



Diagnóstico diferencial del temblor

María del Carmen Ojeda López,* Federico Rodríguez Weber,† Luis Enrique Amaya Sánchez§

Resumen

El temblor es una oscilación rítmica e involuntaria que puede afectar uno o varios segmentos del cuerpo y es el movimiento anormal más común. Para su diagnóstico diferencial es esencial una historia y una evaluación clínica detalladas, identificando la distribución topográfica del temblor, sus condiciones de activación, amplitud y frecuencia. Sus causas son heterogéneas e identificarlas es fundamental para el tratamiento. Este artículo describe los síndromes de temblor más comunes y su tratamiento, así como varias estrategias para su diferenciación clínica.

Palabras clave: Temblor, temblor esencial, enfermedad de Parkinson, movimientos anormales.

Summary

Tremor is an involuntary rhythmic oscillation that can affect one or several body parts and it is the most common abnormal movement. A thorough clinical history and evaluation are essential to the diagnosis, identifying the topographic distribution, conditions of onset, frequency and amplitude. Its causes are diverse and to identify them is fundamental for treatment. This paper describes the most common tremor syndromes and their treatment, including some strategies to achieve their clinical differentiation.

Key words: Tremor, essential tremor, Parkinson's disease, abnormal movements.

DEFINICIÓN

El temblor es una oscilación rítmica e involuntaria que puede afectar uno o varios segmentos del cuerpo¹ y es la alteración más común del movimiento.² Puede ser confundido con otro tipo de movimientos anormales como mioclonus rítmico, que se ha llegado a nombrar incorrectamente "temblor cortical", y se caracteriza por espasmos musculares breves que se presentan en una extremidad o regiones corporales adyacentes a ella y se asocian a complejos punta-onda en el electroencefalograma o a lesiones medulares. El clonus, a diferencia del temblor, representa un movimiento rítmico que se exacerba con el estiramiento

muscular. La asterixis puede distinguirse del temblor con base en la ausencia de actividad electromiográfica durante el movimiento de las extremidades superiores. Las estereotipias pueden tener componentes rítmicos, pero predominan los movimientos complejos. Otra patología que puede producir movimientos regulares de las extremidades, difíciles de distinguir del temblor, es la epilepsia parcial continua, que se asocia con cambios tanto electroencefalográficos como por resonancia magnética en la corteza sensitivomotora contralateral.³

EVALUACIÓN Y CLASIFICACIÓN

Debe realizarse una historia completa, documentando el inicio del temblor, los factores que lo exacerbaban o disminuyeron, los síntomas asociados, los medicamentos que tomaba el paciente y si se había presentado en otros miembros de la familia. Se deben valorar también las limitaciones funcionales que produce el temblor, tanto sociales como en actividades de la vida diaria.

Posteriormente, se deben definir las características del temblor. Clínicamente pueden distinguirse varios tipos con base en las condiciones que lo activan (en reposo o en actividad), su distribución topográfica (brazo, manos, cabeza), su amplitud (grueso o fino) y el número de repeti-

* Residente de Medicina Interna.

† Jefe de Enseñanza.

§ Neurólogo.

Hospital Ángeles Pedregal.

Correspondencia:
Federico Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Aceptado: 14-05-2009.

ciones de ondas completas por segundo (rápido o lento). El temblor fisiológico tiene una frecuencia relativamente elevada, entre 8 y 12 Hz por segundo. En contraste, la frecuencia de muchos temblores patológicos es cerca de 2 a 7 Hz, una excepción es el temblor ortostático primario, con una frecuencia entre 13 y 18 Hz. Sin embargo, los rangos de frecuencia de diferentes tipos de temblor se sobreponen.^{4,5}

