

Reumatismo barbitúrico como complicación del temblor esencial

El temblor esencial es una enfermedad caracterizada por la presencia de temblor con predominio postural que puede afectar a uno o varios de los segmentos corporales siguientes: extremidades superiores, cabeza, laringe y extremidades inferiores. Además, puede acompañarse de síntomas cerebelosos leves con un curso lentamente progresivo [1].

El tratamiento del temblor esencial puede ser médico o quirúrgico. En las alternativas de tratamiento farmacológico son de probada utilidad el propranolol y la primidona [2]. Como terapia de segunda línea puede utilizarse levitiracetam, topiramato y zonisamida [3-5].

Aportamos aquí la aparición de una rara complicación del uso de primidona en temblor esencial, el llamado reumatismo barbitúrico. En la actualidad, esta complicación es muy inusual y los casos aportados en tal sentido se remontan a tiempos en los cuales los barbitúricos se utilizaban masivamente para el control de cuadros epilépticos y ansiosos, además de la ya mencionado temblor esencial [6].

El objetivo del presente trabajo es recordar esta complicación que, dada la conducta actual referente al uso de barbitúricos, es infrecuente en general; sin embargo, debe estar en el diagnóstico diferencial del neurólogo, en particular aquél dedicado a trastornos del movimiento.

Varón de 72 años de edad que presenta un cuadro de temblor postural de las extremidades superiores, mayor en la derecha, de siete años de evolución. En un primer momento, el temblor de carácter leve se controlaba con el uso de alcohol en dosis bajas y en situaciones puntuales. Una tomografía computarizada y una resonancia magnética cerebrales así como exámenes plasmáticos que incluían la prueba de función hepática, tiroidea y renal, resultaron normales. Se diagnostica temblor esencial y se prescribe propranolol 20 mg/día, dividido en dos dosis. Durante cuatro años hay buen control de la sintomatología, tras los cuales se produce una notable exacerbación de los síntomas. Un nuevo estudio con exámenes plasmáticos resulta normal. Se prescribe un aumento de dosis de propranolol hasta 120 mg/día, momento en el cual presenta síntomas compatibles con hipotensión ortostática, por lo que se disminuye la dosis a 80 mg/día, y la sintomatología se reduce. Dado que el temblor persiste con una intensidad que interfiere en las actividades de la vida diaria, se decide iniciar el tratamiento con primidona en dosis escalonadas hasta 250 mg/día, con lo que el temblor se alivia notablemente y puede incluso suspenderse el propranolol.

Transcurridos seis meses desde el inicio del uso de primidona, el paciente presenta un aumento de volumen en las articulaciones metacarpofalángicas de ambas extremidades superiores, mayor en la derecha. También se observa rigidez matinal y artralgias de la zona, con evidente enrojecimiento de ambas manos. En una evaluación reumatológica, tanto clíni-

ca como con exámenes de laboratorio, se descarta artritis reumatoidea, por cristales y otras. Se diagnostica artritis seronegativa de causa indeterminada y se prescriben antiinflamatorios con pobre respuesta sintomática. El cuadro de artritis afecta luego codos y hombros bilaterales, siempre mayor en el lado derecho, con afectación también de estructuras periarticulares, tendinosas y ligamentosas.

Desde el inicio del cuadro artrítico hay un empeoramiento del temblor, que evoluciona de moderado a intenso y que se presenta de manera ocasional en reposo, aunque siempre predomina en función de la postura. Las dosis de primidona se aumentan hasta 500 mg/día.

Al aparecer rigidez y ocasional temblor en reposo, se sospecha cuadro parkinsoniano; sin embargo, no existía hiposmia ni trastorno conductual del sueño REM. Una prueba con levodopa (hasta 1.000 mg/día durante un mes) no produjo variación en la clínica. Se realizaron una ecotomografía transcraneal y un test de olfato, que resultaron normales. Por lo tanto, se descarta una enfermedad de Parkinson.

Como el temblor se intensificó concomitantemente a la aparición de la artritis, se aumentaron las dosis de primidona, pero el cuadro no se modificó de forma notable. Al indicarse clonacepam, éste induce somnolencia diurna importante. Se decide llevar a cabo un tratamiento de segunda línea, con el empleo de manera consecutiva de mirtazapina, levitiracetam, gabapentina y topiramato. Con este último fármaco se logra el control del temblor, pero al asociarse con primidona hay excesiva sedación, por lo que se suspende esta última.

