



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Tratamiento de la ataxia en la esclerosis múltiple

Mills RJ, Yap L, Young CA

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2

Producido por



Si desea suscribirse a "La Biblioteca Cochrane Plus", contacte con:

Update Software Ltd, Summertown Pavilion, Middle Way, Oxford OX2 7LG, UK

Tel: +44 (0)1865 513902 Fax: +44 (0)1865 516918

E-mail: info@update.co.uk

Sitio web: <http://www.update-software.com>



Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

Ningún apartado de esta revisión puede ser reproducido o publicado sin la autorización de Update Software Ltd.

Ni la Colaboración Cochrane, ni los autores, ni John Wiley & Sons, Ltd. son responsables de los errores generados a partir de la traducción, ni de ninguna consecuencia derivada de la aplicación de la información de esta Revisión, ni dan garantía alguna, implícita o explícitamente, respecto al contenido de esta publicación.

El copyright de las Revisiones Cochrane es de John Wiley & Sons, Ltd.

El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en www.thecochranelibrary.com.

ÍNDICE DE MATERIAS

RESUMEN.....	1
RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS.....	2
ANTECEDENTES.....	2
OBJETIVOS.....	2
CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN.....	2
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	3
MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	4
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	4
CALIDAD METODOLÓGICA.....	5
RESULTADOS.....	6
DISCUSIÓN.....	7
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	8
AGRADECIMIENTOS.....	9
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS.....	9
FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	9
REFERENCIAS.....	9
TABLAS.....	13
Characteristics of included studies.....	13
Characteristics of excluded studies.....	15
CARÁTULA.....	16

Tratamiento de la ataxia en la esclerosis múltiple

Mills RJ, Yap L, Young CA

Esta revisión debería citarse como:

Mills RJ, Yap L, Young CA. Tratamiento de la ataxia en la esclerosis múltiple (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Fecha de la modificación más reciente: 06 de noviembre de 2006

Fecha de la modificación significativa más reciente: 27 de agosto de 2006

RESUMEN

Antecedentes

El temblor incapacitante o la ataxia es frecuente en la esclerosis múltiple (EM) y la padece hasta el 80% de los pacientes en algún momento de su enfermedad. Se cuenta con diversos tratamientos, desde la farmacoterapia hasta la neurocirugía estereotáxica para la rehabilitación neurológica.

Objetivos

Evaluar la eficacia y tolerabilidad de los tratamientos farmacológicos y no-farmacológicos de la ataxia en los pacientes con EM.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en los recursos electrónicos siguientes: Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple (Cochrane MS Group trials register) (junio 2006), Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (número 2, 2006), National Health Service National Research Register (NRR) incluyendo el Medical Research Council Clinical Trials Directory (número 2, 2006), MEDLINE (enero 1996 hasta junio 2006), y EMBASE (enero 1988 hasta junio 2006). También se realizaron búsquedas manuales en las bibliografías de los artículos pertinentes, en las revistas médicas y de neurología y en los libros de resúmenes de los congresos importantes de neurología y de EM (2001 a 2006). Se trató de establecer comunicación directa con expertos y compañías farmacéuticas.

Criterios de selección

Se incluyeron los ensayos aleatorios cegados, controlados con placebo o que compararon dos o más tratamientos. Los ensayos que probaban fármacos debían tener cegamiento de los participantes y del evaluador de los resultados. Los ensayos que probaban las intervenciones quirúrgicas o los efectos de la fisioterapia, en los que los participantes no podían haber sido cegados al tratamiento, deben haber tenido evaluadores independientes cegados al tratamiento. Se incluyeron los ensayos con diseño cruzado (crossover).

Recopilación y análisis de datos

Tres revisores independientes extrajeron los datos y resumieron los hallazgos de los ensayos. No se realizó un metanálisis debido a que las medidas de resultado eran inadecuadas y a que los estudios revisados presentaban problemas metodológicos.

Resultados principales

Cumplieron los criterios de inclusión de la revisión diez ensayos controlados con asignación al azar. Se examinaron seis estudios controlados con placebo (farmacoterapia) y cuatro estudios comparativos (uno de neurocirugía estereotáxica y tres de rehabilitación neurológica). En los estudios no se utilizaron medidas de resultado estandarizadas. En general, las farmacoterapias fueron poco satisfactorias y los datos sobre la neurocirugía o la rehabilitación no eran suficientes para motivar cambios de la práctica.

Conclusiones de los autores

La eficacia absoluta y comparativa y la tolerabilidad de las farmacoterapias para el tratamiento de la ataxia en la EM están mal documentadas y no se pueden hacer recomendaciones para guiar su prescripción. Aunque los estudios sobre neurocirugía y rehabilitación neurológica han mostrado resultados alentadores no se pueden desarrollar indicaciones absolutas para el tratamiento con estos métodos. Es necesario desarrollar medidas estandarizadas y bien validadas de la ataxia y del temblor y emplearlas en ensayos controlados aleatorios más amplios realizados con un cegamiento cuidadoso.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

No hay pruebas suficientes para el uso de algún tratamiento para la incoordinación del movimiento de los miembros (ataxia) o el temblor en la esclerosis múltiple (EM).

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central que afecta típicamente a los adultos jóvenes y de mediana edad. Puede dar lugar a muchos síntomas diferentes incluida la ataxia.

Para ayudar a controlar estos síntomas se han desarrollado varios tratamientos diferentes como fisioterapia, neurocirugía y fármacos orales con extractos de cannabis, isoniazida o baclofeno. Los autores realizaron una búsqueda en la bibliografía médica y encontraron que sólo 10 de 59 estudios cumplieron los criterios de calidad metodológica mínima necesaria para la inclusión en esta revisión. Estos estudios representaron un total de 172 pacientes con EM y ataxia. Esta revisión ha encontrado que no hay pruebas suficientes para sugerir que algún tratamiento (fármaco, fisioterapia o neurocirugía) proporciona una mejoría mantenida de la ataxia o el temblor. Se necesita más investigación

ANTECEDENTES

La palabra ataxia (del griego) significa literalmente desorden o confusión (Simpson 1990). Clínicamente se usa para describir diversos trastornos que pueden ocurrir al realizar los movimientos voluntarios; incluidos la incoordinación, dismetría, disdiacocinesia y temblor. Es resultado de lesiones en el cerebelo y sus conexiones (Ghez 2000)).

La incidencia de ataxia en la EM es elevada y cerca de 80% de los pacientes presentan síntomas en algún momento de su enfermedad (Swingler 1992). La multiplicidad de las lesiones de la EM dificulta correlacionar las lesiones histológicas con las características clínicas (Alusi 1999, Alusi 2001a), sin embargo en los pacientes con EM y ataxia cerebelosa crónica se ha demostrado que la discapacidad se correlaciona con el número de lesiones infratentoriales T1 hipointensas observadas en la resonancia magnética (Hickman 2001). Se ha demostrado la influencia de los aferentes sensoriales en la disfunción cerebelosa de la EM, combinado con otros trastornos cerebelosos (Quintern 1999)).

Hay varias maneras de evaluar la ataxia y el temblor que van desde las pruebas funcionales sencillas como la marcha cronometrada, pruebas para marcar en un panel de imágenes (target board tests), pruebas de redacción y dibujo y medición del volumen de agua derramada de una taza (Alusi 1999, Alusi 2003, Erasmus 2001); hasta las escalas de calificación como el Kurtzke functional system (sistema funcional de Kurtzke) (Kurtzke 1983) y el Fahn tremor rating (calificación del temblor

de Fahn) [Fahn 1988]; y los análisis cinemáticos más complejos con el uso de registro tridimensional, infrarrojo o de video de marcadores luminosos colocados en las articulaciones con o sin electromiografía simultánea (Quintern 1999, Murray 1999)).

Esta revisión evalúa la efectividad y tolerabilidad de los tratamientos de la ataxia en los pacientes con EM.