La clasificación más ampliamente aceptada y de mayor utilidad es con base en la situación en la que se presenta el temblor, ya sea con alguna postura, en reposo, o en actividad (Cuadro I).⁶ El temblor de reposo se presenta al encontrarse el segmento del cuerpo involucrado en apoyo contra la gravedad y no existe contracción muscular voluntaria. Su amplitud se incrementa con el movimiento general y disminuye con movimiento dirigido. El temblor de acción se produce por contracción muscular voluntaria. Se subclasiifica en temblor postural, isométrico y cinético. El temblor postural se produce al mantener una postura particular, creando resistencia contra la gravedad. Como ejemplos de este tipo de temblor se encuentran el temblor fisiológico, el temblor esencial, algunos tipos de temblor inducidos por fármacos y el temblor postural de la enfermedad de Parkinson. Algunos temblores posturales continúan cuando el segmento del cuerpo se encuentra en reposo, haciendo difícil su diferenciación del temblor en reposo. Dentro de estas clasifica-

ciones existen diversos síndromes de temblor. Es importante determinar el síndrome que presenta el paciente, ya que esto determinará un adecuado tratamiento.^{2,7}

TEMBLOR FISIOLÓGICO

El temblor fisiológico es una variante normal de temblor de baja amplitud, que ocurre a una frecuencia de 8 a 12 Hz, disminuyendo con la edad a 6 a 7 Hz en adultos mayores de 60 años.⁸ Puede ser registrado mas no detectado clínicamente.

Es un temblor de acción y se exacerba durante períodos de fatiga muscular, ansiedad, estrés emocional, miedo o excitación, haciéndolo clínicamente detectable.⁷ Esto ocurre también en patologías como hipoglicemia, tirotoxicosis, feocromocitoma, y abstinencia de alcohol y algunas drogas. Las catecolaminas, la cafeína, las xantinas, la fluoxetina, el haloperidol, el litio, las anfetaminas, los agonistas de receptores-β, exacerbaban el temblor fisiológico, mientras los β-bloqueadores no selectivos y los antagonistas β-2 son efectivos en prevenir este tipo de temblor.⁹

TEMBLOR PSICOGÉNICO

El temblor psicogénico es el movimiento anormal psicógeno más común, representando el 25% de este grupo.¹⁰ Fre-

Cuadro I. Clasificación de temblor de acuerdo a comportamiento.

Tipo de temblor	Definición	Ejemplo
Temblor en reposo	Ocurre en una parte del cuerpo que se encuentra apoyada en forma que ni se requiere ni se intenta activación del músculo esquelético	Paciente recostado en una cama o sentado en un sillón con apoyo de la parte del cuerpo implicada. El temblor se exacerba frecuentemente con la realización de tareas cognitivas o motoras con otras partes del cuerpo, y se suprime frecuentemente por contracción muscular voluntaria.
Temblor postural	Ocurre al intentar sostener una parte del cuerpo contra la fuerza de gravedad, sin realizar movimiento.	Extender las extremidades superiores en forma horizontal, apuntar hacia objetos, protrusión de la lengua.
Temblor cinético	Ocurre durante un movimiento voluntario	Prueba dedo-nariz; prueba talón-rodilla; al escribir, hablar, comer.
Temblor isométrico	Ocurre durante una contracción muscular realizada contra un objeto estacionario rígido.	Empujar una pared; flexión de la muñeca contra una mesa.
Temblor de acción	Ocurre durante cualquier contracción voluntaria de músculos esqueléticos.	Puede ser cualquier combinación de temblor postural, cinético e isométrico.

Modificado de Eble RJ, 2000.

cuentemente incluye componentes tanto en reposo como posturales y cinéticos y se caracteriza por presentar fluctuaciones marcadas en su severidad y en su amplitud, siendo esta última, característica clave para realizar su diagnóstico.¹¹ Tiene un inicio súbito y generalmente es bilateral. Puede acompañarse de otros signos psicogénos como astasia-abasia o alteraciones psicogénicas del lenguaje.¹²

Tiene dos formas básicas: imitación de temblor por oscilación voluntaria y temblor de coactivación muscular (temblor que se produce contrayendo en forma voluntaria los músculos extensores y flexores de una articulación, produciendo un clonus fisiológico exagerado).¹³ Se diagnostica generalmente distrayendo al paciente con otra tarea motora o cognitiva; durante la distracción el temblor psicogénico se detiene o disminuye, mientras el temblor orgánico permanece sin cambio o incluso se incrementa.¹⁴ Es útil pedir al paciente que realice, con una extremidad no involucrada, un movimiento rítmico voluntario en frecuencias variables, lo que hará que el temblor adopte la frecuencia del movimiento. También se observan cambios al sugerirle al paciente de que el temblor puede exacerbarse con alguna maniobra como hiperventilación, como fue demostrado por Kenney y cols.¹⁵ Debe intentarse tratamiento con psicoterapia, así como ansiolíticos y antidepresivos. La administración de fármacos dirigidos específicamente al tratamiento del temblor (como los descritos posteriormente para tratamiento de temblor esencial) pueden llevar a supresión del temblor, especialmente si se sugiere al paciente de esto, o no producir ningún beneficio.¹⁶

