



**UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA**

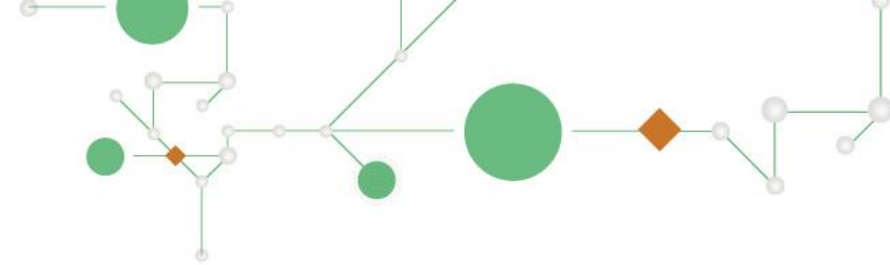
Facultad de Medicina

**Temblor esencial: diagnóstico y tratamiento**  
**Essential tremor: Diagnosis and treatment**

**Perlas  
Clínicas**

en Medicina





## **Temblor esencial: diagnóstico y tratamiento**

## **Essential tremor: Diagnosis and treatment**

### **Laura Obando Ortiz**

Estudiante de medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

### **Divianys Andrea Bermúdez Molina**

Estudiante de medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

### **Omar Fredy Buriticá Henao**

Neurólogo Universidad de Antioquia, especialista en enfermedad de Parkinson y Trastornos del movimiento.

**DOI:** <https://doi.org/10.59473/medudea.pc.2023.32>

### **Guía para el aprendizaje**

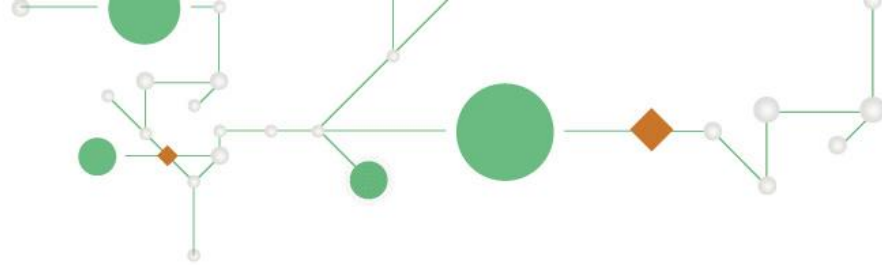
#### **¿Qué debes repasar antes de leer este capítulo?**

- Anatomía y fisiología del sistema nervioso.
- Fisiopatología del temblor.
- Enfoque clínico del temblor y tipos de temblor

#### **Los objetivos de este capítulo serán:**

- Definir y comprender el temblor esencial.
- Conocer las manifestaciones clínicas y los métodos de evaluación clínica del temblor esencial.
- Diferenciar el temblor esencial de otros trastornos del temblor.
- Identificar los criterios de exclusión para el temblor esencial y temblor esencial plus.
- Conocer las alternativas de tratamiento para el temblor esencial: farmacológicas y quirúrgicas.





**\*Nota:** Para revisar este tema se puede dirigir a la perla clínica de: Enfoque del paciente con temblor (1).

**Palabras clave:** Enfermedades del Sistema Nervioso, Trastornos del Movimiento, Temblor, Primidona.

**Keywords:** Nervous System Diseases, Movement Disorders, Tremor, Primidone.

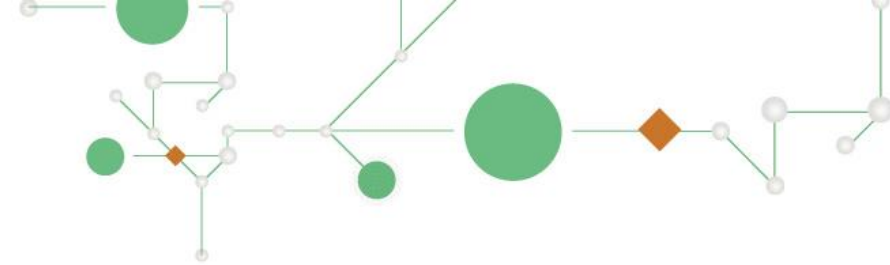
**Cómo citar este artículo:** Obando L, Bermúdez DA, Buriticá OF. Temblor esencial: diagnóstico y tratamiento. [Internet]. Medellín: Perlas Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2023 [acceso día de mes de año]. DOI: <https://doi.org/10.59473/medudea.pc.2023.32>

## 1. Viñeta clínica

Paciente masculino de 56 años con antecedente de temblor en manos desde los 12 años, el cual describe como movimientos oscilatorios en manos, que se presenta al coger objetos, sostener cosas, al llevar una bandeja, al manejar cubiertos y con dificultad para escribir. Con la edad ha aumentado de intensidad y en los últimos 5 años está más incapacitado para realizar manualidades. En situación de estrés empeora, al igual que con los cambios de ánimo; observa mejoría con ingesta de licor, así como en situación de tranquilidad y relajación.

No tiene antecedentes patológicos o contacto con tóxicos o fármacos que pudieran producir temblor. Antecedente familiar de temblor en el padre y 2 hermanos. A la evaluación se observa temblor de acción y cinético de intención en ambas manos. No se evidencia ningún otro signo de alteración neurológica.





## Definiciones

- **Temblores:** es un movimiento involuntario, rítmico y oscilatorio que puede involucrar una o varias partes del cuerpo.
- **Temblores de acción:** Temblor que se da cuando la zona afectada sostiene una posición contra la gravedad (Postural), realiza un movimiento voluntario específico (Cinético), o realiza una contracción muscular sostenida sin movimiento (Isométrico) (1).
- **Espiral de Arquímedes:** Examen que se usa para evaluar el temblor esencial. Consiste en pedirle al paciente que dibuje una espiral continua en un papel sin levantar el lápiz o bolígrafo. En el caso del temblor esencial, se espera que el trazo de la espiral se vuelva más irregular y tembloroso a medida que el paciente avanza en el dibujo (2).

