frecuente después de los 60 años pero existen casos de aparición temprana entre los 20 y los 40 años y también casos juveniles. A medida que progresa el parkinsonismo los síntomas se hacen bilaterales y son más intensos en el hemicuerpo inicialmente comprometido. Aunque el parkinsonismo idiopático ha sido considerado como una enfermedad degenerativa esporádica, en la última década se han descrito alteraciones genéticas en los cromosomas seis (dominante) y cuatro (recesivo), que explican la patología en una minoría de los pacientes.

El temblor parkinsoniano al igual que la bradicinesia y la rigidez obedece primordialmente al déficit en la producción de dopamina por la sustancia nigra y la denervación dopaminérgica de los núcleos caudado y putamen. La medicación sintomática va dirigida a restaurar la neurotransmisión en estos núcleos usando drogas dopaminérgicas. El precursor dopaminérgico levodopa combinado con un inhibidor de la dopa-decarboxilasa periférica (carbidopa o benzeracida), es efectivo no sólo contra la bradicinesia y la rigidez sino también contra el temblor. La dosis inicial de levodopa es de 200 a 300 mg/día. Cuando el temblor parkinsoniano es severo puede requerir dosis más altas, buscando siempre la mínima dosis que ofrezca mejoría funcional y pocos efectos colaterales como náusea y vómito. Si estos efectos colaterales son severos puede administrarse el bloqueador dopaminérgico periférico domperidone 20 mg cada 8 horas al inicio del tratamiento. El tratamiento a largo plazo con levodopa desafortunadamente se complica con altibajos en la respuesta motora en que la acinesia y el temblor se transforman en corea y distonía, alternándose caprichosamente a lo largo del día.

Los agonistas dopaminérgicos post-sinápticos directos son una familia en constante crecimiento y en Colombia se encuentran disponibles comercialmente la bromocriptina y la pergolida. Se pueden usar como monoterapia en fases iniciales del parkinsonismo pero su efectividad anti-temblor y contra el síndrome hipocinético-rígido es menor que la de la levodopa. Producen náusea y vómito hasta en 30 % de los pacientes, que pueden requerir manejo con domperidone. También pueden inducir alucinaciones y confusión especialmente en pacientes ancianos o dementes. La bromocriptina se inicia con 2,5 a 5 mg/día y se puede incrementar en 5 mg semanalmente hasta llegar a 15 ó 30 mg/día (aunque se han usado dosis de 90 o más de 100 mg/día, de nuevo pobremente toleradas por los latinoamericanos). La pergolida se inicia con 0,05 mg/día con incrementos una a dos veces por semana hasta llegar a un rango entre 1 y 3 mg/día. Ambas drogas se administran tres veces al día después de las comidas.

Las alternativas a la levodopa y los agonistas dopa deben verse como opciones para el tratamiento inicial de síntomas leves o como coadyuvantes para el tratamiento de la enfermedad moderada a severa. Los anticolinérgicos brindan efectividad anti-temblor pero con pobre efecto sobre la acinesia y la rigidez. Pueden producir sequedad oral (a veces útil para contrarrestar la sialorrea), pero son difíciles de usar en los mayores de 60 años, pues se complican con estados confusionales y alucinatorios (especialmente si hay deterioro cognoscitivo). También producen visión borrosa y retención urinaria y están contraindicados en el glaucoma y la hipertrofia prostática. Los anticolinérgicos disponibles en Colombia son el biperideno y el

trihexifenidilo o benzexol. Ambas drogas se usan a dosis de 2 mg dos a tres veces al día tratando de evitarlas en la noche pues pueden inducir insomnio.

La amantadina (100 mg dos veces al día, evitándola en la noche) es un agente antiparkinsoniano con efecto bloqueador de receptores de glutamato que podría contrarrestar la hiperactividad del núcleo sub-talámico sobre el pálido interno, característica del parkinsonismo. Se le ha descrito acción sobre los síntomas iniciales pero su efecto decae generalmente durante el primer año de tratamiento como también ocurre con el inhibidor selectivo de la monoaminoxidasa B selegiline (5 mg con desayuno y almuerzo). La acción específica anti-temblor de estos dos medicamentos no ha sido estudiada sistemáticamente o comparada en estudios clínicos grandes, con la de los anticolinérgicos. Estas dos drogas también pueden producir síntomas confusionales en los ancianos y en el caso de la amantadina se debe vigilar la aparición de edemas de miembros inferiores y *livedo reticularis*.