TEMBLOR ESENCIAL

El temblor esencial puede ocurrir a cualquier edad, principalmente en la segunda y la sexta décadas de la vida. Es típicamente un temblor simétrico postural y cinético que afecta predominantemente antebrazos y manos (95% de los casos) aunque puede afectar la cabeza (34%), la voz (12%), la cara (5%) y las extremidades inferiores (20%).⁶ El tono muscular es normal y no se presenta con bradicinesia o ataxia. Su frecuencia en las extremidades superiores es entre 4 y 12 Hz, aunque de presentarse en la cabeza tiene una frecuencia menor (entre 2 y 8 Hz) y su amplitud incrementa con la edad. En los adultos mayores puede llegar a confundir con temblor parkinsoniano al presentarse con frecuencias bajas.¹⁷ En el 75% de los pacientes el temblor desaparece con la ingesta de alcohol.¹⁸

En esta patología existe una forma hereditaria, con transmisión autonómica dominante, de penetrancia variable. Los casos reportados de temblor esencial con historia familiar positiva varían entre el 17.4% y el 100% de acuerdo a la fuente.¹⁹⁻²¹ Se han asociado genes en diferentes cromosomas a este tipo de temblor. Gulcher y colaboradores

identificaron el gen *FET1* o *ETM1* en el cromosoma 3q13²² y Higgins y colaboradores identificaron el gen *ETM2* en 2p22-p25.²⁰

En la producción de la forma esporádica se ha implicado a varias toxinas ambientales como los alcaloides de beta-carbolina harmina y harmana, que pueden producirse tanto en forma exógena como endógena.²³ En un estudio de casos y controles realizado por Louis y cols. se documentó una elevación de ~50% de harmana sérica en los pacientes con temblor esencial, en comparación con los controles ($0.50 \pm 0.54 \text{ g}^{-10}/\text{mL}$ vs $0.35 \pm 0.62 \text{ g}^{-10}/\text{mL}$, $p = 0.038$), siendo más elevada en pacientes con temblor esencial familiar ($0.53 \pm 0.57 \text{ g}^{-10}/\text{mL}$) en comparación con los que presentaron esta patología en forma esporádica ($0.43 \pm 0.45 \text{ g}^{-10}/\text{mL}$), lo que sugiere el involucro de factores genéticos.²⁴ En experimentos realizados en animales se logra producir temblor similar al temblor esencial mediante un agente relacionado, llamado harmalina que induce una descarga rítmica de las neuronas de la oliva inferior, efecto atribuido a la inhibición de receptores A de ácido gamma-amino-butírico. Esta descarga se transmite a través de las vías cerebelosas a las neuronas motoras espinales, mostrando que posiblemente la oliva inferior sea el marcapaso de este tipo de temblor.²⁵

Se realiza el diagnóstico definitivo o probable de temblor esencial de acuerdo a los criterios definidos por Eble que se enlistan en el cuadro II.⁶ Es importante descartar que el temblor sea producido por fármacos, trastornos neurológicos o alteraciones hormonales.

Cuadro II. Criterios diagnósticos de temblor esencial.

Diagnóstico definitivo de temblor esencial

- Temblor postural de moderada amplitud en al menos una extremidad superior
- Temblor de moderada amplitud en al menos una extremidad superior durante al menos cuatro tareas como servir agua en un vaso, usar una cuchara para beber agua, realizar la maniobra dedo-nariz, dibujar una espiral.
- El temblor debe interferir con al menos una actividad de la vida diaria.
- El temblor no es causado por medicamentos, hipotiroidismo, alcohol u otras condiciones neurológicas.

