

Temblor esencial y enfermedad de Parkinson: ¿existe una asociación?

Andrés Labiano-Fontcuberta, Julián Benito-León

Introducción. Las evidencias que apoyan una relación entre el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson son cada vez más numerosas.

Objetivo. Elucidar de forma crítica las evidencias a favor y en contra que relacionan estas dos patologías, agrupándolas desde un punto de vista epidemiológico, genético, clínico, de neuroimagen y anatomopatológico.

Desarrollo. Se incluye una completa actualización de los últimos estudios publicados en este campo en los cuales se analiza la relación entre ambas entidades. De dicho análisis se llega a la conclusión de que, en un subgrupo de pacientes, el temblor esencial podría ser un predictor de enfermedad de Parkinson. Asimismo, el hecho de que los familiares de los pacientes con enfermedad de Parkinson tengan mayor riesgo de presentar temblor esencial que la población general implica que ambos procesos podrían compartir una susceptibilidad genética común. Por otro lado, la demostración de que ciertos pacientes con temblor esencial presentan alteraciones del sistema dopaminérgico en las pruebas de neuroimagen funcional y la descripción de cuerpos de Lewy en el cerebro de un subgrupo de pacientes con temblor esencial podría constituir vínculos adicionales entre ambas entidades.

Conclusión. La convergencia de los datos revisados sugiere la posible existencia de un síndrome mixto 'temblor esencial-enfermedad de Parkinson' en algunos pacientes, cuya caracterización y base fisiopatológica deberá ser definida con mayor detalle en futuros estudios.

Palabras clave. Cerebelo. Cuerpos de Lewy. Enfermedad de Parkinson. Neurodegeneración. Temblor de reposo. Temblor esencial. Temblor postural. Transportador de dopamina.

Introducción

La relación potencial entre la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial ha sido motivo de debate en el ámbito científico-médico desde hace varias décadas [1-4]. Sin embargo, en los últimos años existe una evidencia creciente de que ambos trastornos podrían estar vinculados [1-3].

La prevalencia del temblor esencial en la población general se estima en un 0,4% [5], proporción que se incrementa de forma exponencial en la población mayor de 65 años, llegando a situarse entre un 4,6-14,3% en este subgrupo de edad [1-3,6,7]. El estudio *Neurological Diseases in Central Spain* (NEDICES), en consonancia con otros estudios poblacionales, ha demostrado que el temblor esencial es el trastorno de movimiento más prevalente (aproximadamente un 5% de los ancianos españoles lo padece) e incidente (616 por 100.000 personas-año) [8,9]. Es de esperar que, en los próximos años, el número de personas con temblor esencial aumente de forma significativa conforme más lon-

geva sea la población. La enfermedad de Parkinson es también una enfermedad relativamente frecuente en la senectud [10,11], estimándose una prevalencia del 1,5% en mayores de 65 años en España y una incidencia ajustada de 186,8 por 100.000 personas-año [10,11]. Estos datos epidemiológicos implican indefectiblemente un matiz controvertido a la hora de analizar la relación epidemiológica entre ambas patologías, es decir, el hecho de que tanto la enfermedad de Parkinson como el temblor esencial se encuentren entre los trastornos de movimiento más frecuentes, hace que su coexistencia en un mismo paciente pudiera deberse simplemente al azar.

Sin embargo, en la presente revisión se expone con detalle cómo los últimos datos publicados sugieren que ambas patologías coexisten con una frecuencia mayor de la que sería esperable simplemente por casualidad. Asimismo, se analiza el solapamiento existente entre sus características genéticas, clínicas y anatomopatológicas. Todos estos datos se resumen en la tabla I.

Servicio de Neurología; Hospital Universitario 12 de Octubre (A. Labiano-Fontcuberta, J. Benito-León). Departamento de Medicina; Facultad de Medicina; Universidad Complutense (A. Labiano-Fontcuberta, J. Benito-León). Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas, CIBERNED (J. Benito-León). Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Julián Benito León.
Avda. Constitución 73, portal 3,
7.º izq. E-28821 Coslada (Madrid).

E-mail:

jbenitol@meditex.es

Aceptado tras revisión externa:

13.09.12.

Cómo citar este artículo:

Labiano-Fontcuberta A, Benito-León J. Temblor esencial y enfermedad de Parkinson: ¿existe una asociación? *Rev Neurol* 2012; 55: 479-89.

© 2012 Revista de Neurología

Tabla I. Resumen de los principales estudios que apoyan una relación entre el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson.

| | |
|-----------------------------|--|
| Estudios epidemiológicos | <p>Una serie de 13 pacientes con temblor postural como manifestación inicial desarrollaron finalmente una enfermedad de Parkinson [18]</p> <p>El riesgo de presentar enfermedad de Parkinson es cuatro veces mayor en los pacientes con temblor esencial que en los controles [20]</p> <p>El riesgo de tener temblor esencial es 6-10 veces mayor en los pacientes con enfermedad de Parkinson que en los controles [21]</p> <p>El riesgo de tener temblor esencial es 3-10 veces mayor en los pacientes con enfermedad de Parkinson que en los pacientes con parkinsonismos plus [23]</p> |
| Estudios genéticos | <p>Los familiares de primer grado de pacientes con enfermedad de Parkinson tienen 2-3 veces más probabilidades de presentar temblor esencial [24,25]</p> <p>Sólo los familiares de los pacientes con enfermedad de Parkinson fundamentalmente tremorígeno tienen más riesgo de presentar temblor esencial [24,25]</p> <p>En los pacientes en los que coexisten temblor esencial y enfermedad de Parkinson, el lado corporal más afecto por el temblor esencial coincide con el lado corporal más afecto por la enfermedad de Parkinson [26,27]</p> |
| Estudios clínicos | <p>Los pacientes con temblor esencial presentan rigidez/bradicinesia en los tests de movimientos alternantes [47]</p> <p>Hasta un 20% de los pacientes con temblor esencial tiene temblor de reposo fenomenológicamente idéntico al de la enfermedad de Parkinson [21]</p> <p>El temblor esencial, al igual que la enfermedad de Parkinson, presenta un espectro clínico heterogéneo asociado al temblor [49]</p> <p>La presencia de depresión en los pacientes con temblor esencial puede constituir una manifestación promotora de la enfermedad [59]</p> <p>Los pacientes con temblor esencial presentan manifestaciones neuropsiquiátricas [62]</p> |
| Estudios de neuroimagen | <p>Los pacientes con temblor esencial presentan una captación disminuida en el DATSCAN respecto los controles [70]</p> <p>Aunque la imagen del DATSCAN no revele alteraciones, su estudio semicuantitativo confirma que los pacientes con temblor esencial presentan niveles de transportador de la dopamina inferiores a los controles [72]</p> <p>La alteración que presentan en el DATSCAN los pacientes con temblor esencial es superponible a la de los pacientes con enfermedad de Parkinson fundamentalmente tremorígeno [70,73,74]</p> <p>Los estudios de ecografía transcraneal demuestran hiperecogenicidad en los pacientes con temblor esencial [78]</p> |
| Estudios anatomopatológicos | <p>Una cuarta parte de los pacientes con temblor esencial tienen cuerpos de Lewy en el <i>locus coeruleus</i> [81]</p> |