OBJETIVOS

Evaluar la eficacia y tolerabilidad de los tratamientos farmacológicos y no-farmacológicos de la ataxia y el temblor en pacientes con EM.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Se incluyeron los ensayos aleatorios (ECA) cegados controlados con placebo o que compararon dos o más tratamientos. Se excluyeron los ensayos cuasialeatorios o no aleatorios. Los ensayos que probaban fármacos debían tener cegamiento de los participantes y del evaluador de los resultados. Los ensayos que probaban intervenciones quirúrgicas o los efectos de la fisioterapia, en los que los participantes no podían cegarse al tratamiento, debían al menos haber tenido evaluadores independientes cegados al tratamiento. Se incluyeron los ensayos con diseño cruzado (crossover).

Tipos de participantes

Se incluyeron pacientes de cualquier edad y sexo, con EM (definida según los criterios de Poser) (Poser 1983) o McDonald (McDonald 2001) de cualquier tipo evolutivo. Los pacientes debían tener síntomas o signos de ataxia, o temblor de acción sin otras características de ataxia.

Se excluyeron los pacientes que presentaron una recurrencia o recibieron corticosteroides menos de 30 días antes (se incluyeron los estudios donde esta información no se declaró explícitamente). Se excluyeron los estudios que incluían a pacientes con otros diagnósticos, a no ser que se pudiera obtener información individual sobre los pacientes con EM de los resultados publicados o a través del contacto con los autores.

Tipos de intervención

El uso de un fármaco en al menos un brazo del estudio durante al menos una semana. Se consideraron las intervenciones quirúrgicas, como la estimulación cerebral profunda, o las ortesis, como las férulas o los pesos, o la fisioterapia, si fue posible realizar evaluación cegada.

Tipos de medidas de resultado

Medida de resultado primaria

Eficacia: si la intervención produce un cambio de la gravedad de la ataxia medida por cualquier método validado.

Seguridad: la incidencia de eventos adversos o eventos adversos graves.

Medidas de resultado secundarias

Eficacia: cambio de las calificaciones de la limitación de las actividades (discapacidad) o de la puntuación de la calidad de vida. Duración de la eficacia del tratamiento.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

1) Búsquedas electrónicas en: i) Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple (Cochrane EM Group Trials Register), ii) Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (The Cochrane Library, número 2, 2006), iii) MEDLINE (1966-junio 2006), iv) EMBASE (1966-junio 2006). El término utilizado para todas las búsqueda fue: (ataxia OR tremor) AND multiple sclerosis con límites para ensayos clínicos.

Base de datos PUBMED:

1. Multiple Sclerosis[MESH]
2. Myelitis, Transverse[MESH:noexp]
3. Demyelinating Diseases[MESH:noexp]
4. Encephalomyelitis, Acute Disseminated[MESH]
5. "multiple sclerosis" OR "transverse myelitis" OR "optic neuritis" OR device OR adem OR "neuromyelitis optica" Field: Title/Abstract
6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7. "Clinical Trial"[Publication Type]

8. randomized Field: Title/Abstract
9. placebo Field: Title/Abstract
10. "drug therapy"[Subheading]
11. randomly Field: Title/Abstract
12. trial Field: Title/Abstract
13. groups Field: Title/Abstract
14. #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15. #6 AND #14
16. "Animals"[MeSH]
17. "Humans"[MeSH]
18. #16 NOT (#16 AND #17)
19. #15 NOT #18
20. "ataxia"[MH]
21. "tremor"[tw]
22. ATAXIA explode all tress [MESH]
23. TREMOR explode all trees [MeSH]
24. 20 OR 24
25. 19 AND 24

Base de datos: EMBASE

1. encephalomyelitis'/exp
2. 'demyelinating disease'/exp
3. 'multiple sclerosis'/exp
4. 'myeloptic neuropathy'/exp
5. 'multiple sclerosis':ti,ab
6. neuromyelitis optica:ti,ab
7. encephalomyelitis:ti,ab
8. adem:ti,ab
9. devic:ti,ab
10. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9
11. 'crossover procedure'/exp
12. 'double blind procedure'/exp
13. 'single blind procedure'/exp
14. 'randomized controlled trial'/exp
15. random*:ti,ab
16. factorial*:ti,ab
17. crossover:ti,ab
18. cross AND over:ti,ab
19. placebo*:ti,ab
20. 'double blind':ti,ab
21. 'single blind':ti,ab
22. assign*:ti,ab
23. alloact*:ti,ab
24. volunteer*:ti,ab
25. 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24
26. 10 and 25
27. 26 and human
28. "ataxia"[MESH]
29. "tremor" [tw]
30. ATAXIA explode all tress [MESH]
31. TREMOR explode all trees [MeSH]
32. 28 OR 31
33. 27 AND 32

Base de datos: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados - CENTRAL)

Estrategia de búsqueda:

1. Multiple sclerosis
2. Multiple-sclerosis*:me
3. 1 or 2
4. Demyelinating Disease
5. Demyelinating Diseases
6. Demyelinating-Diseases*:me
7. 4 or 5 or 6
8. Transverse Myelitis
9. Myelitis-Transverse*:me
10. 8 or 9
11. Neuromyelitis Optica
12. Neuromyelitis-Optica*:me
13. 11 or 12
14. Optic Neuritis
15. Optic-Neuritis*:me
16. 14 or 15
17. Encephalomyelitis Acute Disseminated
18. Encephalomyelitis-Acute-Disseminated*:me
19. 17 or 18
20. Adem
21. Devic
22. 3 or 7 or 10 or 13 or 16 or 19 or 20 or 21
23. "ataxia" [MH]
24. "tremor"[tw]
25. ATAXIA explode all tress [MESH]
26. TREMOR explode all trees [MeSH]
27. 23 OR 22
28. 22 AND 27

2) Listas de referencias de las revisiones publicadas sobre el control de los síntomas de la esclerosis múltiple y de los ECAs identificados.

3) Comunicación personal con los primeros autores de los ensayos o de revisiones pertinentes, y con otros expertos en esclerosis múltiple.

4) Los fabricantes de los fármacos identificados en los ECA pertinentes.

5) National Health Service National Research Register (NRR) incluyendo el Medical Research Council Clinical Trials Directory.

6) Búsquedas manuales en las revistas médicas y de neurología pertinentes (Neurology, Journal of Neurology; Multiple Sclerosis, Clinical Rehabilitation; Neurosurgery; Journal of Neurosurgery; Journal of Neurology; Neurosurgery and Psychiatry) and abstract books (2001-2006) of ECTRIEM (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis); EFNS (European Federation of Neurological Societies); ENS (European Neurological Society); ABN (Association of British Neurologists); AAN (American

Academy of Neurology) y ANA (American Neurological Association).

Se identificaron ensayos no publicados mediante las estrategias 3), 4), 5) and 6).

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Selección de estudios y extracción de datos

Los títulos y los resúmenes de los artículos identificados mediante las estrategias de búsqueda citadas anteriormente fueron evaluados por tres autores independientes (RJM, CAY y LY); cuando fue posible se examinaron las versiones con texto completo. Se llegó a un consenso sobre los estudios que cumplían los criterios de inclusión.

Evaluación de la calidad metodológica

La calidad de los estudios se evaluó de acuerdo con las guías del Manual Cochrane del Revisor (Cochrane Reviewer's Handbook) (Clarke 2003), de acuerdo con: el sesgo de selección, el sesgo de realización, el sesgo de deserción y el sesgo de detección. Cada revisor de forma independiente proporcionó a cada estudio una clasificación resumida de A (sesgo bajo), B (sesgo moderado) o C (sesgo alto). Las diferencias de la evaluación se resolvieron por consenso. Se excluyeron los estudios con elevado riesgo de sesgo. Los tres revisores resumieron las características de los pacientes y de los estudios y los datos de las medidas de resultado.

Análisis

No se realizó metanálisis por la diversidad de las intervenciones y de las medidas de resultado. Se da una descripción de los resultados de cada estudio individual.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Diez, de los 56 estudios identificados, cumplieron los criterios de inclusión.