Diagnóstico probable de temblor esencial

- Temblor de moderada amplitud en al menos una extremidad superior durante al menos cuatro tareas, o temblor cefálico.
- El temblor no es causado por medicamentos, hipotiroidismo, alcohol u otras condiciones neurológicas.

Modificado de Eble RJ, 2000.

Es posible que no sea necesario el tratamiento, a menos que el temblor interfiera con la capacidad del paciente para llevar a cabo sus actividades diarias. Se han considerado distintos medicamentos para el tratamiento, siendo los principales los betabloqueadores y la primidona (*Cuadro III*).²⁶

TEMBLOR PARKINSONIANO

El temblor es la manifestación inicial en el 50% de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP).²⁷ Este tipo de temblor se ha descrito clásicamente como temblor de reposo.⁴ Sin embargo, Koller y colaboradores documentaron que el 92% de una serie de 50 pacientes presentó temblor postural, existiendo una combinación de temblor postural y en reposo en 76% de ellos.²⁸ Ha sido documentado que incluso en aquellos pacientes con EP y temblor leve puede coexistir el temblor en reposo con temblor postural.²⁹

Su frecuencia oscila entre 3 y 7 Hz y se expresa como un movimiento de los dedos que “cuenta monedas”, pronación-supinación del antebrazo o flexión-extensión en la articulación del codo.³⁰ Su topografía más frecuente es en manos, brazos, cabeza, tronco, mandíbula, labios y lengua.² Su amplitud es mayor en aquellos que presentan temblor postural y se incrementa con estrés o ansiedad y disminuye con movimientos voluntarios.²⁸

Se deben buscar intencionadamente signos de rigidez a la movilización pasiva de las extremidades, bradicinesia

que incluye una marcha lenta con disminución en el balanceo de los brazos, dificultad para levantarse de una posición sedente y disminución en la animación facial.

El temblor en la enfermedad de Parkinson puede mejorar con el tratamiento dopamínergico, pero menos consistentemente que la rigidez o bradicinesia. Si se presenta alguno de estos dos síntomas aunado al temblor puede iniciarse el tratamiento con fármacos dopamínergicos y evaluar la respuesta. La mayoría de los estudios realizados hasta el momento reporta mejoría del temblor en reposo de aproximadamente el 50% con el uso de levodopa o agonistas dopamínergicos.³¹

Si la bradicinesia y la rigidez son mínimas o si el temblor no responde al tratamiento dopamínergico puede emplearse un anticolinérgico como trihexifenidil o benzotropina que han demostrado reducir el temblor en esta patología. Se pueden emplear dosis de trihexifenidil de 1 a 10 mg al día y dosis de benzotropina de 1 a 4 mg al día.^{2,32} Ambos medicamentos deben iniciarse a dosis bajas. Generalmente la limitante de estos fármacos son sus efectos adversos que incluyen sequedad de mucosa oral, alteraciones en la memoria, alucinaciones, prostatismo, visión borrosa.

Los beta-bloqueadores nadolol y propranolol se han empleado con éxito en el tratamiento del temblor parkinsoniano de tipo postural, a dosis similares a las empleadas en tratamiento de temblor esencial (*Cuadro III*). Varios estudios muestran la efectividad de la clozapina en el trata-

Cuadro III. Tratamiento del temblor esencial.

Medicamento	Dosis	Efectos secundarios
Alprazolam	0.125-3 mg/día	Sedación, fatiga
Atenolol	50-150 mg/día	Mareo, náusea, tos, somnolencia
Gabapentina	1,200-1,800 mg/día disnea	Letargo, fatiga, disminución de la libido, mareo, nerviosismo,
Toxina botulínica A Tremor de la mano	50-100 U	Debilidad de mano o dedo, disminución en la fuerza de prensión, dolor en sitio de inyección, calambres, hematomas, parestesias
Tremor de la cabeza	40-400 U	Debilidad del cuello, dolor en sitio de inyección
Nadolol	120-240 mg/día	Sin efectos secundarios sustanciales a estas dosis
Primidona	Hasta 750 mg/día mareo, vértigo, confusión, reacción tóxica aguda	Sedación, fatiga, náusea, vómito, ataxia, mal estado general,
Propranolol	600-800 mg/día disnea de esfuerzo, cefalea, confusión	Hipotensión, bradicardia, taquicardia, impotencia, mareo,
Sotalol	75-200 mg/día	Disminución del estado de alerta
Topiramato	Hasta 400 mg/día	Disminución del apetito, pérdida de peso, parestesias, alteraciones en la concentración

