

# Tremor esencial

Eric De La Cruz Estrada\*, Enrique Otero Siliceo\*\*

## RESUMEN

**Objetivo:** el temblor esencial (TE) Es el más frecuente de todos los temblores, presente hasta el 22% de la población mayor a 65 años, con prevalencia 5 a 20 veces mayor a la enfermedad de Parkinson, puede causar discapacidad social, física, y psicológica. Por ello realizamos una búsqueda exhaustiva del estado actual de esta enfermedad. Tiene variabilidad racial, incidencia estimada en 18 por 100,000 habitantes, es autosómico dominante, con expresión variable, penetrancia reducida y etiología multifactorial, encontrándose herencia familiar del 50 al 60%. Puede presentar fenómeno de anticipación, para su diagnóstico deben excluirse causas identificables de temblor, puede ser postural y de acción en 49.4%, solo postural en 26.7%, solo de acción en 9.1%, con afección de manos en 94.9%, cabeza 26.5%, voz 16.99%, pierna 11.30%, lengua 3.78% tronco 1.88%, o labios, afectar la marcha en tandem y desencadenarse en movimientos específicos. **Conclusión:** consumiendo pequeñas dosis de alcohol el TE puede disminuir o desaparecer. Se ha atribuido a alteración en corteza motora, tálamo, cerebelo, médula espinal, núcleo rojo, núcleo olivar inferior y receptores  $\alpha$ . Puede asociarse a alteración olfatoria, auditiva, de vías aéreas, musculatura respiratoria, migraña y vértigo. El diagnóstico se basa en las características clínicas, y ausencia de alteración extrapiramidal o cerebelosa. El tratamiento de elección

Recibido: Aceptado:

\*Departamento de Neurología \*\*Clínica de movimientos anormales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México. «Manuel Velasco Suárez» Correspondencia: Eric de la Cruz-Estrada.  
\*Departamento de Neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México. «Manuel Velasco Suárez» stradivarius2@hotmail.com o erdelacres@yahoo.com.mx

comprende betabloqueantes, primidona y nicardipina. Las alternativas quirúrgicas son la estimulación del tálamo y la talamotomía.

**Palabras clave:** esencial, revisión, temblor.

## ESENTIAL TREMOR

### ABSTRACT

Esential tremor (ET) is the most frequent of the tremors and is present in 22% of the population that is over 65 years old, more frequent than Parkinson might be cause of physical disability and psychological problems. Has social variations b3 the incidence is 18 for 100,000 autosomic dominant with varied expression, small penetrance and multiple ethiologys. Familiar in 50 to 60% of the cases.

Might be postura126% or of action 49% affecting hand 94% head 26% voice 16% legs 11 % and tongue 3%. Might improve or despear with small doses of alcohol and has been attributed to lesions in every point of the central nervous system and might be associated with migraine or vertigo. The diagnosis is clinic and the treatment betablockers, primidona

**Key words:** essential tremor, incidence, etiology, diagnosis.

**E**l temblor esencial (TE) es un término en el cual se comprenden varios tipos de temblor de causa desconocida<sup>1</sup>, presenta diferencias en la edad de inicio, distribución anatómica índice de progresión<sup>2</sup> y la amplitud<sup>3</sup>, aún cuando no afecta la expectativa de vida<sup>4</sup>, es una causa de limitación social, física, y psicológica<sup>5</sup>.

## OBJETIVO

Aún cuando es el tumor más frecuente de todos y se han estudiado diversas alternativas terapéuticas, mayormente es una enfermedad no curable, eventualmente condiciona discapacidad, por ello realizamos una búsqueda exhaustiva acerca del tema y su estado actual en cuanto a su epidemiología, fisiopatogénesis, diagnóstico y terapéutica, es en este último rubro en donde ha habido mayores avances en los últimos años, es por ello que consideramos necesario un artículo de revisión que conjunte la información de todos estos aspectos de la enfermedad con la adecuada extensión y contenido que requiere un trabajo de este tipo, disponible con la última información acerca de la enfermedad para los profesionales de las ciencias neurológicas y especialidades médicas afines.

## DEFINICIÓN

El TE es una entidad nosológica muy frecuente y usualmente benigna. Como se mencionó al principio se incluyen con este término varios temblores. De todos ellos el temblor esencial ocupa el primer lugar en frecuencia<sup>6</sup>, se ha calculado que existe del 1 hasta el 22% de la población mayor a 65 años, con una prevalencia desde 5 hasta 20 veces mayor a la enfermedad de Parkinson<sup>7</sup>. Esta variabilidad se debe a diferencias raciales, Louis ED, et al, encontraron en un estudio de comunidad en 2117 sujetos en el norte de Manhattan prevalencia mayor en hispanoamericanos, intermedia en afroamericanos y baja en blancos<sup>8</sup>. Por otro lado Benito-León J. et al encontraron en España central, una prevalencia de 4.8% para la población general, 4.6% en hombres 5.0% en mujeres<sup>9</sup>. En otras latitudes como Cicilia Salami G. et al reportaron una prevalencia global de 405.1 por 100,000 habitantes, aumentando hasta 1074.9 por 100,000 habs, en la población mayor a 40 años<sup>10</sup>. En otro trabajo realizado por Louis ED et al se revisaron 19 estudios de prevalencia de TE, encontrando una prevalencia con un rango de 0.08 hasta 220 casos por 1000 habitantes, concluyendo que dicha disparidad se debió a diferencias en el diseño de los estudios, diferencias en las características de la poblaciones estudiadas y en los criterios diagnósticos<sup>11</sup>. La incidencia anual del TE se ha estimado en 18 por 100,000 habitantes<sup>12</sup>.

Algunas características particulares del TE son que:

- Incrementa su prevalencia en edades mayores<sup>13,14</sup>, tomando como corte los 40 años<sup>15</sup>. Modifica su

frecuencia, con la edad, con disminución de 0.06 a 0.08 Hz/año<sup>16</sup>.

- El componente cinético es más severo que el postural<sup>17</sup>.
- Presenta variaciones en la intensidad durante el día<sup>18</sup>.
- Las manifestaciones clínicas del TE familiar y el no familiar son similares

## GENÉTICA

El TE es un trastorno autosómico dominante, con expresión variable y penetrancia reducida<sup>19</sup>, y aún cuando se ha aceptado la alteración autosómica en las regiones 2p<sup>20,21</sup> y 3q<sup>22</sup> como causantes, en un análisis de genética molecular realizado por Illarioshkin SN. Et al en pacientes con TE no se encontraron alteraciones en dichos genes, por lo que se piensa en la existencia de otros genes implicados en la etiología del TE<sup>23</sup>, estas observaciones también se corroboró por Abbruzzese G. et al<sup>24</sup>.

La influencia genética no está bien definida, pues en diversos estudios se ha encontrado antecedentes familiares que van desde el 17 hasta el 100% de los pacientes con TE, aunque se acepta en término medio herencia familiar del 50 al 60%.

