



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Hallazgos acelerométricos antes, durante y después de la administración de etanol en pacientes con Temblor Esencial

Maritza Lorena Arroyo Riascos

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias
Bogotá, Colombia
2013

Hallazgos acelerométricos antes, durante y después de la administración de etanol en pacientes con Temblor Esencial

Maritza Lorena Arroyo Riascos

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magíster en Neurociencias

Director (a):

Doctor William Fernández Escobar

Neurólogo Especialista en Desórdenes del Movimiento

Línea de Investigación:

Desórdenes del Movimiento

Grupo de Investigación:

Grupo de Neurociencias

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias

Bogotá, Colombia

2013

Dedicatoria:

*A la memoria de mi padre Luís y mi hermana
María Cristina.*

*A mi madre Sofía quien fue mi primera
Maestra.*

*A mis hermanos Sandra y José Luís por su
apoyo incondicional.*

*A mi compañero Hernando por su amor y
paciencia.*

Agradecimientos

A las personas que permitieron ser evaluadas y a sus familias.

A los docentes, estudiantes de pregrado, posgrado y egresados del Grupo de Movimientos Anormales, de la Unidad de Neurología y del Grupo de Neurociencias de mi Alma Máter la Universidad Nacional de Colombia.

A la Ingeniera Diana Rojas por su dedicación e interés en este proyecto.

Resumen

El Temblor Esencial (TE) es el movimiento anormal más frecuente en el humano. El tratamiento ha sido limitado por el escaso conocimiento que se tiene de la biología de esta enfermedad. La sustancia conocida que produce un mejor efecto en esta patología es el etanol, y se requiere ampliar el estudio en esta área para esclarecer las características del mejor medicamento antitemblor. Es frecuente que los pacientes que responden positivamente a etanol manifiesten que al día siguiente, el temblor reaparece con mayor intensidad que antes, situación que no se ha corroborado en estudios previos. Esta investigación aporta elementos clínicos cualitativos y cuantitativos de la respuesta al etanol en pacientes con TE a lo largo del tiempo llegando a la conclusión de que finalizado el efecto benéfico del etanol y con un seguimiento hasta las 48 horas de la administración su administración, no se demostró un efecto de rebote, lo que sugiere, consumo esporádico de alcohol no se asocia a efectos similares a los de la abstinencia en el consumo crónico.

Palabras clave: Temblor Esencial, etanol, acelerometría, rebote.

Abstract

The Essential Tremor (ET) is the most frequent abnormal movement in the human being. Treatment has been limited due to the scarce knowledge we currently have of the biology of this disease. The known substance that produces the best effect in this pathology is ethanol, and it is necessary to expand this area's study to have a more clear view of the characteristics of the best anti-tremor medicine. Patients that respond positively to ethanol, frequently report the tremor reappearing the next day with even more intensity, this situation has not been corroborated in previous studies. This investigation provides quantitative and qualitative clinical elements of the response to ethanol in patients with ET throughout time, reaching the conclusion that when the beneficial effect of the ethanol

and with follow ups up until 48 hours of administering it, there was no rebound effect which suggests, sporadic alcohol consumption is not associated to effects similar to abstinence in chronic consumption.

Keywords: Essential Tremor, ethanol, accelerometry, rebound,

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XV
Introducción.....	1
1. Antecedentes.....	3
2. Temblor	11
2.1 Clasificación del temblor	12
2.1.1 Clasificación por etiología.....	12
2.1.2 Clasificación en relación a la postura y el movimiento	12
2.1.3 Clasificación por frecuencia	14
2.1.4 Graduación.....	14
2.1.5 Clasificación por distribución topográfica.....	14
2.1.6 Evaluación del temblor	14
2.1.7 Datos específicos de la historia clínica	15
2.1.8 Causas comunes de temblor	15
3. Temblor Esencial.....	17
3.1 Epidemiología.....	18
3.2 Genética.....	19
3.3 Temblor Esencial y Enfermedad de Parkinson	19
3.4 Diagnóstico de Temblor Esencial	20
3.5 Signos de alarma indicativos de un trastorno tremórico diferente del Temblor Esencial	21
3.6 Tratamiento	21
3.6.1 Alcohol	23
3.6.2 Bloqueadores beta- adrenérgicos.....	23
3.6.3 Primidona	24
3.6.4 Fenobarbital	25
3.6.5 Benzodiacepinas	25
3.6.6 Topiramato	25
3.6.7 Gabapentin.....	25
3.6.8 Toxina Botulínica	26
3.6.9 Cirugía Estereotáctica	26
3.6.10 Otras terapias.....	27

4. Diseño experimental	29
4.1 Objetivo general.....	29
4.2 Objetivos específicos	29
4.3 Método.....	29
4.3.1 Diseño.....	29
4.3.2 Muestra.....	30
4.3.3 Consideraciones éticas	31
4.3.4 Instrumentos	34
4.3.5 Procedimiento	41
5. Resultados y Conclusiones	45
5.1 Descripción de la muestra	45
5.2 Análisis de las variables	54
5.3 Resultados	55
5.4 Análisis extendido y cualitativo	69
5.5 Discusión.....	93
5.6 Conclusiones.....	95
A. Anexo: Consentimiento informado	97
B. Anexo: AUDIT	103
C. Anexo: Historia Clínica Movimientos Anormales	107
D. Anexo: Escala Fahn-Tolosa Marín	113
E. Anexo: Escala Visual Análoga	119
Bibliografía	125

Lista de figuras

	Pág.
Figura 4-1: Selección del grupo de sujetos.	31
Figura 4-2: Acelerómetro.	37
Figura 4-3: Registro Acelerométrico.....	39
Figura 4-4: Flujograma del experimento.	41
Figura 5-1: Edad actual.....	45
Figura 5-2: Edad de inicio TE.....	46
Figura 5-3: Minimental.	46
Figura 5-4: Género.	49
Figura 5-5: Historia familiar en primer grado de TE.....	49
Figura 5-6: Respuesta a etanol previa al experimento.	50
Figura 5-7: Ubicación del temblor.	50
Figura 5-8: Predominio del temblor.....	51
Figura 5-9: Espiral de Arquímedes.....	51
Figura 5-10: Temblor postural.....	52
Figura 5-11: Temblor aumenta con tarea mental.	52
Figura 5-12: Tratamiento.	53
Figura 5-13: Alcoholimetría.....	55
Figura 5-14: Amplitud en eje x.	56
Figura 5-15: Amplitud en eje y.	56
Figura 5-16: Amplitud en eje z.	57
Figura 5-17: Frecuencia del temblor.	57
Figura 5-18: Puntajes Escala Visual Análoga.	58
Figura 5-19: Puntajes de Escala Fahn-Tolosa-Marín.	58
Figura 5-20: Comparación del tiempo 0 con los demás tiempos en la variable Amplitud en eje X. 61	61
Figura 5-21: Comparación del tiempo 0 con los demás tiempos en la variable Amplitud en eje Y. 62	62
Figura 5-22: Comparación del tiempo 0 con los demás tiempos en la variable Amplitud en eje Z. 63	63
Figura 5-23: Comparación del tiempo 0 con los demás tiempos en la variable Frecuencia. 64	64
Figura 5-24: Comparación del tiempo 0 con los demás tiempos en la variable Escala Visual Análoga.65	65
Figura 5-25: Comparación del tiempo 0 con los demás tiempos en la variable con la puntuación de la escala F-T-M parte A+B.....	66

Figura 5-26: Correlación entre de la Amplitud en Z y puntajes de Escala Visual Análoga.	67
Figura 5-27: Correlación entre de la Amplitud en Z y puntajes de Escala Fahn-Tolosa- Marín.	68

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 4-1: Registro de datos por cada sujeto.	42
Tabla 4-2: Dosis de etanol por cada sujeto.	43
Tabla 5-1: Valores estadísticos generales.	45
Tabla 5-2: Datos demográficos y generales previos al experimento.	47
Tabla 5-3: Amplitud en eje X.	59
Tabla 5-4: Amplitud en eje Y.	59
Tabla 5-5: Amplitud en eje Z.	59
Tabla 5-6: Frecuencia.	60
Tabla 5-7: Escala Visual Análoga.	60
Tabla 5-8: Escala Fahn-Tolosa-Marín.	60
Tabla 5-9: Escritura paciente 1.	70
Tabla 5-10: Escritura paciente 2.	71
Tabla 5-11: Escritura paciente 3.	72
Tabla 5-12: Escritura paciente 4.	73
Tabla 5-13: Escritura paciente 5.	74
Tabla 5-14: Escritura paciente 6.	75
Tabla 5-15: Escritura paciente 7.	76
Tabla 5-16: Escritura paciente 9.	77
Tabla 5-17: Escritura paciente 10.	78
Tabla 5-18: Escritura paciente 11.	79
Tabla 5-19: Escritura paciente 12.	80
Tabla 5-20: Espirales paciente 1.	81
Tabla 5-21: Espirales paciente 1.	82
Tabla 5-22: Espirales paciente 3.	83
Tabla 5-23: Espirales paciente 4.	84
Tabla 5-24: Espirales paciente 5.	85
Tabla 5-25: Espirales paciente 6.	86
Tabla 5-26: Espirales paciente 7.	87
Tabla 5-27: Espirales paciente 8.	88
Tabla 5-28: Espirales paciente 9.	89
Tabla 5-29: Espirales paciente 10.	90
Tabla 5-30: Espirales paciente 11.	91
Tabla 5-31: Espirales paciente 12.	92

Introducción

El Temblor Esencial (TE) es una de las enfermedades neurológicas más prevalentes (Boecker et al., 2010; Fernández, 2000, 2006; Koller & Busenbark, 1997; Louis, 2005). Su incidencia aumenta con la edad, por lo tanto, se espera que a medida que la población envejece, aumente de forma notable el número de personas con TE (Benito-Leon, Bermejo-Pareja, & Louis, 2005). Tradicionalmente se ha considerado al TE como una enfermedad “benigna y monosintomática”, sin embargo, ésta es progresiva e interfiere significativamente con las actividades ocupacionales y de la vida diaria (Benito-Leon, 2008; Busenbark, Nash, Nash, Hubble, & Koller, 1991; Critchley, 1949; Gironell, 2007; Koller, Biary, & Cone, 1986; Louis, 2005; Louis & Okun, 2011; Manto & Laute, 2008). La amplitud del temblor también aumenta gradualmente con la edad, de manera que los pacientes experimentan aumento progresivo en la dificultad para escribir, beber, comer, vestirse y hablar (Gironell, 2007), dando lugar a limitaciones físicas y psicosociales directamente relacionadas con la intensidad del temblor, alterando la calidad de vida de los pacientes (Busenbark et al., 1991; Koller & Biary, 1984; Koller et al., 1986; Louis, 2010b). En los últimos años se ha cuestionado dicha visión tradicional, ya que existe evidencia de que el temblor es el síntoma cardinal del TE y que éste puede estar acompañado por otros síntomas neurológicos de mayor gravedad como: ataxia, deterioro cognitivo, alteraciones psiquiátricas (Louis, 2009) y la posibilidad de aumentar el riesgo de mortalidad (Louis & Okun, 2011). En el estudio prospectivo más reciente mostró un modesto, pero significativo aumento del riesgo de mortalidad en pacientes con TE (Louis, Benito-Leon, Ottman, & Bermejo-Pareja, 2007). Actualmente se considera que el TE es una entidad heterogénea desde el punto de vista etiológico, clínico y patológico (Louis, 2005).

La investigación del TE ha sido limitada dado el escaso conocimiento que se tiene de la biología de esta enfermedad (Boecker & Brooks, 1998; Boecker et al., 2010; Boecker et al., 1996; Deuschl & Elble, 2000), a diferencia de otras enfermedades como la enfermedad de Parkinson (EP), en donde se ha investigado profundamente y se ha llegado a esclarecer cuales son las estructuras y sustancias afectadas en su patogénesis. Sin embargo, el TE es una entidad que se presenta con mucha más frecuencia que la EP (Findley, 2000; Louis, 2005).

Una de las características del TE, es la disminución de los síntomas con la ingesta de etanol (Iseri et al., 2011; Klebe et al., 2005; Koller & Biary, 1984), esta sustancia reduce el temblor en un 50 a 90% de los pacientes (Deuschl, 1999; Gironell, 2007). Incluso la respuesta benéfica al etanol es un criterio secundario de la *Movement Disorder Society* para el diagnóstico de TE (Deuschl, Bain, & Brin, 1998). Se ha demostrado que con bajos niveles de etanol se reduce la intensidad del temblor en un 67% (Koller & Biary, 1984). Sin embargo, se desconoce cómo actúa esta sustancia a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) (Deuschl, 1999; Gironell, 2007; Koller & Busenbark, 1997; Manto & Laute,

2008; Rajput, Jamieson, Hirsh, & Quraishi, 1975), así como también se desconoce el origen mismo del TE (Raethjen & Deuschl, 2012). Por otro lado, existe el hecho que un buen porcentaje de pacientes respondedores a etanol refieren que al finalizar el efecto de este, la reaparición de los síntomas se da con mayor intensidad comparados con el estado basal (Bain et al., 1994; Fernández, 2006; Gironell, 2007). Se desconocía objetivamente si esta respuesta era real, ya que dicho resultado de empeoramiento puede sugerir un fenómeno de rebote. De no ser así, se podía inferir que los síntomas al volver al estado basal se perciben subjetivamente como peores sin serlo, debido a que previamente se pasó por un estado de mejoría.

El entender los mecanismos por los cuales actúa el etanol modificando las características del temblor en pacientes con TE, es de valiosa utilidad para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, sustentados en los posibles mecanismos fisiopatológicos que lo ocasionan, ya que hasta el momento los medicamentos que se usan para el tratamiento de esta patología se han encontrado efectivos de forma incidental y su eficacia es modesta (Koller & Busenbark, 1997; Raethjen & Deuschl, 2012; Wasielewski, Burns, & Koller, 1998). A pesar de que para el manejo del TE moderado a severo están disponibles una variedad de terapias médicas y quirúrgicas (Nahab, Peckham, & Hallett, 2007), una buena parte de los pacientes afectados por TE corresponde a población geriátrica, quienes pueden tener contraindicaciones para el manejo farmacológico de primera línea, otros presentan efectos secundarios adversos graves y entre el 25-55% de los pacientes no responden al manejo médico (Gironell, 2007; Louis, 2001). El tratamiento racional del TE debe hacerse con base en el entendimiento de la fisiopatología básica de la enfermedad (Shill, Adler, & Beach, 2012; Wasielewski et al., 1998). Por lo cual es importante ampliar el campo de investigación en esta área. Para el estudio del TE los modelos animales hasta el momento son inadecuados y las características de medicamento ideal anti TE aún son desconocidas (Deuschl, Raethjen, Hellriegel, & Elble, 2011; Wasielewski et al., 1998).

1. Antecedentes

Los medicamentos más frecuentemente utilizados para el manejo del TE son los β -bloqueadores, las benzodiazepinas y los barbitúricos. Sin embargo, el agente conocido que más reduce el temblor es el etanol (Koller, 1991; Zeuner et al., 2003). Clásicamente se ha descrito que la ingesta de etanol produce una reducción dramática del temblor en la mayoría de pacientes después de 45-60 minutos (Koller & Biary, 1984; Koller & Busenbark, 1997; Wasielewski et al., 1998). En 1975 se reportó por primera vez que la ingesta de pequeñas dosis de alcohol disminuía de manera significativa la amplitud del temblor comparada con placebo (Growdon, Shahani, & Young, 1975). Posteriormente, en 1994 se realizó un estudio multicéntrico con 678 pacientes con TE y se llegó a establecer que el 74% eran respondedores a etanol (Koller, Busenbark, & Miner, 1994). Sin embargo, este efecto es transitorio y al desaparecer es percibido por algunas personas como empeoramiento (Bain et al., 1994; Fernández, 2006; Gironell, 2007). También se demostró que con bajos niveles de alcohol se produce una reducción de la intensidad del temblor en un 67% en TE mientras que en el temblor de origen parkinsoniano y atáxico no hubo cambios (Koller & Biary, 1984). Lo que sugiere que las vías y los mecanismos en los que actúa el alcohol en el SNC están involucradas en la génesis del temblor en el TE. También se ha visto que el alcohol produce una mejor respuesta sobre la amplitud del temblor que en la frecuencia de éste (Koller & Biary, 1984).

Numerosos estudios de neuroimagen han proporcionado pruebas de que existen anomalías funcionales además de estructurales en el TE (Boecker & Brooks, 1998). Para intentar esclarecer el papel que juega el alcohol a nivel del SNC y en el TE muchos grupos de investigación han utilizado una variedad de técnicas para sus mediciones, particularmente la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) ya que esta aporta información del flujo sanguíneo cerebral regional, consumo regional de glucosa, entre otros. Mediante esta tecnología se logra estudiar de forma no invasiva *in vivo* la anatomía funcional del temblor, de la intoxicación aguda de alcohol y del alcoholismo.

En 1988 se evaluó con PET a 13 bebedores sociales normales después de la administración alcohol y se observó que el flujo sanguíneo cerebral aumenta y que a nivel cerebeloso disminuye, lo que llevo a concluir que el alcohol ejerce un efecto excitador de la actividad sináptica cortical y un efecto depresor cerebeloso, lo que podría explicar la falta de coordinación motora inducida por el alcohol (Volkow et al., 1988). Otros estudios que también utilizaron PET concluyeron que la administración aguda de alcohol reduce notablemente el metabolismo de la glucosa en el cerebro predominantemente en la corteza prefrontal (Volkow et al., 2006) y facilita el efecto inhibitorio del neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico) (Nevo & Hamon, 1995; Wang et al., 2003). Otro grupo, al comparar la exposición a alcohol con la exposición a agua mineral encontró diferencias en el flujo sanguíneo cerebral regional, en

siete regiones del cerebro, se identificó mayor flujo sanguíneo cerebral en los sujetos a los que se les administró alcohol comparado con el grupo control, dichas zonas fueron: la ínsula derecha, giro precentral izquierdo, giro postcentral izquierdo, cíngulo posterior izquierdo, cuña derecha, hemisferio cerebeloso izquierdo y vermis cerebeloso (Olbrich et al., 2006).

La imagenología funcional también ha sido importante para identificar las diferencias de patrones de perfusión cerebral en pacientes con TE versus el temblor psicógeno. Por medio de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) se valoró a un grupo de pacientes con TE comparándolo con un grupo de pacientes que presentaban temblor psicógeno y un grupo de controles normales; este estudio demostró que en los pacientes con TE presentaban aumento del flujo sanguíneo en los hemisferios cerebelosos y en el giro orbital superior izquierdo, a diferencia de los pacientes con temblor psicógeno, en los que se encontró aumento del flujo sanguíneo en el giro frontal inferior izquierdo y en la ínsula izquierda (Czarnecki, Jones, Burnett, Mullan, & Matsumoto, 2011).

El grupo de Hallett et al. evaluó el consumo regional de glucosa en 8 pacientes con diagnóstico de TE y libres de medicación comparados con 10 controles normales; los autores encontraron que el metabolismo de la glucosa en los pacientes con TE en la oliva inferior y en el tálamo era mejor que en el grupo control, incluso en ausencia de temblor (Hallett & Dubinsky, 1993). Otro estudio que pretendía valorar el papel de oliva inferior en la génesis del temblor utilizó PET con agua radioactiva para detectar los patrones anormales de la actividad cerebral asociada a esta condición, llegando a la conclusión que en el TE existe una hiperactividad anormal de las conexiones cerebelosas, con una actividad normal de la oliva inferior (Wills, Jenkins, Thompson, Findley, & Brooks, 1994). Posteriormente, Boecker et al. publicó un estudio donde se valoró el efecto del etanol en el TE mediante PET, se trató de 6 pacientes con TE respondedores a alcohol comparados con 6 controles sanos, a los dos grupos se les administró alcohol, ambos grupos de pacientes mostraron una marcada disminución del temblor asociado a una disminución del flujo sanguíneo cerebeloso bilateral, sin embargo, el grupo de pacientes con TE presentó incremento del flujo sanguíneo en la oliva inferior, lo cual no sucedió en el grupo control. Basados en estos hallazgos los autores proponen que el alcohol induce supresión del TE mediada por la reducción de la hiperactividad sináptica cerebelosa resultado de un incremento de la aferencias de la oliva inferior (Boecker et al., 1996).

Actualmente, la hipótesis más aceptada es que para producirse el TE debe existir una alteración en las vías olivo-cerebelo-talámicas (Boecker et al., 2010; Boecker et al., 1996; Deuschl & Elble, 2000). También se ha sugerido como hipótesis la disregulación de las vías n-metil-d- aspartato (NMDA) (Iseri et al., 2011; Louis, 2005). El cerebelo y la oliva inferior contienen una alta densidad de receptores de glutamato tipo NMDA y se ha establecido que este receptor está relacionado con neurodegeneración por medio de excitotoxicidad, lo que ha llevado a plantear la hipótesis de que en el TE las funciones del receptor NMDA son anómalas y que por lo tanto, podría ser tratado con antagonistas NMDA (Iseri et al., 2011). Estudios de espectroscopia en resonancia magnética han demostrado disminución de la relación N-acetilaspártato/creatina en el cerebelo indicativo de daño neuronal (Louis, 2005). Otros estudios con estimulación magnética transcraneal sobre el cerebelo han demostrado efecto antitemblor, lo cual soporta la hipótesis de una hiperactividad de estructuras cerebelosas en el TE (Gironell et al., 2002).

Las correlaciones anatomopatológicas en el TE son inespecíficas (Herskovitz & Blackwood, 1969; Larsen & Calne, 1983; Rajput, Rozdilsky, & Ang, 1991), sin embargo, se puede sugerir cuales estructuras están implicadas en la génesis del TE partiendo de observaciones realizadas a pacientes que presentaron mejoría del temblor posterior a una lesión, no es raro que el temblor desaparezca después de un ataque cerebrovascular (Boecker & Brooks, 1998; Jenkins et al., 1993). Dichas estructuras son; el núcleo ventral intermedio del tálamo (Hirai, Miyazaki, Nakajima, Shibasaki, & Ohye, 1983), capsula interna (Boecker & Brooks, 1998), puente (Nagaratnam & Kalasabail, 1997) y cerebelo ipsilateral (Dupuis, Delwaide, Boucquey, & Gonsette, 1989). La vías cerebelosas eferentes dentatorubrotalámicas son el objetivo de la cirugía de estimulación cerebral profunda que es eficaz para tratar el TE (Schuurman et al., 2000).

En las últimas dos décadas, con la intensificación de la era de investigación *post mortem* se ha evolucionado en los conceptos clínico-patológicos, es por eso que recientemente se ha corroborado que el cerebelo se encuentra afectado en el TE (Louis, 2010c; Shill et al., 2012), sumado que clínicamente, el TE se comporta como postural y cinético (Zeuner et al., 2003), con un componente de intención importante (Leegwater-Kim et al., 2006; Louis, Frucht, & Rios, 2009), alteraciones de la marcha (Singer, Sanchez-Ramos, & Weiner, 1994; Stolze, Petersen, Raethjen, Wenzelburger, & Deuschl, 2001), alteraciones oculomotoras (Helmchen et al., 2003) y alteraciones en la coordinación ojo-mano (Trillenberget al., 2006) que son rasgos de daño cerebeloso. En algunas series se documentaron daños estructurales en un 75% de los cerebelos estudiados (Louis, Faust, et al., 2007). Los principales hallazgos son: una reducción en las células de Purkinje del cerebelo, gliosis de Bergmann en la corteza cerebelosa, aumento de torpedos (dilataciones axonales en la porción proximal de las células de Purkinje), pérdida neuronal en núcleos cerebelosos y cuerpos de Lewy en el *locus coeruleus* (Louis, 2010c; Louis, Vonsattel, Honig, Lawton, et al., 2006; Louis, Vonsattel, Honig, Ross, et al., 2006). Sin embargo, macroscópicamente los pacientes con TE no presentan atrofia cerebelosa (Rajput et al., 1991). Estos cambios son similares a los observados en las enfermedades neurodegenerativas. Esto, sumado a datos clínicos y epidemiológicos sugieren que el TE puede ser una enfermedad neurodegenerativa (Louis, 2009, 2010c).

El daño estructural cerebeloso más notorio descrito en el TE es el aumento en el número de torpedos, el cual en promedio es 7 veces mayor que en cerebelos normales (Louis, Faust, et al., 2007). Se desconoce el mecanismo por el cuál se da lugar a los torpedos; se cree que son marcadores de reparación regenerativa en neuronas sometidas a estrés o de muerte en las células de Purkinje. En general, esas acumulaciones patológicas y la inflamación axonal llevan a una inhibición del transporte axonal anterógrado y retrógrado, que a menudo conduce a la asfixia y la muerte neuronal. Los cerebelos con más torpedos presentan mayor pérdida de células de Purkinje (Axelrad et al., 2008; Louis, 2010c; Louis, Faust, et al., 2007). Los torpedos no son un hallazgo que se encuentre en cerebelos con envejecimiento normal, pero si se encuentran en cierta medida en individuos con enfermedades neurodegenerativas como en enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson aunque no en la misma cantidad que en el TE (Louis, Faust, et al., 2007). También se han descrito en procesos patológicos caracterizados por degeneración cerebelosa, incluyendo ataxias cerebelosas, daño cerebeloso debido a intoxicación por mercurio, y ataxia paraneoplásica (Louis, Vonsattel, Honig, Ross, et al., 2006; Shill et al., 2008).

La disminución de las células de Purkinje en cerebelo de individuos con TE se describió en tres grandes series de pacientes (Louis, Faust, et al., 2007; Rajput & Robinson, 2004; Shill et al., 2008). Dicha disminución está relacionada con la duración de la enfermedad (Louis, 2010c). Las neuronas de Purkinje son inhibitorias, por lo cual su muerte con lleva a un efecto excitatorio reflejado en temblor (Louis, 2010c). Otra enfermedad cerebelosa que cursa con disminución de las células de Purkinje es la ataxia espinocerebelosa tipo 2, a diferencia de la ataxia espinocerebelosa tipo 3 en donde las células de Purkinje están intactas (Koeppen, 2005).

Otro de los hallazgos clinicopatológicos estudiados recientemente en pacientes con TE es la presencia de cuerpos de Lewy en el tallo cerebral, predominantemente el *locus coeruleus* (Shill et al., 2008). Inicialmente se sugirió que no existía aumento de cuerpos de Lewy en pacientes con TE, a menos que tuvieran características de parkinsonismo (Rajput & Robinson, 2004). Al año siguiente Louis et al. publicó el caso de un paciente con TE severo sin parkinsonismo que tenía cuerpos de Lewy focales en el *locus coeruleus* (Louis et al., 2005). Luego, en varias series en las cuales se comparó cerebros de pacientes con TE con controles se encontró mayor cantidad de cuerpos de Lewy en el tronco cerebral, en el grupo de los casos que en el de controles (Louis, 2010c; Louis, Vonsattel, Honig, Ross, et al., 2006). Sin embargo, algo que sugiere que la presencia de cuerpos de Lewy constituye una forma patológica diferente de TE es la ausencia de los cambios cerebelosos mencionados antes en los pacientes con TE y cuerpos de Lewy (Axelrad et al., 2008). También se ha descrito que los pacientes con TE son más propensos a desarrollar EP en cuatro o más veces (Benito-Leon, Louis, & Bermejo-Pareja, 2009; Shill et al., 2012), sin embargo, se desconoce si son los pacientes con TE y cuerpos de Lewy los que desarrollan dicha enfermedad (Axelrad et al., 2008). Es posible que el TE sea el simple resultado de un factor hereditario que altera la densidad sináptica en el cerebelo creando una hipersincronización en esta estructura que resulta en temblor (Shill et al., 2012).

Como ya se mencionó antes, otra estructura que en los últimos años ha tomado importancia en el estudio del TE es la oliva inferior. Las neuronas de la oliva inferior por medio de canales de calcio son capaces de generar descargas rítmicas en la frecuencia del temblor (Park et al., 2010). En los pacientes con TE hay una mayor sincronización de 4-12Hz en la ritmicidad de las neuronas de la oliva inferior generando una alteración en la neuromodulación de esta red (Elble, 1998). La sincronía de la descarga de la oliva inferior es facilitada por sinapsis entre neuronas olivares tipo uniones de hendidura (Placantonakis, Bukovsky, Zeng, Kiem, & Welsh, 2004), y esta descarga produce la activación rítmica de las células de Purkinje del cerebelo (Llinás & Sasaki, 1989). El temblor se produce cuando hay oscilación amplia y constante olivocerebelosa como ocurre con la administración de precursores de serotonina o de harmalina (Elble, 1998; Handforth, 2012).

El papel de la oliva inferior en la tremorogénesis humana se basa en una serie de estudios en animales de laboratorio (Elble, 1998; Handforth, 2012). Estudios en cerdos de Guinea demostraron que la oliva inferior en este modelo oscila en una frecuencia entre 0.5 y 12 Hz y su ritmicidad es consecuencia de una hiperpolarización mediada por potasio (Llinás & Yarom, 1986). Estos hallazgos han llevado a implicar a la oliva inferior como una estructura capaz de actuar como un marcapasos en la generación de temblor. Desde hace más de cinco décadas se conoce que la harmalina es una β -carbolina que

funciona como una potente neurotoxina que induce temblor entre 7 y 12Hz (Ahmed & Taylor, 1959) postural y cinético agudo en la musculatura axial y troncular, que se asemeja TE, razón por la cual se ha propuesto como el principal modelo del TE (Handforth, 2012; Louis et al., 2008; Martin, Thu Le, & Handforth, 2005). La harmalina induce muerte celular mediante mecanismos apoptóticos causando neurodegeneración de las células de Purkinje del cerebelo y en las neuronas de la oliva inferior. Al igual que el TE, el temblor inducido por harmalina involucra al cerebelo y la oliva inferior y se suprime con etanol, propranolol, primidona y benzodiazepinas, lo que ha dado lugar a la utilización de este modelo para ensayos preclínicos de fármacos antitemblor, la limitación de este modelo es que produce temblor agudo a diferencia del TE (Handforth, 2012). La administración de harmalina intravenosa en las vías olivocerebelosas y en el núcleo cerebeloso lateral de los primates también lleva a la producción de temblor postural de características similares a las del TE (Lamarre, 1975; Poirier, Sourkes, Bouvier, Boucher, & Carabin, 1966). En ese mismo modelo la ablación de la oliva produjo abolición del temblor (Lamarre, 1975). En primates tratados con harmalina se observó actividad sincrónica y rítmica en las neuronas del núcleo olivar inferior, dicha actividad persiste aún si las extremidades temblorosas son bloqueadas con galamina, induciendo temblor mediante un aumento del glutamato mediado por una disregulación de NMDA (Eible, 1998; Iseri et al., 2011; Lamarre & Mercier, 1972). La producción de temblor inducido por harmalina se da por bloqueo de los receptores GABA_A que son los principales receptores inhibitorios para regular la función motora, dando como resultado un aumento del acoplamiento eléctrico de las aferencias cerebelosas en la oliva inferior (Stratton & Lorden, 1991). En conclusión, la harmalina induce una ráfaga de disparos de actividad en los núcleos olivares dorsal inferior y accesorio medial la cual se transmite a las células de Purkinje y a los núcleos cerebelosos profundos, luego al tronco cerebral, y a las neuronas motoras de la médula espinal (Handforth, 2012). Dichos estudios corroboran los hallazgos previos en humanos que sugieren que hay una hiperactividad de las conexiones olivocerebelosas en TE (Eible, 1998; Lamarre, 1975; Lamarre & Mercier, 1972; Manto & Laute, 2008).

Existe otra β -carbolina llamada *harmaline*. En varios estudios se llegó a establecer que dicha neurotoxina se encuentra en concentraciones elevadas en sangre de los pacientes con TE predominantemente en los casos de TE familiar, lo que sugiere que el mecanismo en el que actúa el *harmaline*, puede implicar factores genéticos (Louis, Jiang, Gerbin, Mullaney, & Zheng, 2010; Louis et al., 2008).

En cuanto a los neurotransmisores involucrados en la fase aguda del consumo de alcohol están: el GABA, el glutamato, la dopamina y la serotonina (Wong, Maini, Rousset, & Brasic, 2003). El glutamato ejerce sus efectos mediante la interacción con varios tipos de receptores, incluyendo el de NMDA. El alcohol actúa sobre los receptores NMDA inhibiendo su función y por lo tanto, disminuyendo la transmisión mediada por glutamato (Nevo & Hamon, 1995). El alcohol también desencadena la liberación de dopamina en el sistema de recompensa reforzando las experiencias subjetivas agradables (Wong et al., 2003). Este tipo de acondicionamiento clásico relacionado con el sistema dopaminérgico y que se origina en el área ventral tegmental, se proyecta hacia el núcleo accumbens y otras estructuras límbicas está involucrado en el procesamiento de la recompensa, el refuerzo del comportamiento y las conductas adictivas (Perra, Clements, Bernier, & Morikawa, 2011). Los receptores D₂ de dopamina están involucrados en la adicción al alcohol, ya que en sujetos alcohólicos tanto en estudios con PET como en estudios post mortem se encontró que presentan niveles disminuidos de dichos receptores (Volkow et

al., 2006). Esta disminución de la función de la dopamina está asociada con la actividad reducida de la corteza orbitofrontal, giro cingular, corteza prefrontal dorsolateral (Volkow, Fowler, Wang, Baler, & Telang, 2009). Los datos también apoyan la idea de que los niveles bajos de receptores D_2 para dopamina observados en pacientes alcohólicos, reflejan los efectos de la exposición crónica al alcohol (Perra et al., 2011).

Por otro lado, acerca de los neurotransmisores comprometidos en la génesis del TE resta mucho por investigar (Louis, 2005). El entender estos procesos neuroquímicos es crucial para idear tratamientos e intervenciones específicos para la enfermedad (Boecker et al., 2010; Raethjen & Deuschl, 2012). Así mismo se pueden idear terapias neuroprotectoras (Boecker et al., 1996; Koller & Busenbark, 1997; Manto & Laute, 2008). Se ha sugerido que el TE es un desorden de la función gabaérgica (Boecker et al., 2010; Gironell et al., 2012; Louis, 1999). Inicialmente se encontró que el LCR (líquido cefalorraquídeo) en pacientes con TE hay reducción en las concentraciones de GABA (Mally, Baranyi, & Vizi, 1996). La "hipótesis GABA" se sustenta en que las sustancias con propiedades tremorolíticas como los barbitúricos, las benzodiacepinas y el etanol mejoran la neurotransmisión gabaérgica (Louis, 2010c; Mally et al., 1996). Recientes hallazgos genéticos en ratones *knockout* que sugieren que el gen que codifica para la subunidad de receptor $GABA_A \alpha 1$ es un potencial candidato para TE (Kralic et al., 2005). Con el fin de soportar esta hipótesis con estudios imagenológicos *in vivo* Boecker et al. realizó un estudio utilizando PET y el radioligando ^{11}C -flumazenil, el cual se une específicamente al receptor de benzodiacepinas $GABA_A$, el resultado obtenido fue que en los pacientes con TE existe un aumento significativo de la unión del radioligando al sitio del receptor de benzodiacepinas $GABA_A$ en el cerebelo, tálamo ventrolateral y corteza (Boecker et al., 2010). Este estudio fue corroborado dos años después por uno similar, proporcionando más evidencia de la existencia de un mayor número de receptores $GABA_A$ en el cerebelo de pacientes con TE (Gironell et al., 2012).