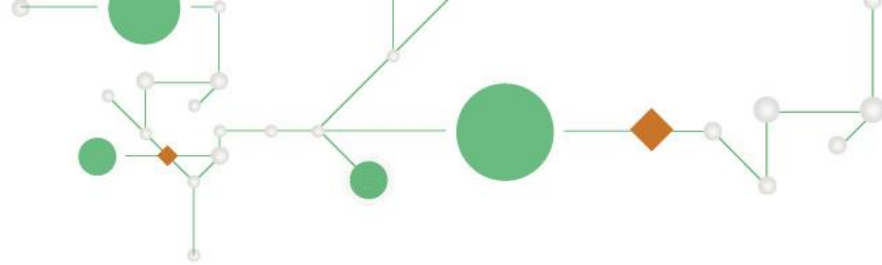
## ¿Qué es el temblor esencial?

El temblor esencial es un síndrome donde hay un temblor de acción aislado en las extremidades superiores bilaterales, que ha estado presente por al menos 3 años y tiene una frecuencia habitual de 4 a 12 Hz. Este temblor puede habitualmente extenderse a la voz, la cabeza y las extremidades inferiores (3).

## Epidemiología del temblor esencial

La prevalencia del temblor esencial (TE) ha aumentado en la misma medida que la esperanza de vida, y afecta aproximadamente al 1 % de la población mundial y al 4 - 5 % de personas mayores de 65 años.





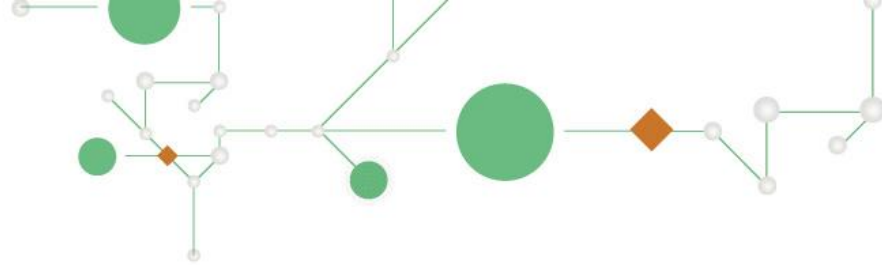
(4). Varios estudios han propuesto, además, una edad de inicio bimodal para esta enfermedad, que puede comenzar en la niñez (5), en la juventud, o posteriormente en la vejez (6). Asimismo, los de inicio temprano tienen alta probabilidad de que la etiología de su síndrome sea un temblor esencial familiar, y las personas mayores de 45 años tienen más sintomatología asociada y progresión más rápida del temblor (7).

## Fisiopatología

La patogénesis exacta aún es desconocida; es una enfermedad que involucra además factores genéticos y ambientales, pero la evidencia ha identificado cada vez más alteraciones en el circuito cerebeloso tálamo-cortical (CTC) (8). Si bien el primer modelo propuesto en la década de los 70, conocido como el modelo "Olivary", hablaba sobre el núcleo olivar inferior como el causante del TE (9), un estudio histopatológico realizado con cerebelos de pacientes con el síndrome no encontró anomalías como tal en su estructura (10).

Otros investigadores han sugerido una disfunción en las células de Purkinje (11,12), y si bien hay hallazgos contundentes de daño celular, esto no se ha encontrado en todos los casos post mortem estudiados, por lo que sigue siendo controversial su papel en la patogenia. Por esto, y con los avances en la neuroimagen funcional que ha logrado proporcionar información del circuito CTC, se sugiere que el TE no se asocia tanto a una región cerebral afectada, sino a anomalías a nivel de la red neuronal que involucran el cerebelo, el tronco encefálico, el tálamo y la corteza sensorial y motora (3).





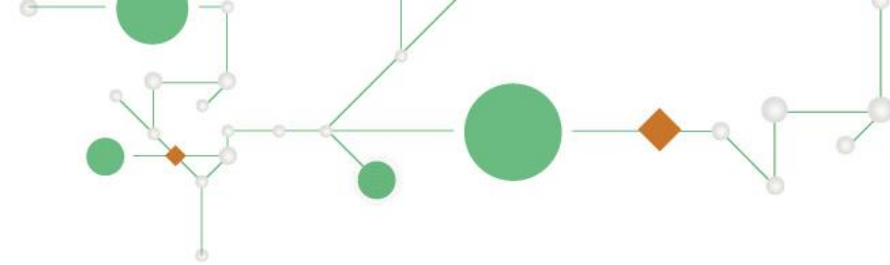
Además, los estudios genéticos han identificado factores de riesgo por la alta heredabilidad del TE, que sugiere una transmisión autosómica dominante. Se están estudiando las anomalías genéticas asociadas, y se han encontrado cerca de 11 genes y 14 loci involucrados, como: ETM1, ETM2, ETM3, ETM4, ETM5, SORT1, SCN4A, SCN11A, HTRA2, CACNA1, SCNA, MTHFR, LINGO1, LINGO2, LRRK2, MAPT, TREMT, HMOX1, HMOX2; BACE2, LRRN2, DHRS13 y LINC00323. Los estudios requieren de otros mecanismos y secuenciaciones del genoma para dar causalidad a genes de forma más específica y esto se encuentra en proceso (13).