Metodología

Las referencias sobre las que se sustenta la presente revisión están obtenidas de la búsqueda en la base de datos de Medline entre 1960 y agosto de 2012, con la combinación de los términos: 'essential tremor', 'Lewy bodies', 'Parkinson's disease' y 'tremor'. Todos los libros y tratados especializados en trastornos del movimiento han sido igualmente incluidos. Los datos revisados se han contrastado con los estudios personales de los propios autores, funda-

mentalmente de los obtenidos de la cohorte poblacional de ancianos NEDICES [12-14]. El conjunto de lo anteriormente expuesto proporcionará al lector un enfoque riguroso a la hora de dilucidar la asociación entre estos dos trastornos.

Evidencias epidemiológicas

Los primeros estudios clínicos que analizaron la asociación entre ambos trastornos se remontan a la década de los noventa. Ya entonces pudo inferirse que ambas patologías coexistían con mayor frecuencia de la esperada, aunque con una estimación leve [15] o levemente moderada [16]. Esta presunción inicial adquirió mayor precisión y solidez con los resultados derivados de varios estudios ulteriores, que describieron de forma consistente una mayor incidencia de enfermedad de Parkinson en el seguimiento de los pacientes con temblor esencial [1-3].

Antes de exponer los resultados de los diversos estudios poblacionales, queremos explicar los controvertidos matices clínicos inherentes al estudio de la asociación entre estas dos entidades.

Es bien conocido que algunos pacientes con enfermedad de Parkinson pueden comenzar clínicamente con un temblor postural asimétrico idéntico al esencial, meses o años antes de desarrollar el resto de las manifestaciones parkinsonianas clásicas (rigidez, bradicinesia) [17]. Este hecho puede implicar problemas a la hora de diagnosticar correctamente ambas entidades, en algunos pacientes, especialmente en fases iniciales. Así, un paciente que presenta un temblor postural asimétrico como única manifestación clínica puede ser erróneamente diagnosticado de temblor esencial, cuando, en realidad, presenta una enfermedad de Parkinson en fases iniciales, lo que conllevaría indefectiblemente a una potencial sobrestimación de la asociación de ambas entidades. Sirvan como ejemplo dos estudios representativos. En el estudio de Jain et al [17], en el que se analizaron los errores diagnósticos cometidos en una serie de 71 pacientes consecutivos derivados a un hospital terciario con el diagnóstico inicial de temblor esencial, tras cinco años de seguimiento se observó que hasta un 37% de los pacientes tenía en realidad una enfermedad de Parkinson; es decir, uno de cada tres pacientes con temblor había sido erróneamente diagnosticado de temblor esencial [17]. Otro trabajo retrospectivo donde se estudiaron 13 pacientes diagnosticados inicialmente de temblor esencial (su única manifestación era la presencia de temblor postural asimétrico) mostró que todos ellos acabaron desarrollan-

do enfermedad de Parkinson a lo largo de los 10 años de seguimiento [18]. Un análisis preliminar de todos estos datos sugiere que se trataría de pacientes con enfermedad de Parkinson diagnosticados erróneamente como temblor esencial; sin embargo, un análisis más crítico y pormenorizado invita a plantear la siguiente cuestión: ¿es posible que los pacientes tuviesen inicialmente temblor esencial y, con el paso de los años, hubiesen desarrollado enfermedad de Parkinson? Para responder a esta pregunta surge un serio problema metodológico; la enorme complejidad que supone diagnosticar a un paciente con enfermedad de Parkinson con historia previa o coexistencia de temblor esencial.

Con este objetivo, los últimos estudios clínicos han introducido estrictos criterios diagnósticos para ayudar a responder a estas cuestiones. En primer lugar, es bien conocido que un paciente con un temblor postural asimétrico aislado (por tanto, diagnosticado inicialmente de temblor esencial) desarrollará, si en realidad padece una enfermedad de Parkinson en fases iniciales, el resto de las manifestaciones clínicas cardinales parkinsonianas (bradicinesia, rigidez o inestabilidad postural) en un tiempo estimado de uno a cinco años [19]. Por tanto, estableciendo un período de tiempo de, al menos, cinco años, entre el inicio de la aparición de un temblor postural y el de otras manifestaciones parkinsonianas, puede asegurarse, con relativa seguridad, que ambos procesos podrían coexistir en un mismo paciente [19]. En segundo lugar, en los últimos años se ha profundizado en la descripción de las características clínicas propias que ayudan a diferenciar semiológicamente el temblor postural de los pacientes con temblor esencial del temblor postural de la enfermedad de Parkinson, facilitando al clínico un correcto diagnóstico e, incluso, la posibilidad de reconocer la coexistencia de ambos procesos (Tabla II) [1-3]. Al contrario de lo que ocurre con el temblor esencial, en donde el temblor postural se manifiesta inmediatamente después de levantar al frente las extremidades superiores, el temblor postural de la enfermedad de Parkinson típicamente ocurre tras una latencia de varios segundos o incluso minutos, a lo que se ha denominado ‘temblor reemergente’ [17]; por tanto, la presencia de un temblor postural sin latencia de inicio en un paciente parkinsoniano sugiere la coexistencia de un temblor esencial.

Los estudios epidemiológicos actuales han incluido todas estas limitaciones a la hora de analizar los resultados obtenidos. En el estudio de Benito-León et al [20], basado en la cohorte poblacional NEDICES, constituido por 3.813 ancianos de más de 65 años (Tabla III), se siguió durante tres años y

Tabla II. Características que permiten identificar a pacientes parkinsonianos en los que coexiste un temblor esencial.