Se han realizado diversos estudios genéticos en busca de definir un patrón de herencia, entre ellos Covach MJ et al estudiaron 38 miembros de una familia en 6 generaciones concluyendo que el TE tiene variabilidad fenotípica (diferentes formas de presentación clínica del TE en los componentes de una familia), y heterogeneidad genética<sup>25</sup>, por otro lado D. Lorenz et al analizaron una población de 2448 gemelos, encontrando una alta concordancia de TE en gemelos homocigotos, lo cual pone de manifiesto un componente hereditario y de base genética de forma importante<sup>26</sup>, esto fue corroborado por C.M. Tanner et al, quienes sin embargo postulan la influencia posible de algún componente ambiental al no obtener concordancia del 100% de TE en gemelos homocigotos<sup>27</sup>.

Aunque el fenómeno de anticipación solo se había descrito en otras enfermedades neurológicas con componente genético importante, Bragoni M. et al fueron los primeros en describir este fenómeno en el TE al describir en tres miembros de una familia, anticipación progresiva tanto en la edad de inicio como en la severidad de la enfermedad,<sup>28</sup> dato apoyado por un análisis de TE en México, en donde se encontró por Otero y Arriada que la herencia materna se correlacionó con edad de inicio más temprano<sup>29</sup>.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se considera TE cuando no existe otra causa identificable del temblor, como efecto de fármacos, toxinas o causas metabólicas. El temblor esencial clásico es de tipo postural, bilateral y simétrico, tiende a ser asincrónico.

Al principio, suele tener solo componente cinético o ser asimétrico, en las formas más tardías y graves puede también ser de reposo<sup>30</sup>.

Sus presentaciones clínicas pueden ser: postural y de acción en 49.4%, solo postural en 26.7% y de solo de acción en 9.1%, con afección de las manos en 94.9% de la cabeza 26.5%<sup>31</sup>, de la voz 16.99%, de la pierna 11.30%, de la lengua 3.78% y del tronco 1.88%<sup>32</sup>, o de labios<sup>33</sup>. El TE clásico, con el temblor postural se han relacionado al encontrarse en pacientes con temblor familiar<sup>34</sup>. Puede también afectar la marcha en tandem no así la marcha normal que es afectada mínimamente<sup>35</sup>.

Hay otras variedades de TE que se distinguen por manifestaciones clínicas como: Que afecten aisladamente a un segmento corporal, que se desencadenen en tareas o movimientos específicos.

En el temblor de la voz se pueden modificar varios parámetros acústicos en función de la severidad del temblor<sup>36</sup>. Se ha reportado como factor de severidad en la magnitud del TE, la lateralidad siniestra, (Biary N, Koller W)<sup>37</sup>.

El componente postural se aprecia al optarse ciertas posiciones como extender los brazos al frente, generalmente el componente cinético es más intenso que el postural, observándose durante la ejecución de ciertas tareas como escribir a mano o colocar un dedo sobre la nariz.

Con el consumo de pequeñas dosis de alcohol el TE disminuye hasta desaparecer, aunque esto no sucede en el 100% de los pacientes<sup>1</sup>.

Las variantes del TE son citadas en la tabla I.

- Temblor del mentón
- Temblor facial
- Temblor de la cabeza
- Temblor ortostático
- Ataques con estremecimientos en la niñez
- Temblor de la escritura
- Temblor lingual
- Temblor troncal
- Temblor de la voz.

## ETIOLOGÍA

Hasta ahora no se tiene definido aún su etiología, se han postulado factores posibles tales como variables ambientales, exposición a agentes tóxicos, convivencia con mascotas, pero no se ha encontrado correlación de significancia estadística<sup>38</sup>. Se han reportado de forma anecdótica algunas causas de TE, como su aparición después de inmovilización de la muñeca<sup>39</sup>, y su acentuación con el uso de aminofilina intravenosa<sup>40</sup>.

Se han realizado investigaciones por métodos diversos de laboratorio y gabinete como resonancia magnética (RM) convencional, funcional y espectroscopia, la tomografía con emisión de positrones (TEP), y neurofisiología en busca de alguna alteración que oriente o defina hacia una etiología específica, sin embargo hasta el momento actual los resultados obtenidos no han establecido una entidad con relación causa efecto.

## CLASIFICACIÓN

Se han realizado diversas propuestas para clasificar el TE<sup>41,42</sup>, esto sin embargo esto ha sido complicado principalmente por que el TE es una condición heterogénea con diferencias en la distribución del temblor, edad de inicio, y la progresión<sup>43</sup>, no obstante se estableció en 1996 por los institutos nacionales de salud (NIH) –por sus siglas en inglés- los criterios de la tabla II.

Escala de severidad ad del temblor	0= Ninguna 1= Mínima (Escasamente notable) 2= Obvia, evidente, pero no incapacitante (desplazamiento distal menor <2 cm.) 3= Moderada, parcialmente incapacitante (desplazamiento de 2 a 4 cm.) 4= Severa, torpeza y discapacidad (desplazamiento >4 cm.)
TE definido	2+ de amplitud del temblor de forma bilateral en manos o 2+ de amplitud en una sola mano 1+ de amplitud en la otra mano o 1+ de amplitud en al menos una mano y predominio craneal/temblor cervical de 2+ de amplitud. Temblor cefálico rítmico sin predominio direccional y sin asimetría de músculos cervicales. <i>Exclude:</i> Causas secundarias obvias (coexistente con distonía; enf. de Parkinson (EP).
TE probable	1+ Temblor manual bilateral o Temblor craneal de 2+ /temblor cervical o Historia convincente de TE <i>Exclude:</i> Causas secundarias obvias (e.g., temblor fisiológico, inducido por drogas, temblor tóxico, neuropatía periférica coexistente Tal como Charcot-Marie-Tooth, etc.) Distornia coexistente Coexistencia con EP si hay una historia convincente de TE preexistente.
TE posible	Aislado 1+ temblor cefálico/cervical o Temblor de mano de intención o posición o Temblor manual unilateral o Temblor ortostático
No TE valorable	Temblor coexistente con otras enfermedades neurológicas, tratamiento para temblor o drogas inductoras de temblor, enfermedad tiroidea no tratada, cafeína (uso o abstinencia), etc.

Tabla I. Variantes clínicas de temblor esencial.

Tabla II. Criterios de la NIH con criterios genéticos de 1996.

Otra clasificación se ha propuesto en el consenso de la sociedad de trastornos del movimiento (MSD) –por sus siglas en inglés- en 1997 la citamos en la tabla III.

TE clásico criterios de inclusión	1.Bilateral, mayormente postural o temblor cinético que involucran las manos y antebrazos. 2.El temblor es persistente y visible.
TE clásico criterios de exclusión	1.Otros signos neurológicos anormales (particularmente distonía) 2.Presencia de causas conocidas de temblor fisiológico incrementado 3.Historia o evidencia clínica de temblor psicogénico 4.Evidencia convincente de ataque súbito o deterioro de la habilidad 5.Temblor ortostático primario 6.Temblor de la voz aislado 7.Temblor de posición aislado o específico de intención 8.Temblor aislado de la lengua o barbillas 9.Temblor de pierna aislado

Tabla III. Consenso de la MSD 1997.

### FISIOPATOGÉNIA

El temblor aparece como resultado de la interacción entre la excitabilidad central exagerada y la regulación periférica que a su vez refuerza la sobre actividad central. Puede también ser causado por el sistema monoaminergico (catecolaminas y serotonina), adrenoreceptores (principalmente los adreno-receptores musculares B2) y la propia estructura corporal<sup>44</sup>.