## Clasificación

El temblor esencial como síndrome se definió en la “declaración de consenso actualizada del grupo de trabajo sobre temblor de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento” del año 2018, donde se argumentó que era un trastorno con un curso clínico muy variable y con hallazgos patológicos inconsistentes todavía en proceso de investigación; y que, además, la heterogeneidad de los síntomas obligaban a dividirlo en dos formas: temblor esencial y temblor esencial plus (TE-plus).

- El temblor esencial debe cumplir con los criterios de duración mínima de 3 años de un temblor aislado bilateral en miembros superiores que es de acción, y se permite temblor en otras zonas como la cabeza y miembros inferiores, pero esto no se puede acompañar de otros signos neurológicos como distonía o parkinsonismo.





- El temblor esencial plus cumple con la mayoría de los criterios del TE, pero sí permite la presencia de otros signos neurológicos como la distonía y el deterioro cognitivo (4).

Este consenso, al clasificar en dos el TE, dejó muchas inquietudes en los expertos en cuanto a qué signos neurológicos eran aceptados o no en el TE-plus, ya que muchos de estos podrían ser signos parkinsonianos, como el temblor de reposo (TR), o ser evolución del síndrome en un paciente adulto (14). Sin embargo, ya hay estudios que hablan de que hasta en un 72,9 % de casos de TE ocurre temblor de reposo (15), y que el TE-plus es de los subtipos más comunes con temblor de reposo; como existe otra evidencia donde concluyen bastante heterogeneidad en el TE con TR, al afirmar cada vez más su concepto de síndrome (16).

Lo que sí está claro son los criterios de exclusión tanto para el TE como el TE-plus, y estos se describen en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Criterios de exclusión para el temblor esencial y el temblor esencial plus.

1. Presencia de temblores focales aislados en la cabeza o en la voz.
2. Temblor ortostático con una frecuencia >12 Hz.
3. Temblor específico de la tarea y la posición.
4. Aparición repentina de síntomas con un deterioro gradual.

\*Adaptado de: Flengsrud K, Toft M, Dietrichs E. Essensiell tremor. Tidsskrift for Den norske legeförening [Internet]. 2019; Available

from:

<https://tidsskriftet.no/2019/04/klinisk-oversikt/essensiell-tremor>

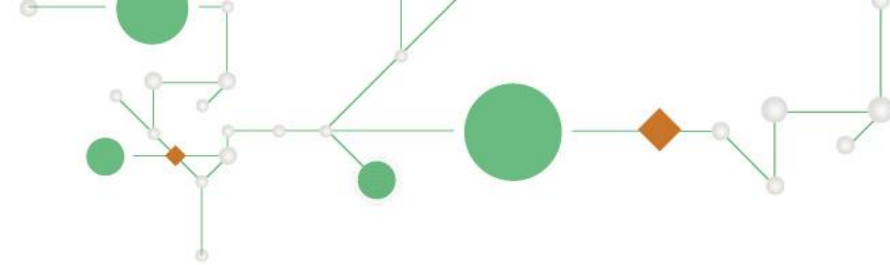




## Manifestaciones clínicas

- Temblor:
  - De extremidades: Temblor cinético con o sin temblor postural en ambas extremidades superiores, las cuales pueden tener una asimetría de leve a moderada en su amplitud. Como se mencionó anteriormente, puede llegar a ser de reposo en pacientes con una evolución larga de su enfermedad. Además, de la mano del TR, puede desarrollarse con el tiempo temblor de intención (17).
  - Temblor de cabeza: Suele ser una manifestación más tardía, y se asocia más al sexo femenino. Los movimientos pueden ser de tipo: "no-no" (horizontal), "sí-sí" (vertical) o mixto direccional.
  - Temblor de mandíbula: No es muy común del TE, pero sí aumenta con la gravedad de la enfermedad. Nunca aparece únicamente de reposo.
  - Temblor vocal: Se manifiesta más frecuentemente en mujeres y en la vejez. Es de gran preocupación para los pacientes porque requiere de gran esfuerzo fonatorio y pueden llegar a ser malinterpretados al cambiar el tono de voz.
- Dificultades en el equilibrio.
- Cambios en los movimientos oculomotores.
- Síntomas psiquiátricos: depresión, ansiedad, trastornos del sueño.
- Síntomas cognitivos: el deterioro suele ser leve y con frecuentes alteraciones en la atención y en la memoria de trabajo.





- Hay aproximadamente un 50 % de los pacientes con TE que al consumir alcohol mejoran el temblor, pero esto no es patognomónico del TE. Además, horas después del efecto puede desarrollarse un temblor más intenso, un "efecto rebote" (18).

Algo muy importante es que el TE es progresivo, al inicio leve y asintomático, pero en la mayoría de los casos empeora con el tiempo. Además, algunos estudios epidemiológicos encontraron que los pacientes con TE tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar enfermedad de Parkinson; aunque si la desarrollan, su pronóstico es más favorable que los pacientes con sólo enfermedad de Parkinson en general (19,3).

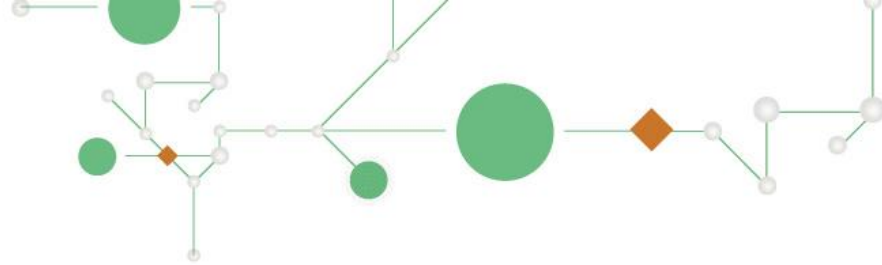
## Diagnóstico

El diagnóstico del temblor esencial se basa principalmente de los signos y síntomas, por lo que se sugiere realizar una buena anamnesis (considerar la ingesta de alcohol, medicamentos, consumo de cafeína y los antecedentes familiares como datos importantes) y examen físico completo, ya que no existen pruebas de laboratorio, neurofisiológicas o de imagen específicas para esta condición. Aun así, el diagnóstico puede incluir un examen neurológico con evaluación de la fuerza, sensopercepción, postura, marcha, coordinación y los reflejos.