(1) Isoniazida y piridoxina versus placebo

Dos estudios cruzados (crossover) (Bozek 1987; Hallett 1985) fueron revisados. En ambos estudios los brazos de tratamiento fueron de cuatro semanas de duración, con un período de lavado de una semana en Hallett 1985 antes del cruzamiento (crossover) y no hubo período de lavado en Bozek 1987. Se utilizaron diferentes dosis de isoniazida: Hallett 1985 comenzó con una dosis mínima de 300 mg una vez al día, aumentó a dos veces al día durante la segunda semana, tres veces al día en la tercera semana y cuatro veces al día en la cuarta semana. En Bolek 1987 el fenotipo acetilador del paciente (basado en la capacidad para acetilar una dosis estándar de 11 mg/kg de sulfametazina) determinó la dosis diaria de isoniazida administrada. Los acetiladores lentos recibieron isoniazida 12 mg/kg por día y los rápidos 20 mg/kg por día.

(2) Fármaco derivado del cannabis versus placebo

Se revisaron un estudio de grupos paralelos (Wade 2004) y dos estudios cruzados (crossover) (Fox 2004, Killestein 2002). Killestein 2002 comparó preparaciones orales de dronabinol, el extracto de la planta cannabis sativa, y placebo en un ensayo cruzado de dos brazos. Fox 2004 usó Cannador oral en un estudio cruzado (crossover) y Wade 2004 en un estudio de grupos paralelos usó un extracto medicinal de cannabis (Sativex), administrado por un spray sublingual.

(3) Baclofeno versus placebo

Se revisó un estudio cruzado (crossover) que usó baclofeno (Orsnes 2000)). La dosis inicial fue 5 mg tres veces al día con un aumento de 5 mg cada tres días hasta administrar 15 mg tres veces al día o la dosis máxima tolerada sin experimentar efectos secundarios. Después de 11 días con esta dosificación se realizaron las mediciones y se disminuyó gradualmente el tratamiento durante aproximadamente una semana. Hubo un período de lavado de dos semanas antes del cruzamiento al tratamiento alternativo con igual régimen.

(4) Talamotomía versus estimulación cerebral profunda (ECP)

Se examinó un estudio comparativo (Schuurman 2000)). Se informaron evaluaciones realizadas durante dos años de seguimiento. En un solo ensayo controlado aleatorio cegado se asignaron los pacientes al azar a la estimulación talámica o a la talamotomía. De los 68 pacientes del ensayo, diez tenían EM y fueron asignados al azar por igual entre los dos tratamientos.

(5) Estudios que compararon fisioterapia / rehabilitación neurológica

Se revisaron tres tipos diferentes de estudios comparativos de duración variable. Armutlu 2001 comparó los efectos de la rehabilitación neuromuscular con y sin agregar férulas de presión de Johnstone. Wiles 2001 comparó la fisioterapia en el hospital con fisioterapia domiciliaria y ningún tratamiento. Lord 1998 describió un estudio de grupos paralelos de fisioterapia de facilitación (basado en la deficiencia) versus fisioterapia orientada a la tarea (basado en la discapacidad).

CALIDAD METODOLÓGICA

(1) Isoniazida y piridoxina versus placebo

Bozek 1987 estudió a 10 pacientes con EM; no se informó la estabilidad de la enfermedad durante el mes anterior. Los pacientes, los médicos de asistencia y los evaluadores estaban cegados, pero hubo riesgo de violar el cegamiento del médico por la monitorización de las pruebas de la función hepática. Hubo sesgo de deserción moderado con tasa de abandono del 20% debido a los efectos secundarios o a la falta de eficacia.

Hallett 1985 reclutó a 7 pacientes con EM y temblor cerebeloso postural; no se informó la estabilidad de la enfermedad durante el mes anterior. Los pacientes, el médico a cargo y el evaluador estaban cegados. Hubo sesgo de deserción moderado con una

tasa de abandonos del 14% más la pérdida de los datos cuantitativos en otro 14%.

En ambos estudios el método de ocultación de la asignación fue incierto. Ambos estudios usaron las clasificaciones del temblor y los tremogramas grabados en video como medidas de resultado.

(2) Fármaco derivado del cannabis versus placebo

Wade 2004 incluyó tres centros en el Reino Unido con criterios de elegibilidad claramente especificados de los pacientes. Se reclutaron 160 pacientes con EM confirmada clínicamente, que había estado estable durante cuatro semanas. Cada uno tenía uno de cinco síntomas previstos: espasticidad, espasmos, problemas vesicales, temblor o dolor y estaban dispuestos a abstenerse del uso alternativo de un canabinoide durante siete días antes del cribado y en todo el estudio. En sólo 13 pacientes el temblor fue el síntoma primario. Los 13 pacientes con temblor completaron el estudio. Los pacientes, los médicos de asistencia y los evaluadores estaban cegados, pero el cegamiento de los pacientes estaba comprometido por los efectos secundarios dependientes de la dosis; no se administró un cuestionario no cegado.

Fox 2004 incluyó 14 pacientes con EM clínicamente definida con temblor visible del miembro superior; no se informó la estabilidad de la enfermedad durante el mes anterior. Completaron el estudio 13 pacientes. Los pacientes, los médicos de asistencia y los evaluadores estaban cegados, pero el cegamiento de los pacientes y del médico de asistencia estaba comprometido, ya que las dosis se ajustaban por los efectos secundarios. Nueve de los 14 pacientes respondieron correctamente en un cuestionario no cegado.

Killestein 2002 incluyó a 16 pacientes que presentaban EM confirmada clínicamente con espasticidad, y el temblor era un objetivo secundario del estudio. En el estudio de Ashworth (Ashworth 1964) se incluyeron los pacientes con una puntuación de espasticidad de al menos 2 en al menos un miembro y se excluyeron los que habían usado cannabinoides en los dos meses anteriores a la entrada al estudio. Todos los pacientes completaron el estudio. Los pacientes, los médicos de asistencia y los evaluadores estaban cegados, pero se observaron pacientes y médicos no cegados (porcentaje exacto no dado).

Los métodos de ocultación de la asignación estaban poco claros en Killestein 2002. Fox 2004 usó una lista de números generada por un sistema informático guardado en la farmacia dispensadora. En Wade 2004, se realizó la asignación al azar con bloques permutados de 4 miembros, estratificados por el síntoma primario nombrado y el centro. Se le proporcionó al farmacéutico de cada centro un programa aleatorio para cada síntoma primario y se asignaron los tratamientos en el orden del número secuencial del paciente de la lista apropiada de asignación al azar. Las medidas de resultado variaron en los estudios. Wade 2004 usó una escala analógica visual (VAS) de 100 mm para el temblor (anclaje no indicado), un cuestionario

de actividades cotidianas (AC) con temblor y una prueba con una clavija de nueve orificios (9HPT). Killestein 2002 usó el 9HPT y una VAS diaria como medidas de resultado del temblor. Fox 2004 usó la espirografía, el 9HPT, la acelerometría y las evaluaciones del temblor grabadas en video.

(3) Baclofeno versus placebo

Se incluyeron 14 pacientes con EM definida clínicamente y enfermedad estable durante al menos un mes en el estudio de Orsnes 2000. Todos los pacientes presentaban déficit funcional moderado y podían caminar sin ayuda y sin apoyo al menos durante tres minutos. Se suspendieron los fármacos antiespásticos durante una semana antes de la entrada al estudio y no se permitió durante el período de estudio ningún fármaco que podía afectar la espasticidad; no se permitió ingerir alcohol durante las 12 últimas horas antes de las pruebas. Todos los pacientes completaron el estudio. Los pacientes y los médicos de asistencia estaban cegados. No quedó claro si se utilizó un evaluador independiente.