Al realizar la retirada de la primidona, el paciente muestra mejoría significativa del cuadro artrítico, que se resuelve por completo al cabo de tres semanas. Se mantiene el topiramato como tratamiento antitembloroso.

El paciente viaja fuera del país, donde consulta a un neurólogo por cuadro de cefalea. Le prescriben analgésicos y le vuelven a administrar primidona como tratamiento del temblor esencial. Tras una semana de uso reaparece artritis en ambas manos. Al suspender la primidona se resuelve nuevamente el cuadro.

Actualmente, el paciente toma topiramato, con buena respuesta clínica.

El mecanismo de acción de la primidona como antitembloroso se desconoce. Ésta se metaboliza en dos metabolitos: fenobarbital y metilfenilmalonamida. El efecto antitembloroso se debería a una interrelación entre ambos o a un tercer metabolito aún no detectado, pues al utilizarse tanto fenobarbital como metilfenilmalonamida de forma aislada no se consigue efecto antitembloroso [7].

Existe una amplia gama de fármacos capaces de inducir reacciones tipo mesenquimopatía. En particular, los barbitúricos pueden inducir reacciones tipo lupus, artritis o fibromialgia, pero no existe dato alguno sobre la tasa de incidencia o prevalencia de esta complicación [8-10]. Específicamente, el fenobarbital es capaz de inducir todas las reacciones antes escritas; sin embargo, de manera sorprendente, existen escasas informaciones respecto a la primidona, a pesar de ser un profármaco del fenobarbital [11].

El mecanismo mediante el cual los barbitúricos, en general, y la primidona, en particular, son capaces de inducir un cuadro de artritis es desconocido. Se ha postulado una interacción en las vías metabólicas del ácido úrico y/o la activación de enzimas que participan en la degradación de proteínas constituyentes de ligamentos, sinovial y estructuras periarticulares; sin embargo, hasta la fecha no existe una hipótesis demostrada de forma fehaciente [12].

El tratamiento del reumatismo barbitúrico consiste en suspender el fármaco responsable del cuadro, así como la terapia física intensiva. Los fármacos asociados para el alivio sintomático han demostrado efectividad pobre. A pesar de estas medidas, una proporción importante de los pacientes afectados mantiene las molestias como un estado secular.

El caso presentado es característico de un reumatismo barbitúrico y, dado que existe una gran variedad de presentación de síntomas reumatológicos asociados a barbitúricos, es preferible denominarlo de esta manera, genéricamente como reumatismo. La fuerte asociación temporal entre el uso de primidona y la aparición del cuadro, así como el alivio de éste al suspender el tratamiento barbitúrico, hace que el diagnóstico sea evidente. A pesar de lo anterior, su diagnóstico es difícil, pues se presenta en una población susceptible a enfermedades reumatológicas y donde la sospecha clínica de reumatismo inducido por fármacos es baja.

Por tanto, es necesario tener presente esta complicación que puede deteriorar significativamente la calidad de vida del paciente y que incluso puede cuestionar el diagnóstico de temblor esencial, al confundirse la rigidez y lentitud inducida por el reumatismo con síntomas parkinsonianos, tal como ocurrió en el caso descrito.

P. Venegas-Francke, M. Sinning

Aceptado tras revisión externa: 28.04.09.

Unidad de Trastornos del Movimiento. Departamento de Neurología y Neurocirugía. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago de Chile, Chile.

Correspondencia: Dr. Pablo Venegas Francke. Los Laureles, 7042. La Reina. Santiago de Chile, Chile. Fax: +56-2-4177604. E-mail: pablovf@mi.cl

BIBLIOGRAFÍA

1. Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000; 54: S2-6.
2. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey Jr. RB, 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.
3. Sanz-Cartagena P, Fossas P, Floriach-Robert M, Serra-Prat M, Cano A, Palomerías E. Eficacia y tolerabilidad del levitiracetam en pacientes con temblor esencial: datos de un ensayo abierto de 11 semanas de seguimiento. *Rev Neurol* 2007; 45: 134-6.
4. Bermejo PE, Dorado R. Topiramato en el temblor esencial refractario. *Rev Neurol* 2007; 45: 188-9.

