

# Resultados a largo plazo de estimulación cerebral profunda para temblor esencial refractario evaluados con la escala clasificatoria de Fahn-Tolosa-Marín

## *Deep brain stimulation long-term results for refractory essential tremor assessed with the Fahn-Tolosa-Marín*

Oscar Andrés Escobar V. MD<sup>1</sup>, Javier Orozco M. MD<sup>2</sup>, Gabriel Arango U. MD<sup>3</sup>,  
Jairo Alberto Espinoza M. MD<sup>4</sup>



Oscar Andrés Escobar V  
Neurocirujano

*1 Neurocirujano, Universidad del Valle; Clinical Fellow Neurocirugía Funcional – Centro Integral de Movimientos Anormales y Dolor CIMAD, Bogotá, Colombia.*

*2 Residente IV de Neurocirugía, Universidad del Valle, Cali, Colombia.*

*3 Neurólogo, Universidad Nacional; Especialista en Movimientos Anormales; Servicio de Neurología, Clínica Marly, Bogotá, Colombia.*

*4 Neurocirujano, Universidad de Cartagena; Neurocirujano Funcional, Universidad de Colonia; Jefe Centro Integral de Movimientos Anormales y Dolor CIMAD, Bogotá, Colombia.*

### RESUMEN

**Introducción.** El Temblor Esencial (TE) es una de las enfermedades neurológicas más comunes, entre el 25-55% de los pacientes desarrollan un cuadro refractario al mejor manejo médico disponible, para este grupo de pacientes la cirugía funcional se ha convertido hoy en una opción terapéutica.

**Materiales y Métodos.** Presentamos una serie de once pacientes con TE refractario que fueron llevados a estimulación cerebral profunda (ECP) para control del temblor, se aplicó en todos los casos la escala clasificatoria de Fahn-Tolosa-Marín (FTM) para evaluar el control de la amplitud del temblor con el equipo de estimulación encendido y apagado.

**Resultados.** Se encontró una mejoría en la amplitud del temblor postural para miembros superiores con el equipo encendido de un 91.6% (rango 66.7-100%) y del 72.4% (rango 50-100%) para el temblor cinético también en miembros superiores. Al comparar la capacidad funcional del paciente con la escala de FTM en las dos condiciones, se encontró una mejoría funcional global del 76.4% con el equipo encendido.

**Discusión.** Nuestra serie de 11 pacientes reporta resultados muy similares a los obtenidos por otros grupos, sigue mostrando la seguridad y efectividad de la ECP para control del temblor y mejoría de la capacidad funcional y de la calidad de vida de los pacientes con TE refractario al manejo médico, aportando de este modo nueva evidencia a las series ya publicadas. **Conclusión:** La ECP para TE refractario puede ser un tratamiento efectivo y seguro en el largo plazo (Nivel de evidencia IV).

**Palabras clave:** temblor esencial; núcleo Ventral Intermedio del tálamo; escala de Fahn-Tolosa-Marín

### ABSTRACT

**Introduction.** Essential tremor (ET) is one of the most common neurological diseases, 25-55% of patients develop refractory symptoms to best medical management, for these patients group functional surgery have converted in a new therapeutic option.

**Materials and Methods.** We present 11 patients series with refractory ET who were operated with deep brain stimulation (DBS) for tremor controlling, with postsurgical application in all cases of Fahn-Tolosa-Marín (FTM) rating scale to assess the amplitude tremor control with DBS system turned on and off.

**Results.** We found an amplitude postural tremor improvement for upper limbs of 91.6% with DBS system turned on (66.7% - 100%), and 72.4% improvement of upper limbs action tremor also with DBS system turned on (50-100%). Finally we found a global functional capacity improvement of 76.4% after comparing the two conditions (DBS turned on/ DBS turned off).

**Discussion.** The 11 patients series reported by us shows similar results in amplitude tremor control with other surgical teams, this situation continue presenting that DBS improves amplitude of tremor, functional capacity and quality of life of medical management refractory ET patients.

**Conclusion.** DBS for refractory ET is possibly a safe and effective therapy in long term (Level VI evidence).

**Key words:** Essential tremor; nucleus ventrointermedius of thalamus; Fahn-Tolosa-Marín rating scale

## INTRODUCCIÓN

El Temblor Esencial (TE) es una de las enfermedades neurológicas más comunes, con una prevalencia del 0.9%<sup>1</sup>, similar a la de la epilepsia (0,7%)<sup>2</sup>, la cual se eleva a un 4,6% en pacientes mayores a 65 años<sup>1</sup>, además genera discapacidad funcional leve en el 60-73% de los casos<sup>3,4</sup>, sin embargo entre el 25-55% de los pacientes desarrollan un cuadro refractario al mejor manejo médico disponible<sup>5</sup>. Este desorden neurológico produce temblor de acción en las manos, especialmente con la posición antigraavitatoria, y comúnmente en la cabeza y la voz, con mínimo compromiso de las piernas y el torso y puede acompañarse de alteraciones en la marcha y temblor en reposo o de intención en los casos avanzados<sup>6,7</sup>.

El tratamiento del TE es inicialmente médico. Sin embargo, a pesar de los resultados obtenidos con varios fármacos<sup>8-17</sup>, existe un grupo de pacientes que no responden al tratamiento farmacológico o en estadios clínicos avanzados con TE discapacitante que deteriora severamente la calidad de vida, la cirugía funcional se ha convertido hoy en una opción terapéutica. Varias publicaciones han demostrado que la estimulación cerebral o la lesión del núcleo ventral intermedio (Vim) del tálamo son altamente efectivas para el tratamiento del temblor, en especial el que compromete los miembros superiores, sin embargo no existen estudios doble ciego, aleatorizados y controlados que soporten estas conclusiones<sup>18</sup>.