Historia previa de temblor intencional de larga evolución (más de cinco años)

Antecedentes familiares de temblor

Temblor postural sin latencia de inicio (el temblor se reproduce inmediatamente después de levantar las extremidades)

Presencia de temblor en la voz

Temblor con la escritura o con el dibujo de la espiral de Arquímedes

Mejoría del temblor con alcohol o betabloqueantes

medio a una cohorte de pacientes con temblor esencial ($n = 207$) y a un grupo control de la misma población sin dicha patología ($n = 3.606$). El principal resultado fue que el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson en los pacientes con temblor esencial era cuatro veces mayor que en los controles sin temblor esencial. Los pacientes con temblor esencial también presentaron más riesgo de presentar parkinsonismo inducido por fármacos [20]. Sin embargo, no se observó una asociación entre el temblor esencial y otros parkinsonismos [20]. En dicho trabajo, la duración media entre el inicio del temblor esencial y el inicio de las manifestaciones propias de la enfermedad de Parkinson fue de 8,7 años [20]. Con el objetivo de aportar mayor consistencia a los resultados encontrados, se realizaron varios análisis adicionales. Así, los resultados siguieron siendo estadísticamente significativos, tanto tras excluir pacientes con temblor esencial con una duración, entre la aparición del temblor y las manifestaciones parkinsonianas, inferior a seis años y tras asumir un porcentaje de error en el diagnóstico de temblor esencial de un 15% [20].

Los resultados de otros estudios son consistentes con esta asociación. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles de 600 pacientes, se observó que los pacientes con enfermedad de Parkinson tenían entre 6 y 10 veces más probabilidades de tener temblor esencial respecto a los pacientes sin enfermedad de Parkinson [21].

Resulta muy interesante comprobar cómo esta asociación que se observa de forma consistente entre el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson no es reproducible en otros parkinsonismos, como los parkinsonismos plus. En un estudio retrospectivo en el que se revisaron los historiales de 164 pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson,

Tabla III. Riesgo de parkinsonismo en los pacientes con temblor esencial (estudio NEDICES) [20].

| | Temblor esencial | Controles | Riesgo relativo |
|-------------------------------------|------------------|-----------|--|
| Parkinsonismo de cualquier tipo | 12 (5,8%) | 56 (1,6%) | 3,47 (IC 95% = 1,82-6,59); $p = 0,001$ |
| Enfermedad de Parkinson | 6 (3%) | 24 (0,7%) | 4,27 (IC 95% = 1,72-10,61); $p = 0,002$ |
| Parkinsonismo inducido por fármacos | 4 (2%) | 18 (0,5%) | 3,06 (IC 95% = 1,03-9,09); $p = 0,04$ |
| Otros parkinsonismos | 2 (1%) | 14 (0,4%) | 1,9 (IC 95% = 0,43-8,45); $p = 0,4$ |

La duración media entre el inicio del temblor y el inicio de las manifestaciones parkinsonianas fue de 8,7 años. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

68 con parálisis supranuclear progresiva y 31 con degeneración corticobasal, se observó que, al menos cinco años antes del inicio de la sintomatología parkinsoniana, hasta un 12,2% de los pacientes con enfermedad de Parkinson había presentado previamente el diagnóstico de temblor esencial, frente al 2,9% de los pacientes con parálisis supranuclear progresiva y un 0% de los pacientes con degeneración corticobasal [22]. Otro estudio retrospectivo en que se incluyeron 210 pacientes con enfermedad de Parkinson y 210 con parkinsonismos plus cuantificó que los pacientes con enfermedad de Parkinson tenían entre tres y 13 veces más riesgo de estar precedidos por temblor esencial que los pacientes con parkinsonismos plus [23]. Por tanto, los resultados de los estudios clínicos actuales sugieren que el temblor esencial precede al desarrollo de una enfermedad de Parkinson en un número significativo de pacientes, postulándose como un factor de riesgo para el desarrollo de ésta. Esta asociación no se observa entre el temblor esencial y otros parkinsonismos, lo que enfatiza la especificidad de esta asociación. Nuevos estudios poblacionales adicionales que se encuentran en marcha nos ayudarán a caracterizar con mayor precisión esta intrincada asociación.

Asociación genética

En los últimos años se han publicado varios estudios con el objetivo de describir la posible asociación familiar entre ambas patologías. El estudio de Rocca et al [24], basado en una muestra poblacional de Minnesota (Estados Unidos), observó que los familiares de primer grado de los pacientes con en-

fermedad de Parkinson tenían entre dos y tres veces más probabilidades de tener temblor esencial que los de los controles sin enfermedad de Parkinson. Esta asociación sólo aparecía en el subgrupo de pacientes cuya enfermedad de Parkinson tenía un inicio por debajo de los 66 años [24]. Estos autores enfatizaron un detalle interesante, y fue que esta asociación sólo se daba en los familiares de aquellos pacientes con formas clínicas de enfermedad de Parkinson en las que predominaba el temblor [24]. Estos resultados son consistentes con los encontrados en el estudio de casos y controles de Spanaki et al [25], en el que se observó que los parientes de primer grado de los pacientes con enfermedad de Parkinson tenían entre tres y cuatro veces más probabilidades de presentar temblor esencial respecto a los parientes de los controles sanos. Este riesgo se incrementaba notablemente si el paciente con enfermedad de Parkinson tenía una forma clínica predominantemente tremórica [25].

Los resultados de todos estos estudios sugieren que la enfermedad de Parkinson (al menos las formas clínicas en las que predomina el temblor) y el temblor esencial compartirían una susceptibilidad genética común, presunción que es sustentada por estudios adicionales [26,27]. En una serie de 22 pacientes con temblor esencial desde la adolescencia y que desarrollaron signos parkinsonianos, cuatro décadas más tarde, se describió cómo, en todos ellos, éstos aparecieron en el mismo lado sobre el que había aparecido inicialmente el temblor esencial [26]. Estos datos son consistentes con el estudio de Minen et al [27], en el que se incluyeron 53 pacientes diagnosticados de temblor esencial y enfermedad de Parkinson, confirmando que el lado corporal más afecto de temblor esencial correspondía también al lado corporal con mayor afectación parkinsoniana.