El método de ocultación de la asignación fue incierto. La medida de resultado de la ataxia fue una medición del balanceo postural generado por un sistema informático a partir de los datos de una placa de fuerza.

(4) Talamotomía versus estimulación cerebral profunda (ECP)

Schuurman 2000 incluyó a 68 pacientes con temblor unilateral o bilateral de brazos, grave, refractario a un año al menos de farmacoterapia. Había 10 pacientes con EM. Se excluyeron los pacientes si eran menores de 18 años de edad; tenían disfunción cognitiva, enfermedad concomitante con mal estado premórbido, atrofia cerebral avanzada en la tomografía computadorizada o se les había realizado anteriormente una talamotomía. Los pacientes y los cirujanos inevitablemente no estaban cegados al tratamiento, pero la evaluación del temblor fue realizada por un neurólogo cegado. Los pacientes con estimulación talámica tuvieron contacto con el médico más frecuentemente.

Se realizó la asignación al azar con un código generado por un sistema informático, con ajuste por la causa y la extensión del temblor (unilateral versus bilateral). Los resultados de la ataxia fueron evaluados en puntos temporales de hasta seis meses después del procedimiento e incluyeron la evaluación del temblor grabado en video, una escala del temblor y la opinión de los pacientes del resultado de la cirugía.

(5) Estudios comparativos de fisioterapia / rehabilitación neurológica

Armutlu 2001 incluyó 26 pacientes con EM progresiva secundaria o primaria que tenían ataxia prominente con debilidad muscular leve y podían caminar sin ayuda. Los corticosteroides se suspendieron durante al menos un mes antes de iniciar el estudio. Todos los pacientes completaron el estudio. Los pacientes y los fisioterapeutas de asistencia no estaban

cegados al tratamiento; la evaluación la realizaron dos fisioterapeutas cegados.

Wiles 2001 incluyó 42 pacientes con esclerosis múltiple definitiva o probable que se quejaban de dificultades para caminar. Los pacientes debían tener al menos 18 años de edad, poder caminar durante cinco minutos con o sin ayuda y no haber presentado recurrencias. Hubo una tasa de abandonos del 7%. Los pacientes y los fisioterapeutas de asistencia no estaban cegados al tratamiento; un fisioterapeuta cegado realizó las evaluaciones.

Lord 1998 incluyó 23 pacientes con EM enviados a un servicio de rehabilitación especializado y que podían caminar 10 m con o sin supervisión y que no habían tenido recurrencias en los tres meses anteriores a la entrada al estudio. Hubo una tasa de abandonos de 13% debido a las recurrencias. Los pacientes y los fisioterapeutas de asistencia no estaban cegados al tratamiento; un fisioterapeuta cegado realizó las evaluaciones. Sin embargo, los pacientes tuvieron poca probabilidad de tener una manifiesta preferencia por cualquiera de las formas de tratamiento.

Se realizó la asignación al azar en Lord 1998 y Wiles 2001 usaron sobres cerrados. El método de ocultación de la asignación en Armutlu 2001 estaba poco claro. Todos los estudios usaron diferentes sistemas clínicos de calificación del equilibrio, la marcha y la ataxia.

RESULTADOS

No se intentó realizar un metanálisis debido al uso de diferentes criterios de inclusión en cada estudio y a las diversas medidas de resultado usadas.

(1) Isoniazida y piridoxina versus placebo

En Bozek 1987, se retiró un paciente debido a una probable reacción de hipersensibilidad. La reacción se resolvió cuando se interrumpió la isoniazida. Hallett 1985 no reportó efectos secundarios de la isoniazida.

Bozek 1987 informó mejoría clínica mínima en la evaluación grabada en video (no se proporcionó el nivel de significación estadística), no hubo cambio significativo de los tremogramas. Hallett 1985 informó que 4 de 7 pacientes estaban "mejor" en la evaluación subjetiva, no hubo ningún cambio significativo de la acelerometría.

Ningún estudio continuó la evaluación más allá de la duración de la administración del fármaco de estudio. No hubo cambios de las puntuaciones de discapacidad (puntuaciones del estado de discapacidad Kurtzke 1983).

(2) Fármaco derivado del cannabis versus placebo

En los estudios, el cannabis fue bien tolerado. Los efectos secundarios frecuentes fueron mareo leve, intoxicación y somnolencia.

Wade 2004 no informó cambios de las puntuaciones de la VAS y la 9HPT. Fox 2004 encontró que todos los cambios de los resultados de la ataxia fueron no significativos aparte del empeoramiento de la velocidad de golpear con los dedos. Killestein 2002 encontró que las puntuaciones del 9HPT fueron significativamente peores con dronabinol pero no fueron diferentes con el extracto de la planta.

Los resultados de la discapacidad en gran parte no cambiaron, aunque Killestein 2002 encontró que el extracto de la planta causó empeoramiento significativo del Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (Combinado funcional de la esclerosis múltiple), mientras que el dronabinol mejoró los dominios de salud mental y calidad de vida del Short Form-36 (SF-36) (Formulario corto-36). Ninguno de los estudios continuó la evaluación más allá de la duración de la administración del fármaco de estudio.

La conclusión derivada de los tres estudios fue que los fármacos derivados del cannabis no produjeron mejoría significativa del temblor.

(3) Baclofeno versus placebo

Orsnes 2000 observó que 9 de los 14 pacientes informaron efectos secundarios del baclofeno, como fatiga y mareos. Estos efectos fueron transitorios y leves.

No hubo ningún cambio estadísticamente significativo de la estabilidad postural o las otras medidas de resultado de discapacidad general. No se continuó la evaluación más allá de la duración de la administración del fármaco de estudio.

(4) Talamotomía versus estimulación cerebral profunda (ECP)

Hubo efectos adversos de trastorno de la marcha, disartria y paradójicamente ataxia del brazo en ambos grupos de tratamiento. Hubo una muerte relacionada con una intervención quirúrgica debida a hemorragia intracerebral, aunque no fue en un paciente con EM. Algunos de estos síntomas adversos persistieron a los seis meses.

Se eliminó el temblor con la talamotomía y la estimulación talámica en todos los pacientes inmediatamente después de la intervención quirúrgica. Sin embargo, a los seis meses el temblor había regresado en casi todos los pacientes con EM, aunque eran de menor gravedad que antes de la operación. En los pacientes con EM no hubo ningún cambio de las puntuaciones de discapacidad general.

(5) Estudios comparativos de fisioterapia / rehabilitación neurológica

En los tres estudios no se informaron eventos adversos.

Armutlu 2001 reportó mejorías del tiempo de mantener la postura de un miembro entre 10 y 30 segundos, más la extensión del paso en aproximadamente 3 cm después de la fisioterapia. El agregar férulas de presión de Johnstone no aportó ninguna ventaja extra. Wiles 2001 encontró que 16 sesiones de

fisioterapia en un hospital o en el domicilio mejoraron el tiempo de equilibrio en cerca de 5 segundos. De forma similar el tratamiento en el hospital mejoró muy poco el tiempo necesario para completar un 9HPT (media 190 segundos versus 207 segundos), mientras que el tratamiento domiciliario no lo mejoró. Lord 1998 encontró mejoría significativa del Berg balance test (prueba de equilibrio de Berg) con ambas formas de fisioterapia.

Ambos Wiles 2001 y Lord 1998 encontraron mejorías pequeñas de cerca de 1,5 unidades en el Rivermead mobility index (índice de movilidad de Rivermead). Armutlu 2001 encontró mejoría en la EDSS (Expanded disability status scale [Escala ampliada del estado de discapacidad] Kurtzke 1983) de 0,5 unidades. Sólo Wiles 2001 hizo evaluaciones después de terminado el tratamiento; encontró que las puntuaciones habían regresado a los niveles anteriores al tratamiento después de dos meses.