Existen varios métodos para evaluar la amplitud del temblor y por ende la efectividad de las medidas terapéuticas médicas o quirúrgicas para el control del mismo. Tradicionalmente se utilizó la acelerometría, sin embargo la pobre correlación de las medidas con el estado clínico de los pacientes ha llevado este método al desuso<sup>18</sup>. En la actualidad existen escalas clínicas para evaluar la amplitud del temblor, siendo la más usada la Escala Clasificatoria de Fahn-Tolosa-Marín (FTM), publicada en 1993 y validada en 2007<sup>85,86</sup>.

Presentamos a continuación el análisis de una serie de 11 pacientes con diagnóstico clínico de TE severamente discapacitante y refractario al tratamiento médico que fueron llevados a cirugía funcional tipo estimulación cerebral profunda (ECP), y los resultados obtenidos en términos de control del temblor y del impacto en la calidad de vida de la intervención utilizando la escala clasificatoria de FTM; así como una revisión de la literatura disponible con énfasis en los conceptos anatómicos, fisiopatológicos y clínicos que soportan la opción quirúrgica y los resultados obtenidos y reportados por otros grupos en el tratamiento de esta enfermedad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Fueron remitidos a nuestro equipo de movimientos anormales quince pacientes con diagnóstico de TE refractario para ser considerados candidatos a cirugía funcional. Luego de ser evaluado su diagnóstico y el tratamiento recibido se consideraron 12 casos candidatos a ECP, siendo preparados para tal procedimiento.

Los 12 pacientes fueron llevados a cirugía utilizando para ello el equipo de estereotaxia Riechert-Mundinger® o Leksell G®, software de planificación estereotáctica Praezis® y equipo de microregistro Inomed®. Los sistemas de estimulación cerebral fueron fabricados por Medtronic®. Durante el procedimiento se planearon trayectorias y coordenadas para el núcleo Vim del tálamo, el núcleo subtalámico (NST) y las radiaciones prelemniscas (RAPRL), escogiéndose el blanco quirúrgico con base en el microregistro y los mejores resultados en el control del temblor con la microestimulación, asociado esto a ausencia de efectos adversos.

Al ser evaluados en el largo plazo los pacientes fueron citados por el grupo tratante y por un profesional independiente para la aplicación de la escala clasificatoria de FTM en dos condiciones: con el equipo de estimulación cerebral encendido y apagado (apagado suficiente tiempo para permitir la aparición de los síntomas similares a los presentes antes de la cirugía). Finalmente se realizó un análisis de los resultados obtenidos con la escala de FTM, comparando los datos con el equipo encendido contra los datos con el equipo apagado, objetivando de este modo los resultados clínicos obtenidos en términos de control de la amplitud del temblor y de mejoría en la funcionalidad de los pacientes.

## RESULTADOS

Fueron llevados a ECP para control el temblor, doce pacientes con TE refractario. Durante el seguimiento se perdió la monitoría de uno de los casos, siendo excluido del análisis. Los once pacientes restantes fueron seguidos en el tiempo durante 2,8 años en promedio (rango de 1-8 años), 8 fueron varones y 3 mujeres, con un promedio de edad de 65 años (rango 60-77 años).

Se realizaron 7 estimulaciones cerebrales unilaterales y 4 bilaterales, y se escogió como blanco quirúrgico en núcleo Vim del tálamo en 9 casos y las RAPRL en 2 casos. Se presentaron durante la programación de los sistemas de estimulación dos casos de inestabilidad para la marcha, los cuales mejoraron al modular los parámetros de estimulación.

Al comparar los resultados obtenidos con la es-

cala clasificatoria de FTM con el equipo encendido y apagado, se encontró una mejoría en la amplitud del temblor postural para miembros superiores con el equipo encendido de un 91,6% (rango 66,7-100%) y del 72,4% (rango 50-100%) para el temblor cinético también en miembros superiores (Tabla 1). Al comparar la capacidad funcional del paciente con la escala de FTM en las dos condiciones, se encontró una mejoría funcional global del 76,4% con el equipo encendido (Tabla 2) (Figuras 1 y 2). Teniendo en cuenta la amplitud del temblor y la capacidad funcional evaluadas, se encontró una mejoría corporal total del 80,1% con el equipo encendido al compararla con los resultados obtenidos con el equipo apagado.

**Tabla 1. Calificación del temblor postural y cinético en los miembros superiores según la escala clasificatoria de Fahn-Tolosa-Marín (0-4) en 11 pacientes con temblor esencial refractario que fueron llevados a estimulación cerebral profunda: equipo encendido / equipo apagado**

Paciente/ cirugía	Equipo apagado T. postural	Equipo encendido T. postural	Equipo apagado T. cinético	Equipo encendido T. cinético
1. Unilateral	4	1	3	1
2. Unilateral	4	1	3	1
3. Unilateral	4	0	3	0
4. Unilateral	4	0	4	1
5. Unilateral	4	0	2	0
6. Unilateral	4	1	3	1
7. Unilateral	4	1	2	0
8. Bilateral	4/4	0/0	4/3	2/1
9. Bilateral	4/4	0/0	3/4	0/2
10. Bilateral	4/4	0/0	4/3	1/0
11. Bilateral	4/4	0/1	5/3	1/2

**Tabla 2. Mejoría de la capacidad funcional según la escala clasificatoria de Fahn-Tolosa-Marín en 11 pacientes con temblor esencial refractario que fueron llevados a estimulación cerebral profunda, al comparar los resultados con el equipo encendido y apagado.**

Capacidad funcional	FTM encendido FTM equipo apagado
Escritura	77,5%
Verter	73,7%
Dibujo	75,8%
Toma de líquidos	89,8%
Higiene	72,9%
Vestir	71,2%
Trabajo	73,9%

En las figuras 1 y 2 se muestra la prueba de dibujo de la escala clasificatoria de Fahn-Tolosa-Marín en un paciente con temblor esencial refractario llevado a estimulación cerebral profunda.