El alcohol también actúa a nivel de los receptores $GABA_A$ (Koob, 2004) favoreciendo su efecto inhibitorio, además ejerce efectos biológicos por la interacción con la membrana celular y altera la función de muchas proteínas que regulan la señalización del metabolismo celular y la expresión génica (Messing & Diamond, 1997). Clínicamente se ha observado que con el tiempo se puede requerir mayor cantidad de etanol para disminuir el temblor, por esto se ha sugerido que el uso de bebidas alcohólicas para reducción del TE sea de manera racional, juiciosa y eventual ya que esto conlleva implicaciones sociales y éticas (Fernández, 2006; Koller, Hubblee, & Busenbark, 1994). El riesgo de adicción es una contraindicación en el uso de etanol en el manejo del TE, se considera que cuando existen conductas de abuso de alcohol de base, el consumo de este para manejo del TE puede utilizarse como excusa (Critchley, 1949). Sin embargo, Koller realizó un estudio prospectivo y encontró que la prevalencia de alcoholismo crónico en TE no fue diferente que en otros tipos de temblor o enfermedades neurológicas que no cursan con temblor (Koller, 1983). En otro estudio similar se encontró que los pacientes con TE no presentaban mayor prevalencia de alcoholismo que la población general (Koller, 1983). Se concluyó que el uso de etanol ocasional en TE no está contraindicado y que el riesgo de alcoholismo es bajo (Koller & Busenbark, 1997). Estudios que han incluido etanol en su metodología para valoración del efecto en TE se realizaron con dosis bajas de esta sustancia y no se han informado sensaciones de intoxicación alcohólica (Boecker et al., 1996; Zeuner et al., 2003).

En la apreciación entre médico y médico de la frecuencia y amplitud del temblor, de acuerdo a la experiencia de cada uno, la puntuación de las escalas clínicas es muy subjetiva y variable, por lo que en estudios clínicos que evaluaron las características del temblor se utilizaron instrumentos de medición tipo acelerómetro, sin embargo, esta tecnología es muy costosa y poco asequible en la práctica clínica e investigativa en la mayoría de países incluyendo el nuestro. Con el fin de desarrollar un equipo que beneficie a los médicos y los pacientes en la medición de la frecuencia, amplitud y trayectoria del temblor los Ingenieros Diana Rojas y Edgar Camperos del departamento de Ingeniería Eléctrica y Electrónica dirigidos por el Ingeniero Iván Jaramillo, en conjunto con los profesores de Neurología, Dr. Pablo Lorenzana y Dr. William Fernández de la Universidad Nacional de Colombia crean un equipo como tesis de grado de Ingeniería Electrónica presentada y aprobada en el año 2003 (Rojas & Camperos, 2003). Este equipo fue desarrollado en varias etapas, las cuales incluyeron recopilación de información, caracterización de los acelerómetros y de la enfermedad y finalmente, diseño e implementación. Durante esta última etapa, se realizaron pruebas en pacientes con diferentes tipos de temblor en la Clínica Carlos Lleras Restrepo como centro de rotación de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional. Se llegó a la conclusión de que este instrumento es útil y sus registros confiables, por lo que posteriormente se valoró a otro grupo de 8 pacientes afectados por temblor de diferentes etiologías a quienes se les realizó acelerometría y video simultáneamente, los neurólogos utilizaron el instrumento sin dificultades, los pacientes toleraron el procedimiento y se concluyó que es posible cuantificar la frecuencia, amplitud y trayectoria del temblor con este dispositivo electrónico, su principal ventaja es su bajo costo lo que lo convierte en una herramienta útil y asequible para la práctica clínica e investigativa, esta última experiencia fue publicada como póster en el 9º congreso internacional de Parkinson y desórdenes del movimiento en la *Movement Disorder Society* (Rojas, Camperos, Lorenzana, & Fernández, 2005). Para esta investigación la ingeniera Diana Rojas motivada por la experiencia previa se vincula al grupo de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional de Colombia y se propone mejorar las cualidades del acelerómetro anterior y logra crear un equipo más sensible al movimiento, más pequeño y más liviano el cual se probó en más de 30 pacientes con diferentes tipos de temblor y se corroboró con clínica y con video que los datos obtenidos son precisos. También se mejoró el programa de registro, permitiendo acceder fácilmente a éste, se puede configurar el tiempo de registro que se requiera y en la pantalla se presentan las gráficas de amplitud y frecuencia en los ejes x, y y z, cada uno con la frecuencia correspondiente y se puede guardar y acceder a los datos guardados. El equipo se puede adherir a cualquier parte del cuerpo afectada por temblor, es muy liviano por lo que no contamina el movimiento y sigue siendo muy económico.

2. Temblor

Tradicionalmente se ha hablado del temblor como una enfermedad del anciano, sin embargo, solo desde hace 200 años se habla del temblor como síntoma aislado que inicia antes de la tercera edad y que este se puede dar dentro de grupos familiares bien definidos (Koller & Busenbark, 1997). Las referencias históricas del temblor van desde escritos de la antigua India, Grecia y Egipto (Louis, 2005), pasando por apartados bíblicos (Eclesiásticos, XII.3: "No esperes a obrar bien cuando tiemblen tus manos y piernas") (Koller & Busenbark, 1997). Luego Galeno describe en sus pergaminos al temblor como una alternancia involuntaria del movimiento (Louis, 2005), mucho tiempo después, varios autores hacen distinción entre el temblor de reposo y temblor cinético, en 1817 James Parkinson en su histórica monografía "*Un ensayo de la Parálisis Agitante*" hizo distinción entre el temblor senil y el temblor de la enfermedad que hoy lleva su nombre. Posteriormente, Charcot describe la variedad de expresión clínica de pacientes con TE en dos familias con temblor cefálico quienes presentaban movimientos gestuales en "si" y en "no" (Koller & Busenbark, 1997). En el siglo XIX se aplica el término "esencial" para a un número de entidades que, como el TE, parecían no tener ninguna causa médica y fueron vistos como una característica inherente de la persona afectada (Abboud, Ahmed, & Fernandez, 2011; Louis, 2005). Individuos reconocidos dentro de la neurología han padecido TE, un ejemplo de esto es Joseph Babinski (Critchley, 1949; Koller & Busenbark, 1997).

Se define como temblor a aquel movimiento involuntario, oscilatorio y rítmico de grupos musculares recíprocamente inervados (músculos agonistas y antagonistas) que causa movimiento de una parte del cuerpo sobre un plano fijo en el espacio (Deuschl et al., 1998; Fernández, 2000; Findley & Cleaves, 1985; Lorenzana, Fernández, & Rueda, 2001; Louis, 1999; Louis et al., 2004; O'Brien, Upton, & Toseland, 1981). La cualidad rítmica distingue al temblor de otros movimientos involuntarios (Procaccianti, Martinelli, Baruzzi, Pazzaglia, & Lugarezi, 1981). La amplitud del temblor no es crítica para la definición (O'Brien et al., 1981). Es el movimiento anormal más frecuente y uno de los síntomas más incapacitantes de toda la neurología. La presencia de un temblor leve en miembros superiores puede hacer imposible una simple tarea, por lo cual se requiere una terapia efectiva. Todos los humanos tenemos un temblor fisiológico que se puede detectar en nuestras manos mediante técnicas de electrofisiología tales como acelerometría cuantitativa (Deuschl & Elble, 2000; Deuschl, Raethjen, et al., 2000; Louis, 2001; Rojas & Camperos, 2003). Circunstancias de estrés tales como miedo, ira o fatiga pueden causar un aumento transitorio del temblor fisiológico el cual puede evidenciarse a simple vista (Louis, 2001). Adicionalmente a esas formas normales de temblor hay

muchos temblores patológicos y ellos pueden tomar varias formas. Las dos variantes de temblor patológico más comunes en todo el mundo son el TE y el temblor parkinsoniano. El temblor psicógeno puede ser producido voluntariamente aunque de manera inconsciente (Deuschl et al., 1998).

2.1 Clasificación del temblor

La clasificación del temblor se puede realizar de diferentes formas. El enfoque tradicional se basa en características clínicas específicas para agrupar los temblores en síndromes separados (Deuschl et al., 1998). Los temblores se clasifican por etiología, relación con la postura y el movimiento, por frecuencia y distribución topográfica (Deuschl et al., 1998; Fernández, 2000, 2006).

2.1.1 Clasificación por etiología

Temblor fisiológico:

Variante normal resultante de la contractura muscular. Todas las personas tenemos temblor que puede ser registrado por medios electromecánicos. La frecuencia de este temblor es de 10-12Hz. Cuando es debido a enfermedades como hipertiroidismo, feocromocitoma, hipoglicemia, cansancio, trastornos ansiosos, fármacos, alcohol, se considera fisiológico acentuado (Koller, Hubblee, et al., 1994). Marsden propone varios factores probables en la producción del temblor fisiológico como estimulación del huso muscular, tasas de disparo agrupadas no fusionadas de las neuronas motoras y frecuencias resonantes naturales e inercia de los músculos y otras estructuras (Victor & Ropper, 2002).

Temblor patológico:

- Enfermedad de Parkinson.
- Temblor Esencial.
- Temblor Cerebeloso.
- Temblor Neuropático.
- Temblor Mesencefálico.
- Temblor Distónico.
- Temblor inducido por medicamentos.

Otros tipos de temblores monosintomáticos como el temblor primario de la escritura, temblor aislado de la voz y temblor ortostático son clasificados convencionalmente como variantes del TE (Deuschl et al., 1998).

2.1.2 Clasificación en relación a la postura y el movimiento

El consenso de la *Movement Disorder Society* (Deuschl et al., 1998) propone la siguiente clasificación:

Temblor de reposo:

Presente cuando una extremidad está totalmente soportada a favor de la gravedad cuando las manos descansan sobre los muslos o una superficie firme. Frecuencia 3-6 Hz. Es típico en la EP y en parkinsonismo inducido por fármacos. La amplitud del temblor de reposo aumenta durante tareas mentales (contar hacia atrás) o cuando se desempeña movimiento por otra parte del cuerpo (especialmente caminando), en otros tipos de temblor no se ha visto incremento de la amplitud durante una carga mental.

Temblor de acción:

Ocurre durante cualquier contracción muscular voluntaria, incluye el fisiológico, postural, cinético e isométrico. Frecuencia 3-12 Hz. Es típico del TE.

Temblor postural:

Aparece al mantener una postura voluntaria en particular y que se opone a la gravedad (brazos extendidos o al mantener la bipedestación si se trata de las piernas); es típico del TE. Esto supone la activación voluntaria o intencional de los músculos necesarios para el mantenimiento de la postura. Se ha reconocido que el temblor postural puede aparecer o exacerbarse con posturas específicas (generalmente guiadas por la visión). Este tipo de temblor puede ser llamado posición-específico o temblor postural posición-sensitivo.

Temblor cinético:

Evidente durante cualquier tipo de movimiento voluntario, puede ocurrir en movimientos con y sin guía visual, se puede encontrar en temblor distónico, temblor neuropático, enfermedad de Wilson y neurosífilis.

Temblor cinético simple:

Este tipo de temblor ocurre durante movimientos voluntarios que no son dirigidos a un blanco. Este término fue escogido para diferenciar los temblores que se producen cuando el movimiento es dirigido a un blanco y cuando no lo es. Se evalúa con movimientos en pronosupinación o flexo-extensión de la muñeca. El temblor cinético simple puede persistir durante movimientos voluntarios dirigidos a un objeto sin incrementar su amplitud durante la fase terminal del movimiento. Algunos pacientes tienen aumento de la amplitud en trayectorias particulares, posturas o movimientos.

Temblor de intención:

Cuando hay un aumento de la amplitud al finalizar el movimiento al llegar a un blanco con guía visual (prueba dedo-nariz) se denomina temblor de intención, el cual se observa en patologías como temblor cerebeloso, temblor mesencefálico y lesiones talámicas. El temblor intencional a veces se ha confundido con mioclonías de acción y puede ser difícil de distinguir de ataxia en algunos pacientes. En tanto el rasgo dominante del trastorno de movimiento sea la ritmicidad debe ser catalogado como temblor. El uso del término "temblor de intención" a menudo ha sido criticado porque no es la intención mental la que agrava el temblor. Sin embargo, debido a que el término está arraigado en la cultura neurológica se mantiene el término pero como se definió anteriormente.

Temblor tarea específico:

Ocurre sólo en actividades particulares como escritura, tocar un instrumento musical, etc. La tarea afectada requiere usualmente de un alto grado de precisión y práctica. Ejemplos de este tipo de temblor son el temblor primario de la escritura y temblores ocupacionales.

Temblor isométrico:

Ocurre como resultado de la contracción contra un objeto inmóvil o rígido, por ejemplo al apretar los dedos del examinador.

2.1.3 Clasificación por frecuencia

- Baja (<4Hz)
- Media (4-7Hz)
- Alta (>7Hz)

2.1.4 Graduación

- (+3): Temblor gran amplitud: > 2 cm.
- (+2): Temblor mediana amplitud: 1-2 cm.
- (+1): Temblor poca amplitud; o intermitente
- (0): Temblor no evidente

2.1.5 Clasificación por distribución topográfica

- Cabeza
- Mentón
- Rostro
- Lengua
- Paladar
- Extremidades Superiores
- Hombros
- Codos
- Muñecas
- Dedos
- Tronco
- Extremidades Inferiores
- Caderas
- Rodillas
- Tobillos
- Pies

2.1.6 Evaluación del temblor

- Aquinesia/bradiquinesia.
- Tono muscular (incluyendo el signo de Froment).

- Anormalidades posturales.
- Distonía.
- Signos cerebelosos.
- Signos piramidales.
- Signos neuropáticos.
- Signos sistémicos (tirotoxicosis)
- Marcha y postura (temblor ortostático)

2.1.7 Datos específicos de la historia clínica

- Comienzo de la enfermedad.
- Historia familiar de enfermedades neurológicas (especialmente temblor).
- Sensibilidad al alcohol.
- Secuencia y propagación del temblor (incluyendo simetría y lateralidad).
- Medicación.
- Abuso de sustancias.

2.1.8 Causas comunes de temblor

(citado por Lorenzana et al., 2001)

Temblor de Reposo

- Enfermedad de Parkinson.
- Parkinsonismo postencefalítico.
- Parkinsonismo inducido por medicamentos.
- Tumores cerebrales. (raro)
- Fisiológico.
- Fisiológico exagerado.
- Ansiedad.
- Hipertiroidismo.
- Alcohol.
- Drogas.
- Metales pesados.

Temblor Postural

- Lesión cerebral estructural.
- Lesiones cerebelosas severas.
- Enfermedad de Wilson.
- Neurosífilis.
- Temblor Esencial.
- Distonías.
- Neuropatías.
- Lesiones del tallo o cerebelo.
- Ataxias hereditarias.

Temblor Cinético (Intencional)

- Esclerosis Múltiple.
- Tumores.
- Enfermedad Vasular.

3. Temblor Esencial

Clásicamente el TE es definido una enfermedad cerebral crónica y está caracterizado por temblor de 4-12Hz (Koller & Busenbark, 1997; Louis, 2010b), postural y cinético es decir, temblor que se produce durante el movimiento voluntario, si es severo puede presentarse en reposo (Koller & Busenbark, 1997), también puede existir un componente de intención en 58% de los pacientes con TE (Deuschl, Wenzelburger, Loffler, Raethjen, & Stolze, 2000). Afecta más comúnmente los miembros superiores (95%), cabeza (30%), cara (5%), voz (20%), mentón (10%), lengua (20%), tronco (5%) y miembros inferiores (10%) (Deuschl & Elble, 2009; Trillenberget al., 2006) y esto determina la clasificación actual de los fenotipos del TE (Teive, 2012). El curso clínico de la enfermedad puede ser progresivo con mayor severidad y con una distribución más amplia del temblor.

Típicamente los signos y síntomas aumentan durante estrés fisiológico o emocional. El temblor suele ser bilateral en miembros superiores, sin embargo los estudios recientes han reportado que el temblor puede presentarse asimétrico en más de la mitad de los pacientes de las cohortes estudiadas (Louis, Wendt, Pullman, & Ford, 1998; Whaley, Putzke, Baba, Wszolek, & Uitti, 2007). Si la presentación es asimétrica, los estudios han reportado diferencias en cuanto a si la extremidad más afectada es la dominante (Whaley et al., 2007) o la no dominante (Louis, Wendt, et al., 1998).

La trayectoria del temblor es en aducción abducción de los dedos o flexoextensión rápida de la muñeca, es menos frecuente en pronosupinación de amplitud pequeña sin acompañarse de ataxia o dismetría, no se espera encontrar bradiquinesia, rigidez, cambios en la expresión facial o compromiso de la marcha (Critchley, 1949; Deuschl et al., 1998; Koller, Busenbark, et al., 1994; Rajput, Offord, Beard, & Kurland, 1984). Esta visión clásica ha ido cambiando con el paso del tiempo con evidencia en la última década de la presencia de síntomas motores diferentes al temblor (Chandran & Pal, 2012) como: ataxia, alteraciones de la marcha (Klebe et al., 2005; Singer et al., 1994; Stolze et al., 2001), alteraciones oculomotoras (Helmchen et al., 2003; Trillenberget al., 2006), y dificultad en los movimientos dirigidos a un objetivo (Deuschl, Wenzelburger, et al., 2000), compatibles con enfermedad cerebelosa. También se ha reportado presencia de síntomas no motores (cognitivos y psiquiátricos) en los pacientes con TE (Louis, 2010a). Uno de los síntomas cognitivos es la disfunción ejecutiva (Benito-Leon, Louis, & Bermejo-Pareja, 2006b; Duane & Vermilion, 2002; Gasparini et al., 2001; Lacritz, Dewey, Giller, & Cullum, 2002; Lombardi, Woolston, Roberts, & Gross, 2001; Sahin et al., 2006; Troster et al., 2002). Más recientemente se ha demostrado una asociación entre TE y demencia (Benito-Leon, Louis, & Bermejo-Pareja, 2006a). Las manifestaciones psiquiátricas incluyen: ansiedad (Tan et al., 2005), fobia social (Schneier, Barnes, Albert, & Louis,

2001) y síntomas depresivos (Li et al., 2011; Lombardi et al., 2001; Louis, Benito-Leon, & Bermejo-Pareja, 2007; Miller et al., 2007). Clarificar la base biológica de estas nuevas observaciones en el contexto de la fisiopatología actualmente aceptada del TE puede ayudarnos a mejorar nuestra comprensión del TE como una enfermedad o un conjunto de enfermedades y en base a esto diseñar tratamientos integrales (Chandran & Pal, 2012).

En el examen físico se explora el temblor postural con las extremidades superiores extendidas al frente con supinación de 90°, así como en postura de abducción de brazos con flexión de los antebrazos colocando una mano frente a la otra a la altura del pecho, el temblor de intención se evalúa con la prueba dedo-nariz (Venegas, Gómez, & Sanning, 2009). También se debe evaluar el temblor con diferentes tareas, en especial al escribir, ya que como se mencionó antes, si este aparece únicamente durante esta tarea, se denomina temblor primario de la escritura (Fernández, 2006). El TE cefálico puede ser en “si-si” o “no-no” con o sin componente mandibular. El temblor laríngeo genera un reto diagnóstico para diferenciarlo de la distonía laríngea, una clave diagnóstica es solicitar al paciente que cambie de entonación o prosodia del habla, por ejemplo, que cante o que recite, en este caso el fenómeno distónico disminuye y el TE laríngeo no (Venegas et al., 2009). Una forma inusual de presentación del TE es aquel que se presenta en las extremidades inferiores al estar en bipedestación y cede en sedente o al caminar por lo que se denomina temblor ortostático (Fernández, 2006; Louis, 2005; Papa & Gershanik, 1988).

La edad de inicio tiene una distribución bimodal con una edad media de aparición a los 15 años, pero con mayor frecuencia puede ser manifestada en la edad adulta y adultez mayor, la sintomatología se torna importante, incluso limitante en la segunda década de la vida y se incrementa con la edad.

3.1 Epidemiología

El TE es una enfermedad con una incidencia infraestimada ya que muchos pacientes con síntomas leves no acuden al médico (Gironell, 2007; Nahab et al., 2007). Sin embargo, incidencia ha sido examinada en 2 estudios, en el primero se estimó en 23.7/100.000 habitantes (Rajput et al., 1984), y el segundo se realizó en España puerta a puerta encontrándose una incidencia de 616 pacientes por 100.000 personas - año en mayores de 65 años, un 77% de los pacientes no habían sido diagnosticados (Benito-Leon et al., 2005). En general, no hay diferencia de género, pero se ha informado que predomina en hombres en el grupo infantil (Tan, Lum, & Prakash, 2006).

Existen más de 20 estudios de prevalencia del TE (Louis, Ford, Lee, Andrews, & Cameron, 1998; Louis, Ottman, & Hauser, 1998). Se ha encontrado que el TE afecta al rededor del 4% de la población mayor de 40 años (Dogu et al., 2003; Koller & Biary, 1984), al 14% de la población de 65 años (Moghal, Rajput, D'Arcy, & Rajput, 1994) y quizá en un 20 % en mayores de 95 años o más (Louis, Thawani, & Andrews, 2009). Estas diferencias, además de la edad la prevalencia depende las características étnicas de cada población (Dogu et al., 2003; Louis, Thawani, et al., 2009; Moghal et al., 1994). El TE puede iniciar en la primera infancia en raras ocasiones (Tan et al., 2006).

No existen estudios epidemiológicos en nuestro país. En el grupo de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional de Colombia como centro de referencia especializado de diferentes patologías del movimiento, menos de un 10% de los pacientes presentan TE debido a que los pacientes que nos remiten corresponden principalmente a EP de difícil manejo y síndromes de Parkinson Plus. Muchas veces se realiza el diagnóstico de TE en pacientes con diagnóstico errado de EP, en pacientes que desarrollaron EP después de TE o en pacientes con temblor que acuden para descartar EP.

3.2 Genética

Por más de un siglo se ha reconocido que el TE es una afección altamente hereditaria, descripciones tan remotas como las de Charcot en 1888 ya hacían referencia a esta condición (Herskovitz & Blackwood, 1969). Para esta patología se ha descrito un patrón de herencia mendeliana del tipo autosómico dominante con una penetrancia variable (Bain et al., 1994). Los pacientes con TE presentan historia familiar positiva entre 17-100%. Los familiares en primer grado de un caso de TE son 4.7 veces más propensos a tener TE (Louis et al., 2001; Shatunov et al., 2006). Gemelos monocigóticos desarrollan TE en un 60% versus un 27% en los gemelos dicigóticos, la falta de un 100% de concordancia en gemelos monocigóticos sugiere que los factores ambientales también pueden desempeñar un papel en la génesis de la enfermedad (Tanner et al., 2001). Los estudios de ligamiento han identificado al menos 3 loci para TE familiar: ETM1 en 3q23, ETM2 en 2p24.1 y un locus en 6p23 (Higgins, Pho, & Nee, 1997; Shatunov et al., 2006). También se ha reportado un polimorfismo (SerGly) en el gen que codifica para el receptor D₃ de dopamina (Jeanneteau et al., 2006). La presencia de TE junto con otros trastornos del movimiento más a menudo de lo que se espera, sugiere que el TE es una condición heterogénea (Eible, 2006).

Se espera que en el futuro al identificar las causas genéticas del TE logre realizar un diagnóstico presintomático y con los avances de ingeniería genética, un recambio curativo del gen causante de la mutación (Gironell, 2007).

3.3 Temblor Esencial y Enfermedad de Parkinson

La asociación de la EP con TE ha sido un motivo de debate muy interesante en los últimos años. Existe evidencia que estas dos enfermedades pueden coexistir en un mismo paciente sin que se trate de simple azar (Labiano-Fontcuberta, 2012). Durante el seguimiento en el tiempo a los pacientes con TE, con frecuencia se observa que estos desarrollan signos parkinsonianos, lo que sugiere, que los pacientes con TE tienen una mayor probabilidad de desarrollar EP (Benito-Leon et al., 2009). Un estudio retrospectivo informó que de 100 pacientes con EP el 3% presentaba TE antes de los síntomas parkinsonianos (Cleeves, Findley, & Koller, 1988). Clásicamente se ha descrito que el temblor es asimétrico en la EP y simétrico en el ET (Louis, 2001) y se ha llegado a establecer que los pacientes con TE que presentan temblor asimétrico al parecer son los que posteriormente desarrollan EP (Minen & Louis, 2008). La latencia desde el diagnóstico de TE hasta el inicio de síntomas parkinsonianos es muy variable en los diferentes estudios que se han realizado hasta ahora (Venegas et al., 2009). Desde el punto de vista patológico se ha demostrado que existe una variante del TE con cuerpos

de Lewy distribuidos principalmente en el *locus coeruleous* (Shill et al., 2008), elemento que apoya la relación entre el TE y la EP (Louis & Vonsattel, 2008).

3.4 Diagnóstico de Temblor Esencial

El diagnóstico de TE es principalmente clínico (Gironell, 2007), ya que no existen marcadores genéticos específicos que orienten su estudio, así mismo, las neuroimágenes como la Tomografía Axial Computarizada y La Resonancia Magnética Nuclear son normales en estos pacientes, por lo cual su utilidad es nula.

Los criterios clínicos que habitualmente se utilizan, se establecieron en la declaración del consenso de expertos de la *Movement Disorder Society* publicada en el año 1998 (Deuschl et al., 1998) y son los siguientes:

Criterios de inclusión

- Temblor postural bilateral simétrico o temblor cinético que afecta a las manos y antebrazos y que es visible y persistente. En casos avanzados puede haber temblor intencional y temblor de reposo.
- Temblor cefálico aislado o añadido, puede ocurrir en ausencia de postura anormal.

Criterios de exclusión

- Presencia de otros signos neurológicos anormales.
- Presencia de causas conocidas de incremento del temblor fisiológico.
- Historia o evidencia clínica de temblor psicógeno.
- Comienzo brusco o progresión escalonada.
- Temblor ortostático primario.
- Temblor aislado de voz.
- Temblor ocupacional incluyendo temblor aislado de la escritura.
- Temblor aislado de lengua o mentón.
- Temblor aislado piernas.

También existen criterios neurofisiológicos (electromiografía de superficie y acelerometría) descritos recientemente (Gironell, Kulisevsky, Pascual-Sedano, & Barbanoj, 2004):

- Salvas rítmicas de temblor postural en la electromiografía.
- Frecuencia de temblor superior o igual a 4Hz.
- Ausencia de temblor de reposo o, si está presente, su frecuencia debe ser 1,5 Hz inferior a la frecuencia del temblor postural.
- Ausencia de latencia de aparición de temblor postural.
- Cambios de pico dominante de la frecuencia menor o igual a 1Hz después de la prueba de carga de peso.
- Ausencia de cambios en la amplitud de temblor después de una maniobra de concentración mental.

3.5 Signos de alarma indicativos de un trastorno tremórico diferente del Temblor Esencial

- Temblor unilateral, temblor en las piernas, rigidez, bradiquinesia, temblor de reposo.
- Trastorno de la marcha.
- Temblor focal.
- Temblor cefálico aislado con postura distónica.
- Inicio súbito o agudo.
- Temblor farmacológico.
- Tratamiento con fármacos que pueden causar o exacerbar el temblor.

Se debe descartar que el temblor sea inducido por hipertiroidismo o feocromocitoma por lo cual son útiles las pruebas de función tiroidea. Otros diagnósticos diferenciales son la EP, Distonía Idiopática del Adulto y la enfermedad de Wilson. Por lo que es importante una buena anamnesis, un buen examen físico y ocasionalmente se requieren test diagnósticos como niveles de cobre en sangre y orina y ceruloplasmina en sangre si hay sospecha clínica de enfermedad de Wilson. Generalmente estas patologías están asociadas a otros signos y síntomas, por ejemplo: diarrea y pérdida de peso en pacientes con hipertiroidismo, pérdida de la expresión facial normal o cambios en el balanceo normal de los brazos en pacientes con EP, sensación de torsión en la musculatura del cuello y manos en pacientes con distonía y reportes de depresión, trastornos cognitivos y otros movimientos anormales en enfermedad de Wilson (Fernández, 2000, 2006; Lorenzana et al., 2001).

Durante la anamnesis hay que dejar claro la edad de inicio del temblor, las características de éste incluyendo la progresión, es de gran importancia la historia familiar ya que es frecuente que existan antecedentes en la familia de pacientes con TE, a diferencia de la EP en donde la mayor proporción de los casos es de aparición esporádica por lo cual la historia familiar es negativa.

La cafeína, el cigarrillo y medicaciones como el litio, prednisona, levotiroxina, broncodilatadores, valproato e inhibidores de la recaptación de serotonina producen comúnmente aumento del temblor fisiológico.

Durante el examen físico el clínico se debe evaluar cuidadosamente las características del temblor. Aunque muchos pacientes con EP tienen un temblor postural leve, una forma semiológica de diferenciar el temblor postural es que al pedirle al sujeto que levante al frente las extremidades superiores: en el TE el temblor postural se manifiesta inmediatamente y en la EP típicamente aparece posterior a varios segundos o minutos de latencia lo que se ha denominado temblor reemergente (Jain, Lo, & Louis, 2006). El temblor de reposo afecta a aproximadamente el 85% de los pacientes con EP confirmados con patología *post mortem*. Aproximadamente un 20 a 30% de los pacientes con distonía presentan un temblor postural que superficialmente se asemeja al TE.

3.6 Tratamiento

El tratamiento racional del temblor esencial está obstaculizado por la falta de entendimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad. Hasta la fecha no se dispone de terapia neuroprotectora para el TE (Gironell, 2007), tampoco existen terapias

que curen o disminuyan la progresión de la enfermedad por lo cual el tratamiento del TE es puramente sintomático, limitado e inefectivo (Abboud et al., 2011; Iseri et al., 2011; Lyons et al., 2003). No obstante, la serendipia ha permitido el descubrimiento de muchos medicamentos parcialmente eficaces en el TE (Boecker et al., 1996; Koller & Busenbark, 1997; Lyons et al., 2003; Manto & Laute, 2008). Hay evidencia que el TE no es una condición homogénea que tiene diferentes subtipos clínicos que pueden diferir en la patogénesis y respuesta al tratamiento. La mayoría de pacientes con TE no han sido diagnosticados y por lo tanto no están recibiendo tratamiento y muchos de los que si lo hacen, lo abandonan por los efectos adversos o por su pobre eficacia (Deuschl et al., 2011).

El principal objetivo del tratamiento en el TE es minimizar la discapacidad y las perturbaciones sociales, mejorar la calidad de vida con los mínimos efectos adversos (Nahab et al., 2007). Es importante utilizar escalas clínicas para valorar el grado de discapacidad objetiva y subjetiva (Gironell, 2007). El tratamiento del TE depende de la intensidad de los síntomas y si estos interfieren o no con la funcionalidad del paciente (Fernández, 2006). Cabe anotar que la queja principal de los pacientes es el temblor, muchas veces este no es incapacitante, pero el paciente acude inicialmente a consulta especializada, con el fin de descartar una enfermedad neurodegenerativa principalmente la EP, el aclarar al paciente con TE que no padece EP tiene un efecto tranquilizante (Fernández, 2006).

En los pacientes con síntomas leves, donde el temblor no limita significativamente sus actividades diarias, las ventajas del tratamiento farmacológico no son suficientes para justificar un tratamiento crónico, pero si son útiles medidas no farmacológicas como modificar estilos de vida para reducir la exposición a agentes tremogénicos como la cafeína, bebidas de cola, té y nicotina (Nahab et al., 2007), así mismo, puede ser de utilidad realizar actividades que disminuyan el estrés y la ansiedad como practicar yoga, técnicas de relajación y meditación (Gironell, 2007; Pahwa & Lyons, 2003). La terapia ocupacional puede mejorar la calidad de vida en estos pacientes, puede implementarse el uso de utensilios pesados para las actividades interferidas por temblor como comer y escribir (Abboud et al., 2011; Louis, 2007), adicionar peso a la extremidad o utensilio puede ser una ayuda para diferenciar el TE del temblor psicógeno ya que en el temblor orgánico disminuye y el psicógeno aumenta (Lyons et al., 2003).

Para los pacientes con temblor moderado a severo está disponible una variedad de terapias médicas y quirúrgicas, a pesar de esta aparente diversidad, entre el 25% y 55% de los casos no obtienen mejoría o presentan efectos secundarios importantes (Louis, 2001; Lyons et al., 2003). El tratamiento farmacológico crónico solo debe iniciarse si hay afección funcional, las razones estéticas no justifican su empleo (Gironell, 2007).

Para estudios clínicos farmacológicos se ha utilizado comúnmente los criterios de inclusión y exclusión del consenso de la *Movement Disorder Society* (Deuschl et al., 1998) y los aspectos del temblor pueden ser evaluados mediante el uso de la escala de calificación del temblor Fahn- Tolosa-Marín (F-T-M) (Fahn, Tolosa, & Marin, 1993).

3.6.1 Alcohol

Con frecuencia algunos de los desórdenes del movimiento como: tics, coreas, temblores, mioclonías y parkinsonismos, pueden ser el resultado del consumo de sustancias de abuso, el ejemplo más claro es el parkinsonismo irreversible que ocurre en pacientes expuestos a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Otro tipo de relación más compleja se da cuando la sustancia de abuso modula los síntomas preexistentes y los disminuye, esto ocurre en dos desordenes hiperkinéticos específicos del movimiento: el TE y la distonía mioclónica, en donde los síntomas disminuyen con la administración de alcohol (Hess & Saunders-Pullman, 2006).