La patogénesis del TE es muy complicada e involucra varios mecanismos fisiopatológicos que no correlacionan con lesiones estructurales, esto último apoyado en el hecho de que aún cuando solo existe reportado en la literatura autopsia realizada a 14 pacientes con TE, no existió ninguna alteración detectable macroscópicamente<sup>33</sup> o por histopatología<sup>44</sup>.

El TE ha sido motivo de investigación por estudios de laboratorio y gabinete, se han planteado diversas hipótesis para esta enfermedad, una de ellas enuncia que es ocasionado por activación espontánea del núcleo olivar inferior, el cual tiene control sobre el cerebelo y las eferencias de este hacia tálamo, corteza cerebral y médula espinal, esto se ha corroborado con estudios funcionales de RM en donde la activación cerebelosa y del núcleo rojo aumentan con el TE.

Otro trabajo a favor de esto y que ubica la lesión a nivel cerebeloso fue realizado por Jenkins IH. Et al, quienes encontraron por Tomografía por emisión de positrones (PET) incremento de la actividad cerebelosa bilateral tanto en reposo como en actividad en pacientes con TE<sup>45</sup>, esto fue corroborado por Wills AJ, et al<sup>46</sup>. Sin embargo en un estudio realizado por Andrew D. Pinto et al, encontraron que la excitabilidad del cerebelo fue normal en pacientes con TE versus grupo control, además de que la estimulación cerebelosa no

indujo ningún tipo de temblor en los pacientes sanos<sup>47</sup>.

Nally J. et al realizaron un estudio en pacientes con TE, comparados con 1 grupo control, se encontró aumento ligero en la concentración de glutamato en el grupo de pacientes con TE, que además presentaban niveles reducidos de GABA, glicina y serina en el líquido cefalorraquídeo (LCR), considerándose con esto una posible alteración de origen neuroquímico como causante del TE<sup>48</sup>.

Otro estudio con utilización de TEP, realizado por Hallett M y Dubinsky RM demostró hipermetabolismo de la medula y el tálamo por lo cual consideraron que el núcleo olivar inferior en la médula y el tálamo tienen participación directa en la producción del TE<sup>49</sup>. Otro trabajo desarrollado por los rusos Barkhatova VP e Ivanova-Smolenskaia IA reportó excreción disminuida de catecolaminas, especialmente norepinefrina, por lo cual supusieron una alteración en los receptores de las aminas como uno de los mecanismos implicados en la producción del TE<sup>50</sup>.

En otro trabajo de investigación bioquímica realizado por Sukharebraia LA, Ivanova-Smolenskaia IA. En pacientes con TE tuvieron elevación importante lo los aminoácidos lisina y cistina en pacientes con TE, sin embargo, se desconoce que mecanismos puedan estar produciendo o si se tratan de una causa, un efecto o un evento más complicado para explicar<sup>51</sup>.

Por otro lado Romeo S. et al realizaron un estudio de estimulación magnética transcraneal en busca de alteraciones que explicaran el TE, encontrándose normalidad, esto aún cuando no reveló ninguna lesión estructural, al menos sirvió para excluir alteraciones anatómicas como causa del TE<sup>52</sup>.

Colebatch JG. et al investigaron por medio de TEP en pacientes con TE comparando con un grupo control que consistió en la inhalación de óxido de carbono marcado con carbono 15 donde encontraron incremento del flujo a nivel cerebeloso, considerando con ello un factor causal en las vías cerebelo olivares<sup>53</sup>, otros datos que también apoyan esta teoría son que aproximadamente el 50% de los pacientes con TE no pueden realizar tandem<sup>54</sup>, por que se ha reportado casos con TE y alteración de movimientos oculares que indirectamente sugieren daño cerebeloso<sup>55</sup> y por último que el infarto cerebeloso hemisférico puede abolir el TE ipsilateral<sup>52</sup>.

Otro estudio realizado por Wills AJ, et al con TEP demostró que existe activación cerebelosa y del núcleo rojo en relación a TE, pero sin activación olivar<sup>56</sup>, mismo que fue similar a lo reportado por Bucher SF. Et al, en un estudio con resonancia magnética

(RM), con la única diferencia que en este último se encontró también actividad del globo pálido<sup>57</sup>. Un estudio realizado con TEP que evaluó el efecto del alcohol en sistema nervioso central (SNC) mostró disminución de la sobre actividad en las sinapsis cerebelosas<sup>58</sup>.

Por último, también se reporta un estudio de espectroscopia multivoxel en cerebelo de pacientes con ET y voluntarios sanos que revelaron proporciones significativamente más pequeñas de N-Acetyl aspartato (NAA)/ Colina (Ch) y NAA/Creatina (Cr), aunque no pudo definirse el significado real de este fenómeno<sup>59</sup>.

Otros autores sin embargo ubican como causante de la lesión al tálamo, esto por el hecho de que el temblor esencial es abolido por lesiones en este sitio<sup>60</sup>, de los cuales se tienen reportes en la literatura tanto por infarto<sup>61</sup>, como por hemorragia a nivel talámico<sup>62</sup>, sin embargo esto no es exclusivo del tálamo, puesto que reportes de desaparición del TE, también aparecen con infarto pontino<sup>63,64</sup>, o por infarto cerebeloso ipsilateral<sup>65</sup>.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

Puede comenzar a cualquier edad, aunque en las formas familiares de herencia autosómica dominante, se presenta en la juventud y tiende a progresar con la edad muy lentamente. La penetrancia es completa a los 65 años, la frecuencia del temblor es variable pero oscila entre 4 a 12 Hz, la cual disminuye con la edad, a expensas de aumentar su amplitud, siendo este cambio en relación directa de la edad del paciente e independiente del tiempo de evolución<sup>66</sup> puede manifestarse inicialmente como un temblor de escritura<sup>67</sup>, puede afectar cualquier segmento corporal desde laringe<sup>68</sup>, lengua<sup>69</sup>, párpados, mandíbula, cabeza, brazos piernas y tronco<sup>70</sup>, pero jamás afecta solamente a una pierna. Es más frecuente que los casos esporádicos sean unilaterales o localizados, mientras que los familiares siempre son bilaterales y afectar algún otro segmento corporal como la cabeza y de laringe.

El temblor más aparatoso es el de las extremidades superiores, que suele ser asincrónico lo cual se corrobora solicitando que el paciente coloque sus dedos índices en oposición, el temblor puede ser de reposo<sup>71</sup>, acción, postural<sup>72,73</sup> y de intención, interfiriendo con movimientos voluntarios tales como, escribir, comer, beber, lavarse la cara, sufriendo incremento cuando el movimiento requiere ajuste de preescisión, como introducir una moneda en una ranura, meter hilo en el ojo de una aguja o pedir que beba de un vaso de agua lleno, empeora también en estados de ansie-

dad, nerviosismo, después de actividad física sostenida o si se sientes observado, cargar un objeto pesado o asirlo por largo tiempo.

Se ha encontrado también la presencia de TE con otros fenómenos como índice de masa corporal menor a la media de población, la cual se ha atribuido al gasto energético condicionado por el temblor, mas que una anormalidad metabólica<sup>74</sup>.

Para finalizar, debe tenerse en cuenta las enfermedades capaces de confundir al TE, se encontró en un trabajo realizado por Schrag A. et al que el diagnóstico de TE frecuentemente puede sobre utilizarse, y confundirse con enfermedades tales como distonías, temblor neuropático o inducido por drogas<sup>75</sup>.