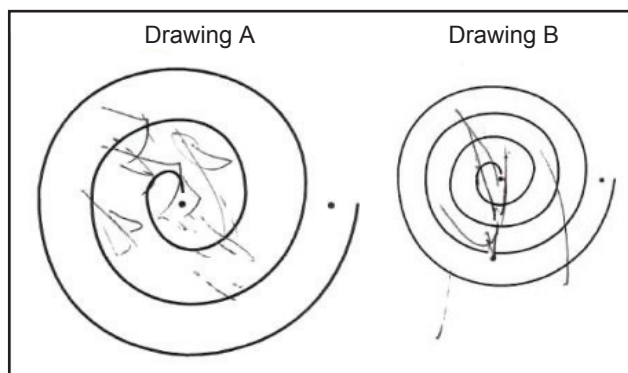


Figura 1. Equipo apagado.

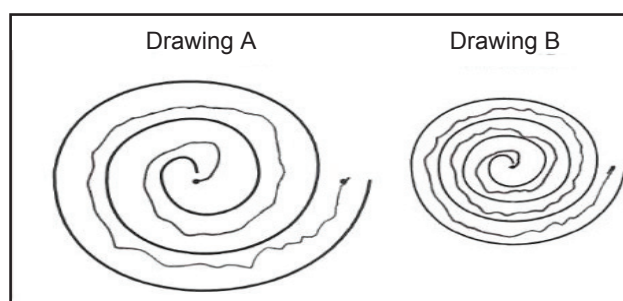


Figura 2. Equipo encendido.

## DISCUSIÓN

El temblor en TE es principalmente postural, aparece en las manos y en ocasiones compromete la cabeza y la voz. El diagnóstico se basa en la historia clínica neurológica y el examen físico, pues aún no existe un marcador biológico específico o un test diagnóstico de la enfermedad. No existen criterios estándar de oro para el diagnóstico del TE; los más utilizados son el Consenso de la Sociedad de Desordenes del Movimiento<sup>19</sup> y los criterios del Grupo de Investigación del Temblor<sup>19</sup>. La sensibilidad y especificidad de estos criterios no ha sido evaluada, por ello aún es incierta la determinación de cuál es la escala que se debe utilizar<sup>18</sup> (Tabla 3). El diagnóstico diferencial debe tener en cuenta un grupo de entidades que pueden confundirse con TE a pesar de los criterios diagnósticos: temblor distónico, enfermedad de Parkinson, mioclonus rítmico cortical, temblor ortostático, temblor focal específico, temblor inducido por medicamentos y temblor fisiológico exagerado<sup>20</sup>.

El TE puede acompañarse de signos indicativos de disfunción cerebelosa en los estados avanzados: temblor de intención hasta en el 50% de los casos<sup>18,21</sup>, disimetría, anomalías oculomotoras sutiles, marcha en tándem<sup>18</sup>, enlentecimiento de la actividad muscular antagonista y agonista<sup>22</sup>, enlentecimiento de los movimientos voluntarios e hipermetría<sup>23</sup>, anomalías

**Tabla 3. Criterios diagnósticos de Temblor Esencial: Panel 1, consenso de la Movement Disorders Society<sup>22</sup>.**

<b>Criterios de Inclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Temblor bilateral, simétrico, postural o cinético, que comprometa manos y antebrazos, visible y persistente.</i></li> <li>• <i>Puede presentarse temblor de la cabeza adicional o como entidad aislada, pero en ausencia de posturas anormales.</i></li> </ul>
<b>Criterios de exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Otros signos neurológicos anormales, especialmente distonía.</i></li> <li>• <i>Causas conocidas de temblor fisiológico aumentado: medicamentos, síndrome de abstinencia.</i></li> <li>• <i>Historia o evidencia de temblor psicógeno.</i></li> <li>• <i>Historia de inicio súbito del cuadro.</i></li> <li>• <i>Temblor ortostático primario.</i></li> <li>• <i>Temblor de la voz aislado.</i></li> <li>• <i>Temblor aislado específico de las posiciones o las órdenes: ocupacional, temblor primario del escribir.</i></li> <li>• <i>Temblor aislado de la lengua o el mentón.</i></li> </ul>

en el aprendizaje motor y en la generación de ritmos motores<sup>23-29</sup>. También se pueden presentar alteraciones neuropsiquiátricas a nivel cognitivo y de los perfiles de personalidad, alteraciones que son interpretadas en términos de disfunción o degeneración cerebelosa<sup>6,30,31</sup>.

Diferentes líneas de evidencia soportan la hipótesis según la cual el TE es causado por una alteración funcional del circuito olivocerebeloso. La evidencia clínica más convincente de lo anterior es la observación que en esta enfermedad el temblor puede desaparecer luego de lesiones del cerebelo<sup>32</sup>, el puente<sup>33,34</sup> o el tálamo<sup>35</sup>, todas estructuras anatómicas que hacen parte del circuito córtico-cerebelo-cortical<sup>21</sup>. La tomografía por emisión de positrones (PET) ha mostrado una clara hiperactividad cerebelosa en los pacientes con TE, sin embargo aún no es claro si este fenómeno es causa o consecuencia<sup>36,37</sup>. Los estudios en animales con el modelo de temblor inducido por harmalina han mostrado que la oliva inferior desarrolla una actividad neuronal sincronizada anormal cuyo ritmo puede transmitirse a través del cerebelo y de las proyecciones retículo-espinales hasta las motoneuronas, efectoras finales que demuestran estos cambios generando temblor<sup>38,39</sup>. Se ha sugerido que este mismo mecanismo pudiera generar el TE en los humanos<sup>21</sup>. La otra línea de evidencia clínica proviene de los estudios que han demostrado disfunción cerebelosa en los pacientes con TE.