Modificado de: Benito-León y Louis, 2007.

miento del temblor en la enfermedad de Parkinson, con efecto tanto sobre temblor en reposo como postural.³³ Un estudio doble ciego mostró una efectividad de la clorazapina equivalente a la de la benzotropina, logrando una reducción promedio del 33% en la puntuación UPDRS de temblor.³⁴

TEMBLOR CEREBELOSO

El temblor cerebeloso es un temblor cinético, clásicamente se define como temblor de intención, que empeora al acercarse al objetivo, y puede presentarse ocasionalmente con temblor postural. Su frecuencia generalmente es baja, menor a 5 Hz. Afecta especialmente a la cabeza y la mitad superior del cuerpo, involucrando los músculos proximales.^{13,35} Su amplitud es variable y su dirección perpendicular a aquella en la que se lleva a cabo el movimiento. Otros signos que orientan al diagnóstico de este síndrome son dismetría, disinergia e hipotonía.²

La etiología del temblor cerebeloso es múltiple, se enlistan las principales causas en el cuadro IV, siendo la etiología más frecuente de este tipo de temblor la esclerosis múltiple. El tratamiento es enfocado a la corrección de la causa subyacente. Se han empleado en pequeñas series antagonistas beta-adrenérgicos, isoniazida,³⁶ antiepilepticos como carbamacepina y topiramato,³⁷ isoniazida y antagonistas de 5-hidroxitriptamina como el ondansetron.³⁸ En casos graves se ha empleado cirugía estereotáctica con buenos resultados.³⁹

TEMBLOR DE HOLMES

Fue descrito inicialmente en 1904 y denominado "temblor rubral" por Holmes, en un paciente con lesión en el tracto rubroespinal. Sin embargo, no ha sido probado que el daño al núcleo rojo produzca oscilaciones anormales, siendo necesario que exista daño en las fibras cerebelotálámicas y nigroestriadas para que exista temblor.⁴⁰ Ha sido denominado también temblor mesencefálico, talámico, miorritmia y síndrome de Benedict. En forma similar al temblor cerebeloso, casi siempre es atribuible a una lesión en el tallo cerebral alto, el tálamo o el cerebelo como infarto, hemorragia, neoplasia o esclerosis múltiple, entre otras.

Se describe como una combinación de temblores en reposo, cinéticos y posturales. Puede aumentar su frecuencia durante movimiento activo y desaparece durante el sueño. Afecta más los músculos proximales que los distales.² Casi siempre coexiste con otros signos de daño mesencefálico, como hemiparesia y parálisis de nervios craneales.⁴¹ Para definir este temblor se aplican los criterios siguientes: 1) temblor en reposo y de intención con presentación irregular (en muchos

pacientes también existe temblor postural); 2) frecuencia baja, usualmente menor a 4.5 Hz y 3) si es posible identificar una lesión, es característico un retraso variable entre la lesión y la aparición del temblor (típicamente de 4 semanas a 2 años).⁴²

El tratamiento de este tipo de temblor suele ser difícil. Aunque se ha reportado efectividad con L-dopa y clonazepam, no existen estudios controlados debido a la baja frecuencia de esta alteración. Generalmente no es efectivo el tratamiento farmacológico y el quirúrgico puede otorgar un mayor beneficio.⁴⁰

TEMBLOR ORTOSTÁTICO

Es un temblor que aparece con más frecuencia en pacientes de edad avanzada, observándose en las extremidades inferiores y en el tronco a los pocos segundos de que el paciente adopta la postura de bipedestación. Ocasional-

Cuadro IV. Causas de temblor cerebeloso.