Además, se considera la realización de tareas con lápiz y papel como parte del proceso de diagnóstico; escribir a mano, dibujo de líneas y el espiral de Arquímedes.

En algunos casos donde el temblor tuvo un inicio repentino o el examen neurológico reveló otros signos, se puede justificar una resonancia magnética cerebral para descartar otros diagnósticos diferenciales, particularmente en aquellos individuos que comienzan antes de los 50 años.





También se pueden realizar pruebas de función tiroidea o cobre en orina de 24 horas, niveles de ceruloplasmina sérica y evaluación oftalmológica para anillo de Kayser-Fleischer para la detección de la enfermedad de Wilson.

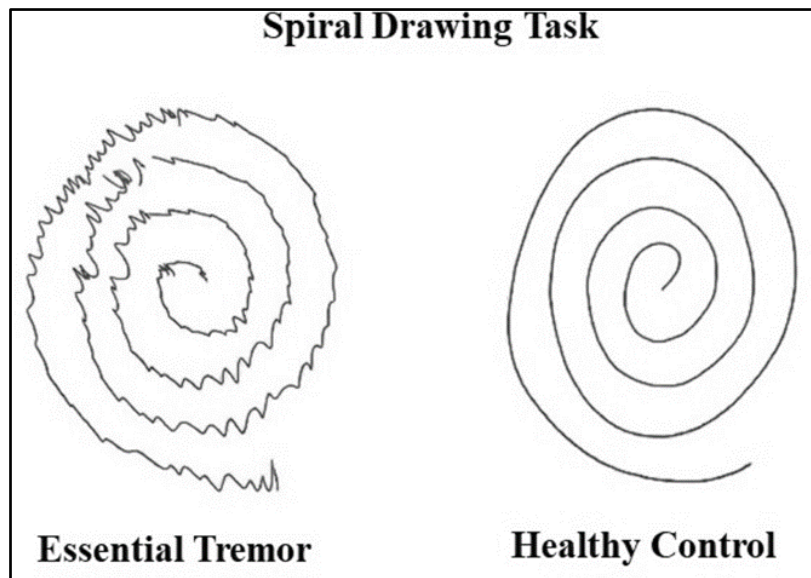
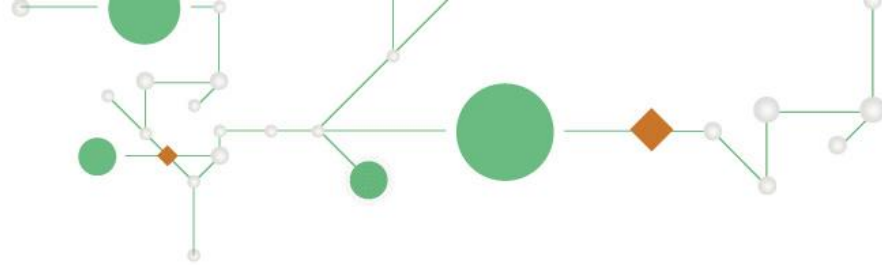
En resumen, el diagnóstico de TE se basa en la presencia de signos y síntomas clínicos sugestivos y en la exclusión de otras causas de temblor (20).

## Evaluación clínica

El temblor cinético se evalúa mejor con la prueba dedo-nariz, dibujo de espirales en un papel o al verter agua entre dos tazas. El temblor postural se examina al extender las manos frente al cuerpo o abducir los brazos a la altura de los hombros y flexionarlos a la altura de los codos con las manos en pronación frente al tórax (5).

En el TE predomina la flexo-extensión de la muñeca en lugar de movimientos en las articulaciones metacarpofalángicas. Un cuarto de los pacientes puede llegar a presentar temblor de intención en la prueba dedo-nariz; y hasta un 20 % pueden presentar un movimiento de cabeza no oscilatorio unidireccional en esta prueba (6). En cuanto al espiral, el eje del temblor suele estar entre las 8 y las 2 en punto cuando lo dibujan con la mano derecha, y entre las 10 y las 4 en punto con la mano izquierda. **Figura 1.**



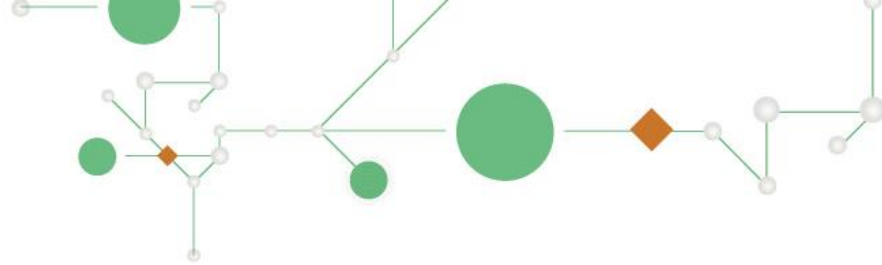


**Figura 1.** Bosquejo de la tarea de dibujar espirales realizada por el control y el paciente con temblor esencial.

Tomada de: Ali SM, Arjunan SP, Peters J, Perju-Dumbrava L, Ding C, Eller M, et al. *Wearable sensors during drawing tasks to measure the severity of essential tremor. Scientific Reports. 2022 Mar 28;12(1).*

Una revisión clínica de la revista médica británica (BMJ) publicada en 2019 escribió algunas perlas para diferenciar el temblor esencial de la enfermedad de Parkinson y la distonía, las cuales se describen en la **Tabla 2**.