El tratamiento del TE es inicialmente médico, siendo fundamentales dos medicamentos con recomendación de eficacia Nivel A para el tratamiento de esta enfermedad: el bloqueador beta adrenérgico propranolol y la primidona, un anticonvulsivante<sup>8</sup>. La primidona ha logrado una disminución promedio de la amplitud del temblor del 60%<sup>9</sup>, y una disminución promedio de la severidad del mismo medida con acelerometría del 59,9% (rango del 42-76%)<sup>10-12</sup>. Sin embargo, su efectividad casi nunca es suficiente para mejorar la calidad de vida de los pacientes con estados avanzados. Por su parte el propranolol ha logrado mostrar una disminución en la amplitud del temblor del 68%<sup>13</sup> con un estimado de disminución de la severidad del mismo medida por acelerometría del 54,1% (rango 32-75%)<sup>11,13,14,15,16,17</sup>.

Sin embargo para el grupo de pacientes con TE refractario al tratamiento médico y discapacitante surge como alternativa la cirugía funcional. Hoy por hoy las intervenciones quirúrgicas ablativas o con estimulación cerebral han mostrado mejorías significativas en las escalas clínicas y en las dimensiones psicosociales y físicas de la enfermedad<sup>40</sup>.

La escala de mayor uso en la evaluación de los resultados clínicos de control del temblor es la clasificatoria de FTM, que evalúa de 0-4 la severidad del síntoma en la cara, lengua, voz, cabeza, tronco y extremidades y de 0-4 la severidad del temblor en el contexto funcional del paciente: escritura, dibujo, llenado, habla, alimentación, toma de líquidos, higiene, vestir y trabajar. En nuestro estudio, teniendo en cuenta la validez probada de esta escala y la globalidad de su valoración, se utilizó como medio ideal para objetivar los resultados obtenidos con la ECP de los pacientes con TE seleccionados para cirugía.

La cirugía funcional para controlar el temblor se inició utilizando como blanco quirúrgico el Gpi<sup>41</sup>, sin embargo se encontraron mejores resultados inicialmente en la porción anterior del tálamo ventrolateral<sup>42,43</sup> y luego en el núcleo Vim, con capacidad en este último blanco de suprimir permanentemente el temblor de la enfermedad de Parkinson<sup>44,45</sup>.

El núcleo Vim hace parte del tálamo motor y constituye una zona celular que contiene neuronas largas y medianas, con una densidad celular promedio de 65 células por mm cuadrado<sup>47,48</sup>; tiene forma de cuña con la base orientada lateralmente, con diámetros dorso-ventral y mediolateral similares de 8-9 mm. El diámetro rostrocaudal es de aproximadamente 3-3,5 mm en la región lateral y de 1,5-2 mm en la región medial<sup>48</sup>.

Es además el receptor primario de las aferencias cerebelosas hacia el tálamo, aferencias que nacen en los núcleos profundos del cerebelo: dentado, fastigial e interpositum, e ingresan al tálamo a través del fascículo talámico, son excitatorias e inervan neuronas de proyección tálamo-corticales, así como interneuronas<sup>46</sup>.

A su vez las fibras aferentes corticales, que nacen en los núcleos motores del tálamo que reciben fibras cerebelosas están destinadas mayoritariamente a la corteza motora primaria, presentando una organización somatotópica<sup>49,50</sup>; sin embargo, alcanzan a inervar también el área motora suplementaria, la corteza pre-motora y la corteza premotora del área suplementaria<sup>49,51,52</sup>. Esta relación fisiológica directa del Vim con el cerebelo y la corteza motora explican en parte la importancia de esta estructura en la aparición y a su vez en el control del temblor.

Respecto del comportamiento electrofisiológico del Vim se sabe que este núcleo está poblado por células que responden a los movimientos (cinestésicas o sensoriales profundas y voluntarias) y a los estímulos sensitivos (sensoriales cutáneas)<sup>53-57</sup>, con alta densidad de células cinestésicas y voluntarias<sup>55,58,59</sup>. Además de los grupos celulares anteriormente descritos, también se han encontrado en el tálamo otros dos tipos de células: las células con actividad en ráfagas y las células del temblor. Las primeras corresponden a un grupo celular que predomina en los núcleos Voa, Vop y Vim, pueden o no estar relacionadas con el temblor y están implicadas en la regulación de los ciclos de sueño y vigilia<sup>60,61</sup>. El segundo grupo (células del temblor) corresponde a un grupo de células que presentan actividad coherente y sincrónica con los registros electromiográficos en pacientes con temblor. La administración local de agonistas GABA, la estimulación eléctrica o la lesión de las áreas talámicas con células del temblor suprimen el temblor<sup>56,60,62</sup>, observación básica para el desarrollo de las talamotomías o la estimulación talámica para tratamiento de los desórdenes asociados a temblor.

Teniendo en cuenta los conocimientos sobre la fisiología del tálamo motor y la fisiopatología del temblor y la experiencia en cirugía funcional para esta condición de más de 60 años, se ha estructurado la cirugía ablativa o la estimulación cerebral profunda del Vim como alternativa de tratamiento para pacientes con TE refractario.

Antes de la estimulación profunda, la ablación del tálamo dirigida al Vim fue el procedimiento de elección para el temblor esencial (TE) y otros desórdenes del movimiento<sup>64,65</sup>, obteniéndose resultados significativos y duraderos, sin embargo con la gran limitante de la irreversibilidad de las lesiones y la posibilidad de déficit neurológico en muchos pacientes<sup>48</sup>. Durante la realización de las talamotomías se observó que la estimulación talámica por encima de 100 Hz dentro del Vim resultaba en alivio del temblor<sup>63,66</sup>. Estas observaciones iniciaron el camino para el desarrollo de la estimulación cerebral profunda talámica como tratamiento del temblor refractario en diferentes condiciones clínicas.

