

Temblores esenciales de la voz y tratamiento con gabapentina

El temblor vocal es un trastorno originado por movimientos oscilatorios, rítmicos e involuntarios que afecta a la musculatura encargada de la fonación. Son diversos los procesos neurológicos que pueden acompañarse de temblor vocal, como ocurre en la enfermedad de Parkinson, enfermedades cerebelosas o está presente como síntoma acompañante en un 15-20% de los casos de temblor esencial [1]. El origen sería cualquier alteración en el sistema nervioso central capaz de afectar a la musculatura que interviene en la fonación, es decir, los músculos laríngeos, faríngeos y músculos respiratorios auxiliares (intercostales y diafragma) [2]. El temblor esencial de la voz es aquel que aparece de forma aislada durante la fonación en ausencia de otro tipo de temblor asociado. Queremos comunicar el caso de una enferma con un temblor esencial de la voz que respondió de forma muy favorable al tratamiento con gabapentina.

Paciente de 39 años sin antecedentes personales ni familiares de interés que presentaba, desde hacía unos 2 años aproximadamente, un temblor progresivo que afectaba a la voz, circunstancia que le estaba originando serios problemas de comunicación del lenguaje; su curso había sido en este tiempo de intensidad progresiva y sin que se acompañase de ningún otro síntoma neurológico o temblor en otros segmentos del cuerpo, sólo mejoraba cuando tomaba dosis moderadas de alcohol. El temblor de la voz llegaba a dificultar, por lo entrecortada, la comunicación o la expresión oral normal, junto a los problemas psíquicos que estaban comenzando a aparecer. La paciente había sido inicialmente tratada con clonacepam y propranolol en dosis terapéuticas usuales, sin que experimentase ningún beneficio clínico. La valoración por otorrinolaringología descartó la presencia de distonía en cuerdas vocales y sí un movimiento tembloroso durante la fonación.

La exploración neurológica fue normal, y los resultados de los estudios realizados –bioquímica general, hemograma, coagulación, VSG, TSH, T3 y T4, ANA, ACA, serología lúes y *Borrelia burgdoferi*, cobre, ceruloplasmina y RNM de cráneo– fueron asimismo normales o negativos.

Se inició tratamiento con gabapentina en dosis progresiva hasta los 1.600 mg/día, lo cual produjo una importante mejoría del temblor, evidente en el discurso oral, que le permite, si bien no ha desaparecido por completo, hablar y leer con facilidad. Esta dosis se ha mantenido en la actualidad con buena situación clínica; dosis superiores no aportaban mayor beneficio. En las ocasiones en que la paciente solicitó bajar la dosis o realizar un descanso se produjo un evidente empeoramiento clínico del temblor, por lo que desde entonces se mantiene en la misma dosis.

El temblor esencial de la voz es considerado como una forma especial de temblor esencial [3]. Aparece durante la fonación habitual como síntoma aislado y sin presencia de elementos

tremorígenos en otras partes del cuerpo, siendo necesaria su diferenciación de la disfonía espasmódica.

Hasta la actualidad son diversos los fármacos empleados en el tratamiento del temblor vocal, entre ellos clonacepam, diacepam, propranolol e incluso las infiltraciones con toxina botulínica con resultados, por lo general, desalentadores. Aunque hasta la fecha, en los escasos estudios patológicos realizados en pacientes con temblor esencial, no se han encontrado lesiones estructurales responsables [4], se han obtenido, en cambio, algunos resultados favorables mediante talamotomía por estereotaxia de los núcleos ventrales laterales [5] y mediante la estimulación profunda cerebral de los núcleos talámicos ventral intermedio [6], por lo que se sugiere que el tálamo desempeña algún tipo de papel en la génesis del temblor. Sin embargo, en la actualidad no podemos utilizar estas técnicas de forma habitual en la clínica diaria, aunque podrían tenerse en cuenta en el futuro.

