Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Med Clin (Barc). 2012;**138(4)**:171–176

MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Revisión

Alteraciones neuropsiquiátricas en el temblor esencial

Andrés Labiano-Fontcuberta [a], Julián Benito-León [a,b,c,*] y Félix Bermejo-Pareja [a,b,c]

[a] *Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España*
[b] *Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España*
[c] *Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas, Madrid, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 13 de marzo de 2011
Aceptado el 29 de marzo de 2011
On-line el 24 de mayo de 2011

Palabras clave:
Temblor esencial
Alteración emocional
Alteración cognitiva
Demencia
Deterioro cognitivo leve
Manifestaciones neurológicas
Trastorno cerebeloso
Neurodegeneración

RESUMEN

Esta revisión se centra en las manifestaciones neuropsiquiátricas (alteraciones de personalidad, síntomas depresivos, deterioro cognitivo y demencia) que se han descrito esta última década en los pacientes con temblor esencial. Para ello, se han contrastado los datos del estudio prospectivo poblacional *Neurological Disorders in Central Spain* (NEDICES), con una revisión de los datos previos publicados en la literatura. La visión tradicional del temblor esencial como una enfermedad monosintomática está en la actualidad en proceso de cambio. Primero, se sabe que el temblor no es la única manifestación motora (por ejemplo, los pacientes pueden tener una marcha atáxica). Segundo, en los últimos años se han descrito una serie de manifestaciones neuropsiquiátricas no motoras. En distintos estudios independientes se han observado alteraciones cognitivas leves (especialmente disfunción ejecutiva). Asimismo, dos estudios poblacionales han demostrado una asociación del temblor esencial con la demencia y el deterioro cognitivo leve. Las manifestaciones psiquiátricas incluyen síntomas depresivos, ansiedad o fobia social. El análisis crítico de estos nuevos datos clínicos, en connivencia con los nuevos hallazgos neuropatológicos, sugiere que el temblor esencial podría ser una entidad cerebelosa de carácter degenerativo e ilustra la necesidad de reconsiderar el concepto clásico que lo situaba como un trastorno benigno monosintomático.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Neuropsychiatric disturbances in essential tremor

Keywords:
Essential tremor
Emotional dysfunction
Cognitive dysfunction
Dementia
Mild cognitive impairment
Neurologic manifestations
Cerebellar disorder
Neurodegeneration

ABSTRACT

This review focuses on the neuropsychiatric manifestations (personality disturbances, depressive symptoms, cognitive impairment and dementia), which have been described in this last decade in patients with essential tremor. We compared the data derived from the Neurologic Disorders in Central Spain (NEDICES) study, a prospective population-based survey, with those derived from the literature. The traditional view of essential tremor as a mono-symptomatic condition characterized by action tremor is now changing. First, it is known that many patients also have other motor manifestations apart from tremor (e.g., ataxic gait). Second, in the last years, the presence of a variety of non-motor neuropsychiatric features has been described. Mild cognitive changes (especially executive dysfunction) have been documented in several independent studies. Further, two population-based studies have demonstrated an association between essential tremor with mild cognitive impairment and dementia. Psychiatric manifestations include specific personality traits, anxiety, social phobia, and depressive symptoms. Taking together, the neuropsychiatric dysfunction pattern and the new data on neuropathology of essential tremor suggest that this disease is a neurodegenerative cerebellar disorder and let us to question the classical concept of essential tremor as a benign mono-symptomatic disorder.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jbenitol@meditex.es (J. Benito-León).

0025-7753/$ – see front matter © 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.medcli.2011.03.033

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Introducción

El temblor esencial es una enfermedad crónica cuyo signo más llamativo y reconocible es un temblor cinético con un intervalo de frecuencia de 4-12 Hz (es decir, un temblor que se produce durante el movimiento voluntario) de los brazos; aunque también puede producirse temblor de la cabeza y de la voz[1,2]. La enfermedad está presente en aproximadamente un 5% de los ancianos españoles[3], y su incidencia aumenta con la edad[4]. Por consiguiente, a medida que la población envejezca, es de esperar que el número de personas con temblor esencial aumente de forma notable. Aunque, a veces, se le concede a la enfermedad la etiqueta de «benigna», este término no es correcto, pues aplica a todos los pacientes con este trastorno una denominación que sólo lo es para un subgrupo. Así, en la mayoría de los casos, el temblor suele ser progresivo[1,2], dando lugar a discapacidades en relación con las actividades diarias básicas, como, por ejemplo, comer, escribir, el cuidado corporal y conducir[1,2]. Ante la eficacia limitada de los tratamientos disponibles, se están realizando grandes esfuerzos por aclarar los mecanismos fisiopatológicos de esta entidad y así identificar terapias más eficaces. En la actualidad se calcula que los medicamentos de primera línea (propranolol y primidona) son ineficaces en la mitad de los pacientes[1,2]. El tratamiento quirúrgico es una opción terapéutica viable en los pacientes con temblor esencial resistente al tratamiento farmacológico[1,2]. La talamotomía, primera técnica empleada, ha sido sustituida por la estimulación talámica profunda, dados sus menores efectos secundarios. La estimulación talámica produce una mejoría del 60-90% y permite la realización de procedimientos bilaterales[1,2].