DISCUSIÓN

De los 56 estudios realizados durante los últimos 25 años, sólo 10 cumplieron con los criterios de calidad metodológica mínima necesarios para su inclusión en esta revisión. Estos ensayos representaron el estudio de un total de 172 pacientes con EM con ataxia o temblor. Varios estudios tenían tamaños de muestra muy pequeños ($n < 20$). Todos tenían un riesgo moderado de sesgo, principalmente debido al cegamiento inadecuado o la deserción de los sujetos. Casi todas las intervenciones resultaron en pocos o ningún cambio duradero de la ataxia.

Cegamiento

El cegamiento del paciente y del médico / evaluador es el principio central para eliminar el sesgo de realización; este principio es crucial si se usan medidas de resultado autocalificadas. Sin embargo, hay algunas intervenciones que son muy difíciles de cegar a pesar de los mejores esfuerzos en el diseño de los ensayos. Los fármacos con efectos secundarios inevitables, como la intoxicación, hacen que el uso de agentes como el alcohol (Koller 1984a, Koller 1984b) o los cannabinoides causen una violación del cegamiento no intencional (Zajicek 2003)). Los procedimientos quirúrgicos, si se comparan con ninguna intervención, no pueden ser doble ciegos y aun las operaciones simuladas sólo dan lugar a estudios simple ciegos. De igual manera, es imposible cegar la fisioterapia versus ningún tratamiento; sin embargo, los estudios que comparan la fisioterapia pueden aproximarse al cegamiento del paciente.

Medidas de resultado

No hay ninguna medida específica de resultado del temblor de la EM validada completamente y por tanto no fue sorprendente que se usaran en los estudios varias medidas de resultado diferentes. Hubo diversas evaluaciones clínicas subjetivas del rendimiento grabado en video, la acelerometría de los dispositivos colocados en la muñeca, las grabaciones electromiográficas (EMG) de superficie, escalas de

autocalificación, tiempo para completar un 9HPT, tiempo de equilibrio y análisis de la postura sobre un placa de fuerza.

Las evaluaciones clínicas subjetivas del temblor basadas en el rendimiento grabado en video son reproducibles si las realiza un solo evaluador. Sin embargo, pueden adolecer de problemas con la fiabilidad del evaluador, porque la gravedad se evalúa por la referencia a la propia experiencia y opinión del médico en lugar de algún estándar común (Hooper 1998). Además, en la evaluación de la marcha, la evaluación grabada en video no se correlaciona con la evaluación en vivo (Wiles 2003)). No se conoce la sensibilidad al cambio de este tipo de evaluación.

El uso de acelerómetros, EMG y placas de fuerza tiene la ventaja de proporcionar datos objetivos, aunque alguna interpretación todavía puede depender del análisis subjetivo del resto (Hallett 1985)). No hay trabajos sobre lo que se consideran cambios clínicamente detectables, p.ej. una disminución de 10% de la velocidad máxima del temblor puede ser estadísticamente significativa, pero puede no ser apreciable por el paciente o el médico. Aún los cambios apreciables no pueden, desde luego, dar lugar a algún beneficio en el sujeto que puede realizar una tarea particular.

Aunque las pruebas como el 9HPT han sido bien validadas en la EM como una medida de resultado de la función prensil del miembro superior, en particular como parte del EMFC (Rudick 2002), como una medida pura de la ataxia, pueden estar confundidas por la debilidad, la espasticidad o la deficiencia visual.

Tamaño del estudio

Los cálculos del tamaño de la muestra dependen del conocimiento del rendimiento de las medidas de resultado usadas. Por consiguiente, la determinación del tamaño de la muestra fue problemática en los estudios de esta revisión debido a la ausencia de medidas de resultado validadas. Sólo tres estudios intentaron realizar cálculos formales de poder estadístico basados en la limitada experiencia anterior (Wiles 2001, Wade 2004) o con la suposición de grandes cambios (50%) de las puntuaciones (Fox 2004). Muchos de los estudios más antiguos de farmacoterapia probablemente tenían poca potencia y Orsnes 2000 reconoció que el pequeño tamaño de la muestra puede haber confundido sus resultados

Los estudios comparativos requieren mayor número que los estudios controlados con placebo (o con ningún tratamiento) para demostrar las diferencias entre los tratamientos y puede representar en parte lo ocurrido en los estudios de Armutlu 2001 y Lord 1998 que no lograron detectar tales efectos entre los tratamientos.

Algunas notables exclusiones

Hubo dos estudios con tratamientos administrados por vía intravenosa de antagonistas de los receptores de la 5HT3 (Rice 1997, Monaca-Charley 2003) que fueron excluidos porque el tratamiento estuvo limitado a una dosis única. No estaba claro por qué no se usaron los regímenes de tratamiento más largos;

es difícil hacer cualquier recomendación para el tratamiento de los síntomas crónicos a partir de un estudio de dosis única. Rice 1997 prometió un estudio de un antagonista oral del receptor de la 5HT3, pero parece que no se ha publicado. Los intentos para establecer contacto con los autores con el uso de los datos de contacto proporcionados en las publicaciones fueron infructuosos y por tanto no fue posible determinar si este ensayo se había realizado. El estudio CAMS (Zajicek 2003) fue un estudio amplio del tetrahidrocannabinol administrado por vía oral. La ataxia fue sólo una medida de resultado secundaria autocalificada y, por la propia información de los investigadores hubo una significativa falta de cegamiento (66% a 71% de los médicos de asistencia y el 71% de los pacientes identificaron correctamente el fármaco activo del estudio, $p < 0,001$) debido a los efectos secundarios. Por consiguiente no se incluyó en la revisión.

Resultados

Muchos estudios no lograron mostrar diferencias significativas de las medidas de resultado primarias de la farmacoterapia versus placebo y en verdad algunos mostraron efectos nocivos (Killestein 2002, Fox 2004) Es difícil interpretar estos resultados como ausencia cierta de efecto. La combinación del sesgo de rendimiento y el sesgo de deserción más el tamaño pequeño de la muestra y las deficiencias de las medidas de resultado tienen probabilidad de resultar en factores de confusión potencialmente considerables. Cuando se midió, se observó poco beneficio en los resultados secundarios de las puntuaciones de discapacidad general o de calidad de vida. La fisioterapia fue segura y mejoró en pequeña medida los resultados, sin embargo hubo una indicación de que los efectos del tratamiento no se mantendrían (Wiles 2001)).

El tratamiento quirúrgico mostró buen efecto a corto plazo en los pacientes con síntomas graves y puede aun suprimir el temblor. Sin embargo, en la EM hubo probabilidad de que el temblor retornara en seis meses. No hubo mejoría de las puntuaciones de discapacidad a los seis meses de seguimiento; pudo haber sido por la manifestación de otros síntomas cerebelosos. Del mismo modo que en muchos procedimientos quirúrgicos, la selección de los casos es importante como determinante del resultado y puede que no sea apropiado o aconsejable para grupos grandes de pacientes con EM. Hay riesgo de eventos adversos graves.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

Un gran número de estudios ha intentado evaluar la eficacia y la tolerabilidad de diversos fármacos y tratamientos no farmacológicos y han sido identificados en esta revisión sistemática. Sólo cerca de la quinta parte fue de calidad metodológica suficiente para merecer ser examinado más detalladamente. La variabilidad de los criterios de inclusión de cada estudio y la falta de herramientas estandarizadas, sensibles y confiables para la evaluación del temblor y la ataxia

impidieron comparar directamente los estudios. Ninguna recomendación firme para cambiar la práctica puede extraerse de esta revisión.

Implicaciones para la investigación

Se necesitan ECA bien diseñados dirigidos a la ataxia en la EM. Algunos fármacos necesitan reevaluarse de una manera más rigurosa; necesitan desarrollarse fármacos adicionales. La seguridad y la eficacia de la neurocirugía funcional en la EM necesitan aclaración adicional para seleccionar los pacientes que deben recibir este tratamiento potencialmente útil.