Los pacientes con temblor parkinsoniano incapacitante refractario al tratamiento farmacológico pueden beneficiarse de procedimientos neuro-quirúrgicos estereotáxicos. Al igual que el temblor esencial, el temblor parkinsoniano disminuye luego de talamotomía o de estimulación talámica. Sin embargo el blanco talámico no contribuye al alivio de la bradicinesia y la rigidez, que responden mejor a lesiones o estimulación eléctrica inhibitoria del pálido interno o el núcleo subtalámico. Teniendo en cuenta las complicaciones de la cirugía talámica bilateral, la indicación quirúrgica óptima es la talamotomía o estimulación talámica unilateral, contra-lateral al temblor parkinsoniano para pacientes con parkinsonismo asimétrico con protuberante predominio del temblor que afecta el miembro superior dominante de manera incapacitante y definitivamente rebelde al tratamiento farmacológico.

Temblor atáxico

Es un temblor de oscilación amplia, de predominio cinético, acompañado de hipermetría y disdiadococinesia (torpeza motora). Es muy aparente durante la prueba dedo-nariz y puede llegar a ser muy incapacitante. Es frecuente en lesiones cerebelosas profundas (se presenta del mismo lado de la lesión) ya sean isquémicas o desmielinizantes. También se puede presentar luego de lesiones focales del tálamo (contralateral a la lesión). No se han encontrado tratamientos efectivos contra este temblor, a excepción de estudios clínicos preliminares con el antagonista serotoninérgico ondansetrón (8 mg IV).

Temblor mesencefálico

Se caracteriza por presentarse en reposo, aumenta durante la postura y aún más durante el movimiento. Es contralateral a una lesión mesencefálica que puede involucrar al núcleo rojo o no. Su respuesta a las drogas es modesta.

Temblores del paladar

Es una oscilación rítmica del paladar muy aparente al observar la úvula. Se produce como consecuencia de lesiones estructurales en el triángulo de Guillain-Mollaret (área triangular imaginaria delimitada por el núcleo dentado del cerebelo, el núcleo rojo y la oliva inferior). Su tratamiento es desalentador.

Temblores distónicos

Es aquel que se presenta asociado a posturas y movimientos distónicos. Ocurre cuando el paciente intenta mover un segmento corporal en la trayectoria opuesta a la que le impone la distonía, estableciéndose así la tendencia a la oscilación. Se observa en el cuello y la mano principalmente y puede mejorar con inyecciones de toxina botulínica.

Temblores de escritura primaria

Es un temblor que ocurre selectivamente durante el acto de la escritura y que no está asociado a una distonía focal de la mano. Su respuesta al tratamiento es muy inconsistente.

Temblores ortostáticos

Es un temblor de los miembros inferiores que se presenta al mantener la estancia bípeda y cede en sedente o al caminar. Se trata con clonazepam, 2 a 6 mg/día, con buena respuesta.

Temblores neuropáticos

Es un temblor de características similares al temblor esencial que se presenta asociado a polineuropatías hereditarias (síndrome de Roussy-Levy), por paraproteinemias o como secuela del síndrome de Guillain-Barré. Su fisiopatología es desconocida y su respuesta a los bloqueadores beta y las benzodiazepinas es muy variable.

Temblores por enfermedades sistémicas

Los estados de hiperactividad adrenérgica asociados al hipertiroidismo y al feocromocitoma pueden cursar con un temblor similar al temblor esencial. A todo paciente con temblor postural rápido se le deben solicitar pruebas de función tiroidea. La neurosífilis puede presentarse con temblores de morfología muy variada. La prueba de VDRL es también importante en el estudio del paciente con temblor. La enfermedad de Wilson es una enfermedad recesiva autosómica que afecta el metabolismo del cobre y puede producir un temblor de las manos de oscilación

amplia semi-rítmico (en aleteo de murciélago). También puede producir temblor atáxico, temblor parkinsoniano y temblor distónico. Por esto, a los pacientes jóvenes con temblores atípicos, debe buscárseles el anillo de Kayser-Fleischer en la periferia del iris, y deben ser estudiados con mediciones de ceruloplasmina sanguínea (baja), cobre sérico (bajo) y cobre urinario (alto), máxime si existen antecedentes personales o familiares de cirrosis hepática. La enfermedad de Wilson se trata con quelantes del cobre como penicilamina, tetrilentetramina o tetratiomolibdato.