El etanol se caracteriza por ser un potente agente antitemblor (Gironell, 2007). La ingesta de pequeñas dosis de etanol ocasiona una reducción dramática del temblor en forma temporal de 45-60 min de duración en la mayoría de pacientes con temblor TE (Growdon et al., 1975; Koller & Biary, 1984). Esta mejoría es mayor que con otros agentes farmacológicos utilizados en el manejo TE (Koller & Biary, 1984). Se ha visto que en familias con varios integrantes afectados por TE la respuesta a alcohol es homogénea ya sea que respondan o no, (Bain et al., 1994). Incluso la respuesta positiva al etanol es criterio secundario para el diagnóstico de TE. El etanol reduce la amplitud del temblor pero no tiene efecto sobre la frecuencia (Growdon et al., 1975). Las observaciones clínicas sugieren que con el tiempo aumenta la cantidad de alcohol que se necesita para disminuir el temblor (Koller & Busenbark, 1997). El mecanismo de acción del alcohol es desconocido, sin embargo, el entendimiento del mecanismo por el cual el alcohol disminuye los síntomas en los pacientes con temblor podría orientar para el desarrollo de nuevos fármacos para el manejo de esta patología.

El hecho de que los síntomas de temblor empeoran cuando el efecto del alcohol termina (fenómeno de rebote) ha sido poco estudiado y se desconocía si esta apreciación del paciente representa un cambio neurofisiológico ocasionado por el alcohol que realmente aumentan los síntomas o si es el cambio de un estado de disminución de los síntomas al estado basal el que se confunde con empeoramiento. En el momento el alcohol puede ser usado como agente terapéutico si el paciente solo necesita controlar el temblor en ocasiones muy esporádicas, con más frecuencia su uso no es recomendado por sus implicaciones éticas obvias, aunque estudios han demostrado que el efecto antitemblor se da con mínimas dosis de etanol y que el riesgo de adicción es bajo, se debe interrogar y monitorizar para detectar signos de abuso (Boecker et al., 1996; Fernández, 2006; Koller, 1983, 1991; Koller & Biary, 1984; Koller & Busenbark, 1997; Nahab et al., 2007; Zeuner et al., 2003). Se sugiere ingerir una pequeña dosis de alcohol etílico en pacientes responsables, con TE leve 30 min antes de una determinada actividad que pueda ser interferida por temblor (Gironell, 2007).

3.6.2 Bloqueadores beta- adrenérgicos

Los bloqueadores β -adrenérgicos son los fármacos de primera línea para el manejo del TE (Zesiewicz et al., 2005). En 1968 Marshall sugiere que los bloqueadores β -adrenérgicos podían ser usados en el tratamiento del TE (O'Brien et al., 1981). El propranolol fue el primer fármaco que mostró ser efectivo en TE y llegó a ser el medicamento de elección (recomendación A), sin embargo, la respuesta puede ser variable y a menudo incompleta (Deuschl et al., 2011). El efecto de disminución del

temblor con propranolol fue de descubierto por coincidencia, desconociéndose el mecanismo por el que se ocasiona esta respuesta. La evidencia sugiere que su efecto antitemblor obedece no solo a una penetración en el encéfalo, sino a mecanismos periféricos que bloquean el receptor adrenérgico β_2 (Fernández, 2006). El propranolol reduce la amplitud del temblor pero no la frecuencia (Koller & Biary, 1984). La terapia con propranolol es bien tolerada usualmente y presenta menos efectos adversos que con primidona (Nahab et al., 2007). Hay contraindicaciones relativas para el uso de propranolol como: falla cardíaca, especialmente si es de difícil control, bloqueos auriculoventriculares, asma, condiciones broncoasmáticas y diabetes. Las reacciones adversas pueden ser: fatiga, náuseas, diarrea, rash, síncope, depresión, bradicardia y disfunción eréctil (Deuschl et al., 2011). Puede presentarse sedación, por lo que se debe administrar con precaución en pacientes con riesgo de caídas (Nahab et al., 2007). Se inicia con dosis bajas, de 40 a 60 mg /día, incrementando de forma gradual a 80 o 120 mg/día divididos en dos o tres tomas (Fernández, 2006). El propranolol puede administrarse en pacientes hipertensos, ya que puede ser útil para las dos patologías (Nahab et al., 2007). También es útil en pacientes con temblor leve que no requiere tratamiento crónico y se utiliza en ocasiones especiales 20mg o 40mg unos 30 minutos antes de la actividad concreta (Gironell, 2007).

El problema del uso del propranolol para el manejo del TE, además de sus contraindicaciones frecuentes en pacientes con edad avanzada a menudo afectados por TE, es que el temblor medido por acelerometría disminuye solo en un 50% (Gironell, 2007), por otro lado sólo un 25% de los pacientes mantienen la respuesta inicial al cabo de 2 años (Koller & Vetere-Overfield, 1989). Otros β -bloqueadores utilizados para el manejo del TE (recomendación B) son el metoprolol, atenolol y soltalol (Deuschl et al., 2011).

3.6.3 Primidona

En 1981 O'Brien et al. nota que el uso de primidona en pacientes epilépticos con TE mostró reducción del temblor (O'Brien et al., 1981). Posteriormente los estudios clínicos confirmaron la eficacia de la primidona en el TE (Chakrabarti & Pearce, 1981; Findley, Cleaves, & Calzetti, 1985; Koller & Royse, 1986; Koller & Vetere-Overfield, 1989; Sasso, Perucca, Fava, & Calzetti, 1990). Puede emplearse en los pacientes con TE que no responden a β -bloqueadores (recomendación A) (Deuschl et al., 2011; Fernández, 2006; O'Brien et al., 1981). La primidona es efectiva en un 60 a 70% de los pacientes, en los ancianos es difícil de tolerar (Koller, Hristova, & Brin, 2000). Disminuye la magnitud del temblor en un 50% medida por acelerometría (Gironell, 2007). La primidona tiene una frecuencia alta de efectos secundarios entre los cuales están: sedación, somnolencia, náuseas, vómito, ataxia, vértigo, fatiga, malestar, inestabilidad, confusión y síntomas similares a un resfriado común (Fernández, 2006; Gironell, 2007). El mecanismo por el cual la primidona disminuye el temblor en TE aún es desconocido y es probable que actúe a nivel central (Fernández, 2006). Es un anticonvulsivante barbitúrico que se metaboliza a fenobarbital aunque este último si ha demostrado efectos modestos en el manejo del temblor. Los estudios no han demostrado que la primidona sea mejor que el propranolol en el manejo del temblor (Gorman, Cooper, Pocock, & Campbell, 1986).

La primidona debe iniciarse en dosis bajas haciendo titulación desde 62.5 hasta 250mg/día, el incremento puede realizarse en 125mg semanales hasta llegar hasta 750 mg/día divididos en tres tomas (Fernández, 2006).

3.6.4 Fenobarbital

El fenobarbital ha sido usado en el manejo del TE por muchos años aunque su efecto antitemblor generalmente es mínimo (Koller & Busenbark, 1997). En 1985 se reportó que el fenobarbital causaba una disminución significativa del temblor comparado con placebo (Findley & Cleaves, 1985). Presenta menos problemas iniciales que la primidona excepto por sedación y rápido desarrollo de tolerancia (Fernández, 2006). La dosis con acción antitemblor está entre 50 y 200 mg/día. No se ha evidenciado correlación entre los niveles séricos de fenobarbital y control del temblor (Fernández, 2006). El papel del fenobarbital en el TE aún es controvertido y se puede usar en pacientes que no responden al propranolol y primidona (Koller & Busenbark, 1997). Las publicaciones más reciente lo clasifican dentro del grupo con respuesta incierta o ineficiente (Deuschl et al., 2011).

3.6.5 Benzodiazepinas

Potencian el efecto del GABA por unión al receptor GABA_A. El Alprazolam es la única benzodiazepina que ha mostrado ser efectiva en el TE en estudios controlados (Recomendación B), sin embargo, está asociado a sedación la cual ocurre en el 50% de los pacientes (Deuschl et al., 2011). Clonazepam es otra benzodiazepina la cual no ha mostrado reducción significativa de la severidad del temblor en estudios comparados con placebo. Hay que tener en cuenta el riesgo de dependencia por las benzodiazepinas se dejan como una tercera alternativa.

3.6.6 Topiramato

Antiepiléptico de amplio espectro que ha demostrado ser eficaz en el manejo del temblor (recomendación B) (Deuschl et al., 2011) se inicia con 25mg/día y se puede aumentar gradualmente hasta 300mg/día. Los efectos adversos que se pueden producir con esta medicación son: disminución del apetito, pérdida de peso, disfunción cognitiva y parestesias en extremidades y cálculos renales, por lo tanto son buenos candidatos para topiramato aquellos pacientes con TE, epilepsia y sobrepeso y se contraindica en pacientes con deterioro cognitivo y bajo peso. (Abboud et al., 2011; Deuschl et al., 2011).

3.6.7 Gabapentin

El gabapentin es una medicación anticonvulsivante estructuralmente similar a los agonistas del neurotransmisor GABA, ahora se utiliza más a menudo para el tratamiento del dolor neuropático. En tres estudios el gabapentin disminuyó significativamente el temblor (recomendación B) (Deuschl et al., 2011). Los efectos antitemblor fueron similares al compararlo con propranolol (Gironell et al., 1999). Se inicia con una dosis baja de 300mg/d y se aumenta gradualmente hasta que se controle el temblor, generalmente con 1200mg. El Gabapentin es bien tolerado y los efectos adversos que se pueden presentar son: somnolencia, sedación, náuseas e inestabilidad (Lyons et al.,

2003). Los candidatos son pacientes con TE y dolor neuropático y las contraindicaciones son intolerancia o hipersensibilidad al medicamento (Abboud et al., 2011).

3.6.8 Toxina Botulínica

La toxina botulínica tipo A ha sido utilizada para el TE de manos, cabeza y voz con una respuesta modesta (recomendación C), su uso es aún restringido (Deuschl et al., 2011).

3.6.9 Cirugía Estereotáctica

En los pacientes con temblor severo, que no responden a las dosis plenas por varios meses de los medicamentos mencionados para TE, o que presenten efectos secundarios intolerables la cirugía es otra opción terapéutica (Fernández, 2006; Nahab et al., 2007). La morbilidad y mortalidad es baja (Lyons et al., 2003). Para proveer esta opción terapéutica se debe seleccionar adecuadamente los candidatos para un procedimiento quirúrgico, teniendo en cuenta las características clínicas del temblor además de considerar factores como: edad, comorbilidades médicas, riesgo quirúrgico, preferencia del paciente, acceso a controles y apoyo social (Cooper & Bowes, 2012).

Talamotomía:

Es un procedimiento efectivo en el tratamiento del temblor parkinsoniano, cerebeloso y esencial (Zesiewicz et al., 2005). Las técnicas de este procedimiento han mejorado mucho en los últimos años (Koller & Busenbark, 1997). El sitio seleccionado para la lesión es el Núcleo Ventral Intermedio (NVI) del tálamo (Cooper & Bowes, 2012). La mayoría de estudios muestran una mejoría en más del 90% de los casos (Fernández, 2006; Zesiewicz et al., 2005) y una disminución de la intensidad del temblor en un 50% a 5 años (Cooper & Bowes, 2012). La talamotomía estereotáctica puede ser realizada con anestesia local y sedación. Los candidatos para este procedimiento son los pacientes con temblor grave unilateral o asimétrico que produzca gran limitación funcional o que sea resistente al manejo farmacológico (Fernández, 2006). La talamotomía unilateral es efectiva en el tratamiento del temblor de la extremidad contralateral, su aplicación de forma bilateral está asociada efectos colaterales severos (Zesiewicz et al., 2005).

Estimulación cerebral profunda:

La estimulación cerebral profunda del NVI del tálamo ha demostrado que es segura y eficaz en el manejo del TE (Nahab et al., 2007). El seguimiento a 5 años en pacientes que recibieron estimulación cerebral profunda unilateral o bilateral mostró mejores puntuaciones entre el 46% y 78% de los pacientes tratados (Pahwa et al., 2006). Este procedimiento está indicado en pacientes que requieren cirugía bilateral porque, aunque resulta más costosa tiene menos efectos secundarios, también se recomienda en pacientes con talamotomía previa que requieran cirugía contralateral (Fernández, 2006). Estudios evaluados con técnicas de acelerometría confirman el efecto antitemblor de este procedimiento (Koller & Busenbark, 1997). Los efectos adversos de la estimulación unilateral incluyen parestesias, desequilibrio, problemas cognitivos y astenia, mientras

que con la estimulación bilateral puede ocurrir disartria y problemas de equilibrio, con base en esto, ambas terapias deben ser consideradas con cautela (Nahab et al., 2007).

3.6.10 Otras terapias

El etanol tiene un efecto supresor de temblor muy eficaz, sin embargo, éste es de corta duración y presenta efectos embriagantes, lo que ha estimulado la búsqueda de agentes que tengan los beneficios del alcohol pero sin sus limitaciones. El 1-octanol disminuye la amplitud del temblor durante máximo 90 min sin producir embriaguez (Bushara, Goldstein, Grimes, Burstein, & Hallett, 2004), el principal problema es su sabor desagradable (Nahab et al., 2007). El oxibato de sodio es otro agente que ha demostrado eficacia en estudios piloto (Frucht, Houghton, Bordelon, Greene, & Louis, 2005).

Se necesitan más ensayos controlados con placebo de nuevos medicamentos para los diferentes tipos de temblor (Elble & Deuschl, 2011). Para realizar estudios de temblor es importante contar con instrumentos de medición de alta precisión y que sus resultados puedan corroborarse con escalas clínicas validadas (Elble et al., 2006).

4. Diseño experimental

4.1 Objetivo general

Como objetivo general de este proyecto se propuso determinar en qué momento, después de la administración de etanol por vía oral, los niveles de alcoholimetría vuelven a cero en 12 pacientes con TE, a partir de esta determinación mediante varias herramientas para evaluación objetiva y subjetiva de temblor (Acelerometría, escala F-T-M y Escala Visual Análoga) comparamos las características del temblor en su estado basal o tiempo cero (sin la ingesta de etanol) con el estado final cuando los niveles de etanol vuelven a cero. Estableciendo si el presupuesto subjetivo de los pacientes con TE acerca de efecto de rebote o supresión aguda de etanol es real o no.

4.2 Objetivos específicos

- Utilizando los tres instrumentos de valoración del temblor antes mencionados estableceremos el comportamiento de las variables frecuencia, amplitud en los tres ejes, escala F-T-M y Escala Visual Análoga a lo largo del tiempo desde un estado basal (sin alcohol) hasta 48h posterior a la administración de etanol por vía oral. Se busca aportar en el estudio de TE una descripción más detallada de la respuesta de esta patología a la administración de etanol.
- Implementar en la investigación de temblor un instrumento innovador, económico y asequible diseñado en la Universidad Nacional de Colombia calibrado y mejorado para esta investigación.
- Confirmar la confiabilidad del acelerómetro correlacionando la puntuación clínica de la escala F-T-M y los valores de acelerometría aportados por nuestro instrumento.
- Realizar una descripción cuantitativa y cualitativa de los resultados obtenidos

4.3 Método

4.3.1 Diseño

Se realizó un estudio experimental no controlado de medidas repetidas antes y después, en el que se compara las variables de amplitud, frecuencia, escala F-T-M y Escala visual Análoga en el estado basal, previo a la administración de etanol por vía oral, con el

estado final en el mismo grupo de sujetos, cuando los niveles séricos de etanol regresaron a cero (4h, 6h, 24h y 48h después de la administración de etanol por vía oral), en busca de la presencia o ausencia de un efecto de rebote, cada sujeto fue su propio control.

4.3.2 Muestra

Teniendo en cuenta que se trata de un estudio fisiológico exploratorio la muestra estuvo conformada por un grupo de 12 personas asistentes a consulta al Grupo de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional de Colombia residentes en el departamento de Cundinamarca y mayores de 18 años. Los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de TE clásico definido por el Consenso de la *Movement Disorder Society* (Deuschl et al., 1998).

Criterios de inclusión

- Temblor postural bilateral simétrico o temblor cinético que afecta a las manos y antebrazos y que es visible y persistente. En casos avanzados puede haber temblor intencional y temblor de reposo.
- Temblor cefálico aislado o añadido, puede ocurrir en ausencia de postura anormal.

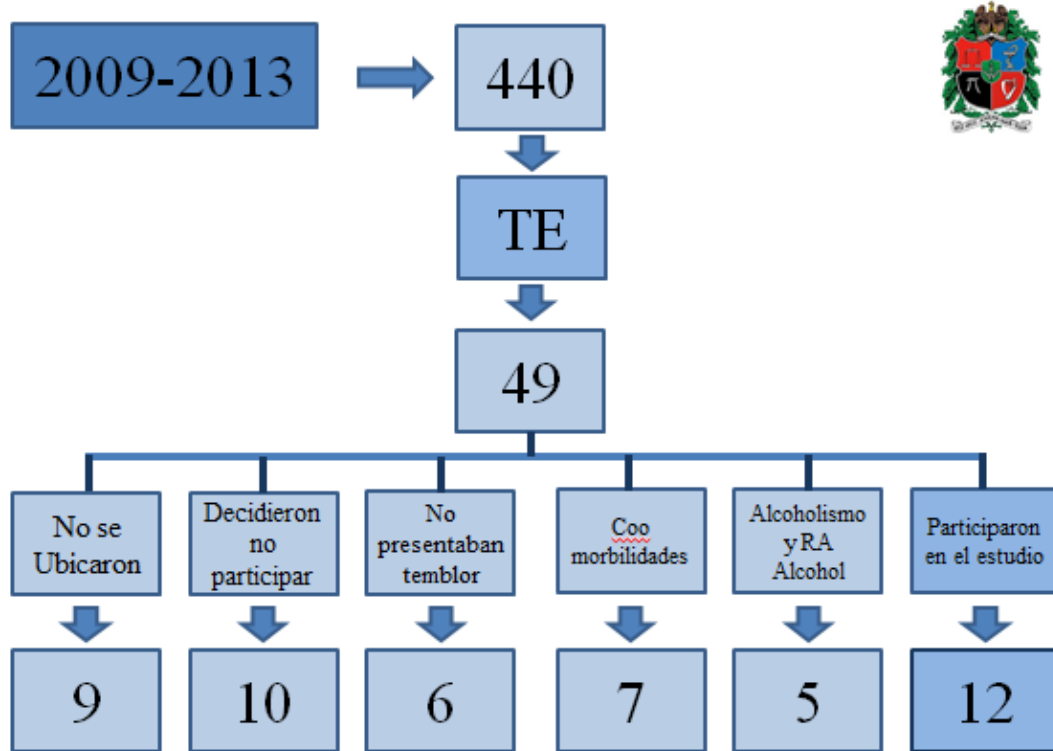
Criterios de exclusión

- Presencia de otros signos neurológicos anormales.
- Presencia de causas conocidas de incremento del temblor fisiológico.
- Historia o evidencia clínica de temblor psicógeno.
- Comienzo brusco o progresión escalonada.
- Temblor ortostático primario.
- Temblor aislado de voz.
- Temblor ocupacional incluyendo temblor aislado de la escritura.
- Temblor aislado de lengua o mentón.
- Temblor aislado piernas.

Criterios de exclusión adicionales para este estudio

- Dependencia, consumo perjudicial o consumo de riesgo de alcohol.
- Presencia de efectos adversos con consumo previo de alcohol.
- Comorbilidad médica que contraindique la administración de etanol.

Se tomó información del grupo de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional entre los años 2009 y 2013. De 440 pacientes valorados durante este periodo, 49 presentaban TE con los criterios de la *Movement Disorder Society*, a partir de este grupo se seleccionaron los pacientes para esta investigación como se ilustran en la Figura 4-1.

Figura 4-1: Selección del grupo de sujetos.

4.3.3 Consideraciones éticas

Los procesos biológicos y en especial los que tienen que ver con la enfermedad y con la muerte a medida que avanza la ciencia juegan un papel protagónico. El progreso de la medicina se basa en la investigación y para eso se recurre en último término a la investigación en seres humanos. Las técnicas de investigación día tras día han mejorado y tratan de ser menos invasivas, en especial las que experimentan con modelos animales y humanos. Los aspectos éticos de la investigación están guiados por códigos y reglamentaciones internacionales con el fin de proteger a los participantes. La declaración de Helsinki orienta al personal médico e investigativo en la investigación en seres humanos proporcionando una guía ética para estos procedimientos teniendo en cuenta el respeto e interés por cuidar la vida ("Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para la investigación médica en seres humanos," 1964). Paralelo al desarrollo científico e investigativo ha sido necesario que se amplíen y modifiquen los párrafos del tratado inicial.

La profesión médica tiene el deber de proteger y promover la salud de las personas y todos los conocimientos que posee deben ser utilizados cumpliendo este deber. La investigación biomédica debe realizarse por personal científico calificado bajo la supervisión de una persona médica con competencia clínica, la responsabilidad debe recaer sobre personal calificado y nunca sobre el paciente así este haya otorgado su consentimiento. La preocupación por el bienestar de los seres humanos está por encima de los intereses de la ciencia y la sociedad. El médico e investigador debe conocer las

normas y requisitos éticos legales y jurídicos vigentes para la investigación en los seres humanos en su propio país al igual que a nivel internacional.

La misión del médico es dedicar sus conocimientos para proteger la salud de la población, así mismo, el propósito de la investigación médica es mejorar los procedimientos diagnóstico, terapéuticos y la comprensión de la etiopatogenia de una enfermedad determinada ("Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para la investigación médica en seres humanos," 1964). En el caso del TE hay mucho por investigar, ya que es una enfermedad muy prevalente, que causa discapacidad importante, no está clara su etiopatogenia y además las alternativas terapéuticas actuales son poco eficaces (Gironell, 2007; Lorenz & Deuschl, 2007; Louis, Thawani, et al., 2009; Raethjen & Deuschl, 2012).

A nivel nacional e institucional juegan un papel importante los comités de ética en investigación quienes promueven y garantizan el bienestar de los sujetos humanos y animales en la práctica experimental procurando el seguimiento de las normas internacionales por parte de los grupos de investigación. Este proyecto fue evaluado y aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia mediante acta N°021 del 13 de junio de 2013.

Acogiéndonos al código de Nüremberg ("Código de Nüremberg. Principios éticos en la investigación," 1947) hemos encaminado nuestra investigación en los 10 puntos cardinales.

1. En una investigación el consentimiento voluntario del sujeto es absolutamente esencial. Para esta investigación se elaboró un consentimiento informado el cual fue entregado a los pacientes seleccionados con TE y además se explicó de forma verbal el procedimiento a realizar, se resolvió y atendió las dudas y preguntas que surgieron, posteriormente todos los participantes de la investigación dieron su consentimiento autorizando su participación voluntaria (**A. Anexo**). Adicionalmente, se explicó a los sujetos que podrían retirarse en cualquier momento y que la información a obtener en las pruebas solo sería utilizada y difundida con fines científicos, omitiendo totalmente la identidad del participante (principio de confidencialidad), ya que según el Artículo 50 de la ley 1090 del 2006, no se deben violar los principios éticos de respeto y dignidad, con el objetivo de salvaguardar el bienestar y los derechos de los participantes.

2. Las personas implicadas en esta investigación tuvieron el suficiente conocimiento y comprensión de todos los aspectos que esta involucraba, para poder tomar una decisión consciente y libre. Posterior a una explicación clara verbal y escrita del procedimiento, su naturaleza, su duración y propósito, así como los riesgos que pudieron presentarse y los efectos sobre la salud de la persona que se pudo derivar de su participación.

3. Como ya se mencionó anteriormente esta investigación tiene fines científicos en pro de conocer más a fondo una enfermedad muy prevalente que causa discapacidad importante y de la cual poco se conoce, se considera que es un estudio necesario del cual se obtuvieron resultados fructíferos en bien de la sociedad. También es importante resaltar que esta investigación fue poco invasiva, asequible en la cual se administró una dosis mínima de etanol, sustancia a la cual la mayoría de pacientes habían sido expuestos previamente durante su vida.

4. Para este proyecto se revisó profundamente la literatura existente sobre el TE, teniendo en cuenta las investigaciones de grupos reconocidos en el estudio del TE en modelos animales y en humanos tanto *in vivo* como *post mortem*, principalmente los que investigaron sobre los efectos del etanol en esta patología. En el presente proyecto de investigación la consideración ética más relevante, es que se utilizó etanol dentro del experimento. La cantidad de etanol que se administró fue mínima y no se llevó al paciente a un estado de intoxicación alcohólica (Boecker et al., 1996; Knudsen, Lorenz, & Deuschl, 2011; Volkow et al., 1988; Volkow et al., 2006; Zeuner et al., 2003). En el estudio no se tuvo en cuenta a pacientes con antecedente y/o riesgo de alcoholismo. Aunque estudios realizados en esta área han revelado que el riesgo de alcoholismo en pacientes con TE es bajo (Koller, 1983; Koller & Busenbark, 1997).

5. El experimento fue conducido por personal médico entrenado en la evaluación de pacientes evitando daños innecesarios físicos o mentales a los sujetos vinculados.

6. Para minimizar el riesgo al máximo de la administración de una sustancia alcohólica a los pacientes seleccionados, se descartó a aquellos que presentaban alcoholismo o riesgo de este, determinado por un cuestionario (Babor, Higgins-Biddle, Saunders, & Monteiro, 2001), también se excluyó a los pacientes que referían molestias o efectos adversos ocasionados por ingesta de etanol previamente y a los que presentaban condiciones médicas que contraindican la administración de etanol.

7. El procedimiento se realizó en el Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia por personal médico entrenado en la evaluación de pacientes con trastornos de movimiento, no se presentó ninguna complicación o lesión derivada de la investigación y se contó con las medidas y dispositivos adecuados para proteger a los sujetos.

8. Nuestra investigación fue supervisada por el Dr. William Fernández Escobar Coordinador Unidad de Movimientos Anormales Universidad Nacional de Colombia y se contó con el apoyo de personal médico calificado como residentes de neurología y maestrantes en neurociencias.

9. Todos los sujetos fueron libres de retirarse de la investigación si consideraban que habían llegado a un estado físico o mental que les impedía continuar en ella.

10. El grupo de investigación estuvo dispuesto a ponerle fin en cualquier momento, si se tenía razones para creer que la continuación del experimento podía dar por resultado lesión, incapacidad o muerte del sujeto experimental.

De acuerdo al artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el tipo de riesgo inherente a esta investigación es con riesgo mínimo ya que se administró una dosis mínima de etanol vía oral a pacientes previamente expuestos a esta sustancia, se realizó un examen físico neurológico, una valoración acelerométrica con un instrumento no invasivo y toma de alcoholimetría de aliento. No se realizaron venopunciones ni otros procedimientos invasivos.

4.3.4 Instrumentos

Herramienta para descartar alcoholismo o consumo de riesgo.

Para descartar los pacientes con alcoholismo o riesgo de este utilizamos una herramienta importante realizada por la Organización Mundial de la Salud, el Test de Identificación de los Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol (AUDIT) (Babor et al., 2001). El AUDIT se usa como un método simple de *screening* para identificar a las personas con patrón de consumo perjudicial o de riesgo de alcohol. Esta herramienta ha sido difundida en personal de la salud y en personal de investigación del alcohol. Desde su primera edición publicada en 1989 y ha sido evaluada por más de dos décadas. Además ha demostrado que proporciona una medida correcta de riesgo según género, edad y cultura. El manual del AUDIT presenta además la forma de intervenir precozmente frente al consumo de alcohol o riesgo de este. Dos estudios han considerado la relación del puntaje del AUDIT y futuros indicadores de problemas relacionados con el alcohol. Así mismo diversos estudios han descrito la fiabilidad del AUDIT y ha sido utilizado en trabajos de investigación en atención primaria y en estudios epidemiológicos para la estimación de la prevalencia en población general, así como en grupos institucionales específicos.

El consumo de excesivo de alcohol supone un riesgo o daño importante para el individuo. Hay muchas formas de consumo excesivo de alcohol, entre las cuales se encuentran: el consumo diario elevado, beber hasta la intoxicación repetidamente, consumo de alcohol que produce daño físico y mental cuyo resultado es una dependencia o adicción al alcohol. El consumo de alcohol es una de las principales causas de ruptura de relaciones, accidentes, hospitalizaciones, incapacidad prolongada y muerte prematura. Lo que representa un elevado gasto económico y social para cualquier comunidad.

Teniendo en cuenta que la mayoría de adictos al alcohol o con riesgo de alcoholismo no se encuentran diagnosticados y que estos pueden presentar problemas que normalmente no se relacionan al consumo de alcohol, el AUDIT ayuda a clasificar a las personas que presentan un consumo de riesgo, consumo perjudicial o dependencia al alcohol.

Consumo de riesgo:

Es un patrón de consumo de alcohol que aumenta el riesgo de consecuencias adversas para el bebedor o para los demás. Los patrones de consumo de riesgo son importantes para la salud pública, a pesar de que el individuo aún no haya experimentado ningún trastorno.

Consumo perjudicial:

Se refiere a aquel que conlleva consecuencias para la salud física y mental. Se incluyen las consecuencias sociales entre los daños causados por el alcohol.

Dependencia:

Es un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que pueden aparecer después del consumo repetido de alcohol. Estos fenómenos típicamente incluyen deseo intenso de consumir alcohol, dificultad para controlar el consumo,

persistencia del consumo a pesar de las consecuencias perjudiciales, mayor prioridad al consumo frente a otras actividades y obligaciones, aumento de la tolerancia al alcohol y abstinencia física cuando el consumo se interrumpe. Una amplia variedad de enfermedades, trastornos y lesiones que se asocian a problemas sociales y legales son atribuidas al consumo de alcohol. Dentro de las enfermedades que están asociadas al consumo de alcohol se encuentran el cáncer de boca, esófago y laringe, la cirrosis hepática, la pancreatitis, hipertensión, gastritis y también causa daños al feto en mujeres embarazadas.

El manual de AUDIT contiene información específica para la aplicación del test con el cual se busca descartar alcoholismo o riesgo de este. El personal que va a aplicar dicho test está entrenado en el manejo de este. Aunque generalmente este test se desarrolla en otros ámbitos, es de gran importancia descartar a los pacientes con alcoholismo o riesgo de este en esta investigación, porque como ya se mencionó antes el alcoholismo genera problemas sociales, médicos, domésticos, laborales y económicos.

El AUDIT se aplicó a todos los pacientes candidatos a participar en esta investigación por personal entrenado en el uso e interpretación de esta herramienta, se descartó a los sujetos que presenten consumo de riesgo, consumo perjudicial o dependencia de alcohol y todos los sujetos seleccionados puntuaron 0 en el AUDIT **(B. Anexo)**

Fórmulas para Administración de etanol

Con base en el marco metodológico del estudio de Zeuner et al. (2003) publicado en *Movement Disorders* se realizó el cálculo para administración de etanol por vía oral a los pacientes seleccionados. Otros estudios utilizaron la fórmula de Widmark en su metodología (Knudsen et al., 2011), sin embargo se llegó a la conclusión que con esta fórmula se administraría mayor dosis de etanol que con la propuesta en el artículo de Zeuner, por lo cual se prefirió esta última. A todos los pacientes se administró 0.8g de etanol por litro de agua corporal total (ACT). A continuación se ejemplifica como se realizó el cálculo de agua corporal total para hombres y para mujeres. (ver Ecuación (4.1))

Fórmula para calcular agua corporal total en hombres:

$$ACT = 2.47 - 0.09516 (\text{edad}) + 0.1074 (\text{talla en cm}) + 0.3362 (\text{peso en kg}). \quad (4.1)$$

Fórmula para calcular agua corporal total en mujeres:

$$ACT = -2.097 + 0.1069 (\text{talla en cm}) + 0.2466 (\text{peso en kg}). \quad (4.2)$$

Teniendo en cuenta que la densidad del alcohol es 0.8gm/ml y que para el experimento se administró vodka al 40%, cada 100 ml contienen 32 gm de alcohol.

Historia clínica Movimientos Anormales Universidad Nacional de Colombia

Teniendo en cuenta que para el diagnóstico de TE no existen biomarcadores específicos o pruebas diagnósticas es importante una buena anamnesis y un buen examen físico. Durante varios años en la Sección de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional de Colombia se ha elaborado un formato de historia clínica básica con escalas cortas, el

cual se ha perfeccionado con el paso del tiempo de acuerdo a las necesidades del grupo, los proyectos de investigación y las nuevas publicaciones de movimiento anormal. Para este proyecto se utilizó el formato de historia clínica actualizado 2012 el cual cuenta con datos demográficos, motivo de consulta, enfermedad actual, examen físico, escala de Webster para descartar elementos parkinsonianos y su gravedad (Webster, 1968), Minimental en busca de deterioro cognitivo (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), severidad Hoehn Yahr (Hoehn & Yahr, 1967), Espiral de Arquímedes para evidenciar temblor de forma rápida (Elble, Brilliant, Leffler, & Higgins, 1996; Haubenberger et al., 2011), exámenes complementarios, análisis, diagnóstico y conducta. Dependiendo del diagnóstico del paciente el grupo aplica protocolos adicionales con escalas específicas como *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* ("The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations," 2003), *Unified Huntington's Disease Rating Scale* ("Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group," 1996) y Escala Fahn-Tolosa-Marín (F-T-M) (Fahn et al., 1993) entre otras **(C. Anexo)**.

Escala Fahn-Tolosa-Marín

El mayor problema en la investigación de TE es la heterogeneidad en la cuantificación del temblor. Hasta 1993 no existían escalas validadas para la evaluación del TE por lo cual era difícil o imposible realizar comparaciones en ensayos clínicos. La escala F-T-M fue publicada en 1993 pero solo fue validada hasta el 2007 (Fahn et al., 1993). Esta escala es una herramienta útil y es la más utilizada en los ensayos clínicos que tienen que ver con el TE, en la práctica clínica diaria es poco utilizada por el elevado número de ítems que contiene. Además de valorar la amplitud del temblor en diferentes sitios anatómicos en reposo, postura y con intención, valora escritura y las actividades que con más frecuencia están comprometidas por el temblor **(D. Anexo)**.

Para la valoración clínica del temblor utilizamos la escala F-T-M parte A+B, con una puntuación de 0 a 124. Dicha escala fue diligenciada por médicos residentes de neurología y maestrantes en neurociencias pertenecientes al grupo de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional encabezado por el Dr. William Fernández Escobar.