5. Bermejo PE, Ruiz-Huete C, Dorado R, Anciones B. Zonisamida en el temblor esencial refractario. *Rev Neurol* 2008; 46: 139-42.
6. Lyons KE, Pahwa R, Comella CL, Eisa MS, Elble RJ, Fahn S, et al. Benefits and risks of pharmacological treatments for essential tremor. *Drug Saf* 2003; 26: 461-81.
7. Serrano-Dueñas M. Use of primidone in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. Double-blind comparative study with one-year follow-up. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 10: 29-33.
8. Rovetta G, Baratto L, Monteforte P. Low dose gabapentin for shoulder-hand syndrome induced by phenobarbital: a three-month study. *Drugs Exp Clin Res* 1999; 25: 185-91.
9. Goldman SI, Krings MS. Phenobarbital-induced fibromyalgia as the cause of bilateral shoulder pain. *J Am Osteopath Assoc* 1995; 95: 487-90.
10. Taylor LP, Posner JB. Phenobarbital rheumatism in patients with brain tumor. *Ann Neurol* 1989; 25: 92-4.
11. Lazcano E, Zarranz J, Tolosa E, Gómez JC. Enfermedades caracterizadas por movimientos involuntarios. In Zarranz JJ, ed. *Neurología*. 3 ed. Madrid: Elsevier Science; 2002. p. 526.
12. Saviola G, Abdi Ali L, Avanzi S, Trentanni C. Phenobarbital rheumatism associated with gouty arthritis. Case report with 18-month follow-up. *Clin Ter* 2003; 154: 349-51.

Síndrome *savant* con diagnóstico en la edad adulta

El concepto de 'persona con talento' es vago e impreciso, ya que varía según la cultura, la época o el contexto en que se utilice. Grandes personajes de la historia, considerados hoy como 'auténticos sabios', pudieron poseer un curioso síndrome, consistente en unas habilidades fuera de lo común para ciertas actividades, como la música, las matemáticas o el arte, entre otras, junto a trastornos generalizados del desarrollo, o también conocido como 'espectro autista'. Dentro de este abanico de trastornos que supone el espectro autista, existe uno de alto rendimiento o funcionamiento llamado síndrome de Asperger (dentro de este cuadro sindrómico se engloba hoy en día el síndrome *savant*), porque dichos pacientes poseen asombrosas habilidades (del francés, *savant*, 'sabio'), pero manteniendo una pobre relación social o de comunicación oral, a veces con un bajo cociente de inteligencia (CI) [1]. Según prevalezca una cualidad sobre la otra, se diferencian diferentes *savants*, hablando así de *idiots savants*, término hoy en desuso, cuando prevalece un bajo CI sobre las habilidades de aprendizaje; *savants* de minucias, cuando poseen limitadas habilidades y bastantes restricciones sociales; *savants* con talento, cuando poseen una habilidad que sobresale sobre la media, y *savants* prodigiosos, cuando estas cualidades son realmente excepcionales, incluso con un CI por encima de la media [2].

Aunque es un síndrome que se suele diagnosticar en la infancia, hay casos que pasan

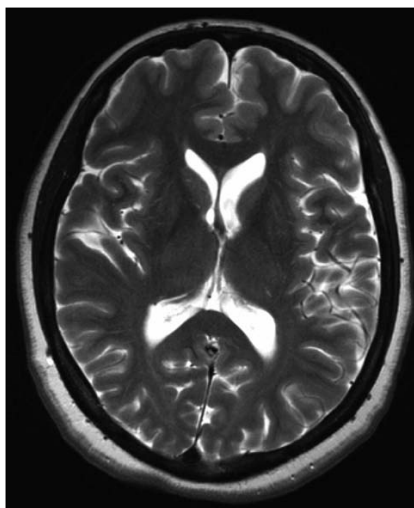


Figura. RM cerebral, corte axial en T₂, que muestra una mínima asimetría interhemisférica a favor del hemisferio izquierdo.

desapercibidos a estas edades para la comunidad científica, llegan a adultos sin diagnóstico, e incluso 'etiquetados' como auténticos 'genios'. Entre estos últimos se podrían encontrar —muchos de ellos sin haberlo sabido nunca— grandes músicos, matemáticos, artistas y, por qué no, médicos de todos los tiempos. Por nombrar sólo algunos ejemplos, sin salir de nuestro ámbito, entre algunos compañeros de profesión podemos encontrar al gran Pierre Briquet [3], descriptor entre muchas otras cosas del síndrome que lleva su nombre, y maestro del padre de la neurología, Jean-Martin Charcot. También pudo ser *savant* Charles Richet [4], premio Nobel de Medicina en 1913 por sus descubrimientos sobre anafilaxia, o William Thornton [5], médico que destacó más en su faceta arquitectónica, al ser el primero en diseñar el Capitolio de Washington, entre otras muchas obras arquitectónicas.