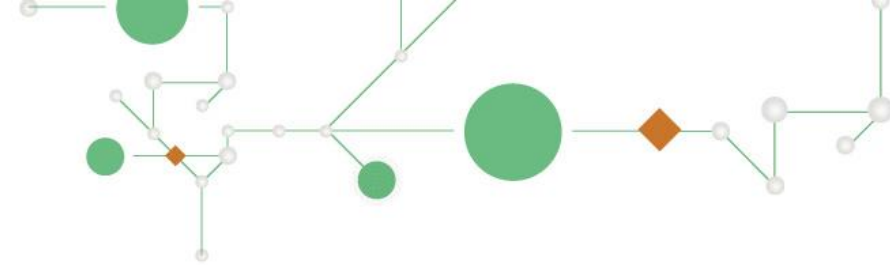




**Tabla 2.** Distinción del temblor esencial de otros trastornos del temblor.

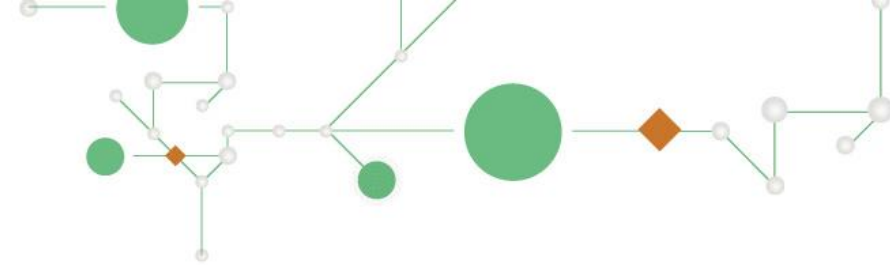
Condición activadora en temblor en extremidades	Temblor de acción.	Temblor de reposo.	Temblor de acción.
Temblor en extremidad inferior al inicio	Bilateral; asimetría leve; afectación de la muñeca; sin afectación de los dedos; movimiento de flexión/extensión; sin direccionalidad.	Unilateral o bilateral; marcada asimetría; afectación de la muñeca; afectación de los dedos; movimiento giratorio; sin direccionalidad.	Unilateral o bilateral; marcada asimetría; compromiso de codo, muñeca o dedo + direccionalidad.
Otras áreas frecuentes involucradas en el temblor	Cuello; voz.	Boca/lengua; mandíbula; pierna.	Cuello; voz; mandíbula.
Activación de temblor común	Amplitud del temblor cinético $\geq$ postural; la postura en el ala puede ser mayor que la postura con la extensión del brazo.	Temblor de reposo $\geq$ temblor postural; cuando se pasa del reposo a la postura, a menudo hay una pausa antes de la recurrencia del temblor.	cinético $\gg$ postural.





Factores comunes de alivio	Descansar; alcohol.	Actividad.	Truco sensorial (disminución del temblor con toque ligero); punto nulo.
Escritura a mano/espirales	Tamaño normal o macrográfico; presión de la pluma normal o levemente aumentada; eje de las 2-3 en punto en espirales de la derecha; eje de las 10 a las 12 en punto en espirales de la mano izquierda.	Micrográfico, decreciente; presión de la pluma reducida; eje unilateral en espirales	Calidad variable: puede ser estrecho y apretado; la presión de la pluma aumentó; eje multidireccional en espirales
Temblor de intención	Puede estar presente, especialmente después de una enfermedad de mayor duración.	No suele estar presente.	No suele estar presente.
Síntomas/signos asociados de las extremidades	Ninguno.	Bradicinesia; rigidez.	Tirantez y posturas en las extremidades; truco sensorial





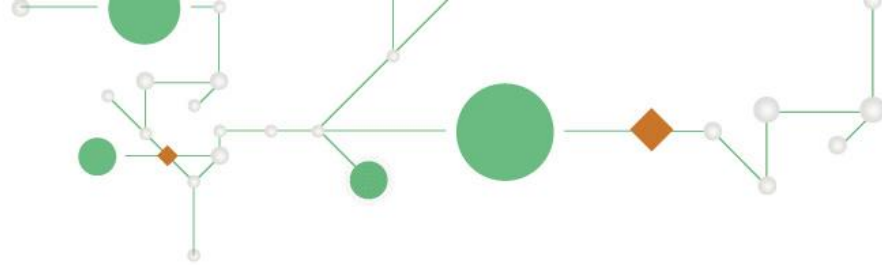
Voz (cuando se ve afectada)	Fluctuaciones de intensidad con percepción de mayor esfuerzo.	Hipofónico; el paciente percibe hablar como algo normal.	Calidad tensa, estrangulada o entrecortada.
temblor de cuello	Sin dolor ni hipertrofia muscular; a menudo anosognosia al temblor; se disipa cuando está en decúbito supino.	Extraño; persiste en decúbito supino.	Asociado a dolor e hipertrofia muscular; paciente consciente del temblor del cuello; persiste en decúbito supino, si no en posición nula.