Escala Visual Análoga

Para la valoración subjetiva del temblor se le solicitó a cada paciente que puntúe la gravedad del temblor en la Escala Visual Análoga (EVA) con una puntuación de 0 a 100 (Lord & Parsell, 2003) **(E. Anexo)**

Acelerómetro

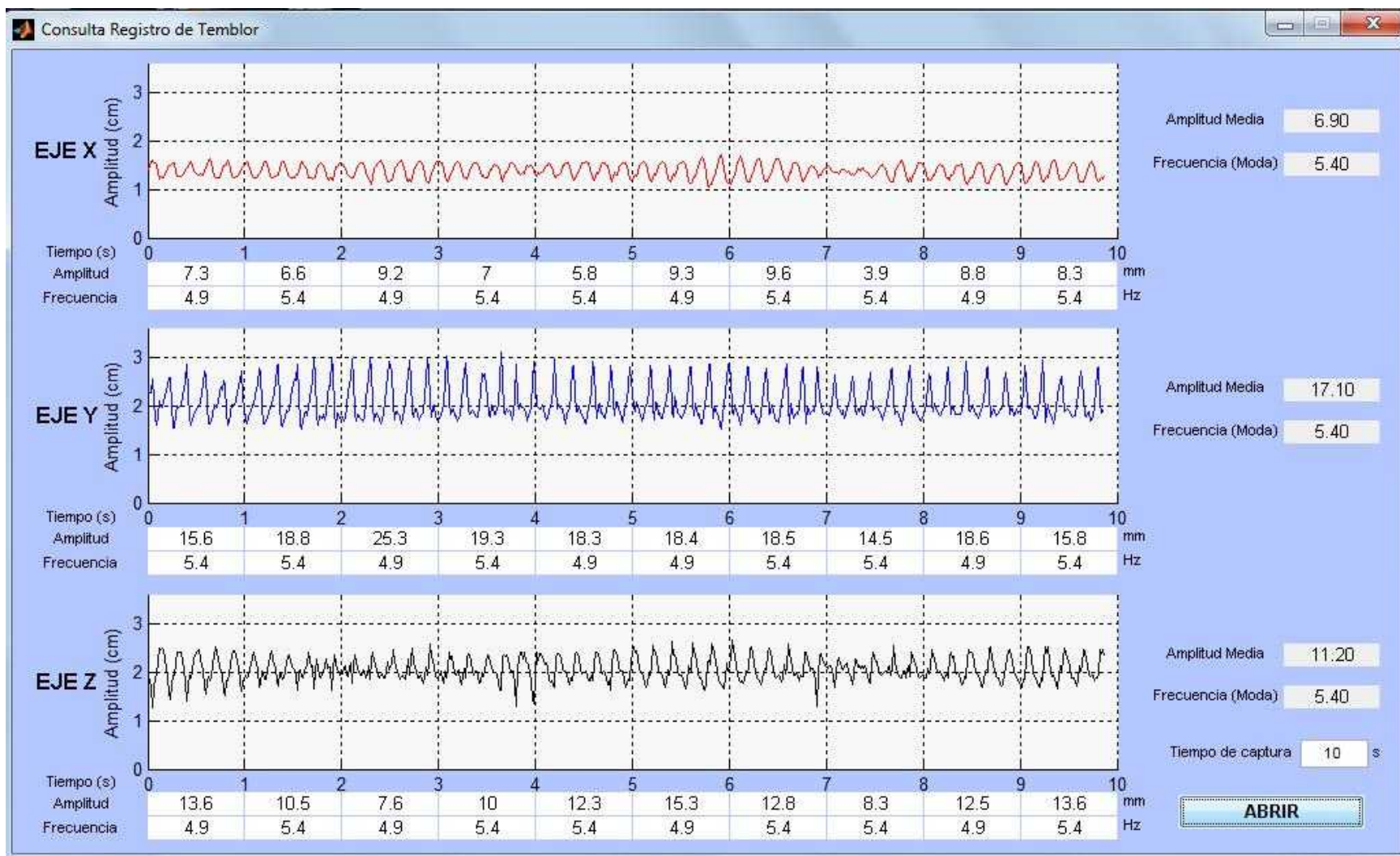
Como ya se mencionó en los antecedentes los Ingenieros Diana Rojas y Edgar Camperos del departamento de Ingeniería Eléctrica y Electrónica dirigidos por el Ingeniero Iván Jaramillo, en conjunto con los profesores de Neurología, Dr. Pablo Lorenzana y Dr. William Fernández de la Universidad Nacional de Colombia crean un equipo como tesis de grado de Ingeniería Electrónica presentada y aprobada en el año 2003 (Rojas & Camperos, 2003), este equipo beneficiaría a los médicos y los pacientes en la medición de la frecuencia, amplitud y trayectoria del temblor. Este equipo fue desarrollado en varias etapas, las cuales incluyeron recopilación de información,

caracterización de los acelerómetros y de la enfermedad y finalmente, diseño e implementación. Durante esta última etapa, se realizaron pruebas en pacientes con diferentes tipos de temblor en la Clínica Carlos Lleras Restrepo como centro de rotación de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional. Se llegó a la conclusión de que este instrumento es útil y sus registros confiables, por lo que posteriormente se valoró a otro grupo de 8 pacientes afectados por temblor de diferentes etiologías a quienes se les realizó acelerometría y video simultáneamente, los neurólogos utilizaron el instrumento sin dificultades, los pacientes toleraron el procedimiento y se concluyó que es posible cuantificar la frecuencia, amplitud y trayectoria del temblor con este dispositivo electrónico, su principal ventaja es su bajo costo lo que lo convierte en una herramienta útil y asequible para la práctica clínica e investigativa, esta última experiencia fue publicada como póster en el 9° congreso internacional de Parkinson y desórdenes del movimiento en la *Movement Disorder Society* (Rojas et al., 2005). Para esta investigación la ingeniera Diana Rojas motivada por la experiencia previa se vincula al grupo de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional de Colombia y se propone mejorar las cualidades del acelerómetro anterior y logra crear un equipo más sensible al movimiento, más pequeño y más liviano el cual se probó en más de 30 pacientes con diferentes tipos de temblor y se corroboró con clínica y con video que los datos obtenidos son precisos. También se mejoró el programa de registro, permitiendo acceder fácilmente a éste, se puede configurar el tiempo de registro que se requiera y en la pantalla se presentan las gráficas de amplitud y frecuencia en los ejes x, y y z, cada uno con la frecuencia correspondiente y se puede guardar y acceder a los datos guardados. El equipo se puede adherir a cualquier parte del cuerpo afectada por temblor, es muy liviano por lo que no contamina el movimiento y sigue siendo muy económico (ver Figura 4-2 y 4-3).

Figura 4-2: Acelerómetro.



Figura 4-3: Registro Acelerométrico.

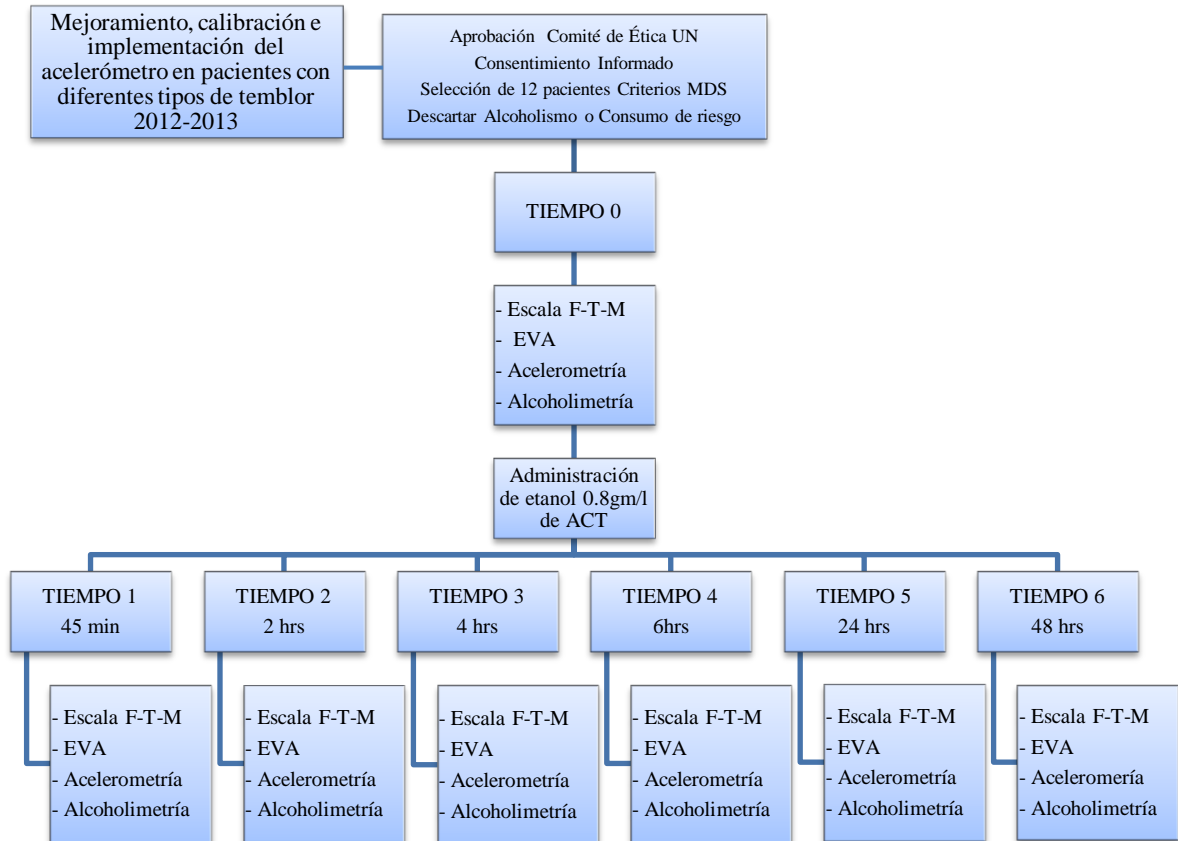


Alcoholímetro

Para determinar la concentración de alcohol en muestras de aliento se utilizó un alcohosensor manual Lifeloc ref 10320051 previamente calibrado.

4.3.5 Procedimiento

Figura 4-4: Flujograma del experimento.



1. Durante el transcurso del año 2012 y el primer semestre del 2013 revaloramos a los pacientes diagnosticados con cualquier tipo de temblor en el grupo de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional, a todos se les realizamos acelerometría con el equipo diseñado por la Ingeniera Diana Rojas con el fin de mejorar sus cualidades, disminuir el tamaño de la versión anterior haciéndolo más cómodo y además se calibraron los registros de amplitud, frecuencia y trayectoria en todo el espectro de temblor obteniendo datos más confiables comparables con la valoración clínica paralela que se realizó juiciosamente a cada paciente.

2. Se envió el proyecto al Comité de Ética de la Universidad Nacional para su evaluación y aprobación con acta N°021 del 13 de junio de 2013.

3. Seleccionamos a 12 pacientes con TE con los criterios de inclusión y exclusión planteados para este proyecto. Todos los pacientes puntuaron 0 en la escala de AUDIT.
4. Todos los pacientes firmaron en consentimiento informado.
5. Los pacientes que estaban recibiendo manejo farmacológico para TE suspendieron dicho tratamiento 72 horas previas al experimento y durante las 48 horas que duró este.
6. Se citó al grupo de participantes a los consultorios de Instituto de Genética de la Universidad Nacional a las 8 am acompañados por un familiar. Los pacientes acudieron con ayuno de 6 horas para facilitar la rápida absorción gástrica de etanol.
7. En el tiempo 0 (previo a la administración de etanol por vía oral) se realizó una valoración clínica objetiva del temblor con la escala F-T-M, una valoración subjetiva con EVA y se realizó un registro basal de alcoholimetría de aliento. Inmediatamente después se realizó registro acelerométrico basal colocando el dispositivo en la extremidad más afectada por temblor registrando durante 10 segundos el comportamiento de éste en cuanto a frecuencia y amplitud en los 3 ejes. Todas las variables por sujeto se registraron en una tabla (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 4-1: Registro de datos por cada sujeto.

SUJETO N°: _____	Alcoholimetría mg/dl	Amplitud cm			Frecuencia Hz	F-T-M (A+B) 0-124	E.V.A 0-100
		x	y	z			
TIEMPO 0							
TIEMPO 1							
TIEMPO 2							
TIEMPO 3							
TIEMPO 4							
TIEMPO 5							
TIEMPO 6							

8. De acuerdo a las características antropométricas y el género de cada individuo, basados en los estudios de temblor existentes se administró etanol 0.8g/l de agua corporal total. El etanol utilizado para el experimento fue Vodka al 40% diluido en 8 onzas de jugo de naranja el cual se ingirió en 15 minutos. A continuación se muestra cómo se calculó la dosis de etanol para cada uno de los pacientes seleccionados.

ACT hombres: $ACT = 2.47 - 0.09516 (\text{edad}) + 0.1074 (\text{talla en cm}) + 0.3362 (\text{peso en kg})$.

ACT mujeres: $ACT = -2.097 + 0.1069 (\text{talla en cm}) + 0.2466 (\text{peso en kg})$.

Teniendo en cuenta que la densidad del alcohol es 0.8gm/ml y que para el experimento se administró vodka al 40%, se concluye que cada 100 ml contienen 32 gm de alcohol.

$0.8 \text{ gm de etanol} \times ACT = \text{dosis de etanol en gm}$

Luego, $\text{dosis de etanol en gm} \times 32 / 100 = \text{dosis de vodka al 40\% (Tabla 4-2)}$.

Tabla 4-2: Dosis de etanol por cada sujeto.

Sujeto	Género	Edad	Talla (cm)	Peso (kg)	ACT (l)	Dosis de etanol (gm)	Dosis de vodka al 40% (cc)
1	M	76	161	68	35.39	28.31	89
2	M	60	153	54	31.51	25.22	79
3	M	83	155	52	28.70	22.96	72
4	F	63	155	71	31.98	25.58	80
5	M	65	162	78	39.90	31.92	100
6	M	73	157	94	35.56	28.45	89
7	F	79	142	55	26.64	21.31	67
8	F	73	142	58	27.38	21.90	68
9	F	73	140	64	28.65	22.92	42
10	M	82	152	68	33.85	27.08	85
11	F	58	155	70	31.73	25.38	79
12	M	75	159	95	44.31	35.47	110

9. Después de administrar etanol por vía oral se realizaron valoraciones periódicas con acelerometría, alcoholimetría de aliento, escala F-T-M y Escala Visual Análoga en los tiempos: 1 (45min), 2 (2h), 3 (4h), 4 (6h), 5 (24h) y 6 (48h). La dosis de etanol que se administró teóricamente se eliminaría completamente en menos de 6 horas, teniendo en cuenta que la eliminación del etanol es aproximadamente es de 100mg/kg/hora en un adulto medio de 70 kg (Téllez & Cote, 2006).

10. Las valoraciones del tiempo 0, 1, 2, 3 y 4 se realizaron el mismo día y se brindaron alimentos a los pacientes y sus familiares por tratarse de una jornada prolongada, para las valoraciones de los tiempos 5 y 6 se citó a los pacientes para una única valoración a las 24h y 48h respectivamente.

11. Para alcanzar el objetivo principal de este estudio el cual es conocer si existe o no un efecto de rebote entre el estado basal y los tiempos 3, 4, 5, 6 después de administrar etanol, se compararon los resultados obtenidos con los respectivos análisis estadísticos de las variables: frecuencia, amplitud en x, amplitud en y, amplitud en z, escala F-T-M y Escala Visual Análoga.

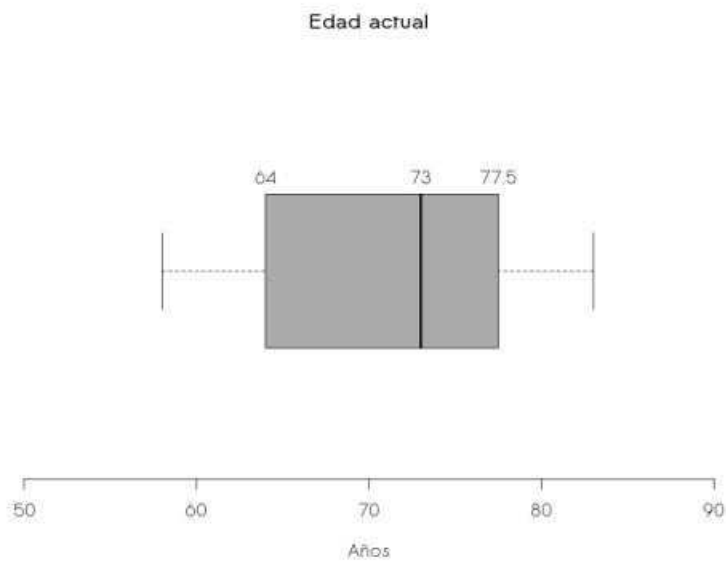
5. Resultados y Conclusiones

5.1 Descripción de la muestra

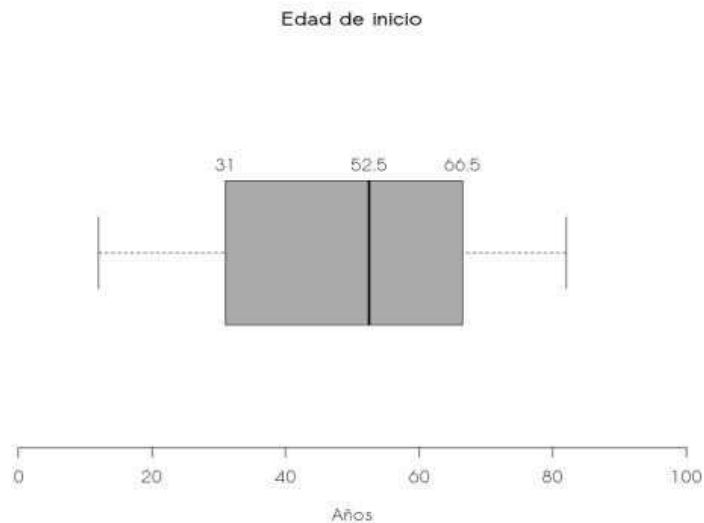
Tabla 5-1: Valores estadísticos generales.

	Edad actual	N: 12 Edad de inicio	MMSE
Media	71,67	51,08	26,25
Varianza	69,70	470,63	14,75
D. Estándar	8,35	21,69	3,84
Mínimo	58,0	12,0	18,0
Q1	64,5	31,5	25,0
Mediana	73,0	52,5	28,0
Q3	76,8	65,8	28,3
Máximo	83,0	82,0	30,0

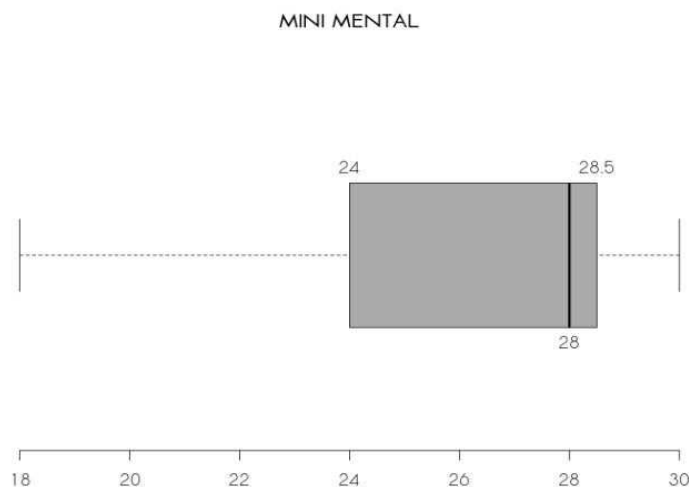
Figura 5-1: Edad actual.



Observamos que la mayoría de los pacientes evaluados correspondía a adultos mayores.

Figura 5-2: Edad de inicio TE.

La edad de inicio del TE en nuestra muestra tiene un amplio rango entre los 12 y los 82 años con una mediana de 52.5 años, corroborando que esta es una enfermedad que puede iniciar a cualquier edad y que a medida que la edad aumenta, aumenta el riesgo de padecer TE.

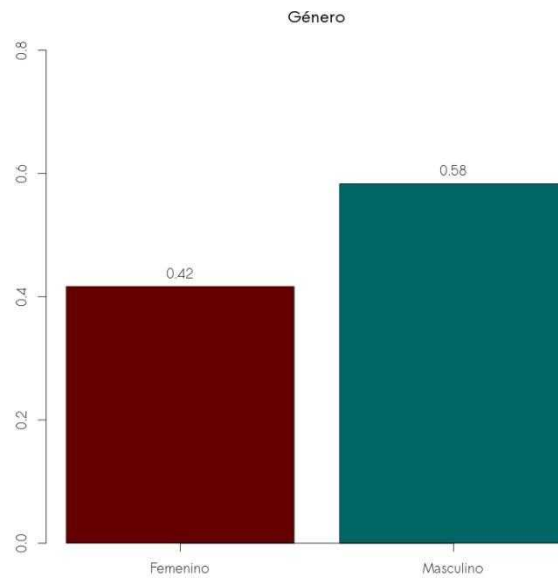
Figura 5-3: Minimental.

Se evidenció que 11 de 12 pacientes puntuaron menos de 30 en el MMSE, se requieren estudios neuropsicológicos más especializados en nuestra población con TE sin comorbilidades neurológicas o psiquiátricas en la investigación de aspectos no motores del TE.

Tabla 5-2: Datos demográficos y generales previos al experimento.

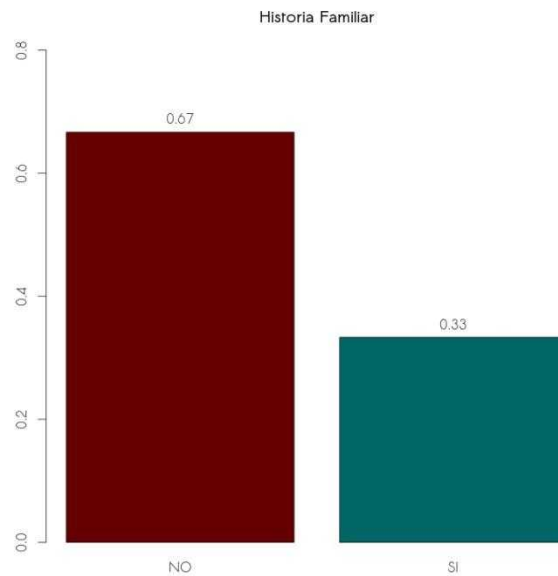
SUJETO	GENERO	EDAD ACTUAL	EDAD INICIO TE	HISTORIA FAMILIAR	RESPUESTA A ETANOL	MMSE	UBICACIÓN	EXTREMIDAD DOMINANTE	PREDOMINIO TEMBLOR	ESPIRAL DE ARQUIMEDES	POSTURAL	INTENCIÓN	CINÉTICO	TAREA MENTAL	REPOSO
1	M	76	46	NO	Desconoce	26	MsSs	MSD	MSI	Positiva	SI	SI	SI	SI	SI
2	M	60	32	SI	Desconoce	28	MsSs	MSD	MSD	Positiva	SI	SI	SI	NO	SI
3	M	83	82	NO	Desconoce	27	MsSs	MSD	MSD	Positiva	SI	SI	SI	NO	SI
4	F	63	30	SI	Desconoce	29	MsSs	MSD	MSI	Negativa	SI	SI	SI	NO	SI
5	M	65	30	NO	Positiva	30	MsSs	MSD	MSD	Positiva	SI	SI	SI	SI	SI
6	M	73	65	NO	Desconoce	28	MsSs	MSD	MSI	Positiva	SI	SI	SI	SI	SI
7	F	79	68	SI	Desconoce	21	MsSs y Cefálico	MSD	MSI	Positiva	SI	SI	SI	SI	SI
8	F	73	65	NO	Desconoce	18	MsSs y Cefálico	MSD	MSI	Positiva	SI	SI	SI	SI	SI
9	F	73	50	SI	Desconoce	28	MsSs	MSD	MSI	Positiva	SI	SI	SI	SI	SI
10	M	82	78	NO	Positiva	28	MsSs	MSD	MSD	Negativa	NO	SI	SI	NO	SI
11	F	58	12	NO	Desconoce	30	MsSs	MSD	MSD	Positiva	SI	SI	SI	SI	SI
12	M	75	55	NO	Positiva	22	MsSs	MSD	MSD	Positiva	SI	SI	SI	SI	SI

Figura 5-4: Género.

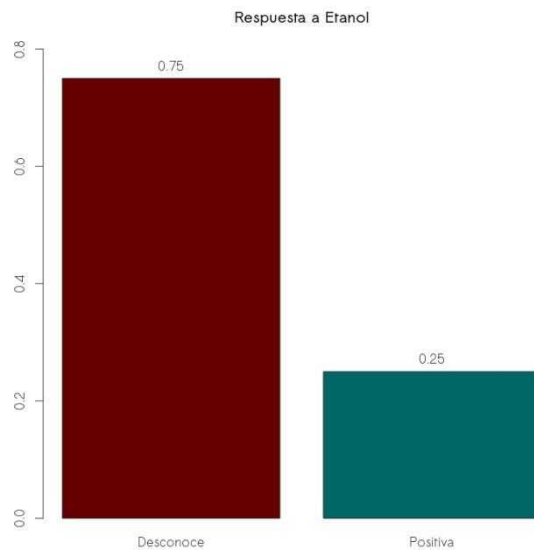


Aunque se ha publicado que el TE se presenta en igual proporción en hombres y mujeres en la muestra de esta investigación se observa un ligero predominio en el género masculino.

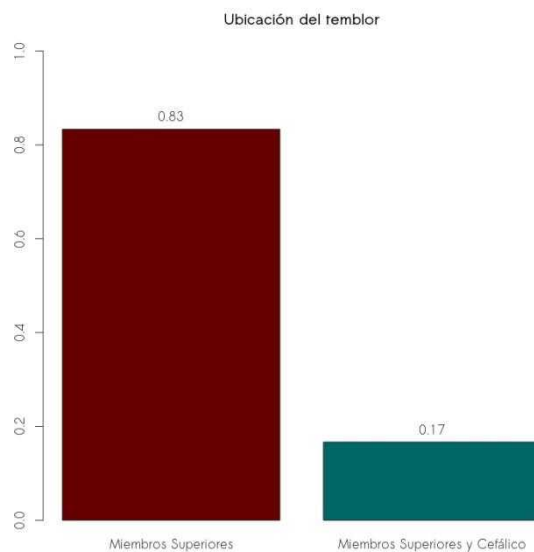
Figura 5-5: Historia familiar en primer grado de TE.



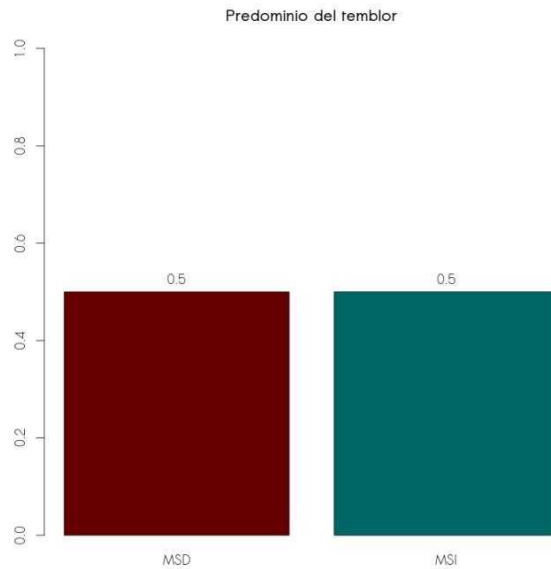
Desde hace varias décadas se ha observado y documentado un fuerte componente hereditario en el TE, esta investigación muestra que la historia familiar de TE en primer grado correspondió al 67% de los pacientes.

Figura 5-6: Respuesta a etanol previa al experimento.

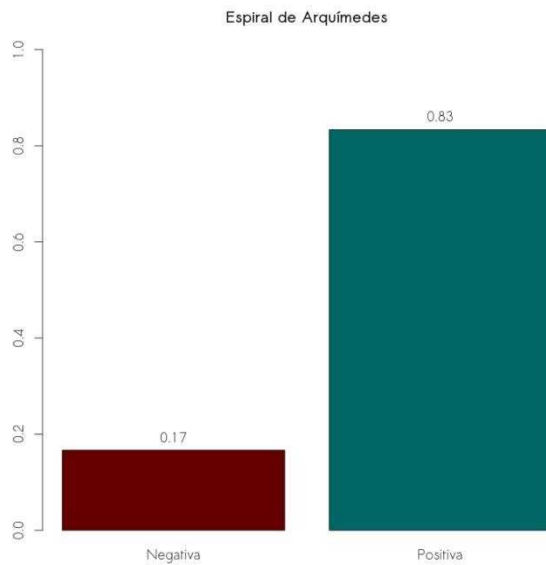
A pesar de que todos los pacientes durante el transcurso de su enfermedad habían sido expuestos ocasionalmente al etanol en celebraciones o eventos sociales, solo un 25 % de los pacientes manifestaron antes del experimento que habían detectado disminución de la amplitud del temblor, este mismo 25% también refirió efecto de rebote.

Figura 5-7: Ubicación del temblor.

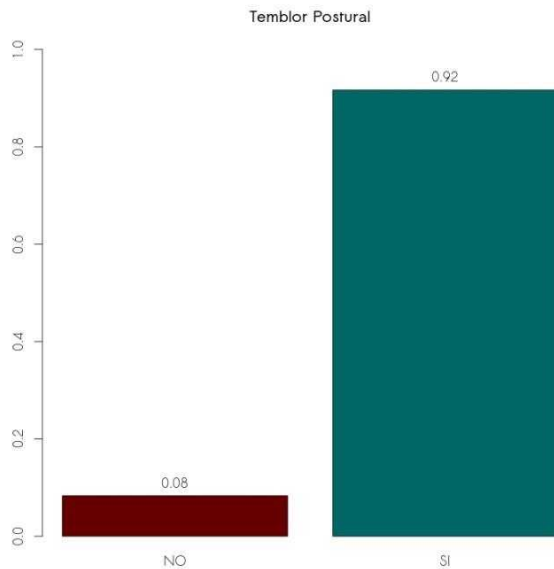
El 83% de los pacientes presentaban temblor localizado únicamente en miembros superiores y un 17% presentaban temblor en miembros superiores y cefálico.

Figura 5-8: Predominio del temblor

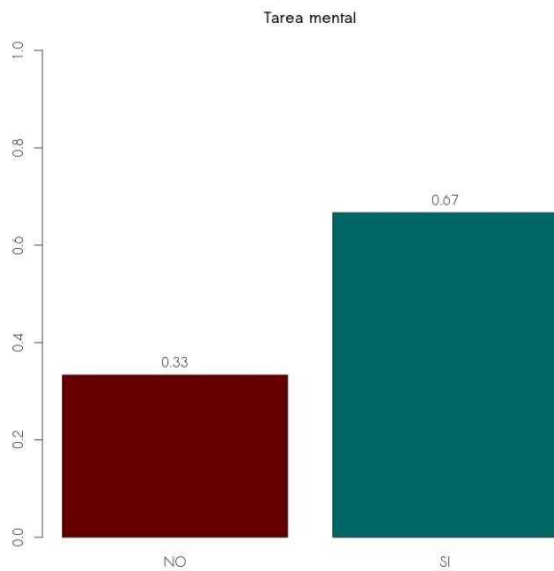
Todos los sujetos manifestaron ser diestros, observamos que el predominio del temblor en nuestra muestra en un 50% correspondía a la extremidad dominante y el otro 50% a la no dominante.

Figura 5-9: Espiral de Arquímedes.

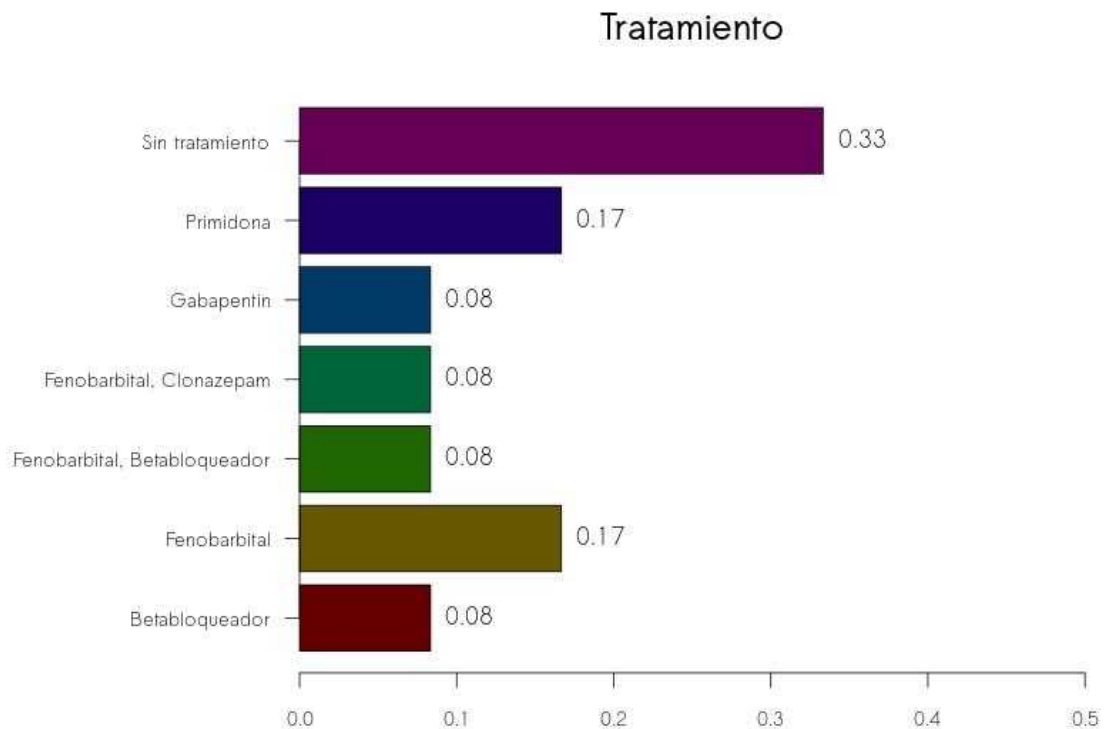
La espiral de Arquímedes se ha utilizado para detectar temblor de características esenciales por ser un instrumento fácil y rápido. Un 83% de los pacientes evaluados presentaban una espiral positiva.

Figura 5-10: Temblor postural.

Un 92 % de la muestra presentaba temblor postural, todos los sujetos presentaban temblor cinético y de intención, además haciendo una valoración cuidadosa se evidenció que todos los pacientes presentaban un mínimo temblor de reposo.

Figura 5-11: Temblor aumenta con tarea mental.

Se observó que en 67% de los pacientes el temblor postural aumentaba con la tarea mental.

Figura 5-12: Tratamiento.