En la actualidad, la ECP del Vim ha demostrado su efectividad para controlar el temblor de pacientes con TE resistentes al tratamiento médico. Pahwa et al<sup>67</sup> informaron sobre los resultados de la estimulación en el tálamo después de cinco años en 22 pacientes con TE (15 unilaterales, 7 bilaterales), encontrando una mejoría del temblor de intención en el 75% en los implantes unilaterales y hasta en el 86% de los implantes bilaterales y de la capacidad funcional hasta en el 57% de los casos. Reportaron además una mejoría en la amplitud del temblor postural y cinético para los miembros superiores del 90% y 86% respectivamente, utilizando para evaluar sus resultados la escala de FTM con el equipo encendido y apagado<sup>22,75</sup>.

Sydow et al<sup>68</sup> informaron los resultados después de un seguimiento promedio de 6,5 años a un cohorte de 19 pacientes con TE y estimulación cerebral del Vim (12 unilaterales, bilaterales 7), encontrando una mejoría general en el temblor del 41% (53% en el primer año) y de las actividades de la vida diaria en un 39% (82% en el primer año) después de 6 años. Reportan además una mejoría en la amplitud del temblor postural y cinético de los miembros superiores del 91% y 86% respectivamente, utilizando para obtener sus conclusiones la escala de FTM con el equipo de estimulación encendido y apagado<sup>22,76</sup>.

Koller et al<sup>69</sup> reportaron resultados con seguimiento hasta 69 meses (promedio 40 meses) en 25 pacientes con TE después de la estimulación cerebral profunda unilateral del Vim. El temblor corporal total mejoró en un 50% y el temblor postural de miembros superiores mejoró en promedio un 95%, mientras el de intención logró un 78%, en un estudio diseñado con la escala de FTM con el equipo encendido y apagado. Putzke y colaboradores<sup>70</sup> informaron los resultados de seguimiento entre 3 y 36 meses después de ECP en el Vim para 52 pacientes con TE (29 unilateral, bilateral 23), encontrando como mínimo una mejoría del 83% en el temblor de las extremidades superiores y del 63% en las actividades de la vida diaria, sin reducción del beneficio con el tiempo.

En 2010 Della Flora y et al<sup>71</sup> publican una revisión sistemática de la literatura sobre ECP para TE, encontrando un total de 17 estudios que cumplieran criterios de calidad e inclusión, con un promedio de edad de los pacientes que oscilaba entre 60 y 73,8 años. La mayoría de los estudios seleccionados reportaron efectos adversos leves relacionados con la estimulación (disartria, parestesias, cefalea), y en muy pocos casos eventos adversos de gran severidad. Casi todos los estudios incluyeron la escala de FTM para evaluar la efectividad de la ECP en TE, con una significativa mejoría en la evolución de los pacientes en todos los casos.

Doce de los estudios reportaron la evolución de los pacientes cuando el sistema de estimulación estaba prendido, comparándola con el estado clínico con el dispositivo apagado. Diez estudios utilizaron la escala de FTM para evaluar la efectividad de la estimulación, y siete de ellos reportaron también el valor de la escala en los pacientes antes de ser llevados a cirugía, con seguimientos entre 3 meses y 6 años. En general los estudios encontraron una mejoría con significancia estadística en los valores de la escala de FTM con el dispositivo encendido cuando se comparaba con los valores de la escala con el dispositivo apagado y con los obtenidos antes de ser llevados a cirugía.

Cinco estudios reportaron la evolución de los pacientes antes y después de ser llevados a estimulación cerebral, sin embargo en la revisión sistemática sólo se tuvieron en cuenta los resultados de tres de ellos, por fallas en la calidad de la información de los dos restantes. Estos estudios también utilizaron la escala de FTM y encontraron una mejoría con significancia estadística en la intensidad del temblor luego de ser operados.

En 2011 Deuschl et al<sup>18</sup> publicaron una revisión sobre el tratamiento del TE, y encontraron 9 estudios sobre ECP talámica para manejo de esta entidad, con un promedio de 28 pacientes (rango de 18 a 51 pacientes), un seguimiento de 3,1 años (rango de 1 a 7,17 años), y una mejoría de la amplitud del temblor en miembros superiores promedio durante el seguimiento del 93,4% (rango de mejoría del 87% al 97%). En estos estudios es claro que se logró un control del temblor en la mayoría de pacientes, mientras la pérdida del beneficio se corrigió aumentando los voltajes y las frecuencias de estimulación cerebral. Los pacientes que no logran los mejores beneficios pueden estar afectados por una falla en la posición del electrodo, por fallas en el diagnóstico inicial o por la misma progresión de la enfermedad.

Nuestra serie de 11 pacientes reporta resultados muy similares a los obtenidos por otros grupos, sigue mostrando la seguridad y efectividad de la ECP para control del temblor y mejoría de la capacidad funcional y de la calidad de vida de los pacientes con TE refractario al manejo médico, aportando de este modo nueva evidencia a las series ya publicadas. El compendio global de lo publicado permite decir que la ECP puede ser una terapia efectiva y segura para TE (nivel de evidencia IV).

Los efectos adversos de la estimulación talámica incluyen disartria (3-18% de los pacientes), parestesias (6-36% de los pacientes), distonía (2-9%), alteraciones del balance (3-8%), ataxia (6%) y debilidad (4-8%)<sup>18</sup>. En la mayoría de los casos estos efectos adversos pueden ser controlados ajustando los parámetros de estimulación, sin embargo, ocasionalmente son intolerables y terminan con la suspensión del tratamiento<sup>18</sup>. En nuestra

serie se presentaron dos casos de inestabilidad para la marcha, que corresponden al 18,1%, sin embargo ambas situaciones se solucionaron con la modulación de los parámetros de estimulación.