Los trabajos publicados en la literatura para el tratamiento del temblor esencial muestran resultados contradictorios, si bien algunos estudios recientes muestran una buena respuesta clínica al tratamiento con gabapentina en pacientes con temblor esencial [7,8], así como para los casos de temblor rúbrico [9], existen, en cambio, otros trabajos donde la gabapentina no se muestra más eficaz que el placebo [10]. No se han descrito aún casos de temblor esencial de la voz que mejorasen con la administración de gabapentina. Si bien el mecanismo fisiopatológico último del temblor esencial es desconocido, existen evidencias que implican al sistema gabérgico igualmente de forma contradictoria; en algunos estudios ha podido demostrarse un aumento de aminoácidos excitadores (glutamato y aspartato) tanto en LCR como séricos, con tasa disminuida de GABA. Por un lado, algunos autores sugieren que este neurotransmisor podría estar implicado en la génesis tremorígena a nivel central [11], y que por lo tanto el tratamiento con gabapentina sería beneficioso; otros, sin embargo, muestran que la estimulación de sistemas gabérgicos es eficaz para el tratamiento del temblor esencial [12]. Aunque el mecanismo de acción de la gabapentina no es completamente conocido, al ser un análogo estructural del GABA, con buena penetrancia de la barrera hematoencefálica, es posible que actúe sobre este sistema inhibitorio y por lo tanto de forma secundaria produzca una disminución del temblor. Nuestros hallazgos sugieren que el uso de la gabapentina puede desempeñar un papel importante en el tratamiento tanto del temblor esencial, incluyendo el subtipo de temblor esencial de la voz, aunque serán necesarias nuevas aportaciones o estudios clínicos en este sentido.

[<http://www.revneurolog.com/3108/j080798.pdf>]

F. Padilla, M.L. Berthier, V.M. Campos-Arillo

Recibido: 06.03.00. Recibido en versión revisada: 26.07.00. Aceptado: 12.08.00. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga, España.

Correspondencia: Dr. Francisco Padilla Parrado. Poniente, 74. Urb. Rivera de Trayamar. E-29751 Caleta de Vélez, Málaga.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lou J, Jankovic L. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991; 41: 234-8.
2. Molina Arjona JA, Martínez Salio A, Porta Etessam J. Formas secundarias de temblor. En Jiménez-Jiménez FJ, Luquin MR, Molina JA, eds. *Tratado de los Trastornos del Movimiento*. Madrid: IM&C; 1998. p.593-624.
3. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994; 117: 805-24.
4. Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L, Rajput A. Clinicopathologic observations in essential tremor: report of six cases. *Neurology* 1991; 41: 1422-4.
5. Goldman MS, Ahlskog JE, Kelly PJ. The symptomatic and functional outcome of stereotactic thalamotomy for medically intractable essential tremor. *J Neurosurg* 1992; 79: 924-8.
6. Carpenter MA, Pahwa R, Miyawaki KL, Wilkinson SB, Searl JP, Koller C. Reduction in voice tremor under thalamic stimulation. *Neurology* 1998; 50: 796-8.
7. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M, López-Villegas D, Hernández G, Pascual-Sedano B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1999; 56: 475-80.
8. Burrows G, King RB. Gabapentin in essential tremor. *Neurology* 1995; 45 (Suppl 4): A187-8.
9. Solís-Pérez P. Tratamiento del temblor talámico con gabapentina. *Rev Neurol* 1999; 28: 215-6.
10. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord* 1998; 13: 465-80.
11. Mally J, Baranyi M, Vizi ES. Change in the concentrations of amino acids in CSF and with serum of patient essential tremor. *J Neural Transm (Gen Sect)* 1996; 103: 555-60.
12. Koller WC, Rubino F, Gupta S. Pharmacologic probe with progabide of GABA mechanisms in essential tremor. *Arch Neurol* 1997; 42: 292-9.

Ictus isquémico durante tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio

Cuando un paciente con infarto agudo de miocardio (IAM) presenta un déficit neurológico focal durante el tratamiento con el activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA), la sospecha inmediata es de hemorragia cerebral, que es la complicación más temible y amenazante del tratamiento trombolítico [1,2]. El ictus isquémico durante el tratamiento trombolítico aparece en el 0,36% de los pacientes tratados, y suele ser un evento tardío [2]. Diversos estudios [2-4] han evaluado las complicaciones cerebrovasculares, tanto isquémicas como hemorrágicas, tras la fibrinólisis en el IAM, pero es muy escasa la información detallada sobre ictus isquémico precoz en este contexto.