### Enfermedades asociadas:

Se han realizado diversos estudios en donde se encuentra TE asociado a otras alteraciones orgánicas, se encontró por W. G. Ondo que presentan alteraciones auditivas, comparando con pacientes con TE y sujetos normales<sup>76</sup>, disfunción de vías aéreas altas, que se ha considerado como compromiso de la musculatura respiratoria<sup>77</sup>, disfunción olfatoria<sup>78</sup>, asociación entre TE y migraña<sup>79</sup>, también se reportó por Baloh RW. Et al la asociación entre migraña, vértigo y TE en una familia<sup>80</sup>.

Martinelli P. Gabellini AS En un trabajo reportaron la incidencia mayor de discinesia buco-linguo-facial y TE<sup>81</sup>, Bergman en 1969 reportó un caso de síndrome de Klinefelter con TE<sup>82</sup>, otro caso reportado en una familia por Domínguez-Moran JA, encontró parálisis hipokalemia y epilepsia de inicio tardío<sup>83</sup>.

Otra asociación reportada es la presencia de narcolepsia, ulceras duodenal y nistagmo congénito en presencia de TE<sup>84</sup>, con alteraciones genéticas del tipo XXYY, en donde además se aprecia discreto retardo en el desarrollo psicomotriz<sup>85</sup>. Y como manifestación inicial del síndrome de X frágil<sup>86</sup> y por último se ha relacionado a alcoholismo con una frecuencia mayor a la población general, posiblemente consecuencia de la mejoría del temblor con los efectos del alcohol, llegándose incluso a considerar al TE como factor de riesgo para alcoholismo<sup>87</sup>, Rautakorpi I. et al en un estudio parecido no encontró diferencias entre el etilismo en el TE y la población general<sup>88</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SE TE basa fundamentalmente en las características clínicas del temblor, su comportamiento con el reposo y la actividad, su predominio en extremidades superiores y por la ausencia

de signos de alteración extrapiramidal o cerebelosa,<sup>89</sup> debe tenerse en cuenta que en la población senil el TE no es infrecuente que se acompañe de signos extrapiramidales, lo cual en el seguimiento demuestra TE.<sup>90</sup>

Se puede diferenciar del temblor fisiológico haciendo que el paciente sostenga un peso moderado por largo tiempo, en donde el temblor fisiológico disminuye, el cual está relacionado al efecto balistocardíaco que se exagera con el aumento de la adrenalina.

La exploración sensitiva y de otros sistemas suele ser normal, lo cual le diferencia con algunas polineuropatías sensitivo-motoras.

Una prueba para fundamentar el diagnóstico es la mejoría con la ingestión de alcohol y con la administración de Propranolol o primidona, lo cual puede considerarse prueba terapéutica.

En el estudio electrofisiológico es característico que la EMG muestre descargas sincrónicas en los músculos agonistas-antagonistas, pudiéndose mostrar también una actividad alternante, puede ser de amplitud leve a moderada y en ocasiones intensa, condicionando incapacidad al paciente.

### Diagnósticos diferenciales

Deben siempre considerarse otras causas de temblor en caso de ser unilateral, tener trastorno de la marcha, rigidez, bradicinesia, temblor de reposo, de inicio rápido, lo cual es indicativo de temblores de otro tipo.<sup>91</sup>

La distonía en sus fases iniciales puede confundirse con TE puesto que esta puede tener como manifestación primaria un temblor, no obstante en el seguimiento aparecen otros trastornos del movimiento que dejan claro el diagnóstico<sup>92</sup>.

Otros temblores que pueden confundirse con el TE son el temblor post neurítico (Síndrome de Guillain-Barré), temblor con polineuropatía dismielinizante (en donde el temblor es lento, aleteante, grueso y de gran amplitud).

La causa número uno de temblor postural es el TE en aproximadamente 77% de los casos, pero la siguiente causa es la Enfermedad de Parkinson (EP), por lo cual debe tenerse en cuenta la EP como diagnóstico diferencial<sup>93</sup>.

Aún cuando es extremadamente raro que las enfermedades vasculares se manifiesten como temblor se ha descrito la aparición de temblor de características de TE como manifestación de infarto cortical unilateral<sup>94</sup>, por lo cual debe considerarse apoplejía.

Como diagnóstico diferencial.

### Tratamiento

Para el manejo del TE se han considerado como fármacos de primera línea el propranolol<sup>95-109</sup> metoprolol<sup>110-114</sup>, la primidona<sup>115-123</sup>, nicardipina<sup>124,125</sup>, nimodipina<sup>126</sup>, otros fármacos con eficacia potencial son las benzodiacepinas<sup>127-130</sup>, gabapentina<sup>131-134</sup>, topiramato<sup>135,136</sup>, toxina botulínica<sup>137,138</sup>, olanzapina<sup>139</sup>, teofilina<sup>140-142</sup>, amantadina<sup>143</sup>, clonidina<sup>144-146</sup>, clozapina<sup>147</sup>, flunarizina<sup>148,149</sup>. Por otro lado los pacientes resistentes al manejo farmacológico pueden beneficiarse del manejo quirúrgico como la estimulación profunda del tálamo bilateral<sup>150-153</sup> como unilateral<sup>154,155</sup> y la talamotomía esterotáctica<sup>156-159</sup>. En general se considera que el uso de fármacos y el tratamiento quirúrgico otorgan beneficio al 80% de los pacientes con TE<sup>160</sup>. El Propranolol demostró ser mejor a dosis altas en su efecto para quitar el temblor en un estudio realizado por Hsu YD. Et al, en donde comparó 2 grupos con dosis de<sup>60-80</sup> mg/día y otro grupo de<sup>120-240</sup> mg/día<sup>161</sup>. En un estudio realizado por Koller WC. Et al encontraron respuesta del TE el 46% mejoró con propranolol y el 71% con primidona,<sup>162</sup> sin embargo esta respuesta no es homogénea, y depende en parte importante en la presentación clínica del temblor.<sup>163, 164</sup>

Aún cuando el alcohol produce buena respuesta en los pacientes con TE, no se aconseja su uso con este fin de forma constante, puesto que se ha asociado a enfermedad coronaria y modificaciones en la presión sanguínea<sup>165</sup>. Con los recursos farmacológicos y la terapéutica neuroquirúrgica se ofrece una buena gama de alternativas terapéuticas al paciente con TE y con los efectos indeseables del alcohol, es razonable desaconsejarlo en esta enfermedad.

### CONCLUSIONES

- El temblor esencial es el más frecuente de todos los temblores.
- La influencia familiar de esta enfermedad es notable, es muy posible por ello que la explicación de su etiología así como ha ocurrido con otras enfermedades en los últimos años se encuentre en los dominios de la genética.
- Deben tomarse en cuenta siempre los criterios para su diagnóstico, pues aún en médicos experimentados el temblor esencial puede significar un reto diagnóstico, tanto por los temblores con los que se le puede confundir, como por las enfermedades coexistentes con las que puede

presentarse o asociarse.