Sin embargo, aún no se ha encontrado un vínculo genético sólido común a ambas enfermedades. A pesar de su alta agregación familiar, no se han identificado los genes implicados en el temblor esencial [28]. Un estudio que incluyó 110 pacientes con temblor esencial no encontró mutaciones en el gen de la parkina [29], cuya mutación es la causa más frecuente de enfermedad de Parkinson de inicio precoz [30]. Salvo un estudio anecdótico [31], tampoco se ha demostrado que los pacientes con temblor esencial presenten mutaciones en el gen *LRRK2* (dardarina) [28]. Hasta la fecha, un polimorfismo del gen *LINGO1*, implicado en la regulación de la supervivencia neuronal, la regeneración de los axones del sistema nervioso central y la maduración de los oligodendrocitos, constituye el único vínculo genético entre ambas entidades [32]. En modelos ani-

males con enfermedad de Parkinson se ha demostrado que la inhibición de la actividad de *LINGO1* promueve la supervivencia y el funcionamiento de las neuronas dopaminérgicas [33]. Un estudio islandés de 2009 describió que el ser portador del alelo G del polimorfismo rs9652490 del gen *LINGO1* confería mayor riesgo de desarrollar temblor esencial [34]. Posteriormente, los investigadores de la Clínica Mayo comunicaron que el alelo A s9652490 está presente tanto en pacientes con temblor esencial como en pacientes con enfermedad de Parkinson [32], asociación que, sin embargo, no se ha podido confirmar en dos estudios recientes [35,36]. Dada la falta de consistencia en los resultados de los diferentes estudios, todavía no puede determinarse si variaciones en el gen *LINGO1* se asocian a un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson, temblor esencial o a ambas.

Asociación clínica

El principal vínculo clínico entre ambas entidades es, sin duda, el temblor. La característica clínica que define el temblor esencial es el temblor, el cual puede ser postural (aparece al mantener una postura antigravitatoria, como, por ejemplo, mantener los brazos extendidos), cinético (aparece al realizar un movimiento voluntario, como comer o escribir) e intencional (aparece cuando se hace un movimiento dirigido a un objetivo; por ejemplo, al realizar la maniobra dedo-nariz). Sin embargo, el temblor característico en la enfermedad de Parkinson es un temblor que aparece en reposo; es decir, sin mantener contracción muscular [1-3]. Esta aseveración simplista no resulta tan fácilmente aplicable a la práctica clínica, donde existe un solapamiento notable entre las manifestaciones clínicas de ambos trastornos que, en determinados casos, puede provocar problemas de diagnóstico diferencial entre ambas patologías.

Temblor de acción

El temblor postural está presente hasta en un 88-92% de los pacientes con enfermedad de Parkinson [37,38]. Sin embargo, presenta divergencias semiológicas que permiten diferenciarlos clínicamente [39]:

- Los pacientes con temblor esencial presentan un temblor cinético de una amplitud notablemente mayor al postural, mientras que en los pacientes con enfermedad de Parkinson sucede al contrario.
- El temblor postural de los pacientes con temblor esencial afecta a varios grupos articulares (hom-

bro, codo, muñeca o dedos), mientras que en la enfermedad de Parkinson afecta a los grupos más distales, fundamentalmente a los dedos.

- En los pacientes con temblor esencial, el temblor postural típicamente produce un movimiento de flexoextensión de la muñeca, mientras que en la enfermedad de Parkinson es de pronosupinación.
- El temblor postural de la enfermedad de Parkinson típicamente ocurre tras una latencia de varios segundos a minutos (temblor reemergente).

Temblor de reposo

Esta manifestación cardinal de la enfermedad de Parkinson aparece en un 20-30% de los pacientes con temblor esencial [40,41], fundamentalmente aquéllos con formas clínicas más graves y de mayor duración (más de 40 años) [40]. Característicamente, el temblor de reposo en pacientes parkinsonianos se incrementa al caminar, mientras que en los pacientes con temblor esencial disminuye [42].

Temblor cefálico

Aunque el temblor cefálico es una característica habitual del temblor esencial, especialmente en las mujeres [43,44], éste puede estar presente hasta en un 17% de los pacientes con enfermedad de Parkinson [37]. El temblor cefálico de los pacientes con temblor esencial es un temblor postural que desaparece con el reposo (decúbito), mientras que en la enfermedad de Parkinson persiste con el reposo [45].

Bradícinesia

La bradicinesia, un signo cardinal de la enfermedad de Parkinson, clásicamente no se asocia al temblor esencial. Sin embargo, existen estudios que demuestran que los pacientes con temblor esencial sí tienen un cierto componente de bradicinesia asociado. Un estudio cuantificó movimientos rápidos de pronosupinación en 10 pacientes con temblor esencial, 20 pacientes con enfermedad de Parkinson y 10 controles, señalando que los pacientes con temblor esencial presentaban una lentitud mayor que los controles, similar a los enfermos con enfermedad de Parkinson [46]. Otro estudio realizado en 61 pacientes con temblor esencial y 122 controles comunicó que los pacientes con temblor esencial exhibían mayor lentitud en los movimientos de los dedos y mayor lentitud de reacción que los controles [47]. En ningún caso se ha observado una menor amplitud de los movimientos o *freezing* en los pacientes con temblor esencial.

Proceso multisistémico, alteraciones neuropsiquiátricas

La enfermedad de Parkinson constituye, en realidad, un proceso multisistémico, caracterizado por la presencia de síntomas no motores que acompañan o preceden al síndrome motor característico de la enfermedad, como la presencia de deterioro cognitivo, demencia, hiposmia, estreñimiento, depresión o alteración del sueño REM [48]. De esta forma, la sintomatología motora constituye sólo la 'punta del iceberg' de todo el complejo sintomático que caracteriza a la enfermedad de Parkinson. De forma similar a lo que ocurre en la enfermedad de Parkinson, se ha constatado que el temblor esencial también presenta un espectro clínico heterogéneo asociado al temblor [49]. En los últimos años se han descrito manifestaciones motoras (imposibilidad de realizar marcha en tándem, disdiadococinesia o ataxia) [50], alteraciones oculomotoras [51], alteraciones cognitivas (alteración en el nivel de atención, función ejecutiva, memoria o fluencia verbal) [52-55], incluyendo demencia [56,57], alteraciones conductuales (alteraciones de la personalidad y síntomas depresivos) [58,59], hipoacusia [60] o alteraciones en el sueño [61] en los pacientes con temblor esencial. Esta heterogeneidad clínica descrita ha modificado en la última década el concepto de temblor esencial, considerado clásicamente como un trastorno benigno monosintomático [49].