\*Adaptada de: Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. BMJ [Internet]. 2019 Aug 5;|4485. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4485>

## Tratamiento

El temblor esencial puede ser tratado con diferentes opciones, con distintos niveles de evidencia y eficacia. Según la revisión basada en evidencia de la Sociedad Internacional de Trastornos del Movimiento (MDS), se considera el tratamiento farmacológico como el de primera línea, y se considera que el propranolol, la primidona y el topiramato en ciertas dosis son "clínicamente útiles", mientras que el alprazolam y la toxina botulínica tipo A (BoNT) son "posiblemente útiles".





También se utilizan opciones de segunda línea como benzodiazepinas y anticonvulsivantes. La estimulación cerebral profunda (ECP) y el ultrasonido enfocado de alta intensidad guiado por resonancia magnética (MRIgFUS) son opciones quirúrgicas posiblemente útiles (20).

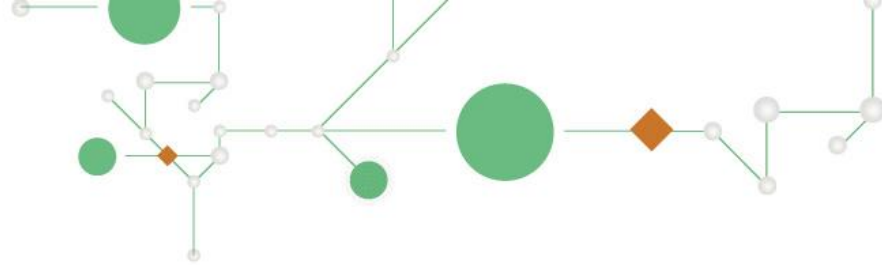
## Tratamiento farmacológico

La mayoría de los fármacos utilizados en ensayos clínicos fueron realizados hace varias décadas, lo que limita la eficacia y la respuesta a largo plazo de algunos de estos. Asimismo, muchos pacientes pueden no responder a ninguno o tener una mejoría de los síntomas muy baja.

### Los fármacos más utilizados son:

- **Propranolol:**  $\beta$ -bloqueador aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del TE, es el fármaco de primera línea más utilizado con una respuesta favorable en la mayoría de los pacientes, y puede mejorar los temblores de manos, cabeza y voz. Se inicia con una dosis de 10 mg por vía oral tres veces al día, con la posibilidad de aumentar hasta 360 mg en dosis divididas. Los efectos adversos incluyen bradicardia, broncoespasmo, hipotensión, fatiga, mareos, disfunción sexual y depresión (20). En pacientes que lo tienen contraindicado se puede usar el  $\beta$ -bloqueador selectivo atenolol (21), o no selectivos de segunda línea como el arotinolol, el nadolol y el sotalol (22,23,24).



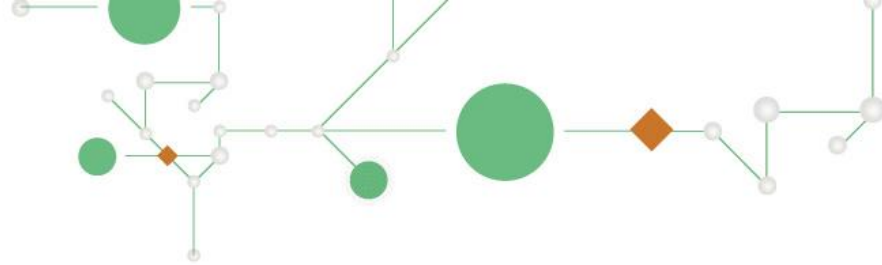


- **Primidona:** Anticonvulsivante de primera línea. Es comparable al propranolol en eficacia, pero tiene una mayor frecuencia de efectos adversos como sedación y ataxia. Se inicia con 25 mg por vía oral por la noche y se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 750 mg al día en dosis divididas. Los efectos secundarios incluyen mareos, fatiga y malestar general (20).
- **Topiramato:** Este anticonvulsivante puede ser de primera línea, según las directrices de la Asociación Italiana de Trastornos del Movimiento (IMDA) o de segunda línea según la Academia Americana de Neurología (AAN). Puede ser una alternativa para los pacientes que no responden al propranolol o la primidona. Sin embargo, tiene efectos adversos frecuentes como alteración de la memoria y pérdida de peso. Se recomienda comenzar con una dosis baja y aumentarla gradualmente tanto para primidona como para topiramato (20).
- **Alprazolam:** Benzodiazepina de segunda línea de tratamiento. Puede asimilarse el clonazepam, pero este no lo recomienda la IMDA.
- **Zonisamida:** La IMDA reconoce a esta sulfonamida como tratamiento de segunda línea, pero una revisión de Cochrane de 2017 no encontró evidencia suficiente para respaldar su uso (25).
- **Antipsicóticos:** su beneficio es en el temblor de las extremidades. Se usa la olanzapina y clozapina como terapia de segunda línea según la IMDA. Sólo la clozapina se considera de tercera línea en la AAN (26).

A menudo, los pacientes con el temblor leve deciden no tomar medicación, y si son sensibles a las bebidas alcohólicas las consumen para eventos que consideren importante no presentar los síntomas (6).







## ❖ **Tratamiento con quimiodenervación**

Tanto la IMDA como la AAN recomiendan la toxina botulínica en casos de TE médicamente refractarios. El principal efecto secundario de su uso es la debilidad, que ha ido mejorando con la dosificación adecuada, selección de músculos en las inyecciones y la individualización de la terapia para lograr resultados óptimos (27).

## ❖ **Intervenciones Quirúrgicas**

En pacientes con temblor esencial refractario.

### ❖ **Estimulación cerebral profunda (ECP)**

Se deben implantar electrodos unilateral o bilateral en el núcleo intermedio ventral talámico. La mejoría del temblor se debe a la interrupción del disparo sincrónico en este núcleo. Además, mejoran los síntomas no motores. Algunos estudios han demostrado que la eficacia puede disminuir con el tiempo. Una alternativa de ubicación es la zona incerta caudal, pero un estudio encontró beneficios por un máximo de 7 años (28).