Se seleccionó a los pacientes que presentaran un temblor de una amplitud considerable para poder cuantificar mejor la respuesta a lo largo del tiempo a etanol, sin embargo 1/3 de los pacientes no se encontraban recibiendo manejo farmacológico porque referían que el temblor aún no interfería con sus actividades diarias. Los 2/3 venían recibiendo medicamentos de primera, segunda y tercera línea con respuesta mínima y moderada.

5.2 Análisis de las variables

El análisis estadístico se realizó de acuerdo al diseño del estudio. Se dividió en tres partes. En la primera se requería medir la amplitud del temblor, la frecuencia, la percepción subjetiva del paciente con la Escala Visual Análoga y la percepción del personal médico con la escala F-T-M y evaluar las diferencias debidas al etanol en los 7 tiempos. En segunda instancia se evaluó el empeoramiento ocurrido después la administración de etanol (rebote). Por último se determinó la asociación entre la amplitud del temblor, la percepción del personal médico y la percepción subjetiva del paciente. Para determinar la eficiencia del tratamiento con etanol se realizó una prueba de permutaciones sobre las medidas tomadas. Es importante señalar que siendo un experimento de medidas repetidas, los datos de cada uno de los controles presentan correlaciones fuertes, la metodología ANOVA y la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis requieren grupos no correlacionados para su aplicación, por ello no fue posible aplicarlas (Kruskal & Wallis, 1952).

Para determinar la existencia de empeoramiento luego de la exposición a etanol se aplica la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney pareada a una cola comparando los datos del tiempo 3, 4, 5 y 6 con los datos tomados en estado basal. Es importante destacar que esta prueba requiere homocedasticidad entre los grupos de datos a comparar, para evaluar la homocedasticidad se usó la prueba de Bartlett (Mann & Whitney, 1947; Okeh, 2009; Wilcoxon, 1945).

Por último es necesario aclarar que las pruebas aplicadas son no paramétricas, por lo cual se usa la mediana como parámetro de localización usando la mediana.

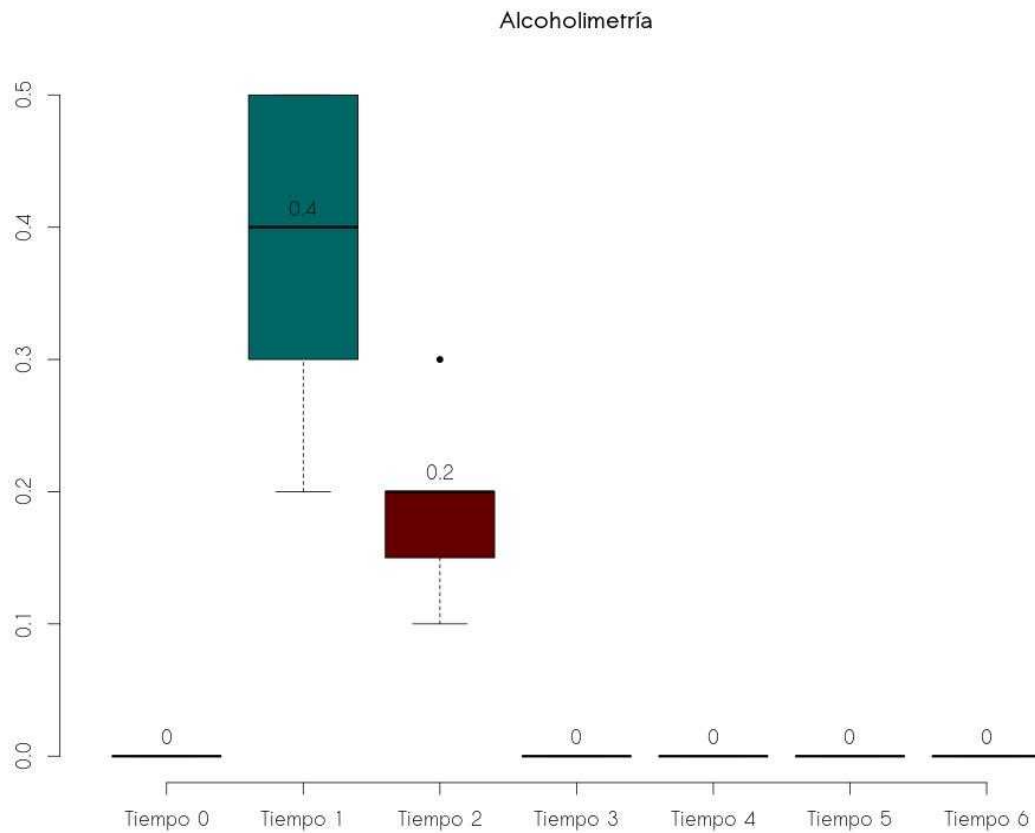
Para medir la asociación entre la amplitud del temblor y las percepciones del personal médico y del paciente se usó el coeficiente de correlación de Pearson y su correspondiente prueba de hipótesis.

Software: Para la recolección y el procesamiento de los datos se usó MS. Excel, el análisis estadístico se realizó en R [] (Team, 2013).

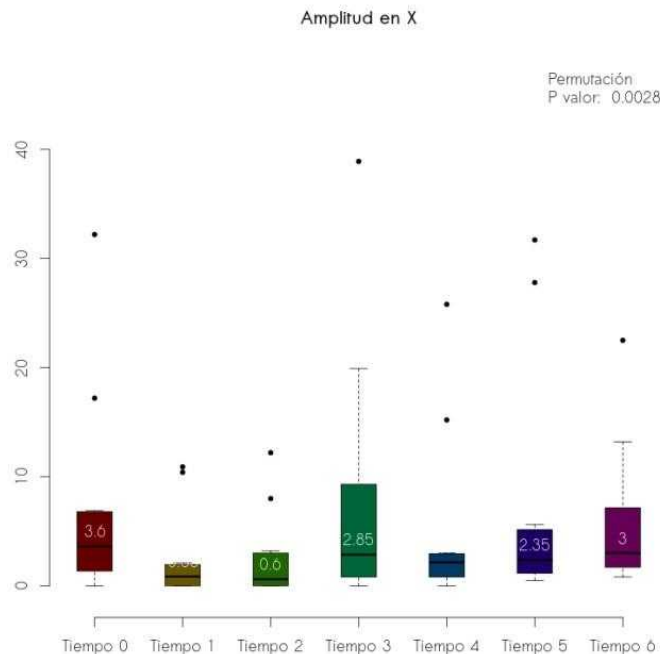
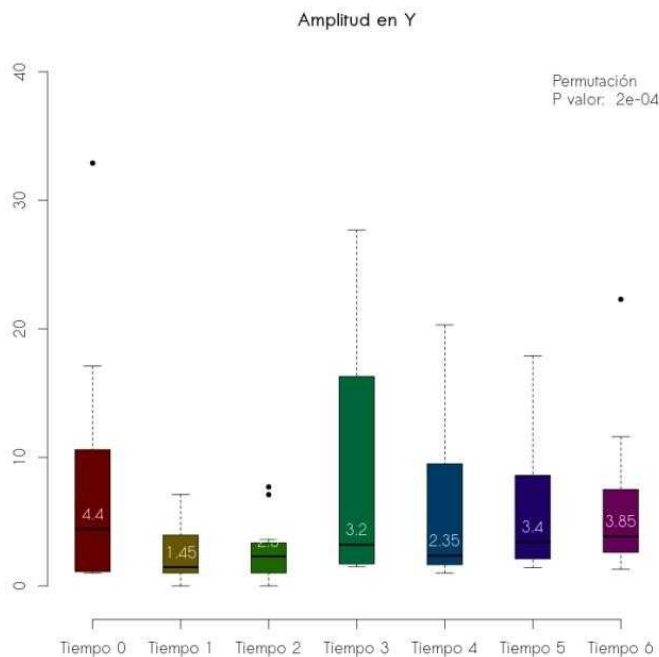
5.3 Resultados

Se presentan a continuación los resultados correspondientes de la evaluación de las diferencias a nivel general. Los cambios en la alcoholimetría no se evaluaron estadísticamente.

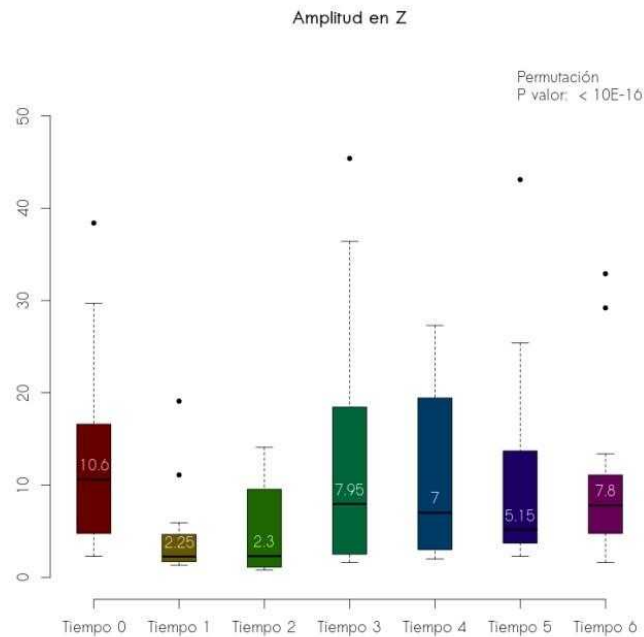
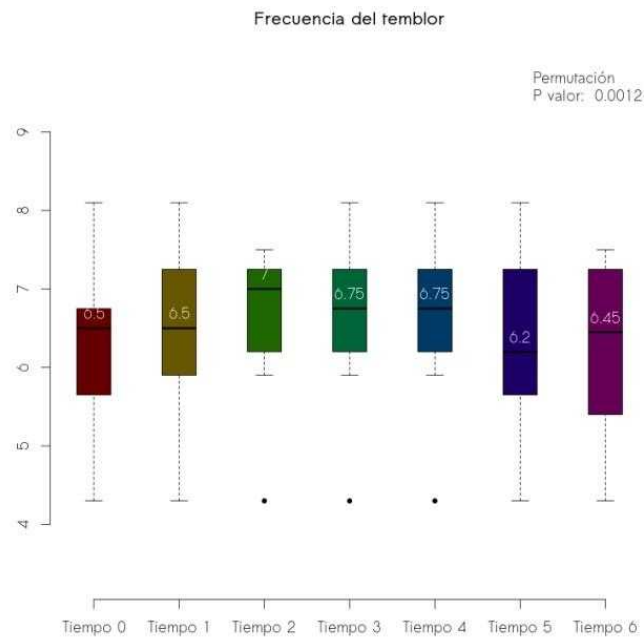
Figura 5-13: Alcoholimetría



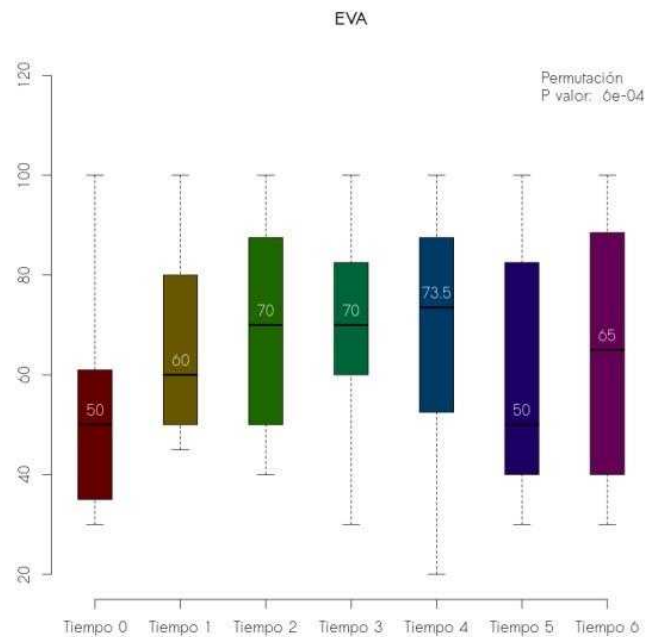
Esta investigación confirmó que todos los pacientes iniciaron el experimento con alcoholimetría de aliento de 0mg/dl, posteriormente presentaron alcoholimetrías positivas a los 45min y a las 2 horas después de haber ingerido 0.8gm/l ACT y se determinó que todos volvieron a presentar alcoholimetría de 0mg/dl después de 4 horas, por lo cual investigaremos el efecto de rebote a partir del tiempo 3.

Figura 5-14: Amplitud en eje x.**Figura 5-15:** Amplitud en eje y.

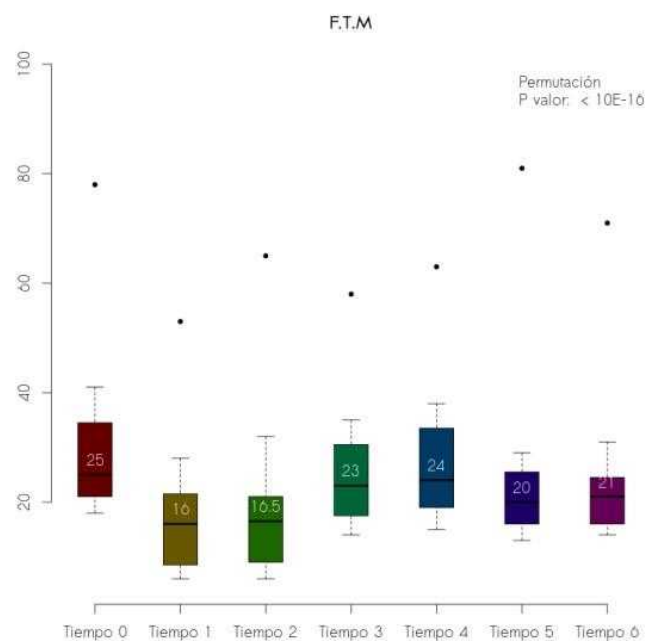
La prueba de permutaciones arroja P valores de 0.0028 y 2e-4 para la amplitud del temblor en X y en Y. Se concluye que las diferencias en los controles son estadísticamente significativas para ambas variables.

Figura 5-16: Amplitud en eje z.**Figura 5-17:** Frecuencia del temblor.

La prueba de permutaciones arroja un P valor menor que $10E-16$ y otro igual a 0.0012 para la amplitud del temblor en Z y la frecuencia del temblor. Se concluye que las diferencias en los controles son estadísticamente significativas para ambas variables.

Figura 5-18: Puntajes Escala Visual Análoga.

La prueba de permutaciones arroja un P de 0.0006 para la Escala Visual Análoga. Se concluye que las diferencias en los controles son estadísticamente significativas para esta variable.

Figura 5-19: Puntajes de Escala Fahn-Tolosa-Marín.

La prueba de permutaciones arroja un P menor que $10E-16$ para el F-T-M. Se concluye que las diferencias en los controles son estadísticamente significativas para esta variable. En conclusión, las variables: amplitud en X, amplitud en Y, amplitud en Z, frecuencia, puntuación escala F-T-M y puntuación Escala Visual Análoga fueron modificadas en el transcurso de 48 por la intervención (la administración de etanol) y no por azar. Se observa una mejoría significativa de la amplitud del temblor en los 3 ejes en los tiempos 1 y 2 que son los que corresponden a los momentos en los cuales los pacientes presentaron alcoholimetría de aliento positiva, esta mejoría correlaciona muy estrechamente con la mejoría clínica evidenciada en la puntuación de la escala F-T-M y la percepción del paciente determinada por la puntuación de la Escala Visual Análoga.

A continuación se presentan las tablas correspondientes:

Tabla 5-3: Amplitud en eje X.

Amplitud en X

Tiempo	1 Cuartil	Mediana	3 Cuartil	Media	Varianza	D. Estándar
0	1,38	3,60	6,75	6,73	86,15	9,28
1	0,00	0,85	1,88	2,34	15,61	3,95
2	0,00	0,60	2,90	2,35	15,09	3,88
3	0,85	2,85	8,60	7,68	130,30	11,41
4	0,95	2,15	2,93	4,74	60,41	7,77
5	1,18	2,35	4,93	7,03	115,81	10,76
6	1,85	3,00	6,78	5,63	41,07	6,41

Tabla 5-4: Amplitud en eje Y.

Amplitud en Y

Tiempo	1 Cuartil	Mediana	3 Cuartil	Media	Varianza	D.
0	1,10	4,40	10,35	7,80	88,40	9,40
1	1,00	1,45	3,43	2,50	5,41	2,33
2	1,05	2,30	3,23	2,73	5,91	2,43
3	1,80	3,20	15,30	8,86	101,23	10,06
4	1,68	2,35	7,85	6,29	47,86	6,92
5	2,20	3,40	6,95	6,19	36,97	6,08
6	2,75	3,85	7,00	6,09	35,30	5,94

Tabla 5-5: Amplitud en eje Z.

Amplitud en Z

Tiempo	1 Cuartil	Mediana	3 Cuartil	Media	Varianza	D.
0	4,88	10,60	15,30	13,29	121,27	11,01
1	1,70	2,25	4,03	4,58	28,54	5,34
2	1,10	2,30	8,48	5,01	25,82	5,08
3	2,65	7,95	14,98	13,23	215,73	14,69
4	3,15	7,00	16,43	10,78	99,14	9,96
5	3,90	5,15	10,50	10,91	154,79	12,44
6	5,18	7,80	9,95	10,67	101,74	10,09

Tabla 5-6: Frecuencia.

Tiempo	1 Cuartil	Mediana	3 Cuartil	Media	Varianza	D.
0	5,78	6,50	6,63	6,29	1,02	1,01
1	5,90	6,50	7,13	6,51	1,08	1,04
2	6,35	7,00	7,13	6,63	0,85	0,92
3	6,35	6,75	7,13	6,64	0,97	0,98
4	6,35	6,75	7,13	6,64	0,97	0,98
5	5,78	6,20	7,13	6,33	1,16	1,08
6	5,40	6,45	7,13	6,28	1,24	1,12

Tabla 5-7: Escala Visual Análoga.

Tiempo	1 Cuartil	Mediana	3 Cuartil	Media	Varianza	D.
0	37,50	50,00	56,50	51,83	469,42	21,67
1	50,00	60,00	80,00	66,25	314,20	17,73
2	50,00	70,00	86,25	69,50	402,09	20,05
3	65,00	70,00	81,25	69,42	445,90	21,12
4	53,75	73,50	86,25	69,58	552,81	23,51
5	40,00	50,00	81,25	59,50	621,36	24,93
6	40,00	65,00	87,75	64,00	603,45	24,57

Tabla 5-8: Escala Fahn-Tolosa-Marín.

Tiempo	1 Cuartil	Mediana	3 Cuartil	Media	Varianza	D.
0	21,00	25,00	32,75	30,58	275,72	16,60
1	8,75	16,00	20,75	18,00	166,73	12,91
2	9,00	16,50	20,00	19,58	258,45	16,08
3	18,25	23,00	29,75	25,75	147,30	12,14
4	19,50	24,00	33,25	27,67	176,97	13,30
5	16,00	20,00	23,75	25,00	336,91	18,36
6	16,00	21,00	23,75	24,42	240,27	15,50

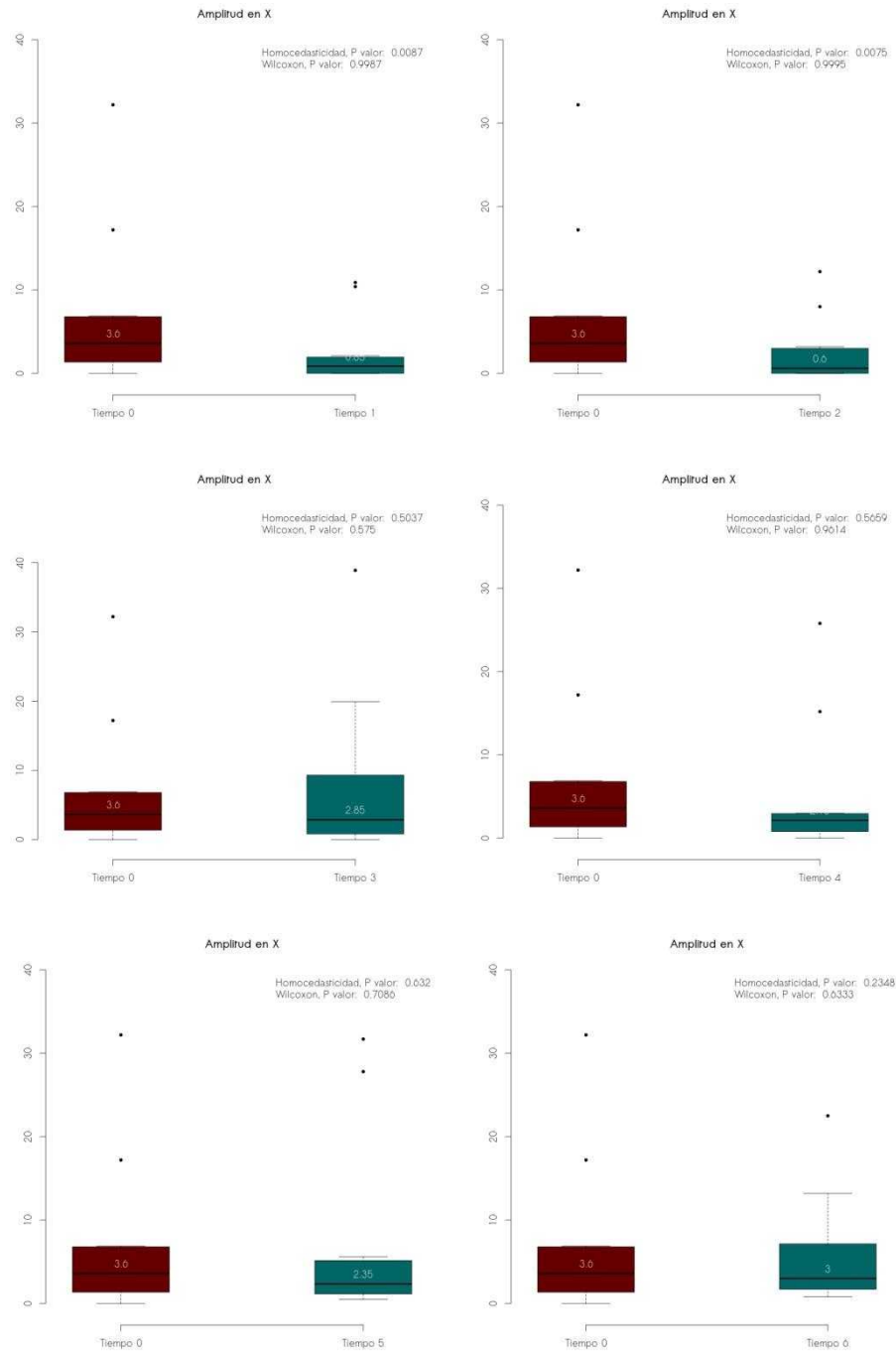
Como se observa todas las variables son afectadas por la administración de etanol.

Para evidenciar el efecto de rebote se tiene en cuenta la comparación del tiempo 0 o estado basal con los tiempos 3, 4, 5, 6 que son los tiempos en los que la alcoholimetría de aliento fue negativa después de ser positiva en los tiempos 1 y 2.

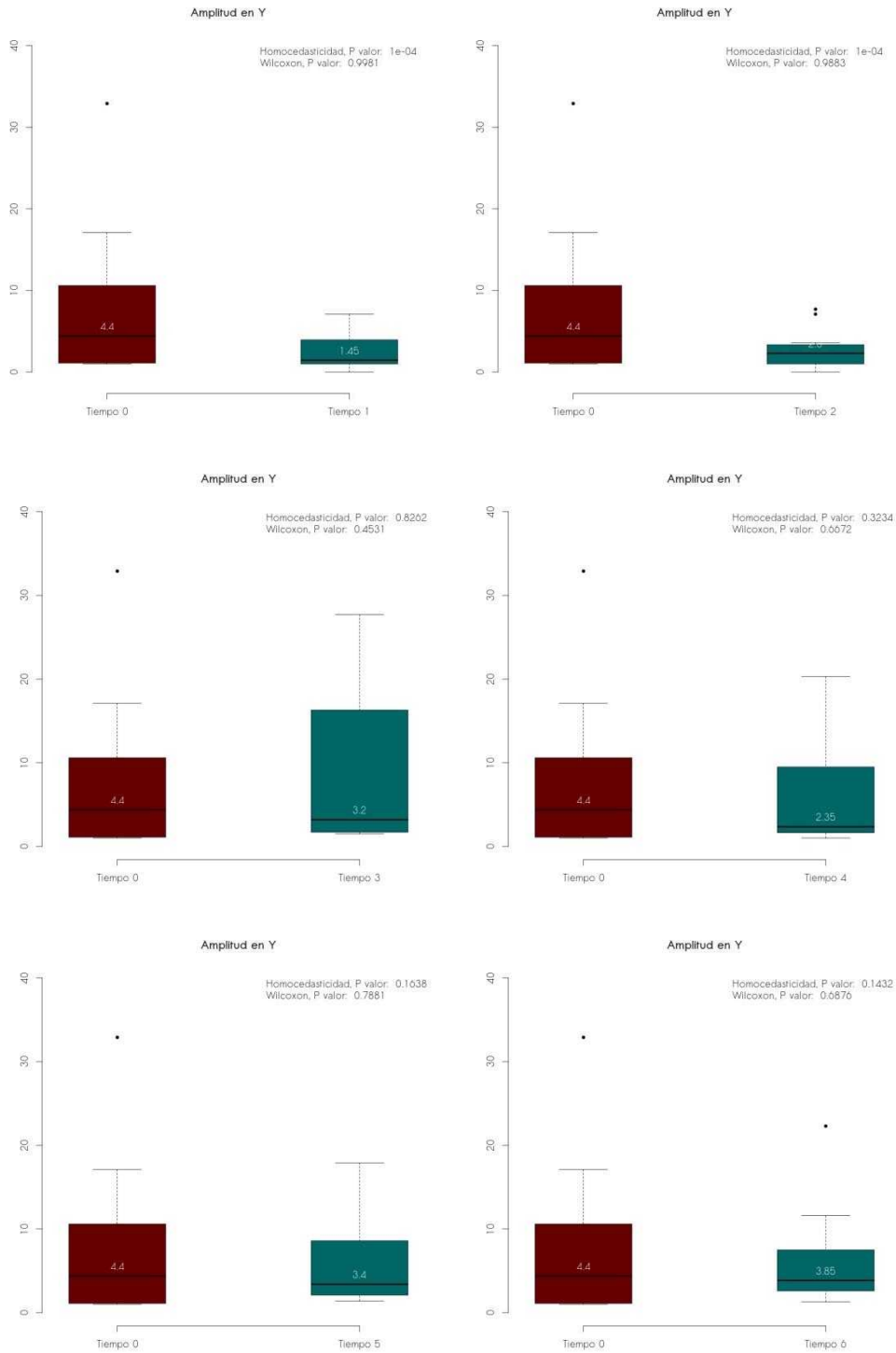
En estas gráficas se comparan dos grupos de datos correlacionados, para esto se usa la prueba de Wilcoxon pareada a una cola, el P-valor que arroja esta prueba debe ser menor que 0.05 para poder afirmar que existe "rebote", de lo contrario, no es posible sustentar estadísticamente el rebote. Sin embargo, esta prueba exige datos homocedásticos, así que es necesario comprobar su previamente homocedasticidad.

Para probar la homocedasticidad se usa la prueba de Bartlett cuyo P-valor debe ser mayor que 0.05 para poder aplicar la prueba de Wilcoxon.

Figura 5-20: Comparación del tiempo 0 con los demás tiempos en la variable Amplitud en eje X.

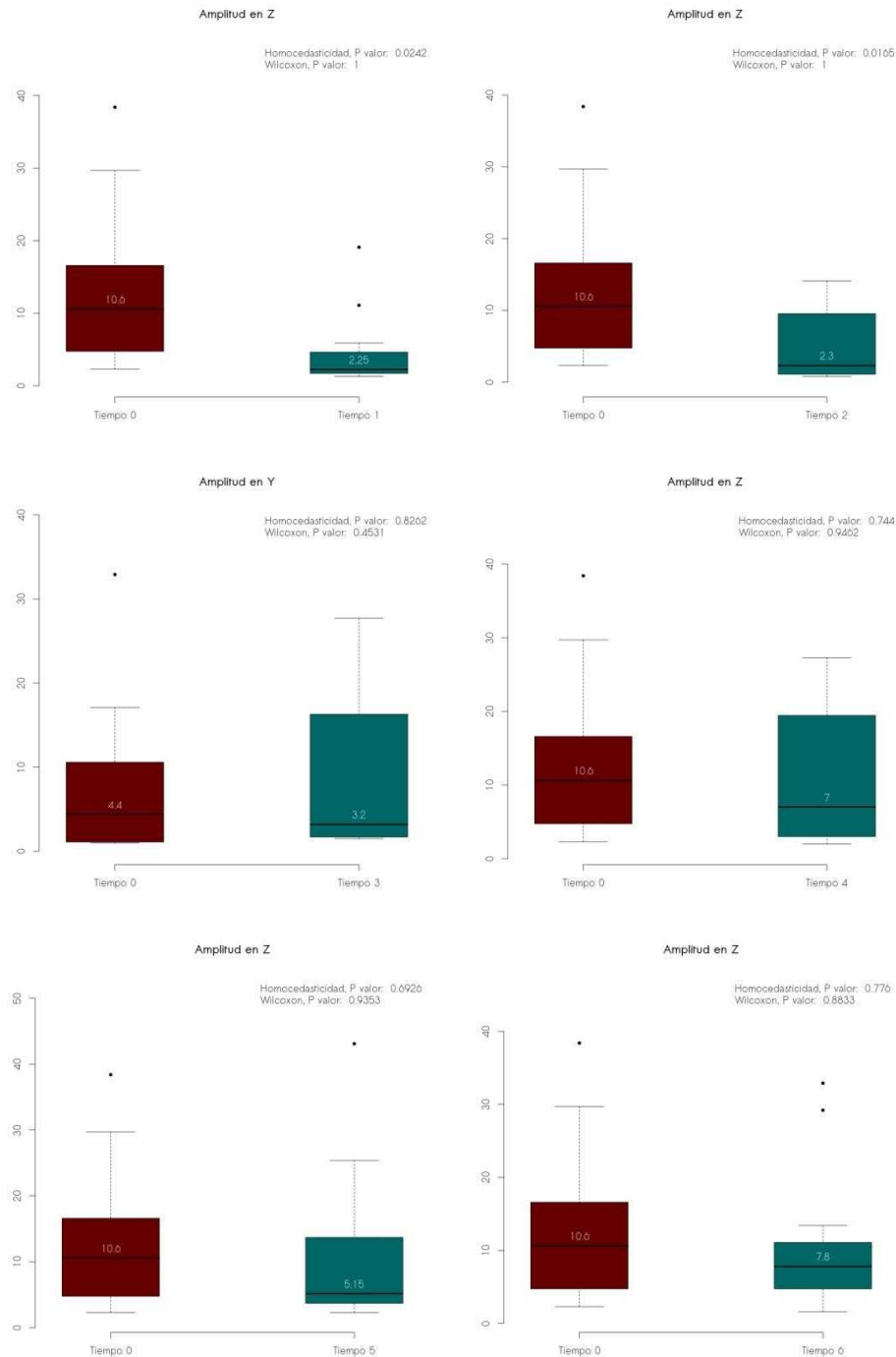


Así como se observó una marcada disminución de la amplitud del temblor en el eje X en los tiempos 1 y 2, el rebote no es estadísticamente significativo respecto a la amplitud en X. La prueba de Wilcoxon presenta un P valor de > 0.05 .

Figura 5-21: Comparación del tiempo 0 con los demás tiempos en la variable Amplitud en eje Y.

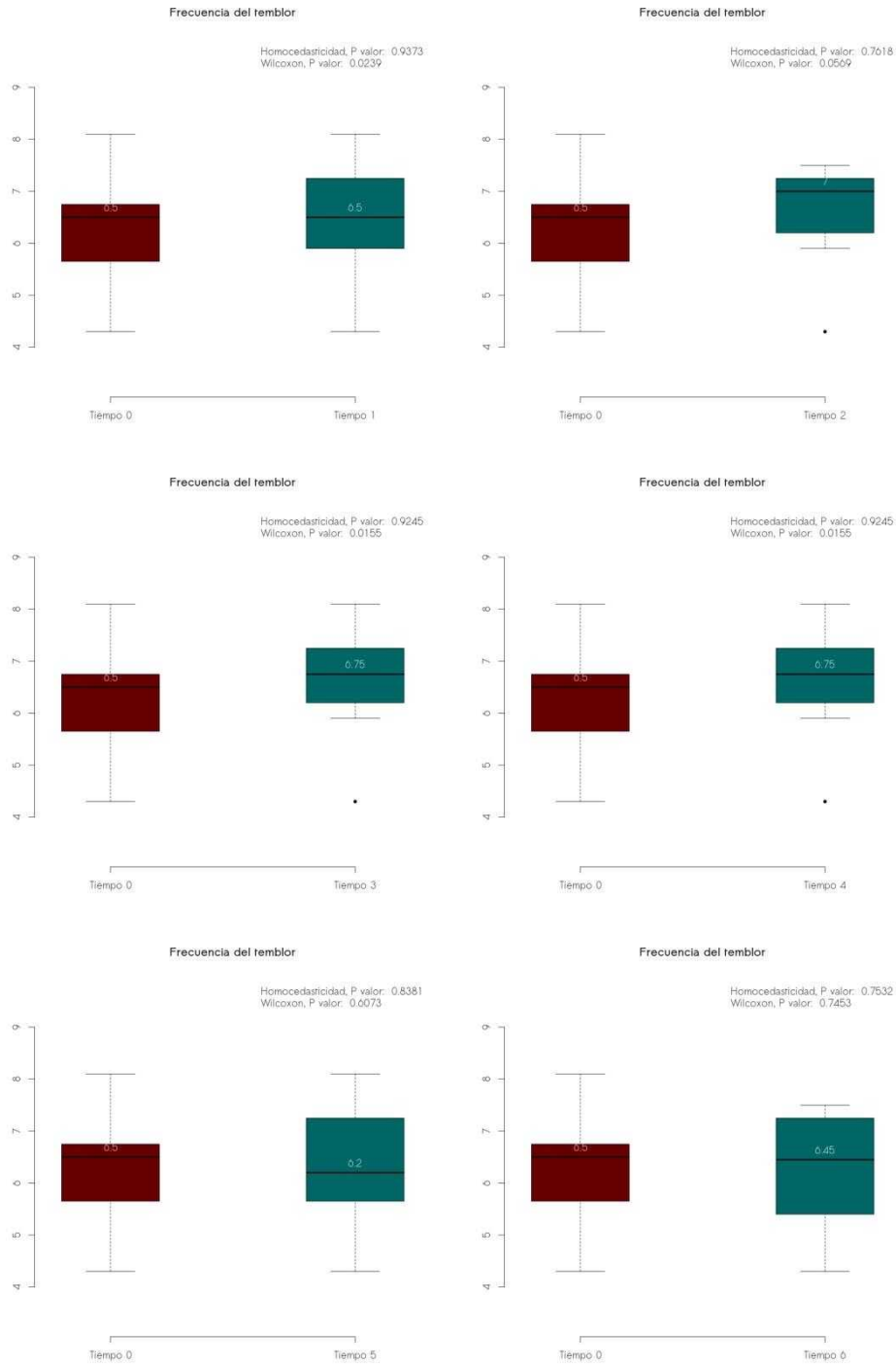
Así como se observó una marcada disminución de la amplitud del temblor en el eje Y en los tiempos 1 y 2, el rebote no es estadísticamente significativo respecto a la amplitud en Y. La prueba de Wilcoxon presenta un P valor de > 0.05.