Merece la pena incidir, por su reciente constatación y por la relevancia clinicoepidemiológica que conlleva, en la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas de los pacientes con temblor esencial [62]. En primer lugar, en el estudio NEDICES, se encontró un empeoramiento cognitivo significativo a los tres años de seguimiento en los pacientes con temblor esencial respecto al grupo control [54]. En el mismo estudio, se constató una alteración estadísticamente significativa en distintas áreas cognitivas, como fueron la atención, función ejecutiva, memoria (inmediata y diferida) y fluencia verbal en el grupo con temblor esencial con respecto a los controles sin temblor [52]. Otro dato añadido que acentúa la relación entre temblor esencial y enfermedad de Parkinson es la constatación de manifestaciones psiquiátricas. 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 [59]. Además, 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 [59].

Esta última observación es especialmente relevante, ya que sugiere que, al igual que ocurre con la enfermedad de Parkinson, los síntomas neuropsiquiátricos podrían ser una manifestación premotora del temblor esencial, presunción que requiere estudios adicionales en los que sustentarse.

Por otro lado, no se ha podido comprobar una asociación entre el temblor esencial y algunas de las características clínicas propias de la enfermedad de Parkinson. Por ejemplo, en un estudio inglés que incluía a 59 pacientes con temblor esencial, 64 pacientes con enfermedad de Parkinson tremorígeno y 74 controles, no se encontraron diferencias en los tests olfativos entre los pacientes con temblor esencial y los controles [63]. Por otra parte, un estudio muy reciente ha puesto de manifiesto que los pacientes con temblor esencial no presentan alteraciones disautonómicas, a diferencia de los pacientes con enfermedad de Parkinson [64].

Evidencias de neuroimagen

En el estudio de los trastornos del movimiento es habitual la utilización de la imagen del sistema dopaminérgico mediante tomografía con trazadores moleculares (tomografía por emisión de positrones y tomografía simple por emisión de fotón único) [65]. El transportador de la dopamina (DaT) constituye en la actualidad la diana molecular de referencia para la monitorización del estado de la vía nigroestriada [65]. El DaT está considerado como un marcador de la integridad de las neuronas dopaminérgicas, ya que está disminuido en aquellas enfermedades que cursan con pérdida de neuronas de la sustancia negra [65].

La técnica más implantada en España es el I-123-FP-CIT-SPECT (DATSCAN), que utiliza como radiotrazador el fluorocarboxiidofeniltropano (ioflupano), análogo de la cocaína con una alta afinidad por el DaT [65]. En la enfermedad de Parkinson puede observarse un estriado anormal, con captación disminuida generalmente bilateral y predominantemente contralateral a la del hemisferio más afectado clínicamente [65]. La alteración de la captación se inicia invariablemente en la zona posterior (en el putamen) y es ya evidente en momentos preclínicos de la enfermedad [66]. La normalidad de un DATSCAN hace muy improbable la lesión dopaminérgica presináptica, pero no la excluye totalmente. El grupo de falsos negativos (imagen normal en parkinsonismo clínico), denominado con el acrónimo SWEDD (*scans without evidence of dopaminergic degeneration*), se cifra en un 3-5% [67].

Tradicionalmente se ha considerado que los pacientes con temblor esencial no presentan alteraciones en el DATSCAN, lo que significa que en este trastorno no existe una alteración dopaminérgica subyacente. De hecho, la imagen del DATSCAN se propuso inicialmente como ayuda para diferenciar entre enfermedad de Parkinson y temblor esencial [68]. Especialmente útil puede resultar la utilización de esta prueba para afinar el diagnóstico en aquellos pacientes con enfermedad de Parkinson en fases iniciales que presentan un temblor de acción aislado. En un reciente estudio español, se analizaron mediante DATSCAN 167 pacientes cuya única manifestación era un temblor de acción [69]. En este estudio se encontró que hasta un 68% de los pacientes presentaba una captación disminuida en el DATSCAN; es decir, se concluyó que eran, por tanto, pacientes con enfermedad de Parkinson en etapas iniciales [69]. Un inicio del temblor por encima de los 50 años y una distribución asimétrica eran las variables que más se asociaron a una captación anómala en el DATSCAN [69]. Sin embargo, estudios recientes señalan que, al menos en un subgrupo de pacientes con temblor esencial, sí existe una alteración de la vía nigroestriatal [70]. El estudio de Isaias et al [70] señaló que los pacientes con temblor esencial presentaban una menor densidad de DaT en el estriado con respecto a los controles, aunque no con niveles tan bajos como los pacientes con enfermedad de Parkinson. No obstante, este hallazgo no ha sido observado en todos los pacientes con temblor esencial [68,71]. Aunque la valoración visual (estimación cualitativa) es suficiente para la práctica clínica, es necesario el apoyo de sistemas de cuantificación que transformen la percepción visual en datos objetivos. Un reciente estudio heleno constituido por 28 pacientes con temblor esencial, 28 controles sanos y 33 pacientes con enfermedad de Parkinson no ha demostrado ninguna alteración cualitativa en el DATSCAN entre los pacientes con temblor esencial y los controles [72]; sin embargo, al realizar un estudio semicuantitativo de la imagen, se observó que los pacientes con temblor esencial presentaban sistemáticamente niveles reducidos de DaT comparados con los controles [72].

Un hecho interesante que enfatiza la asociación entre ambas patologías es la demostración de que aquellos pacientes con temblor esencial en los cuales se ven alteraciones en el DATSCAN presentan una disminución de la captación superponible a los pacientes con enfermedad de Parkinson de fenotipo tremorígeno, localizada fundamentalmente en el núcleo caudado y el putamen, patrón diferente al que se encuentra en los pacientes con enfermedad

de Parkinson de fenotipo rigidoacinéutico, en donde la disminución de la captación se centra en la zona posterior del putamen [70,73,74]. Aunque estos hallazgos sugieren que el temblor esencial y las formas tremorígenas de enfermedad de Parkinson podrían compartir una misma alteración dopaminérgica, preferentemente localizada en el núcleo caudado [70], lo cierto es que en la gran mayoría de los estudios no se ha demostrado que los pacientes con temblor esencial presenten alteraciones en el DATSCAN, lo que limita la asociación entre estas dos patologías en el ámbito de la neuroimagen.