- A pesar de su incidencia sigue sin descubrirse su causa específica.
- Existen múltiples alternativas terapéuticas tanto farmacológicas como quirúrgicas, de estas últimas existen procedimientos destructivos y funcionales.
- No se ha encontrado un método infalible para la detención o cura de la enfermedad.
- La progresión en el tiempo del TE es variable, pudiendo permanecer relativamente estable en la mayoría de los casos, hasta comprometer de forma importante la funcionalidad hasta la incapacidad.
- Posiblemente sea necesario reconsiderar el nombre de esta enfermedad, puesto que el término esencial hace alusión a algo que es necesario para el organismo a otro como idiopático o primario.

## REFERENCIAS

1. J J Zaranz, JC Gómez. Neurología. Trastornos motores Elsevier España 2003 Pag 68.
2. Elan D. Louis, MD, MS; Blair Ford, MD; Livia F. Barnes, MPH. Clinical Subtypes of essential tremor. *Arch Neurol* 2000; 57: 1194-8.
3. Calzetti S, Baratti M, Gresty M, Findley L. Frequency/amplitude characteristics of postural tremor of the hands in a population of patients with bilateral essential tremor: implications for the classification and mechanism of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 May; 50(5):561-7.
4. Tapiador MJ, Perez Lopez-Fraile I, Lopez-Lopez A. Essential tremor: a review of pathogenic mechanisms. *Rev Neurol* 1998 Dec;27(160):1059-65.
5. Findley LJ. Epidemiology and genetics of essential tremor. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 4):S8-S13.
6. Jedynak CP, Vidailhet M. *Tremors Rev Prat* 1997; May 15;47(10):1098-102.
7. Snow B, Wiens M, Hertzman C, Calne D. A community survey of Parkinson's disease. *Can Med Assoc J* 1989; 141: 418-24.
8. Louis ED, Barnes LF, Ford B, Pullman SL, Yu Q. Ethnic differences in essential tremor. *Arch Neurol* 2000 May;57(5):723-7.
9. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord*. 2003 Apr;18(4):389-94.
10. Salemi G, Savettieri G, Rocca WA, Meneghini F, Saporito V, Morgante L, Reggio A, Grigoletto F, Di Perri R. Prevalence of essential tremor: a door-to-door survey in Terrasini, Sicily. Sicilian Neuro-Epidemiologic Study Group. *Neurology* 1994 Jan;44(1):61-4.
11. Louis ED, Ottman R, Hauser WA. How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord* 1998 Jan;13(1):5-10.
12. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; May;47(5):466-70.
13. Elble RJ. The role of aging in the clinical expression of essential tremor. *Exp Gerontol* 1995; May-Aug;30(3-4):337-47.
14. Mateo D, Gimenez-Roldan S. Essential tremor in the elderly: incidence in hospital admissions for non-neurologic reasons. *Neurologia* 1989; Nov;4(9):323-7.
15. O. Dogu, MD; S. Sevim, MD; H. Camdeviren, PhD; T. Sasmaz, MD; R. Bugdayci, MD; M. Aral, MD; H. Kaleagasi, MD; S. Un, BSc; and E.D. Louis, MD, MS. Prevalence of essential tremor Door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology* 2003;61:1804-6.
16. Rodger J. Elble, MD, PhD. Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology* 2000;55:1547-51.
17. Brennan KC, Jurewicz EC, Ford B, Pullman SL, Louis ED. Is essential tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 2002 Mar;17(2):313-6.
18. Van Hiltten JJ, van Dijk JG, Dunnewold RJ, van der Velde EA, Kemp B, van Brummelen P, van der Krogt JA, Roos RA, Buruma OJ. Diurnal variation of essential and physiological tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991 Jun;54(6):516-9.
19. Conway D, Bain PG, Warner TT, Davis MB, Findley LJ, Thompson PD, Marsden CD, Harding AE. Linkage analysis with chromosome 9 markers in hereditary essential tremor. *Mov Disord* 1993; Jul;8(3):374-6.
20. Higgins JJ, Jankovic J, Lombardi RQ, Pucilowska J, Tan EK, Ashizawa T, Ruszczyk MU. Haplotype analysis of the ETM2 locus in familial essential tremor. *: Neurogenetics*. 2003 Aug;4(4):185-9. Epub 2003; May 22.
21. Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord* 1997; Nov;12(6):859-64.
22. Higgins JJ, Loveless JM, Jankovic J, Patel PI. Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families. *Mov Disord* 1998 Nov;13(6):972-7.
23. Ilarioshkin SN, Rakhamonov RA, Ivanova-Smolenskaiia IA, Brice A, Markova ED, Miklina NI, Kliushnikov SA, Limborskaia SA. Molecular genetic analysis of essential tremor. *Genetika*. 2002 Dec;38(12):1704-9.
24. Abbruzzese G, Pigullo S, Di Maria E, Martinelli P, Barone P, Marchese R, Scaglione C, Assini A, Lucetti C, Berardelli A, Calzetti S, Bellone E, Ajmar F, Mandich P. Clinical and genetic study of essential tremor in the Italian population. *Neurol Sci* 2001; Feb;22(1):39-40.
25. Kovach MJ, Ruiz J, Kimonis K, Mueed S, Sinha S, Higgins C, Elble S, Elble R, Kimonis VE. Genetic heterogeneity in autosomal dominant essential tremor. *Genet Med* 2001 May-Jun;3(3):197-9.
26. Lorenz D, Frederiksen H, Moises H, Koppen F, Deuschl G, Christensen K. High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):208-11.
27. C.M. Tanner, MD, PhD; S.M. Goldman, MD, MPH; K.E. Lyons, PhD; D.A. Aston, VMD, MPH; JW. Tetrud, MD; M.D. Welsh, RN, DNSc; J.W. Langston, MD; and W.C. Koller, MD, PhD. Essential tremor in twins. An assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology* 2001;57:1389-91.
28. Bragoni M, Fabbrini G, Di Legge S, Altieri M, Di Piero V. Anticipation of onset age in hereditary essential tremor. *Ital J Neurol Sci*. 1997 Feb;18(1):45-7.
29. Enrique Otero-Siliceo, Nicasio Arreaga-Mendicoa. Características Clínicas del Tremor Esencial en México. *Revista Ecuatoriana de Neurología* Volumen 9, números 1-2, 2000.
30. Philip A. Hanna, Francisco Cardoso, Joseph Jankovic. Secretos de la neurología, Cap 11 Ganglios basales y trastornos del movimiento. McGraw Hill Interamericana 2000; Pags 173-6.
31. Borges V, Ferraz HB, de Andrade LA. Essential tremor: clinical characterization in a sample of 176 patients. *Arg Neuropsiquiatr* 1994; Jun;52(2):161-5.
32. Pereira JS, Pimentel ML, Nicaretta DH. Essential tremor.