Figura 5-22: Comparación del tiempo 0 con los demás tiempos en la variable Amplitud en eje Z.



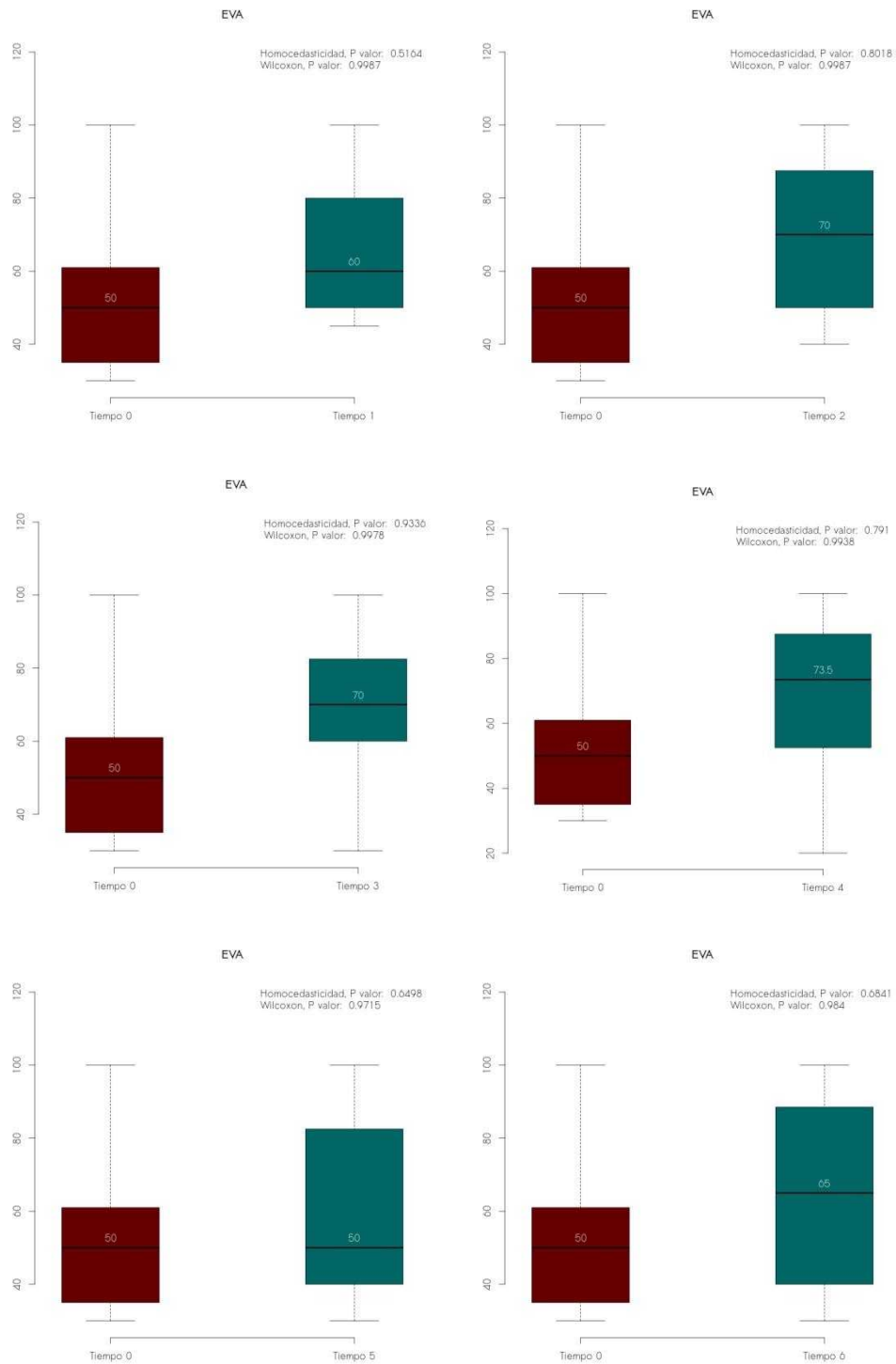
Así como se observó una marcada disminución de la amplitud del temblor en el eje Z en los tiempos 1 y 2, el rebote no es estadísticamente significativo respecto a la amplitud en Z. La prueba de Wilcoxon presenta un P valor de > 0.05 . Debemos tener en cuenta que esta variable es la más importante, ya que es el eje que más se encuentra afectado en los pacientes con TE, por lo tanto es el más visible y el que más interfiere con algunas actividades como alimentarse y escribir.

Figura 5-23: Comparación del tiempo 0 con los demás tiempos en la variable Frecuencia.



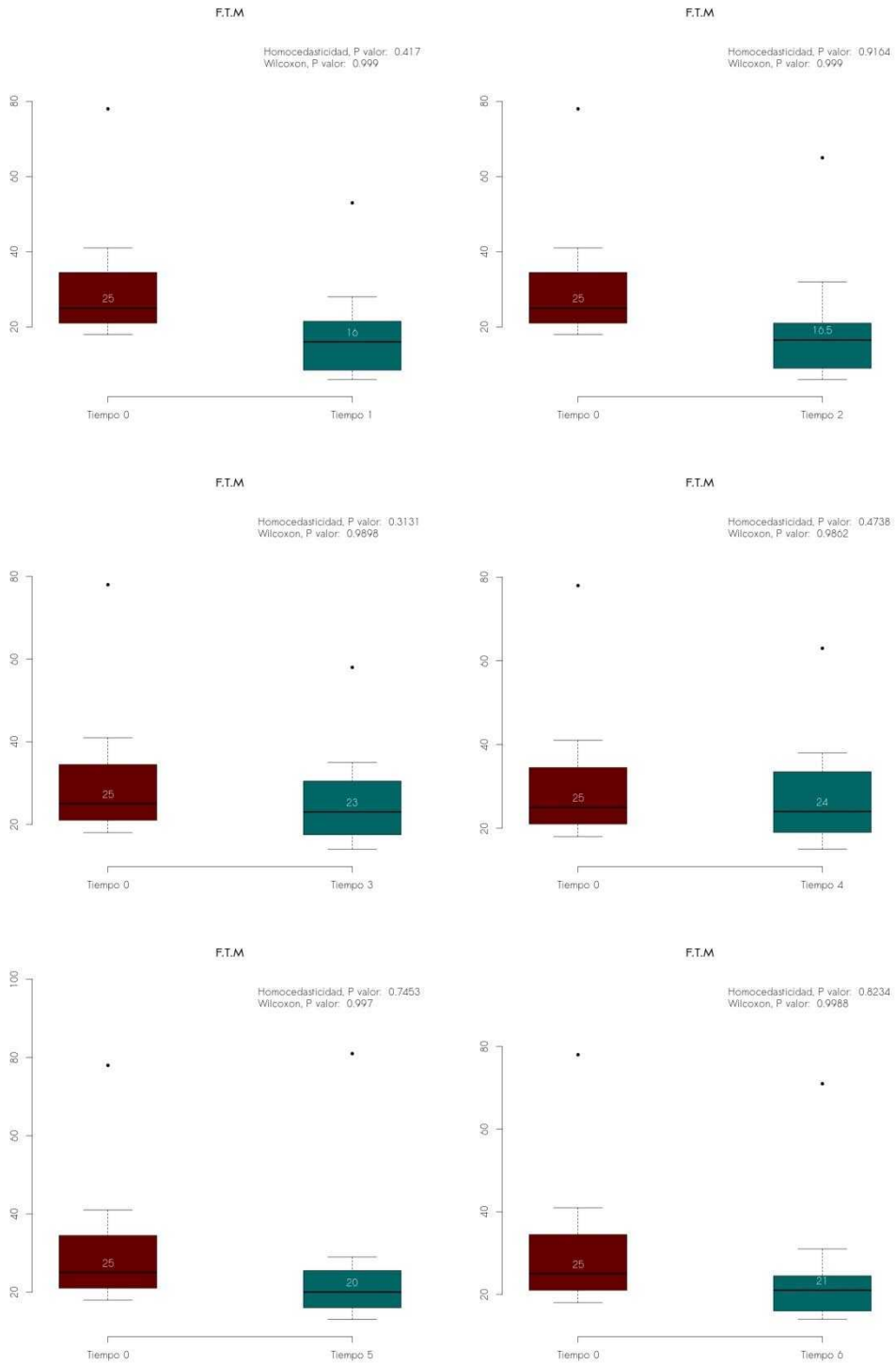
En los tiempos 2 y 3 existe un aumento estadísticamente significativo respecto a la frecuencia del temblor. La prueba de Wilcoxon presenta un P valor de <0.05. Sin embargo no se puede hablar de rebote porque este cambio se da desde el tiempo 1 y las frecuencias continúan dentro del rango de frecuencias del TE (4-12Hz).

Figura 5-24: Comparación del tiempo 0 con los demás tiempos en la variable Escala Visual Análoga.



Así como se observó una marcada mejoría referida por los pacientes en los tiempos 1 y 2, esta sensación de mejoría persiste a lo largo del tiempo y nunca es peor que en el estado basal.

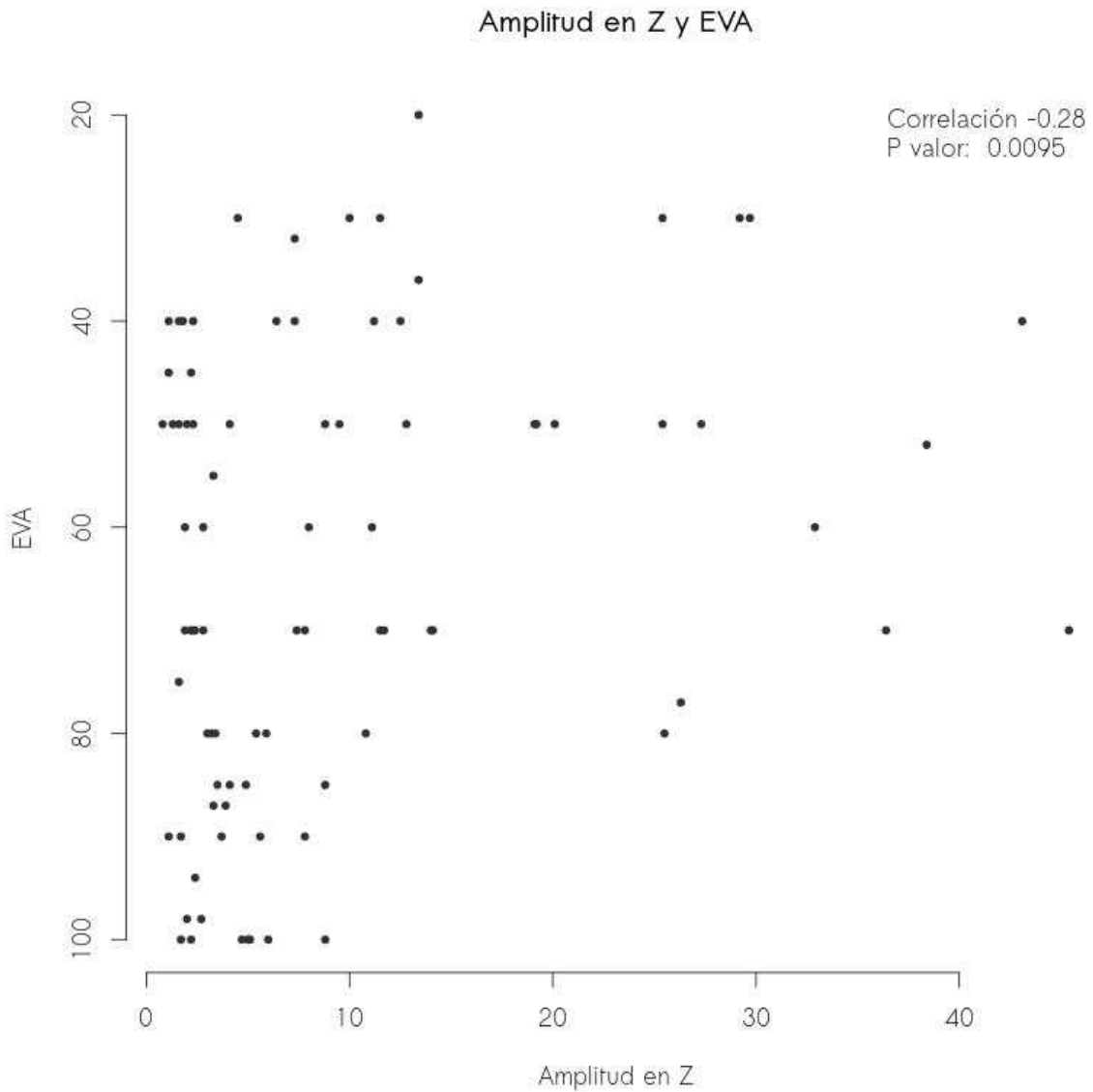
Figura 5-25: Comparación del tiempo 0 con los demás tiempos en la variable con la puntuación de la escala F-T-M parte A+B.



La puntuación de la escala F-T-M parte A+B disminuyó significativamente en los tiempos 1 y 2, sin embargo en los tiempos 3, 4, 5, y 6 no se evidencia un aumento de estos valores, por lo tanto se descarta rebote para esta variable.

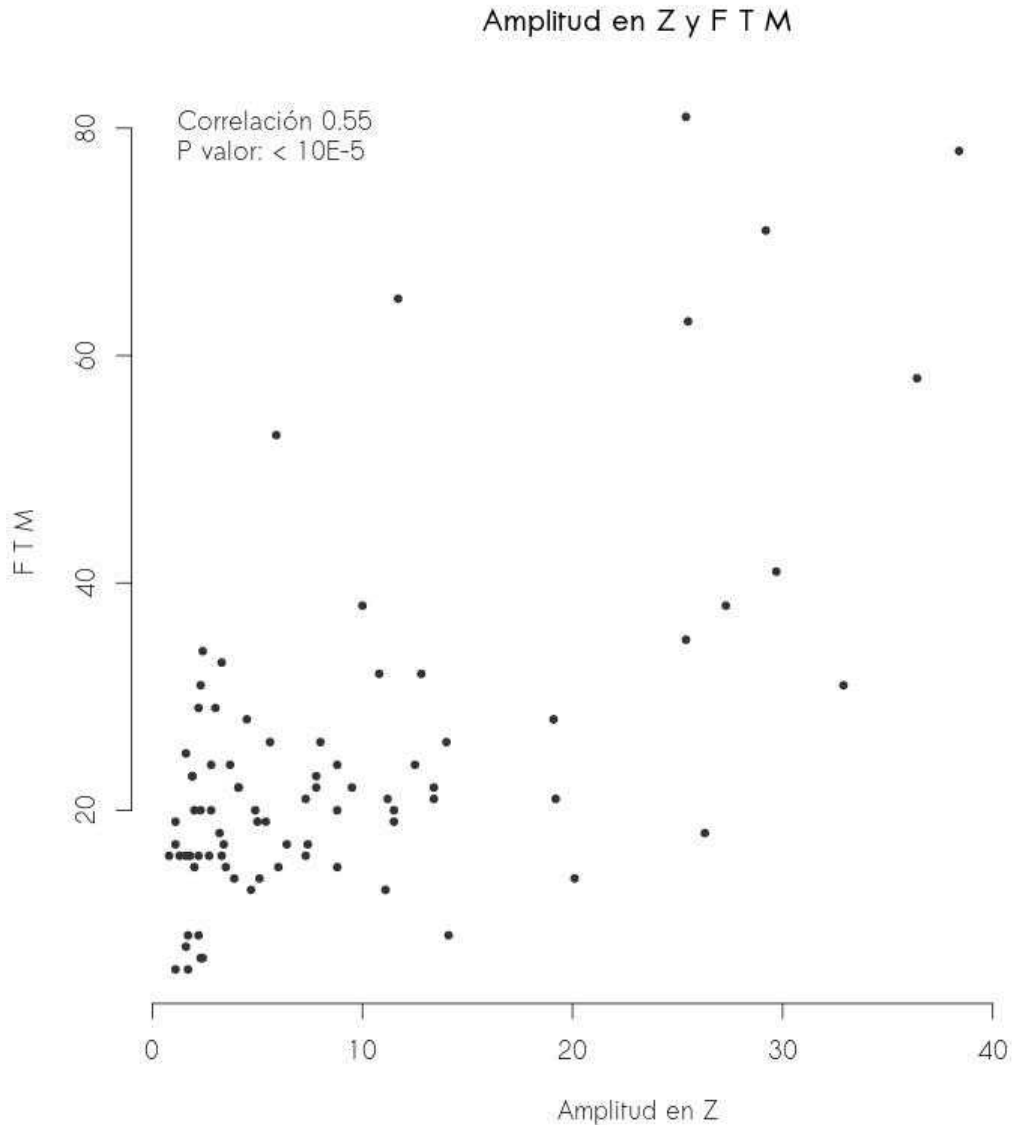
Finalmente para establecer la confiabilidad del acelerómetro comparamos los valores de la escala F-T-M y los de la Escala Visual Análoga. Para efectos prácticos se efectúan las pruebas usando la amplitud del temblor en Z, ya que esta es la variable más representativa de la acelerometría.

Figura 5-26: Correlación entre de la Amplitud en Z y puntajes de Escala Visual Análoga.



La prueba de correlación arroja un P valor de 0.0095, se tiene que existe una asociación estadísticamente significativa entre la amplitud del movimiento y el EVA.

Figura 5-27: Correlación entre de la Amplitud en Z y puntajes de Escala Fahn-Tolosa-Marín.



La prueba de correlación arroja un P valor menor a $10E-5$, se tiene que existe una asociación estadísticamente significativa entre la amplitud del movimiento y el F-T-M.

En conclusión, los valores de amplitud en Z determinados por acelerometría con un equipo nuevo para monitoreo del temblor diseñado en la Universidad Nacional como tesis de grado, modificado con tecnología más actual para esta investigación muestra que correlaciona fuertemente con los valores de puntuación en la escala F-T-M y con la impresión subjetiva del paciente respecto al temblor, por lo cual se considera que es una herramienta útil en la evaluación del temblor con fines clínicos e investigativos con costos relativamente inferiores comparados con los instrumentos que se usan a en otros países, por lo que también podemos decir que es un instrumento más asequible.

5.4 Análisis extendido y cualitativo

Escritura:

En general la escritura en el TE puede ser grande, insegura, garabateada, ondulada y en algunos casos el temblor puede ser muy evidente. El punto 11 de la escala F-T-M valora la escritura de la extremidad dominante. Darle una puntuación el gesto gráfico implica un componente subjetivo importante por lo que se realizó un análisis por 2 evaluadores, determinar el temblor en la escritura es engañosamente fácil, pero realmente es un reto para el evaluador. Para definir que puntaje se le asignaba a cada paciente en los diferentes tiempos teniendo como referencia el instructivo de la escala mencionada previamente que para este ítem es la siguiente:

Haga que el paciente escriba la siguiente frase: "Esto es una muestra de mi mejor escritura", firme con su nombre y anote la fecha.

0. Normal.

1. Levemente anormal. Escritura algo desordenada, temblorosa.

2. Moderadamente anormal. Legible, pero con temblor considerable.

3. Marcadamente anormal. Ilegible.

4. Gravemente anormal. Incapaz de mantener el lápiz o bolígrafo sobre el papel sin sujetarse con la otra mano.

A continuación presentamos una tabla por cada paciente que muestra la escritura en los tiempos: 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 con el fin de determinar de forma cualitativa si la intervención de administrar etanol a los pacientes con TE produce un cambio en esta variable.

Tabla 5-9: Escritura paciente 1.

ESCRITURA PACIENTE 1	
TIEMPO 0	<p>e con su nombre y anote la fecha. Esto es una muestra de mi nombre En escritura Segundo P01076</p>
TIEMPO 1	<p>me con su nombre y anote la fecha. Esto es una muestra de mi nombre En escritura</p>
TIEMPO 2	<p>con su nombre y anote la fecha. Esto es una muestra de mi nombre En escritura</p>
TIEMPO 3	<p>con su nombre y anote la fecha. Esto es una muestra de AA de mi nombre En escritura</p>
TIEMPO 4	<p>me con su nombre y anote la fecha. Esta es una muestra de mi nombre de mi En escritura 17/01/13</p>
TIEMPO 5	<p>on su nombre y anote la fecha. Esta es una muestra de mi nombre En escritura I de Julio 17/01/13</p>
TIEMPO 6	<p>firme con su nombre y anote la fecha. Esto es una muestra de de mi nombre En escritura Julio 8 / 2013</p>

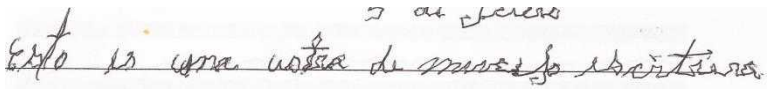






El sujeto N° 1 presenta una escritura moderadamente anormal durante todos los tiempos, sin observarse mejoría o empeoramiento con la intervención.

Tabla 5-10: Escritura paciente 2.

ESCRITURA PACIENTE 2	
TIEMPO 0	
TIEMPO 1	
TIEMPO 2	
TIEMPO 3	
TIEMPO 4	
TIEMPO 5	
TIEMPO 6	


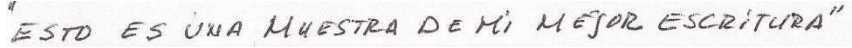
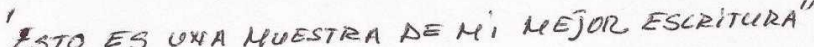
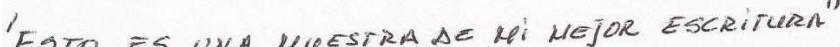
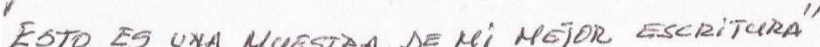
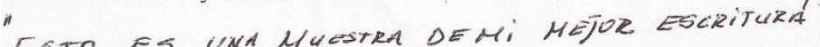
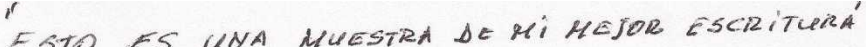
El sujeto N° 2 presenta una escritura que puntúa 2 en la mayoría de los tiempos presentando una ligera mejoría en los tiempos 1 y 5.

Tabla 5-11: Escritura paciente 3.

ESCRITURA PACIENTE 3	
TIEMPO 0	
TIEMPO 1	
TIEMPO 2	
TIEMPO 3	
TIEMPO 4	
TIEMPO 5	
TIEMPO 6	


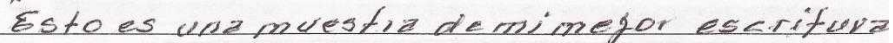
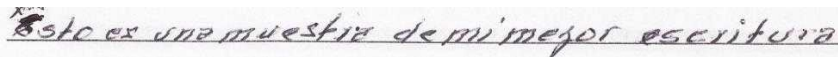
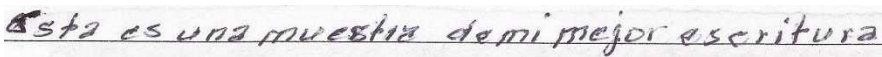
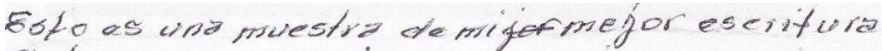
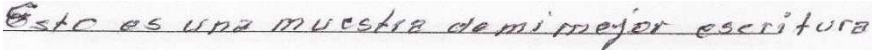
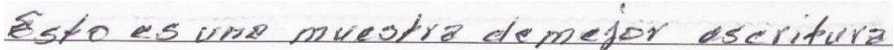
El sujeto N° 3 presenta respuesta positiva por mejoría de la escritura en el tiempo 1, en el tiempo 2 vuelve al estado basal y a partir del tiempo 3 presenta empeoramiento.

Tabla 5-12: Escritura paciente 4.

ESCRITURA PACIENTE 4	
TIEMPO 0	
TIEMPO 1	
TIEMPO 2	
TIEMPO 3	
TIEMPO 4	
TIEMPO 5	
TIEMPO 6	

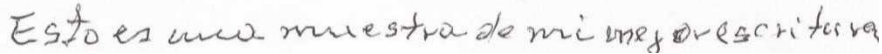
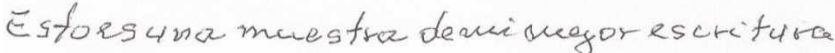
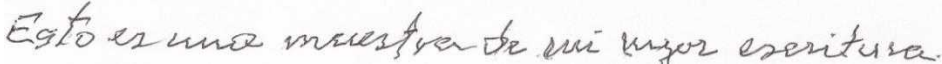
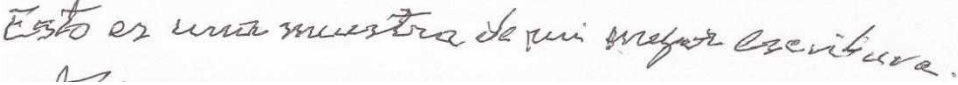
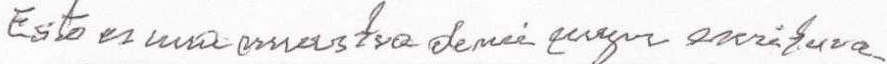
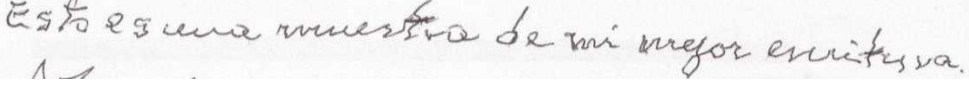

El sujeto N° 4 presenta una escritura normal en todos los tiempos.

Tabla 5-13: Escritura paciente 5.

ESCRITURA PACIENTE 5	
TIEMPO 0	
TIEMPO 1	
TIEMPO 2	
TIEMPO 3	
TIEMPO 4	
TIEMPO 5	
TIEMPO 6	

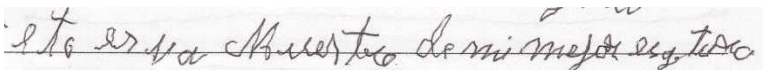
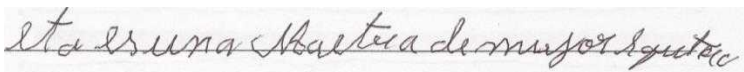
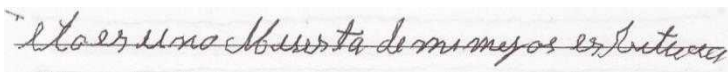
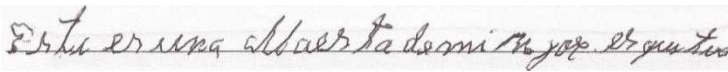
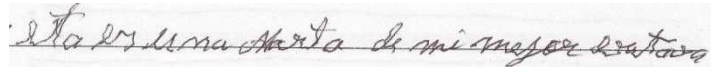
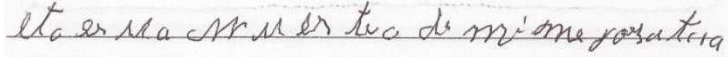
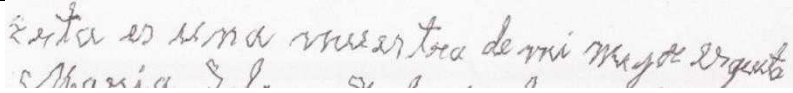
El sujeto N°5 presenta una escritura normal en todos los tiempos.

Tabla 5-14: Escritura paciente 6.

ESCRITURA PACIENTE 6	
TIEMPO 0	
TIEMPO 1	
TIEMPO 2	
TIEMPO 3	
TIEMPO 4	
TIEMPO 5	
TIEMPO 6	

El sujeto N° presenta una escritura levemente alterada en el tiempo 0 mejora en los tiempos 1 y 2 y presenta un empeoramiento respecto al estado basal en los tiempos 3, 4, 5 y 6.

Tabla 5-15: Escritura paciente 7.

ESCRITURA PACIENTE 7	
TIEMPO 0	
TIEMPO 1	
TIEMPO 2	
TIEMPO 3	
TIEMPO 4	
TIEMPO 5	
TIEMPO 6	

El sujeto N° 7 presenta una escritura alterada por temblor y presenta una discreta mejoría en el tiempo 1, volviendo al estado basal en el tiempo 2, 3, 4 y 5. En el tiempo 6 empeora.

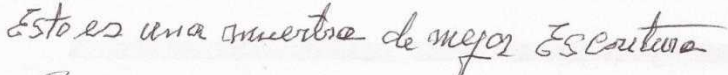
No se cuenta con el registro de escritura del sujeto N°8 por ser el único paciente que no sabía escribir.

Tabla 5-16: Escritura paciente 9.

ESCRITURA PACIENTE 9	
TIEMPO 0	
TIEMPO 1	
TIEMPO 2	
TIEMPO 3	
TIEMPO 4	
TIEMPO 5	
TIEMPO 6	

El sujeto N° 9 presente una escritura alterada por el temblor que mejora mínimamente en el tiempo 1 y 2 y posteriormente empeora en los tiempos restantes respecto a la escritura basal.

Tabla 5-17: Escritura paciente 10.

ESCRITURA PACIENTE 10	
TIEMPO 0	
TIEMPO 1	
TIEMPO 2	<p>firme con su nombre y anote la fecha.</p> 
TIEMPO 3	<p>ne con su nombre y anote la fecha.</p> 
TIEMPO 4	
TIEMPO 5	
TIEMPO 6	

El sujeto N° 10 presenta una escritura más o menos similar en todos los tiempos, solo observamos un ligero empeoramiento en el tiempo 6.

Tabla 5-18: Escritura paciente 11.

ESCRITURA PACIENTE 11	
TIEMPO 0	esto es una muestra de mi mejor escritura,
TIEMPO 1	esto es una muestra de mi mejor escritura
TIEMPO 2	esto es una muestra de mi mejor escritura,
TIEMPO 3	esto es una muestra de mi mejor escritura
TIEMPO 4	Esto es una muestra de mi mejor escritura,
TIEMPO 5	esto es una muestra de mi mejor escritura,
TIEMPO 6	esto es una muestra de mi mejor escritura,

El sujeto N° 11 presenta una escritura normal en todos los tiempos.

Tabla 5-19: Escritura paciente 12.

ESCRITURA PACIENTE 12	
TIEMPO 0	
TIEMPO 1	
TIEMPO 2	
TIEMPO 3	
TIEMPO 4	
TIEMPO 5	
TIEMPO 6	

El sujeto N° 12 es el que presenta la escritura más interferida por temblor de todos los pacientes evaluados observándose una mejoría clara en el tiempo 1 y 2 cuando el paciente está bajo los efectos del etanol, posterior mente persiste la mejoría hasta llegar al estado basal a las 48h.

Tabla 5-20: Espirales paciente 1.

ESPIRALES PACIENTE 1			
TIEMPO 0		TIEMPO 3	
TIEMPO 1		TIEMPO 4	
TIEMPO 2		TIEMPO 5	
TIEMPO 6			

El sujeto N° 1 presenta espirales positivas con predominio en mano izquierda, la oscilación mejora significativamente en el tiempo 1 y 2, luego se observa un rebote en el tiempo 3 para volver al estado basal a partir del tiempo 4.

Tabla 5-21: Espirales paciente 1.

ESPIRALES PACIENTE 2			
TIEMPO 0		TIEMPO 3	
TIEMPO 1		TIEMPO 4	
TIEMPO 2		TIEMPO 5	
TIEMPO 6			

El paciente N° 2 ejemplifica el resultado del conjunto de pacientes porque presenta mejoría en los tiempos 1 y 2 y a partir del tiempo 3 se acerca al estado basal.

Tabla 5-22: Espirales paciente 3.

ESPIRALES PACIENTE 3			
TIEMPO 0	DERECHA: DIBUJO A	DIBUJO B	TIEMPO 3
	IZQUIERDA: DIBUJO A	DIBUJO B	
TIEMPO 1	DERECHA: DIBUJO A	DIBUJO B	TIEMPO 4
	IZQUIERDA: DIBUJO A	DIBUJO B	
TIEMPO 2	DERECHA: DIBUJO A	DIBUJO B	TIEMPO 5
	IZQUIERDA: DIBUJO A	DIBUJO B	
TIEMPO 6	DERECHA: DIBUJO A	DIBUJO B	
	IZQUIERDA: DIBUJO A	DIBUJO B	

El paciente N° 3 e presenta una espiral interferida por temblor en todos los tiempos la cual no muestra mayores cambios con la intervención.

Tabla 5-23: Espirales paciente 4.

ESPIRALES PACIENTE 4			
TIEMPO 0		TIEMPO 3	
TIEMPO 1		TIEMPO 4	
TIEMPO 2		TIEMPO 5	
TIEMPO 6			

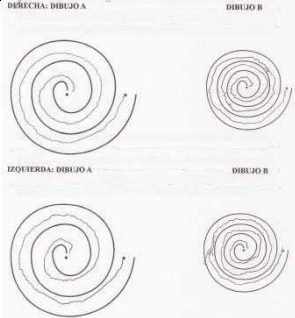
El sujeto N° 4 presenta una espiral vibrada que mejora en los tiempos 1 y 2 y vuelve al estado basa a partir del tiempo 3 sin presentar rebote.

Tabla 5-24: Espirales paciente 5.

ESPIRALES PACIENTE 5			
TIEMPO 0		TIEMPO 3	
TIEMPO 1		TIEMPO 4	
TIEMPO 2		TIEMPO 5	
TIEMPO 6			

El sujeto N° 5 presenta una espiral vibrada que mejora ligeramente en los tiempos 2, 3 y 4, en los tiempos posteriores vuelve al estado basal sin observarse rebote.