Aunque tradicionalmente las imágenes de resonancia magnética no son útiles para diferenciar entre enfermedad de Parkinson y temblor esencial, la aplicación de nuevas técnicas está aportando nuevas características diferenciales entre ambos procesos. Recientemente, los estudios de volumetría basada en vóxeles, mediante resonancia magnética del alto campo (3 T), han demostrado una afectación cerebelosa en los pacientes con temblor esencial [75]. En un reciente estudio, donde se utilizaron secuencias de tensor de difusión (que valoran la movilidad de agua en los axones y células gliales, permitiendo así visualizar las vías anatómicas) en una serie de 25 pacientes con temblor esencial, 15 pacientes con enfermedad de Parkinson y 15 controles sanos, se encontró que los pacientes con temblor esencial presentaban alteraciones en la difusión en el pedúnculo cerebeloso superior y el núcleo dentado [76].

Los estudios de ecografía transcraneal suponen un vínculo adicional entre la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial, ya que orientan a un mecanismo fisiopatológico común a ambos procesos. En los pacientes con enfermedad de Parkinson se detecta una hiperecogenicidad en el mesencéfalo, especialmente en el lado contralateral al hemicuerpo más afecto, mediante estudios de ecografía transcraneal [77]. Este hallazgo se considera como un marcador de disfunción nigroestriatal [77]. Estudios recientes de ecografía transcraneal han mostrado que la hiperecogenicidad de la sustancia negra es más frecuente en los pacientes con temblor esencial (hasta un 20%) que en la población asintomática normal (donde sólo se observó en el 10% de los sujetos analizados) [78].

Asociación neuropatológica

Hasta hace pocos años, el sustrato anatomopatológico del temblor esencial era completamente desconocido. Louis et al identificaron por primera vez, en el año 2005, en un estudio *post mortem* de un

paciente con temblor esencial, la presencia de cuerpos de Lewy localizados de forma restringida en el *locus coeruleus* [79]. Estudios posteriores del mismo equipo de investigadores han permitido caracterizar y definir mejor las características anatomopatológicas del temblor esencial, permitiendo clasificar a los pacientes en dos subgrupos, en virtud de los hallazgos observados [80,81]: en un primer grupo (hasta tres cuartas partes de los cerebros estudiados) se describen alteraciones degenerativas en el cerebelo, es decir, pérdida de células de Purkinje e incremento de 'torpedos' (acúmulos de neurofilamentos alterados que ocupan las células de Purkinje degeneradas, desplazando las células normales); en un segundo grupo (tan sólo un cuarto de los cerebros estudiados) se observan cuerpos de Lewy en el *locus coeruleus*, quedando preservado el cerebelo. 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 [1-3].

Estos hallazgos constituyen la correlación patológica a los numerosos estudios de neuroimagen que implicaban estructural y funcionalmente al cerebelo en la génesis del temblor esencial [75,82-84]. Por otro lado, la presencia de cuerpos de Lewy en el cerebro de algunos pacientes con temblor esencial constituye un vínculo adicional entre el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson. Está por demostrar si dicha presencia de cuerpos de Lewy en el tronco del encéfalo puede extenderse progresivamente a otras regiones anatómicas (sustancia negra), predisponiendo así al desarrollo de una enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa: ¿y el temblor esencial?

En los apartados anteriores hemos introducido aspectos epidemiológicos, clínicos y anatomopatológicos que subrayan la naturaleza degenerativa del temblor esencial [85]. Sin embargo, la vinculación de este atributo al temblor esencial sigue siendo motivo de debate en el ámbito neurológico [85].

En primer lugar, es fundamental definir conceptualmente el término 'degenerativo' o 'neurodegenerativo', ya que, a pesar de su uso generalizado en la terminología científico-médica, es un concepto limitado desde un punto de vista estrictamente clínico [85]. Lo neurodegenerativo abarca aquellas enferme-

dades neurológicas caracterizadas por una pérdida de función lenta o muy lentamente progresiva de un grupo o grupos neuronales funcionales [85]. Habitualmente su etiología se desconoce y muchas de ellas comparten una génesis fisiopatogénica común: la acumulación de proteínas anómalas en el sistema nervioso [85]. Atendiendo a esta definición, el temblor esencial puede considerarse una entidad clínica degenerativa, como lo muestra el hecho de que la mayoría de la bibliografía actual ya lo incluye bajo el epígrafe de enfermedades neurodegenerativas [85].

En segundo lugar, aunque la mayoría de las enfermedades neurológicas consideradas como degenerativas presentan mal pronóstico (enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica o ataxias cerebelosas, entre otras) [85-87], esta característica no tiene por qué ser consustancial al término degenerativo. Esta tradicional asociación entre degenerativo y enfermedades de mal pronóstico es el origen de las reticencias actuales a considerar el temblor esencial como una enfermedad degenerativa. Sin embargo, en nuestra opinión, no debe atribuirse el término 'benigno' al temblor esencial de forma sistemática, ya que esta etiqueta sólo es cierta para un subgrupo de pacientes. Está bien documentado que, según progresa la enfermedad, el temblor empeora y afecta a más zonas corporales y además podría estar relacionado con un pequeño incremento del riesgo de mortalidad [1-3,88]. La progresión del temblor esencial conlleva indefectiblemente una mayor discapacidad que implica un deterioro funcional significativo en actividades diarias básicas, como comer, escribir, conducir o el autocuidado corporal [1-3]. Todo ello se traduce en una gran incapacidad social y pérdida de la calidad de vida [89,90].

Conclusiones

En la actualidad existe un enconado debate científico-médico sobre la asociación de estas dos patologías. Existen autores que, en virtud de los resultados aquí presentados, se posicionan claramente a favor de esta asociación, postura que no es compartida por otros muchos colegas médicos.