Tradicionalmente se ha considerado al temblor esencial como una enfermedad monosintomática caracterizada por un temblor cinético de miembros superiores. Sin embargo, en los últimos años, se ha visto que su espectro clínico es más amplio de lo que se pensaba, pudiendo incluir síntomas motores (alteraciones de la marcha, temblor intencional y de reposo) y no motores (trastornos olfatorios, cognitivos y de la personalidad)[1,2]. La definición conceptual clásica del temblor esencial ha sido superada esta última década. En este artículo se revisarán las manifestaciones neuropsiquiátricas (cognitivas y psiquiátricas) presentes en el temblor esencial, así como los últimos avances patológicos y de neuroimagen, que reafirman el carácter neurodegenerativo de esta enfermedad[5].

Método

Se realizó una revisión, desde 1966 hasta marzo de 2011, de las bases de datos de *MEDLINE*, *ISI Web of Knowledge* y *PsycINFO,* con la combinación de los términos MESH: *«essential tremor», «cognitive disorders», «cognition», «neuropsychiatry», «psychiatry» «psychology»* y *«dementia»*. Encontramos 124 artículos con la combinación de dichos términos. Se analizó la metodología y los resultados de los trabajos encontrados y se compararon con los datos obtenidos del estudio de cohorte poblacional de ancianos NEDICES *(Neurological Disorders In Central Spain)*[6–8]. El estudio NEDICES es un estudio sociomédico de una cohorte poblacional cerrada de ancianos (65 años y más) del centro de España. La cohorte estuvo basada en el censo municipal de tres poblaciones del centro de España, dos urbanas y una rural. Las poblaciones urbanas fueron el barrio de Margaritas (Getafe), zona de la periferia de Madrid, y el de Lista, en el centro de Madrid. La población rural provino de las 38 aldeas que conforman la comarca de Arévalo (Ávila). En el diseño inicial (año 1993), los objetivos fueron el estudio prospectivo de una cohorte de ancianos, con evaluación del estado de salud, el estilo de vida (factores de riesgo, incluyendo los cardiovasculares) y análisis de aspectos epidemiológicos (prevalencia, incidencia, mortalidad y factores de riesgo) de varias enfermedades neurológicas crónicas: demencia, subtipos de ésta (incluyendo la enfermedad de Alzheimer) y alteración cognitiva leve, enfermedad de Parkinson y parkinsonismos, ictus e isquemia cerebral transitoria, y temblor esencial. Los numerosos trabajos resultantes de este estudio han ayudado parcialmente al cambio de la visión clásica de enfermedad monosintomática que teníamos sobre el temblor esencial[6–8].

Resultados

Asociación con disfunción cognitiva y trastornos en la esfera emocional

En las grandes series clínicas clásicas no se describieron alteraciones cognitivas en los pacientes con temblor esencial[9–14], aunque es verdad que en la serie de la clínica Mayo se describe un sustancial porcentaje de «psiconeurosis»[12]. Sin embargo, la introducción a finales de los años 1990 de la estimulación talámica terapéutica en los pacientes con temblor esencial modificó sustancialmente este escenario. En este contexto, comienzan a introducirse extensas baterías neuropsicológicas en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con temblor esencial, comparando los resultados obtenidos pre y postquirúrgicamente. En 1999 se publica la primera serie, donde se comparan los resultados neuropsicológicos obtenidos de 40 pacientes antes y tres meses después de la estimulación palidal[15]. Desde entonces numerosas series clínicas han estudiado la asociación entre temblor esencial y rendimiento cognitivo[16–23]. La tabla 1 resume las series revisadas

Tabla 1
Alteraciones cognitivas y temblor esencial (series clínicas)