Tembloros inducidos por drogas y tóxicos

Las drogas bloqueadoras dopa y los bloqueadores del calcio pueden inducir temblor parkinsoniano indistinguible del parkinsonismo idiopático, que mejora espontáneamente o puede obligar a suspender la droga causante desapareciendo generalmente dentro de los siguientes tres meses. Una variedad de este temblor se presenta en el mentón con una frecuencia promedio de 6 cps y es conocida como síndrome de conejo. Los anticolinérgicos y la amantadina son útiles en el tratamiento del parkinsonismo por drogas a las dosis usuales comentadas antes para la enfermedad de Parkinson idiopática. El carbonato de litio usado en el tratamiento de la enfermedad afectiva maníaco-depresiva puede inducir un temblor similar al temblor esencial que mejora al disminuir la dosis.

Los pacientes que sufren de alcoholismo, al desarrollar síntomas agudos de abstinencia, además de presentar alucinaciones visuales, sufren hiperactividad motora con un temblor rápido bilateral similar al temblor esencial, que mejora al reiniciar la ingesta alcohólica, o usando benzodiacepinas como el lorazepán. La intoxicación por mercurio puede producir cambios mentales y temblores variados, de frecuencia rápida. Se requiere de suspicacia clínica para no omitir su diagnóstico.

Tembloros psicógenos

La disfunción psicológica puede llevar a temblores de difícil diagnóstico. La psicopatología subyacente no siempre es aparente. Algunas claves clínicas que permiten sospechar el diagnóstico son: inicio abrupto del temblor, remisiones espontáneas, variabilidad en frecuencia, amplitud y trayectoria, y somatizaciones múltiples. Estos temblores pueden llevar a tratamientos farmacológicos o quirúrgicos innecesarios, e igualmente se corre el riesgo de adscribir a patología psiquiátrica enfermedades potencialmente fatales que requieren fármacos específicos, como la enfermedad de Wilson.

Conclusión

Los temblores son trastornos del movimiento frecuentes y de etiología múltiple. Existen tratamientos sintomáticos para algunas de las formas más comunes de temblor, pero se requieren con urgencia avances en el conocimiento de su etiopatogenia para encontrar tratamientos más exitosos.

Bibliografía

- **Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, et al.** Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Movement Disorders* 1998; 13 (Suppl 3): 119-125.
- **Boecker H, Brooks DJ.** Functional imaging of tremor.. *Movement Disorders* 1998; 13 (Suppl 3): 64-72.
- **Brin MF, Koller WC.** Epidemiology and Genetics of essential tremor. *Movement Disorders* 1998; 13 (Suppl 3): 55-63.
- **Deuschl G, Bain P, Brin M, et al.** Consensus Statement of the Movement Disorders Society on Tremor. *Movement Disorders* 1998; 13(Suppl 3): 2-23.
- **Eible RJ.** Pathophysiology of tremor. 52st Annual Meeting American Academy of Neurology (CD Rom). San Diego, 2000.
- **Hallett M.** Overview of human tremor physiology. *Movement Disorders* 1998; 13 (Suppl 3): 43-48.
- **Lees AJ.** Non-parkinsonian tremors. 52nd Annual Meeting American Academy of Neurology (CD Rom). San Diego, 2000.
- **Lozano AM, Lang AE, Hutchinson W.** Pallidotomy for tremor. *Movement Disorders* 1998; 13(Suppl 3): 107-110.
- **Rodríguez MC, Oroz LG, Guridi J, et al.** The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1998; 13 (Supl 3): 111-118.
- **Rothwell JC.** Physiology and anatomy of possible oscillators in the central nervous system. *Movement Disorders* 1998; 13 (Suppl 3): 24-28.
- **Speelman JD, Schuurman PR, de Bie RMA.** Thalamic surgery and tremor. *Movement Disorders* 1998; 13 (Suppl 3): 103-106.
- **Wasielewski PG, Burns JM, Koller WC.** Pharmacologic treatment of tremor. *Movement Disorders* 1998; 13 (Suppl 3): 90-100.