Todos los estudios futuros necesitan tener adecuado poder estadístico, pero esta meta no puede lograrse antes de que se desarrolle una medida de resultado o una herramienta de evaluación bien validada, sensible y preferentemente con reconocimiento internacional. Tal herramienta debe estar fácilmente disponible y debe ser aplicada fácilmente por el paciente y por el evaluador. También debe fomentarse la realización de más estudios comparativos con poblaciones de estudio más grandes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Tim Friede por su asesoramiento y orientación estadística sobre el protocolo de esta revisión.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno conocido.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- No se facilitaron las fuentes de financiación

Recursos internos

- No se facilitaron las fuentes de financiación

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Armutlu 2001 *{published data only}*

Armutlu K, Karabudak R, Nurlu G. 'Physiotherapy approaches to the treatment of ataxic multiple sclerosis: a pilot study'. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2001;**15**(3):203-11.

Bozek 1987 *{published data only}*

Bozek C.B, Kastrukoff L.F, Wright J.M, Perry T.L, Larsen T.A. 'A controlled trial of isoniazid therapy for action tremor in multiple sclerosis'. *Journal of Neurology* 1987;**234**(1):36-9.

Fox 2004 *{published data only}*

Fox P, Bain P.G, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. 'The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis'. *Neurology* 2004;**62**(7):1105-9.

Hallett 1985 *{published data only}*

Hallett M, Lindsey J.W, Adelstein B.D, Riley P.O. 'Controlled trial of isoniazid therapy for severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis'. *Neurology* 1985;**35**(9):1374-7.

Killestein 2002 *{published data only}*

Killestein J, Hoogervorst E.L, Reif M, Kalkers N.F, Van Loenen A.C, Staats P.G, et al. 'Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in multiple sclerosis'. *Neurology* 2002;**58**(9):1404-7.

Lord 1998 *{published data only}*

Lord S.E, Wade D.T, Halligan P.W. 'A comparison of two physiotherapy treatment approaches to improve walking in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled study'. *Clinical Rehabilitation* 1998;**12**:447-86.

Orsnes 2000 *{published data only}*

Orsnes G.B, Sorenson P.S, Larsen T.K, Ravnborg M. 'Effect of baclofen on gait in spastic multiple sclerosis patients'. *Acta Neurologica Scandinavica* 2000;**101**(4):244-8.

Schuurman 2000 *{published data only}*

Schuurman P.R, Bosch D.A, Bossuyt P.M, Bonsel G.J, van Someren E.J, de Bie R.M, et al. 'A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor'. *New England Journal of Medicine* 2000;**342**(7):461-8.

Wade 2004 *{published data only}*

Wade D.T, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. 'Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients'. *Multiple Sclerosis* 2004;**10**(4):434-41.

Wiles 2001 *{published data only}*

Wiles C.M, Newcombe R.G, Fuller K.J, Shaw S, Furnival-Doran J, Pickersgill T.P, et al. 'Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis'. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2001;**70**(2):174-9.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Aisen 1991

Aisen M.L, Holzer M, Rosen M, Dietz M, McDowell F. 'Glutethamide treatment of disabling action tremor in patients with multiple sclerosis and traumatic brain injury'. *Archives of Neurology* 1991;**48**(5):513-5.

Alusi 2001b

Alusi S.H, Aziz T.Z, Glickman S, Jahanshahi M, Stein J.F, Bain P.G. 'Stereotactic lesioning surgery for the treatment of tremor in multiple sclerosis: a prospective case-controlled study'. *Brain* 2001;**124**(8):1576-89.

Bakhos 2002

Bakhos C.T, Jabre M.G, Habub K.G, Chemaly R. 'Gabapentin in the treatment of tremor in multiple sclerosis'. *Neurology*. 2002; **Vol. 58**:459.

Benabid 1998

Benabid A.L, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E. 'Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders'. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1996;**84**(2):203-14.

Berk 2002

Berk C, Carr J, Sinden M, Martzke J, Honey C.R. 'Thalamic deep brain stimulation for the treatment of tremor due to multiple sclerosis: a prospective study of tremor and quality of life'. *Journal of Neurosurgery* 2002;**97**(4):815-20.

Bittar 2005

Bittar R.G, Hyam J, Nandi D, Wang S, Liu X, Joint C, et al. 'Thalamotomy versus thalamic stimulation for multiple sclerosis tremor'. *Journal of clinical neuroscience* 2005;**12**(6):638-42.

Brice 1980

Brice J, McLellan L. 'Suppression of intention tremor by contingent deep-brain stimulation'. *Lancet* 1980;**81880**:1221-2.

Cardini 2000

Cardini R.G, Crippa A.C, Cattaneo D. 'Update on multiple sclerosis rehabilitation'. *Journal of Neurovirology* 2000;**6**(suppl 2):179-85.

Critchley 1998

Critchley G.R, Richardson P.L. 'VIM thalamotomy for the relief of the intention tremor of multiple sclerosis'. *British Journal of Neurosurgery* 1998;**12**(6):559-62.

Duquette 1985

Duquette P, Pleines J, du Souich P. 'Isoniazid for tremor in multiple sclerosis: a controlled trial'. *Neurology* 1985;**35**(12):1772-5.

Feys 2004

Feys P, Helsen W, Liu X, Mooren D, Albrecht H, Nuttin B, et al. 'Effects of peripheral cooling on intention tremor in multiple sclerosis'. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2004;**76**(3):373-9.

Francis 1986

Francis D.A, Grundy D, Heron J.R. 'The response to isoniazid of action tremor in multiple sclerosis and its assessment using polarised light goniometry'. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1986;**49**(1):87-9.

Fuller 1996

Fuller K.J, Dawson K, Wiles C.M. 'Physiotherapy in chronic multiple sclerosis: a controlled trial'. *Clinical Rehabilitation* 1996;**10**:195-204.

Gbadamosi 2001

Gbadamosi J, Buhmann C, Moench A, Heesen C. 'Failure of ondansetron in treating cerebellar tremor in EM patients-an open label pilot study'. *Acta Neurologica Scandinavica* 2001;**104**(5):308-11.

Geny 1996

Geny C, Nguyen J.P, Pollin B, Feve A, Ricolfi F, Cesaro P, et al. 'Improvement of severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis by chronic thalamic stimulation'. *Movement Disorders* 1996;**11**(5):489-94.

Goldman 1992

Goldman M.S, Kelly P.J. 'Symptomatic and functional outcome of stereotactic ventralis lateralis thalamotomy for intention tremor'. *Journal of Neurosurgery* 1992;**77**(2):223-9.

Hooper 2002

Hooper J, Taylor R, Pentland B, Whittle I.R. 'A prospective study of thalamic deep brain stimulation for the treatment of movement disorders in multiple sclerosis'. *British Journal of Neurosurgery* 1992;**77**(2):223-9.

Jobst 1989

Jobst U. 'Posturographic biofeedback training in equilibrium disorders'. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 1989;**57**(2):74-80.

Jones 1996

Jones L, Lewis Y, Harrison J, Wiles C.M. 'The effectiveness of occupational therapy and physiotherapy in multiple sclerosis patients with ataxia of the upper limb and trunk'. *Clinical Rehabilitation* 1996;**10**:277-82.

Koller 1984a

Koller W.C, Biary N. 'Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol'. *Neurology* 1984;**34**(2):221-2.

Koller 1984b

Koller W.C. 'Pharmacologic trials in the treatment of cerebellar tremor'. *Archives of Neurology* 1984;**41**(3):280-1.

LeEMter 1994

LeEMter B, Huang L.L, Irish W, Woo J, Carroll P.B, Abu-Elmagd K, et al. 'Influence of FK 506 (tacrolimus) on circulating CD4+ T cells expressing CD25 and CD45RA antigens in 19 patients with chronic progressive multiple sclerosis participating in an open label drug safety trial'. *Autoimmunity* 1994;**19**(2):89-98.

Matsumoto 2001

Matsumoto J, Morrow D, Kaufman K, Davis D, Ahlskog J.E, Walker A, et al. 'Surgical therapy for tremor in multiple sclerosis: an evaluation of outcome measures'. *Neurology* 2001;**57**(10):1876-82.