Dado que existe la sospecha teórica de que el tratamiento fibrinolítico puede causar ictus isquémico, la correcta caracterización del mecanismo patogénico es importante para prevenir esta complicación. Presentamos una paciente con infarto en territorio frontera (*watershed*) tras iniciar tratamiento con rt-PA. Este subtipo de ictus ha sido infrecuentemente descrito en el contexto del tratamiento trombolítico.

Una paciente de 66 años de edad, hipertensa, que había presentado un ictus 15 años antes con leve hemiparesia izquierda residual, ingresa por un IAM anterosseptal y lateral de 2 horas de evolución. Fue tratada con rt-PA (alteplase), 12 mg en bolo iv y 56 mg en perfusión continua en 90 minutos (dosis total: 1,36 mg/kg). Noventa minutos después de iniciar la perfusión, la paciente vomita, palidece, la tensión arterial desciende a 80/60 mmHg y presenta hemiparesia derecha y afasia. No se registraron arritmias. Una tomografía axial computarizada (TAC) practicada 3 horas después de la perfusión de rt-PA, y 90 minutos después del ictus, excluyó la presencia de hemorragia cerebral. Los estudios ecocardiográficos 24 horas después de ictus y repetidos 12 días después revelaron acinesia anterosseptal, con discinesia apical, pero sin trombos visibles. La TAC craneal (Fig. 1) realizada 48 horas después del ictus muestra una hipodensidad lineal en el territorio frontera entre la arteria cerebral anterior izquierda y la arteria cerebral media izquierda, con una hemorragia petequeal pequeña en su porción más posterior, así como un infarto frontera entre las arterias cerebral posterior y cerebral media izquierda; estos hallazgos se corroboraron con resonancia magnética (RM) craneal (Fig. 2). El estudio con angiografía RM craneal evidenció una reducción del calibre de ambos sistemas carotídeos con una estenosis menor del 80% en la carótida interna derecha y segmento supraclinoideo.

El tratamiento del IAM en la era trombolítica ha reducido los eventos globales cerebrovasculares, aunque con un incremento relativo del ictus hemorrágico [2]. La mayoría de los ictus parecen ser cardioembólicos y se presentan días o semanas después del IAM [4]. Los factores de riesgo para ictus isquémico en este contexto incluyen mayor edad, infarto de la pared anterior y mal estado hemodinámico [2-4]. Los fibrinolíticos pueden disolver o arrancar trombos formados en un segmento acinético y producir embolismo sistémico o cerebral [5]. Aunque los estudios ecocardiográficos seriados pueden mostrar trombos murales y evaluar las anomalías de la motilidad de la pared miocárdica o aneurismas ventriculares, la no visualización de trombos en el ventrículo izquierdo no excluye la posibilidad de un ictus cardioembólico. No obstante, la aparición de ictus isquémico durante la perfusión de rt-PA implica la existencia de un mecanismo no tromboembólico, por ser una situación inesperada en un estado de fibrinólisis sistémica.

En el presente caso, la aparición de hipotensión, estenosis de la arteria carotídea y la presencia de un infarto en territorio frontera implica un daño hemodinámico carotídeo izquierdo. Hasta la fecha sólo se ha publicado un caso de infarto en territorio frontera tras tratamiento con fibrinolítico [3]; este paciente pre-

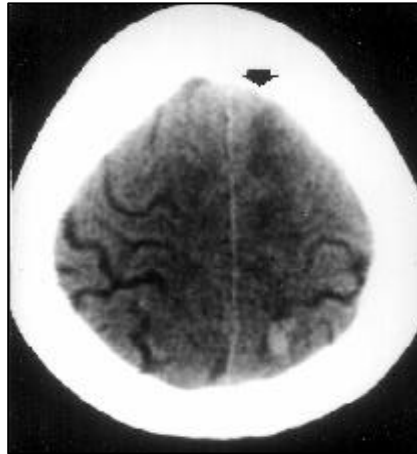


Figura 1. TAC craneal. Infarto frontera (flecha) en el territorio de la arteria cerebral anterior-cerebral media izquierda, con una pequeña hemorragia petequeal posterior.

sentó una disección aórtica y *shock* cardiogénico, con cirugía. En nuestra paciente, sospechamos que la hipotensión acompañada del tratamiento con rt-PA, en el contexto de un IAM anterior, pudo ser la causa del ictus ya que no existieron otros datos de bajo gasto cardíaco. La hipotensión es una complicación bien conocida del tratamiento trombolítico, que aparecen en el 22 y 5,6% de pacientes tratados con urocinasas y rt-PA, respectivamente [6]. Es más frecuente en IAM anterior, suele ser breve y generalmente fácil de controlar con medidas simples como perfusión de líquidos, maniobras posicionales o la interrupción de vasodilatadores, frecuentemente coadministrados en el IAM. Si bien la hipotensión está considerada como una complicación menor sin secuelas secundarias [6], nuestro caso indica que puede tener consecuencias mayores.