En la actualidad el blanco quirúrgico más estudiado y utilizado para el tratamiento del TE es el Vim, sin embargo varios grupos han estudiado el efecto de estimular o lesionar estructuras subtalámicas (zona inserta, RAPRL, NST), obteniendo resultados iguales o incluso superiores a los reportados al utilizar el Vim<sup>72-81,87-96</sup>, sin embargo los blancos quirúrgicos subtalámicos no han sido comparados contra el Vim en estudios controlados<sup>18</sup>. Teniendo en cuenta los nuevos resultados y nuestra propia experiencia positiva con estos blancos quirúrgicos, recomendamos considerar en el planeamiento previo de una ECP para TE además del Vim los blancos subtalámicos, realizando la selección del blanco quirúrgico teniendo en cuenta la fisiología del microregistro de cada estructura y la mejor respuesta clínica intraquirúrgica.

Varios estudios han comparado los resultados y las complicaciones de la ECP del Vim y la talamotomía<sup>82,83</sup>. Aproximadamente el 70-80% de los pacientes tienen marcada reducción del temblor en la extremidad superior contralateral con ambos procedimientos. Ambos métodos generan mejoría completa o casi completa en aproximadamente el 60-90% de los pacientes. Los beneficios a largo plazo son similares entre ambos métodos, y de igual forma la pérdida del beneficio para algunos pacientes se da en proporción equivalente para ambos métodos, sin embargo el ajuste de parámetros propio de la ECP permite recuperar y aún mejorar los efectos obtenidos en el control del temblor (reversibilidad de efectos adversos, ajuste del sistema para mejorar eficacia). La principal diferencia entre los dos tratamientos es la mayor cantidad de graves complicaciones neurológicas asociadas con la talamotomía en comparación con la ECP.

En la actualidad, la talamotomía sólo es considerada en pacientes resistentes al tratamiento médico que no son buenos candidatos para ECP (intolerancia de la estimulación, falta de acceso a imágenes de seguimiento, falta de acceso al seguimiento médico, ausencia de soporte familiar, costos)<sup>84</sup>. En algunos casos en los que el paciente no pueda tolerar la estimulación cerebral profunda y tenga un riesgo quirúrgico elevado para una talamotomía., la radiocirugía dirigida al tálamo puede ser una opción de tratamiento<sup>84</sup>.

## CONCLUSIÓN

La ECP del núcleo Vim del tálamo, del NST o las RAPRL, es una opción de tratamiento efectiva y segura en el largo plazo para disminuir la amplitud del

temblor y mejorar la capacidad funcional en pacientes con TE refractario al tratamiento médico. El impacto de esta terapéutica en la amplitud del temblor y en las actividades de la vida diaria de estos pacientes puede ser objetivado utilizando la escala clasificatoria de FTM, escala actualmente validada y utilizada por la mayoría de grupos que realizan neurocirugía funcional en el mundo.

## REFERENCIAS

- 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.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429-45.
- Lorenz D, Poremba C, Papengut F, Schreiber S, Deuschl G. The psychosocial burden of essential tremor in an outpatient and a population based cohort. *Eur J Neurol* 2010; En prensa.
- Louis ED, Barnes L, Albert SM, et al. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord* 2001; 16: 914-20.
- Louis ED. Clinical practice. Essential tremor. *N Engl J Med* 2001; 345: 887-891.
- Deuschl G, Elble R. Essential tremor—neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord* 2009; 24: 2033-41.
- Elble RJ, Deuschl G. An update on essential tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9: 273-77.
- 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.
- Gunal DI, Afsar N, Bekiroglu N, Aktan S. New alternative agents in essential tremor therapy: double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. *Neurol Sci* 2000; 21: 315-17.
- Findley LJ, Calzetti S. Double-blind controlled study of primidone in essential tremor: preliminary results. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285: 608.
- Gorman WP, Cooper R, Pocock P, Campbell MJ. A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 64-68.
- Sasso E, Perucca E, Negrotti A, Calzetti S. Acute tolerance to the tremorolytic effect of primidone. *Neurology* 1991; 41: 602-03.
- Baruzzi A, Procaccianti G, Martinelli P, et al. Phenobarbital and propranolol in essential tremor: a double-blind controlled clinical trial. *Neurology* 1983; 33: 296-300.
- Cleeves L, Findley LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double blind comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 379-84.
- Larsen TA, Teravainen H, Calne DB. Atenolol vs. propranolol in essential tremor. A controlled, quantitative study. *Acta Neurol Scand* 1982; 66: 547-54.
- Winkler GF, Young RR. Efficacy of chronic propranolol therapy in action tremors of the familial, senile or essential varieties. *N Engl J Med* 1974; 290: 984-88.
- Calzetti S, Findley LJ, Gresty MA, Perucca E, Richens A. Effect of a single oral dose of propranolol on essential tremor: a double-blind controlled study. *Ann Neurol* 1983; 13: 165-71.
- Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 2011; 10: 148-61.
- Deuschl G, Bain P, Brin M, Adhoc-Scientific-Committee. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Mov Disord* 1998; 13 (suppl 3): 2-23.
- Schrag A, Munchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol* 2000; 247: 955-59.
- Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of Nonparkinsonian Tremors. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl 3): S41-S48.
- Britton TC, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Findley LJ, Marsden CD. Rapid wrist movements in patients with essential tremor. The critical role of the second agonist burst. *Brain* 1994; 117: 39-47.
- Deuschl G, Wenzelburger R, Loffler K, Raethjen J, Stolze H. Essential tremor and cerebellar dysfunction: clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000; 123: 1568-1580.
- Leegwater-Kim J, Louis ED, Pullman SL, et al. Intention tremor of the head in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 2001-05.
- Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001; 124: 2278-86.
- Singer C, Sanchez RJ, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord* 1994; 9: 193-96.
- Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, et al. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 2003; 126: 1319-32.
- Kronenbueger M, Gerwig M, Brol B, Block F, Timmann D. Eyeblink conditioning is impaired in subjects with essential tremor. *Brain* 2007; 130: 1538-51.
- Farkas Z, Szirmai I, Kamondi A. Impaired rhythm generation in essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 1196-99.
- Troster AI, Woods SP, Fields JA, et al. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *Eur J Neurol* 2002; 9: 143-51.
- Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130: 3297-307.
- Dupuis MJ, Delwaide PJ, Boucquoy D, Gonsette RE. Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov Disord* 1989; 4: 183-187.
- Nagaratnam N, Kalasabail G. Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke. *J Neurol Sci* 1997; 149: 195-196.
- Urushitani M, Inoue H, Kawamura K, et al. Disappearance of essential neck tremor after pontine base infarction. *No To Shinkei* 1996; 48: 753-756.
- Duncan R, Bone I, Melville ID. Essential tremor cured by infarction adjacent to the thalamus [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 591-592.
- Colebatch JG, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet* 1990; 336: 1028-1030.
- Boecker H, Wills AJ, Ceballos BA, et al. The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1996; 39: 650-658.
- Lewin L. Untersuchungen über Banisteria caapi Sp. (Einsüßdamerikanisches Rauschmittel). *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1928; 129: 133-149.
- Wilms H, Sievers J, Deuschl G. Animal models of tremor. *Mov Disord* 1999; 14: 557-571.
- Hariz GM, Blomstedt P, Koskinen LO. Long-term effect of deep brain stimulation for essential tremor on activities of daily living and health-related quality of life. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 387-94.
- Speelman J, Schuurman R, de Bie R, Esselink R, Bosch A. Stereotactic Neurosurgery for Tremor. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl 3): S84-S88.
- Hassler R, Riechert T. Indikationen und Lokalisationmethoden der gezielten Hirnoperationen. *Nervenarzt* 1954; 25: 441-447.
- Hassler R, Riechert T, Mundinger F, Umbach W, and Gangleberger JA. Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain* 1960; 83: 337-350.