Alteraciones claras y constantes (descritas por la mayoría de los autores)
Atención-concentración y memoria de trabajo[17,20,22,23]
Atención mantenida y atención compleja: verbal, auditiva y visual
Principales tests: Dígitos hacia delante y atrás, secuencias de números y letras (WAIS), Trail Making Test serie A, y pruebas selectivas de atención auditiva y visual
Pruebas ejecutivas (frontales)[16,19,20]
Test: Trail Making Test serie B, test de Stroop, test de clasificación de tarjetas de Wisconsin, y otros: Torre de Londres y Hanoi, Paradigmas Go-No-Go, test del reloj, test de Ruff. Algunos autores incluyen en este epígrafe pruebas de fluencia verbal
Lenguaje (fluencia verbal)[16,17,19–23]
Test: Denominación de letras (test de fluencia verbal o similares) y de animales. Otros: Test de denominación visual de Benton, afecto en algunas series
Depresión[17,19,22]
Alterados en varias (o en alguna) series
Memoria verbal (inmediata y diferida)[17,19–21]
Test: Test de aprendizaje verbal de California
Memoria lógica[21,22]
Test: Escala de memoria de Wechsler revisada; Test de aprendizaje verbal de Hopkins
Memoria visual[21]
Test: Caras de la Escala de memoria de Wechsler
Velocidad de procesamiento mental enlentecida[21]
Test: Búsqueda de símbolos de la Escala de inteligencia del adulto de Wechsler; Trail Making Test serie A
Afectación poco consistente
Formación de conceptos y razonamiento, capacidades visoespaciales
No alterados
Cálculo
Poco explorado
Rendimiento cognitivo global[22]
Mini-Mental State Examination

Resumida de Bermejo-Pareja F. Essential tremor—a neurodegenerative disorder associated with cognitive defects? Nat Rev Neurol. 2001;7:273-82. Epub 2011 Apr 12.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

en la bibliografía, precisando los tests y escalas empleados[16–23]. El análisis de estos estudios muestra que existe de manera consistente una alteración en distintas áreas cognitivas, como son la atención (verbal, auditiva y visual), funciones ejecutivas, alteraciones del lenguaje (fluencia verbal) y de la memoria (memoria de trabajo, memoria inmediata diferida y visuoespacial −en ciertos estudios−), en esencia, de las funciones ejecutivas. La presencia de depresión también es un hallazgo constante[16,19,22]. Otras habilidades, como las funciones visuoespaciales o la función cognitiva global, no están tan afectadas de manera consistente en todas las series. En general, la intensidad de estas alteraciones psicológicas es leve (1-1,5 desviaciones estándar de la media de los sujetos normales) y afecta a un 40-60% de los pacientes[16–23]. Aunque, en general, estas observaciones son similares a las observadas en los pacientes con enfermedad de Parkinson, el patrón de deterioro cognitivo de ambas enfermedades no es superponible. En comparación con la enfermedad de Parkinson, los pacientes con temblor esencial tienen una notable preservación del cálculo y de la capacidad de razonamiento, así como una mayor alteración de la fluencia verbal y de la memoria de trabajo[16,17,22]. Salvo la serie de Tröster et al[20], los trabajos mencionados son series cortas (menores de 35 casos). El problema es que las series más largas[18,20] no tienen controles cognitivamente sanos y sus datos son comparados con grupos normativos y los pacientes analizados psicométricamente sufren un temblor más grave. Al estudiar el temblor esencial, debe considerarse que muchos pacientes, sobre todo en estadios tempranos de la enfermedad, no acuden a los servicios médicos. Este sesgo de selección se obvia mediante la realización de estudios poblaciones prospectivos, como es el caso del estudio NEDICES[6–8]. Los resultados del estudio de Benito-León et al[24], basado en la cohorte NEDICES, se exponen en la tabla 2. En este estudio se objetivó una alteración estadísticamente significativa en distintas áreas cognitivas, como fueron la atención, la función ejecutiva, la memoria (inmediata y diferida) y la fluencia verbal en el grupo con temblor (N = 232) respecto a los controles sanos (N = 696)[24]. Debe destacarse que la mayor parte del grupo con temblor estaba constituido por pacientes con síntomas muy leves, como lo demuestra el hecho de que tan sólo un 6% de ellos estaba recibiendo medicación para el temblor esencial. Esto sugiere que las alteraciones neuropsicológicas encontradas en las series clínicas en aquellos pacientes de mayor gravedad clínica, también se encuentran al analizar los casos de temblor esencial más leves. Un dato a tener en cuenta es que dichas alteraciones cognitivas, aunque leves, no son fútiles, ya que pueden impactar negativamente sobre las actividades funcionales de los pacientes con temblor esencial, como lo demuestra un reciente estudio de la cohorte NEDICES[25]. Además de las alteraciones cognitivas descritas, el estudio NEDICES analizó la progresión temporal del estado cognoscitivo global empleando una variante del examen Mini-Mental (MMSE-37) en dos momentos evolutivos diferentes[26], al inicio del estudio (1994-1995) y tres años más tarde