### ❖ **Ultrasonido enfocado de alta intensidad guiado por resonancia magnética (MRIgFUS)**

Es menos invasiva que la estimulación cerebral profunda al permitir la penetración del cráneo sin calentar el hueso. La localización también es el núcleo talámico y en algunos estudios se observó una mejoría sostenida de 3 a 6 meses con efectos secundarios mínimos (29,30). Sin embargo, el máximo de seguimiento a este procedimiento ha sido dos años y sus efectos son decrecientes. De igual manera, la técnica utilizada está en

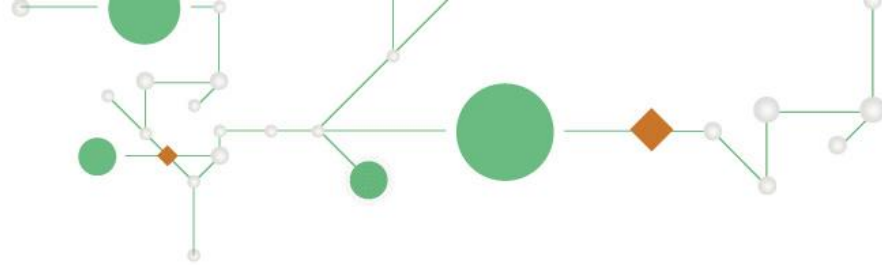




proceso de investigación para mejorar la localización de la lesión y otras ayudas diagnósticas para prolongar sus beneficios (31).

## 2. Mensajes indispensables

- El temblor esencial es un síndrome que progresa en el tiempo.
- Si un paciente cumple con los criterios de temblor esencial, pero presenta otros signos neurológicos, ya se puede catalogar como temblor esencial plus.
- El consumo de alcohol puede mejorar temporalmente el temblor esencial en alrededor del 50 % de los pacientes, pero puede haber un "efecto rebote" con un temblor más intenso horas después.
- El diagnóstico del temblor esencial es clínico, basta con una buena historia clínica (anamnesis) y examen físico.
- El tratamiento farmacológico es la primera línea para tratar el temblor esencial; lo más utilizado son los  $\beta$ -bloqueadores como el propranolol y anticonvulsivantes como la primidona. Sin embargo, cuando el paciente no se encuentra incapacitado por el temblor, no se justifica iniciar tratamiento farmacológico.
- Tratamientos no farmacológicos para el temblor esencial sólo se usan en casos clínicamente refractarios.



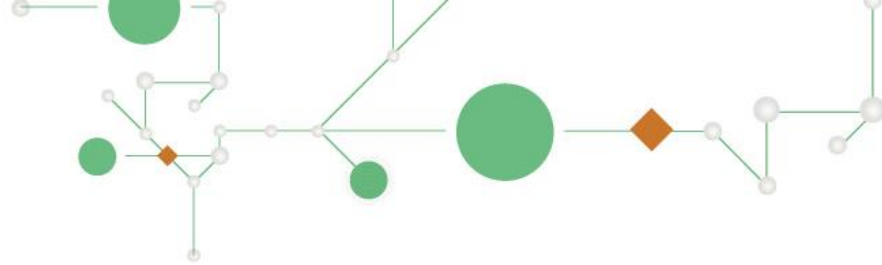
### 3. Viñeta clínica (desenlace)

Tenemos a un paciente con temblor en manos de más de 3 años de evolución a quien se le descartó causas productoras de temblor, y a la evaluación no se evidencia ningún otro signo neurológico relacionado, por lo que el diagnóstico más probable es de temblor esencial. Además, podemos utilizar como apoyo el antecedente familiar y la mejoría con el consumo de licor, al tener en cuenta que no son criterios, por lo que otras patologías podrían tener estos antecedentes.

### 4. Bibliografía

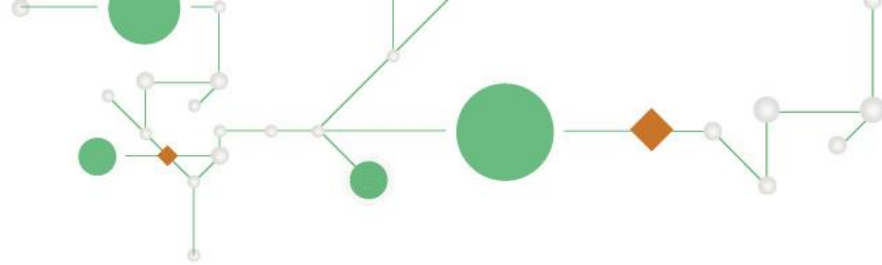
1. Guerrero A, Palacio V, Buriticá O, Aguillón D. Enfoque del paciente con temblor. [Internet]. Medellín: Perlas Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2022. Disponible en: <https://perlasclinicas.medicinaudea.co/enfoque-del-paciente-con-temblor/>
2. Prueba de temblor esencial [Internet]. Mayo Clinic. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/essential-tremor/multimedia/essential-tremor-test/img-20177820>
3. Lenka A, Jankovic J. Tremor Syndromes: An Updated Review. Frontiers in Neurology. 2021 Jul 26;12.
4. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. BMJ [Internet]. 2019 Aug 5;14485. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4485>
5. Ghosh D, Brar HK, Ugen Lhamu, A. David Rothner, Erenberg G. A Series of 211 Children with Probable Essential Tremor. 2016 Jul 8;4(2):231-6.