Tabla 5-25: Espirales paciente 6.

ESPIRALES PACIENTE 6			
TIEMPO 0	DERECHA: DIBUJO A	DIBUJO B	TIEMPO 3
	IZQUIERDA: DIBUJO A	DIBUJO B	
TIEMPO 1	DERECHA: DIBUJO A	DIBUJO B	TIEMPO 4
	IZQUIERDA: DIBUJO A	DIBUJO B	
TIEMPO 2	DERECHA: DIBUJO A	DIBUJO B	TIEMPO 5
	IZQUIERDA: DIBUJO A	DIBUJO B	
TIEMPO 6			

El sujeto N° 6 no presenta cambios significativos en la espiral a través del tiempo.

Tabla 5-26: Espirales paciente 7.

ESPIRALES PACIENTE 7			
TIEMPO 0	<p>DERECHA: DIBUJO A DIBUJO B</p> <p>IZQUIERDA: DIBUJO A DIBUJO B</p>	TIEMPO 3	<p>DERECHA: DIBUJO A DIBUJO B</p> <p>IZQUIERDA: DIBUJO A DIBUJO B</p>
TIEMPO 1	<p>DERECHA: DIBUJO A DIBUJO B</p> <p>IZQUIERDA: DIBUJO A DIBUJO B</p>	TIEMPO 4	<p>DERECHA: DIBUJO A DIBUJO B</p> <p>IZQUIERDA: DIBUJO A DIBUJO B</p>
TIEMPO 2	<p>DERECHA: DIBUJO A DIBUJO B</p> <p>IZQUIERDA: DIBUJO A DIBUJO B</p>	TIEMPO 5	<p>DERECHA: DIBUJO A DIBUJO B</p> <p>IZQUIERDA: DIBUJO A DIBUJO B</p>
TIEMPO 6	<p>DERECHA: DIBUJO A DIBUJO B</p> <p>IZQUIERDA: DIBUJO A DIBUJO B</p>		

El sujeto N°7 presenta espirales sin mayores cambios en los tiempos 1, 2, 3 y 4. Solo en el tiempo 5 y 6 presenta un leve aumento de la oscilación.

Tabla 5-27: Espirales paciente 8.

ESPIRALES PACIENTE 8			
TIEMPO 0		TIEMPO 3	
TIEMPO 1		TIEMPO 4	
TIEMPO 2		TIEMPO 5	
TIEMPO 6			

El paciente N° 8 es el que presentaba el temblor más intenso, con el miembro superior izquierdo no logra hacer el ejercicio en ningún momento, con la extremidad derecha presenta severas dificultades para realizar la tarea del espiral, en el tiempo 1 se observa una marcada mejoría que persiste en menor proporción en el tiempo 2 y vuelve al estado basal en el tiempo 3 sin presentar rebote.

Tabla 5-28: Espirales paciente 9.

ESPIRALES PACIENTE 9			
TIEMPO 0	DERECHA: DIBUJO A	DIBUJO B	TIEMPO 3
	IZQUIERDA: DIBUJO A	DIBUJO B	
TIEMPO 1	DERECHA: DIBUJO A	DIBUJO B	TIEMPO 4
	IZQUIERDA: DIBUJO A	DIBUJO B	
TIEMPO 2	DERECHA: DIBUJO A	DIBUJO B	TIEMPO 5
	IZQUIERDA: DIBUJO A	DIBUJO B	
TIEMPO 6	DERECHA: DIBUJO A	DIBUJO B	
	IZQUIERDA: DIBUJO A	DIBUJO B	

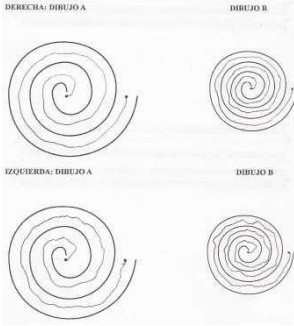
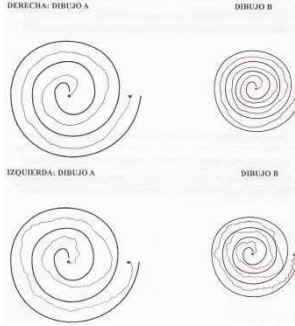
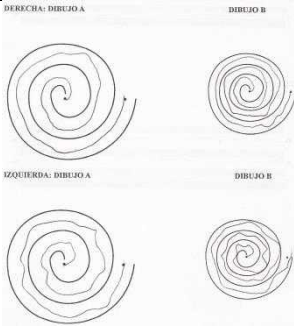
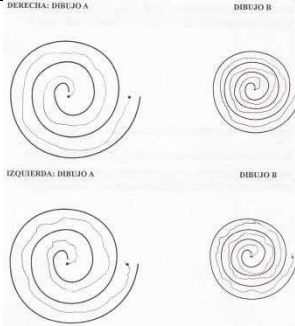
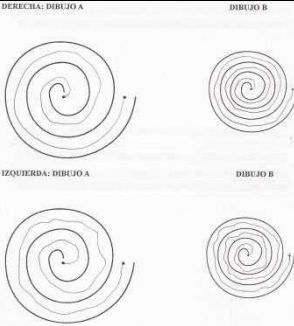
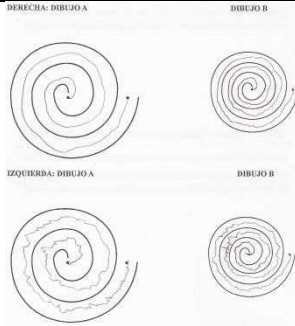
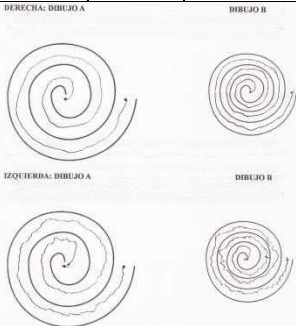
El sujeto N°9 presenta vibración en la tarea del espiral, sin embargo no presenta cambios significativos con la administración de etanol.

Tabla 5-29: Espirales paciente 10.

ESPIRALES PACIENTE 10			
TIEMPO 0		TIEMPO 3	
TIEMPO 1		TIEMPO 4	
TIEMPO 2		TIEMPO 5	
TIEMPO 6			

El sujeto N° 10 presenta mínima vibración en los espirales y no se observa modificaciones a lo largo del tiempo.

Tabla 5-30: Espirales paciente 11.

ESPIRALES PACIENTE 11			
TIEMPO 0		TIEMPO 3	
TIEMPO 1		TIEMPO 4	
TIEMPO 2		TIEMPO 5	
TIEMPO 6			

El sujeto N° 11 Presenta temblor en la espiral de intensidad leve y se mantiene regular en los tiempos 0-4 y en los tiempos 5 y 6 empeora.

Tabla 5-31: Espirales paciente 12.

ESPIRALES PACIENTE 12			
TIEMPO 0	<p>DERECHA: DIBUJO A</p> <p>DIBUJO B</p> <p>IZQUIERDA: DIBUJO A</p> <p>DIBUJO B</p>	TIEMPO 3	<p>DERECHA: DIBUJO A</p> <p>DIBUJO B</p> <p>IZQUIERDA: DIBUJO A</p> <p>DIBUJO B</p>
TIEMPO 1	<p>DERECHA: DIBUJO A</p> <p>DIBUJO B</p> <p>IZQUIERDA: DIBUJO A</p> <p>DIBUJO B</p>	TIEMPO 4	<p>DERECHA: DIBUJO A</p> <p>DIBUJO B</p> <p>IZQUIERDA: DIBUJO A</p> <p>DIBUJO B</p>
TIEMPO 2	<p>DERECHA: DIBUJO A</p> <p>DIBUJO B</p> <p>IZQUIERDA: DIBUJO A</p> <p>DIBUJO B</p>	TIEMPO 5	<p>DERECHA: DIBUJO A</p> <p>DIBUJO B</p> <p>IZQUIERDA: DIBUJO A</p> <p>DIBUJO B</p>
TIEMPO 6	<p>DERECHA: DIBUJO A</p> <p>DIBUJO B</p> <p>IZQUIERDA: DIBUJO A</p> <p>DIBUJO B</p>		

El paciente N° 12 presenta una espiral muy interferida por temblor en todos los tiempos que mejora en el tiempo 1 y en el tiempo 5.

5.5 Discusión

En los últimos años se ha planteado que el TE es un desorden de la neurotransmisión gabaérgica. Teniendo en cuenta que el alcohol actúa en el SNC aumentando los niveles del neurotransmisor inhibitorio GABA, y que de esta misma forma actúan las benzodiazepinas y los barbitúricos, se sugirió que por esta razón dichas sustancias pueden ser útiles en el manejo del TE. Se ha descrito que las benzodiazepinas, los barbitúricos y el alcohol producen un efecto de “rebote” en los síndromes de abstinencia al suspender su administración prolongada. En la supresión aguda de las benzodiazepinas y del etanol (*delirium tremens*) el temblor es uno de los síntomas que se presentan. Por estas razones al iniciar esta investigación y teniendo en cuenta la queja de los pacientes de presentar “rebote” posterior a la ingesta del alcohol partimos del presupuesto que existe un aumento de la amplitud del temblor comparada con la del estado basal.

Teniendo en cuenta el objetivo general de esta investigación que es corroborar con instrumentos para la valoración objetiva del temblor de forma cualitativa y cuantitativa si el presupuesto subjetivo de que existe rebote después de una mejoría dada por exposición a etanol en una muestra de pacientes con TE, realizamos un experimento de medidas repetidas en 7 tiempos. Encontramos que en los tiempos 1 y 2 (45min y 2h después de la administración de etanol respectivamente) los pacientes presentaron alcoholimetrías de aliento positivas, lo que correlacionó fuertemente con la disminución de la amplitud del temblor en los 3 ejes medidos por acelerometría. También se observó que los pacientes en estos tiempos presentaron disminución importante de los puntajes de la escala F-T-M realizada por 2 evaluadores y la percepción subjetiva del paciente medida por la Escala Visual Análoga también fue de mejoría.

A partir del tiempo 3, las alcoholimetrías regresaron y se mantuvieron en 0 mg/dl. Comparando los tiempos 3, 4, 5 y 6 (4h, 6h, 24, y 48 respectivamente) con el tiempo 0 o estado basal, observamos que estadísticamente no existe rebote en ninguna de las variables evaluadas en esta investigación. La frecuencia del temblor no mostró correlación con la mejoría clínica. En efecto, no se espera que las medicaciones anti-temblor puedan modificar sustancialmente la frecuencia intrínseca de este desorden motor, que está dictada fundamentalmente por la patología de base.

Se concluye que el empeoramiento percibido por los pacientes, posterior al efecto transitorio de mejoría con etanol es una impresión subjetiva equivocada que se da por el cambio de un estado de disminución de la amplitud del temblor a un aumento de esta sin llegar a ser peor que el estado basal, probablemente esta impresión se da porque el paciente compara el temblor con el que presentó en el tiempo 1 y 2 y no con el tiempo 0. En este estudio se encontró que la disminución de la amplitud en los 3 ejes dada por el etanol en los tiempos 1 y 2 fue mayor, sin embargo en los tiempos 3, 4, 5, y 6 persiste dicha disminución aunque en menor proporción, lo que sugiere que el etanol genera efectos a largo plazo no dependientes de las concentraciones plasmáticas por probables eventos posreceptor en el SNC.

La mejoría del TE con el consumo esporádico de alcohol no se asocia a efectos similares a los de la abstinencia en consumo crónico. Cabe señalar que nuestra investigación excluyó a pacientes alcohólicos por las implicaciones éticas que esto conlleva y que en este grupo, la supresión aguda de alcohol tal vez podría producir rebote.

Esta investigación tiene implicaciones en el tratamiento del TE ya que puede aportar datos para el desarrollo de medicamentos que tengan el mismo perfil farmacológico del etanol, que actúe en los mismos receptores, sin producir rebote como se corroboró en esta investigación, sin producir la toxicidad característica de esta sustancia. Se debe buscar que esa sustancia pueda mantener concentraciones plasmáticas para que la respuesta sea más estable.

La implementación de este acelerómetro en la investigación de pacientes con temblor confirma su confiabilidad, con costos muchos menores que los de tecnologías similares usadas en estudios internacionales, convirtiéndose en un instrumento asequible para uso clínico e investigativo por lo que se puede implementar en muchos países.

La escala F-T-M es una escala que ha sido poco utilizada por tratarse de una escala recientemente validada. Este estudio demostró que es un instrumento útil en la valoración y seguimiento del temblor para el clínico y para el investigador, el hecho de que correlacione tan fuertemente con los valores de acelerometría ratifican dicha utilidad y se implementa como instrumento de evaluación del temblor en el grupo de movimientos anormales en la universidad nacional.

De este estudio se derivan otras investigaciones partiendo de los interrogantes que se fueron planteando en el transcurso del protocolo. Ya que se confirmó que la respuesta positiva con alcohol puede ser cuantificada en corto tiempo, en un consultorio, de forma no invasiva y sin presencia de efectos adversos, en el futuro estudiaremos si se puede utilizar este test agudo de etanol con acelerometría para predecir respuesta a otros fármacos como propranolol, barbitúricos, benzodiacepinas y otros medicamentos utilizados en temblor.

Otra investigación que se deriva es la de diferenciar las características de amplitud, frecuencia, y trayectoria desde el punto de vista acelerométrico, del temblor cefálico de origen esencial y el de origen distónico ya que en muchas oportunidades estas dos patologías pueden ser muy similares y representan un reto diagnóstico para el clínico.

5.6 Conclusiones

- El TE es fuertemente modificado con la administración del etanol reduciendo la amplitud del temblor en las primeras 2 horas, pero su mejor respuesta se da a los 45 minutos.
- El etanol modifica a lo largo del tiempo la amplitud del temblor más no la frecuencia. Esto corrobora que los medicamentos utilizados para el manejo del temblor no cambian su frecuencia ya que está se encuentra muy relacionada con la fisiopatología de cada tipo de temblor.
- Finalizado el efecto benéfico del etanol partiendo de las 4h hasta las 48h de la posterior a la administración de etanol no se demostró que se presente un efecto de rebote. Lo que sugiere que esa respuesta reportada se trata de una percepción equivocada.
- El test agudo de alcohol puede ser útil para valorar de forma rápida cuál puede ser el mejor estado al que puede llegar un paciente con TE lo que puede orientar al paciente y al médico en cuanto al pronóstico y tratamiento.
- El acelerómetro diseñado en la Universidad Nacional demostró ser compatible con las escalas clínicas para evaluación del temblor, lo que sugiere que es una herramienta confiable en la práctica clínica e investigativa. Su principal ventaja es su bajo costo en comparación con tecnología extranjera por lo que lo convierte en un instrumento útil y asequible en muchos países.
- La escala F-T-M es útil en la investigación en temblor, los puntajes de la sección motora correlacionaron fuertemente con un instrumento electrónico en la evaluación del temblor.

A. Anexo: Consentimiento informado

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
GRUPO DE NEUROCIENCIAS
UNIDAD DE MOVIMIENTOS ANORMALES**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: HALLAZGOS ACELEROMÉTRICOS ANTES,
DURANTE Y DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN A ETANOL EN PACIENTES CON
TEMBLOR ESENCIAL
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Usted está invitado a participar en un estudio de investigación clínica realizado por el grupo de Neurociencias de La Universidad Nacional de Colombia. La Investigación será realizada por la Unidad de Movimientos Anormales encabezada por el Dr. William Fernández Escobar y se encuentra a cargo de la Dra. Maritza Lorena Arroyo Riascos en calidad de Maestrante en Neurociencias de dicha institución.

El Temblor Esencial es una de las enfermedades neurológicas más prevalentes, tradicionalmente se ha catalogado como “benigna”, sin embargo, ésta es progresiva e interfiere significativamente con actividades ocupacionales y de la vida diaria. La investigación a nivel del Temblor Esencial ha sido limitada dado el escaso conocimiento que se tiene de esta enfermedad.

Este estudio recoge información clínica de los participantes de todo el país buscando responder preguntas importantes sobre la enfermedad, por lo cual el objetivo del presente estudio es ampliar el conocimiento existente acerca del Temblor Esencial y a largo plazo establecer con más exactitud los mecanismos por los cuales se produce y contribuir al desarrollo de nuevos agentes efectivos en su tratamiento.

Procedimiento:

Si usted fue seleccionado para este estudio cumple con los criterios mundiales de Temblor Esencial, durante la consulta médica se descartó que usted presente alcoholismo o riesgo de este mediante un test denominado AUDIT, se descartó que usted presente efectos secundarios con la ingesta de etanol y se descartó que usted presente otras enfermedades que contraindiquen la administración de alcohol.

Si usted está recibiendo tratamiento para el manejo del Temblor Esencial, va a ser necesario que este sea suspendido 72 horas previas al día del experimento. Así mismo, dicho tratamiento será reiniciado inmediatamente después de la última valoración.

Usted será citado en horas de la mañana a los consultorios del Instituto de Genética de la Universidad de Colombia con ayuno de por lo menos de seis horas y debe traer un acompañante. Se recomienda contar con tiempo suficiente ya que se realizará varias evaluaciones durante el experimento.

Se realizará valoración clínica del temblor por parte de médicos de la Universidad Nacional con una escala denominada Fahn-Tolosa-Marín la cual evalúa el estado clínico de su enfermedad, luego se realizará una medición de su temblor con un instrumento llamado acelerómetro el cual se va a adherir a la región de su cuerpo que presente temblor, este procedimiento es muy corto, no es doloroso ni invasivo. También se le solicitará se sople a un alcoholímetro de aliento similar al que utiliza la policía de tránsito para medir el alcohol que se encuentre en su cuerpo.

Posteriormente se administrará una pequeña dosis etanol (vodka) en jugo de naranja dependiendo de su edad, género, talla y peso para que la ingiera durante 15 minutos. Luego se procederá a realizar seis valoraciones similares a la inicial a los 45 min, 2hrs, 4hrs y 6hrs. Al día siguiente y a las 48h se realizará el mismo procedimiento una sola vez por día. En ningún momento se realizará procedimientos invasivos o dolorosos como venopunciones.

Riesgos:

Este estudio está catalogado como de riesgo mínimo ya que la realización del experimento planteado incluye la ingesta de etanol (bebida alcohólica) en una pequeña cantidad, cabe destacar que la cantidad referida está basada en estudios previos a nivel mundial y en ninguno de ellos se han documentado síntomas de intoxicación alcohólica (Usted no se embriagará con la dosis que se ha establecido para el estudio). Por favor informe si usted ha tenido inconvenientes con la ingesta de bebidas alcohólicas previamente.

El experimento se realizará en un lugar habilitado para la atención médica por lo cual en caso extremo de presentarse algún efecto secundario por la administración de esta sustancia usted cuenta con personal médico entrenado, equipo y tratamiento atenderlo y garantizar su bienestar. Así mismo se indemnizará en caso de daños que le afecten directamente causados por la investigación.

Beneficios:

Recibirá una valoración neurológica especializada, se realizará una valoración acelerométrica con tecnología nueva lo cual puede orientar para elegir el mejor tratamiento en su caso.

Usted va a contribuir en la investigación de una enfermedad muy prevalente, incapacitante y poco estudiada. Usted no se beneficiará directamente del estudio, pero este sí puede contribuir en la investigación del Temblor Esencial. Por lo tanto usted y otros individuos afectados pueden ser beneficiados posteriormente.

Se le proporcionará información actualizada de los resultados obtenidos en este estudio y si usted desea puede asistir a la sustentación de esta investigación.

Participación Voluntaria:

Su participación es voluntaria y puede retirarse de la investigación en el momento que usted desee o si considera que su salud o bienestar están afectados por el experimento. Si usted decide no participar o si renuncia, no se le penalizará ni renunciará a ninguno de los beneficios de los que gozaba antes de ingresar en este estudio, tampoco se publicará sus resultados después de retirar el consentimiento.

Confidencialidad:

Se le asegura que sus resultados se manejarán de forma confidencial y se le comunicará a usted personalmente, en caso de lo solicita. No se entregará ningún informe escrito. Los resultados no serán comunicados a otros miembros de su familia o a terceras partes sin su consentimiento previo por escrito con su firma en señal de conformidad. Se garantizará que los resultados correspondientes a su persona sean manejados de forma

confidencial y que cuando se realice la publicación respectiva se omitirán los nombres de los participantes.

Pagos y Costos:

Ningún participante del estudio recibirá beneficios económicos por participar. Este estudio no busca intereses económicos por parte del personal participante ni de las instituciones colaboradoras. Tampoco se le solicitará que cubra gastos de la investigación.

Dudas y preguntas:

Si usted tiene alguna duda, pregunta o desea información adicional relacionada con esta investigación puede obtenerla con los investigadores. Usted encontrará el número telefónico del investigador al final de este formulario.

Consideraciones éticas:

Este protocolo de investigación se realizó teniendo en cuenta las normatividad ética que rige la investigación en seres humanos como la Declaración de Helsinki, el código de Núremberg y la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y se considera según la última como de riesgo mínimo (artículo 11).

Consentimiento:

Me ha explicado la naturaleza, justificación, objetivo, procedimientos, molestias, riesgos, beneficio, alternativas de este estudio de investigación, carácter confidencial, compensaciones, pagos y libretar de retirarme. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y estas han sido contestadas a mi satisfacción. Estoy de acuerdo en participar libre y voluntariamente en este estudio de investigación. También autorizo el registrar en video mi participación en este experimento.

Firma Paciente: _____ Fecha: _____

Nombre Paciente: _____ CC: _____

Firma Investigador: _____ Fecha: _____

Nombre Investigador: _____ CC: _____

Teléfono Investigador: _____

B. Anexo: AUDIT

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
GRUPO DE NEUROCIENCIAS
UNIDAD DE MOVIMIENTOS ANORMALES**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: HALLAZGOS ACELEROMÉTRICOS ANTES, DURANTE Y DESPUÉS
DE LA EXPOSICIÓN A ETANOL EN PACIENTES CON TEMBLOR ESENCIAL
TEST DE IDENTIFICACIÓN DE TRASTORNOS POR CONSUMO DE ALCOHOL (AUDIT)**

NOMBRE: _____ **FECHA:** _____ **EVALUADOR:** _____

<p>1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica? (0) Nunca (Pase a las preguntas 9-10) (1) Una o menos veces al mes (2) De 2 a 4 veces al mes (3) De 2 a 3 veces a la semana (4) 4 o más veces a la semana</p>	<p>6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p>
<p>2. ¿Cuántas veces consume bebidas alcohólicas en un día de consumo normal? (0) 1 o 2 (1) 3 o 4 (2) 5 o 6 (3) 7, 8, o 9 (3) 10 o más</p>	<p>7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p>
<p>3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario Pase a las preguntas 9 y 10 si la suma total de las preguntas 2 y 3 = 0</p>	<p>8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p>
<p>4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p>	<p>9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido? (0) No (2) Sí, pero no en el curso del último año (4) Sí, el último año</p>
<p>5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p>	<p>10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber? (0) No (2) Sí, pero no en el curso del último año (4) Sí, el último año.</p>
<p>TOTAL: PUNTO DE CORTE: 8</p>	

C. Anexo: Historia Clínica Movimientos Anormales

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
GRUPO DE NEUROCIENCIAS - INSTITUTO DE GENÉTICA
UNIDAD DE NEUROLOGÍA
SECCIÓN DE MOVIMIENTOS ANORMALES**

HISTORIA CLINICA

Historia N° _____ Consecutivo: _____ Genética: SI NO #: _____

Fecha: _____ Hora: _____

Apellidos: _____ Nombres: _____

CC: _____ Edad: _____ Género: _____ Institución de Origen: _____

Fecha de Nacimiento: _____ Lugar de Nacimiento: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Celular: _____ e-mail: _____

Escolaridad: _____ Dominancia Manual: _____ EPS: _____

Ocupación: _____ Estado Civil: _____

Cuidador: _____ Parentesco: _____ Teléfono: _____

MOTIVO DE CONSULTA:

ENFERMEDAD ACTUAL:

ANTECEDENTES PERSONALES:

ANTECEDENTES FAMILIARES:

Examen físico: FC: _____ FR: _____ T: _____ TA1 _____ TA2 _____ Glasgow: ___/15

MINIMENTAL: _____/30

Lugar	/5	Evocación	/3	Escribir	/1
Tiempo	/5	Nominación	/2	Copiar	/1
Registro	/3	Repetir	/1	Orden	/3
Calculo	/5	Leer	/1		

WEBSTER (Ultima dosis hace _____): _____/36

ABC		Temblor		Postura	
Facies		Rigidez		Equilibrio	
Habla		Bradicinesia		Marcha	
Seborrea		Incorporación		Braceo	

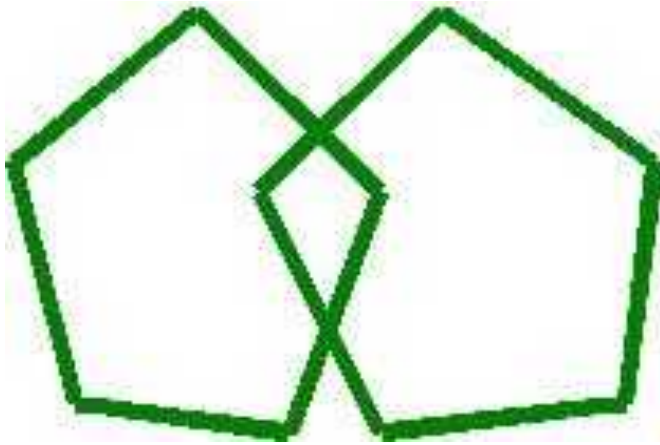
SEVERIDAD: HOEHN – YAHR: _____

ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA: SCHWAB & ENGLAND: _____%

YESAVAGE: _____

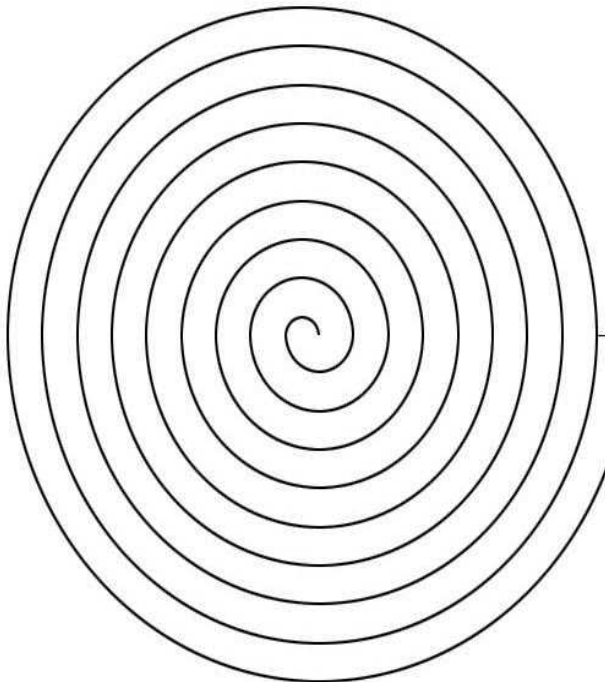
CIERRE LOS OJOS

PACIENTE



ESPIRAL DE ARQUÍMEDES

PACIENTE



EXAMENES COMPLEMENTARIOS:

ANALISIS:

DIAGNÓSTICO: 1

2

3

CONDUCTA:

Firma Residente: _____

VBo **Dr. William Fernández Escobar.**
NEURÓLOGO

Coordinador Grupo de Movimientos Anormales UN

Paciente Autoriza que Filme durante el examen Físico: SI _____ NO _____

Firma del Paciente: _____ CC: _____

D. Anexo: Escala Fahn-Tolosa Marín

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
GRUPO DE NEUROCIENCIAS
UNIDAD DE MOVIMIENTOS ANORMALES**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: HALLAZGOS ACELEROMÉTRICOS ANTES,
DURANTE Y DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN A ETANOL EN PACIENTES CON
TEMBLOR ESENCIAL**

ESCALA FAHN-TOLOSA-MARIN

EVALUADOR: _____ Ubicación Acelerómetro: _____
 Diestro (sí/no): _____ Extremidad más afectada por temblor: _____
 Edad inicio temblor: _____ Historia familiar (sí/no): _____
 Responde positivamente a la ingesta de etanol (sí/no): _____
 Consumo de cafeína en las últimas 8 horas (sí/no): _____
 Consumo de alcohol en las últimas 8 horas (sí/no): _____
 Fármacos: _____

PARTE A. LOCALIZACIÓN/ SEVERIDAD DEL TEMBLOR

	REPOSO	POSTURA	ACCIÓN/INTENCIÓN	TOTAL
1. T. FACIAL				
2. T. LINGUAL				
3. T. VOCAL				
4. T. CEFÁLICO				
5. T. MSD				
6. T. MDI				
7. T. TRONCO				
8. T. MID				
9. T. MII				
10. T. ORTOSTÁTICO				
SUBTOTAL A /88				

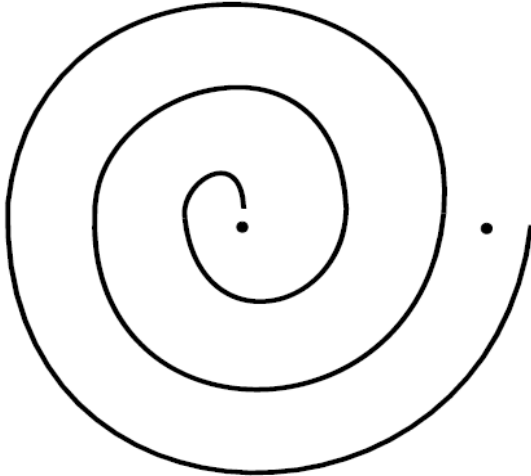
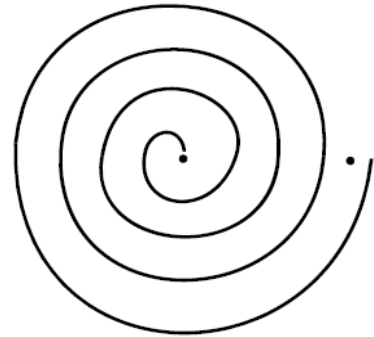
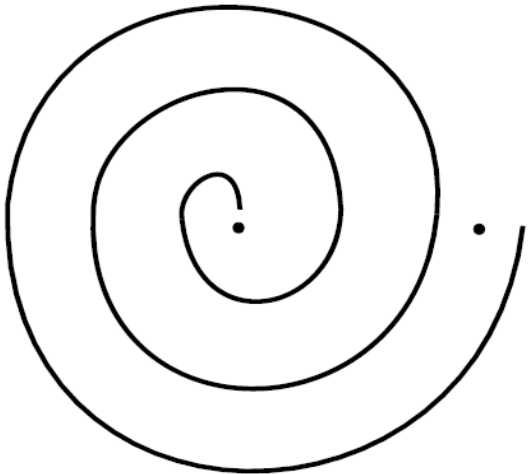
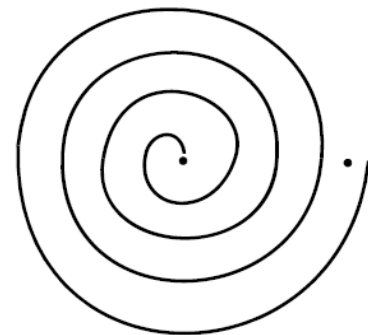
PARTE B. TAREAS MOTORAS ESPECÍFICAS

	DERECHA	IZQUIERDA	TOTAL
11. ESCRITURA (solo dominante)			
12. DIBUJO A			
13. DIBUJO B			
14. DIBUJO C			
15. VASOS			
SUBTOTAL B /36			

SUBTOTAL A+B	/124
---------------------	-------------

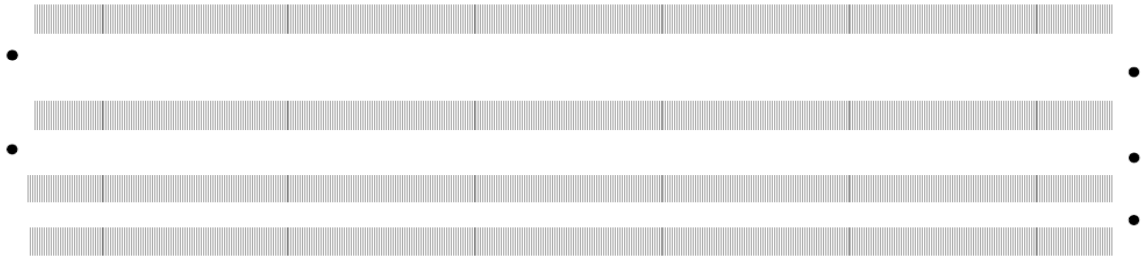
ESCALA FAHN-TOLOSA-MARIN

ESCRITURA: Escriba la siguiente frase: "Esto es una muestra de mi mejor escritura",
firme con su nombre y anote la fecha.

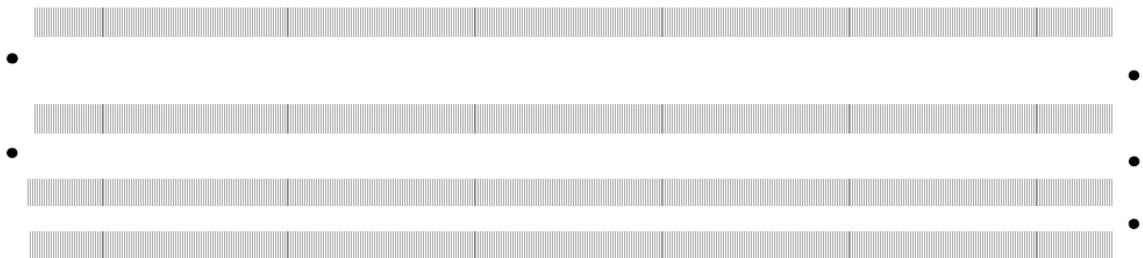
DERECHA: DIBUJO A**DIBUJO B****IZQUIERDA: DIBUJO A****DIBUJO B**

ESCALA FAHN-TOLOSA-MARIN

DERECHA: DIBUJO C



IZQUIERDA: DIBUJO C



E. Anexo: Escala Visual Análoga

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
GRUPO DE NEUROCIENCIAS
UNIDAD DE MOVIMIENTOS ANORMALES**

ESCALA VISUAL ANÁLOGA

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o lo malo de su estado de salud **en cuanto al temblor**, hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en la cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala con un punto en el termómetro según su opinión, lo bueno o lo malo que es su estado de salud, **respecto al temblor en este momento**.