Presentamos el caso de una paciente adulta e invidente de nacimiento, que de forma casual acude a nuestra consulta, y sin estar diagnosticada, cumplía los criterios de síndrome *savant*.

Mujer de 51 años que acudió con su padre a la consulta. De hecho, ella no era la paciente sino la acompañante, y el motivo de consulta de su padre nada tenía que ver con ella. Al finalizar la consulta, preguntó su padre: 'Por cierto, doctor, ¿le puedo preguntar su fecha de nacimiento?'. Tras decirse, su hija contestó rápidamente: 'Sábado', lo cual, tras comprobarlo en un calendario, era correcto. Este ejercicio se repetía de forma precisa con cualquier fecha de nacimiento de otros integrantes de nuestra consulta. Indagando más en su historia clínica, se trataba de una mujer invidente de nacimiento; el diagnóstico al nacer fue de prematuridad de seis meses y medio, tras un embarazo complicado con una importante infección renal de la madre. Nació con un peso de 1.125 g, y al poco de nacer se observó amaurosis total por una fibroplasia retrolental de grado III, tras estar en la incubadora durante 47 días sometida a atmósfera de oxígeno y

una retirada brusca. Había cursado estudios elementales, aunque se le había diagnosticado retraso mental, inatención y bloqueo mental, con frecuentes conductas estereotipadas de tipo autista. Había aprendido, en cambio, a leer según el método Braille. La relación de los padres con ella era de hiperprotección, con aislamiento casi total del mundo extrafamiliar. Para aumentar nuestra admiración, la paciente poseía otra habilidad más impactante aún, pues era capaz de tocar perfectamente al piano cualquier melodía con sólo escucharla una vez, sin haber estudiado música. Como anécdota al respecto, contaba su padre que un afamado compositor interpretó una partitura propia, y, acto seguido, su hija tocó exactamente igual, con el consiguiente enfado del compositor, al sentir plagada su obra.

Las pruebas realizadas a la paciente fueron un electroencefalograma, desincronizado, pero desprovisto de otras anomalías, y una resonancia magnética cerebral de alto campo, que mostraba una leve asimetría en el tamaño de ambos ventrículos laterales, siendo el izquierdo mínimamente mayor, en especial en el territorio frontal. El espacio interhemisférico posterior, así como la hoz cerebral en su porción posterior, tenía un moderado desplazamiento hacia el lado derecho, siendo el izquierdo de mayor tamaño relativo (Figura).

Un estudio neuropsicológico adaptado a las condiciones de la paciente reveló una buena orientación en tiempo y en persona, pero no en lugar. A pesar de tener una capacidad extraordinaria para calcular días de la semana a partir de una fecha (día-mes-año), así como para interpretar cualquier pieza musical, tenía dificultades para el cálculo mental. En cuanto a la memoria, mostraba dificultades en evocar libremente material que se le hubiera presentado previamente, tanto a corto como a largo plazo, de forma libre e incluso cuando se le facilitaban pistas, y que relacionaba con sucesos de su vida o noticias reales. El reconocimiento de dicho material era capaz de realizarlo correctamente. Destacaba la presencia de ecolalias y un lenguaje poco fluido; respondía cuando se le preguntaba y en pocas ocasiones presentaba lenguaje espontáneo.

Como conclusión, destacar que la paciente padecía un retraso cognitivo importante, con habilidades extraordinarias, como son el cálculo de días de la semana y la interpretación musical, compatibles con un síndrome del espectro autista.

Hemos expuesto un caso muy llamativo de síndrome *savant*, que hasta la edad adulta no había podido diagnosticarse. Sin embargo, y aunque sólo se han descrito un centenar de casos *savant* en todo el mundo, casos no tan evidentes como el nuestro pueden pasar inadvertidos para la comunidad científica, incluso muchos de ellos pueden ser auténticos genios o expertos, y ser admirados por poseer una cualidad o habilidad extraordinaria. Cuántas veces hemos oído el apelativo de 'sabio despidado' o 'genio loco' para definir a esas personas, que tienen poco desarrollada su afectividad, o su relación con el mundo exterior, muchas veces extravagantes, y sin embargo disponen de unas capacidades en un campo (o