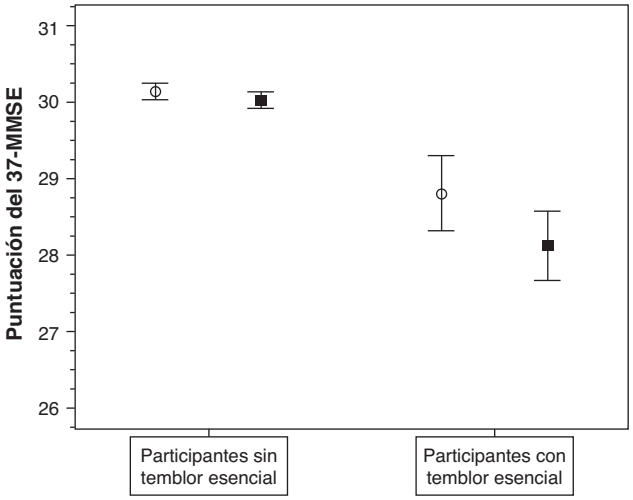

Figura 1. Deterioro cognitivo progresivo en el temblor esencial (datos del estudio NEDICES). Las puntuaciones obtenidas al inicio del estudio están representadas con un círculo abierto. Los resultados obtenidos tres años después están representados con un cuadrado oscuro. Variante de 37 ítems del examen Mini-Mental = 37-MMSE.

(1997-1998). Los resultados demostraron que los pacientes con temblor esencial presentaban, a los tres años, un empeoramiento cognitivo significativo respecto los controles (fig. 1)[26]. Este deterioro lentamente progresivo es coherente con la asociación y el riesgo incrementado de demencia y deterioro cognitivo que presentaron los pacientes con temblor esencial del estudio NEDICES respecto a los controles, si bien sólo fue estadísticamente significativo para aquellos cuyos síntomas empezaban a partir de la senectud (mayores o iguales de 65 años)[27–29]. Recientemente, un estudio poblacional de Nueva York ha descrito la misma asociación entre el temblor esencial y la demencia[30]. La relación objetivada entre la edad a la que aparecen los primeros síntomas y el riesgo subyacente de desarrollar demencia recalca la importancia de la edad de presentación, ya que el temblor esencial de inicio en la juventud podría tratarse de una entidad clínica diferente sin riesgo elevado de disfunción cognitiva.

Existe poca literatura que analice la relación entre la esfera emocional y el temblor esencial. En este sentido, se ha observado que los pacientes con temblor esencial tienen una personalidad con tendencia a la evitación (pesimista, tímida, temerosa)[31], quizá en algunos aspectos similar a la que manifiestan los pacientes con enfermedad de Parkinson[32]. En cuanto a la prevalencia de síntomas depresivos en los pacientes con temblor esencial en series poblacionales, tampoco hay mucha información. En un reciente estudio donde se comparó la carga psicosocial de un grupo de pacientes con temblor esencial vistos en un centro terciario (N = 107) y otros provenientes de una muestra comunitaria (N = 90) se observó que un 8% presentaba depresión. Un análisis

Tabla 2
Deterioro cognitivo en el temblor esencial (datos del estudio NEDICES)

Área cognitiva	Tests neuropsicológicos	Valor p
Función cognitiva global	37-MMSE (intervalo = 0-37)	< 0,001
Función ejecutiva frontal	Trail Making Test-A (número de errores)	< 0,001
	Trail Making Test-A (tiempo para completarlo): > 5 minutos; ≤ 5 minutos	< 0,001
Fluencia verbal	Fluencia verbal (animales)	0,42
	Fluencia verbal (frutas)	< 0,001
Memoria	Denominación (puntuación 0-6)	0,019
	Recuerdo libre inmediato (puntuación 0-6)	0,012
	Recuerdo libre diferido (puntuación 0-6)	0,009
	Memoria lógica inmediata (puntuación 0-6)	0,003
	Memoria lógica diferida (puntuación 0-6)	0,008
Inteligencia premórbida	Test de acentuación de palabras (puntuación 0-30)	0,10

Modificada de Benito-León J, et al[24]. Variante de 37 ítems del examen Mini-Mental = 37-MMSE.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

multivariante reveló que la depresión era el único predictor de una peor calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con temblor esencial[33]. Los resultados del análisis del estudio NEDICES mostraron que los pacientes con temblor esencial tenían dos veces más posibilidades de referir síntomas depresivos y tres veces más de estar recibiendo antidepresivos[34]. En el análisis prospectivo, aquellos sujetos que aquejaban síntomas depresivos y estaban bajo tratamiento con antidepresivos tenían más riesgo de desarrollar temblor esencial a los tres años[34]. Ello conlleva importantes implicaciones prácticas en el estudio y seguimiento de los pacientes, como es la posibilidad de que los síntomas depresivos, al igual que ocurre con otras enfermedades neurodegenerativas como la de Parkinson y el Alzheimer, sea una manifestación premotora de la enfermedad[35].