Monaca-Charley 2003

Monaca-Charley C, Stojkovic T, Duhamel A, De Seze J, Ferriby D, Vermersch P. 'Double-blind crossover study with dolasetron mesilate, a 5-HT3 receptor antagonist in cerebellar syndrome secondary to multiple sclerosis'. *Journal of Neurology* 2003;**250**(10):1190-4.

Montgomery 1999

Montgomery E.B. Jr, Baker K.B, Kinkel R.P, Barnett G. 'Chronic thalamic stimulation for the tremor of multiple sclerosis'. *Neurology* 1999;**53**(3):625-8.

Morgan 1975

Morgan M.H, Hewer R.L, Cooper R. 'Application of an objective method of assessing intention tremor-a further study on the use of weights to reduce intention tremor'. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1975;**38**(3):259-64.

Morrow 1985

Morrow J, McDowell H, Ritchie C, Patterson V. 'Isoniazid and action tremor in multiple sclerosis'. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1985;**48**(3):282-3.

Nandi 2004

Nandi D, Aziz T.Z. 'Deep brain stimulation in the management of neuropathic pain and multiple sclerosis tremor'. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2004;**21**(1):31-9.

Niranjan 2000

Niranjan A, Kondziolka D, Baser S, Heyman R, Lunsford L.D. 'Functional outcomes after gamma knife thalamotomy for essential tremor and EM-related tremor'. *Neurology* 2000;**55**(3):443-6.

Quintern 1999a

Quintern J, Immisch I, Albrecht H, Pollmann W, Glasauer S, Straube A. 'Influence of visual and proprioceptive afferences on upper limb ataxia in patients with multiple sclerosis'. *Journal of Neurological Sciences* 1999;**163**(1):61-9.

Rice 1997

Rice G.P, Lesaux J, Vandervoort P, Macewan L, Ebers G.C. 'Ondansetron, a 5-HT3 antagonist, improves cerebellar tremor'. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1997;**62**(3):282-4.

Sabra 1982

Sabra A.F, Hallett M, Sudarsky L, Mullally W. 'Treatment of action tremor in multiple sclerosis with isoniazid'. *Neurology* 1982;**32**(8):912-3.

Samra 1970

Samra K, Waltz J.M, Riklan M, Koslow M, Cooper I.S. 'Relief of intention tremor by thalamic surgery'. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1970;**33**(1):7-15.

Scheinberg 1984

Scheinberg L, Gesser B.S. 'INH in multiple sclerosis'. *Neurology* 1984;**34**:134.

Schimrigh 2001

Schimrigh S, Lukas C, Hoffmann V, Hellwig K. 'Budipine is effective in treatment of intentional tremor in multiple sclerosis'. *Journal of Neurology*. 2001; **Vol. 248**:176.

Schulder 1999

Schulder M, Sernes T.J, Karimi R. 'Thalamic stimulation in patients with multiple sclerosis: long-term follow up'. *Stereotactic Functional Neurosurgery* 2003;**80**:48-55.

Sechi 1989

Sechi G.P, Zuddas M, Piredda M, Agnetti V, Sau G, Piras M.L, et al. 'Treatment of cerebellar tremors with carbamazepine: a controlled trial with long term follow up'. *Neurology* 1989;**39**(8):1113-5.

Sechi 2003

Sechi G, Agnetti V, Sulas F.M, Sau G, Corda D, Pitzolu M.G, et al. 'Effects of topiramate in patients with cerebellar tremor'. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2003;**27**(6):1023-7.

Shahzadi 1995

Shahzadi S, Tasker R.R, Lozano A. 'Thalamotomy for essential and cerebellar tremor'. *Stereotactic Functional Neurosurgery* 1995;**65**:11-7.

Solaris 1999

Solaris A, Filippini G, Gasco P, Colla L, Salmaggi A, La Mantia L, et al. 'Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients'. *Neurology* 1999;**52**(1):57-62.

Speelman 1984

Speelman J.D, Van Manen J. 'Stereotactic thalamotomy for the relief of intention tremor of multiple sclerosis'. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1984;**47**(6):596-9.

Striano 2006

Striano P, Coppola A, Vacca G, Zara F, Bresica Morra V, Orefice G, et al. 'Levetiracetam for cerebellar tremor in multiple sclerosis: an open-label pilot tolerability and efficacy study'. *Journal of Neurology* 2006;**253**(6):762-6.

Taha 1999

Taha J.M, Janszen M.A, Favre J. 'Thalamic deep brain stimulation for the treatment of head, voice, and bilateral limb tremor'. *Journal of Neurosurgery* 1999;**91**(1):68-72.

Waubab 2001

Waubant E, Hosseini H, N'guyen J.P, Jedynak C.P, Welter M.L, Apartis E, et al. 'Efficacy of thalamic stimulation in multiple sclerosis'. *Multiple Sclerosis*. 2001; **Vol. 7**:S29.

Zajicek 2003

Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. 'Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAEM study): multicentre randomised placebo-controlled trial'. *Lancet* 2003;**362**(9395):1517-26.

Zajicek 2005

Zajicek J.P, Sanders H.P, Wright D.E, Vickery P.J, Ingram W.M, Reilly S.M, et al. 'Cannabinoids in multiple sclerosis (CAEM) study: safety and efficacy data for 12 months follow up'. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2005;**76**(12):1664-9.

Referencias adicionales

Alusi 1999

Alusi S.H, Glickman S, Aziz T.Z, Bain P.G. 'Tremor in multiple sclerosis?'. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1999;**66**:131-4.

Alusi 2001a

Alusi S.H, Worthington J, Glickman S, Bain P.G. 'A study of tremor in multiple sclerosis?'. *Brain* 2001;**124**:720-30.

Alusi 2003

Alusi S.H, Glickman S, Patel N, Worthington J, Bain P.G. 'Target board test for the quantification of ataxia in tremulous patients?'. *Clinical Rehabilitation* 2003;**17**(2):140-9.

Ashworth 1964

Ashworth B. 'Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis'. *Practitioner* 1964;**192**:540-42.

Clarke 2003

Clarke M, Oxman A.D, (editors). *Cochrane Reviewer's Handbook 4.2.0 [updated March 2003]*. The Cochrane Library issue 2. Oxford: Update Software, 2003.

Erasmus 2001

Erasmus L.P, Sarno S, Albrecht H, Schwecht M, Pollmann W, Konig N. 'Measurement of ataxic symptoms with a graphics tablet: standard values in controls and validity in multiple sclerosis patients'. *Journal of Neuroscience Methods* 2001;**108**(1):25-37.

Fahn 1988

Fahn S, Tolosa E, Marin C. 'Clinical rating scale for tremor'. *Parkinson's disease and movement disorders*. Urban and Schwarzenberg, 1988:225-34.

Ghez 2000

Ghez C, Thach W.T. 'The cerebellum'. *Principles of Neural Science*. 4th Edition. McGraw Hill, 2000:ch42.

Hickman 2001

Hickman S.J, Brierley C.M, Silver N.C, Moseley I.F, Scolding N.J, Compston D.A, et al. 'Infratentorial hypointense lesion volume on T1-weighted magnetic resonance imaging correlates with disability in patients with chronic cerebellar ataxia due to multiple sclerosis'. *Journal of Neurological Science* 2001;**187**(1-2):35-9.

Hooper 1998

Hooper J, Taylor R, Pentland B, Whittle I.R. 'Rater reliability of Fahn's tremor rating scale in patients with multiple sclerosis'. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1998;**79**(9):1076-9.

Kurtzke 1983

Kurtzke J.F. 'Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)'. *Neurology* 1983;**33**:1444-52.

McDonald 2001

McDonald W.I, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H.P, Lublin F.D, et al. 'Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis'. *Annals of Neurology* 2001;**50**(1):121-7.