44. Albe-Fessard D, Arfel G, Guiot G, Hardy J, Vourch G, Hertzog E, Aleonard P, and Derome P. Derivations d'activites spontanees et evoquees dans les structures cerebrales profondes de l'homme. *Rev Neurol* 1962; 106: 89–105.
45. Ohye C. Functional organisation of the human thalamus: stereotactic interventions. In: Steriade M, Jones EG, McCormick DA, eds. *Thalamus*. Vol. 2. Amsterdam: Elsevier: 1997 p 517–542.
46. Hamani C, Dostrovsky J, Lozano A. The motor thalamus in neurosurgery. *Neurosurgery* 2006; 58: 146–158.
47. Hassler R. Architectonic organization of the thalamic nuclei, in Walker AE (ed): *Stereotaxy of the Human Brain*. Anatomical, Physiological and Clinical Applications. New York, Georg Thieme Verlag, 1982, pp 140–180.
48. Hirai T, Ohye C, Nagaseki Y, Matsumura M. Cytometric analysis of the thalamic ventralis intermedialis nucleus in humans. *J Neurophysiol* 1989; 61: 478–487.
49. Asanuma C, Thach WR, Jones EG. Anatomical evidence for segregated focal groupings of efferent cells and their terminal ramifications in the cerebellothalamic pathway of the monkey. *Brain Res* 1983; 286: 267–297.
50. Rouiller EM, Liang F, Babalian A, Moret V, Wiesendanger M. Cerebellothalamic and pallidothalamic projections to the primary and supplementary motor cortical areas: A multiple tracing study in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1994; 345: 185–213.
51. Minciacchi D, Bentivoglio M, Molinari M, Kultas-Ilnsky K, Ilnsky IA, Macchi G. Multiple cortical targets of one thalamic nucleus: The projections of the ventral medial nucleus in the cat studied with retrograde tracers. *J Comp Neurol* 1986; 252: 106–129.
52. Sakai ST, Stepniewska I, Qi HX, Kaas JH. Pallidal and cerebellar afferents to pre-supplementary motor area thalamocortical neurons in the owl monkey: A multiple labeling study. *J Comp Neurol* 2000; 417: 164–180.
53. Garonzik IM, Hua SE, Ohara S, Lenz FA. Intraoperative microelectrode and semi-microelectrode recording during the physiological localization of the thalamic nucleus ventral intermediate. *Mov Disord* 2002; 3 (Suppl 17): S135–S144.
54. Lenz FA, Dostrovsky JO, Tasker RR, Yamashiro K, Kwan HC, Murphy JT. Single-unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: Somatosensory responses. *J Neurophysiol* 1988; 59: 299–316.
55. Lenz FA, Kwan HC, Dostrovsky JO, Tasker RR, Murphy JT, Lenz YE. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group. Activity correlated with movement. *Brain* 1990; 113: 1795–1821.
56. Lenz FA, Kwan HC, Martin RL, Tasker RR, Dostrovsky JO, Lenz YE. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group. Tremor-related activity in functionally identified cells. *Brain* 1994; 117: 531–543.
57. Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, Schnider S, Kwong R, Murayama Y, Dostrovsky JO, Murphy JT. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: Correlation of thalamic tremor cells with the 3-6 Hz component of parkinsonian tremor. *J Neurosci* 1988; 8: 754–764.
58. Raeva S, Vainberg N, Dubinin V. Analysis of spontaneous activity patterns of human thalamic ventrolateral neurons and their modifications due to functional brain changes. *Neuroscience* 1999; 88: 365–376.
59. Raeva S, Vainberg N, Tikhonov Y, Tsetlin I. Analysis of evoked activity patterns of human thalamic ventrolateral neurons during verbally ordered voluntary movements. *Neuroscience* 1999; 88: 377–392.
60. Magnin M, Morel A, Jeanmonod D. Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience* 2000; 96: 549–564.
61. Radhakrishnan V, Tsoukatos J, Davis KD, Tasker RR, Lozano AM, Dostrovsky JO. A comparison of the burst activity of lateral thalamic neurons in chronic pain and non-pain patients. *Pain* 1999; 80: 567–575.
62. Pahapill PA, Levy R, Dostrovsky JO, Davis KD, Rezai AR, Tasker RR, Lozano AM. Tremor arrest with thalamic microinjections of muscimol in patients with essential tremor. *Ann Neurol* 1999; 46: 249–252.
63. Hua SE, Lenz FA, Zirh TA, Reich SG, Dougherty PM. Thalamic neuronal activity correlated with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 64: 273–276.
64. Hirai T, Jones EG. A new parcellation of the human thalamus on the basis of histochemical staining. *Brain Res Brain Res Rev* 1989; 14: 1–34.
65. Hirai T, Miyazaki M, Nakajima H, Shibasaki T, Ohye C. The correlation between tremor characteristics and the predicted volume of effective lesions in stereotaxic nucleus ventralis intermedialis thalamotomy. *Brain* 1983; 106: 1001–1018.
66. Hua S, Reich SG, Zirh AT, Perry V, Dougherty PM, Lenz FA. The role of the thalamus and basal ganglia in parkinsonian tremor. *Mov Disord* 1998; 3 (Suppl 13): 40–42.
67. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK, Jr., Ondo WG, Tarsy D, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg* 2006; 104 (4): 506–12.
68. Sydow O, Thobois S, Alesch F, Speelman JD. Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(10): 1387–91.
69. Koller WC, Lyons KE, Wilkinson SB, Troster AI, Pahwa R. Long-term safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. *Mov Disord* 2001; 16(3): 464–8.
70. Putzke JD, Wharen RE, Jr., Obwegeser AA, Wszolek ZK, Lucas JA, Turk MF, et al. Thalamic deep brain stimulation for essential tremor: recommendations for long-term outcome analysis. *Can J Neurol Sci* 2004; 31(3): 333–42.
71. Della Flora E et al. Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: A Systematic Review. *Mov Disord* 2010; 25 (11): 1550–1559.
72. Mundinger F. Results of 500 subthalamotomies in the region of the zona incerta. Third Symposium on Parkinson's Disease. Edinburgh and London: E&S Livingstone, 1969: 261–65.
73. Velasco F, Molina-Negro P, Bertrand C, Hardy J. Further definition of the subthalamic target for arrest of tremor. *J Neurosurg* 1972; 36: 184–91.
74. Mohadjer M, Goerke H, Milios E, Etou A, Mundinger F. Long-term results of stereotaxy in the treatment of essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990; 54–55: 125–29.
75. Birk P, Struppler A. Functional neuroanatomy of the target area for the treatment of pathological tremor: an electrophysiological approach. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989; 52: 164–70.
76. Kitagawa M, Murata J, Kikuchi S, et al. Deep brain stimulation of subthalamic area for severe proximal tremor. *Neurology* 2000; 55: 114–16.
77. Herzog J, Fietzek U, Hamel W, et al. Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1050–54.
78. Fytagoridis A, Blomstedt P. Complications and side effects of deep brain stimulation in the posterior subthalamic area. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010; 88: 88–93.
79. Plaha P, Khan S, Gill SS. Bilateral stimulation of the caudal zona incerta nucleus for tremor control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 504–13.
80. Murata J, Kitagawa M, Uesugi H, et al. Electrical stimulation of the posterior subthalamic area for the treatment of intractable proximal tremor. *J Neurosurg* 2003; 99: 708–15.
81. Blomstedt P, Sandvik U, Tisch S. Deep brain stimulation in the posterior subthalamic area in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25: 1350–56.
82. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Troster AI, Overman J, Kieltyka J, et al. Comparison of thalamotomy to deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. *Mov Disord* 2001; 16(1): 140–3.
83. Tasker RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol* 1998; 49(2): 145–53; discussion 153–4.