Aunque la personalidad y otras alteraciones neuropsiquiátricas en el temblor tienen una larga historia[12], e, incluso, existe un estudio alemán publicado en la década de 1990[36] en el que se estudia la personalidad premórbida, en general, salvo la depresión, este epígrafe requiere estudios más pormenorizados[37]. En esencia, se han descrito rasgos peculiares de la personalidad (retraimiento, timidez y otros)[31], ansiedad, fobia social y, como se ha manifestado, trastornos del humor, sobre todo depresión[34].

Afectación del cerebelo en el temblor esencial

Aunque este perfil de alteración cognitiva no tiene una explicación neuroanatómica clara, el hecho de que estas alteraciones sean similares a las observadas en pacientes con lesiones cerebelosas es coherente con una disfunción del circuito cerebelo-tálamo-cortical[38]. El cerebelo se ha considerado como una estructura cuyas funciones esenciales son la coordinación y el control motor; sin embargo, los resultados de numerosos estudios han puesto de manifiesto la implicación del cerebelo en diferentes procesos cognitivos[39,40]. Asimismo, los estudios de neuroimagen funcional han aportado evidencias suficientes de que el cerebelo está implicado en distintas funciones cognitivas como el lenguaje, la memoria, la atención o la resolución de problemas, hecho plenamente consistente con la alteración cerebelosa objetivada en los pacientes con temblor esencial[41,42].

Desde la década de 1990, numerosos estudios han descrito alteraciones cerebelosas en los pacientes con temblor esencial (imposibilidad de realizar marcha en tándem, disdiadococinesia, o alteraciones oculomotoras, entre otras) con mayor frecuencia que en los controles[43–45]. Esta implicación funcional del cerebelo es reforzada en la década siguiente con el advenimiento de los estudios de neuroimagen estructural y funcional, que constituyen una excelente herramienta para entender el substrato anatómico del temblor esencial. Los estudios realizados con tomografía por emisión de positrones demuestran una mayor activación e incremento del flujo sanguíneo en los hemisferios cerebelosos en los pacientes con temblor esencial[46,47]. Asimismo, los hallazgos con resonancia magnética de alto campo (3 Tesla) han mostrado una alteración cerebelosa en estos pacientes[48].

Neuropatología del temblor esencial

Aunque tradicionalmente el temblor esencial se había considerado una entidad clínica funcional-metabólica (en 1991 sólo se habían descrito ocho estudios postmortem), los estudios clínicos y de neuroimagen sugerían una implicación del cerebelo, de forma funcional y estructural, en la génesis del temblor esencial. Todas estas alteraciones ilustraban la necesidad de objetivar una correlación patológica subyacente sobre la que sustentarse. Aunque inicialmente no se objetivaron alteraciones reseñables, cada vez más estudios han constatado alteraciones anatomopatológicas características. Louis et al[49] identifican por primera vez en un paciente con temblor esencial la presencia de cuerpos de Lewy localizados de forma restringida en el locus coeruleus, hallazgo que se repitió con posterioridad en estudios sucesivos[2]. La presencia de estas formaciones en el locus coeruleus sucede muy raramente en el cerebro de los ancianos controles, lo que implica que la existencia de cuerpos de Lewy en esta estructura no se debe a un proceso de envejecimiento normal. La causa por la que la presencia de cuerpos de Lewy en el locus coeruleus pueda inducir temblor no está clara y se ha propuesto que la lesión de esta estructura pudiese resultar en una disminución de la proyección noradrenérgica inhibitoria desde el locus coeruleus hasta las células de Purkinje[2].