Murray 1999

Murray I.A, Johnson G.R. 'Upper limb kinematics and dynamics: the development and validation of a measurement technique'. *Measurement and simulations in musculoskeletal biomechanics meeting, UK*. 1999.

Poser 1983

Poser C.M, Paty D.W, Scheinberg L, McDonald W.I, Davis F.A, Ebers G.C. 'New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols'. *Annals of Neurology* 1983;**13**(3):227-31.

Quintern 1999

Quintern J, Immisch I, Albrecht H, Pollmann W, Glasauer S, Straube A. 'Influence of visual and proprioceptive afferences on upper limb ataxia in patients with multiple sclerosis'. *Journal of Neurological Science* 1999;**163**(1):61-9.

Rudick 2002

Rudick R.A, Cutter G, Reingold S. 'The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials'. *Multiple Sclerosis* 2002;**8**(5):359-65.

Simpson 1990

Simpson J, (editor). *Oxford English Dictionary*. 3rd Edition. OUP, 1990.

Swingler 1992

Swingler R.J, Compston D.A. 'The morbidity of multiple sclerosis'.
Quarterly Journal of Medicine 1992;**83**:325-37.

Wiles 2003

Wiles C.M, Newcombe R.G, Fuller K.J, Jones A, Price M. 'Use of videotape to assess mobility in a controlled randomized crossover trial of physiotherapy in chronic multiple sclerosis'. *Clinical Rehabilitation* 2003;**17**(3):256-63.

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Armutlu 2001
Methods	parallel group
Participants	26 EM patients
Interventions	physiotherapy plus Johnstone pressure splint vs. physiotherapy alone (4 weeks)
Outcomes	objective measures of gait and equilibrium testing
Notes	assessor only blinding
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Bozek 1987
Methods	crossover
Participants	10 EM patients
Interventions	isoniazid vs placebo (4 weeks each)
Outcomes	videotaped assessment of tremor, accelerometry
Notes	
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Fox 2004
Methods	crossover
Participants	14 EM patients
Interventions	oral Cannador vs placebo (2 weeks each)
Outcomes	tremor index, accelerometry, ataxia scale, spiral draw, finger tap, 9HPT
Notes	
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Hallett 1985
Methods	crossover
Participants	7 EM patients
Interventions	isoniazid vs. placebo (4 weeks each)
Outcomes	videotaped assessment of tremor, accelerometry, self rating of improvement
Notes	
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Killestein 2002
Methods	twofold crossover
Participants	16 EM patients
Interventions	dronabinol vs. cannabis sativa plant extract vs. placebo (4 weeks each)
Outcomes	9HPT

Characteristics of included studies

Notes	
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Lord 1998
Methods	parallel group
Participants	23 EM patients
Interventions	Facilitation vs. task orientated physiotherapy (5-7 weeks)
Outcomes	Berg balance test
Notes	assessor only blinding
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Orsnes 2000
Methods	crossover
Participants	14 EM patients
Interventions	baclofen vs. placebo (18 days each)
Outcomes	forceplate measurements
Notes	
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Schuurman 2000
Methods	parallel group
Participants	10 EM patients (68 patients with tremor in total)
Interventions	thalamic stimulation vs. thalamotomy
Outcomes	videotaped assessment of tremor, modified tremor scale
Notes	assessor only blinding
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Wade 2004
Methods	parallel group
Participants	13 EM patients with tremor (160 EM patients in total)
Interventions	sublingual Sativex vs. placebo (10 weeks)
Outcomes	EAV, tremor ADL questionnaire, 9HPT
Notes	
Allocation concealment	A - Adequate
Study	Wiles 2001
Methods	twofold crossover
Participants	39 EM patients
Interventions	home physiotherapy vs hospital physiotherapy vs. no treatment (8 weeks each)
Outcomes	single leg balance time, 9HPT, videotaped clinical assessment of gait

Characteristics of included studies

Notes	assessor only blinding
Allocation concealment	A - Adequate

Notas:

outcomes refer to primary measures of ataxia or tremor only

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Aisen 1991	Not a randomised controlled trial
Alusi 2001b	Not a randomised controlled trial
Bakhos 2002	High risk of bias
Benabid 1998	Not a randomised controlled trial
Berk 2002	Not a randomised controlled trial
Bittar 2005	Not a randomised controlled trial
Brice 1980	Not a randomised controlled trial
Cardini 2000	Assessor unblinded
Critchley 1998	Not a randomised controlled trial
Duquette 1985	Not a randomised controlled trial
Feys 2004	Not a randomised controlled trial
Francis 1986	Not a randomised controlled trial
Fuller 1996	Assessor unblinded
Gbadamosi 2001	Not a randomised controlled trial
Geny 1996	Not a randomised controlled trial
Goldman 1992	Not a randomised controlled trial
Hooper 2002	Not a randomised controlled trial
Jobst 1989	Assessor unblinded
Jones 1996	Not a randomised controlled trial
Koller 1984a	Unable to extract separate EM data
Koller 1984b	study methods not clear
LeEMter 1994	Unable to extract separate tremor/ataxia data
Matsumoto 2001	Not a randomised controlled trial
Monaca-Charley 2003	Treatment duration less than one week
Montgomery 1999	Not a randomised controlled trial
Morgan 1975	Assessor unblinded
Morrow 1985	Not a randomised controlled trial
Nandi 2004	Not a randomised controlled trial
Niranjan 2000	Not a randomised controlled trial

Characteristics of excluded studies

Quintern 1999a	Not a randomised controlled trial
Rice 1997	Treatment duration less than one week
Sabra 1982	Not a randomised controlled trial
Samra 1970	Not a randomised controlled trial
Scheinberg 1984	Not a randomised controlled trial
Schimrigh 2001	Not a randomised controlled trial
Schulder 1999	Not a randomised controlled trial
Sechi 1989	Assessor unblinded
Sechi 2003	Not a randomised controlled trial
Shahzadi 1995	Not a randomised controlled trial
Solaris 1999	Unable to extract separate tremor/ataxia data
Speelman 1984	Not a randomised controlled trial
Striano 2006	Not a randomised controlled trial
Taha 1999	Not a randomised controlled trial
Waubabt 2001	Not a randomised controlled trial
Zajicek 2003	High risk of bias for ataxia outcome
Zajicek 2005	High risk of bias for ataxia outcome

CARÁTULA

Titulo	Tratamiento de la ataxia en la esclerosis múltiple
Autor(es)	Mills RJ, Yap L, Young CA
Contribución de los autores	Enlace con la base editorial - RJM Revisión de la correspondencia - RJM Redacción del protocolo - RJM, CAY, TF Búsqueda de los ensayos - LY, RJM, CAY, Obtención de copias de los ensayos - RJM, LY Selección de los ensayos a incluir - RJM, CAY, LY Extracción de datos de los ensayos - RJM, CAY, LY Introducción de los datos en RevMan - RJM Realización del análisis - RJM, CAY, LY Interpretación del análisis - RJM, CAY, LY Redacción del borrador final de la revisión - RJM, CAY, LY Actualización de la revisión - RJM, CAY, LY
Número de protocolo publicado inicialmente	2004/4
Número de revisión publicada inicialmente	2007/1

Fecha de la modificación más reciente"	06 noviembre 2006
"Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	27 agosto 2006
Cambios más recientes	El autor no facilitó la información
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	03 junio 2006
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información
Dirección de contacto	Dr Roger Mills Research Registrar Clinical Trials Unit Walton Centre for Neurology and Neurosurgery Lower Lane Fazakerley Liverpool L9 7LJ UK Teléfono: +44-0151-529 5666 E-mail: rjm@crazydiamond.co.uk Facsimile: +44-0151-529 5504
Número de la Cochrane Library	CD005029
Grupo editorial	Cochrane Multiple Sclerosis Group
Código del grupo editorial	HM-EM

RESUMEN DEL METANÁLISIS

Esta revisión no tiene gráficos.

GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS

Esta revisión no tiene gráficos ni tablas