- Clinical observations. *Arq Neuropsiquiatr* 1993;51(3):337-40.
33. Morita S, Takagi R, Miwa H, Kondo T. Speech-related tremor of lips: a focal task-specific tremor. *No To Shinkei*. 2002 Apr;54(4):327-9.
34. Papa SM, Gershman OS. Orthostatic tremor: an essential tremor variant? *Mov Disord*. 1988;3(2):97-108.
35. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001; Nov;124(Pt 11):2278-86.
36. Gamboa J, Jimenez-Jimenez FJ, Nieto A, Cobeta I, Vegas A, Orti-Pareja M, Gasalla T, Molina JA, Garcia-Albea E. Acoustic voice analysis in patients with essential tremor. *J Voice* 1998 Dec;12(4):444-52.
37. Biary N, Koller W. Handedness and essential tremor. *Arch Neurol* 1985; Nov;42(11):1082-3.
38. Salemi G, Aridon P, Calagna G, Monte M, Savettieri G. Population-based case-control study of essential tremor. *Ital J Neurol Sci* 1998; Oct;19(5):301-5.
39. Cole JD, Illis LS, Sedgwick EM. Unilateral essential tremor after wrist immobilization: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 Feb;52(2):286-7.
40. Buss DC, Marshall RW, Milligan N, McQueen I, Compston DA, Routledge PA. The effect of intravenous aminophylline on essential tremor. *Br J Clin Pharmacol* 1997; Jan;43(1):119-21.
41. 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.
42. Louis ED, Ford B, Lee H, Andrews H, Cameron G. Diagnostic criteria for essential tremor: a population perspective. *Arch Neurol* 1998 Jun;55(6):823-8.
43. Louis ED, Ford B, Barnes LF. Clinical subtypes of essential tremor. *Arch Neurol* 2000; Aug;57(8):1194-8.
44. Deuschl G, Elble RJ. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 4):S14-20.
45. Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG, Thompson PD, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol* 1993; Jul;34(1):82-90.
46. Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. A positron emission tomography study of cerebral activation associated with essential and writing tremor. *Arch Neurol* 1995 Mar;52(3):299-305.
47. Andrew D, Pinto, BSc; Anthony E. Lang, MD, FRCPC; and Robert Chen, MBBChir, MSc, FRCPC. The cerebellothalamic pathway in essential tremor. *Neurology* 2003;60:1985-1987.
48. Mally J, Baranyi M, Vizi ES. Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. *J Neural Transm Gen Sect* 1996;103(5):555-60.
49. Hallett M, Dubinsky RM. Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *J Neurol Sci* 1993; Jan;114(1):45-8.
50. Barkhatova VP, Ivanova-Smolenskaia IA. Catecholamine metabolism in essential tremor. *Zh Nevropatol Psichiatr Im S S Korsakova*. 1990;90(3):10-4.
51. Sukharebraia LA, Ivanova-Smolenskaia IA. Selective aminoacidemia in essential tremor. *Zh Nevropatol Psichiatr Im S S Korsakova* 1978;78(6):822-5.
52. Romeo S, Berardelli A, Pedace F, Inghilleri M, Giovannelli M, Manfredi M. Cortical excitability in patients with essential tremor. *Muscle Nerve*. 1998 Oct;21(10):1304-8.
53. Colebatch JG, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet* 1990 Oct 27;336(8722):1028-30.
54. Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord*. 1994 Mar;9(2):193-6.
55. Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, Sprenger A, Rambold H, Wenzelburger R, Heide W, Deuschl G. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 2003 Jun;126(Pt 6):1319-32.
56. Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1994 Oct;36(4):636-42.
57. Bucher SF, Seelos KC, Dodel RC, Reiser M, Oertel WH. Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997; Jan;41(1):32-40.
58. Boecker H, Wills AJ, Ceballos-Baumann A, Samuel M, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1996 May;39(5):650-8.
59. Fernando L, Pagan, MD; John A. Butman, MD, PhD; James M. Dambrosia, PhD; and Mark Hallett, MD. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 2003;60:1344-1347.
60. Hua SE, Lenz FA, Zirh TA, Reich SG, Dougherty PM. Thalamic neuronal activity correlated with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Feb;64(2):273-6.
61. Nakamura Y, Miura K, Yamada I, Takada K. Disappearance of essential tremor after thalamic infarction *Rinsho Shinkeigaku* 1999; Feb-Mar;39(2-3):340-2.
62. Im JH, Kim JS, Lee MC. Disappearance of essential tremor after small thalamic hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 1996; Feb;98(1):40-2.
63. Urushitani M, Inoue H, Kawamura K, Kageyama T, Fujisawa M, Nishinaka K, Ueda F, Kameyama M. Disappearance of essential neck tremor after pontine base infarction *No To Shinkei* 1996; Aug;48(8):753-6.
64. Nagarathnam N, Kalasabail G. Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke. *J Neurol Sci* 1997 Aug;149(2):195-6.
65. Dupuis MJ, Delwaide PJ, Boucquey D, Gonsette RE. Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov Disord* 1989;4(2):183-7.
66. Elble RJ, Higgins C, Leffler K, Hughes L. Factors influencing the amplitude and frequency of essential tremor. *Mov Disord* 1994; Nov;9(6):589-96.
67. Kachi T, Rothwell JC, Cowan JM, Marsden CD. Writing tremor: its relationship to benign essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985 Jun;48(6):545-50.
68. Massey EW, Paulson GW. Essential vocal tremor: clinical characteristics and response to therapy. *South Med J* 1985; Mar;78(3):316-7.
69. Biary N, Koller WC. Essential tongue tremor. *Mov Disord* 1987;2(1):25-9.
70. Taly AB, Nagaraja D, Vasanth A. Trunkal tremor: orthostatic or essential? *J Assoc Physicians India*. 1989 Aug;37(8):539-41.
71. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol* 2003; Mar;60(3):405-10.
72. Bhattacharyya KB, Basu S, Roy AD, Bhattacharya S. Orthostatic tremor: report of a case and review of the literature. *Neurol India* 2003 Mar;51(1):91-3.
73. Wee AS, Subramony SH, Currier RD. «Orthostatic tremor» in familial-essential tremor. *Neurology* 1986 Sep;36(9):1241-5.
74. Louis ED, Marder K, Jurewicz EC, Watner D, Levy G, Mejia-Santana H. Body mass index in essential tremor. *Arch Neurol*. 2002 Aug;59(8):1273-7.
75. Schrag A, Munchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden

- CD. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol*. 2000 Dec;247(12):955-9.
76. W.G. Ondo, MD; L. Sutton, PhD; K. Dat Vuong, MA; D. Lai, PhD; and J. Jankovic, MD. Hearing impairment in essential tremor. *Neurology* 2003;61:1093-7.
77. Jimenez-Jimenez FJ, Izquierdo-Alonso JL, Cabrera-Valdivia F, Mansilla-Lesmes M, Martinez-Martin P, Serrano-Iglesias JA. Dysfunction of the upper respiratory airways in patients with essential tremor. *Presse Med* 1995; Sep 2-9;24(25):1152-6.
78. Elan D. Louis, MD, MS; Steven M. Bromley, MD; Eva C. Jurewicz, BA; and Dryden Watner, MA Olfactory dysfunction in essential tremor A deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology* 2002;59:1631-3.
79. Biary N, Koller W, Langenberg P. Correlation between essential tremor and migraine headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; Dec;53(12):1060-2.
80. Baloh RW, Foster CA, Yue Q, Nelson SF. Familial migraine with vertigo and essential tremor. *Neurology*. 1996 Feb;46(2):458-60.
81. Martinelli P, Gabellini AS. Essential tremor and buccolingualofacial dyskinesias. *Acta Neurol Scand* 1982 Dec;66(6):705-8.
82. Baughman FA Jr. Klinefelter's syndrome and essential tremor. *Lancet* 1969 Sep 6;2(7619):545.
83. Dominguez-Moran JA, Baron M, de Blas G, Orensanz LM, Jimenez-Escrig A. Clinical-molecular study of a family with essential tremor, late onset seizures and periodic paralysis. *Seizure* 2000; Oct;9(7):493-7.
84. Neuhauser G, Daly RF, Magnelli NC, Barreras RF, Donaldson RM Jr, Opitz JM. Essential tremor, nystagmus and duodenal ulceration. A «new» dominantly inherited condition. *Clin Genet* 1976; Jan;9(1):81-91.
85. Donati F, Gasser S, Mullis P, Braga S, Vassella F. 48,XXYY syndrome in a boy with essential tremor. Comparison with 120 cases from the literature. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1992; Apr;140(4):216-9.
86. Leehey MA, Munhoz RP, Lang AE, Brunberg JA, Grigsby J, Greco C, Jacquemont S, Tassone F, Lozano AM, Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile X premutation presenting as essential tremor. *Arch Neurol* 2003 Jan;60(1):117-21.
87. Schroeder D, Nasrallah HA. High alcoholism rate in patients with essential tremor. *Am J Psychiatry* 1982; Nov;139(11):1471-3.
88. Rautakorpi I, Marttila RJ, Rinne UK. Alcohol consumption of patients with essential tremor. *Acta Neurol Scand* 1983; Sep;68(3):177-9.
89. Britton TC. Essential tremor and its variants. *Curr Opin Neurol* 1995; Aug;8(4):314-9.
90. Martinelli P, Gabellini AS, Gulli MR, Lugaresi E. Different clinical features of essential tremor: a 200-patient study. *Acta Neurol Scand* 1987 Feb;75(2):106-11.
91. Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 4):S2-6.
92. Dubinsky RM, Gray CS, Koller WC. Essential tremor and dystonia. *Neurology* 1993 Nov;43(11):2382-4.
93. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanjo M, Gich I, Pascual-Sedano B, Otermin P. Postural tremor: clinical and neurophysiological study in a consecutive series of 300 patients. *Med Clin (Barc)*. 2001 Nov 17;117(16):601-5.
94. Kim JS, Lee MC. Writing tremor after discrete cortical infarction. *Stroke*. 1994 Nov;25(11):2280-2.
95. Koller WC, Royse VL. Time course of a single oral dose of propranolol in essential tremor. *Neurology* 1985 Oct;35(10):1494-8.
96. Caccia MR, Osio M, Galimberti V, Cataldi G, Mangoni A. Propranolol, clonidine, urapidil and trazodone infusion in essential tremor: a double-blind crossover trial. *Acta Neurol Scand* 1989 May;79(5):379-83.
97. WC Koller Long-acting propranolol in essential tremor. *Neurology*, Vol 35, Issue 1 108-110.
98. Calzetti S, Sasso E, Baratti M, Fava R. Clinical and computer-based assessment of long-term therapeutic efficacy of propranolol in essential tremor. *Acta Neurol Scand* 1990 May;81(5):392-6.
99. Calzetti S, Findley LJ, Perucca E, Richens A. The response of essential tremor to propranolol: evaluation of clinical variables governing its efficacy on prolonged administration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; May;46(5):393-8.
100. Larsen TA, Teravainen H. Propranolol and essential tremor: role of the membrane effect. *Acta Neurol Scand* 1982 Sep;66(3):289-94.
101. Koller WC. Propranolol therapy for essential tremor of the head. *Neurology* 1984 Aug;34(8):1077-9.
102. Calzetti S, Findley LJ, Perucca E, Richens A. Controlled study of metoprolol and propranolol during prolonged administration in patients with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; Oct;45(10):893-7.
103. Cleaves L, Findley LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double blind comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; Mar;51(3):379-84.
104. Calzetti S, Findley LJ, Gresty MA, Perucca E, Richens A. Effect of a single oral dose of propranolol on essential tremor: a double-blind controlled study. *Ann Neurol* 1983; Feb;13(2):165-71.
105. Sorensen PS, Paulson OB, Steinness E, Jansen EC. Essential tremor treated with propranolol: lack of correlation between clinical effect and plasma propranolol levels. *Ann Neurol* 1981 Jan;9(1):53-7.
106. Koller WC. Dose-response relationship of propranolol in the treatment of essential tremor. *Arch Neurol* 1986; Jan;43(1):42-3.
107. Murray TJ. Long-term therapy of essential tremor with propranolol. *Can Med Assoc J* 1976; Nov 6;115(9):892-4.
108. Tolosa ES, Loewenson RB. Essential tremor: treatment with propranolol. *Neurology* 1975; Nov;25(11):1041-4.
109. Teravainen H, Fogelholm R, Larsen A. Effect of propranolol on essential tremor. *Neurology* 1976; Jan;26(1):27-30.
110. Newman RP, Jacobs L. Metoprolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1980 Sep;37(9):596-7.
111. Koller WC, Biary N. Metoprolol compared with propranolol in the treatment of essential tremor. *Arch Neurol* 1984 Feb;41(2):171-2.
112. Gengo FM, Ulatowski JA, McHugh WB. Metoprolol and alpha-hydroxymetoprolol concentrations and reduction in essential tremor. *Clin Pharmacol Ther* 1984; Sep;36(3):320-5.
113. Calzetti S, Findley LJ, Gresty MA, Perucca E, Richens A. Metoprolol and propranolol in essential tremor: a double-blind, controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; Sep;44(9):814-9.
114. Leigh PN, Jefferson D, Twomey A, Marsden CD. Beta-adrenoreceptor mechanisms in essential tremor; a double-blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983 Aug;46(8):710-5.
115. Findley LJ, Cleaves L, Calzetti S. Primidone in essential tremor of the hands and head: a double blind controlled clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985 Sep;48(9):911-5.
116. O'Suilleabhain P, Dewey RB Jr. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor.