No obstante, la mayoría de los cerebros estudiados por Louis et al[50] no han presentado cuerpos de Lewy, sino alteraciones degenerativas en el cerebelo (pérdida de células de Purkinje e incremento de «torpedos»). Los datos de un nuevo estudio con 33 pacientes mostraron una proporción significativamente más alta de alteraciones en el cerebelo (3/4 de los casos) que de presencia de cuerpos de Lewy en el locus coeruleus (1/4 de los casos)[50], lo cual es compatible con las alteraciones objetivadas en la neuroimagen en estudios previos. Por tanto, en virtud de estos resultados, la afectación neuropatológica de los pacientes con temblor esencial se ha clasificado en dos grupos: aquellos con presencia de cuerpos de Lewy restringida al tronco del encéfalo (temblor esencial con cuerpos de Lewy) y aquellos que muestran degeneración cerebelosa sin cuerpos de Lewy (temblor esencial cerebeloso)[51]. Esta heterogeneidad patológica pudiera explicar la heterogeneidad clínica que presentan los pacientes con temblor esencial, en el que se han definido numerosas alteraciones motoras además del temblor de acción (bradicinesia, temblor de reposo, temblor de intención, marcha atáxica), así como alteraciones no motoras (alteraciones de la personalidad, síntomas depresivos, ansiedad, fobia social, hipoacusia o alteraciones cognitivas, entre otras)[2,34,52].

¿Es una enfermedad neurodegenerativa?

Los torpedos, cuyo incremento significativo en el cerebelo es el rasgo patológico que define la forma cerebelosa, son acúmulos de neurofilamentos alterados que ocupan las células de Purkinje degeneradas, desplazando las células normales[53]. Estas alteraciones pueden objetivarse en diferentes entidades clínicas cuyo nexo en común es la destrucción de cerebelo (ataxias heredodegenerativas, ataxia cerebelosa paraneoplásica, o toxicidad por mercurio, entre otras)[53]. Por otra parte, los cuerpos de Lewy, que definen el segundo subtipo, constituyen el rasgo propio de enfermedades degenerativas como la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy[54]. Por tanto, las alteraciones estructurales protagonistas de ambos subtipos patológicos reflejan un proceso neurodegenerativo, que podría ser, dada la prevalencia del temblor esencial, el más común[55]. Otros datos que sugieren que el temblor esencial es una enfermedad neurodegenerativa son las características epidemiológicas (la incidencia y prevalencia se incrementan con la edad)[3,4], clínicas (deterioro cognitivo progresivo y mayor riesgo de demencia)[26,28], y pronósticas (mayor incidencia de mortalidad) del temblor esencial[56].

Relación entre temblor esencial, enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

Aunque el temblor esencial, la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy se consideran entidades clínicas distintas, es evidente que existe un solapamiento clínico y anatomopatológico, por lo que podrían considerarse diferentes manifestaciones de un mismo espectro clínico dentro de una entidad anatomopatológica común. La asociación existente entre el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson ha sido objeto de debate desde hace muchos años, y cada vez se incide más en el

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

hecho de que una sea un factor de riesgo para la otra e incluso la existencia de síndromes mixtos. Aunque debe recalcarse que tanto la enfermedad de Parkinson como el temblor esencial constituyen dos de los trastornos de movimiento más frecuentes[3,4,57–59], lo que implica que su coexistencia pudiese ser resultado de la casualidad, en el estudio NEDICES se ha encontrado un mayor riesgo de padecer enfermedad de Parkinson entre los pacientes con temblor esencial[60,61]. Asimismo, es llamativo que en ambas enfermedades se haya observado que el consumo de tabaco es un factor asociado a una menor prevalencia e incidencia de las mismas[62,63].

Conclusiones

El temblor esencial es el trastorno del movimiento más frecuente. Aunque el temblor es el dato definitorio de esta entidad, en los últimos años se han hecho esfuerzos para dilucidar la sintomatología no motora asociada al temblor esencial, de la misma manera que aparece en otras enfermedades como la enfermedad de Parkinson. La heterogeneidad clínica (trastornos motores y cognitivo-conductuales) y patológica documentada en esta revisión implica un nuevo escenario conceptual, en el que el temblor esencial, clásicamente considerado como una enfermedad monosintomática, podría considerarse como un conjunto de enfermedades que estarían vinculadas por la presencia de temblor cinético. Los datos epidemiológicos, anatomopatológicos y clínicos presentados en esta revisión son asimismo concordantes con que el temblor esencial podría ser una alteración cerebelosa de carácter degenerativo.

La descripción de cuerpos de Lewy en los cerebros de algunos pacientes con temblor esencial invita a incluir al temblor esencial en el espectro de las enfermedades por cuerpos de Lewy, entidades clínicas (enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy o enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy) caracterizadas por ser procesos degenerativos asociados a demencia.