84. Nazzaro J, Lyons K, Pahwa R. Management of Essential Tremor. In: Lozano A, Gildenberg P, Tasker R (eds). *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Berlín, Heidelberg: Springer: 2009, pp 1743-1755.
85. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins: 1993, pp 271–80.
86. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, Wu SC, Hulihan J. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin-Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord* 2007; 22: 833–38.
87. Espinoza J, Arango G. Management of unilateral Holmes' tremor with contralateral subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2005; 20 (supplement 10): S160.
88. Arango G, Espinoza J. Neuromodulación. En: Morillo L (ed): *Guía Neurológica 7 – Neuro-electro-diagnóstico*. Bogotá – Colombia: Asociación Colombiana de Neurología: 2005, pp 211 – 220.
89. Espinoza J. Estimulación de la región subtalámica: Indicaciones y resultados. *Neurociencias en Colombia* 2006; 14: 51 – 58.
90. Barón L, Espinoza J. Las radiaciones prelemniscasales y sus aplicaciones en el tratamiento del temblor en la Enfermedad de Parkinson: Indicaciones y resultados. *Neurociencias en Colombia* 2006; 14: 135 – 142.
91. Espinoza J. Tratamiento quirúrgico del temblor parkinsoniano y esencial con estimulación de las radiaciones prelemniscasales. *Neurotarget* 2006; 1: 66.
92. Espinoza J. Estimulación de las RAPRL para manejo de temblor. *Memorias XIX Congreso Internacional de Cirugía Neurológica*. Ciudad de México DF, México, 2007.
93. Espinoza J. Radiaciones prelemniscasales (RAPRL). Su eficacia para el control del temblor. *Neurotarget* 2007; 2: 102.
94. Espinoza J. Estimulación de la región subtalámica: Indicaciones y resultados. *Neurotarget* 2007; 2: 53 – 63.
95. Espinoza J, Arango G. Estimulación cerebral profunda de las radiaciones prelemniscasales para el temblor. *Neurotarget* 2008; 3 (2).
96. Espinoza J, Arango G, Fonseca F, Gálvez J, Atuesta J. Prelemniscal radiation deep brain stimulation: Indications and results. En: Cukiert A (ed). *Neuromodulation*. Sao Paulo: Alaúde Editorial: 2010, pp 236-241.