Aunque es evidente que la gran mayoría de pacientes con temblor esencial nunca desarrollará una enfermedad de Parkinson con el paso de los años, los estudios actuales sí parecen sugerir que un determinado subgrupo de pacientes con temblor esencial podría evolucionar a un trastorno parkinsoniano. Esta evolución de un fenotipo de temblor esencial a un fenotipo parkinsoniano es la base de lo que

algunos autores ya denominan 'síndrome mixto temblor esencial-enfermedad de Parkinson,' entidad propia que tendría unas características diferentes al temblor esencial y a la enfermedad de Parkinson, ya que estos enfermos presentan una enfermedad de Parkinson fundamentalmente tremorígena, una evolución lentamente progresiva y un pronóstico significativamente mejor que los pacientes con enfermedad de Parkinson rigidoacínética. De hecho, los estudios más recientes ya buscan dilucidar qué fenotipo clínico de temblor esencial puede predecir una conversión parkinsoniana en los siguientes años. Sin embargo, existen muchos interrogantes sin resolver sobre la existencia de este síndrome, y no existe, hoy en día, ninguna base genética o fisiopatológica sobre la que sustentarse. Numerosos estudios adicionales son necesarios para esclarecer la posible existencia de este síndrome y, en ese caso, analizar cuáles son los factores epidemiológicos y clínicos que predicen una conversión de temblor esencial a enfermedad de Parkinson, así como caracterizar su base fisiopatológica subyacente.

Bibliografía

- Benito-León J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 666-78.
- Benito-León J, Louis ED. Clinical update: diagnosis and treatment of essential tremor. *Lancet* 2007; 369: 1152-4.
- Benito-León J, Louis ED. Update on essential tremor. *Minerva Med* 2011; 102: 417-39.
- Bermejo-Pareja F. La difícil localización cerebral de las enfermedades de circuitos funcionales: el temblor esencial. *Rev Neurol* 2010; 50: 1-2.
- Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25: 534-41.
- Benito-León J. Essential tremor: one of the most common neurodegenerative diseases? *Neuroepidemiology* 2011; 36: 77-8.
- Benito-León J. How common is essential tremor? *Neuroepidemiology* 2009; 32: 215-6.
- 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.
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Louis ED, Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2005; 64: 1721-5.
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM, et al. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18: 267-74.
- 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.
- Morales JM, Bermejo FP, Benito-León J, Rivera-Navarro J, Trincado R, Gabriel SR, et al. 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.
- Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega QS, 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.
- 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.
- 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.
- Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991; 41: 234-8.
- Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol* 2006; 63: 1100-4.
- Chaudhuri KR, Buxton-Thomas M, Dhawan V, Peng R, Meilak C, Brooks DJ. Long duration asymmetrical postural tremor is likely to predict development of Parkinson's disease and not essential tremor: clinical follow up study of 13 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 115-7.
- Geraghty JJ, Jankovic J, Zetuský WJ. Association between essential tremor and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1985; 17: 329-33.
- 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.
- Tan EK, Lee SS, Fook-Chong S, Lum SY. Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 993-7.
- Fekete R, Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 391-8.
- Louis ED, Frucht SJ. Prevalence of essential tremor in patients with Parkinson's disease vs. Parkinson-plus syndromes. *Mov Disord* 2007; 22: 1402-7.
- Rocca WA, Bower JH, Ahlskog JE, Elbaz A, Grossardt BR, McDonnell SK, et al. Increased risk of essential tremor in first-degree relatives of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1607-14.
- Spanaki C, Plaitakis A. Essential tremor in Parkinson's disease kindreds from a population of similar genetic background. *Mov Disord* 2009; 24: 1662-8.
- Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 67-76.
- Minen MT, Louis ED. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients. *Mov Disord* 2008; 23: 1602-5.
- Deng H, Le W, Davidson AL, Xie W, Jankovic J. The LRRK2 I2012T, G2019S and I2020T mutations are not common in patients with essential tremor. *Neurosci Lett* 2006; 407: 97-100.
- Pigullo S, De Luca A, Barone P, Marchese R, Bellone E, Colosimo A, et al. Mutational analysis of parkin gene by denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC) in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 357-62.
- Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000; 342: 1560-7.
- Skipper L, Shen H, Chua E, Bonnard C, Kolatkar P, Tan LC, et al. Analysis of LRRK2 functional domains in nondominant Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1319-21.
- Vilariño-Güell C, Ross OA, Wider C, Jasinska-Myga B, Cobb SA, Soto-Ortolaza AI, et al. LINGO1 rs9652490 is associated with essential tremor and Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 109-11.
- Inoue H, Lin L, Lee X, Shao Z, Mendes S, Snodgrass-Belt P, et al. Inhibition of the leucine-rich repeat protein LINGO-1 enhances survival, structure, and function of dopaminergic neurons in Parkinson's disease models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 14430-5.

34. Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, Gustafsson O, Gudjonsdottir IH, Jonsdottir GA, et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet* 2009; 41: 277-9.
35. Haubenberger D, Hotzy C, Pirker W, Katzenschlager R, Brucke T, Zimprich F, et al. Role of LINGO1 polymorphisms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 2404-7.
36. Bialecka M, Kurzawski M, Tan EK, Drodzdzik M. Analysis of LINGO1 (rs9652490) polymorphism in sporadic Parkinson's disease in a Polish population, and a meta-analysis. *Neurosci Lett* 2010; 472: 53-5.
37. Zimmermann R, Deuschl G, Hornig A, Schulte-Monting J, Fuchs G, Lucking CH. Tremors in Parkinson's disease: symptom analysis and rating. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17: 303-14.
38. Koller WC, Vetere-Overfield B, Barter R. Tremors in early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 293-7.
39. Thenganatt MA, Louis ED. Distinguishing essential tremor from Parkinson's disease: bedside tests and laboratory evaluations. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 687-96.
40. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol* 2003; 60: 405-10.
41. Louis ED, Asabere N, Agnew A, Moskowitz CB, Lawton A, Cortes E, et al. Rest tremor in advanced essential tremor: a post-mortem study of nine cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 261-5.
42. Uchida K, Hirayama M, Yamashita F, Hori N, Nakamura T, Sobue G. Tremor is attenuated during walking in essential tremor with resting tremor but not parkinsonian tremor. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 1224-8.
43. Louis ED, Ford B, Frucht S. Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community-based study in northern Manhattan. *Mov Disord* 2003; 18: 432-6.
44. Hardesty DE, Maraganore DM, Matsumoto JY, Louis ED. Increased risk of head tremor in women with essential tremor: longitudinal data from the Rochester Epidemiology Project. *Mov Disord* 2004; 19: 529-33.
45. Agnew A, Frucht SJ, Louis ED. Supine head tremor: a clinical comparison of essential tremor and spasmodic torticollis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 179-81.
46. Duval C, Sadikot AF, Panisset M. Bradykinesia in patients with essential tremor. *Brain Res* 2006; 1115: 213-6.
47. Jiménez-Jiménez FJ, Rubio L, Alonso-Navarro H, Calleja M, Pilo-de-la-Fuente B, Plaza-Nieto JF, et al. Impairment of rapid repetitive finger movements and visual reaction time in patients with essential tremor. *Eur J Neurol* 2010; 17: 152-9.
48. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 368-76.
49. Benito-León J. Essential tremor: from a monosymptomatic disorder to a more complex entity. *Neuroepidemiology* 2008; 31: 191-2.
50. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001; 124: 2278-86.
51. 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.
52. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 69-74.
53. Louis ED, Benito-León J, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Cognitive and motor functional activity in non-demented community-dwelling essential tremor cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 997-1001.
54. Louis ED, Benito-León J, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1291-7.
55. Labiano-Fontcuberta A, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Neuropsychiatric disturbances in essential tremor. *Med Clin (Barc)* 2012; 138: 171-6.
56. 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.
57. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-León J, Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. *Mov Disord* 2007; 22: 1573-80.
58. Chatterjee A, Jurewicz EC, Applegate LM, Louis ED. Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 958-61.
59. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain 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.
60. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 213-7.
61. Gerbin M, Viner AS, Louis ED. Sleep in essential tremor: a comparison with normal controls and Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 279-84.
62. Louis ED. Essential tremor as a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Sci* 2010; 289: 144-8.
63. Shah M, Muhammed N, Findley LJ, Hawkes CH. Olfactory tests in the diagnosis of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 563-8.
64. Damian A, Adler CH, Hentz JG, Shill HA, Caviness JN, Sabbagh MN, et al. Autonomic function, as self-reported on the SCOPA-autonomic questionnaire, is normal in essential tremor but not in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; Jul 6. [Epub ahead of print].
65. Gerasimou GP, Aggelopoulou TC, Costa DC, Gotzamani-Psarrakou A. Molecular imaging (SPECT and PET) in the evaluation of patients with movement disorders. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2006; 9: 147-53.
66. Benamer HT, Oertel WH, Patterson J, Hadley DM, Pogarell O, Hoffken H, et al. Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: part 1. Baseline and 3-month observations. *Mov Disord* 2003; 18: 977-84.
67. Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, Cordivari C, Hooker J, Dickson J, et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Mov Disord* 2007; 22: 2210-5.
68. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Boojj J, De Bruin K, Van Royen E, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000; 15: 503-10.
69. Coria F, Giménez-García M, Samaranch L, Mora FJ, Sampol-Bas C, Pastor P. Nigrostriatal dopaminergic function in subjects with isolated action tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 49-53.
70. Isaias IU, Canesi M, Benti R, Gerundini P, Cilia R, Pezzoli G, et al. Striatal dopamine transporter abnormalities in patients with essential tremor. *Nucl Med Commun* 2008; 29: 349-53.
71. Asenbaum S, Pirker W, Angelberger P, Bencsits G, Pruckmayer M, Brucke T. [123I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1998; 105: 1213-28.
72. Gerasimou G, Costa DC, Papanastasiou E, Bostanjiopoulou S, Arnaoutoglou M, Moralidis E, et al. SPECT study with I-123-ioflupane (DaTSCAN) in patients with essential tremor. Is there any correlation with Parkinson's disease? *Ann Nucl Med* 2012; 26: 337-44.
73. Antonini A, Isaias IU. Imaging evidence supports a link between essential tremor and Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 93-4.
74. Isaias IU, Marotta G, Hirano S, Canesi M, Benti R, Righini A, et al. Imaging essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25: 679-86.

75. Benito-León J, Álvarez-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.
76. Nicoletti G, Manners D, Novellino F, Condino F, Malucelli E, Barbiroli B, et al. Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor. *Neurology* 2010; 74: 988-94.
77. Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 2001; 56: 13-7.
78. Budisic M, Trkanjec Z, Bosnjak J, Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Demarin V. Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography. *Acta Neurol Scand* 2009; 119: 17-21.
79. 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.
80. Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS, Ross GW, Lyons KE, Pahwa R. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 1756-9.
81. 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.
82. Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG, Thompson PD, Findley LJ, Frackowiak RS, et al. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol* 1993; 34: 82-90.
83. 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.
84. Louis ED. Temblor esencial: ¿un trastorno de degeneración cerebelosa? *Rev Neurol* 2010; 50: 47-9.
85. Bermejo-Pareja F, Benito-León J. Essential tremor is a neurodegenerative disease. *Med Clin (Barc)* 2010; 135: 626-7 [author reply 627].
86. Villarejo A, Benito-León J, Trincado R, Posada IJ, Puertas-Martin V, Boix R, et al. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study. *J Alzheimers Dis* 2011; 26: 543-51.
87. Posada IJ, Benito-León J, Louis ED, Trincado R, Villarejo A, Medrano MJ, et al. Mortality from Parkinson's disease: a population-based prospective study (NEDICES). *Mov Disord* 2011; 26: 2522-9.
88. Louis ED, Benito-León J, Ottman R, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain Study Group. A population-based study of mortality in essential tremor. *Neurology* 2007; 69: 1982-9.
89. 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.
90. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Philadelphia Geriatric Morale Scale in essential tremor: a population-based study in three Spanish communities. *Mov Disord* 2008; 23: 1435-40.

Essential tremor and Parkinson's disease: are they associated?

Introduction. There is now growing evidence that essential tremor and Parkinson's disease are related.

Aim. To present the main findings from epidemiologic, genetic, clinical, imaging and pathologic studies, contrasting evidences for and against an association between essential tremor and Parkinson's disease.

Development. We include a complete update of the latest findings regarding the overlap between these two disorders. There is current evidence that a history of essential tremor may herald the onset of Parkinson's disease in a subset of patients. Furthermore, the fact that the risk of essential tremor is significantly increased in relatives of patients with Parkinson's disease suggests the possibility that both conditions are genetically related, probably sharing common hereditary predisposition. Dopaminergic deficit among essential tremor patients in functional imaging studies and recent pathological studies describing Lewy bodies in some essential tremor patients, support further evidence for an overlap between both conditions, at least in a subset of patients.

Conclusion. The convergence of all the reviewed data suggests the possible existence of a mixed essential tremor-Parkinson's disease phenotype in some patients. However, further studies are needed to better understand this phenotype.

Key words. Cerebellum. Dopamine transporter. Essential tremor. Lewy bodies. Neurodegeneration. Parkinson's disease. Postural tremor. Rest tremor.