Nuevos estudios sobre los mecanismos de la enfermedad nos ayudarán a caracterizar mejor el sustrato etiopatogénico de la enfermedad, permitiendo dilucidar estos interrogantes en un futuro cercano.

Lo que por el momento queda claro es que una substancial proporción de los pacientes con temblor esencial sufre alteraciones cognitivas y neuropsiquiátricas. El conjunto del temblor esencial debería considerarse como una enfermedad neurodegenerativa, que aunque en la mayoría de los casos es benigna, en otros genera gran incapacidad social y pérdida de la calidad de vida[64,65].

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Benito-León J, Louis ED. Clinical update: diagnosis and treatment of essential tremor. Lancet. 2007;369:1152–4.
2. Benito-León J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. Nat Clin Pract Neurol. 2006;2:666–78.
3. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. Mov Disord. 2003;18:389–94.
4. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Louis ED, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. Neurology. 2005;64:1721–5.
5. Bermejo-Pareja F, Benito-León J. El temblor esencial es una enfermedad neurodegenerativa. Med Clin (Barc). 2010;135:626–7.
6. Morales JM, Bermejo FP, Benito-León J, Rivera-Navarro J, Trincado R, Gabriel SR, et al., NEDICES Study Group. Methods and demographic findings of the baseline survey of the NEDICES cohort: a door-to-door survey of neurological disorders in three communities from Central Spain. Public Health. 2004;118:426–33.
7. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega-Q S, Díaz-Guzmán J, Rivera-Navarro J, Molina JA, et al. La cohorte de ancianos NEDICES. Metodología y principales hallazgos neurológicos. Rev Neurol. 2008;46:416–23.
8. Vega S, Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Vega-Valderrama LM, Rodríguez C, et al. Several factors influenced attrition in a population-based elderly cohort: Neurological disorders in Central Spain Study. J Clin Epidemiol. 2010;63:215–22.
9. Larsson T, Sjogren T. Essential tremor: a clinical and genetic population study. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1960;36:1–176.
10. Marshall J. Observations on essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1962;25:122–5.
11. Critchley E. Clinical manifestations of essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1972;35:365–72.
12. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1984;47:466–70.
13. Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: Clinical correlates in 350 patients. Neurology. 1991;41:234–8.
14. Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. Ann Neurol. 1994;35:717–23.
15. Tröster AI, Fields JA, Pahwa R, Wilkinson SB, Strait-Tröster KA, Lyons K, et al. Neuropsychological and quality of life outcome after thalamic stimulation for essential tremor. Neurology. 1999;53:1774–80.
16. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, Fabbrini G, Brusa L, Lenzi GL, et al. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. J Neurol. 2001;248:399–402.
17. Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts JW, Gross RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. Neurology. 2001;57:785–90.
18. Duane DD, Vermilion KJ. Cognitive deficits in patients with essential tremor. Neurology. 2002;58:1706.
19. Lacritz LH, Dewey Jr R, Giller C, Cullum CM. Cognitive functioning in individuals with "benign" essential tremor. J Int Neuropsychol Soc. 2002;8:125–9.
20. Tröster AI, Woods SP, Fields JA. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? Eur J Neurol. 2002;9:143–51.
21. Sahin HA, Terzi M, Uçak S, Yapici O, Basoglu T, Onar M. Frontal functions in young patients with essential tremor: a case comparison study. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2006;18:64–72.
22. Higginson CI, Wheelock VL, Levine D, King DS, Pappas CT, Sigvardt KA. Cognitive deficits in essential tremor consistent with frontosubcortical dysfunction. J Clin Exp Neuropsychol. 2008;30:760–5.
23. Kim JS, Song IU, Shim YS, Park JW, Yoo JY, Kim YI, et al. Cognitive impairment in essential tremor without dementia. J Clin Neurol. 2009;5:81–4.
24. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. Neurology. 2006;66:69–74.
25. Louis ED, Benito-León J, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Cognitive and motor functional activity in non-demented community-dwelling essential tremor cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81:997–1001.
26. Louis ED, Benito-León J, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. Eur J Neurol. 2010;17:1291–7.
27. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. Neurology. 2006;66:1500–5.
28. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-León J, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. Mov Disord. 2007;22:1573–80.
29. Benito-León J, Louis ED, Mitchell AJ, Bermejo-Pareja F. Elderly-onset essential tremor and mild cognitive impairment: a population-based study (NEDICES). J Alzheimer Dis. 2011;23:727-35.
30. Thawani SP, Schupf N, Louis ED. Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York. Neurology. 2009;73:621–5.
31. Chatterjee A, Jurewicz EC, Applegate LM, Louis ED. Personality in essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:958–61.
32. Macías Y, Benito-León J, Louis ED, Cano-Vindel A. Anger in Parkinson's disease: a case-control study. Mov Disord. 2008;23:195–9.
33. Lorenz D, Poremba C, Papengut F, Schreiber S, Deuschl G. The psychosocial burden of essential tremor in an outpatient- and a community-based cohort. Eur J Neurol. 2011. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03295.x.
34. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. Eur J Neurol. 2007;14:1138–46.
35. Burgut FT, Benaur M, Hencliffe C. Late-life depression: a neuropsychiatric approach. Expert Rev Neurother. 2006;6:65–72.
36. Poewe W, Karamat E, Kemmler GW, Gerstenbrand F. The premorbid personality of patients with Parkinson's disease: a comparative study with healthy controls and patients with essential tremor. Adv Neurol. 1990;53:339–42.
37. Louis ED. Essential tremor as a neuropsychiatric disorder. J Neurol Sci. 2010;289:144–8.
38. Louis ED. Temblor esencial: ¿un trastorno de degeneración cerebelosa? Rev Neurol. 2010;50:47–9.
39. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain. 1998;121:561–79.
40. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2004;16:367–78.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

41. Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the processing of single words. J Cogn Neurosci. 1989;1:15370.
42. Desmond JE, Gabrieli JD, Wagner AD, Ginier BL, Glover GH. Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working memory and fingertapping tasks as revealed by functional MRI. J Neurosci. 1997;17:9675–85.
43. Deuschl G, Wenzelburger R, Loffler K, Raethjen J, Stolze H. Essential tremor and cerebellar dysfunction. Clinical and kinematic analysis of intention tremor. Brain. 2000;123:1568–80.
44. Stolze H, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. Brain. 2001;124:2278–86.
45. Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, Sprenger A, Rambold H, Wenzelburger R, et al. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. Brain. 2003;126:1319–32.
46. Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG, Thompson PD, Findley LJ, Frackowiak RS, et al. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for over-activity of cerebellar connections. Ann Neurol. 1993;34:82–90.
47. Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. A positron emission tomography study of cerebral activation associated with essential and writing tremor. Arch Neurol. 1995;52:299–305.
48. Benito-León J, Alvarez-Linera J, Hernández-Tamames JA, Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ, Louis ED. Brain structural changes in essential tremor: voxel-based morphometry at 3-Tesla. J Neurol Sci. 2009;287:138–42.
49. Louis ED, Honig LS, Vonsattel JP, Maraganore DM, Borden S, Moskowitz CB. Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. Arch Neurol. 2005;62:1004–7.
50. Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS, Ross GW, Lyons KE, Pahwa R. Neuropathologic findings in essential tremor. Neurology. 2006;66:1756–9.
51. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. Brain. 2007;130:3297–307.
52. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. Neuroepidemiology. 2007;29:213–7.
53. Mizushima S. An ultrastructural observation of torpedoes in the human degenerative cerebellum. J Clin Electron Microscopy. 1976;9:5–6.
54. Auluck PK, Caraveo G, Lindquist S. α-Synuclein: membrane interactions and toxicity in Parkinson's disease. Annu Rev Cell Dev Biol. 2010;26:211–33.
55. Benito-León J. Essential tremor: one of the most common neurodegenerative diseases? Neuroepidemiology. 2011;36:77–8.
56. Louis ED, Benito-León J, Ottman R, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. A population-based study of mortality in essential tremor. Neurology. 2007;69:1982–9.
57. Benito-León J, Porta-Etessam J, Bermejo F. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson. Neurología. 1998;13Suppl1:2–9.
58. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. Mov Disord. 2003;18:267–74.
59. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. Neurology. 2004;62:734–41.
60. Louis ED, Benito-León J. Alzheimer's disease, Parkinson's disease and essential tremor: three common degenerative diseases with shared mechanisms? Eur J Neurol. 2010;17:765–6.
61. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80:423–5.
62. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Population-based case-control study of cigarette smoking and essential tremor. Mov Disord. 2008;23:246–52.
63. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Population-based prospective study of cigarette smoking and risk of incident essential tremor. Neurology. 2008;70:1682–7.
64. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Philadelphia Geriatric Morale Scale in essential tremor: a population-based study in three Spanish communities. Mov Disord. 2008;23:1435–40.
65. Martínez-Martín P, Jiménez-Jiménez FJ, Carroza García E, Alonso-Navarro H, Rubio L, Calleja P, et al. Most of the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) psychometric properties resulted in satisfactory values. J Clin Epidemiol. 2010;63:767–73.