Tiempo 0: _____

Tiempo 1: _____

Tiempo 2: _____

Tiempo 3: _____

Tiempo 4: _____

Tiempo 5: _____

Tiempo 6: _____

**Mejor estado
posible**



Peor estado posible

Bibliografía

- Abboud, H., Ahmed, A., & Fernandez, H. (2011). Essential tremor: choosing the right management plan for your patient. *Cleve Clin J Med*, 78(12), 821-828. doi: 10.3949/ccjm.78a.10178
- Ahmed, A., & Taylor, N. (1959). The analysis of drug-induced tremor in mice. *Br J Pharmacol Chemother*, 14, 350-354.
- Axelrad, J., Louis, E., Honig, L., Flores, I., Ross, G., Pahwa, R., . . . Vonsattel, J. (2008). Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study. *Arch Neurol*, 65(1), 101-107. doi: 10.1001/archneurol.2007.8
- Babor, T., Higgins-Biddle, J., Saunders, J., & Monteiro, M. (2001). Cuestionario de Identificación de los Transtornos debidos al Consumo de Alcohol. Pautas para su utilización en Atención Primaria. *Organización Mundial de la Salud. Departamento de Salud Mental y Dependencia de Sustancias*, 1-40.
- Bain, P., Findley, L., Thompson, P., Gresty, M., Rothwell, J., Harding, A., & Marsden, C. (1994). A study of hereditary essential tremor. *Brain*, 117 (Pt 4), 805-824.
- Benito-Leon, J. (2008). Essential tremor: from a monosymptomatic disorder to a more complex entity. *Neuroepidemiology*, 31(3), 191-192. doi: 10.1159/000154933
- Benito-Leon, J., Bermejo-Pareja, F., & Louis, E. (2005). Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, 64(10), 1721-1725. doi: 10.1212/01.WNL.0000161852.70374.01
- Benito-Leon, J., Louis, E., & Bermejo-Pareja, F. (2006a). Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology*, 66(10), 1500-1505. doi: 10.1212/01.wnl.0000216134.88617.de
- Benito-Leon, J., Louis, E., & Bermejo-Pareja, F. (2006b). Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology*, 66(1), 69-74. doi: 10.1212/01.wnl.0000192393.05850.ec
- Benito-Leon, J., Louis, E., & Bermejo-Pareja, F. (2009). Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J Neurol Neurosurg psychiatry*, 80(4), 423-425. doi: 10.1136/jnnp.2008.147223
- Boecker, H., & Brooks, D. (1998). Functional imaging of tremor. *Mov Disord*, 13 Suppl 3, 64-72.
- Boecker, H., Weindl, A., Brooks, D., Ceballos-Baumann, A., Liedtke, C., Miederer, M., . . . Miederer, I. (2010). GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med*, 51(7), 1030-1035. doi: 10.2967/jnumed.109.074120

- Boecker, H., Wills, A., Ceballos, A., Samuel, M., Thompson, P., Findley, L., & Brooks, D. (1996). The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann Neurol*, *39*(5), 650-658. doi: 10.1002/ana.410390515
- Busenbark, K., Nash, J., Nash, S., Hubble, J., & Koller, W. (1991). Is essential tremor benign? *Neurology*, *41*(12), 1982-1983.
- Bushara, K., Goldstein, S., Grimes, G., Burstein, A., & Hallett, M. (2004). Pilot trial of 1-octanol in essential tremor. *Neurology*, *62*(1), 122-124.
- Cleeves, L., Findley, L. J., & Koller, W. (1988). Lack of association between essential tremor and Parkinson's disease. *Ann Neurol*, *24*(1), 23-26. doi: 10.1002/ana.410240106
- Código de Nüremberg. Principios éticos en la investigación, Recuperado de: http://www.dib.unal.edu.co/promocion/etica_nuremberg.html (1947).
- Cooper, S., & Bowes, M. (2012). Surgical considerations for tremor and dystonia. *Cleve Clin J Med*, *79* Suppl 2, S40-43. doi: 10.3949/ccjm.79.s2a.08
- Critchley, M. (1949). Observations on essential (heredofamial) tremor. *Brain*, *72*(Pt. 2), 113-139.
- Czarnecki, K., Jones, D., Burnett, M., Mullan, B., & Matsumoto, J. (2011). SPECT perfusion patterns distinguish psychogenic from essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*, *17*(5), 328-332. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.01.012
- Chakrabarti, A., & Pearce, J. (1981). Essential tremor: response to primidone. *J Neurol Neurosurg psychiatry*, *44*(7), 650.
- Chandran, V., & Pal, P. (2012). Essential tremor: beyond the motor features. *Parkinsonism Relat Disord*, *18*(5), 407-413. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.12.003
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para la investigación médica en seres humanos, Recuperado de http://www.dib.unal.edu.co/promocion/etica_helsinki.html (1964).
- Deuschl, G. (1999). Differential diagnosis of tremor. *J Neural Transm Suppl*, *56*, 211-220.
- Deuschl, G., Bain, P., & Brin, M. (1998). Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord*, *13* Suppl 3, 2-23.
- Deuschl, G., & Elble, R. (2009). Essential tremor--neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord*, *24*(14), 2033-2041. doi: 10.1002/mds.22755
- Deuschl, G., & Elble, R. J. (2000). The pathophysiology of essential tremor. *Neurology*, *54*(11 Suppl 4), S14-20.
- Deuschl, G., Raethjen, J., Baron, R., Lindemann, M., Wilms, H., & Krack, P. (2000). The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *J Neurol*, *247* Suppl 5, V33-48.
- Deuschl, G., Raethjen, J., Hellriegel, H., & Elble, R. (2011). Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol*, *10*(2), 148-161. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70322-7

- Deuschl, G., Wenzelburger, R., Loffler, K., Raethjen, J., & Stolze, H. (2000). Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain*, *123* (Pt 8), 1568-1580.
- Dogu, O., Sevim, S., Camdeviren, H., Sasmaz, T., Bugdayci, R., Aral, M., . . . Louis, E. (2003). Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology*, *61*(12), 1804-1806.
- Duane, D., & Vermilion, K. (2002). Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology*, *58*(11), 1706; author reply 1706.
- Dupuis, M., Delwaide, P., Boucquey, D., & Gonsette, R. (1989). Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov Disord*, *4*(2), 183-187. doi: 10.1002/mds.870040210
- Elble, R. (1998). Animal models of action tremor. *Mov Disord*, *13* Suppl 3, 35-39.
- Elble, R. (2006). Report from a U.S. conference on essential tremor. [Review]. *Mov Disord*, *21*(12), 2052-2061. doi: 10.1002/mds.21157
- Elble, R., Brilliant, M., Leffler, K., & Higgins, C. (1996). Quantification of essential tremor in writing and drawing. *Mov Disord*, *11*(1), 70-78. doi: 10.1002/mds.870110113
- Elble, R., & Deuschl, G. (2011). Milestones in tremor research. *Mov Disord*, *26*(6), 1096-1105. doi: 10.1002/mds.23579
- Elble, R., Pullman, S., Matsumoto, J., Raethjen, J., Deuschl, G., & Tintner, R. (2006). Tremor amplitude is logarithmically related to 4- and 5-point tremor rating scales. *Brain*, *129*(Pt 10), 2660-2666. doi: 10.1093/brain/awl190
- Fahn, S., Tolosa, E., & Marin, C. (1993). Clinical rating scale for tremor. In J. Jankovic & E. Tolosa (Eds.), *Parkinson's disease and movement disorders* (pp. 271-280). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Fernández, W. (2000). Temblor. In M. Uribe (Ed.), *Guía Neurológica Nº 2* (pp. 85-92). Bogotá: Asociación Colombiana de Neurología.
- Fernández, W. (2006). Temblor: diagnóstico diferencial y tratamiento. In F. Micheli (Ed.), *Enfermedad de Parkinson y Trastornos Relacionados 2 Edición* (pp. 561-572). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Findley, L. (2000). Epidemiology and genetics of essential tremor. *Neurology*, *54*(11 Suppl 4), S8-S13.
- Findley, L., & Cleaves, L. (1985). Phenobarbitone in essential tremor. *Neurology*, *35*(12), 1784-1787.
- Findley, L., Cleaves, L., & Calzetti, S. (1985). Primidone in essential tremor of the hands and head: a double blind controlled clinical study. *J Neurol Neurosurg psychiatry*, *48*(9), 911-915.
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189-198.
- Frucht, S., Houghton, W., Bordelon, Y., Greene, P., & Louis, E. (2005). A single-blind, open-label trial of sodium oxybate for myoclonus and essential tremor. *Neurology*, *65*(12), 1967-1969.

- Gasparini, M., Bonifati, V., Fabrizio, E., Fabbrini, G., Brusa, L., Lenzi, G. L., & Meco, G. (2001). Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol*, *248*(5), 399-402.
- Gironell, A. (2007). Therapeutical strategies for essential tremor. *Med Clin (Barc)*, *129*(16), 632-637.
- Gironell, A., Figueiras, F., Pagonabarraga, J., Herance, J., Pascual-Sedano, B., Trampal, C., & Gispert, J. (2012). Gaba and serotonin molecular neuroimaging in essential tremor: a clinical correlation study. *Parkinsonism Relat Disord*, *18*(7), 876-880. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.04.024
- Gironell, A., Kulisevsky, J., Barbanoj, M., Lopez-Villegas, D., Hernandez, G., & Pascual-Sedano, B. (1999). A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol*, *56*(4), 475-480.
- Gironell, A., Kulisevsky, J., Lorenzo, J., Barbanoj, M., Pascual-Sedano, B., & Otermin, P. (2002). Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study. *Arch Neurol*, *59*(3), 413-417.
- Gironell, A., Kulisevsky, J., Pascual-Sedano, B., & Barbanoj, M. (2004). Routine neurophysiologic tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study. *J Clin Neurophysiol*, *21*(6), 446-450.
- Gorman, W., Cooper, R., Pocock, P., & Campbell, M. (1986). A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg psychiatry*, *49*(1), 64-68.
- Growdon, J., Shahani, B., & Young, R. (1975). The effect of alcohol on essential tremor. *Neurology*, *25*(3), 259-262.
- Hallett, M., & Dubinsky, R. (1993). Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *J Neurol Sci*, *114*(1), 45-48.
- Handforth, A. (2012). Harmaline tremor: underlying mechanisms in a potential animal model of essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, *2*.
- Haubenberger, D., Kalowitz, D., Nahab, F., Toro, C., Ippolito, D., Luckenbaugh, D., . . . Hallett, M. (2011). Validation of digital spiral analysis as outcome parameter for clinical trials in essential tremor. *Mov Disord*, *26*(11), 2073-2080. doi: 10.1002/mds.23808
- Helmchen, C., Hagenow, A., Miesner, J., Sprenger, A., Rambold, H., Wenzelburger, R., . . . Deuschl, G. (2003). Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain*, *126*(Pt 6), 1319-1332.
- Herskovitz, E., & Blackwood, W. (1969). Essential (familial, hereditary) tremor: a case report. *J Neurol Neurosurg psychiatry*, *32*, 509-511.
- Hess, C., & Saunders-Pullman, R. (2006). Movement disorders and alcohol misuse. *Addict Biol*, *11*(2), 117-125. doi: 10.1111/j.1369-1600.2006.00017.x
- Higgins, J., Pho, L., & Nee, L. (1997). A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord*, *12*(6), 859-864. doi: 10.1002/mds.870120605

- Hirai, T., Miyazaki, M., Nakajima, H., Shibasaki, T., & Ohye, C. (1983). The correlation between tremor characteristics and the predicted volume of effective lesions in stereotaxic nucleus ventralis intermedius thalamotomy. *Brain*, *106* (Pt 4), 1001-1018.
- Hoehn, M., & Yahr, M. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, *17*(5), 427-442.
- Iseri, P., Karson, A., Gullu, K., Akman, O., Kokturk, S., Yardymoglu, M., . . . Ates, N. (2011). The effect of memantine in harmaline-induced tremor and neurodegeneration. *Neuropharmacology*, *61*(4), 715-723. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.05.015
- Jain, S., Lo, S., & Louis, E. (2006). Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol*, *63*(8), 1100-1104. doi: 10.1001/archneur.63.8.1100
- Jeanneteau, F., Funalot, B., Jankovic, J., Deng, H., Lagarde, J., Lucotte, G., & Sokoloff, P. (2006). A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *103*(28), 10753-10758. doi: 10.1073/pnas.0508189103
- Jenkins, I. H., Bain, P. G., Colebatch, J. G., Thompson, P. D., Findley, L. J., Frackowiak, R. S., . . . Brooks, D. J. (1993). A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol*, *34*(1), 82-90. doi: 10.1002/ana.410340115
- Klebe, S., Stolze, H., Gensing, K., Volkmann, J., Wenzelburger, R., & Deuschl, G. (2005). Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor. *Neurology*, *65*(1), 96-101. doi: 10.1212/01.wnl.0000167550.97413.1f
- Knudsen, K., Lorenz, D., & Deuschl, G. (2011). A clinical test for the alcohol sensitivity of essential tremor. *Mov Disord*, *26*(12), 2291-2295. doi: 10.1002/mds.23846
- Koeppen, A. (2005). The pathogenesis of spinocerebellar ataxia. *Cerebellum*, *4*(1), 62-73. doi: 10.1080/14734220510007950
- Koller, W. (1983). Alcoholism in essential tremor. *Neurology*, *33*(8), 1074-1076.
- Koller, W. (1991). A new drug for treatment of essential tremor? Time will tell. *Mayo Clin Proc*, *66*(10), 1085-1087.
- Koller, W., & Biary, N. (1984). Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol. *Neurology*, *34*(2), 221-222.
- Koller, W., Biary, N., & Cone, S. (1986). Disability in essential tremor: effect of treatment. *Neurology*, *36*(7), 1001-1004.
- Koller, W., & Busenbark, K. (1997). Essential Tremor. In W. Koller & R. Watts (Eds.), *Movement Disorders. Neurologic principles and practice* (pp. 335-385). New York.
- Koller, W., Busenbark, K., & Miner, K. (1994). The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann Neurol*, *35*(6), 717-723. doi: 10.1002/ana.410350613

- Koller, W., Hristova, A., & Brin, M. (2000). Pharmacologic treatment of essential tremor. *Neurology*, *54*(11 Suppl 4), S30-38.
- Koller, W., Hubblee, J., & Busenbark, K. (1994). Essential tremor. In D. Calne (Ed.), *Neurodegenerative Disease* (pp. 717-742). Philadelphia.
- Koller, W., & Royse, V. (1986). Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology*, *36*(1), 121-124.
- Koller, W., & Vetere-Overfield, B. (1989). Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. *Neurology*, *39*(12), 1587-1588.
- Koob, G. (2004). A role for GABA mechanisms in the motivational effects of alcohol. *Biochem Pharmacol*, *68*(8), 1515-1525. doi: 10.1016/j.bcp.2004.07.031
- Kralic, J., Criswell, H., Osterman, J., O'Buckley, T., Wilkie, M., Matthews, D., . . . Morrow, A. (2005). Genetic essential tremor in gamma-aminobutyric acidA receptor alpha1 subunit knockout mice. *J Clin Invest*, *115*(3), 774-779. doi: 10.1172/JCI23625
- Kruskal, & Wallis. (1952). Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American Statistical Association*, *47*(260), 583-621.
- Labiano-Fontcuberta, A., Benito-León, J. (2012). Temblor esencial y enfermedad de Parkinson: ¿existe una asociación? *Rev Neurol*, *55*(8), 479-489.
- Lacritz, L., Dewey, R., Giller, C., & Cullum, C. (2002). Cognitive functioning in individuals with "benign" essential tremor. *J Int Neuropsychol Soc*, *8*(1), 125-129.
- Lamarre, Y. (1975). Tremorgenic mechanisms in primates. *Adv Neurol*, *10*, 23-34.
- Lamarre, Y., & Mercier, L. (1972). Neurophysiological study of harmaline induced tremor in the cat. *Rev Can Biol*, *31*, Suppl:181-191.
- Larsen, T., & Calne, D. (1983). Essential tremor. *Clin Neuropharmacol*, *6*(3), 185-206.
- Leegwater-Kim, J., Louis, E., Pullman, S., Floyd, A., Borden, S., Moskowitz, C., & Honig, L. (2006). Intention tremor of the head in patients with essential tremor. *Mov Disord*, *21*(11), 2001-2005. doi: 10.1002/mds.21079
- Li, Z., Xie, M., Tian, D., Li, J., Zhang, J., Jiao, L., . . . Tang, R. (2011). Characteristics of depressive symptoms in essential tremor. *J Clin Neurosci*, *18*(1), 52-56. doi: 10.1016/j.jocn.2010.05.021
- Lombardi, W., Woolston, D., Roberts, J., & Gross, R. (2001). Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology*, *57*(5), 785-790.
- Lord, B., & Parsell, B. (2003). Measurement of pain in the prehospital setting using a visual analogue scale. *Prehosp Disaster Med*, *18*(4), 353-358.
- Lorenz, D., & Deuschl, G. (2007). Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. *Curr Opin Neurol*, *20*(4), 447-452. doi: 10.1097/WCO.0b013e3281e66942
- Lorenzana, P., Fernández, W., & Rueda, M. (2001). Movimientos Involuntarios. In J. Toro, M. Yepes & E. Palacios (Eds.), *Neurología* (pp. 389-412). Bogotá: Mc Graw Hill.
- Louis, E. (1999). A new twist for stopping the shakes? Revisiting GABAergic therapy for essential tremor. *Arch Neurol*, *56*(7), 807-808.

- Louis, E. (2001). Clinical practice. Essential tremor. *N Engl J Med*, 345(12), 887-891. doi: 10.1056/NEJMcp010928
- Louis, E. (2005). Essential tremor. *Lancet Neurol*, 4(2), 100-110. doi: 10.1016/S1474-4422(05)00991-9
- Louis, E. (2007). Treatment of Tremor. *Continuum: Lifelong Learning Neurol*, 13(1), 58-71.
- Louis, E. (2009). Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol*, 66(10), 1202-1208. doi: 10.1001/archneurol.2009.217
- Louis, E. (2010a). Essential tremor as a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Sci*, 289(1-2), 144-148. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.029
- Louis, E. (2010b). Essential tremor: a disorder of cerebellar degeneration? *Rev Neurol*, 50(1), 47-49.
- Louis, E. (2010c). Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol*, 9(6), 613-622. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70090-9
- Louis, E., Benito-Leon, J., & Bermejo-Pareja, F. (2007). Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *Eur J Neurol*, 14(10), 1138-1146. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01923.x
- Louis, E., Benito-Leon, J., Ottman, R., & Bermejo-Pareja, F. (2007). A population-based study of mortality in essential tremor. *Neurology*, 69(21), 1982-1989. doi: 10.1212/01.wnl.0000279339.87987.d7
- Louis, E., Faust, P., Vonsattel, J., Honig, L., Rajput, A., Robinson, C., . . . Hernandez, N. (2007). Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*, 130(Pt 12), 3297-3307. doi: 10.1093/brain/awm266
- Louis, E., Ford, B., Frucht, S., Barnes, L., M, X. T., & Ottman, R. (2001). Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Ann Neurol*, 49(6), 761-769.
- Louis, E., Ford, B., Lee, H., Andrews, H., & Cameron, G. (1998). Diagnostic criteria for essential tremor: a population perspective. *Arch Neurol*, 55(6), 823-828.
- Louis, E., Frucht, S., & Rios, E. (2009). Intention tremor in essential tremor: Prevalence and association with disease duration. *Mov Disord*, 24(4), 626-627. doi: 10.1002/mds.22370
- Louis, E., Honig, L., Vonsattel, J., Maraganore, D., Borden, S., & Moskowitz, C. (2005). Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol*, 62(6), 1004-1007. doi: 10.1001/archneur.62.6.1004
- Louis, E., Jiang, W., Gerbin, M., Mullaney, M., & Zheng, W. (2010). Relationship between blood harmaline and harmine concentrations in familial essential tremor, sporadic essential tremor and controls. *Neurotoxicology*, 31(6), 674-679. doi: 10.1016/j.neuro.2010.08.003

- Louis, E., Jiang, W., Pellegrino, K., Rios, E., Factor-Litvak, P., Henchcliffe, C., & Zheng, W. (2008). Elevated blood harmaline (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) concentrations in essential tremor. *Neurotoxicology*, 29(2), 294-300. doi: 10.1016/j.neuro.2007.12.001
- Louis, E., Jurewicz, E., Applegate, L., Luchsinger, J., Factor-Litvak, P., & Parides, M. (2004). Semiquantitative study of current coffee, caffeine, and ethanol intake in essential tremor cases and controls. *Mov Disord*, 19(5), 499-504. doi: 10.1002/mds.20035
- Louis, E., & Okun, M. (2011). It is time to remove the 'benign' from the essential tremor label. *Parkinsonism Relat Disord*, 17(7), 516-520. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.03.012
- Louis, E., Ottman, R., & Hauser, W. A. (1998). How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord*, 13(1), 5-10. doi: 10.1002/mds.870130105
- Louis, E., Thawani, S., & Andrews, H. (2009). Prevalence of essential tremor in a multiethnic, community-based study in northern Manhattan, New York, N.Y. *Neuroepidemiology*, 32(3), 208-214. doi: 10.1159/000195691
- Louis, E., & Vonsattel, J. (2008). The emerging neuropathology of essential tremor. *Mov Disord*, 23(2), 174-182. doi: 10.1002/mds.21731
- Louis, E., Vonsattel, J., Honig, L., Lawton, A., Moskowitz, C., Ford, B., & Frucht, S. (2006). Essential tremor associated with pathologic changes in the cerebellum. *Arch Neurol*, 63(8), 1189-1193. doi: 10.1001/archneur.63.8.1189
- Louis, E., Vonsattel, J., Honig, L., Ross, G., Lyons, K., & Pahwa, R. (2006). Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology*, 66(11), 1756-1759. doi: 10.1212/01.wnl.0000218162.80315.b9
- Louis, E., Wendt, K., Pullman, S., & Ford, B. (1998). Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor. *Arch Neurol*, 55(12), 1553-1559.
- Lyons, K., Pahwa, R., Comella, C., Eisa, M., Eible, R., Fahn, S., . . . Watts, R. (2003). Benefits and risks of pharmacological treatments for essential tremor. *Drug Saf*, 26(7), 461-481.
- Llinás, R., & Sasaki, K. (1989). The Functional Organization of the Olivocerebellar System as Examined by Multiple Purkinje Cell Recordings. *Eur J Neurosci*, 1(6), 587-602.
- Llinás, R., & Yarom, Y. (1986). Oscillatory properties of guinea-pig inferior olivary neurones and their pharmacological modulation: an in vitro study. *J Physiol*, 376, 163-182.
- Mally, J., Baranyi, M., & Vizi, E. (1996). Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. *J Neural Transm*, 103(5), 555-560.
- Mann, H., & Whitney, D. (1947). On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Annals of Mathematical Statistics*, 18(1), 50-60.

- Manto, M., & Laute, M. (2008). A possible mechanism for the beneficial effect of ethanol in essential tremor. *Eur J Neurol*, 15(7), 697-705. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02150.x
- Martin, F., Thu Le, A., & Handforth, A. (2005). Harmaline-induced tremor as a potential preclinical screening method for essential tremor medications. *Mov Disord*, 20(3), 298-305. doi: 10.1002/mds.20331
- Messing, R., & Diamond, I. (1997). Molecular Biology of Alcohol Dependence. In R. Rosenberg, S. Prusiner, S. DiMauro & R. Barchi (Eds.), *The Molecular and genetic basis of neurological disease* (pp. 1109-1125).
- Miller, K., Okun, M., Fernandez, H., Jacobson, C., Rodriguez, R., & Bowers, D. (2007). Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Mov Disord*, 22(5), 666-672. doi: 10.1002/mds.21376
- Minen, M., & Louis, E. (2008). Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients. *Mov Disord*, 23(11), 1602-1605. doi: 10.1002/mds.22161
- Moghal, S., Rajput, A. H., D'Arcy, C., & Rajput, R. (1994). Prevalence of movement disorders in elderly community residents. *Neuroepidemiology*, 13(4), 175-178.
- Nagaratnam, N., & Kalasabail, G. (1997). Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke. *J Neurol Sci*, 149(2), 195-196.
- Nahab, F., Peckham, E., & Hallett, M. (2007). Essential tremor, deceptively simple. *Pract Neurol*, 7(4), 222-233. doi: 10.1136/jnnp.2007.124693
- Nevo, I., & Hamon, M. (1995). Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. *Neurochem Int*, 26(4), 305-336; discussion 337-342.
- O'Brien, M., Upton, A., & Toseland, P. (1981). Benign familial tremor treated with primidone. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 282(6259), 178-180.
- Okeh, U. (2009). Statistical analysis of the application of Wilcoxon and Mann-Whitney U test in medical research studies. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews* 4, 128-131.
- Olbrich, H., Valerius, G., Paris, C., Hagenbuch, F., Ebert, D., & Juengling, F. (2006). Brain activation during craving for alcohol measured by positron emission tomography. *Aust N Z J Psychiatry*, 40(2), 171-178. doi: 10.1111/j.1440-1614.2006.01765.x
- Pahwa, R., & Lyons, K. (2003). Essential tremor: differential diagnosis and current therapy. *Am J Med*, 115(2), 134-142.
- Pahwa, R., Lyons, K., Wilkinson, S., Simpson, R., Ondo, W., Tarsy, D., . . . Jankovic, J. (2006). Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg*, 104(4), 506-512. doi: 10.3171/jns.2006.104.4.506
- Papa, S., & Gershanik, O. (1988). Orthostatic tremor: an essential tremor variant? *Mov Disord*, 3(2), 97-108. doi: 10.1002/mds.870030201

- Park, Y., Park, H., Lee, C., Choi, S., Jo, S., Choi, H., . . . Kim, D. (2010). Ca(V)3.1 is a tremor rhythm pacemaker in the inferior olive. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *107*(23), 10731-10736. doi: 10.1073/pnas.1002995107
- Perra, S., Clements, M., Bernier, B., & Morikawa, H. (2011). In vivo ethanol experience increases D(2) autoinhibition in the ventral tegmental area. *Neuropsychopharmacology*, *36*(5), 993-1002. doi: 10.1038/npp.2010.237
- Placantonakis, D., Bukovsky, A., Zeng, X., Kiem, H., & Welsh, J. (2004). Fundamental role of inferior olive connexin 36 in muscle coherence during tremor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(18), 7164-7169. doi: 10.1073/pnas.0400322101
- Poirier, L., Sourkes, T., Bouvier, G., Boucher, R., & Carabin, S. (1966). Striatal amines, experimental tremor and the effect of harmaline in the monkey. *Brain*, *89*(1), 37-52.
- Procaccianti, G., Martinelli, P., Baruzzi, A., Pazzaglia, P., & Lugarezi, E. (1981). Benign familial tremor treated with primidone. *Br Med J (Clin Res Ed)*, *283*(6290), 558.
- Raethjen, J., & Deuschl, G. (2012). The oscillating central network of Essential tremor. *Clin Neurophysiol*, *123*(1), 61-64. doi: 10.1016/j.clinph.2011.09.024
- Rajput, A., Jamieson, H., Hirsh, S., & Quraishi, A. (1975). Relative efficacy of alcohol and propranolol in action tremor. *Can J Neurol Sci*, *2*(1), 31-35.
- Rajput, A., Offord, K., Beard, C., & Kurland, L. (1984). Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg psychiatry*, *47*(5), 466-470.
- Rajput, A., & Robinson, C. (2004). Essential tremor course and disability: A clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology*, *62*(6), 932-936.
- Rajput, A., Rozdilsky, B., & Ang, L. (1991). Clinicopathologic observations in essential tremor: report of six cases. *Neurology*, *41*(9), 1422-1424.
- Rojas, D., & Camperos, E. (2003). *Diseño e implementación de un sistema de monitoreo de comportamiento en pacientes con padecimiento de temblor de varias etiologías.*, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.
- Rojas, D., Camperos, E., Lorenzana, P., & Fernández, W. (2005). A new electronic device for the assessment of tremor. *Movement Disorders*, *20*(10), S173-174.
- Sahin, H., Terzi, M., Ucak, S., Yapici, O., Basoglu, T., & Onar, M. (2006). Frontal functions in young patients with essential tremor: a case comparison study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *18*(1), 64-72. doi: 10.1176/appi.neuropsych.18.1.64
- Sasso, E., Perucca, E., Fava, R., & Calzetti, S. (1990). Primidone in the long-term treatment of essential tremor: a prospective study with computerized quantitative analysis. *Clin Neuropharmacol*, *13*(1), 67-76.
- Schneier, F., Barnes, L., Albert, S., & Louis, E. (2001). Characteristics of social phobia among persons with essential tremor. *J Clin Psychiatry*, *62*(5), 367-372.
- Schuurman, P., Bosch, D., Bossuyt, P., Bonsel, G. J., van Someren, E., de Bie, R., . . . Speelman, J. (2000). A comparison of continuous thalamic

- stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*, 342(7), 461-468. doi: 10.1056/NEJM200002173420703
- Shatunov, A., Sambuughin, N., Jankovic, J., Elble, R., Lee, H., Singleton, A., . . . Goldfarb, L. (2006). Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain*, 129(Pt 9), 2318-2331. doi: 10.1093/brain/awl120
- Shill, H., Adler, C., & Beach, T. (2012). Pathology in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*, 18 Suppl 1, S135-137. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70042-6
- Shill, H., Adler, C., Sabbagh, M., Connor, D., Caviness, J., Hentz, J., & Beach, T. (2008). Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology*, 70(16 Pt 2), 1452-1455. doi: 10.1212/01.wnl.0000310425.76205.02
- Singer, C., Sanchez-Ramos, J., & Weiner, W. (1994). Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord*, 9(2), 193-196. doi: 10.1002/mds.870090212
- Stolze, H., Petersen, G., Raethjen, J., Wenzelburger, R., & Deuschl, G. (2001). The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain*, 124(Pt 11), 2278-2286.
- Stratton, S., & Lorden, J. (1991). Effect of harmaline on cells of the inferior olive in the absence of tremor: differential response of genetically dystonic and harmaline-tolerant rats. *Neuroscience*, 41(2-3), 543-549.
- Tan, E., Fook-Chong, S., Lum, S., Gabriel, C., Koh, K., Prakash, K., & Louis, E. (2005). Non-motor manifestations in essential tremor: use of a validated instrument to evaluate a wide spectrum of symptoms. *Parkinsonism Relat Disord*, 11(6), 375-380. doi: 10.1016/j.parkreldis.2005.04.007
- Tan, E., Lum, S., & Prakash, K. (2006). Clinical features of childhood onset essential tremor. *Eur J Neurol*, 13(12), 1302-1305. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01471.x
- Tanner, C., Goldman, S., Lyons, K., Aston, D., Tetrud, J., Welsh, M., . . . Koller, W. (2001). Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology*, 57(8), 1389-1391.
- Team, R. D. C. (2013). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria.: R Foundation for Statistical Computing.
- Teive, H. (2012). Essential tremor: phenotypes. *Parkinsonism Relat Disord*, 18 Suppl 1, S140-142. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70044-X
- Téllez, J., & Cote, M. (2006). Alcohol Etilico:Un tóxico de alto riesgo para la salud humana socialmente aceptado. *Revista Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia*, 54(1).
- Trillenber, P., Fuhrer, J., Sprenger, A., Hagenow, A., Kompf, D., Wenzelburger, R., . . . Helmchen, C. (2006). Eye-hand coordination in essential tremor. *Mov Disord*, 21(3), 373-379. doi: 10.1002/mds.20729
- Troster, A., Woods, S., Fields, J., Lyons, K., Pahwa, R., Higginson, C., & Koller, W. (2002). Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *Eur J Neurol*, 9(2), 143-151.

- Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. (1996). [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Mov Disord*, 11(2), 136-142. doi: 10.1002/mds.870110204
- The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. (2003). [Comparative Study Review]. *Mov Disord*, 18(7), 738-750. doi: 10.1002/mds.10473
- Venegas, P., Gómez, R., & Sanning, M. (2009). Temblor Esencial: Una revisión crítica. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*, 48(1), 58-65.
- Victor, M., & Ropper, A. (2002). Temblor, mioclono, distonías focales y tics *Principios de Neurología de Adams y Victor* (7 ed., Vol. Mc Graw Hill, pp. 93-123).
- Volkow, N., Fowler, J., Wang, G., Baler, R., & Telang, F. (2009). Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1, 3-8. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.05.022
- Volkow, N., Mullani, N., Gould, L., Adler, S., Guynn, R., Overall, J., & Dewey, S. (1988). Effects of acute alcohol intoxication on cerebral blood flow measured with PET. *Psychiatry Res*, 24(2), 201-209.
- Volkow, N., Wang, G., Franceschi, D., Fowler, J., Thanos, P., Maynard, L., . . . Kai Li, T. (2006). Low doses of alcohol substantially decrease glucose metabolism in the human brain. *Neuroimage*, 29(1), 295-301. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.07.004
- Wang, G., Volkow, N., Fowler, J., Franceschi, D., Wong, C., Pappas, N., . . . Ma, Y. (2003). Alcohol intoxication induces greater reductions in brain metabolism in male than in female subjects. *Alcohol Clin Exp Res*, 27(6), 909-917.
- Wasielowski, P., Burns, J., & Koller, W. (1998). Pharmacologic treatment of tremor. *Mov Disord*, 13 Suppl 3, 90-100.
- Webster, D. (1968). Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Mod Treat*, 5(2), 257-282.
- Whaley, N., Putzke, J., Baba, Y., Wszolek, Z., & Uitti, R. (2007). Essential tremor: phenotypic expression in a clinical cohort. *Parkinsonism Relat Disord*, 13(6), 333-339. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.12.004
- Wilcoxon, F. (1945). Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bulletin*, 1(6), 80-83. doi: 10.2307/3001968
- Wills, A., Jenkins, I., Thompson, P., Findley, L., & Brooks, D. (1994). Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol*, 36(4), 636-642. doi: 10.1002/ana.410360413
- Wong, D., Maini, A., Rousset, O., & Brasic, J. (2003). Positron emission tomography--a tool for identifying the effects of alcohol dependence on the brain. *Alcohol Res Health*, 27(2), 161-173.
- Zesiewicz, T., Elble, R., Louis, E., Hauser, R., Sullivan, K., Dewey, R., . . . Weiner, W. (2005). Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.

- Neurology*, 64(12), 2008-2020. doi:
10.1212/01.WNL.0000163769.28552.CD
- Zeuner, K., Molloy, F., Shoge, R., Goldstein, S., Wesley, R., & Hallett, M. (2003).
Effect of ethanol on the central oscillator in essential tremor. *Mov Disord*,
18(11), 1280-1285. doi: 10.1002/mds.10553