Secundarias a lesión cerebelosa

Traumatismo craneoencefálico cerrado

Hipoxia

Accidente vascular cerebral

Neoplasia cerebelar

Hipertermia

Hereditarias

Ataxias espinocerebelosas

Temblor y ataxia asociado a X frágil

Farmacológicas

Etanol

Litio

Metales pesados

Antiepilepticos

Antidepresivos

Neurolépticos

Quimioterápicos

Infecciosos

Rubéola

Infeccción por *H. influenzae*

Rabia

Infeccción o vacunación por varicela

Otras patologías

Esclerosis múltiple

Atrofia olivopontocerebelar

Enfermedad de Wilson

Síndrome paraneoplásico

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Síndrome de Guillain-Barré

Endocrinopatías (hipertiroidismo, hipoparatiroidismo, hipoglicemia)

Modificado de Seeberg y Hauser, 2005.

mente puede aparecer a nivel de las extremidades superiores. Característicamente, este tipo de temblor desaparece con la sedestación o en decúbito dorsal. Los pacientes, al estar de pie, adoptan una posición con base amplia pero su marcha es normal.⁴³ Se confirma el diagnóstico con electromiografía en la que se observa característicamente un patrón de 16 Hz.⁴

El temblor ortostático por lo general se ha tratado con clonazepam, en dosis que van desde 0.5 mg a 2 mg por día, L-dopa o primidona. Generalmente la respuesta es poco satisfactoria, pero se ha reportado éxito con gabapentina (300-2,400 mg/día), que por algunos autores es considerada ya como primera opción.⁴⁴

TEMBLOR DISTÓNICO

Como su nombre indica, es un temblor asociado a posturas distónicas de una extremidad o más frecuentemente del cuello.¹ En muchas ocasiones, dicho temblor se produce durante el movimiento o con el mantenimiento de la postura de los músculos distónicos, y desaparece cuando el músculo está totalmente relajado. Es un temblor generalmente de amplitud irregular y frecuencia variable, menor de 7 Hz.⁴ Una característica típica es que se puede modificar utilizando maniobras antagonistas para disminuir el temblor. También suele responder al tratamiento con toxina botulínica,² en casos resistentes se ha descrito éxito con la estimulación del globus pallidus.⁴⁴

CONCLUSIÓN

El temblor es un problema que se presenta comúnmente en la práctica clínica. Dentro de todos los tipos de temblor, el esencial es el más común. El diagnóstico diferencial es importante, ya que el manejo y el pronóstico de cada síndrome es muy distinto. Es fundamental la historia clínica y la exploración física del paciente para orientar el diagnóstico en todos los casos.