6. Hopfner F, Ahlf A, Lorenz D, Klebe S, Zeuner KE, Kühlenbäumer G, et al. Early- and late-onset essential tremor patients represent clinically distinct subgroups. *Movement Disorders*. 2016 Oct;31(10):1560–6.
7. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JPG, Honig LS, Hanchcliffé C, Pahwa R, et al. Older Onset Essential Tremor: More Rapid Progression and More Degenerative Pathology. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* [Internet]. 2009 Aug 15;24(11):1606–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2736358/>
8. Lenka A, Bhalsing KS, Panda R, Jhunjhunwala K, Naduthota RM, Saini J, et al. Role of altered cerebello-thalamo-cortical network in the neurobiology of essential tremor. *Neuroradiology*. 2017 Jan 6;59(2):157–68. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/28062908/>
9. Llinás R, Volkind RA. The olivo-cerebellar system: Functional properties as revealed by harmaline-induced tremor. *Exp Brain Res*. 1973 Aug;18(1). DOI: 10.1007/BF00236557
10. Louis ED, Babij R, Cortés E, Vonsattel JPG, Faust PL. The inferior olivary nucleus: A postmortem study of essential tremor cases versus controls. *Movement Disorders*. 2013 Mar 11;28(6):779–86. DOI: 10.1002/mds.25400
11. Louis ED, Babij R, Lee M, Cortés E, Vonsattel JPG. Quantification of cerebellar hemispheric purkinje cell linear density: 32 ET cases versus 16 controls. *Movement Disorders*. 2013 Aug 7;28(13):1854–9. DOI: 10.1002/mds.25629





12. Hopfner F, Deuschl G. Is essential tremor a single entity? Eur J Neurol. 2017 Oct 16;25(1):71–82. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.udea.lookproxy.com/doi/10.1111/ene.13454>
13. Deng H, Wu S, Jankovic J. Essential tremor: genetic update. Expert Reviews in Molecular Medicine. 2019;21.
14. Erro R, Sorrentino C, Russo M, Barone P. Essential tremor plus rest tremor: current concepts and controversies. Journal of Neural Transmission [Internet]. 2022 Jun 7;129(7):835–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9217824/>
15. Rajalingam R, Breen DP, Lang AE, Fasano A. Essential tremor plus is more common than essential tremor: Insights from the reclassification of a cohort of patients with lower limb tremor. Parkinsonism Relat Disord. 2018 Nov;56:109–10. Available from: [https://linkinghub-elsevier-com.udea.lookproxy.com/retrieve/pii/S1353-8020\(18\)30291-8](https://linkinghub-elsevier-com.udea.lookproxy.com/retrieve/pii/S1353-8020(18)30291-8)
16. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Mov Disord. 2017 Nov 30;33(1):75–87. Available from: <https://movementdisorders-onlinelibrary-wiley-com.udea.lookproxy.com/doi/10.1002/mds.27121>
17. Louis ED, Frucht SJ, Rios E. Intention tremor in essential tremor: Prevalence and association with disease duration. Mov Disord. 2009 Mar 15;24(4):626–7.
18. Junker J, Brandt V, Berman BD, Vidailhet M, Roze E, Weissbach A, et al. Predictors of alcohol responsiveness in dystonia. Neurology. 2018 Oct 19;91(21):e2020–6.





19. Clark LN, Louis ED. Essential tremor. *Neurogenetics*, Part I. 2018;229–39.
20. Welton T, Cardoso F, Carr JA, Chan LL, Deuschl G, Jankovic J, et al. Essential tremor. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021 Nov 11;7(1).
21. Larsen T, Heikki Teräväinen, Calne DB. Atenolol vs. propranolol in essential tremor A controlled, quantitative study. 2009 Jan 29;66(5):547–54.
22. Lee KS, Kim JS, Jae Nyoung Kim, Lee WY, Jeon BS, Kim DH. A multicenter randomized crossover multiple-dose comparison study of arotinolol and propranolol in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003 Aug 1;9(6):341–7. DOI: 10.1016/s1353-8020(03)00029-4
23. Leigh PN, Jefferson D, Twomey A, Marsden CD. Beta-adrenoreceptor mechanisms in essential tremor; a double-blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983 Aug;46(8):710-5. doi: 10.1136/jnnp.46.8.710.
24. Koller WC. Nadolol in essential tremor. 1983 Aug 1;33(8):1076–6.
25. Bruno E, Nicoletti A, Filippini G, Quattrocchi G, Colosimo C, Zappia M. Zonisamide for essential tremor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Aug 24;
26. Yetimallar Y, Irtman G, Gürgör N, Başoğlu M. Olanzapine efficacy in the treatment of essential tremor. *European Journal of Neurology*. 2003 Jan;10(1):79–82.
27. Lee JYK, Kondziolka D. Thalamic deep brain stimulation for management of essential tremor. *Journal of Neurosurgery*. 2005 Sep;103(3):400–3.



28. Plaha P, Javed S, Agombar D, O' Farrell G, Khan S, Whone A, et al. Bilateral caudal zona incerta nucleus stimulation for essential tremor: outcome and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Feb 1;82(8):899–904.
29. Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, Lee L, Sankar T, Chapman M, et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2013;12(5):462–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523144?doct=Abstract&iesunavplib>
30. Chang WS, Jung HH, Kweon EJ, Zadicario E, Rachmilevitch I, Chang JW. Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinicoradiological outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 May 29;86(3):257–64. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307642
31. Tian Q, Wintermark M, Jeffrey Elias W, Ghanouni P, Halpern CH, Henderson JM, et al. Diffusion MRI tractography for improved transcranial MRI-guided focused ultrasound thalamotomy targeting for essential tremor. *NeuroImage: Clinical*. 2018;19:572–80.