- Mov Disord* 2002 Mar;17(2):382-6.
117. Koller WC, Royse VL. Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology* 1986 Jan;36(1):121-4.
  118. Sasso E, Perucca E, Calzetti S. Double-blind comparison of primidone and phenobarbital in essential tremor. *Neurology* 1988 May;38(5):808-10.
  119. Dietrichson P, Espen E. Primidone and propranolol in essential tremor: a study based on quantitative tremor recording and plasma anticonvulsant levels. *Acta Neurol Scand* 1987 May;75(5):332-40.
  120. Koller WC, Vetere-Overfield B. Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. *Neurology* 1989 Dec;39(12):1587-8.
  121. Seyfert S, Hone A, Holl G. Primidone and essential tremor. *J Neurol* 1988 Jan;235(3):168-70.
  122. Gorman WP, Cooper R, Pocock P, Campbell MJ. A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986 Jan;49(1):64-8.
  123. Sasso E, Perucca E, Fava R, Calzetti S. Primidone in the long-term treatment of essential tremor: a prospective study with computerized quantitative analysis. *Clin Neuropharmacol* 1990 Feb;13(1):67-76.
  124. Garcia Ruiz PJ, Garcia de Yebenes Prous J, Jimenez Jimenez J. Effect of nicardipine on essential tremor: brief report. *Clin Neuropharmacol* 1993 Oct;16(5):456-9.
  125. Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Ruiz PJ, Cabrera-Valdivia F. Nicardipine versus propranolol in essential tremor. *Acta Neurol (Napoli)* 1994; Aug;16(4):184-8.
  126. Biary N, Bahou Y, Sofi MA, Thomas W, al Deeb SM. The effect of nimodipine on essential tremor. *Neurology* 1995; Aug;45(8):1523-5.
  127. Huber SJ, Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. *Neurology* 1988; Feb;38(2):241-3.
  128. Gunal DI, Afsar N, Bekiroglu N, Aktan S. New alternative agents in essential tremor therapy: double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. *Neurol Sci* 2000; Oct;21(5):315-7.
  129. Biary N, Koller W. Kinetic predominant essential tremor: successful treatment with clonazepam. *Neurology* 1987 Mar;37(3):471-4.
  130. Thompson C, Lang A, Parkes JD, Marsden CD. A double-blind trial of clonazepam in benign essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1984;7(1):83-8.
  131. L.J. López del Val, S. Santos. Gabapentina en el tratamiento del temblor. *Rev Neurol* 2003; 36 (4): 322-326.
  132. Ondo W, Hunter C, Vuong KD, Schwartz K, Jankovic J. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2000 Jul;15(4):678-82.
  133. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanjo M, Lopez-Villegas D, Hernandez G, Pascual-Sedano B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1999 Apr;56(4):475-80.
  134. Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, Busenbark K, Rienerth JD, Pahwa A, Koller WC. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord* 1998 May;13(3):465-7.
  135. Gregory S, Connor, MD. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology* 2002;59:132-4.
  136. Gatto EM, Roca MC, Raina G, Micheli F. Low doses of topiramate are effective in essential tremor: a report of three cases. *Clin Neuropharmacol.* 2003 Nov-Dec;26(6):294-6.
  137. Pacchetti C, Mancini F, Bulgheroni M, Zangaglia R, Cristina S, Sandrini G, Nappi G. Botulinum toxin treatment for functional disability induced by essential tremor. *Neurol Sci* 2000; Dec;21(6):349-53.
  138. Warrick P, Dromey C, Irish JC, Durkin L, Pakiam A, Lang A. Botulinum toxin for essential tremor of the voice with multiple anatomical sites of tremor: a crossover design study of unilateral versus bilateral injection. *Laryngoscope* 2000; Aug;110(8):1366-74.
  139. Yetimalar Y, Irtman G, Gurgur N, Basoglu M. Olanzapine efficacy in the treatment of essential tremor. *Eur J Neurol* 2003 Jan;10(1):79-82.
  140. Mally J. Comparative study of theophylline and propranolol in essential tremor. *Orv Hetil.* 1992 Apr 19;133(16):981-3.
  141. Mally J, Stone TW. The effect of theophylline on essential tremor: the possible role of GABA. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; Jun;39(2):345-9.
  142. Mally J, Stone TW. Efficacy of an adenosine antagonist, theophylline, in essential tremor: comparison with placebo and propranolol. *J Neurol Sci.* 1995 Oct;132(2):129-32.
  143. Obeso JA, Luquin MR, Artieda J, Martinez-Lage JM. Amantadine may be useful in essential tremor. *Ann Neurol* 1986 Jan;19(1):99-100.
  144. Caccia MR, Mangoni A. Clonidine in essential tremor: preliminary observations from an open trial. *J Neurol* 1985;232(1):55-7.
  145. Serrano-Duenas M. Clonidine versus propranolol in the treatment of essential tremor. A double-blind trial with a one-year follow-up. *Neurologia* 2003; Jun;18(5):248-54.
  146. Koller W, Herbster G, Cone S. Clonidine in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 1986;1(4):235-7.
  147. Ceravolo R, Salvetti S, Piccini P, Lucetti C, Gambaccini G, Bonuccelli U. Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor. *Mov Disord* 1999 May;14(3):468-72.
  148. Biary N, al Deeb SM, Langenberg P. The effect of flunarizine on essential tremor. *Neurology* 1991 Feb;41(2 ( Pt 1)):311-2.
  149. Biary N, al Deeb SM, Bahou Y. Long-term therapy of essential tremor with flunarizine. *Eur Neurol* 1995;35(4):217-9.
  150. Wilkinson, MD; M.A. Carpenter, PhD; A.I. Tröster, PhD; J.P. Searl, MA; J. Overman, BS, BEE; S. Pickering, RN; and W.C. Koller, MD, PhD. Bilateral thalamic stimulation for the treatment of essential tremor. R. Pahwa, MD; K.L. Lyons, PhD; S.B. *Neurology* 1999;53:1447-50.
  151. Sydow O, Thobois S, Alesch F, Speelman JD. Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Oct;74(10):1387-91.
  152. Limousin-Dowsey P. Thalamic stimulation in essential tremor. *Lancet Neurol* 2004; Feb;3(2):80.
  153. Al Tröster, PhD, J. A. Fields, BA, R. Pahwa, MD, S. B. Wilkinson, MD, K. A. Straits-Tröster, PhD, K. Lyons, PhD, J. Kieltyka, RN, MS and W. C. Koller, MD, PhD. Neuropsychological and quality of life outcome after thalamic stimulation for essential tremor. *Neurology* 1999;53:1774.
  154. Koller WC, Lyons KE, Wilkinson SB, Pahwa R. Efficacy of unilateral deep brain stimulation of the VIM nucleus of the thalamus for essential head tremor. *Mov Disord* 1999 Sep;14(5):847-50.
  155. Samadani U, Umemura A, Jaggi JL, Colcher A, Zager EL, Baltuch GH. Thalamic deep brain stimulation for disabling tremor after excision of a midbrain cavernous angioma. Case report. *J Neurosurg.* 2003 Apr;98(4):888-90. Department of Neurosurgery and Neurology, Penn Neurological Institute at Pennsylvania Hospital, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania 19107, USA.

156. A Zirh, S G Reich, P M Dougherty, F A Lenz. Stereotactic thalamotomy in the treatment of essential tremor of the upper extremity: reassessment including a blinded measure of outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:772-5.
157. Goldman MS, Kelly PJ. Stereotactic thalamotomy for medically intractable essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992;58(1-4):22-5.
158. Akbostancı MC, Slavin KV, Burchiel KJ. Stereotactic ventral intermedial thalamotomy for the treatment of essential tremor: results of a series of 37 patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72(2-4):174-7.
159. Shahzadi S, Tasker RR, Lozano A. Thalamotomy for essential and cerebellar tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995;65(1-4):11-7.
160. Pahwa R, Lyons KE. Essential tremor: differential diagnosis and current therapy. *Am J Med.* 2003 Aug 1;115(2):134-42.
161. Hsu YD, Chang MK, Sung SC, Hsein HH, Deng JC. Essential tremor: clinical, electromyographical and pharmacological studies in 146 Chinese patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1990 Feb;45(2):93-9.
162. Koller WC, Busenbark K, Gray C, Hassanein RS, Dubinsky R. Classification of essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1992 Apr;15(2):81-7.
163. Koguchi Y, Nakajima M, Kawamura M, Hirayama K. Clinical subtypes of essential tremor and their electrophysiological and pharmacological differences. *Rinsho Shinkeigaku* 1995 Feb;35(2):132-6.
164. Koller WC, Glatt S, Biary N, Rubino FA. Essential tremor variants: effect of treatment. *Clin Neuropharmacol* 1987 Aug;10(4):342-50.
165. Pohorecky LA. Stress and alcohol interaction: an update of human research. *Alcohol Clin Exp Res* 199;15(3):438-59.