Aunque se han propuesto varios mecanismos, se desconoce la causa básica de hipotensión relacionada con tratamiento trombolítico. El tratamiento con rt-PA puede estar asociado, aunque no necesariamente causar, arritmias por reperfusión; éstas no se registraron en nuestra paciente en la fase aguda del ictus.

La patología aterosclerótica carotídea se correlaciona con la patología coronaria, y una hipotensión de cualquier origen puede dar lugar a hipoperfusión cerebral y a un infarto hemodinámico. Aunque el tratamiento trombolítico precoz en el IAM es más eficaz, especialmente en las primeras dos horas [7], se debe tener especial precaución en pacientes con ictus previo o sospecha de estenosis de vasos supraórticos.

En definitiva, puede producirse un ictus isquémico secundario a mecanismo hemodinámico (*watershed infarction*) durante el tratamiento trombolítico. Debemos considerar siempre la posibilidad de coexistencia de estenosis de los vasos supraórticos en pacientes con IAM tratados con fibrinolíticos y las condiciones que pueden producir hipotensión o bajo gasto cardíaco, ser estrictamente controladas. [<http://www.revneurol.com/3108/j080798.pdf>]

M. Seijo-Martínez^a, A. Pais^b,
M. Castro del Río^a, M. Silva-Martínez^c

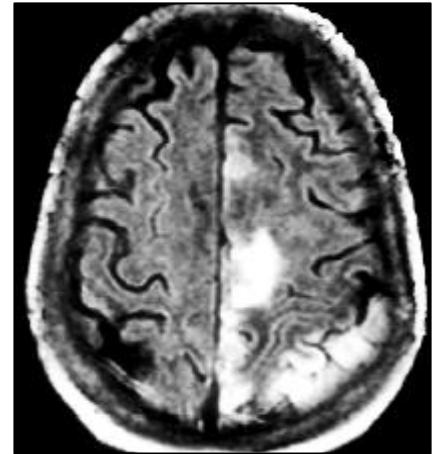


Figura 2. RM craneal. Flair. Infarto frontera en el territorio de la arteria cerebral anterior-cerebral media izquierda, y arteria cerebral media-cerebral posterior izquierda.

Recibido: 08.06.00. Aceptado: 27.06.00.

^a Servicio de Neurología. ^b Servicio de Cuidados Intensivos. ^c Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España.

Correspondencia: Dr. Manuel Seijo-Martínez. Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Loureiro Crespo, s/n. E-36001 Pontevedra. Fax +34 986 807 050. E-mail: mseijom@meditex.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1,000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
2. Sloan MA, Gore JM. Ischemic stroke and intracranial hemorrhage following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a risk-benefit analysis. *Am J Cardiol* 1992; 69: 21A-38.
3. Sloan MA, Price TR, Terrin ML, Forman S, Gore JM, Chaitman BR, et al. Ischemic cerebral infarction after rt-PA and heparin therapy for acute myocardial infarction. The TIMI-II pilot and randomized clinical trial combined experience. *Stroke* 1997; 28: 1107-14.
4. Gore JM, Sloan M, Price TR, Randall AM, Bovill E, Collen D, et al. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction study. *Thrombolysis in myocardial infarction, phase II, pilot and clinical trial. Circulation* 1991; 83: 448-59.
5. Stafford PJ, Strachan CJL, Vincent R, Chamberlain DA. Multiple microemboli after disintegration of clot during thrombolysis for acute myocardial infarction. *Br Med J* 1989; 299: 1310-2.
6. Tisdale JE, Colucci RD, Ujhelyi MR, Kluger J, Fieldman A, Chow MSS. Evaluation and comparison of the adverse effects of streptokinase and alteplase. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 440-4.
7. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-5.