REFERENCIAS

- Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998; 13(suppl 3): 2-23.
- Zesiewicz TA, Hauser RA. Phenomenology and treatment of tremor disorders. *Neurol Clin* 2001; 19: 651-680, vii.
- Bhidayasiri R. Differential diagnosis of common tremor syndromes. *Postgrad Med J* 2005; 81: 756-762.
- Deuschl G, Krack P, Lauk M, Timmer J. Clinical neurophysiology of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13: 110-121.
- Milanov I. Electromyographic differentiation of tremors. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(9): 1626-1632.
- Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000; 54(11): S2-S6.
- Charles PD, Esper GJ, Davis TL. Classification of tremor and update on treatment. *Am Fam Physician* 1999; 59: 1565-1572.
- Rehman H. Diagnosis and Management of tremor. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2438-2444.
- Smaga S. Tremor. *Am Fam Physician* 2003; 68(8): 1545-1552.
- Jankovic J, Vuong KD, Thomas M. Psychogenic tremor: long-term outcome. *CNS Spectr* 2006; 11: 501-508.
- McAuley JH, Rothwell JC, Marsden CD, Findley LJ. Electrophysiological aids in distinguishing organic from psychogenic tremor. *Neurology* 1998; 50: 1882-1884.
- Hinson VK, Haren WB. Psychogenic movement disorders *Lancet Neurol* 2006; 5: 695-700.
- Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve* 2001; 24: 716-735.
- Reich SG. Psychogenic movement disorders. *Semin Neurol* 2006; 26: 289-296.
- Kenney C, Diamond A, Mejía N, Davidson A, Hunter C, Jankovic J. Distinguishing psychogenic and essential tremor. *J Neurol Sci* 2007; 263(1-2): 94-99.
- Deuschl G, Koster B, Lucking CH et al. Diagnostic and pathophysiological aspects of psychogenic tremors. *Mov Disord* 1998; 13: 294-302.
- Louis ED, Honig LS, Vonsattel JP, Maraganore DM, Borden S, Moskowitz CB. Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1004-1007.
- Thanvi B, Lo N, Robinson T. Essential tremor-the most common movement disorder in older people. *Age Ageing* 2006; 35(4): 344-349.
- Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: Clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991; 41: 234-238.
- Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord* 1997; 12: 859-864.
- Koller WC, Busenbark K, Gray C et al. Classification of essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 81-87.
- Gulcher JR, Jonsson P, Kong A et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet* 1997; 17: 84-87.
- Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC, Watner D, Chen J, Factor-Litvak P, Parides M. Elevation of blood b-carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology* 2002; 59: 1940-1944.
- Louis ED, Pellegrino KM, Factor-Litvak P, Ríos E, Jiang W, Henchcliffe C, Zheng W. Cancer and blood concentrations of the comutagen harmane in essential tremor. *Mov Disord* 2008; 23(12): 1747-1751.
- Stratton SE, Lorden JF. Effect of harmaline on cells of the inferior olive in the absence of tremor: differential response of genetically dystonic and harmaline-tolerant rats. *Neuroscience* 1991; 41: 543-549.
- Benito-León J, Louis ED. Clinical update: Diagnosis and treatment of essential tremor. *The Lancet* 2007; 369: 1152-1154.
- Koller WC, Huber SJ. Tremor disorders of aging: Diagnosis and management. *Geriatrics* 1989; 44: 33-37.
- Koller WC, Vetere-Overfield B, Barter R. Tremors in early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12(4): 293-297.
- Duval C. Rest and postural tremors in patients with Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2006; 70(1): 44-48.
- Sawle G. Parkinson's disease. *Medicine* 2004; 32(11): 93-96.
- Biagio MN, Bernardi G. The 'magic' of l-dopa: why is it the gold standard Parkinson's disease therapy? *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26(7): 341-344.

32. Cutson TM, Laub KC, Schenkman M. Pharmacological and nonpharmacological interventions in the treatment of Parkinson's disease. *Phys Ther* 1995; 75: 363-373.
33. Bonuccelli U, Ceravolo R, Salvetti S, D'Avino C, Del Dotto P, Rossi G et al. Clozapine in Parkinson's disease tremor. Effects of acute and chronic administration. *Neurology* 1997; 49(6): 1587-1590.
34. Friedman JH, Koller WC, Lannon MC, Busenbark K, Swanson Hyland E, Smith D. Benztropine versus clozapine for the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48(4): 1077-1081.
35. Brown P, Rothwell JC, Stevens JM et al. Cerebellar axial postural tremor. *Mov Disord* 1997; 12: 977-984.
36. Koller WC. Pharmacologic trials in the treatment of cerebellar tremor. *Arch Neurol* 1984; 41(3): 280-281.
37. Sechi G, Agnelli V, Sulias FM, Sau GF, Corda D, Pitzouli MG, Rosati G. Effects of topiramate in patients with cerebellar tremor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27(6): 1023-1027.
38. Rice GP, Lesaux J, Vandervoort P, MacEwan L, Ebers GC. Ondansetron, a 5-HT3 antagonist, improves cerebellar tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(3): 282-284.
39. Gregory R. Surgery for movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72 Suppl 1: I32-I35.
40. Kim MC, Son BC, Miyagi Y, Kang JK. Vim thalamotomy for Holmes' tremor secondary to midbrain tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73(4): 453-455.
41. Hopfensberger KJ, Busenbark K, Koller WC. Midbrain tremor. En: Findley LJ, Koller WC. *Handbook of tremor disorders*. USA 1995: 445-459.
42. Deuschl G, Krack P. Tremors: Differential diagnosis, neurophysiology and pharmacology. En: Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and movement disorders*. 3th ed. USA: Williams & Wilkins, 1998: 419-452.
43. Gerschlager W, Munchau A, Katzenbach P et al. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: A review of 41 patients. *Mov Disord* 2004; 19: 788-795.
44. Deuschl G. Tremor. *Neurophysiol Lab* 2008; 30: 49-57.